

Totalsynthese der Mansouramycine A-E aus Streptomyces sp. und Rhodium-katalysierte 1,2-Additionen an cyclische Enone

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

vorgelegt von

Johannes Beerlink

aus Nordhorn

Göttingen 2008

D7

Referent: Prof. Dr. A. de Meijere

Korreferent: Prof. Dr. H. Laatsch

Tag der mündlichen Prüfung: 14.10.2008

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit vom Januar 2005 bis November 2008 am Institut für Organische und Biomolekulare Chemie der Georg-August-Universität Göttingen und am Fachbereich Chemie der Philipps-Universität Marburg angefertigt.

Meinen Lehrern, Herrn Prof. Dr. P. von Zezschwitz und Herrn Prof. Dr. A. de Meijere danke ich herzlich für die interessante Aufgabenstellung, die hilfreichen Diskussionen sowie für die während der Arbeit erwiesene Unterstützung.

A. EINLEITUNG	3
I. Von der Entdeckung eines Naturstoffs bis zu seiner Totalsynthese	3
II. Die Naturstoffe Mansouramycin A-E aus <i>Streptomyces</i> sp.	7
III. Rhodium-katalysierte 1,2-Additionen an cyclische Enone	15
IV. Aufgabenstellung	26
B. HAUPTTEIL	27
I. HAUPTTEIL: TOTALSYNTHESE DES METABOLITEN MANSOURAMYCIN	27
I.1. Retrosynthetische Analyse der Mansouramycine	27
I.2. Vorarbeiten zur Totalsynthese der Mansouramycine	31
I.2.1. Entwicklung des allgemeinen Zugangs anhand der Darstellung des Caulibugulons A	31
I.3. Arbeiten zur Totalsynthese der Mansouramycine	36
I.3.1. Darstellung des Mansouramycins A	36
I.3.2. Darstellung des Mansouramycins B	42
I.3.3. Darstellung des Mansouramycins C	44
I.3.4. Darstellung des Mansouramycins D	45
I.3.5. Auf dem Weg zum Mansouramycin E	54
II. HAUPTTEIL: RHODIUM-KATALYSIERTE 1,2-ADDITIONEN AN CYCLISCHE ENONE	62
II.1. Aluminiumorganyle in der enantioselektiven 1,2-Addition	62
II.2. Rhodium-katalysierte 1,2-Additionen an acyclische C=O-Doppelbindungen	65
II.3. Versuche zur Rhodium-katalysierten 1,2-Addition an acyclische Trifluormethylarylketone	68
II.4. Rhodium-katalysierte 1,2-Additionen an cyclische Enone mit DABAl•Me ₃	72
II.5. Rhodium-katalysierte 1,2-Additionen an cyclische En-1,4-dione	73
II.5.1. Darstellung von 1,4-Dioxaspiro[4.5]dec-6-en-8-on	75
II.5.2. Umsetzungen von 1,4-Dioxaspiro[4.5]dec-6-en-8-on (197)	80
II.5.3. Darstellung von 1,4-Dioxaspiro[4.4]non-6-en-8-on (218)	93
II.5.4. Umsetzungen mit 1,4-Dioxaspiro[4.4]non-6-en-8-on (218)	93
II.5.5. Darstellung von 1,4-Dioxaspiro[4.6]undec-6-en-8-on (225)	97
II.5.6. Umsetzungen mit 1,4-Dioxaspiro[4.6]undec-6-en-8-on (225)	97
C. EXPERIMENTELLER TEIL	99
I. ALLGEMEINES:	99
II. ARBEITSVORSCHRIFTEN HAUPTTEIL I – ARBEITEN ZUR TOTALSYNTHESE DER MANSOURAMYCINE	101
II.1 Allgemeine Arbeitsvorschriften	101

II.2. Darstellung des Caulibugulons A	103
II.2.2 Darstellung von Derivaten des Caulibugulon A	106
II.3 Darstellung des Mansouramycins A	107
II.4 Darstellung des Mansouramycins B	112
II.2.1 Darstellung von Derivaten des Mansouramycins B	115
II.5 Darstellung des Mansouramycins C	116
II.6. Darstellung des Mansouramycin D	116
II.6.1. Umsetzungen mit Mansouramycin B	116
II.6.2. Darstellung über den Nitroether	117
II.6.3. Darstellung von Derivaten des Mansouramycins D	126
II.7 Auf dem Weg zum Mansouramycin E	126
II.7.1 Reaktionsweg 1	126
II.7.1 Reaktionsweg 2	128
II.7.2 Reaktionsweg 3	130
III. ARBEITSVORSCHRIFTEN HAUPTTEIL II – RHODIUM-KATALYSIERTE 1,2-ADDITIONEN	133
III.1. Additionen an acyclische Arylketone	133
III.1.1. Darstellung des [Rh(cod)OMe] ₂ -Katalysatorkomplexes	133
III.1.2. Umsetzungen von Arylketonen	133
III.1.3. Umsetzungen von Arylaldehyden	137
III.2. 1,2-Additionen an cyclische Enone	137
III.2.1. Weiterführende Arbeiten an Cyclohexenon (49b)	137
III.2.2 Arbeiten an cyclischen En-1,4-dionen	138
III.2.3. 1,2-Additionen von Lithiumorganylen an 4-Hydroxy-4-methylcyclohex-2-enon (191)	156
D. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	158
D. ZUSAMMENFASSUNG	159
E. LITERATURVERZEICHNIS	163
F. Spektrenanhang	

A. Einleitung

I. Von der Entdeckung eines Naturstoffs bis zu seiner Totalsynthese

Schon in frühester Zeit waren die Menschen bemüht, sich die Heilkräfte der Natur zu Nutzen zu machen. So gab es bereits vor über 5000 Jahren verschiedene Indianerstämme und Naturvölker, die bei der Behandlung ihrer Kranken eine Vielzahl von Heilmitteln aus Flora und Fauna einsetzten. Auch die Chinesen sind für ihr reiches Wissen über die Fähigkeiten der Natur bekannt, das zu einer großen Bibliothek an natürlichen Heilmitteln führte. In Europa war es der Römer Gaius Plinius Secundus, der mit seiner Enzyklopädie *Naturalis historiae* 79 n. Chr. als Erster ein 37 Bücher umfassendes Werk über die Naturwissenschaften und speziell über die heilenden Mittel aus dem Tier- und Pflanzenreich verfasste.

Mit fortschreitender Zeit reichte den Menschen aber nicht mehr allein der Einsatz der Naturheilmittel aus, sie wollten auch ihre Wirkungsweise verstehen. Somit mussten Verfahren zur Isolierung und Untersuchung der natürlichen Quellen entwickelt werden, wobei hier erst in den letzten zwei Jahrhunderten entscheidende Fortschritte gemacht wurden. Die Entwicklung der modernen Naturwissenschaften ermöglichte es in jüngster Zeit, über aufwendige Trennmethoden und Analyseverfahren nähere Einblicke in die Wirkungsprinzipien der Naturstoffe zu erhalten. Um diese Prinzipien jedoch vollständig zu verstehen und den Geheimnissen der Natur auf die Spur zu kommen, bedarf es weiterhin eines großen Einsatzes der Forscher. Albert Einstein, einer der größten bekannten Naturwissenschaftler des letzten Jahrhunderts, sagte einmal:

„Meine wissenschaftliche Arbeit wird durch ein unwiderstehliches Verlangen vorangetrieben, die Geheimnisse der Natur zu verstehen, und durch sonst nichts.“

(Albert Einstein, 1879 – 1955)

Diese Geheimnisse sind der Schlüssel zum Verständnis des Lebens und somit auch der physiologischen und biochemischen Abläufe im menschlichen Körper; sie zu entschlüsseln ist ein wichtiges Ziel der Forschung. Die biologische Vielfalt in der Natur und ihr Angebot an unzähligen Wirkstoffen ist dabei der Grund, warum sie auch heute noch die wichtigste Quelle für Heilmittel darstellt.^[1] So konnten viele unserer Arzneimittel, wie Antibiotika und

Cytostatika, aber auch Opiate oder Digitalisglykoside, aus natürlichen Quellen gewonnen werden.

Ein bekanntes Beispiel für die Entdeckung potenter Antibiotika ist, neben den von Sir Alexander Fleming aus dem Schimmelpilz *Penicillium notatum* gewonnenen Penicillinen, auch die Gruppe der Aminoglykoside. Diese zählen zu den Oligosaccharid-Antibiotika und wirken stark bakterizid durch Hemmung der Proteinbiosynthese, indem sie an die 30 S-Untereinheit der Ribosomen ankuppeln und so Ablesefehler der *m*-RNA verursachen. Hierdurch werden fehlerhafte „non-sense“-Proteine gebildet, deren Funktion beeinträchtigt oder verändert ist. Sie werden dann in die Zytoplasmamembran des Bakteriums eingebaut, was zur Lyse des Erregers führt.^[2]

1944 entdeckten Wakersman et al. mit dem Streptomycin das erste Aminoglykosid-Antibiotikum (Abb. 1).^[3] Streptomycin zeigt ein für diese Antibiotikagruppe typisches Verhalten, wobei es vor allem Gram-negative Erreger durch Störung der Translation schädigt. Es wird z.B. in der Tuberkulose- oder Streptokokkentherapie eingesetzt. Waksman et al. isolierten es aus dem Streptomycetenstamm *Streptomyces griseus*; für die Entdeckung erhielt er 1952 den Nobelpreis für Medizin.

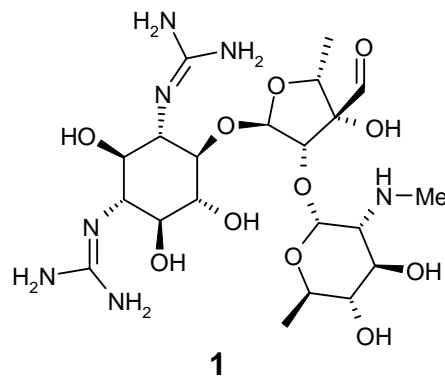


Abb. 1: Streptomycin A 1

Die Streptomyceten gehören zur Familie der Gram-positiven Actinomyceten und sind vor allem in Böden weit verbreitet. Ihre Fähigkeit, eine fast unübersehbare Fülle an Sekundärmetaboliten zu bilden, macht sie zu einem sehr interessanten Target für die wissenschaftliche Forschung. Denn von etwa 6000 bekannten Antibiotika werden 4000 allein von Streptomyceten produziert; Beispiele sind neben dem Streptomycin etwa das Erythromycin oder Tetrazyklin (Abb. 2), ein Breitbandantibiotikum gegen viele bakterielle

Infektionen wie die Akne. Neben Antibiotika werden auch eine Vielzahl weiterer Wirksubstanzen wie Cytotoxine, Immunsuppressiva, antivirale Stoffe, Fungizide und Herbizide produziert.^[4] So stammen auch viele moderne Cytostatika von Streptomycetenstämmen her, die in der Krebstherapie Anwendung finden.

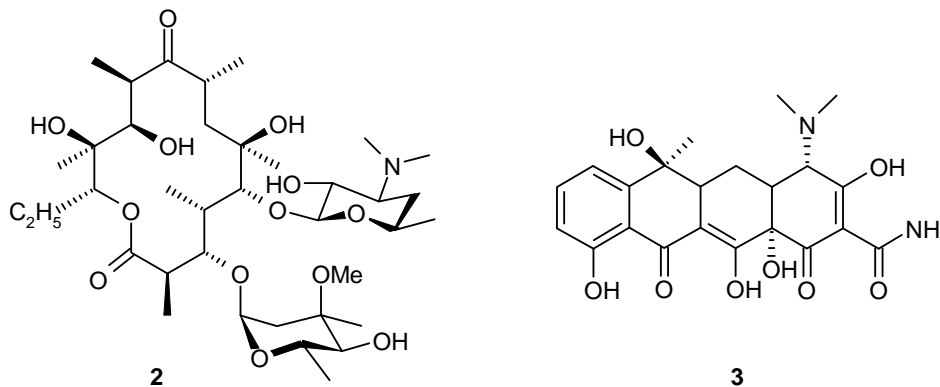
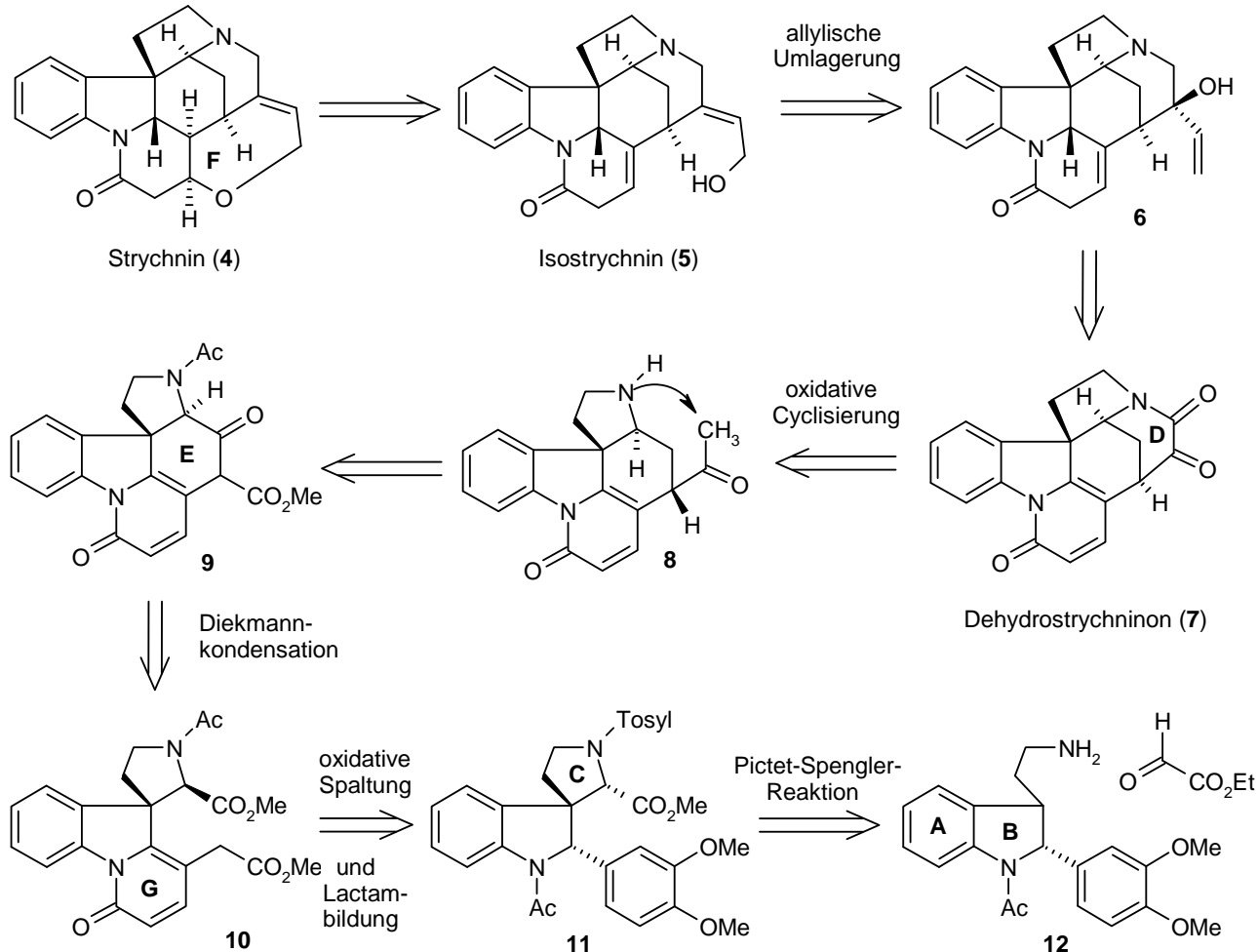


Abb. 2: Erythromycin A (2), Tetrazyklin (3)

Wie die meisten Naturstoffproduzenten können auch Streptomyceten die Wirkstoffe nicht in großen Mengen liefern; sie fallen oft nur in Spuren an, weshalb sie im Labor durch Fermentation angereichert werden müssen. Neben der Wirkung eines Naturstoffs ist aber seine Verfügbarkeit ein wichtiges Kriterium, denn bei einem begrenzten Zugang kann dieser nicht in der Medizin als Medikament eingesetzt werden. Daher kann allein die Isolierung von Wirkstoffen den großen Bedarf an Medikamenten oftmals nicht befriedigen; es müssen synthetische Wege gefunden werden, um einen Zugang zu großen Mengen zu erhalten. Hierbei spielt die Totalsynthese eine entscheidende Rolle. Mittels Verfahren der organischen Chemie können bei der Naturstoffsynthese Wirkstoffmoleküle durch den systematischen Nachbau der Zielstruktur hergestellt werden. Hierbei besteht zudem die Möglichkeit des Zugangs zu Derivaten eines Wirkstoffs, die häufig eine wesentlich höhere Wirksamkeit aufweisen als der eigentliche Naturstoff.^[5] Diese Variationsmöglichkeit macht die Synthese sowohl in der universitären Forschung als auch in der industriellen Produktion von Arzneimitteln zu einem unerlässlichen Werkzeug. Einer der erfolgreichsten Totalsynthetiker des letzten Jahrhunderts war Robert B. Woodward. Er konnte viele Naturstoffe wie u. a. das Cortison, verschiedene Alkaloide, aber auch Vitamin B₁₂ oder Chlorophyll synthetisieren. Für diese Arbeiten erhielt er 1965 den Nobelpreis für Chemie. Als Beispiel für eine Totalsynthese sei hier das Retrosyntheschema seiner Strychninsynthese gezeigt (Schema 1).^[6]

Schon damals war bekannt, dass sich Strychnin aus Isostrychnin durch Umsetzung mit einer Base herstellen lässt. Daher wurde dieses für den ersten Retrosyntheseschritt bei der Generierung von Ring **F** gewählt. Dehydrostrychninon **7** erschien hierbei als ein geeigneter Vorläufer, welcher in zwei entscheidenden Transformationen umgesetzt werden sollte: Zum Einen war dies die Einführung der Hydroxyethyliden-Seitenkette nach Reduktion des



Schema 1: Strychnin-Retrosyntheseschema nach Woodward et al.

α -Pyridon-Rings, zum Anderen die anschließende Addition zum Strychnin **4**. Der Ringschluss zu Ring **D** wurde über eine oxidative Cyclisierung des Ketons **8** geplant, welches aus dem β -Ketoester **9** erhalten werden sollte. Der Abbau des Rings **E** durch eine *retro*-Dieckmann-Kondensation würde dann zum Diester **10** führen, welcher wiederum aus **11** durch selektive oxidative Spaltung der Veratryl-Gruppe und anschließender Cyclisierung erhalten werden könnte. Schließlich sollte der Abbau des Intermediates **11** durch eine *retro*-Pictet-Spengler-Reaktion (Bildung von Ring **C**) zum 2-Veratryltryptamin **12** und zu Ethylglyoxylat führen. **12**

könnte über eine Fischer-Indol-Synthese dargestellt werden, was hier aber nicht weiter erläutert werden soll.

Seit 1965 konnten in der Totalsynthese viele Fortschritte verzeichnet werden. Während Woodward et al. das Strychnin in einer 28-stufigen Synthese mit einer Gesamtausbeute von $6 \times 10^{-5}\%$ darstellten, konnten die Gruppen von Magnus, Overmann, Kuehn und Rawel dieses in weniger Syntheseschritten und in 10^3 - bis 10^4 -fach höherer Gesamtausbeute herstellen. So waren Rawel et al. in der Lage, über eine intramolekulare Diels-Alder-Cycloaddition zum ABCE-Ringsystem und anschließendem Schluss des D-Rings über eine stereoselektive intramolekulare Heck-Reaktion das Strychnin in 15 Stufen und einer Gesamtausbeute von 10% herzustellen.

Einen weiteren Vorteil der Totalsynthese stellt, zusätzlich zur Bereitstellung größerer Mengen an Material, die Möglichkeit der Strukturaufklärung organischer Moleküle dar. So kann bei vielen isolierten Verbindungen zwar eine recht genaue Abschätzung der Konstitution oder auch der Konfiguration gemacht werden, deren exakte Bestimmung ist bisher aber häufig nur durch den synthetischen Nachbau möglich, auch wenn neueste analytische Verfahren der NMR-Spektroskopie und Röntgen-Kristallstrukturanalyse eine große Hilfe sind. Durch Einbaustudien mit isotopenmarkierten Substraten in Fütterungsexperimenten können zudem Rückschlüsse auf die Biosynthese eines Naturstoffs und damit die biochemischen Zusammenhänge im Produzenten gezogen werden. Somit ist die Naturstoffsynthese für den Chemiker ein unerlässliches Werkzeug, und erst sie ermöglicht den Zugang zu vielen Arzneimitteln und neuen synthetischen Verfahren.

II. Die Naturstoffe Mansouramycin A-E aus *Streptomyces* sp.

Die von der Arbeitsgruppe Laatsch an der Georg-August-Universität Göttingen isolierten Mansouramycine stammen wie viele Naturstoffe aus einem Streptomycetenstamm (s. o.), in diesem Fall *Streptomyces* sp. Isolat Mei37. aus dem Wattenmeer der deutschen Nordseeküste. Nach der Fermentation konnten durch Aufreinigung mittels Säulenchromatographie und präparativer HPLC fünf Verbindungen isoliert werden, die in keiner der bekannten Datenbanken verzeichnet waren. Die Strukturaufklärung erfolgte durch NMR-Spektroskopie und hochauflösende Massenspektrometrie und deutete auf Isochinolindion-Derivate hin, welche als Mansouramycine A-E (**13-17**) bezeichnet wurden (Abb. 3). Allerdings konnte

selbst mittels HMBC- und HMQC-Spektren nicht eindeutig geklärt werden, ob sich die *N*-Methylaminofunktion der Zielverbindungen an C-6 oder C-7 befindet. Zudem wurden nach Fermentation nur wenige Milligramm der jeweiligen Derivate gewonnen, weshalb nicht alle gewünschten biologischen Aktivitätstests durchgeführt werden konnten.

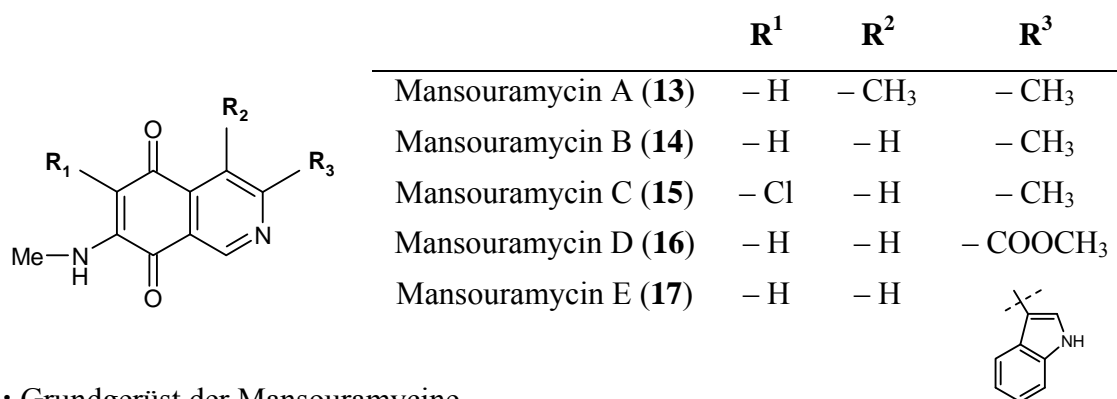


Abb. 3: Grundgerüst der Mansouramycine.

Zunächst soll auf die bereits erfolgten Untersuchungen der Mansouramycine eingegangen werden. Ein erster Agar-Diffusionstest des Mansouramycins A (**13**) im AK Laatsch zeigte eine moderate Aktivität gegen *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis* und *Escherichia coli*. Bei der Untersuchung von *Chlorella vulgaris*, *Chlorella sorokiniana* und *Scenedesmus subspicatus* konnte dagegen eine große Aktivität, vergleichbar mit dem Standard Quinisol, mit Hemmhöfen von ca. 22 mm festgestellt werden; die anderen Derivate lieferten ähnliche Ergebnisse. Weitere Tests zur biologischen Aktivität wurden durch die Firma Oncotest GmbH durchgeführt; hier wurde die Cytotoxizität der Mansourmycine A-D (**13-16**) an 36 menschlichen Tumorzelllinien überprüft. Einige ausgewählte Ergebnisse unterschiedlicher Tumorarten sind in Tabelle 1 aufgeführt, die vollständige Übersicht befindet sich im Anhang dieser Arbeit.

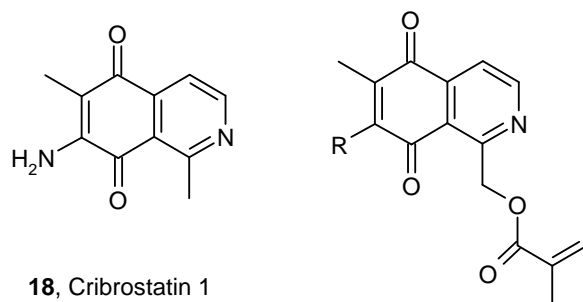
Tumortyp	Zellline	IC ₅₀ [μM]			
		13	14	15	16
Blase	BXF T24	12.58	0.61	n.b. ^[a]	0.008
Glioblastom	CNXF SF268	14.41	1.8	n.b.	0.008
Kolon	CXF HT29	4.63	1.98	n.b.	0.146
Magen	GXF 251L	31.9	3.6	1.75	0.167
Kopf & Nacken	HNXF 536L	0.71	0.38	n.b.	0.146

Lunge	LXF 529L	12.42	4.88	1.54	0.089
	LXF 629L	4.1	1.18	1.23	0.016
Brust	MAXF MCF7	2.34	1.11	n.b.	0.012
Melanom	MEXF 276L	2.44	0.35	0.36	0.008
Eierstock	OVXF 1619L	13.15	4.01	n.b.	0.045
Pankreas	PAXF 1657L	26.03	4.93	1.81	0.061
Prostata	PRXF PC3M	32.56	6.04	3.23	0.215
Mesotheliom	PXF 1752L	46.3	6.02	5.19	0.13
Niere	RXF 944L	18.1	5.43	n.b.	0.02
Uterus	UXF 1138L	18.02	2.23	1.68	0.012
Ø von 36		13.44	3.49	2.7	0.089
Selektivität ^[b]		6/36	6/36	1/18	10/36

Tabelle 1: Cytotoxische Aktivität der Mansouramycine A-D (**13-16**) gegen verschiedene Tumorzelllinien in einer Einschicht-Proliferationsuntersuchung. [a] n.b.: nicht bestimmt, [b] ($IC_{50} < \frac{1}{2}$ durchschnittlichen IC_{50} -Wert/36).

In Tabelle 1 ist zu sehen, dass das Mansouramycin D (**16**) mit einem durchschnittlichen IC_{50} -Wert von 0.089 μ M die höchste Aktivität aufweist, es wirkt u. a. gegen Blasenkrebs, Glioblastome und Lungenkrebs; darauf folgen **15** (2.7 μ M), **14** (3.49 μ M) und **13** (13.44 μ M). Neben der Aktivität gegen Tumorzellen ist aber auch die Selektivität ein ausschlaggebender Faktor. Ein Naturstoff, der gegen zu viele Zelllinien aktiv ist, kann nicht in einem biologischen System als Medikament eingesetzt werden, da seine Wirkung dann unspezifisch und zumeist toxisch ist. Eine hohe Selektivität bei 10 der 36 getesteten Tumorzelllinien konnte bei **16** beobachtet werden. **13** und **14** zeigten bei 6 von 36 Linien eine gute Selektivität während **15** nur bei 1 von 18 Linien selektiv wirkte (Tabelle 1). Aus diesen Resultaten können auch Rückschlüsse auf den Einfluss der funktionellen Gruppen am Isochinolindionsystem gezogen werden. Da sich **14** und **15** in ihrer Aktivität kaum unterscheiden, scheint der Chlor-Substituent an C-6 hierauf nur geringen Einfluss zu haben, während **15** aber eine geringere Selektivität aufweist. Die Variation der Substituenten an C-3 dagegen zeigt einen deutlichen Einfluss auf die Cytotoxizität, was durch die Methylester-Funktion bei **16** deutlich wird. Somit konnte das biologische Potential der Mansouramycine nachgewiesen werden. Für die genaue Strukturaufklärung und die Herstellung größerer Mengen an Testsubstanz schien nun eine Totalsynthese der Mansouramycine erforderlich.

Im Folgenden sollen ähnliche, bereits in der Literatur beschriebene Beispiele verschiedener Isochinolindion-Systeme erörtert werden, bei denen eine biologische Aktivität nachgewiesen werden konnte: So zeigen zum Beispiel die Cribrostatine oder das Renieron neben einer hohen Cytotoxizität sowohl antibakterielle als auch fungizidale Wirkungen (Abb. 4).^[7]



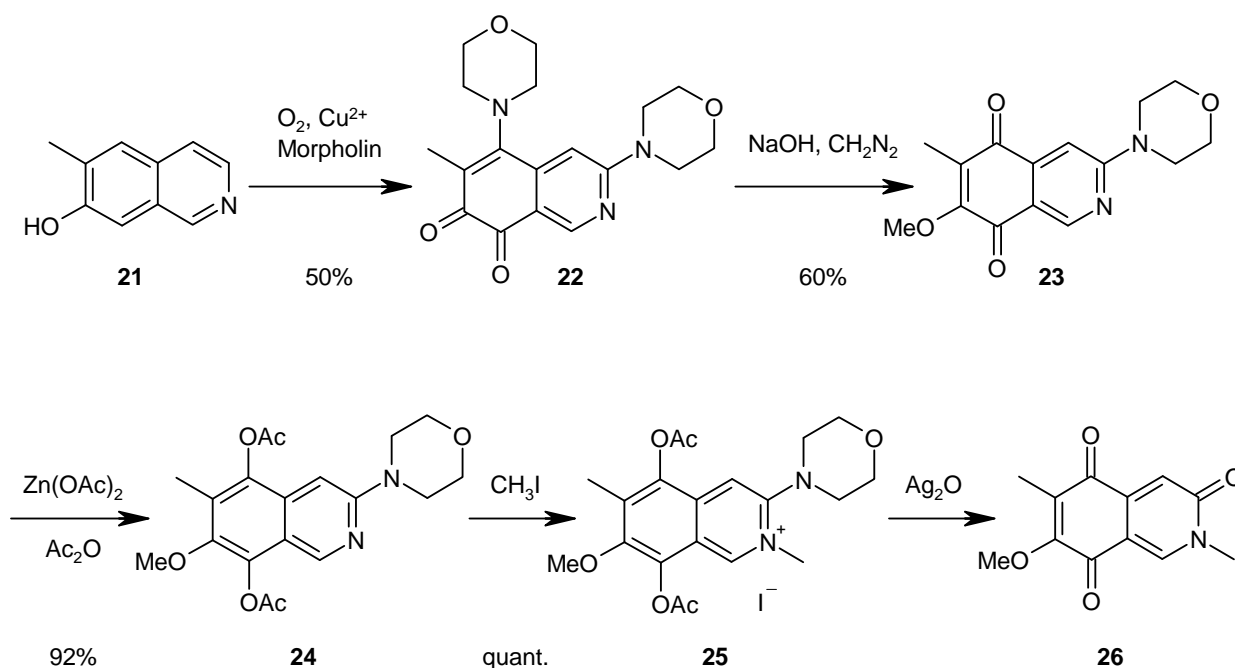
18, Cribrostatin 1

20, Cribrostatin 3: R = NH₂

21, Renieron: R = OCH₃

Abb. 4: Biologisch-aktive Naturstoffe mit einem Isochinolindion-Grundgerüst.

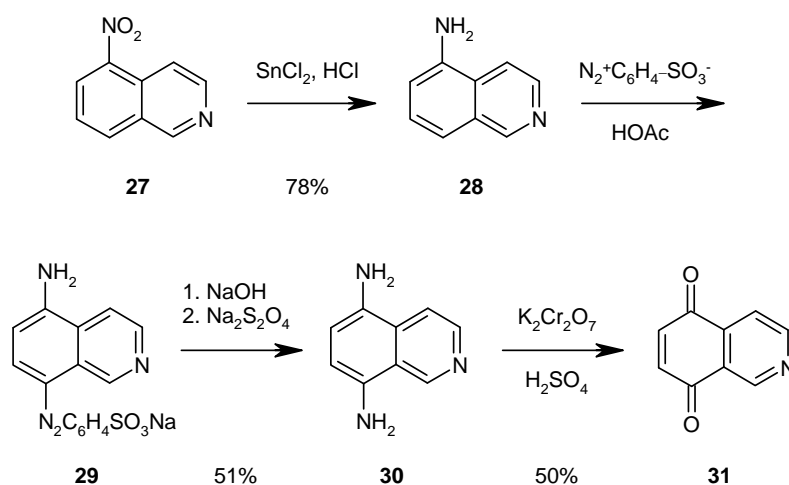
Fukumi et al. stellten eine Synthese für das aus einem *Streptomyces lavendulae*-Stamm gewonnene Mimosamycin **26** vor, welches ebenfalls ein cytotoxischer Naturstoff ist (Schema 2).^[8] Ausgehend vom 6-Methyl-7-isochinolinol (**21**), welches nach Jackson^[9] in einer 5-stufigen Synthese in 80% Ausbeute ausgehend von *m*-Methoxytolualdehyd hergestellt wurde, konnte nach einer Methode von Tsizin^[10] **22** in 50% Ausbeute gewonnen werden.



Schema 2: Darstellung von Mimosamycin **26** nach Fukumi.

Die anschließende Behandlung mit Natriumhydroxid und Diazomethan führte zum Vorläufer **23**. Da dieser nicht durch die üblichen Methylierungsmittel angegriffen werden konnte, wurde zunächst mit Zinkacetat und Acetanhydrid zum Acetat-geschützten Hydrochinon-Derivat **24** reduziert, welches sich leicht mit Methyljodid zu **25** methylieren ließ. Die Behandlung mit Silberoxid führte dann zum gewünschten Isochinolintrion Mimosamycin. Auf diese Weise konnten auch Isochinolindion-Derivate von **23** hergestellt werden, welche unterschiedliche sekundäre Amine an C-3 und verschiedene Substituenten an C-6 und C-7 tragen. Bei dieser Darstellungsmethode wird allerdings stets ein Stickstoff-Substituent an C-3 eingeführt und die C-4-Position kann nicht variiert werden, weshalb ein Einsatz bei der Synthese der Mansouramycine nicht sinnvoll erschien.

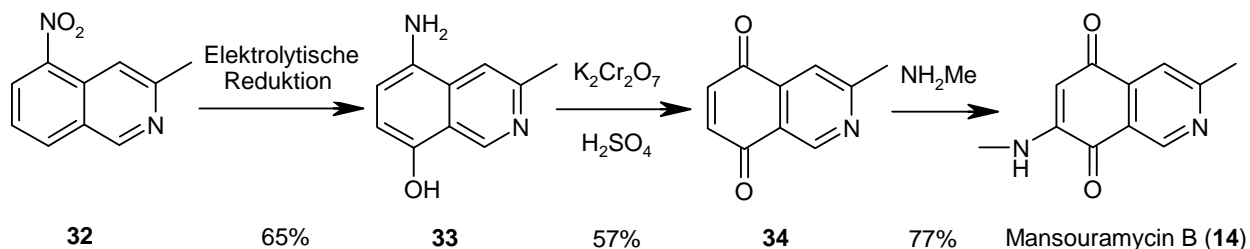
Joullie et al. berichteten bereits 1964 von einer Methode zur Darstellung von 5,8-Isochinolindion **31**.^[11] In einer 4-stufigen Synthese ausgehend von 5-Nitroisochinolin **27**, welches sie über eine Nitrierung von Isochinolin erhielten, konnte das Zielprodukt mit einer Gesamtausbeute von 20% gewonnen werden (Schema 3).



Schema 3: 5,8-Isochinolindion-Synthese nach Joullie et al.

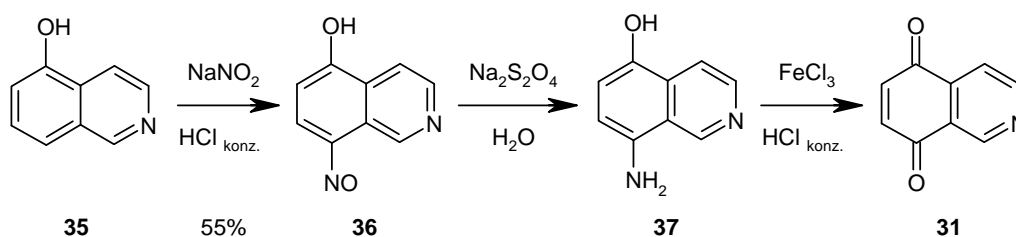
Zunächst wurde dabei die Nitrofunktion durch SnCl_2 in 2-molarer Salzsäure zum Amin **28** reduziert, welches dann mit Diazosulfanilsäure und anschließender Behandlung mit Natriumhydroxid und Natriumdithionit zum Diamin **30** umgesetzt wurde. Die nun folgende Oxidation mit Chrom(VI)oxid in Schwefelsäure lieferte das gewünschte 5,8-Isochinolindion. Joullie et al. konnten die Synthese 1969 noch weiter optimieren, indem sie ausgehend von 3-Methyl-5-nitroisochinolin (**32**) über eine elektrochemische Reduktion nach Gattermann^[12] 3-

Methyl-5-amino-8-hydroxyisochinolin (**33**) in 65% Ausbeute darstellten, welches dann, wie beschrieben, durch Chromoxid zum 3-Methylisochinolindion (**34**) in 57% Ausbeute umgesetzt wurde (Schema 4).^[13] Dadurch konnten sie die Gesamtausbeute auf 37% steigern.



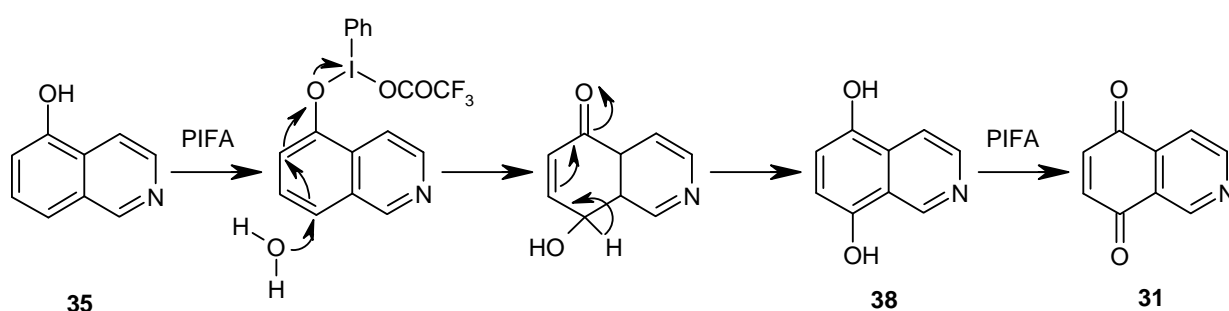
Schema 4: Optimierung der Isochinolindionsynthese durch Joullie et al.

Zudem untersuchten sie die oxidative Aminierung von **34** mit verschiedenen primären und sekundären Aminen und erhielten dabei in guten Ausbeuten mit einer hohen Regioselektivität die entsprechenden an C-7-substituierten Amino-5,8-isochinolindione; der Mechanismus soll später im Hauptteil dieser Arbeit erläutert werden. Auf diese Weise stellten sie bereits eine der Zielverbindungen dieser Arbeit, das Mansouramycin B (**14**), in 77% Ausbeute her. Allerdings bietet auch die Methode von Joullie et al. nicht die Möglichkeit, unterschiedliche funktionelle Gruppen an C-3 und C-4 einzuführen, weshalb die anderen Vertreter der Mansouramycine auf diesem Weg nicht dargestellt werden können. Gleiches gilt für eine Abwandlung der Synthese von Joullie et al. durch Anderson et al., welche **31** ausgehend vom kommerziell erhältlichen 5-Hydroxyisochinolin (**35**) herstellten.^[14] Dabei nitrosierten sie zunächst in *para*-Position mit Natriumnitrit in konzentrierter Salzsäure, reduzierten dann die Nitrofunktion mit Natriumdithionit zum Amin und oxidierten anschließend durch Eisen(III)chlorid zum Zielprodukt mit einer Gesamtausbeute von 13% über 3 Stufen (Schema 5).



Schema 5: 5,8-Isochinolindion-Synthese nach Anderson.

In Anbetracht der – verglichen mit Joullie et al. – geringeren Ausbeuten und ebenfalls fehlenden Möglichkeit der Variation von funktionellen Gruppen erschien auch Andersons Methode für die Mansouramycin-Synthese ungeeignet. Barret et al. berichteten von der Umsetzung des 5-Hydroxyisochinolins (**35**) mit Bistrifluoracetoxyiodbenzol (PIFA) in einer einstufigen Synthese zu **31** mit einer Ausbeute von 80%, was eine erhebliche Verbesserung dieser Reaktion darstellt; auch hier besteht keine Möglichkeit, die erforderlichen Substituenten einzuführen. Der Mechanismus der Reaktion ist in Schema 6 beschrieben.



Schema 6: Mechanismus der Oxidation durch Bistrifluoracetoxyiodbenzol (PIFA).

Eine weitere den Mansouramycinen strukturell sehr ähnliche Gruppe von 5,8-Isochinolindionen stellen die Caulibugulone A-F dar. Sie wurden vor Kurzem von Milanowski et al. aus dem marinen Moostierchen *Caulibugula intermis* isoliert und zeigen ein hohes cytostatisches Potenzial (Abb. 5).^[15]



- 39** Caulibugulon A: R = CH₃, X = H IC₅₀ = 0.34^a
40 Caulibugulon B: R = CH₃, X = Br IC₅₀ = 0.22^a
41 Caulibugulon C: R = CH₃, X = Cl IC₅₀ = 0.28^a
42 Caulibugulon D: R = CH₂CH₂OH, X = H IC₅₀ = 1.67^a

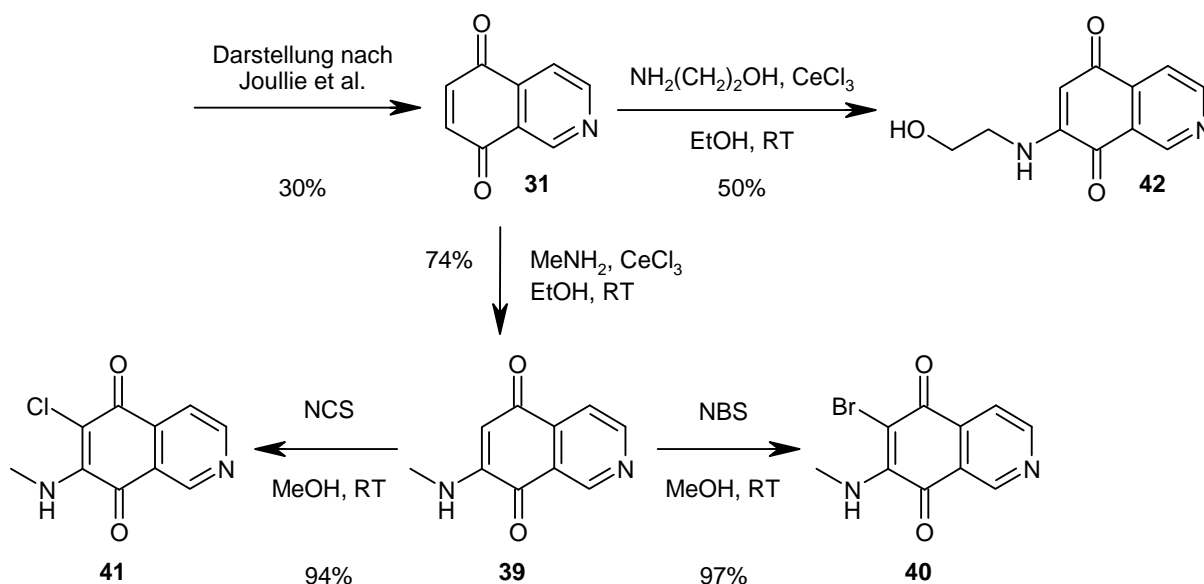
- 43** Caulibugulon E: R = H IC₅₀ = 0.03^a
44 Caulibugulon F: R = CH₂CH₂OH IC₅₀ = 0.1^a

Abb. 5: Caulibugulone A-F. [a] IC₅₀-Werte in µg/mL gegen IC-2^{WT}-Zelllinie von Mäusen.

Antiproliverative *in vitro* Tests an der aus Mäusen stammenden Zelllinie IC-2^{WT} ergaben IC₅₀-Werte zwischen 0.03 und 1.67 µg/mL. Kürzlich von Brison et al. veröffentlichte mechanistische Studien hierzu konnten zeigen, dass sowohl eine selektive Inhibition, als auch der Abbau von Cdc25-Proteinphosphatasen stattfinden, welche mitverantwortlich für den

Zellzyklus sind.^[16] Die menschlichen Gene Cdc25 A–C codieren drei Proteine und deren Derivate und sind in alle wichtigen Schritte des Wachstumsprozesses einer menschlichen Zelle eingebunden. Es wurde festgestellt, dass in verschiedenen menschlichen Tumorarten wie Brustkrebs, Prostatakrebs oder Leukämie eine erhöhte Konzentration an Cdc25-Phosphatasen herrscht. Weitere *in vitro*- und *in vivo*-Tests an menschlichen Zelllinien und an Mäusen deuten auf eine signifikante Verringerung der Aktivität der Cdc25-Phosphatasen und des Zellwachstums nach Gabe von verschiedenen Phosphatasehemmern hin. Sie greifen damit regulierend in den Prozess des Zellzyklus ein und verhindern das Zellwachstum.^[17]

Fast zeitgleich erschienen kurz nach der Veröffentlichung von Milanowski et al. zwei Synthesen der Caulibugulone. Zuerst konnten Alagille et al. die Derivate A-D (**39-42**) darstellen.^[18] Dafür stellten sie zunächst das 5,8-Isochinolindion auf der von Joullie et al. beschriebenen Route in 30% Gesamtausbeute her und setzten dies dann mit dem entsprechenden Amin und bei den Derivaten B **40** und C **41** zusätzlich mit *N*-Bromsuccinimid (NBS) bzw. *N*-Chlorsuccinimid (NCS) um. Daraus ergaben sich Gesamtausbeuten von 22% für **39**, 21% für **40** und **41** und 15% für **42** (Schema 7). Wipf et al. konnten die Derivate A-E praktisch zeitgleich auf ähnlichem Weg darstellen.^[19]



Schema 7: Darstellung der Caulibugulone A-D (**39-42**) nach Alagille et al.

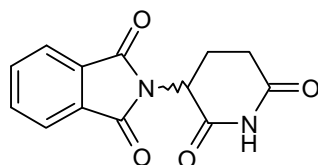
Allerdings stellten sie das Ausgangsprodukt 5,8-Isochinolindion **31** über die von Barret et al. entwickelte Methode mit PIFA her. Da sie Probleme hatten, **31** in hohen Ausbeuten zu isolieren, setzten sie das Rohprodukt der Oxidation direkt in der folgenden Aminierung ein und konnten dadurch nach Aufreinigung **39** in 51%-iger Ausbeute erhalten, was einen deutlichen Fortschritt zur Synthese von Alagille et al. darstellt.

Die Derivate **40**, **41** und **42** wurden analog zu Alagille et al. hergestellt, allerdings mit geringeren Ausbeuten bei der Halogenierung. Das Caulibugulon E (**43**) stellten sie ausgehend von **39** durch Behandlung mit Ammoniak und Titanetraaisopropylat in 74% Ausbeute her.

Somit ist festzuhalten, dass bereits interessante Isochinolindion-Derivate mit zum Teil hoher biologischer Aktivität gefunden wurden und für einige auch schon Totalsynthesen entwickelt werden konnten. Die erfolgreichen Darstellungen bieten allerdings keine Möglichkeit, alle gewünschten Mansouramycin-Vertreter zu erhalten, da die Positionen C-3 und C-4 nicht variiert werden können. Es muss hierfür also ein anderer synthetischer Zugang gefunden werden.

III. Rhodium-katalysierte 1,2-Additionen an cyclische Enone

Neben achiralen Naturstoffen wie den Mansouramycinen gibt es eine noch größere Anzahl chiraler Vertreter. So gewinnen enantiomerenreine Substanzen in der Medizin als pharmazeutische Wirkstoffe eine immer größere Bedeutung. Meistens haben die beiden Enantiomere eines Medikaments unterschiedliche pharmakologische Wirkungen. Im besten Fall ist das unerwünschte Enantiomer unwirksam; in der Praxis ist dieses allerdings oft für Nebenwirkungen bis hin zu toxischen Wirkungen verantwortlich. Ein verheerendes Beispiel stellt hier das Thalidomid dar, welches von 1957 bis 1961 als racemisches Gemisch unter dem Namen Contergan als Schlaf- und Beruhigungsmittel gerade auch für schwangere Frauen vertrieben wurde (Abb. 6).

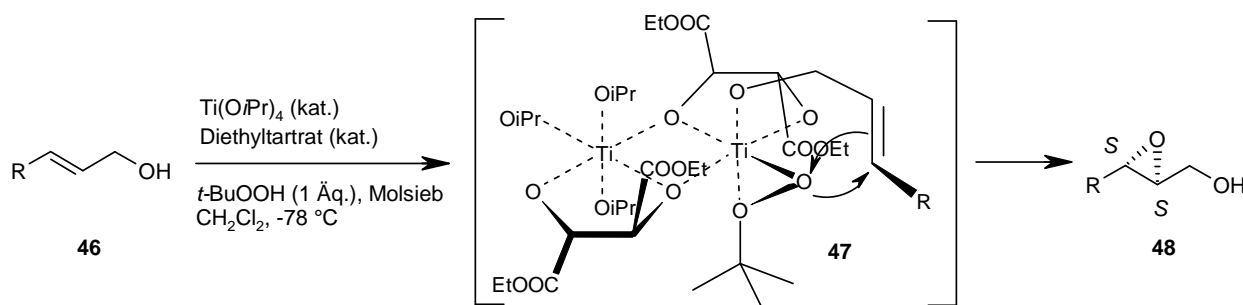


45

Abb. 6: Wirkstoff Thalidomid im Medikament Contergan.

Das (*S*)-Enantiomer des Wirkstoffs sorgte bei deren ungeborenen Kindern für schwere Dysmelien, während das (*R*)-Enantiomer die gewünschte Wirkung zeigte. Allerdings tritt bei diesem Molekül eine *in vivo* Racemisierung auf, sodass die Katastrophe auch durch Gabe nur des richtigen Enantiomers nicht hätte verhindert werden können.

Neu zugelassene Arzneistoffe sind heutzutage zum Teil auch enantiomerenreine Substanzen. Um diese totalsynthetisch herzustellen, bieten sich vier Möglichkeiten: Die Verwendung eines enantiomerenreinen Edukts aus dem *chiral pool* als Startmaterial – zum Beispiel verschiedene Aminosäuren, Zucker oder Terpene – führte bereits zu einer Vielzahl von erfolgreichen Synthesen. Ein Nachteil dieser Methode ist allerdings die eingeschränkte Verfügbarkeit an Material, da in der Natur häufig nur ein Enantiomer gebildet wird.^[20] Die Spaltung eines hergestellten racemischen Gemisches z. B. durch präparative HPLC an chiraler Phase stellt zwar eine weitere Möglichkeit zum Erhalt enantiomerenreiner Verbindungen dar; die Trennung ist allerdings aufwendig und kostspielig und kommt daher für eine großtechnische Anwendung nicht in Betracht. Der Einsatz chiraler Auxiliare bei der Darstellung enantiomerenreiner Verbindungen führt oft zu hohen Stereoselektivitäten. Ein bekanntes Beispiel sind hier benzylsubstituierte Oxazolidinone, die auch als Evans-Auxiliare bezeichnet werden. Der Nachteil dieser Umsetzungen ist erneut eine limitierte Verfügbarkeit im *chiral pool* (s. o.) und der vielfach stöchiometrische Einsatz als Auxiliar. Die wohl eleganteste Methode zur Darstellung chiraler Verbindungen ist die asymmetrische Katalyse. Schon früh entdeckte man, dass Enzyme in der Lage sind, in katalytischen Umsetzungen aus prochiralen Edukten enantiomerenreine Moleküle herzustellen, wie dies im Organismus ständig geschieht. In der Synthesechemie werden hierfür oftmals Übergangsmetalle verwendet, die mit verschiedenen chiralen Liganden ein Katalysatorsystem bilden und in den unterschiedlichsten Synthesen als Reaktionsvermittler fungieren, wobei lediglich katalytischen Mengen des Komplexes benötigt werden. Ein bekanntes Beispiel lieferte Sharpless durch die nach ihm benannte Epoxidierung, für die er 2001 den Nobelpreis für Chemie erhielt. Hierbei wird ein Allylalkohol durch einen Titan-Tartrat-Katalysatorkomplex und ein Hydroperoxid (meist *tert*-Butylhydroperoxid) stereoselektiv zum entsprechenden enantiomerenreinen Epoxid umgesetzt, welches in zahlreichen weiteren Reaktionen als Edukt eingesetzt werden kann (Schema 8). Der Allylalkohol koordiniert über seinen Sauerstoff an das Titan, an dem bereits das entsprechende Peroxid angelagert ist. Die Übertragung des Peroxy-Sauerstoffs wird nun durch den Tartrat-Liganden gesteuert, welcher abhängig von seiner Konfiguration nur die Bildung des (*S,S*)- oder (*R,R*)-Enantiomers zulässt.^[21]

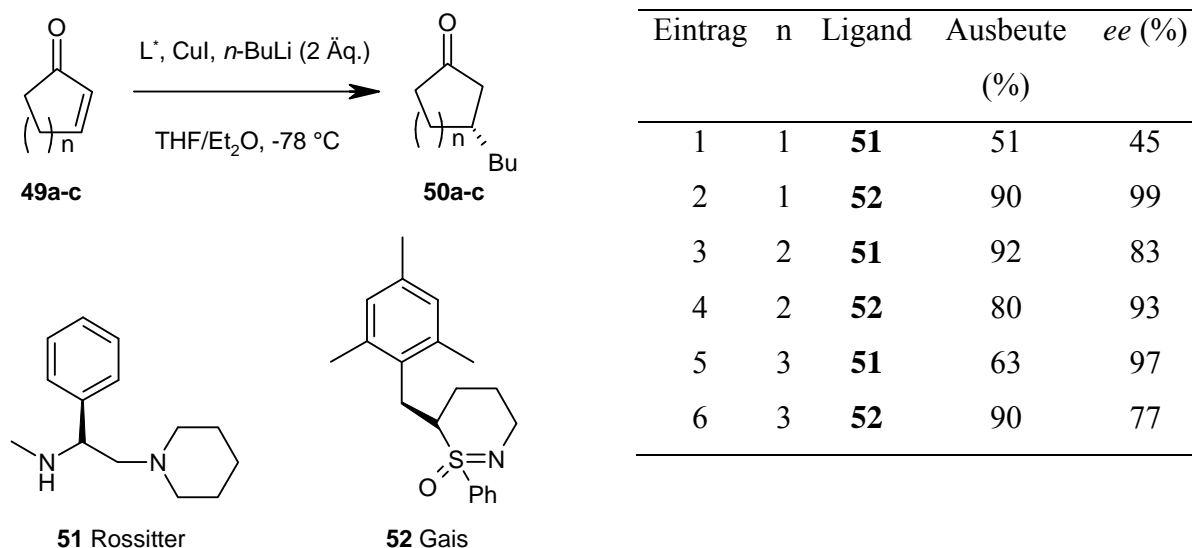


Schema 8: Sharpless-Epoxidierung

Übergangsmetall-Katalysatoren finden aber auch in vielen anderen Umsetzungen ihren Einsatz. Ein wichtiges Beispiel hierfür ist die C,C-Bindungsknüpfung durch enantioselektive 1,2- und 1,4-Additionen. Dabei werden unterschiedliche Nucleophile u. a. an Aldehyde, Ketone oder Enone addiert, wodurch kontrolliert neue Stereozentren aufgebaut werden können. Bei der 1,4-Addition wird das Nucleophil an die C,C-Doppelbindung des α,β -ungesättigten Ketons addiert, während bei der 1,2-Addition nach dem Angriff an die C,O-Doppelbindung ein sekundärer oder tertiärer Alkohol gebildet wird. Auf die Chemo-selektivität bezüglich der 1,2- oder 1,4-Addition haben sowohl das Nucleophil, als auch das Lösungsmittel und natürlich der Katalysatorkomplex einen Einfluss. Des Weiteren ist die Nucleophilie des angreifenden Metallorganyls ein wichtiger Faktor, da dieses bei zu hoher Reaktivität auch ohne einen Katalysator mit der Carbonylgruppe reagieren kann, was zu geringerer Enantioselectivität oder Nebenreaktionen führt. Einige wichtige Beispiele häufig eingesetzter Metallorganyle sind Lithium-, Magnesium-, Zink- und Aluminiumverbindungen, wobei sowohl Alkyl-, Alkenyl-, Alkynyl-, als auch Arylgruppen übertragen werden können.

Die enantioselective Addition verschiedenster Metallorganyle an Aldehyde ist ein gut untersuchtes Gebiet; schon 1978 verwendeten Mukaiyama et al. chirale Aminoalkohole als Reaktionsvermittler zur enantioselectiven Addition von Alkylolithium- und Dialkylmagnesiumspezies.^[22] Es folgten viele erfolgreiche Umsetzungen mit Organozink-Reagenzien mittels anderer Katalysatorsysteme. Übergangsmetall-katalysierte Additionen von Zinkorganyle an Aldehyde werden u. a. durch Titan-tetraisopropylat vermittelt,^[23] Boronsäuren, Organostannane und Organosilane können über Rhodium-katalysierte Verfahren addiert werden. Dies soll im Hauptteil dieser Arbeit ausführlicher erörtert werden.

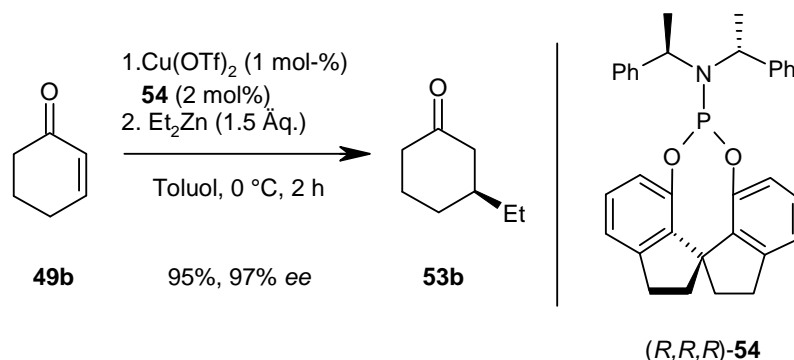
Für die enantioselektive konjugierte Addition (1,4-Addition) von Metallorganyleen an Enone sind in der Literatur ebenfalls viele Beispiele beschrieben worden. So eignen sich unter anderem Cuprate für die Umsetzungen.^[24] Kupfer(I)-Salze bilden beispielsweise mit zwei Äquivalenten eines Lithiumorganyls ein Gilman-Cuprat R_2CuLi . Bei der Addition des Nucleophils koordiniert das Kupferion an die C,C-Doppelbindung des Enons und das Lithiumion aktiviert gleichzeitig als schwache Lewis-Säure den Carbonyl-Sauerstoff; ohne Kupfersalze führt die Reaktion eines Lithiumorganyls dagegen bevorzugt zur 1,2-Addition. Mit einem chiralen Liganden am Kupfer verläuft die Übertragung mit guten Enantioselektivitäten. Rossitter et al.^[25] verwendeten bei der enantioselektiven Addition von Butyllithium an cyclische Enone (*S*)-*N*-Methyl-1-phenyl-(2-piperidinyl)ethanamin (**51**) als Liganden und erzielten damit beim Cycloheptonen (**49c**) Enantiomerenüberschüsse von 97% bei 63%-iger Ausbeute. Gais und Boshammer^[26] setzten hierfür **52** ein, welches mit 99% *ee* und 90% Ausbeute beim Cyclopentenon (**49a**) ebenfalls sehr gute Ergebnisse lieferte (Schema 9). Es fällt dabei auf, dass je nach Ringgröße das eine oder das andere System Vorteile bietet. Ein Nachteil dieser Methode ist, dass die Liganden in stöchiometrischen Mengen eingesetzt werden müssen und nach der Reaktion meist verloren gehen.



Schema 9: Enantioselektive 1,4-Addition mit chiral-modifizierten Gilman-Cupraten.

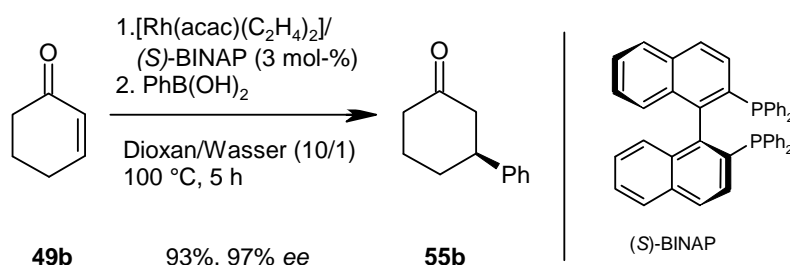
Hervorragende Ergebnisse liefern Kupfer-Katalysatoren mit chiralen Phosphoramidaten als Liganden und Diethylzink als Alkylierungsmittel. Die Addition einer Ethyl-Gruppe an Cyclohex-2-enon (**49b**) gelang Zhou et al. mit einem *ee* von 97% bei einer 95%-igen

Ausbeute (Schema 10), bei acyclischen Enonen verschlechterten sich allerdings die Ergebnisse.^[27]



Schema 10: Kupfer-katalysierte 1,4-Addition nach Zhou et al.

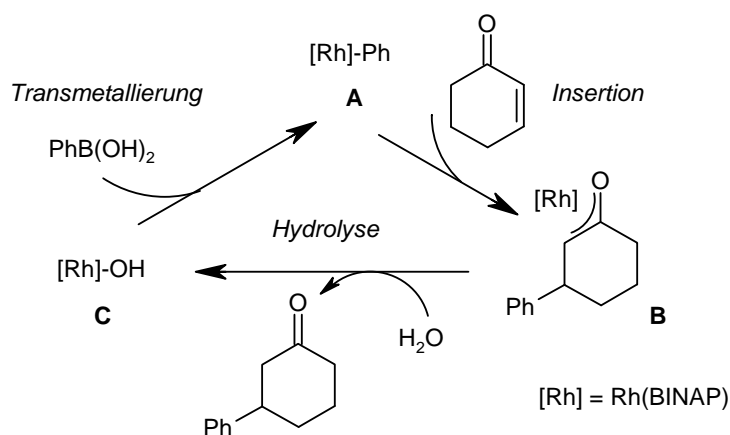
Ein von Hoveyda et al. entwickelter Ligand lieferte hier bessere Resultate.^[28] Des Weiteren können auch Grignard-Reagenzien^[29] oder Aluminiumorganyle^[30] mit Kupfer(I)-Salzen Cuprate für konjugierte Additionen liefern, bei letzteren aber mit Einschränkungen in der Substratbreite und nur moderaten Enantioselektivitäten. Im Allgemeinen sind Dialkylzink-Reagenzien in Verbindung mit chiralen Phosphorliganden die effektivsten Reaktionssysteme.^[31] Neben Kupfer sind auch Palladium und Rhodium als Katalysatoren bei 1,4-Additionen getestet worden. Miyaura et al. berichteten von der Palladium-katalysierten enantioselektiven Addition von Ar_3Bi und ArSiF_3 an Enone mit zwei verschiedenen Phosphor-Liganden.^[32] Hayashi und Miyaura konnte zuvor bei cyclischen und acyclischen Enonen über ein Rhodium(I)-BINAP-Katalysatorsystem mit Organoboronsäuren sowohl Aryl-, als auch Alkenyl- und Alkynylgruppen einführen.^[33] So erhielten sie bei der Addition von Phenylboronsäure an Cyclohex-2-enon 3-Phenylcyclohexanon **55b** in 93%-iger Ausbeute mit einem *ee* von 97% (Schema 11).



Schema 11: Rhodium/BINAP-katalysierte 1,4-Addition nach Miyaura und Hayashi.

Sie bewiesen für die Umsetzung einen dreistufigen Katalysezyklus. Nach erfolgter Transmetallierung der Phenyl-Gruppe auf das Rhodium insertiert die C,C-Doppelbindung des

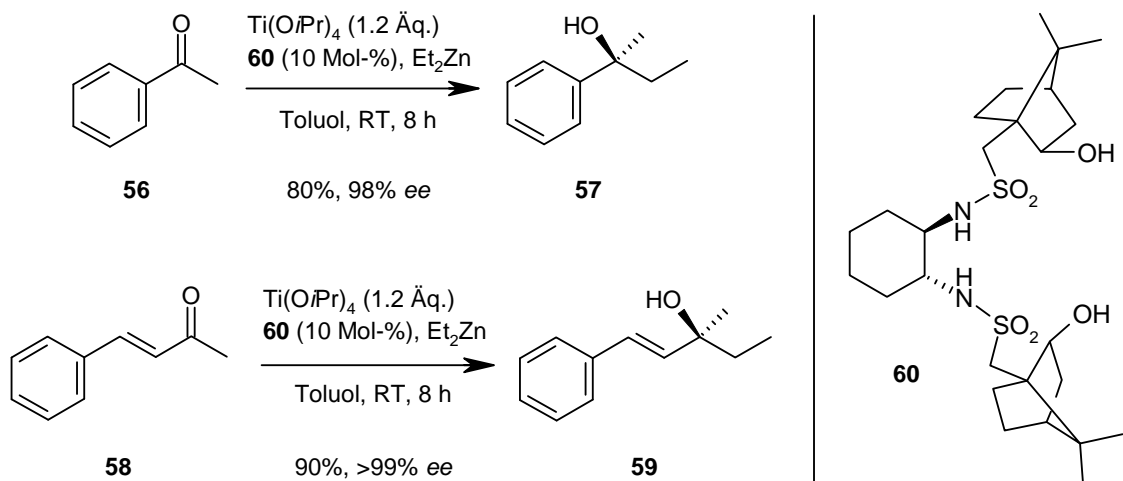
Enons in die Phenyl-Rhodium-Bindung von **A** und nach anschließender Isomerisierung bildet sich der stabilere Oxa- π -Allyl-Rhodiumkomplex **B**. Durch die anschließende Hydrolyse bildet sich der Hydroxo-Rhodiumkomplex **C** und das gewünschte Addukt wird frei (Schema 12).



Schema 12: Katalysezyklus der Rhodium-katalysierten 1,4-Addition von Boronsäuren.

Später konnten Hayashi et al. die Reaktion durch den Einsatz des $[\text{Rh}(\text{OH})(\text{BINAP})]_2$ -Systems noch optimieren.^[34] Auch bei acyclischen α,β -ungesättigten Systemen wie Estern oder Nitroverbindungen lieferte ihr Katalysatorsystem sehr gute Ergebnisse. Neben den Organoboronsäuren können so auch Stannane, Organosilane und Organobismuth-Nukleophile in Rhodium-katalysierten 1,4-Additionen eingesetzt werden.^[35]

Für die 1,2-Addition an die weniger reaktiven Ketone und Enone sind bisher nur wenige Verfahren etabliert worden. Zuerst konnten Dosa und Fu 1998 eine Addition von Diphenylzink an ein Keton mit einem chiralen Aminoalkohol als Katalysator mit guten Enantiomerenüberschüssen erzielen.^[36] Ramón und Yus verwendeten in einer Übergangsmetall-vermittelten Addition – analog zu den Erfolgen von Takashi, Kobayashi und Ohno bei Aldehyden^[37] – Titan-tetraisopropoxid als Reaktionsvermittler in Verbindung mit Zinkreagenzien und *trans*-1,2-Bis(hydroxycamphersulfonamido)cyclohexan (hocsac) **60** als Liganden in katalytischer Menge (Schema 11).^[38] Durch Addition von Diethylzink konnten sie so Acetophenon (**56**) in 80%-iger Ausbeute zum tertiären Alkohol **57** umsetzen, wobei sie einen hervorragenden Enantiomerenüberschuss von 98% erhielten; mit dem acyclischen Enon **58** konnten hier sogar noch bessere Ergebnisse erzielt werden. Auch die Addition einer Phenylgruppe konnte auf diesem Weg über den Einsatz von Diphenylzink erreicht werden.



Schema 13: 1,2-Addition von Diethylzink an Ketone, bzw. Enone nach Ramón und Yus.

Sie postulierten analog zu den Umsetzungen von Aldehyden einen zweikernigen Titankomplex als aktive Spezies, wobei das eine Titanatom den chiralen Liganden und das Keton koordiniert und das andere die durch Transmetallierung übertragene Alkylgruppe; die beiden Metalle sind über zwei Isopropoxid-Brücken verbunden. Praktisch zeitgleich entwickelten Walsh et al. denselben Liganden **60** und erzielten bei ihren Umsetzungen vergleichbare Resultate wie Ramón und Yus.^[39] Sie konnten allerdings teilweise die Ligandenmenge auf bis zu 2 mol-% und die Menge an Titanreagenz auf 0.6 Äquivalente bei etwas längerer Reaktionszeit reduzieren; zudem wurde der Ligand fast komplett zurückgewonnen. Die Substratbreite bei acyclischen Ketonen und Enonen ist durchaus beachtlich (Tabelle 2, übernommen aus ^[39]). So können sowohl Arylketone mit unterschiedlichen Substituenten am Aromaten und variierender Kettenlänge des Alkylrestes an der Keto-Funktion (Eintrag 1), als auch verschiedene Alkylketone mit Alkyl- und Arylzink-Reagenzien (Einträge 2 und 3) mit moderaten bis sehr guten Ausbeuten umgesetzt werden. Dagegen ist bei cyclischen Ketonen und Enonen zunächst nur die Alkylierung beschrieben worden, welche schlechtere Ergebnisse lieferte. Im Falle des Cyclohexenons **49b** konnte zwar eine Ethylgruppe mit guten Ausbeuten eingeführt werden, die Enantioselektivität lässt mit 52% *ee* aber zu wünschen übrig (Eintrag 5). Diese Beobachtung wurde allgemein bei unsubstituierten cyclischen Enonen gemacht; eine Umsetzung mit Cyclopent-2-enon **49a** ist gar nicht erst ausgeführt worden. Bei diesen Reaktionen wurde eine größere Menge an Beiprodukten, entstanden durch Aldolkondensationen bzw. Wasserabspaltung, beobachtet. Durch einen Substituenten in α -Position zur Keto-Funktion konnten sie die Enantioselektivität aber auf >95% *ee* erhöhen (Einträge 6, 7, 9 und 10), Substituenten in 4- oder 5-Position werden hierbei toleriert. Sitzt der Substituent in der β -Position (Eintrag 8), so sinken erneut

Ausbeute und *ee*. Somit ist die Substratbreite bei cyclischen Enonen durch den erforderlichen Substituenten in α -Position stark eingeschränkt.

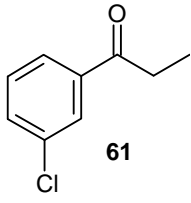
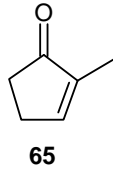
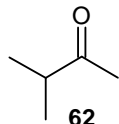
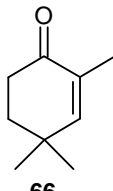
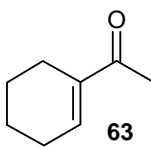
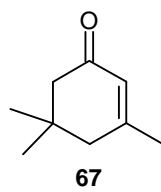
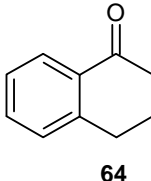
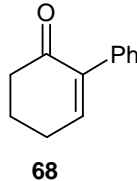
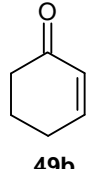
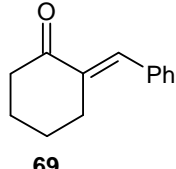
Nr. ^[a]	Substrat	ZnR ₂	Ausbeute, <i>ee</i> (%)	Nr.	Substrat	ZnR ₂	Ausbeute, <i>ee</i> (%)
1	 61	R = Ph	99, 88	6	 65	R = Me R = Et	55, 98 65, 96
2	 62	R = Ph	55, 75	7	 66	R = Me R = Et	84, 99 76, 98
3	 63	R = Et	56, 96	8	 67	R = Et	50, 61
4	 64	R = Et	35, 99 ^[b]	9	 68	R = Me R = Et	54, 95 40, 95
5	 49b	R = Et	75, 52	10	 69	R = Me R = Et	20, 99 32, 99

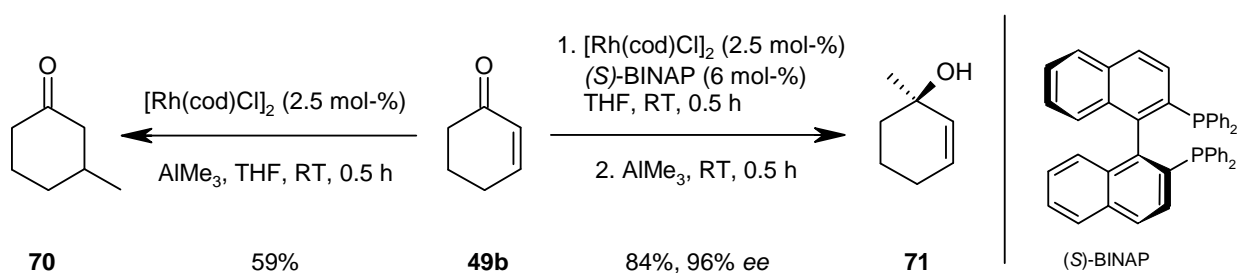
Tabelle 2: Ti(O*i*Pr)₄-katalysierte 1,2-Additionen von Zinkorganyle nach Walsh et al.

[a] Ti(O*i*Pr)₄ (0.6 Äq.), ZnR₂ (3 Äq.), **60** (10 mol-%), Hexan/Toluol, RT. [b] 2 mol-% **60**.

In späteren Arbeiten gelang Walsh et al. die Alkenylierung bei vergleichbaren Substraten durch den Einsatz von Alkenylzink-Verbindungen, welche sie nach einem Protokoll von Wipf et al.^[40] durch die Reaktion eines terminalen Alkins mit dem Schwartz-Reagenz und Dimethylzink erhielten, sowie die Arylierung.^[41] Mit Aluminiumorganyle in Verbindung mit

Titan-Katalysatoren sind weitere enantioselektive 1,2-Additionen erzielt worden, auf die aber erst im Hauptteil dieser Arbeit näher eingegangen werden soll.

Bei Arbeiten zur Totalsynthese des Naturstoffs Spirodionsäure^[42] im Arbeitskreis v. Zezschwitz wurde kürzlich ein Rhodium-katalysiertes Verfahren zur 1,2-Addition von Alkyl- und Arylgruppen an cyclische Enone entdeckt.^[43] Eigentlich sollte erstmals Trimethylaluminium über ein Rhodium-BINAP-Katalysatorsystem in Tetrahydrofuran in einer konjugierten Addition an ein Enon addiert werden, was mit dem achiralen $[\text{Rh}(\text{cod})\text{Cl}]_2$ -Katalysator beim Cyclohex-2-enon (**49b**) erwartungsgemäß in 59%-iger Ausbeute gelang. Die geplante enantioselektive Umsetzung mit dem (*S*)-BINAP-Liganden führte allerdings ausschließlich und hochselektiv mit 96% *ee* in 84%-iger Ausbeute zum 1,2-Addukt 1-Methylcyclohex-2-enol (**71**) (Schema 14).



Schema 14: Rhodium-katalysierte 1,2-Addition von AlMe_3 an **49b** nach Zezschwitz et al.

Somit schien sich ein neuer Weg zu enantiomerenreinen cyclischen tertiären Alkoholen mit einem Katalysatorsystem zu eröffnen, welches bisher in ähnlicher Form mit Boronsäuren in Wasser/Dioxan (vgl. Hayashi und Miyaura) ausschließlich zu 1,4-Addukten führte. Entscheidenden Einfluss auf die Selektivität müssen dabei das Aluminiumorganyl und/oder das Lösungsmittel Tetrahydrofuran in Kombination mit dem chiralen BINAP-Liganden haben. THF zeigte sich auch in einer Lösungsmitteloptimierung als das für die Umsetzungen am besten geeignete Lösungsmittel. Bei der Optimierung des Katalysators anhand **49b** zeigte sich, dass $[\text{Rh}(\text{cod})\text{OMe}]_2$ als Rhodiumquelle mit einem *ee* von >99% und einer Ausbeute von 97% nach 2 h bei 0 °C das beste Ergebnis liefert. Für einen vollständigen Umsatz ist mindestens ein Äquivalent Trimethylaluminium erforderlich, was durch ein Experiment mit 0.33 Äquivalenten AlMe_3 bestätigt wurde. Hierbei wurde nur ein 33%-iger Umsatz beobachtet, was stark darauf hindeutet, dass nur eine Methylgruppe des AlMe_3 übertragen wird. Auch Reaktionen mit Aryldimethylaluminium-Verbindungen (ArAlMe_2), welche durch

Reaktion von Dimethylaluminiumchlorid mit dem entsprechenden aromatischen Grignard-Reagenz erhalten werden konnten, ergaben nur die Übertragung eines Substituenten, wobei hierbei fast ausschließlich die Aryl-Gruppe übertragen wird. Eine Substratvariation (Tabelle 3, übernommen aus ^[43]) zeigte, dass sowohl **49b**, als auch sein an C-4 methylsubstituiertes Analog **72** sehr gut geeignete Substrate sind (Einträge 1 und 2). Bei letzterem musste allerdings aufgrund der sterischen Hinderung eine höhere Reaktionstemperatur gewählt werden. Beim C-5 substituierten **73** brach die Ausbeute dagegen auf 31% ein (Eintrag 3). Das Cyclohept-2-enon **49c** liefert hier mit 74% Ausbeute wieder gute Ergebnisse, beim Cyclopent-2-enon **49a** konnten dagegen nur 10% Ausbeute verzeichnet werden (Einträge 4 und 5). Dies liegt vermutlich an der katalysierten oder unkatalysierten Bildung von Aluminiumenolaten, welche über Michael-Additionen mit dem Startmaterial Oligomere bilden; letztere konnten mittels GC-MS nachgewiesen werden.

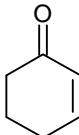
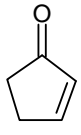
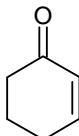
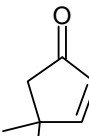
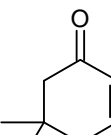
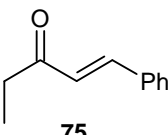
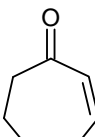
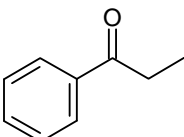
Nr.	Substrat	T (°C), t (h)	Ausbeute, ee (%)	Nr.	Substrat	T (°C), t (h)	Ausbeute ^[a] , ee (%) ^[b]
1	 49b	0, 2	84, 98	5	 49a	0-RT, 2	10, n.b.
2	 72	60, 3.5	86, 99	6	 74	RT, 1	28 ^[c] , >95
3	 73	RT, 2.5	31, 99	7	 75	RT, 3.5	49, 7
4	 49c	0-RT, 3	74, 98	8	 76	Δ, 8	14 ^[d] , 54

Tabelle 3: Substratbreite der Rhodium-katalysierten Addition von AlMe₃ nach Zezschwitz et al. [a] Ausbeute an isoliertem Produkt. [b] Bestimmt durch GC an chiraler Phase. [c] 50% Umsatz. [d] bestimmt durch GC bei 14%-igem Umsatz.

Ähnliche Probleme hatten auch Walsh et al. bei ihren Umsetzungen beobachtet (s. o.). Das an C-4 zweifach methylsubstituierte Cyclopent-2-enon **74** konnte hier bei mäßiger Ausbeute etwas bessere Ergebnisse liefern (Eintrag 6).

Für acyclische Enone scheint das untersuchte Katalysatorsystem allerdings weniger geeignet zu sein. Hier konnten weder gute Ausbeuten noch akzeptable Selektivität erzielt werden. Da für diese Substratklasse aber schon geeignete Katalysatoren entwickelt wurden, ist diese Einschränkung unproblematisch. Eine besondere Schwierigkeit bei der 1,2-Addition an Ketone ist die notwendige Unterscheidung der beiden enantiotopen Halbräumen. Es ist zu bemerken, dass die bisherigen Katalysatorsysteme (vgl. Yus oder Walsh) dazu nur eingeschränkt in der Lage sind, es werden dirigierende Substituenten in α -Position benötigt, was beim im Arbeitskreis von Zezschwitz entwickelten Verfahren nicht der Fall ist. Dies betont den Wert des neuen Katalysatorsystems.

Der Mechanismus der Umsetzung ist noch nicht vollständig verstanden. Untersuchungen ergaben aber, dass analog zur Rh-katalysierten 1,4-Addition von Boronsäuren nach Miyaura und Hayashi wahrscheinlich zuerst ein Alkylrest auf Rhodium übertragen wird. Diese Hypothese wird durch die höhere Reaktivität des $[\text{Rh}(\text{cod})\text{OMe}]_2$ gegenüber $[\text{Rh}(\text{cod})\text{Cl}]_2$ gestützt, da aufgrund der höheren Oxophilie des Aluminiums das Methoxid schneller verdrängt werden müsste. Allerdings wurde in einem Experiment mit je einem Teil $[\text{Rh}(\text{cod})\text{OMe}]_2$, BINAP und Aluminiumorganyl kein Umsatz beobachtet, weshalb eine direkte 1,2-Addition dieses Komplexes auszuschließen ist. Hierzu sollten im Hauptteil dieser Arbeit weitere Untersuchungen folgen, um einen Katalysezyklus ableiten zu können.

Insgesamt konnte erstmals ein Verfahren gefunden werden, welches auch ohne raumfordernden Substituenten in α -Position zur Keto-Funktion eine Methylierung und Arylierung cyclischer Enone mit hervorragenden Enantioselektivitäten und guten Ausbeuten erlaubt. Durch die Ergebnisse angespornt, sollten in dieser Arbeit weitere Untersuchungen bezüglich der Anwendungsbreite des Katalysatorsystems erfolgen.

IV. Aufgabenstellung

- Im ersten Teil dieser Arbeit sollte ein Zugang zu den Naturstoffen Mansouramycin A-E entwickelt werden, der nach Möglichkeit eine flexible Synthese alle fünf Derivate liefern und auch die Darstellung weiterer Derivate für eine spätere biologische Untersuchung ermöglichen sollte.
- Im zweiten Teil der vorliegenden Arbeit sollte anknüpfend an die im Arbeitskreis erfolgreich entwickelte rhodiumkatalysierte 1,2-Addition an Enone die Substratbreite des gefundenen Verfahrens erweitert und eine mögliche zweite Addition an cyclische En-1,4-dione untersucht werden, um mit den gebildeten Endiolen weitere interessante Synthesebausteine zu erhalten.

B. Hauptteil

I. Hauptteil: Totalsynthese des Metaboliten Mansouramycin

I.1. Retrosynthetische Analyse der Mansouramycine

Die von Laatsch et al. anhand von NMR-Spektren abgeleiteten Strukturen der Mansouramycine A-E besitzen alle ein Isochinolin-Grundgerüst, welches an C-5 und C-8 zum Chinon oxidiert ist. Dieses Isochinolindion-Gerüst trägt an C-7 eine *N*-Methylaminofunktion, welche analog zu den Caulibugulonen einen großen Beitrag zur biologischen Wirkung liefern sollte.

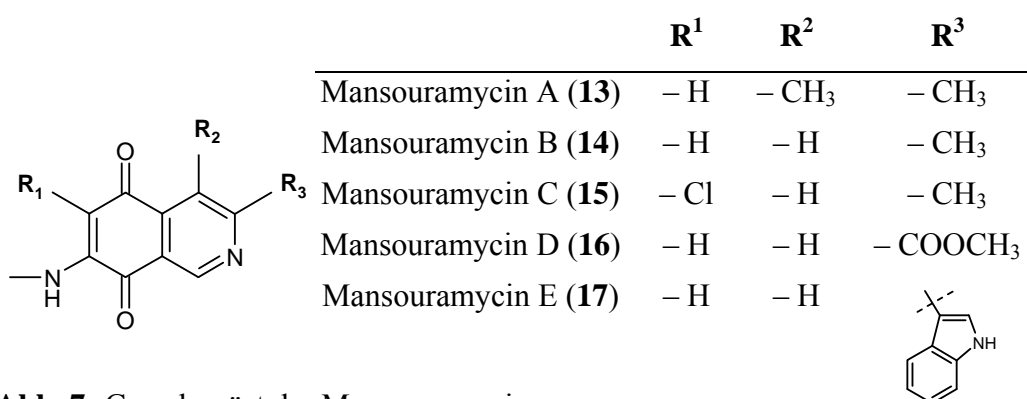
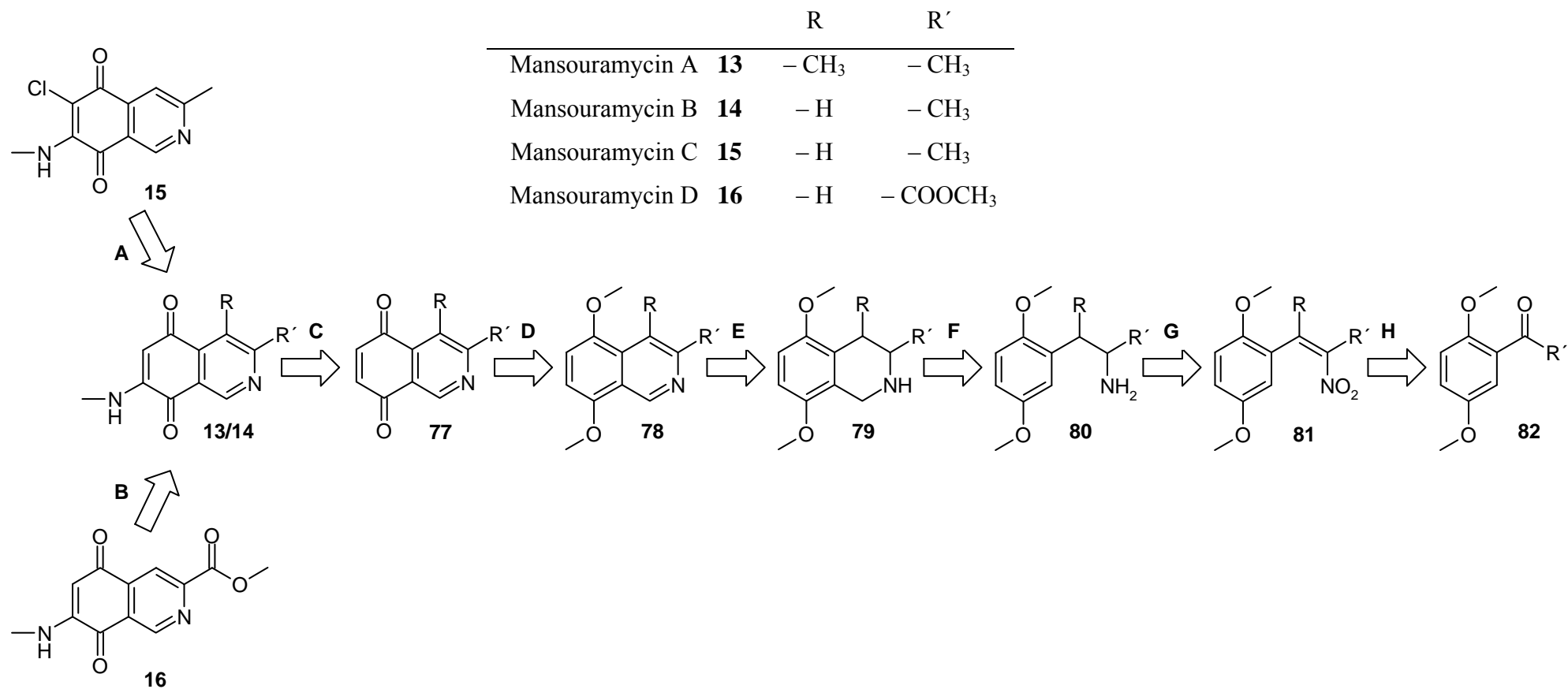


Abb. 7: Grundgerüst der Mansouramycine.

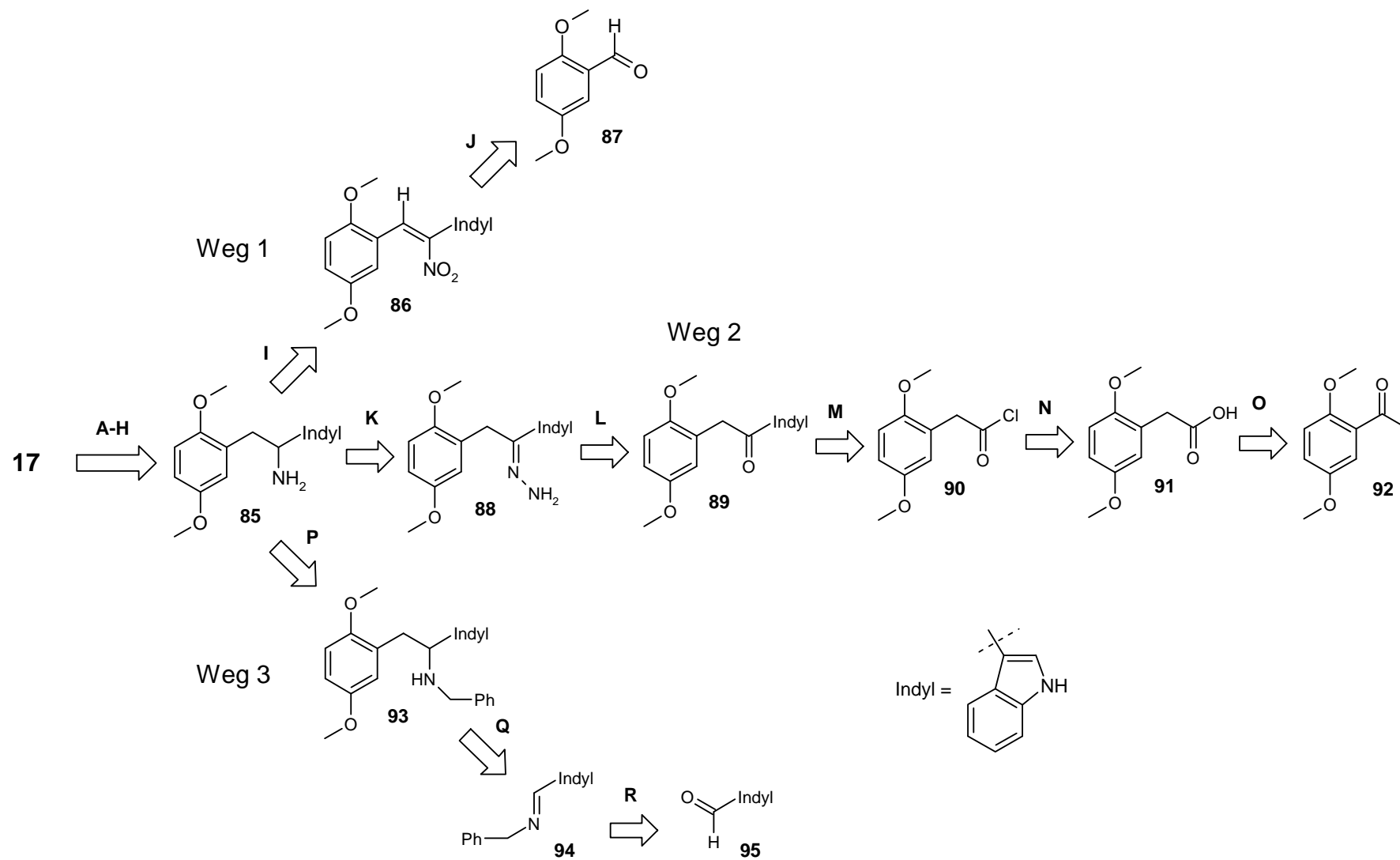
Bei keinem der bisher isolierten Derivate ist ein Substituent an C-1 gefunden worden, ansonsten weisen die Mansouramycine eine große Bandbreite von Substituenten an allen weiteren substituierbaren Kohlenstoff-Atomen des Isochinolindion-Grundgerüsts auf. Am Mansouramycin A sind an C-3 und C-4 zwei Methylgruppen vorhanden, das Mansouramycin B dagegen trägt nur an C-3 einen Methylsubstituenten. Beim Mansouramycin C ist zusätzlich zum Methylsubstituenten an C-3 ein Chlorsubstituent an C-6 zu finden, während beim Mansouramycin D an der 3-Position des Isochinolindion-Systems eine Methylesterfunktion zu finden ist. Im Mansouramycin E findet man hier einen Indolsubstituenten. Für die Synthese sollte ein möglichst flexibler Weg gefunden werden, welcher über eine möglichst lange Route ausgehend vom gleichen Ausgangsmaterial den Zugang zu allen Formen des Naturstoffs ermöglicht. Bei der Entwicklung sind hierbei insbesondere Fragen der Regioselektivität zu lösen; stereoselektive Anforderungen müssen nicht berücksichtigt werden, da die Verbindungen kein Stereozentrum besitzen.

Bei der Darstellung des Mansouramycins C (**15**) sollte ausgehend vom Mansouramycin B (**14**) eine Chlorierung an C-6 das gewünschte Zielprodukt liefern (Schema 15, Schritt **A**). Mansouramycin D (**16**) könnte über eine selektive Oxidation der Methylgruppe an C-3 von **14** mit anschließender Veresterung der gebildeten Carbonsäure dargestellt werden (Schritt **B**). Zur Darstellung der anderen Derivate sollte im ersten gemeinsamen Retrosyntheseschritt **C** die Aminofunktion regioselektiv an C-7 eingeführt werden. Dies sollte über eine oxidative Aminierung des Chinonsystems **77** möglich sein. Hierbei kann eine natürliche Selektivität zugunsten des gewünschten Regioisomers durch dirigierende Effekte des Stickstoffs im Isochinolindionsystem erwartet werden; die Isomere müssten gegebenenfalls anschließend getrennt werden. Im zweiten Schritt **D** könnte das Isochinolindionsystem durch Oxidation des entsprechenden 5,8-Dimethoxyisochinolins **78** erhalten werden. Es kann nicht direkt von einem Chinon ausgegangen werden, da die Anwesenheit der beiden Methoxysubstituenten an C-5 und C-8 in der Syntheseplanung aufgrund ihrer elektronischen Eigenschaften benötigt wird (s. u.). Im Weiteren sollte der Dehydrogenierung des Tetrahydroisochinolins **79** in Schritt **E** der Ringschluss zum Selbigen über eine Pictet-Spengler-Reaktion des Amins **80** im vierten Schritt **F** vorangehen. Hierbei würde das aus dem Amin mit Formaldehyd gebildete Imin im sauren Milieu durch eine intramolekulare elektrophile aromatische Substitution zu **79** cyclisieren. Der elektrophile Angriff auf den Aromaten würde hierbei durch den positiven mesomeren Effekt der Methoxysubstituenten unterstützt werden, welche die Elektronendichte im System stark erhöhen sollten. Durch die Möglichkeit der Variation der Aldehyde stünde ein flexibler Zugang zu weiterer Derivaten zur Verfügung, was die Einsatzbreite des Reaktionsweges erhöhen würde. Die Generierung des Amins **80** aus der entsprechenden Nitroverbindung **81** durch Reduktion bildet den letzten gemeinsamen retrosynthetischen Schritt (**G**); hierfür stehen verschiedene Verfahren zur Verfügung. Die entsprechenden Nitroverbindungen werden sich in ihren Darstellungsformen unterscheiden, was im Folgenden aufgeführt werden soll: Bei der Darstellung des Mansouramycins B könnte das 1-(2,5-Dimethoxyphenyl)-2-nitroprop-1-en **81** im Schritt **H** über eine Henry-Reaktion ausgehend von 2,5-Dimethoxybenzaldehyd (**83**) mit Nitroethan gewonnen werden. Bei der Darstellung des Mansouramycins A wäre ausgehend von 2,5-Dimethoxyacetophenon (**84**) eine analoge Umsetzung mit Nitroethan denkbar.

Mansouramycine A-D



Schema 15: Retrosyntheschema für die Darstellung der Mansouramycine A-D.



Schema 16: Retrosyntheseschema für die Darstellung des Mansouramycins E.

Die Synthese des Mansouramycins E könnte ebenfalls mit einer Henry-Reaktion ausgehend von **87** beginnen (Schema 16, Weg 1, Schritt **J**). Dazu müsste zuvor 3-Nitromethylindol durch Nitrierung des entsprechenden Bromids dargestellt werden, welches durch radikalische Bromierung mit *N*-Bromsuccinimid (NBS) des kommerziell erhältlichen 3-Methylindol (Skatol) zugänglich sein sollte. Eine anschließende Reduktion zu **85** in Schritt **I** führt zum allgemeinen Syntheseweg. Ein weiterer Zugang wäre über Weg 2 denkbar. Hierbei könnte das Amin **85** durch Reduktion des Hydrazins **88** (Schritt **K**) gewonnen werden. Dieses sollte durch eine Reaktion des Ketons **89** mit Hydrazin in Schritt **L** erhalten werden können. Das Keton **89** wiederum wäre in Schritt **M** durch eine Acylierung des zuvor deprotonierten Indols mit dem Säurechlorids **90** darzustellen, welches aus 2,5-Dimethoxyphenylessigsäure (**91**) mittels Chlorierung durch Thionylchlorid erhalten werden kann. Die Darstellung des Essigsäurederivates **91** sollte über eine Wilgerodt-Kindler-Reaktion mit 2,5-Dimethoxyacetophenon (**92**), Morpholin und Schwefel gelingen (Schritt **O**). Weg 3 beschreibt die mögliche Darstellung von **85** über das Benzyl-geschützte Amin **93**. Dieses wäre möglicherweise über eine Addition des entsprechenden Grignard-Reagenzes oder Lithiumorganyls an das Imin **94** zugänglich (Schritt **Q**). Hierfür müsste zunächst eine Synthese des 2,5-Dimethoxybenzylmagnesiumbromids, bzw. 2,5-Dimethoxybenzylolithiums gefunden werden, welches dann nukleophil den Imin-Kohlenstoff angreifen sollte. Das Imin kann über eine Kondensation von Indol-3-carbaldehyd (**95**) und Benzylamin gewonnen werden (Schritt **R**).

I.2. Vorarbeiten zur Totalsynthese der Mansouramycine

I.2.1. Entwicklung des allgemeinen Zugangs anhand der Darstellung des Caulibugulons A

Um die entwickelte Synthesestrategie an einem einfacheren Modell ohne Substituenten an den entsprechenden Positionen C-3, C-4 und C-6 im Isochinolindion-System zu überprüfen, wurde das strukturell zu den Mansouramycinen sehr ähnliche Caulibugulon A (**39**) ausgewählt. Dieses ist ebenfalls ein Isochinolindion, welches an C-7 eine Methylaminofunktion trägt (Abb. 8).

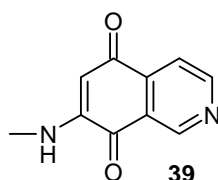
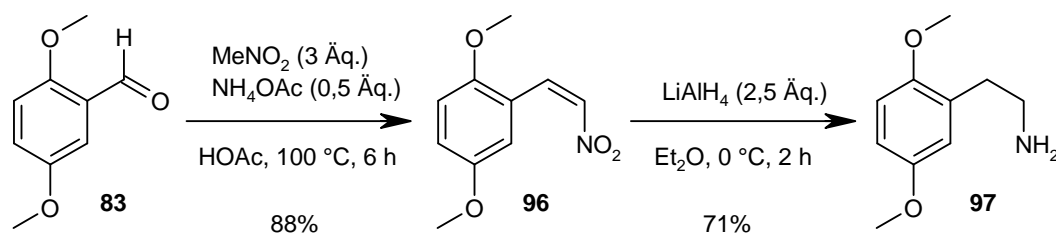


Abb. 8: Caulibugulon A

Zunächst wurde 2,5-Dimethoxybenzaldehyd **83** nach einer Vorschrift von Kubo et al. mit dem Kondensationskatalysator Ammoniumacetat in Nitromethan umgesetzt.^[44] Hierbei konnte das Zielprodukt nach 3 h unter Rückfluss nur in 30%-iger Ausbeute erhalten werden, die übrigen 70% waren Edukt; zu einer Zersetzung kam es nicht. Malicky et al. führten dieselbe Reaktion in konzentrierter Essigsäure mit zwei Äquivalenten Nitromethan und einem Äquivalent Ammoniumacetat durch.^[45] Nach 6 h Reaktionszeit bei 100 °C konnten so nach Umkristallisation aus Ethanol 88% des 1-(2,5-Dimethoxyphenyl)-2-nitroethens (**96**) erhalten werden. Nun sollte 1-(2,5-Dimethoxyphenyl)-2-aminoethan (**97**) durch Reduktion des erhaltenen Nitroalkens dargestellt werden. Hierfür wurde zunächst die Reduktion durch Wasserstoff an Palladium (5 mol-%) auf Aktivkohle getestet. Nach Reaktion bei Raumtemperatur (RT) über 16 h in Methanol konnte laut NMR-Spektrum ein 80%-iger Umsatz zum Zielprodukt festgestellt werden, das Rohprodukt wies allerdings nicht weiter analysierte Nebenprodukte auf. Kubo et al. setzten bei der Reduktion desselben Nitroalkens Lithiumaluminiumhydrid ein und konnten dabei das Amin **97** in 65%-iger Ausbeute nach Destillation gewinnen.^[44] Auf dem Weg konnte **97** nach Kugelrohrdestillation im Rahmen dieser Arbeit in 71%-iger Ausbeute gewonnen werden (Schema 17). Deshalb sollte dieses Reduktionsverfahren in den folgenden Reduktionen bei den Darstellungen der Mansouramycine weitere Anwendung finden.



Schema 17: Henry-Reaktion und Reduktion.

Um zum 5,8-Dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (**99**) zu gelangen, wurde eine Cyclisierung nach Pictet und Spengler^[46] mit Formaldehyd gewählt. Bei dieser Reaktion wird das freie Amin **97** zunächst mit Formaldehyd zum entsprechenden Imin **98** umgesetzt und das

in saurer Lösung gebildete Iminium-Ion greift nun elektrophil das aromatische System an, sodass der Heterocyclus **99** entsteht (Abb. 9).

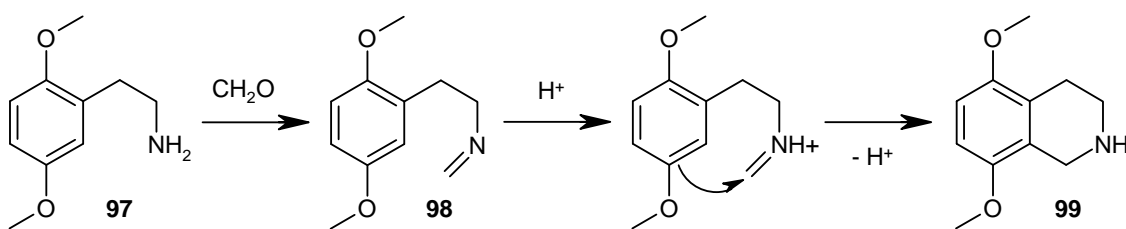
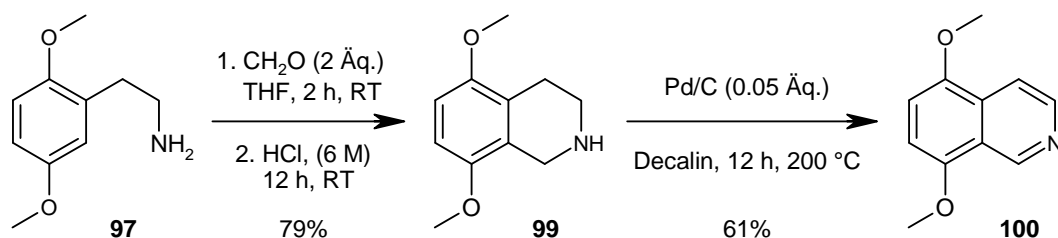


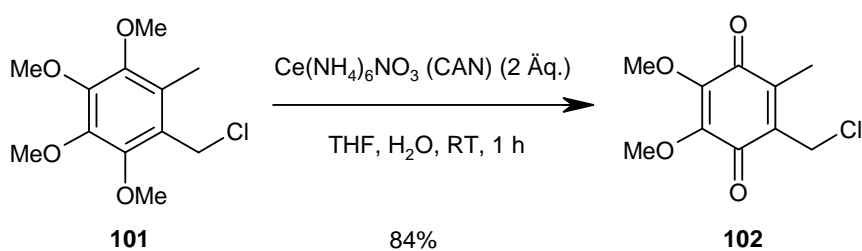
Abb. 9: Mechanismus der Pictet-Spengler-Reaktion.

Es wurde zunächst eine „Ein-Topf-Reaktion“ nach einer Vorschrift von Bates et al. getestet, bei der das Amin **97** in 20%-iger wässriger Salzsäure vorgelegt und dann mit 4 Äquivalenten wässriger Formaldehyd-Lösung für 2 h bei 100 °C umgesetzt wurde.^[47] Es konnte allerdings neben geringen Anteilen an Zielprodukt nur die Zersetzung des Startmaterials beobachtet werden. Eine Umsetzung in Trifluoressigsäure dagegen lieferte laut NMR-Spektrum schon einen großen Anteil an Zielprodukt, allerdings ebenfalls mit erheblichen Mengen an Zersetzungsprodukten. Erst die Durchführung der Sequenz in zwei getrennten Reaktionen, also erst der Iminbildung und dann der Cyclisierung in Salzsäure, brachte in diesem Schritt entscheidende Fortschritte. Das zuvor gebildete Imin wurde nach dem Entfernen des Lösungsmittels in halb-konzentrierter Salzsäure gelöst und für 12 h bei 85 °C umgesetzt, wobei ein Produktanteil im NMR-Spektrum des Rohproduktes von 80%, bestimmt aus den Integralen des ¹H-NMR-Spektrums, nachgewiesen werden konnte. Allerdings wurden nach der Aufarbeitung nur 75% der eingesetzten Masse an Startmaterial erhalten. Eine Umsetzung für 12 h bei RT lieferte dann das 5,8-Dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (**99**) in 79% Ausbeute (Schema 18).



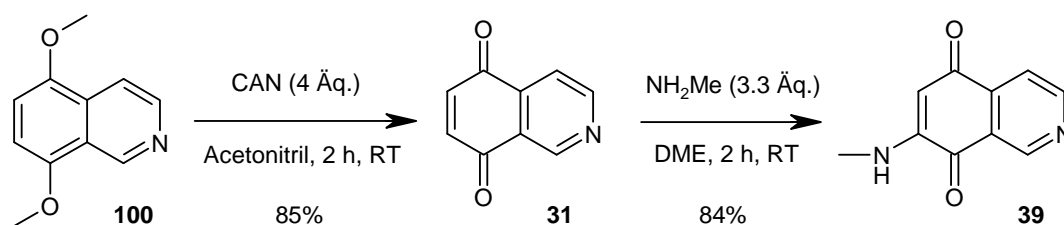
Schema 18: Cyclisierung und Dehydrogenierung.

Die Oxidation zum Isochinolin **100** wurde zunächst über eine Umsetzung mit Iod in Anlehnung an im Arbeitskreis etablierte erfolgreiche Umsetzungen analoger Verbindungen versucht. Dafür wurde **99** mit Triethylamin und Iod in Methanol für 16 h bei RT umgesetzt. Hierbei konnten allerdings nur Zersetzungsprodukte beobachtet werden. Kruse et al. berichteten von der Palladium-katalysierten Dehydrogenierung von 6,7-Dichlor-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin zum entsprechenden Isochinolin.^[48] Aufgrund der strukturellen Ähnlichkeit lag eine Überprüfung dieses Verfahrens auch beim Caulibugulon A nahe. Zunächst wurde **99** mit 10 mol% Palladium auf Aktivkohle in Toluol, bzw. Xylol für jeweils 16 h unter Rückfluss umgesetzt. Hierbei wurde allerdings jeweils nur das Edukt zurückgewonnen; ein Umsatz zum Zielprodukt konnte nicht beobachtet werden. Zu vermuten war, dass die Aktivierungsenergie für das Freiwerden von molekularem Wasserstoff trotz Entropiezunahme noch nicht erreicht war. Daher wurde eine Umsetzung bei 165 °C in Mesitylen durchgeführt. Diese zeigte nach 16 h schon einen Großteil der Zielverbindung im ¹H-NMR-Spektrum, es verblieben aber noch gut 15% des Eduktes im Reaktionsgemisch; eine Aufreinigung erfolgte hierbei nicht. Erst die Reaktion in Decahydronaphthalin (Decalin) für 12 h bei 200 °C lieferte das 5,8-Dimethoxyisochinolin **100** in einer Ausbeute von 67% nach Aufreinigung durch Säulenchromatographie an Kieselgel. Als nächstes sollte nun die Generierung des Isochinolindion-Systems erfolgen. Laatsch et al. verwendeten bei der Synthese von monomeren und dimeren Naphthazarinen Cerammoniumnitrat (CAN) als Oxidationsmittel für die Umsetzung von 5,8-Dialkoxy-1-naphthol-Derivaten zu den korrespondierenden 1,4-Naphthochinonen in guten Ausbeuten.^[49] Auf der Suche nach einem geeigneten Oxidationsmittel für die Darstellung von Bausteinen für die Synthese verschiedener Ubichinone und Vitamin K-Derivate benutzten auch Lipshutz et al. erfolgreich CAN als wässrige Suspension.^[50] Ein Beispiel ist die Umsetzung von 6-Chlormethyl-5-methyl-1,2,3,4-tetramethoxybenzol (**101**) zum 2-Chlormethyl-5,6-dimethoxy-3-methyl-[1,4]-benzochinon (**102**) (Schema 19). Der Einsatz von zwei Äquivalenten CAN führte hierbei selektiv zur oxidativen Entschützung der Methoxy-Gruppen an C-1 und C-4.



Schema 19: Oxidation durch CAN.

Aufgrund dieser viel versprechenden Ergebnisse wurde **100** in Acetonitril mit 4 Äquivalenten CAN als 15%-iger wässriger Lösung für 2 h bei RT umgesetzt. Hierbei konnte das 5,8-Isochinolindion **31** erfolgreich in 85%-iger Ausbeute nach säulenchromatographischer Aufreinigung an Kieselgel isoliert werden (Schema 20).



Schema 20: Oxidation durch CAN und regioselektive Aminierung an C-7.

Die Darstellung von Caulibugulon A (**39**), ausgehend vom Isochinolindion **31**, gelang Tamagnan et al. über eine oxidative Aminierung mit Methylamin in Anwesenheit von CeCl_3 in 74%-iger Ausbeute mit hoher Regioselektivität.^[18] Ein exaktes Isomerenverhältnis wurde nicht angegeben, die anschließende Oxidation zum Chinonsystem erfolgte durch Luftsauerstoff.

Für die Aminierung wird die 7-Position des Isochinolindion-Systems stark bevorzugt, was durch die Resonanzstabilisierung des 1,4-Adduktes über den Stickstoff im Heterocyclus erklärbar ist (Abb. 10). Eine mesomere Grenzstruktur zeigt dabei eine positive Ladung an C-7, was den nukleophilen Angriff an dieser Position erleichtern sollte.

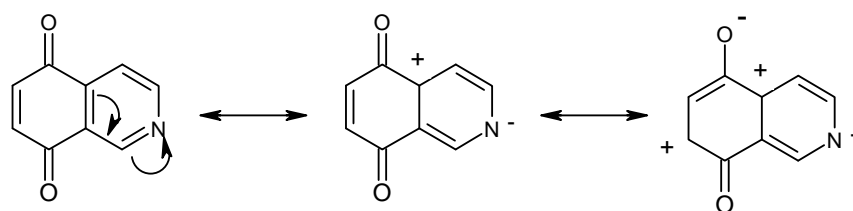


Abb. 10: Mesomere Grenzstrukturen des Isochinolindion-Systems.

In einer eigenen Umsetzung von **31** in Dimethoxyethan für 2 h bei 0 °C konnte das Zielprodukt auch ohne die Zugabe einer Lewisäure in 84%-iger Ausbeute gewonnen werden (Schema 20). Auch die Zugabe eines Oxidationsmittels, wie z.B. einer Eisen(III)-chlorid-Lösung, war nicht notwendig, die Reaktion war schon nach gut einer Stunde fast beendet. Zusätzlich zu **39** wurden noch zwei Derivate durch Umsatz mit anderen Aminen auf die

gleiche Weise dargestellt, welche bei den Überprüfungen der biologischen Aktivität und der Cytotoxizität weiteren Aufschluss auf den Einfluss der Aminofunktion liefern könnten. So wurde 7-Piperidinyl-5,8-isochinolinindion (**104**) über die Reaktion mit Piperidin in 38%-iger Ausbeute erhalten. 7-Butylamino-5,8-isochinolinindion (**103**) konnte als Vertreter eines längerkettigenamins in 62%-iger Ausbeute gewonnen werden (Abb. 11).

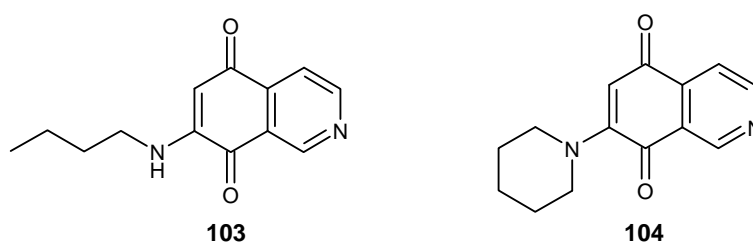


Abb. 11: Caulibugulon A-Derivate.

Somit konnte das Caulibugulon A auf der angestrebten Syntheseroute mit einer Gesamtausbeute von 28% über 6 Stufen dargestellt werden. Aufgrund der Anwendung der Henry-Reaktion im letzten retrosynthetischen Schritt steht zudem ein Verfahren zur Verfügung, welches den Zugang zu den Mansouramycinen A und B über den gleichen Weg ermöglichen sollte, was im folgenden Kapitel beschrieben wird.

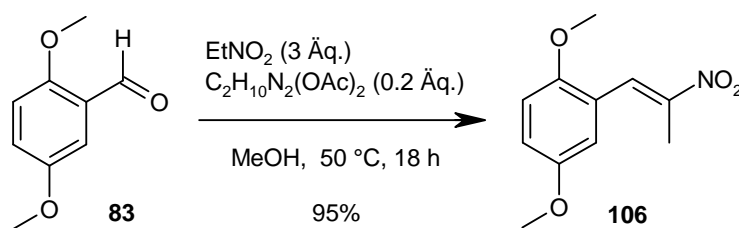
I.3. Arbeiten zur Totalsynthese der Mansouramycine

I.3.1. Darstellung des Mansouramycins A

Ermutigt durch die erfolgreiche Synthese sollte nun auf dem gleichen Weg das Mansouramycin A dargestellt werden. Zunächst wurde dafür 2,5-Dimethoxyacetophenon (**105**) mit Nitroethan zur Reaktion gebracht. Hierbei konnte allerdings nach beiden unter 1.2.1. bereits beschriebenen Verfahren, sowohl in Nitroethan als Lösungsmittel als auch in konzentrierter Essigsäure, nach jeweils 3 h bei 100 °C kein Umsatz zum entsprechenden Zielprodukt beobachtet werden, vielmehr wurde das Edukt zurückgewonnen. Eine mögliche Ursache für die geringere Reaktivität verglichen mit der Aldehydfunktion des 2,5-Dimethoxybenzaldehyds könnte die sterische Abschirmung des Ketons durch die Methyl-Gruppe sein, aber auch die geringere Elektrophilie des Carbonyl-Kohlenstoffs von **105** dürfte eine entscheidende Rolle spielen. Auch der Versuch der Darstellung durch eine Agar-Agar katalysierte Reaktion, wie sie von Bandgar et al. berichtet wurde, konnte nicht realisiert

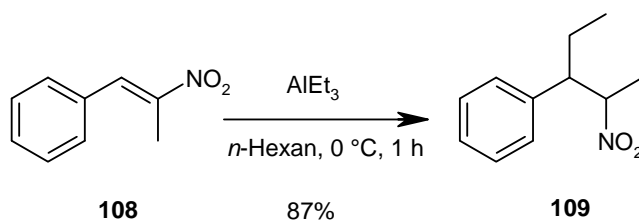
werden.^[51] Diese setzten verschiedene Nitroalkane mit Acetophenon für 2 h bei RT um und erhielten die entsprechenden Nitroalkene in guten Ausbeuten.

Aufgrund dieser Ergebnisse musste ein anderer Zugang zur gewünschten Nitroverbindung gefunden werden. Es sollte überprüft werden, ob ein Zugang zum 2-(2,5-Dimethoxyphenyl)-3-nitrobutan (**107**) über 1-(2,5-Dimethoxyphenyl)-2-nitroprop-1-en (**106**) möglich ist. In Anlehnung an die erfolgreiche Umsetzung beim Caulibugulon A wurde daher 2,5-Dimethoxybenzaldehyd mit Nitroethan in Anwesenheit von Ammoniumacetat in Essigsäure umgesetzt (Schema 21). Es wurde zunächst ein Reaktionsansatz bei 100 °C gewählt, welcher nach 12 h Reaktionszeit aber hauptsächlich Zersetzungsprodukte im NMR-Spektrum aufwies. Eine Verkürzung der Reaktionszeit und Verringerung der Temperatur brachte deutliche Verbesserungen. Hierbei konnte **106** als Hauptkomponente in einem nicht ganz reinen Rohprodukt identifiziert werden; es wurde ausschließlich das *E*-Produkt gebildet, wie Vergleiche mit den Ergebnissen von Pecunioso et al. zeigten.^[54] Eine Umsetzung mit Ammoniumacetat in Nitroethan als Lösungsmittel lieferte 68% Ausbeute nach Umkristallisation aus Ethanol, was ebenfalls ein noch optimierbares Ergebnis war. Erst der Einsatz von Ethylendiammoniumdiacetat als Kondensationskatalysator, welches nach einer Vorschrift von Tietze und Eicher^[52] verwendet wurde, lieferte nach einer Reaktion in Methanol bei verschiedenen Ansätzen **106** in 83-95%-iger Ausbeute nach Umkristallisation aus Ethanol (Schema 21). Einen weiteren Vorteil dieses Verfahrens stellt der Einsatz von geringeren Mengen des Nitroalkans dar, welches auch im Hinblick auf die späteren Darstellungen anderer Mansouramycine aufgrund der dann eingeschränkten Verfügbarkeit nicht als Lösungsmittel eingesetzt werden kann. Somit konnte eine Synthese von **106** mit sehr guten Ausbeuten entwickelt werden.



Schema 21: Henry-Reaktion.

Nun sollte das erhaltene 1-(2,5-Dimethoxyphenyl)-2-nitroprop-1-en über eine konjugierte Addition in **107** überführt werden. Hierfür stellen sowohl Methyllithium als auch ein entsprechendes Methyl-Grignardreagenz mögliche Nucleophile dar. Hansson et al. berichteten über die Addition von Methyllithium mit Kupfer(I)iodid an 1-Nitro-2-phenylethen zum 1-Nitro-2-phenylpropan bei -40 °C in Diethylether mit einer Ausbeute von 33%.^[53] Die Umsetzung von **106** unter denselben Bedingungen führte allerdings nicht zum gewünschten Addukt, sondern zu einem nicht identifizierbaren Produktgemisch. Auch die Umsetzung mit Methyllithium – mit und ohne Kupfersalz – in Et₂O bei -40 °C brachte keine Fortschritte. Somit musste auf ein anderes Metallorganyl ausgewichen werden. Daher wurde überlegt, die Methylgruppe über ein Alanat einzuführen. Zunächst wurde dafür zu einer Lösung von Trimethylaluminium bei 0 °C Methyllithium gegeben und anschließend **106** als Lösung in Diethylether zugetropft. Nach 2 h wurde die Reaktion durch Zugabe von 1 molarer Salzsäure beendet. Man erhielt dabei ein Rohprodukt, das neben der Zielverbindung einen Großteil an nicht identifizierten Produkten enthielt. Auch Variationen der Reaktionsdauer und Temperatur brachten hierbei keinen entscheidenden Fortschritt. Pecunioso et al. beschrieben die 1,4-Addition von verschiedenen Trialkylaluminium-Verbindungen an 1-Phenyl-2-nitroprop-1-en (**108**) in guten bis sehr guten Ausbeuten (Schema 22).^[54]



Schema 22: 1,4-Addition von AlEt₃ an Nitroalkene nach Pecunioso et al.^[54]

Unter anderem erhielten sie so mit Triethylaluminium 3-Phenyl-2-nitropentan (**109**) in 87%-iger Ausbeute und mit einer Diastereoselektivität von 2:1 (erythro/threo), der Einsatz von Trimethylaluminium wurde von ihnen nicht untersucht. Sie beobachteten bei der Darstellung, dass die Art der Aufreinigung eine wichtige Rolle für das Ergebnis hat. So erhielten sie das Keton **110** je nach Aufarbeitung als Neben- oder sogar als Hauptprodukt. Beim Abbruch der Reaktion durch Zugabe von 0.1 M wässriger Salzsäure zum Reaktionsgemisch bei 0 °C isolierten sie nach Extraktion der wässrigen Phase nur 16% von **110**, die Zugabe einer 3-M Lösung derselben Säure lieferte allerdings fast ausschließlich das Keton (86%). Dies lässt sich dadurch erklären, dass nach erfolgter Methyl-Addition die eingeführte negative Ladung über die Nitrofunktion stabilisiert wird und hier durch die Aufarbeitung bei ausreichend hoher

Säurekonzentration ($\text{pH} < 1$) beide Sauerstoffatome der Nitrofunktion leicht zu protonieren sind, was nach anschließender Wasseraddition und Abspaltung von HNO zur Ausbildung des Ketons **110** führt. Die Darstellung eines Ketons aus einer Nitroverbindung ist allgemein auch als Nef-Reaktion bekannt (Abb. 12).

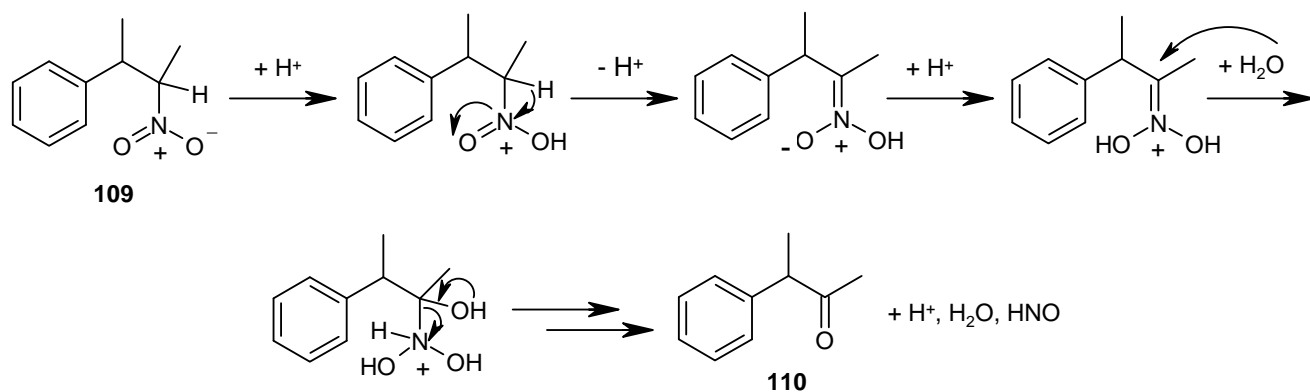
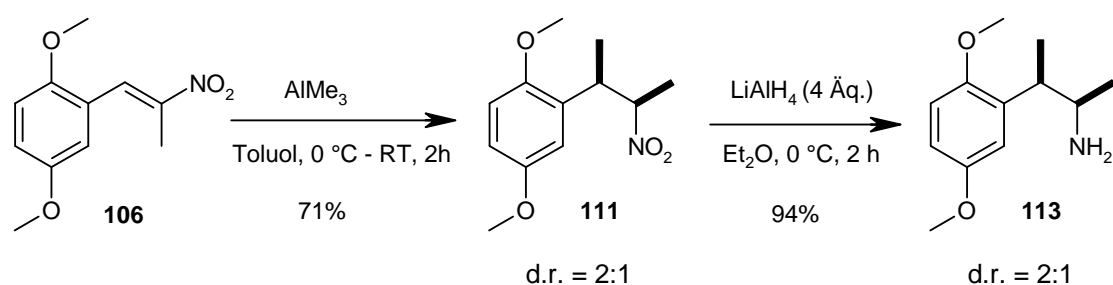


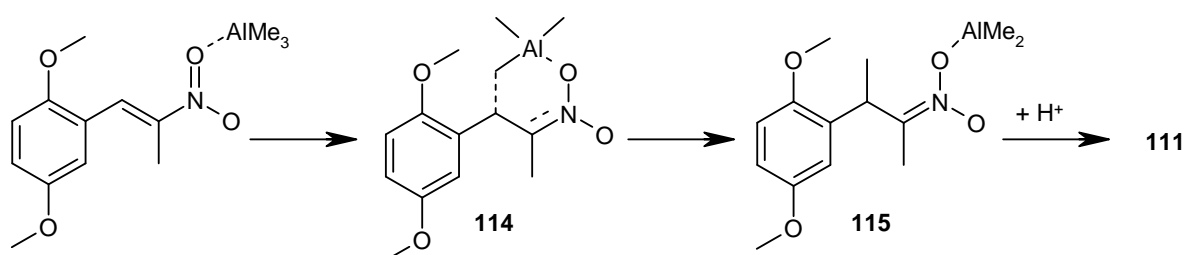
Abb. 12: Mechanismus der Nef-Reaktion.

In Anlehnung an diese Ergebnisse wurde die Umsetzung von 1-(2,5-Dimethoxyphenyl)-2-nitroprop-1-en (**106**) mit Trimethylaluminium untersucht. Nach 2 h bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ wurde die Reaktion durch Zugabe von wässriger Salzsäure unterschiedlicher Konzentrationen abgebrochen. Analog zu den Ergebnissen von Pecunioso et al. wurde schon bei der Zugabe von 1 M-Salzsäure ein großer Anteil an 2-(2,5-Dimethoxyphenyl)-3-butanon (**112**) erhalten. Die Aufarbeitung mit 0.1 M wässriger Salzsäure bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ hingegen lieferte sauberes Zielprodukt, allerdings konnten auch nach mehrfacher Extraktion nur 63% isoliert werden. Erst nach Aufarbeitung mit 25%-iger wässriger Natrium-Kalium-Tartratlösung, welches die Aluminiumionen komplexiert, konnte auch ohne weitere Säurezugabe 3-(2,5-Dimethoxyphenyl)-2-nitrobutan (**111**) in 71%-iger Ausbeute gewonnen werden (Schema 23); der *dr* lag analog zur Addition von AlEt_3 nach Pecunioso bei 2:1 (erythro/threo). Diese hatten die relative Konfiguration mittels GLC-Analyse bestimmt, so dass durch Vergleich der entsprechenden NMR-Daten **111** und **113** zugeordnet werden konnten.



Schema 23: Konjugierte Addition und anschließende Reduktion.

Während der Übertragung der Methylgruppe bildet sich wahrscheinlich zunächst ein stabiler 6-gliedriger Übergangszustand **114** aus, wobei durch die Zwischenstufe **115** die vorherige *E*-Konfiguration aufgehoben wird. Die anschließende Addition des Protons ist kinetisch kontrolliert und führt durch den sterischen Einfluss der an der Nitro-Funktion sitzenden Methylgruppe bevorzugt zum *Erythro*-Produkt (Schema 24).

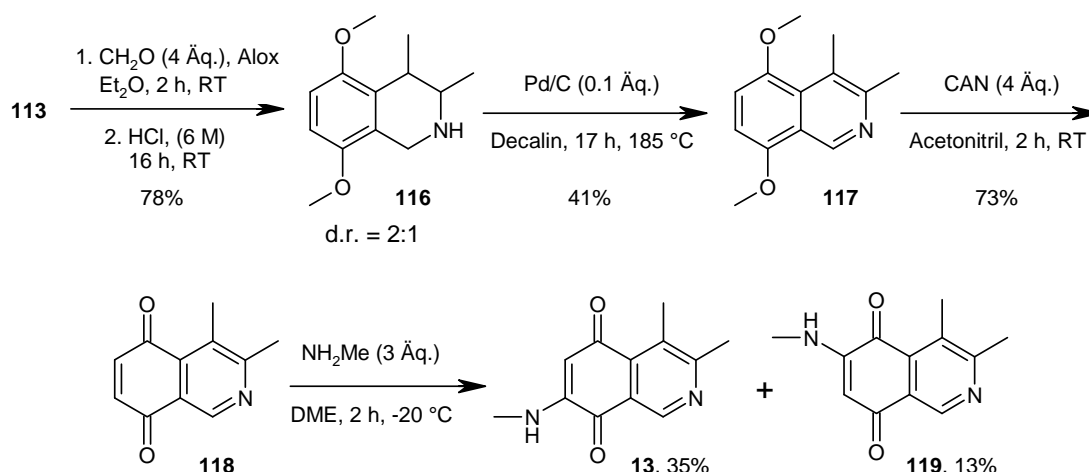


Schema 24: Mechanismus der 1,4-Addition von AlMe_3 .

Ein Rückblick auf die Umsetzungen mit LiAlMe_4 zeigte, dass auch bei diesen Reaktionen die Aufarbeitung den entscheidenden Faktor darstellte. Bei erneuter Untersuchung der NMR-Spektren konnten größere Mengen des Ketons identifiziert werden, allerdings waren auch noch geringe Mengen an weiteren unbekanntem Produkten enthalten. Aufgrund dieser Erkenntnisse und des einfacheren Umsatzes mit Trimethylaluminium anstelle des Alanates wurde auf weitere Reaktionen mit Letzterem verzichtet.

Das erhaltene **111** wurde nun durch Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid zum Amin **113** in 94%-iger Ausbeute umgesetzt (Schema 23). Daraufhin sollte der Ringschluss durch die Pictet-Spengler-Reaktion folgen. Hierfür wurde, analog zur Synthese des Caulibugulon A, **113** mit Formaldehyd zum Imin umgesetzt und anschließend in halb-konzentrierter Salzsäure bei RT innerhalb von 16 h cyclisiert (Schema 25).

Das 5,8-Dimethoxy-3,4-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (**116**) konnte dabei nach Säulenchromatographie in 78%-iger Ausbeute erhalten werden. Auch die Oxidation an Palladium zum 5,8-Dimethoxy-3,4-dimethylisochinolin (**117**) lief erfolgreich ab. Allerdings musste hierbei die Temperatur etwas verändert werden. So wurde bei 200 °C Reaktionstemperatur und einer Reaktionszeit von 17 h ein größerer Anteil an Zersetzungsprodukten verzeichnet. Bei 185 °C für die gleiche Zeit konnte dann aber nach Säulenchromatographie eine Ausbeute von 41% erzielt werden. Die anschließende Oxidation mit Cer-ammoniumnitrat verlief analog zur Darstellung des Caulibugulons A ohne Probleme und lieferte nach Säulenchromatographie 73% des Isochinolindions **118**. Bei der Aminierung mit Methylamin musste nach 2 h bei -20 °C eine Umsetzung zu den beiden Regioisomeren beobachtet werden. Dabei ergab sich ein Isomerenverhältnis von 2:1 zu Gunsten des gewünschten Zielproduktes **13**. Nach Auftrennung der Isomere durch Säulenchromatographie konnten 35% des Mansouramycins A (**13**) und 13% des C-6-Regioisomers **119** gewonnen werden (Schema 25).



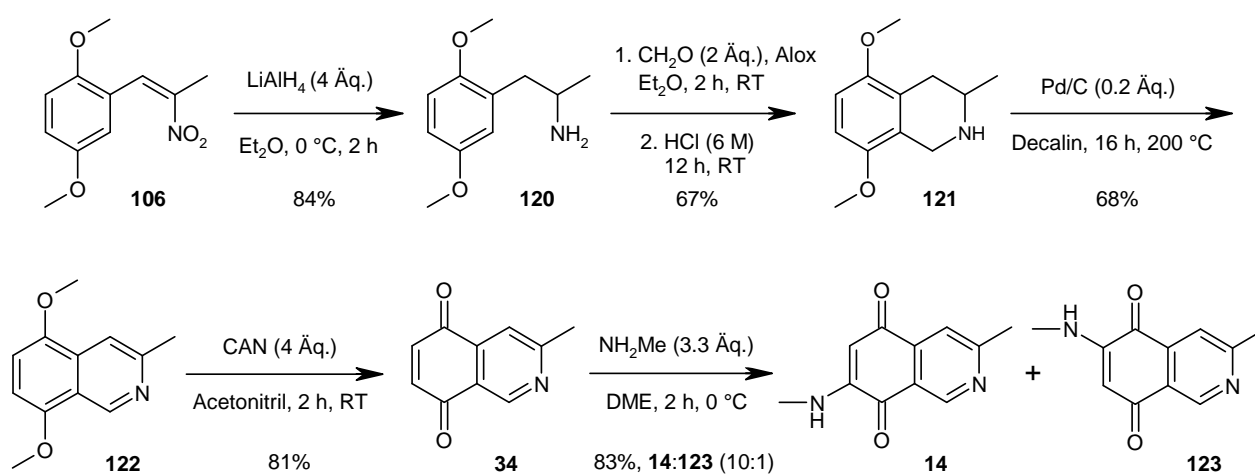
Schema 25: Abschluss der Synthese von Mansouramycin A.

Somit ergibt sich eine Gesamtausbeute der Synthese von 6% über 7 Stufen. Zu optimieren wäre vermutlich die Dehydrogenierung an Palladium. Hier konnte lediglich eine Ausbeute von 42% erzielt werden, was unter anderem an einer geringeren Thermostabilität oder auch an einer partiellen Zersetzung während der Säulenchromatographie an Kieselgel gelegen haben könnte.

I.3.2. Darstellung des Mansouramycins B

Ausgehend von dem erfolgreich beschrittenen Weg der Synthesen des Caulibugulons A und des Mansouramycins A sollte nun auch das Mansouramycin B dargestellt werden. Als Ausgangssubstanz bot sich hierbei das in der Synthese des Mansouramycins A dargestellte 1-(2,5-Dimethoxyphenyl)-2-nitro-1-propen (**106**) an. Dieses beinhaltet schon die gewünschte Methylfunktion an C-3, welche die Besonderheit dieses Derivates ausmacht. Nach Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid sollte so das Amin (**120**) dargestellt werden können, was auch in 84%-iger Ausbeute nach Aufreinigung mittels Kugelrohrdestillation erreicht wurde (Schema 26). Für die anschließende Cyclisierung zum 5,8-Dimethoxy-3-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (**121**) wurde wieder die Reaktion nach Pictet und Spengler angedacht. Nach Formaldehyd Zugabe zu **120** konnte das entsprechende Imin dargestellt werden, welches durch NMR-Spektroskopie nachgewiesen wurde. Dieses wurde ohne Aufreinigung umgehend mit 6-molarer wässriger Salzsäure bei RT für 12 h umgesetzt. Die Aufreinigung erfolgte über einen wässrigen Trennungsgang, indem die saure wässrige Lösung mit Essigsäureethylester gewaschen, anschließend auf pH = 10 eingestellt und mehrfach mit dem organischen Lösungsmittel extrahiert wurde. Ein anschließender Aufreinigungsversuch per Säulenchromatographie führte überraschenderweise lediglich zu größeren Ausbeuteeinbußen und zu keiner weiteren Aufreinigung, was zumindest zum Teil der recht polaren Aminofunktion des Tetrahydroisochinolin-Ringes zuzuschreiben sein sollte. Das Produkt war allerdings schon recht rein und wurde daher ohne weitere Aufreinigung in der anschließenden Aromatisierung eingesetzt. Diese sollte wieder durch eine Dehydrogenierung an Palladium auf Aktivkohle erfolgen. Auch hier wurde analog zur Darstellung des Caulibugulons A zunächst ein Versuch bei nicht zu hoher Reaktionstemperatur durchgeführt, um so ein schonendes Verfahren zu verwenden und die Entstehung von Zersetzungsprodukten einzuschränken. Dafür wurde eine Umsetzung in Mesitylen bei 165 °C durchgeführt. Hierbei musste allerdings ein unvollständiger Umsatz von ca. 50% nach 12 h Reaktionszeit verzeichnet werden; zudem zeigte ein ¹H-NMR-Spektrum des Rohprodukts einige Verunreinigungen an. Daher folgte ein weiterer Versuch in Decahydronaphthalin bei einer Reaktionstemperatur von 200 °C und einer Reaktionszeit von 16 h. Dieser lieferte dann nach säulenchromatographischer Aufreinigung an Kieselgel 68% des gewünschten Isochinolins **122** bei vollständiger Umsetzung des Eduktes. Die Reaktion zum 3-Methyl-5,8-isochinolinindion (**34**) sollte wieder durch Oxidation mit Cer-ammoniumnitrat erfolgen.

Dabei wurden 4 Äquivalenten CAN in Dimethoxyethan für 2 Stunden mit **122** umgesetzt, und man erhielt nach anschließender säulenchromatographischer Aufreinigung an Kieselgel das gewünschte Zielprodukt in 81%-iger Ausbeute, weitere Versuche zur Optimierung wurden nicht vorgenommen. Die sich nun anschließende oxidative Aminierung mit Methylamin lieferte nach 2 Stunden bei 0 °C das Zielprodukt in 83%-iger Ausbeute als Regioisomerengemisch mit einem Verhältnis von 10:1. Das Hauptisomer war dabei das gewünschte an C-7 substituierte Mansouramycin B (**14**), eine Aufreinigung erfolgte durch Säulenchromatographie an Kieselgel.



Schema 26: Totalsynthese des Mansouramycins B.

Allerdings gelang die Abtrennung des an C-6 aminierten Isomers weder durch Säulenchromatographie, noch durch Umkristallisation. Somit konnte auch das nächste Derivat der Mansouramycine erfolgreich in einer 6-stufigen Synthese dargestellt werden. Die Gesamtausbeute beträgt dabei 25%, was ein durchaus zufriedenstellendes Ergebnis ist. Als mögliche Optimierung wäre unter anderem die Oxidation an Palladium zu nennen, die aber auch bei den vorherigen Derivaten eine Ausbeute von 70% nicht überstieg. Eine Überlegung wäre dabei, dass bei der Oxidation durch das Palladium nur die erythro und nicht das Threo-Isomer reagiert hat, da Platin nur cis-Dehydrierungen katalysiert.

Die darauffolgende Oxidation durch CAN sollte dagegen bei weiteren Optimierungen eine Ausbeute von 90% erlauben, darauf wurde im Rahmen dieser Arbeit aber verzichtet. Des Weiteren wurde noch ein Derivat des Mansouramycins B hergestellt. Die Umsetzung von **34** mit 2-Aminoethanol auf gleiche Weise lieferte das entsprechende an C-7 substituierte 7-(2-Hydroxyethyl)amino-3-methylisochinolin-5,8-dion (**124**) in 52%-iger Ausbeute.

Es wurde ausschließlich das gewünschte Regioisomer gefunden, eine Addition an C-6 wurde nicht beobachtet (Abb. 13).

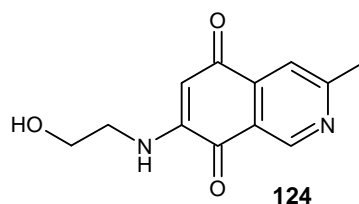
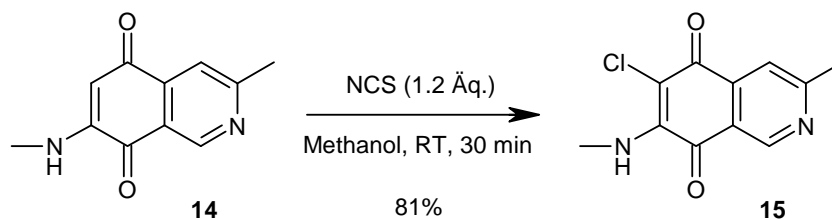


Abb. 13: Manouramycin B-Derivat.

I.3.3. Darstellung des Mansouramycins C

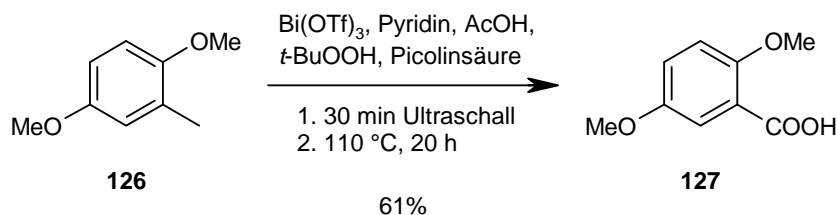
Sowohl Milanowski et al.^[15] als auch Wipf et al.^[19] berichteten bei ihren synthetischen und biologischen Untersuchungen der Caulibugulone A–E über die erfolgreiche Synthese des Caulibugulons C, welches als ein Derivat des Caulibugulons A an 6-Position einen Chlorsubstituenten trägt. Sie konnten ausgehend vom Caulibugulon A (**39**) durch den Einsatz von *N*-Chlorsuccinimid (NCS) den Chlorsubstituenten in 82%-iger Ausbeute einführen. Auch ein Bromsubstituent konnte durch den Einsatz von *N*-Bromsuccinimid (NBS) an dieser Position eingeführt werden. Aufgrund der strukturellen Ähnlichkeit zum Mansouramycin C (**15**) sollte diese Umsetzung nun am Mansouramycin B durchgeführt werden. Dazu wurde letzteres mit NCS bei RT in Methanol für 30 min umgesetzt. Nach der Aufarbeitung konnte das Mansouramycin C in 82%-iger Ausbeute erhalten werden, eine Aufreinigung war aufgrund der hohen Reinheit des Rohproduktes laut NMR-Spektroskopie nicht erforderlich. Somit konnte auch die Synthese des dritten Vertreters der Mansouramycine erfolgreich abgeschlossen werden (Schema 27). Die Gesamtausbeute beträgt hierbei 20% über 7 Stufen.



Schema 27: NCS-Chlorierung.

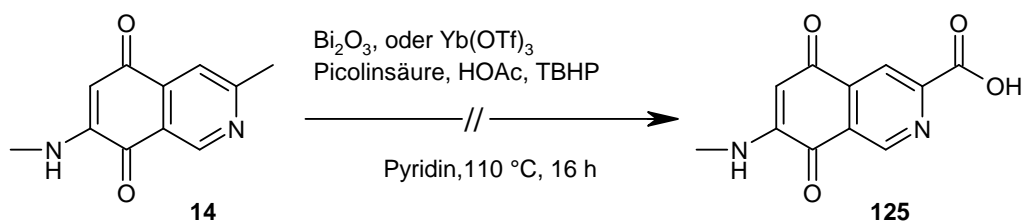
I.3.4. Darstellung des Mansouramycins D

Für die Darstellung des Mansouramycins D (**16**) musste ein Weg gefunden werden, um die Esterfunktion an C-3 einzuführen. Dafür sollte zunächst die naheliegende Oxidation der Methylgruppe im Mansouramycins B überprüft werden, welche die entsprechende Carbonsäure liefern würde. Im Anschluss daran wäre eine Veresterung mit Methanol denkbar, um so zum Zielprodukt zu gelangen. Ein erster Versuch zur Synthese von 7-*N*-Methylaminoisochinolin-5,8-dion-3-carbonsäure (**125**) sollte über eine Wismuth-katalysierte Oxidation erfolgen. Barret et al. berichteten kürzlich über die Oxidation in Benzylstellung verschiedener Alkylaromaten durch verschiedene Wismuth-Derivate.^[55] Sie verwendeten hierbei erfolgreich Wismuthtriflat ($\text{Bi}(\text{OTf})_3$) in Kombination mit wässriger *tert*-Butylhydroperoxid-Lösung (TBHP) als Oxidationsmittel, um aus Methylaromaten die entsprechenden Carbonsäuren zu erhalten. Hierbei setzten sie unter anderem 2,5-Dimethoxytoluol (**126**) zur 2,5-Dimethoxybenzoesäure (**127**) in einer Ausbeute von 61% um (Schema 28).



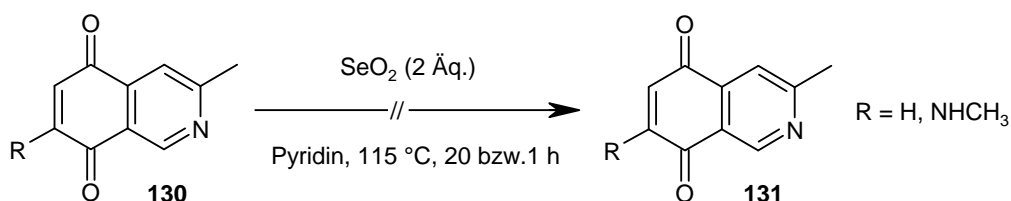
Schema 28: Wismuth(III)triflat-katalysierte Oxidation.

In Anlehnung an diese Ergebnisse wurde eine Umsetzung von Mansouramycin B unter den beschriebenen Bedingungen mit Wismuthoxid durchgeführt, Wismuthtriflat stand nicht zur Verfügung. Nach Aufarbeitung der Reaktion konnte allerdings nur die Zersetzung des Chinonsystems, ermittelt über das Fehlen eines Signals für 6-H im ^1H -NMR-Spektrum, festgestellt werden. Zudem wurden die Signale der beiden Methylgruppen im Spektrum bei veränderten chemischen Verschiebungen wiedergefunden, was auf Ausbleiben der Oxidation hindeutet. Ein Einsatz von Ytterbiumtriflat, welches dem Wismuthtriflat in seinen Eigenschaften ähnlich ist und zur Verfügung stand, führte ebenfalls ausschließlich zur Zersetzung des Eduktes (Schema 29).



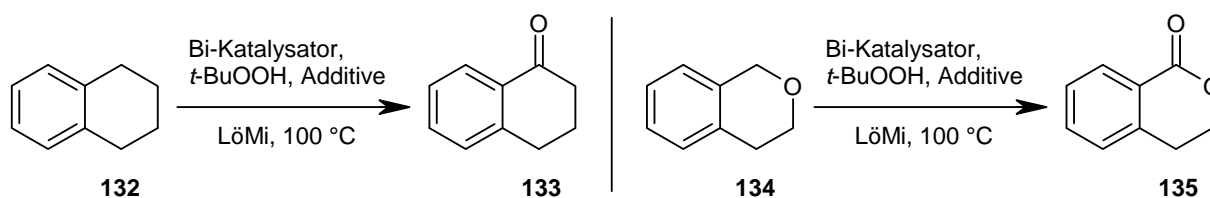
Schema 29: Versuch zur Oxidation von Mansouramycin B.

Daher musste ein anderes Oxidationsverfahren gefunden werden. Heider et al. beschrieben die erfolgreiche Oxidation von verschiedenen Methylpyridinen, Methylchinolinen und auch Methylisochinolinen zu den entsprechenden Carbonsäurederivaten durch Selendioxid.^[56] Sie konnten dabei zudem zeigen, dass Methylgruppen in 3- und 5-Stellung nicht angegriffen werden, eine Ausnahme bilden aufgrund der veränderten Position des Stickstoffs im aromatischen System die Isochinoline. Eben diese sind aber bei der vorliegenden Arbeit von besonderem Interesse, da sie in oxidiert Form als Isochinolindione das Grundgerüst der Mansouramycine bilden. So konnten Heider et al. 3-Methylisochinolin (**128**) in Pyridin mit 1.5 Äquivalenten Selendioxid durch Reaktion bei 115 °C über 20 h erfolgreich zur Isochinolin-3-carbonsäure (**129**) in 52% Ausbeute umsetzen. Nach dieser Vorschrift wurde daher der Einsatz von Selendioxid zur Oxidation des Mansouramycins B überprüft. Hierbei musste bei zwei Ansätzen über 20 h, bzw. 1 h jeweils die Zersetzung des Eduktes festgestellt werden. Ein Grund dafür könnte die Anwesenheit der Amino-Funktion bei **14** sein, welche selbst eine Methylgruppe trägt und die elektronischen Eigenschaften des Chinonsystems verändert. Daher wurde eine Umsetzung des Vorläufers **34** angedacht in der Erwartung, dass die Amino-Funktion im letzten Schritt eingeführt werden kann. Die Reaktion von 3-Methyl-5,8-isochinolinindion mit Selendioxid lieferte ein nicht eindeutig analysierbares, unsauberes Rohprodukt. Da die Zielverbindung bisher nicht in der Literatur beschrieben ist und nicht sicher war, ob nicht doch gewisse Mengen der gewünschten Carbonsäure im Rohprodukt enthalten waren, sollte dieses in einer Reaktion in Methanol unter Katalyse von etwas Schwefelsäure verestert werden. Nach der Aufarbeitung konnte allerdings nur ein nicht-identifizierbares Produktgemisch erhalten werden, der gewünschte Ester war nicht enthalten. Somit war auch eine Oxidation mit Selendioxid nicht erfolgreich (Schema 30).



Schema 30: Versuch zur Oxidation mit Selenoxid.

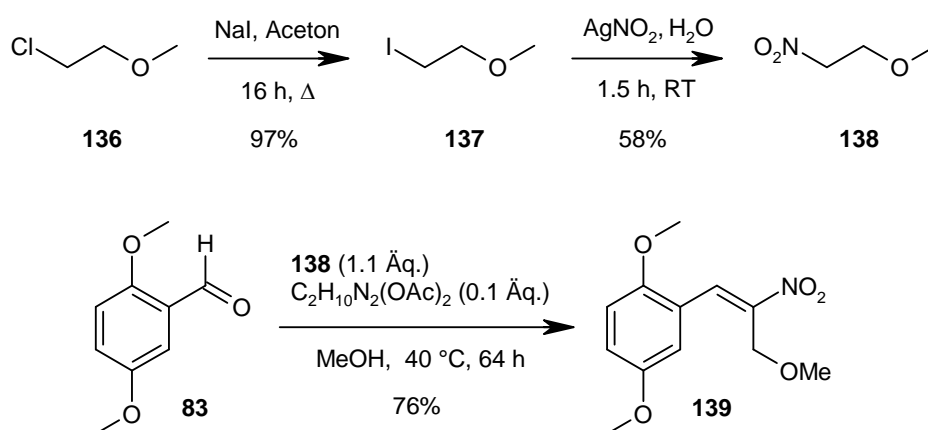
Daher wurde eine andere Syntheseroute zur Darstellung des Mansouramycins D gesucht. Es wurde überlegt, über den schon bei den Mansouramycinen A und B erfolgreich durchgeführten Syntheseweg die Esterfunktion durch das entsprechende Nitroalkan mittels Henry-Reaktion einzuführen. Dabei mussten aber die zum Teil drastischen Reaktionsbedingungen in der Syntheseplanung berücksichtigt werden. So wäre der Einsatz eines Nitroessigsäureesters in der Henry-Reaktion, falls dessen Darstellung gelänge, durch die darauf folgende Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid unmöglich, welches den Ester reduzieren sollte. Und selbst wenn ein geeignetes Reduktionsverfahren gefunden würde, welches den Ester nicht angreift, so ist zu bezweifeln, dass eine Esterfunktion eine Reaktion in 6-molarer Salzsäure bei der späteren Pictet-Spengler-Reaktion, bzw. 200 °C Reaktionstemperatur bei der Dehydrogenierung übersteht. Es musste also ein Vorläufer gefunden werden, welcher die Bedingungen toleriert und in einem späten Schritt zum Ester oxidiert werden könnte. Hierbei rief erneut das von Barret et al. verwendete Verfahren mit Wismuth als Oxidans ein besonderes Interesse hervor. Sie beschrieben nämlich zusätzlich zu den bereits erwähnten Wismuthtriflat-katalysierten Umsetzungen zu den entsprechenden Carbonsäuren (s. o.) die Oxidationen von Methylengruppen mit Wismuthoxid. Besonderes Interesse rief hier die Oxidation des cyclischen Ethers **134** zum entsprechenden Lacton **135** hervor (Schema 31).



Schema 31: Bismuth-katalysierte Oxidation an sekundären benzylicen Kohlenstoffatomen.

Somit schien es ein geeignetes Verfahren zu geben, durch welches ein Benzylether in einem späteren Reaktionsschritt der Totalsynthese durch selektive Oxidation in den entsprechenden Ester überführt werden kann.

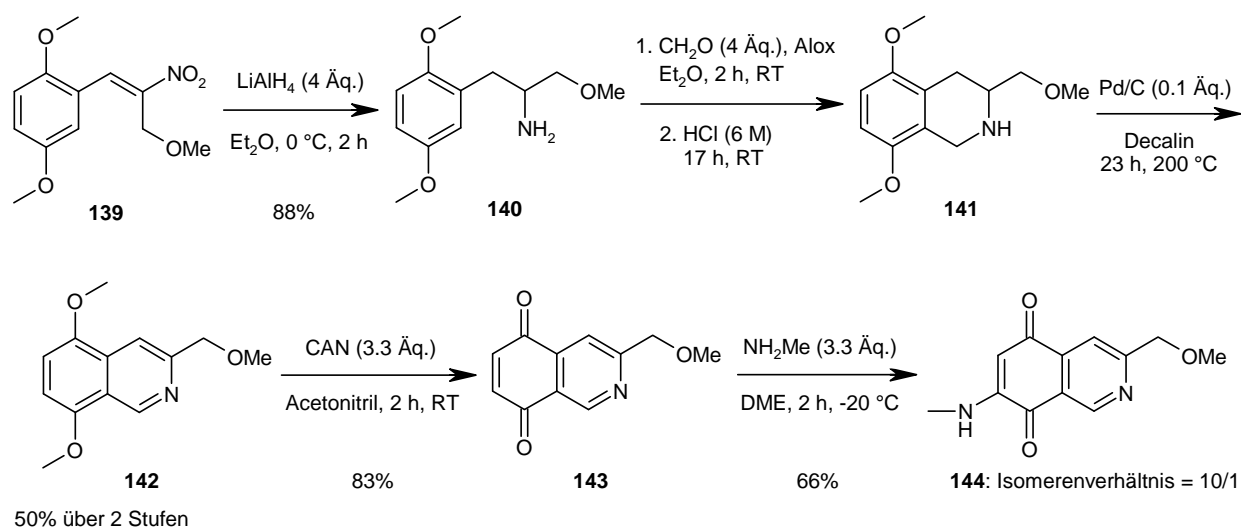
Daher wurde eine Synthese von 1-Nitro-2-methoxyethan (**138**) in Angriff genommen, welches anschließend über die Henry-Reaktion zum Nitroalken umgesetzt werden sollte (Schema 32). Die Darstellung des Nitroethers gelang ausgehend vom kommerziell erhältlichen 1-Chlor-2-methoxyethan, welches zunächst über eine Finkelstein-Reaktion in das reaktivere 1-Iod-2-methoxyethan überführt wurde und anschließend mit Silbernitrit in einer Gesamtausbeute von 57% über zwei Stufen zum Zielprodukt umgesetzt wurde. Dieses wurde nun analog zu den Synthesen der bereits dargestellten Mansouramycin-Vertreter mit 2,5-Dimethoxybenzaldehyd umgesetzt. Dabei konnte nach der Umsetzung mit 1.1 Äquivalenten **138** bei 40 °C über 64 h 1-(2,5-Dimethoxyphenyl)-2-nitro-3-methoxyprop-1-en (**139**) nach Umkristallisation aus Ethanol in 76%-iger Ausbeute erhalten werden. Die anschließende Reduktion durch Lithiumaluminiumhydrid in Diethylether lieferte nach 2 h bei 0 °C 1-(2,5-Dimethoxyphenyl)-2-amino-3-methoxypropan (**140**) nach Kugelrohrdestillation in 88%-iger Ausbeute.



Schema 32: Darstellung von 1-Nitro-2-methoxyethan und anschließende Henry-Reaktion.

Bei der nun folgenden Cyclisierung nach Pictet und Spengler wurde zunächst das Imin auf bekanntem Weg mit 4 Äquivalenten Formaldehyd-Lösung in Diethylether synthetisiert und anschließend nach Konzentration der Reaktionslösung in wässriger 6-M Salzsäure für 17 h bei RT umgesetzt. Eine Aufreinigung durch Säulenchromatographie scheiterte, das Rohprodukt enthielt aber laut $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum zu 80% die Zielverbindung, woraus sich eine Ausbeute der Reaktion von ca. 62% an **141** errechnen ließ. Die anschließende Dehydrogenierung gelang wieder mit Palladium als Katalysator, die Umsetzung erfolgte für 23 h bei 200 °C. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung an Kieselgel konnte 5,8-Dimethoxy-3-methoxymethylisochinolin (**142**) in 63%-iger Ausbeute erhalten werden.

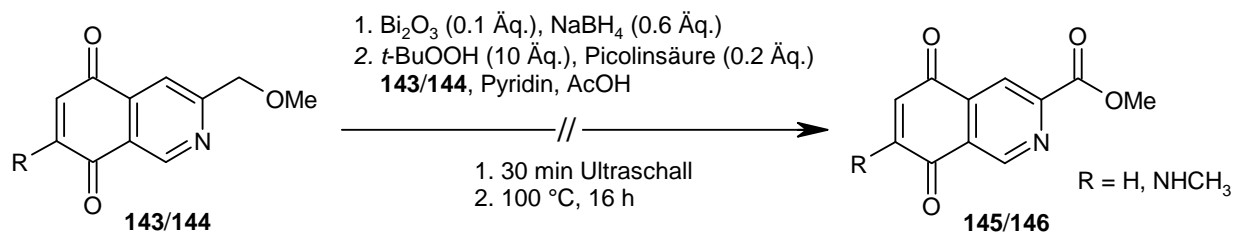
Eine Optimierung der Reaktion gelang nicht, so dass dieses Ergebnis als zufriedenstellend akzeptiert wurde (Schema 33).



Schema 33: 5-stufige Synthese von **144** ausgehend von der Nitroverbindung **139**.

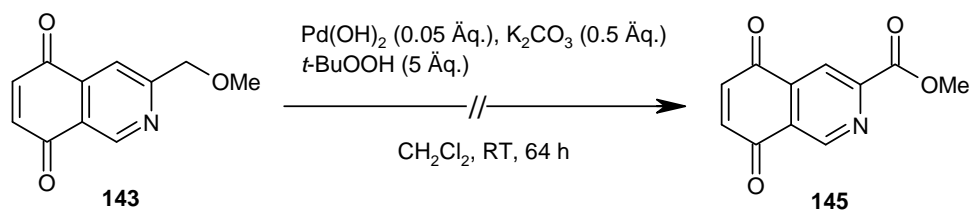
Die nun folgende Oxidation durch 3.3 Äquivalente Cer-ammoniumnitrat verlief analog zu den vorherigen Umsetzungen in Acetonitril für 2 h bei RT. Nach Konzentration konnte ohne eine Aufreinigung die Zielverbindung 3-Methoxymethylisochinolin-5,8-dion (**143**) in 83%-iger Ausbeute erhalten werden. Ausgehend von **143** wurde nun auf bekanntem Weg mit 3.3 Äquivalenten Methylamin bei -20 °C für 2 h in Dimethoxymethan regioselektiv aminiert. Hierbei konnten nach säulenchromatographischer Aufreinigung 66% der Zielverbindung als Regioisomerengemisch im Verhältnis von 10:1 zu Gunsten des gewünschten 3-Methoxymethyl-7-methylaminoisochinolin-5,8-dions (**144**) gewonnen werden. Dieses sollte nun nach dem bereits beschriebenen Verfahren von Barret et al. Wismuth-katalysiert zum Mansouramycin D umgesetzt werden. Zur Oxidation der Etherfunktion von **144** zum entsprechenden Ester wurde zunächst Wismuthoxid durch Natriumborhydrid zum Wismuth(0) reduziert. Dieses wurde dann mit **144** in Anwesenheit von Picolinsäure, konzentrierter Essigsäure und einer wässrigen Lösung von *tert*-Butylhydroperoxid (TBHP) in Pyridin für 16 h bei 100 °C umgesetzt. Nach Auswertung der NMR-Spektren wurden dabei ausschließlich Zersetzungsprodukte identifiziert, wobei die Protonensignale des Chinonsystems fehlten, was auf eine Zersetzung desselbigen hindeutet. Eine Wiederholung der Reaktion unter Verlaufskontrolle mittels Dünnschichtchromatographie zeigte schon nach 1 h die Zersetzung des Startmaterials. Somit blieb der Zugang zum Mansouramycin D über diesen Weg verwehrt.

Da nicht klar war, welche Rolle die *N*-Methylaminofunktion von **144** bei der zuvor beschriebenen Oxidation spielt, sollte als nächstes das Isochinolin **143** oxidiert und erst anschließend aminiert werden. Nach dem gleichen Verfahren wurde es daher mit dem Wismuth/TBHP-System umgesetzt. Nach Aufarbeitung der Reaktion konnte allerdings erneut nur die Zersetzung des Chinon-Systems festgestellt werden (Schema 34).



Schema 34: Versuch der Wismuthoxid-katalysierten Oxidation von **143** und **144**.

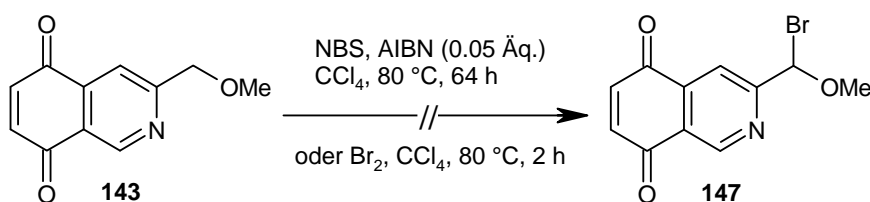
Eine genaue Überprüfung ergab, dass schon durch Zugabe von 1-M wässriger Salzsäure die Zersetzung induziert wird. Daher wurde nach einem weiteren Oxidationsverfahren gesucht, welches auf den Einsatz von Säuren verzichtet. Hierbei fiel ein bei Umsetzungen im zweiten Teil dieser Arbeit verwendetes Palladiumhydroxid-katalysiertes Verfahren ins Auge, welches daher erst dort diskutiert werden soll. So wurde **143** mit dem $\text{Pd}(\text{OH})_2$ /TBHP-System in Dichlormethan unter Zusatz von 0.5 Äquivalenten Kaliumcarbonat für 64 h bei RT umgesetzt, wodurch die Reaktion im schwach basischen Milieu stattfand. Allerdings musste auch nach dieser Umsetzung die Zersetzung des Chinonsystems festgestellt werden (Schema 35).



Schema 35: Versuch zur Palladium-katalysierten Oxidation von **143**.

Ein anderer Weg zum Ester könnte über die radikalische Bromierung des benzylichen Kohlenstoffatoms führen, das so erhaltene Bromid sollte dann zum Alkohol umgesetzt und anschließend oxidiert werden können. Daher wurde der Isochinolinether **143** mit *N*-Bromsuccinimid (NBS) und Azobisisobutyronitril (AIBN) in Tetrachlormethan bei 80 °C umgesetzt.

Nach Aufarbeitung einer Probe nach 16 h konnte allerdings keine Umsetzung beobachtet werden, eine Verlängerung der Reaktionszeit auf 64 h führte ebenfalls nicht zum Zielprodukt. Auch ein Versuch mit Brom bei RT und 2 h Laufzeit zeigte keinen Umsatz. Eine anschließende Erhöhung der Reaktionstemperatur auf 80 °C und weiteres Rühren über 2 h führte nur zur partiellen Zersetzung des Edukts. Aufgrund dieser Ergebnisse wurde ein Zugang zum Ester auf dem beschriebenen Weg ausgeschlossen (Schema 36).



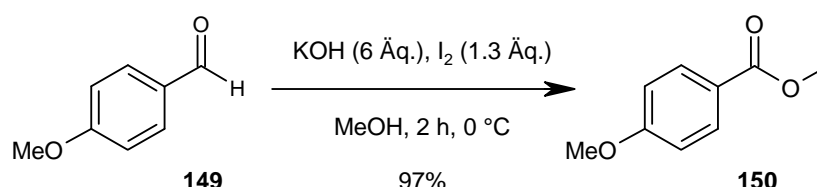
Schema 36: Versuch der Bromierung mit NBS, bzw. Br₂.

In einem weiteren Versuch sollte **143** durch Oxidation mit Selendioxyd zum Isoquinolin-5,8-dion-3-carbaldehyd (**148**) umgesetzt werden, welcher durch eine anschließende oxidative Veresterung mit nachfolgender Aminierung das Mansouramycin D liefern könnte. Nach einer Vorschrift aus dem Organikum^[57] wurde die Reaktion bei 120 °C in Dioxan durchgeführt. Zur Optimierung der Reaktionsbedingungen wurden mehrere Ansätze mit unterschiedlicher Reaktionsdauer und unterschiedlichen Mengen des Oxidationsmittels durchgeführt. Es zeigte sich dabei, dass mindestens 10 Äquivalente SeO₂ notwendig sind, um einen signifikanten Umsatz zu erzielen. Weiterhin ist eine recht genaue Einhaltung der Reaktionszeit notwendig: Während nach 10 h lediglich etwas mehr als 60% Umsatz zu verzeichnen war, waren nach 18 h 90% des Edukts zu **148** umgesetzt. Bei Verlängerung der Reaktionszeit auf 56 h konnte kein Produkt mehr isoliert werden, was auf eine stufenweise Oxidation hindeutet. Insgesamt konnten bei den Umsetzungen Ausbeuten zwischen 45% und 74% verzeichnet werden, wobei die 18-stündige Reaktion unter den beschriebenen Bedingungen mit 74% Ausbeute die erfolgreichste war (Schema 37).



Schema 37: Oxidation von **143** mit Selenoxyd zum Aldehyd.

Yamada et al. berichteten von erfolgreichen Umsetzungen verschiedener aromatischer Aldehyde zu ihren korrespondierenden Estern in einer Lösung aus Iod und Kaliumhydroxid in dem entsprechenden Alkohol bei 0 °C für 2 h.^[58] So konnten sie unter anderem *p*-Methoxybenzaldehyd **149** mit Methanol in 97% Ausbeute zum *p*-Methoxybenzoesäuremethylester **150** umsetzen (Schema 38).



Schema 38: Oxidative Veresterung nach Yamada et al.

Auf diesem Weg sollte nun Isochinolin-5,8-dion-3-carbaldehyd zum entsprechenden Ester umgesetzt werden. Hierfür wurden 1 Äquivalent Iod und 3 Äquivalente Kaliumhydroxid in Methanol gelöst und mit **143** für 1 h bei 0 °C gerührt. Nach Aufarbeitung erhielt man ein bräunliches Öl, welches aber laut ¹H-NMR-Spektrum nur Edukt und nicht identifizierbare Zersetzungsprodukte enthielt. Somit schien auch dieser Zugang zum Mansouramycin D verwehrt zu bleiben. Es konnte aber ein Derivat des Mansouramycins D dargestellt werden. Dafür wurde **148** mit Methylamin auf bekanntem Weg umgesetzt, und es wurden 29% der Zielverbindung als Regioisomerengemisch mit einem Verhältnis von 5:1 zu Gunsten von **146** erhalten (Abb. 14).

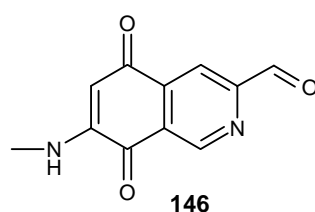
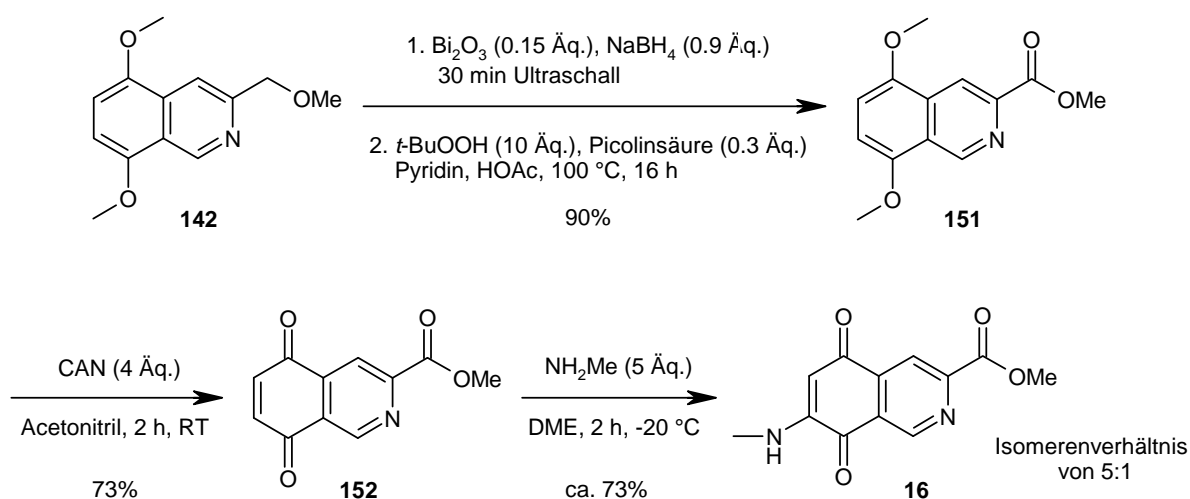


Abb. 14: Derivat der Mansouramycine.

Die zuvor beobachtete Instabilität des Chinonsystems gegenüber den getesteten Oxidationsmitteln veranlasste dazu, eine Stufe in der Syntheseroute zurückzugehen. Das 5,8-Dimethoxy-3-methoxymethylisochinolin (**142**) sollte als Aromat unter diesen Bedingungen stabiler sein. Auch der durch die Oxidation erhaltene Ester müsste in der darauf folgenden Reaktion mit CAN unbeschädigt bleiben. Somit wurde **142** analog zu den bereits durchgeführten Oxidationen mit dem Wismuth/TBHP-System umgesetzt.

Dabei konnte 5,8-Dimethoxyisochinolin-3-carbonsäuremethylester (**151**) in 90%-iger Ausbeute isoliert werden. Die Darstellung von Isochinolin-5,8-dion-3-carbonsäuremethylester (**152**) erfolgte nach bekanntem Vorbild mittels 4 Äquivalenten CAN in Acetonitril bei RT über 2,5 h. Es konnten nach der Aufarbeitung 72% **152** gewonnen werden, welches laut NMR-Spektrum keiner Aufreinigung bedurfte. Im letzten Schritt sollte die Addition von Methylamin folgen. Hierfür wurde **152** nach bekanntem Schema bei -20 °C mit 5 Äquivalenten Methylamin in Dimethoxyethan umgesetzt. Das Spektrum des Rohprodukts zeigte den vollständigen Umsatz zur Zielverbindung mit einem Regioisomerenverhältnis von 5:1 zu Gunsten des Mansouramycins D (**16**). Eine Aufreinigung mittels Säulenchromatographie an Kieselgel schien aufgrund der identischen Retentionswerte der Isomere aussichtslos. Für die Reaktion wurde anhand der Integrale im ¹H-NMR-Spektrums eine Ausbeute von 91% für das Isomeregemisch errechnet. Aufgrund des 5:1 Verhältnisses ergibt sich somit für die Zielverbindung eine Ausbeute von ca. 73% (Schema 39).



Schema 39: erfolgreiche Darstellung des Mansouramycins D ausgehend von **142**.

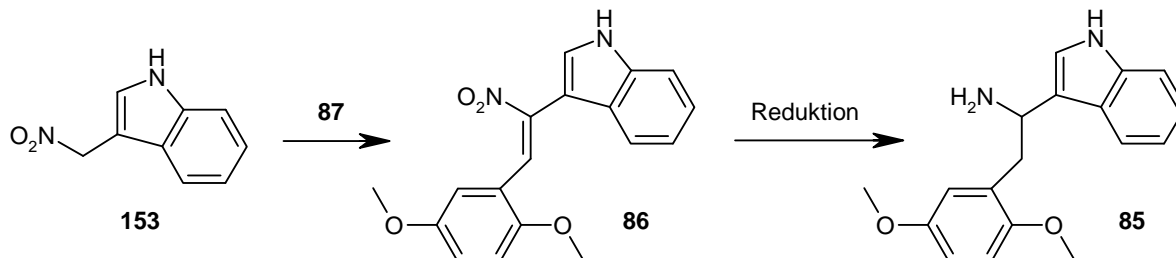
Somit konnte das Mansouramycin D nach mehreren Anläufen in einer 9-stufigen Synthese über den allgemeinen Zugang in einer Gesamtausbeute von 7% dargestellt werden.

Im Vergleich zu den Synthesen der Mansouramycine A und B fällt auf, dass die Ausbeute bei der Pictet-Spengler-Reaktion mit 62% deutlich niedriger liegt. Auch die Oxidation mit Cerammoniumnitrat im vorletzten Schritt ist mit 72% niedriger als bei den anderen Derivaten. Insgesamt kann aber von einer gelungenen Synthese gesprochen werden.

I.3.5. Auf dem Weg zum Mansouramycin E

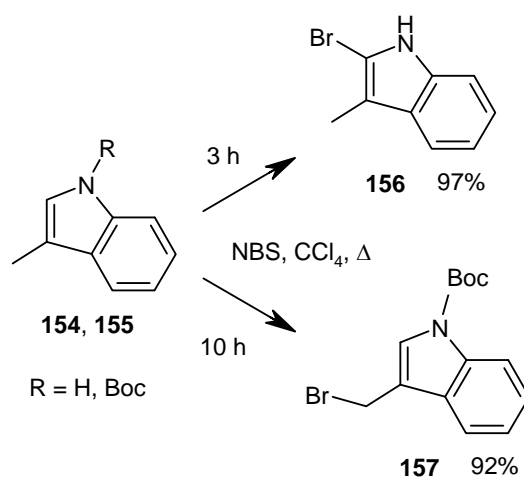
Für die Darstellung des Mansouramycins E wurden unter I.1. drei retrosynthetische Wege vorgestellt, nach denen an C-3 die für diesen Stoff charakteristische Indyl-Funktion eingeführt werden könnte. Bei allen Wegen ist eine Darstellung des Indylamins **85** geplant, welches dann über den bereits erarbeiteten allgemeinen Zugang analog zu den Darstellungen der anderen Mansouramycin-Vertreter zum Zielprodukt umgesetzt werden soll. Die möglichen Zugänge zu **85** unterscheiden sich jedoch in ihren Ausgangssubstanzen und den geplanten Umsetzungen, welche im Folgenden nacheinander beschrieben werden. Die Reihenfolge der Wege bezieht sich dabei auf das unter I.1. gezeigte Retrosyntheschema.

Weg 1 baut auf die Einführung der Indyl-Funktion durch die schon in dieser Arbeit erfolgreich getestete Henry-Reaktion. Voraussetzung hierfür ist ein Zugang zum 3-Nitromethylindol (**153**), welches durch Umsetzung mit 2,5-Dimethoxybenzaldehyd (**87**) zum Nitroalken **86** reagieren soll. Mit anschließender Reduktion stünde so eine Darstellungsmethode von **85** zur Verfügung (Schema 40).



Schema 40: Weg 1: geplante Darstellung des Amins **85** ausgehend von 3-Nitromethylindol.

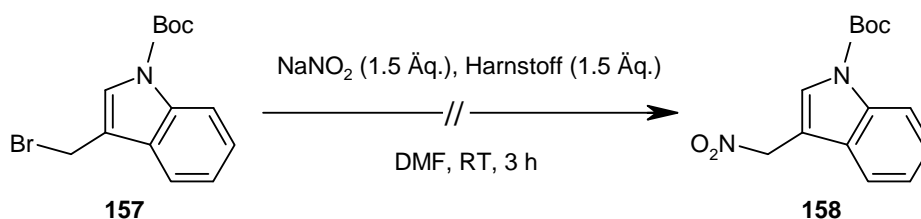
Ein Zugang zu **153** schien über 3-Methylindol (Skatol) (**154**) möglich zu sein. Cook et al. berichteten von der Bromierung von **154** mit *N*-Bromsuccinimid (NBS).^[59,60] Sie stellten dabei fest, dass die Bromierung ausschließlich an C-2 über eine elektrophile aromatische Substitution stattfindet. Erst die Noc-Schützung des Indol-Stickstoffs durch Di-*tert*-butylpyrocarbonat oder vergleichbare Schutzgruppen und die damit verbundenen veränderten elektronischen Eigenschaften des Moleküls sorgen dafür, dass die aromatische Substitution mittels NBS ausbleibt (Schema 41). So konnte mit oder ohne Radikalstarter ausschließlich eine Umsetzung zum 3-Brommethyl-*N-tert*-butoxycarbonylindol (**157**) in sehr guten Ausbeuten (92%) beobachtet werden, wobei jedoch unter Zusatz von Azobisisobutyronitril (AIBN) eine etwas höhere Ausbeute erzielt werden konnte.



Schema 41: Selektive Bromierungen von Skatol nach Cook et al.

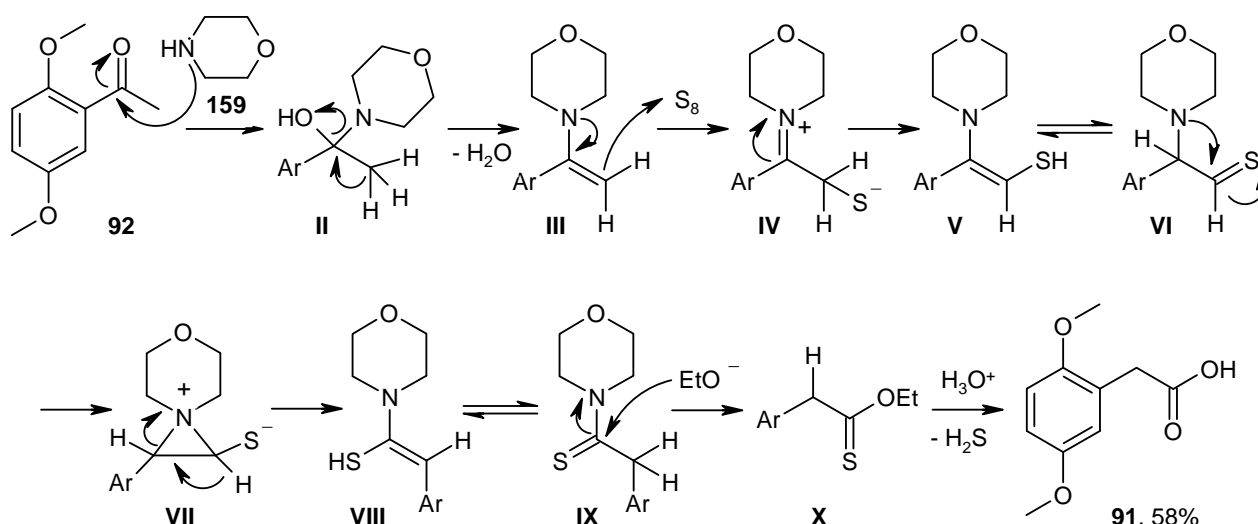
Auf diesem Weg sollte, durch die guten Erfolge von Cook et al. angespornt, das 3-Brommethylindol **157** dargestellt werden. Zunächst wurde dafür kommerziell erhältlichliches 3-Methylindol nach gleicher Literaturvorschrift mit Di-*tert*-butylpyrocarbonat in 92%-iger Ausbeute geschützt und anschließend mit NBS unter Zusatz katalytischer Mengen von AIBN in Tetrachlormethan für 5 h bei 85 °C zum 3-Brommethyl-*N-tert*-butoxycarbonylindol (**157**) umgesetzt. Die guten Ergebnisse von Cook et al. konnten dabei aber nur teilweise reproduziert werden. So wurde bei mehreren Ansätzen stets auch zu einem höheren Anteil das an 2-Position substituierte **156** gefunden. Die säulenchromatographische Auftrennung der Isomere an Kieselgel bereitete Probleme, sodass nur 67% eines nicht ganz reinen Produktes erhalten wurde, welches in der Folgereaktion eingesetzt wurde.

Die sich nun anschließende Einführung der Nitrofunktion sollte nach einer Vorschrift aus dem Organikum erfolgen.^[61] Dafür wurde **157** mit 1.5 Äquivalenten Natriumnitrit in Anwesenheit von 1.5 Äquivalenten Harnstoff in Dimethylformamid (DMF) für 3 h bei RT umgesetzt. Nach der Aufarbeitung wurde allerdings ausschließlich der entsprechende Alkohol bei vollständigem Umsatz des Startmaterials isoliert. Offensichtlich fand bei der Aufarbeitung eine nukleophile Substitutionsreaktion mit Wasser statt (Schema 42). Weitere Versuche einer solchen nukleophilen Substitution wurden nicht unternommen.



Schema 42: Versuch der Nitrierung von **157**.

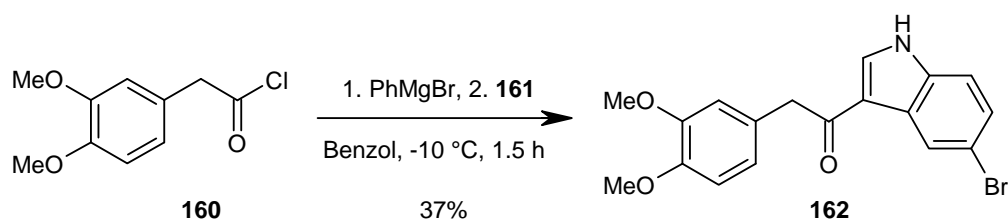
In einem zweiten Darstellungsweg sollte ausgehend von 2,5-Dimethoxyacetophenon (**92**) nach einer Vorschrift von Vig et al. über eine Wilgerodt-Kindler-Umlagerung zunächst 2,5-Dimethoxyphenylelessigsäure (**91**) dargestellt werden.^[62] Hierfür wurde **92** mit Morpholin und Schwefel für 6.5 h bei 140 °C umgesetzt und anschließend in einer Lösung aus Ethanol und KOH für weitere 15 h unter Rückfluss gerührt, wobei die Zielverbindung in 58%-iger Ausbeute erhalten wurde. Der Mechanismus dieser Reaktion ist in Schema 43 erklärt.



Schema 43: Mechanismus der Wilgerodt-Kindler-Umlagerung.

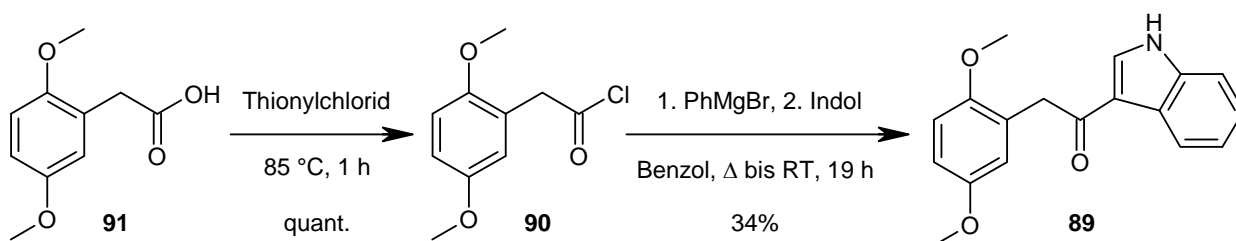
Zuerst wird das Keton **92** nucleophil vom Morpholin (**159**) angegriffen und anschließend Wasser eliminiert. Das entstandene Enamin **III** bildet dann mit Schwefel das entsprechende Thioenol **V**. Im nächsten Schritt greift das Stickstoffatom die Thiocarbonyl-Funktion unter Bildung der Aziridin-Zwischenstufe **VII** an; diese lagert dann zu **VIII** um. Aus **IX** wird mit Ethanolat der Thioester **X** gebildet, welcher dann zur Säure **91** hydrolysiert wird. Die im nächsten Schritt folgende Darstellung von 2,5-Dimethoxyphenylelessigsäurechlorid (**90**) durch Umsetzung von **91** mit 1.5 Äquivalenten Thionylchlorid für 1 h bei 85 °C lieferte das Zielprodukt in quantitativer Ausbeute (Schema 45).

Zur Synthese verschiedener Bisindolylen verwendeten Mizianty et al. eine Acylierung von Indolderivaten zu den entsprechenden Arylindylketonen.^[63] Dafür deprotonierten sie zunächst das entsprechende Indolderivat durch Zugabe einer Phenylmagnesiumbromid-Lösung, gaben dann das entsprechende Säurechlorid bei -10 °C langsam zu und rührten für 1 h. So erhielten sie zum Beispiel 3-(3,4-Dimethoxyphenylacetyl)-5-bromindol (**162**) durch Reaktion von 5-Bromindol (**161**) mit 3,4-Dimethoxyphenylacetylchlorid (**160**) in 37%-iger Ausbeute (Schema 44).



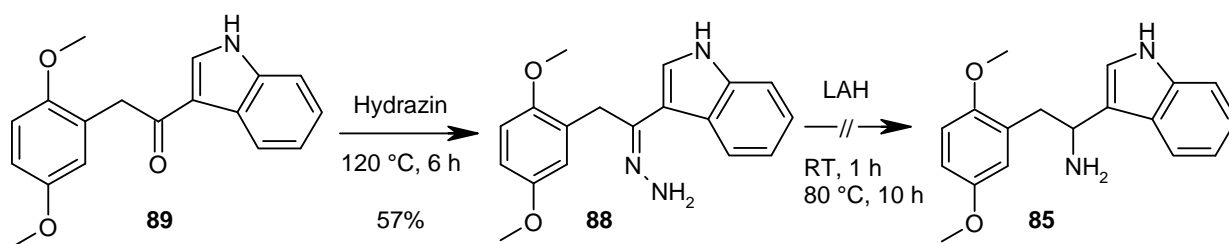
Schema 44: Acylierung von **160** mit **161**.

Auf diese Weise wurde nun 2,5-Dimethoxyphenylacetylchlorid (**90**) unter den gleichen Bedingungen mit Indol zum 3-(2,5-Dimethoxyphenylacetyl)indol (**89**) umgesetzt, wobei nach Aufarbeitung 34% der Zielverbindung isoliert werden konnte (Schema 45).



Schema 45: Darstellung des Säurechlorids **90** und anschließende Acylierung von Indol.

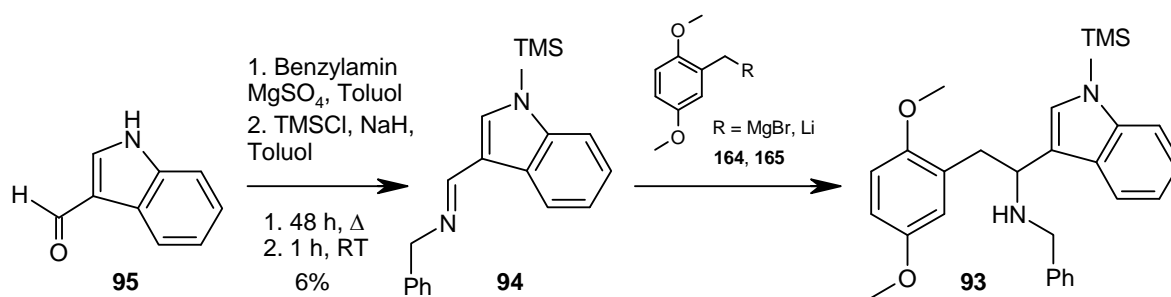
89 wurde nun nach einer Vorschrift von Dessy et al. in Hydrazin bei 120 °C für 6 h zum Hydrazon **88** in 57%-iger Ausbeute umgesetzt, wobei das Rohprodukt für die folgende Umsetzung nicht aufgereinigt wurde (Schema 46).



Schema 46: Darstellung des Hydrazons **88** und der Versuch der Reduktion zu **85**.

Dieses sollte nun durch Reduktion in das Amin **85** überführt werden. Hierfür wurde zunächst Lithiumaluminiumhydrid (LAH) eingesetzt. Nach Reaktion mit 4 Äquivalenten LAH für eine Stunde bei RT konnte mittels Dünnschichtchromatographie kein Umsatz ermittelt werden. Daher wurde das Reaktionsgemisch auf 80 °C erwärmt und für weitere 10 h umgesetzt. Nach Aufarbeitung konnte allerdings nur die Zersetzung des Startmaterials festgestellt werden; ein Umsatz zum Zielprodukt wurde nicht detektiert. Auch ein Versuch mit Natriumborhydrid als Reduktionsmittel unter gleichen Bedingungen scheiterte; es konnte lediglich das Startmaterial zurückgewonnen werden. Daher blieb ein Zugang zu 2-(2,5-Dimethoxy-phenyl)-1-(1H-indol-3-yl)ethanamin (**85**) auf diesem Weg verwehrt, es musste eine andere Möglichkeit gefunden werden.

Im dritten Weg sollte versucht werden, einen Zugang zum Amin **85** ausgehend von Indol-3-carbaldehyd (**163**) zu entwickeln. Dieser wurde dabei zunächst nach einer Vorschrift von Bandini et al. mit Benzylamin in Anwesenheit von MgSO_4 als Trockenmittel in 48 h unter Rückfluss zum Imin **94** kondensiert.^[64] Bei dieser Reaktion konnte nur eine Ausbeute von 16% erzielt werden. Eine Optimierung der Ausbeute sollte möglich sein, es wurde aber im Rahmen dieser Arbeit darauf verzichtet, da zunächst der Erfolg des restlichen Reaktionsweges überprüft werden sollte. Das Imin sollte nun nach erfolgreicher TMS-Schätzung (40%-ige Ausbeute) durch Reaktion mit 2,5-Dimethoxybenzylmagnesiumbromid (**164**) oder 2,5-Dimethoxybenzyl-Lithium (**165**) zum Amin **93** umgesetzt werden (Schema 47).



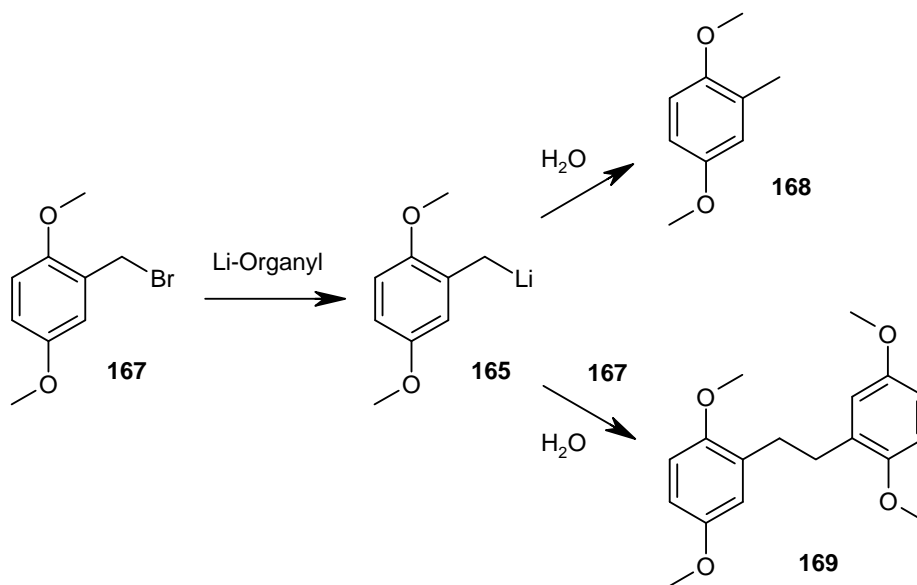
Schema 47: Iminbildung und geplante Addition eines Metallorganyls.

Dafür musste zunächst das entsprechende Grignard- oder Lithiumorganyl dargestellt werden. Hierfür wurde ausgehend von 2,5-Dimethoxybenzaldehyd (**87**) über eine Reduktion mit Natriumborhydrid in Ethanol für 1 h bei 0 °C 2,5-Dimethoxybenzylalkohol (**166**) in quantitativer Ausbeute dargestellt. Dieser wurde anschließend durch Reaktion mit Phosphortribromid in Dichlormethan für 1 h bei RT in 2,5-Dimethoxybenzylbromid (**167**) überführt. Dies gelang mit einer Ausbeute von 84%. Nun sollte über bekannte Verfahren das entsprechende Grignard-Reagenz hergestellt werden. Hierfür wurden zunächst unter Stickstoffatmosphäre Magnesiumspäne für 12 h durch kräftiges Rühren zermahlen, was zu einer Aktivierung aufgrund einer starken Oberflächenvergrößerung des Magnesiums führen sollte. Anschließend wurde **167** in Diethylether zugegeben und mit geringen Mengen an Brom eine weitere Aktivierung des Magnesiums durchgeführt. Trotzdem gelang es nicht, eine Reaktion herbeizuführen. Eine Erklärung für die geringe Reaktivität des 2,5-Dimethoxybenzylbromids sollte die hohe Elektronendichte des Aromaten sein, welcher die oxidative Addition erschwert. Eine weitere Möglichkeit der Grignardbildung über hochaktives Rike-Magnesium[®] führte ebenfalls nicht zum Erfolg. Aufgrund der Probleme bei der Grignard-Synthese wurde überlegt, auf das entsprechende Lithium-Derivat auszuweichen. Dieses könnte über eine Reaktion von **167** mit *n*-Buthyllithium bzw. *tert*-Buthyllithium erhalten werden. Daher wurden zur Darstellung verschiedene Umsetzungen in Tetrahydrofuran bei unterschiedlichen Temperaturen durchgeführt (Tabelle 4).

Eintrag	Li-Quelle	Zeit	Temperatur	Umsatz	Bemerkung
1	<i>n</i> -BuLi (1 Äq.)	2.5 h	-78 °C	Nur Edukt	Abbruch bei -78 °C
2	<i>n</i> -BuLi (1 Äq.)	2.5h	-35 °C	6% Monomer 30% Dimer 64% Edukt	Viele Nebenprodukte
3	<i>n</i> -BuLi (1 Äq.)	30 min. 20 h	-78 °C, dann RT	Spuren Monomer viel Dimer viel Edukt	Langsames Erwärmen über Nacht
4	<i>t</i> -BuLi (2 Äq.)	2.5h	-78 °C	59% Monomer 17% Dimer 26% Edukt	Viele Nebenprodukte
5	<i>t</i> -BuLi (2 Äq.)	2.5h	-20 °C	25% Monomer 8% Dimer 67% Edukt	Viele Nebenprodukte

Tabelle 4: Umsetzungen von **167** mit *n*-Buthyllithium, bzw. *tert*-Buthyllithium.

Wie aus der Tabelle zu entnehmen ist, stellte bei der Reaktion mit *n*-Buthyllithium die Dimerisierung eines lithiierten Moleküls **165** mit noch in der Lösung enthaltenem Bromid zu **169** ein großes Problem dar (Schema 48). So wurde beobachtet, dass bei der Umsetzung mit einem Äquivalent *n*-Buthyllithium bei -78 °C (Eintrag 1) noch kein Umsatz stattfand. Bei -35 °C verblieben 64% des Edukts und es wurden 30% des Dimers **169** und nur 6% des Aromaten **168** erhalten (Eintrag 2). Ein weiterer Versuch, bei welchem bei -78 °C gestartet und dann langsam auf RT erwärmt wurde, führte zu keinen Fortschritten. Daher wurde versucht, mit dem reaktiveren *tert*-Butyllithium die Dimerisierung einzudämmen. Die Reaktion zum gewünschten Lithiumorganyl **165** könnte hierbei schneller als die Dimerisierung erfolgen, was gemäß Eintrag 4 untersucht wurde. Nach Umsetzung des Bromids mit zwei Äquivalenten *tert*-Butyllithium bei -78 °C konnte diese Hypothese anhand des Spektrums des Rohproduktes bestätigt werden, **168** stellte mit 59% den Hauptanteil, während nur 17% des Dimers bei verbleibenden 26% Edukt beobachtet wurden. Das erhaltene Rohprodukt wies aber eine erhebliche Menge an unbekanntem Nebenprodukten auf, was eine Lithiierung auf diesem Weg uneffektiv werden ließ.



Schema 48: Problem der Dimerisierung von **165**.

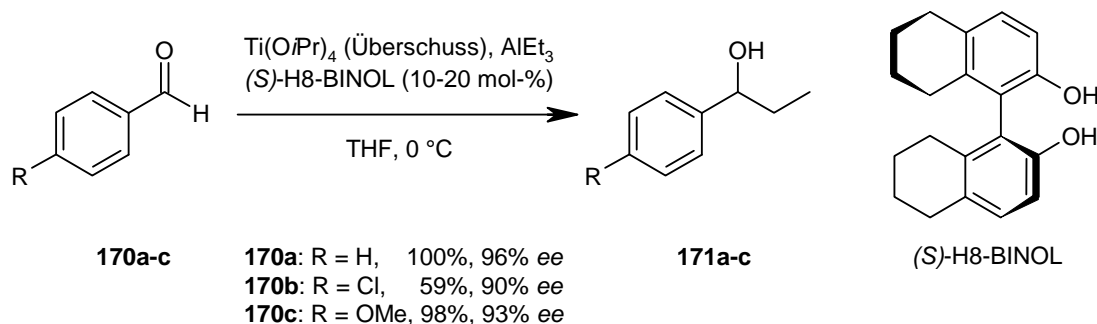
Daher muss abschließend gesagt werden, dass die beschrittenen Wege trotz der erfolgreichen Darstellungen der jeweiligen Vorläufer alle an der Umsetzung zum Amin **85** gescheitert sind und somit im Rahmen dieser Arbeit ein Zugang zum Mansouramycin E (**17**) verwehrt blieb.

II. Hauptteil: Rhodium-katalysierte 1,2-Additionen an cyclische Enone

II.1. Aluminiumorganyle in der enantioselektiven 1,2-Addition

Im Folgenden soll zunächst – zusätzlich zu den in der Einleitung bereits beschriebenen 1,2-Additionen – ein Überblick über den Einsatz von Aluminiumorganylen in diesen Reaktionen gegeben werden; denn neben den häufig verwendeten Zinkorganylen sind auch oder besonders Aluminiumorganyle in der Lage, als Nukleophile in 1,2-Additionen zu reagieren. Hierfür sind neben dem im eigenen Arbeitskreis erstmals erfolgreich eingesetzten Rhodium-Katalysatorsystem auch Titan- und Nickelsysteme bekannt (s. u.). Unter II.2. soll dann die Einsatzbreite der Rhodium-Katalysatoren in der 1,2-Addition erläutert werden, um so einen Überblick über die bisherigen Arbeiten auf diesem Gebiet zu geben und das eigene System sinnvoll einzuordnen.

Zuerst berichteten bereits 1986 Mukaiyama et al. von einer unkatalysierten Addition von Allylalanen an aromatische Aldehyde; diese wurde durch Zinn(II)triflat vermittelt. Als chiralen Liganden verwendeten sie ein vom Prolin abgeleitetes Diamin und erzielten dabei Enantiomerenüberschüsse von durchschnittlich 80%. Die ersten Übergangsmetall-vermittelten 1,2-Additionen wurden mit Titan-tetraisopropoxid ($\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$) durchgeführt. Chan et al. setzten bei der Reaktion von aromatischen Aldehyden 10-20 mol-% eines H8-BINOL-Liganden mit einem Überschuss an $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$ ein und konnten so Triethylaluminium (AlEt_3) in guten bis sehr guten Ausbeuten und sehr guten Enantioselektivitäten zum entsprechenden Alkohol addieren (Schema 49).^[65] Der Ligand lieferte aufgrund seines größeren räumlichen Anspruchs bessere Ergebnisse als gewöhnliches BINOL.



Schema 49: Titan-katalysierte 1,2-Addition von AlEt_3 an Arylaldehyde nach Chan et al.

Gau et al. setzten bei der gleichen Reaktion zunächst den TADDOL-Liganden **172** ein und erhielten bei der Umsetzung von Benzaldehyd (**170a**) mit Triethylaluminium bei sehr guter Ausbeute lediglich einen *ee* von 84% (Tabelle 5, Eintrag 2).^[66] Durch die Entwicklung des Diol-Liganden **173**, welcher eine zusätzliche Sulfonamid-Gruppe trägt, konnten sie in einer späteren Arbeit sowohl die Enantioselektivität als auch die Substratbreite bei weiterhin sehr hohen Ausbeuten optimieren. Zudem konnten sowohl Methyl-, Ethyl- und auch Allyl-Gruppen übertragen werden.^[67]

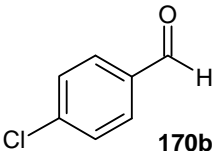
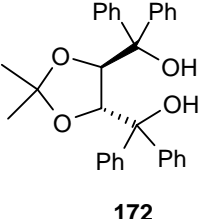
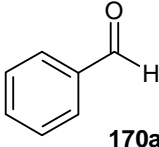
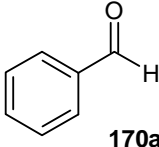
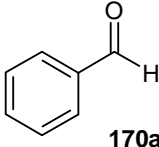
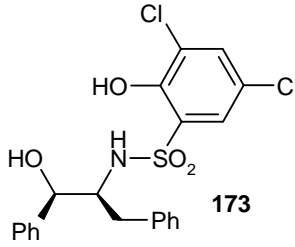
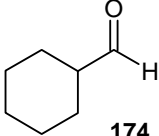
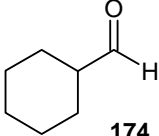
Nr.	Ed.	AlR ₃	Ligand	Ausbeute, <i>ee</i> (%)	
1		R = Et	173	100, 94	
2		R = Et	172	94, 84	
3		R = Me	173	100, 98	
4		R = Allyl	173	100, 90	
5		R = Et	173	54, 91	
6		R = Me	173	100, 91	

Tabelle 5: Titan-katalysierte 1,2-Addition von Aluminiumorganen nach Gau et al.

2006 konnten Gau und Wu mit Chans H8-BINOL-Liganden (10 mol-%) und demselben Reaktionsvermittler ausgehend von AlAr₃ auch Arylgruppen mit hervorragenden Enantioselektivitäten und sehr guten Ausbeuten übertragen.^[68] Sie konnten dabei eine Vielzahl von Arylresten innerhalb von 10 min bei 0 °C an unterschiedlichste aromatische Aldehyde addieren; das AlAr₃ kann leicht aus AlCl₃ und dem entsprechenden Grignard-Reagenz dargestellt werden.^[69] Auch bei der Addition an Ketone, die – wie bereits in der Einleitung beschrieben – bisher nur mit Zinkorganen gelang,^[38,41] konnten Gau et al. durch den Einsatz von BINOL und der Reaktion in Toluol statt in Tetrahydrofuran mit verschiedenen Arylaluminium-Verbindungen größere Erfolge verzeichnen.^[70]

Die ersten Nickel-katalysierten Additionen von Trimethylaluminium an Aldehyde wurden von Fujisawa et al. durchgeführt.^[71] Sie fanden heraus, dass die unkatalysierte Reaktion von AlMe_3 mit Aldehyden zwar in nicht-koordinierenden Lösungsmitteln sehr schnell abläuft, in polaren, koordinierenden Lösungsmitteln wie Tetrahydrofuran aber nur sehr langsam, was eine Hintergrundreaktivität bei einem katalytischen Verfahren stark einschränken sollte. Mit Nickel(II)acetylacetonat (5 mol-%) und Triphenylphosphin (10 mol-%) als Liganden konnten sie bei 0 °C verschiedene Aldehyde und *N*-Tosylimine mit guten bis sehr guten Ausbeuten umsetzen (Tabelle 6, Einträge 1-5); Ketone oder Ester wurden nicht umgesetzt.

Nr.	Substrat (R)	Ligand	Zeit (h)	Ausbeute, <i>ee</i> (%)
1	Ph	– ^[a]	48	– ^[b]
2	Ph	PPh_3	1	87, –
3	<i>c</i> -Hex	PPh_3	11	76, –
4	4- ClC_6H_4	PPh_3	13.5	91, –
5	4- MeOC_6H_4	PPh_3	0.5	91, –
6	Ph	175	1	92, 91

175

[a] = ohne Nickel-Kat., [b] = kein Umsatz.

Tabelle 6: Nickel-katalysierte 1,2-Addition von AlMe_3 an Aldehyde nach Fujisawa et al.

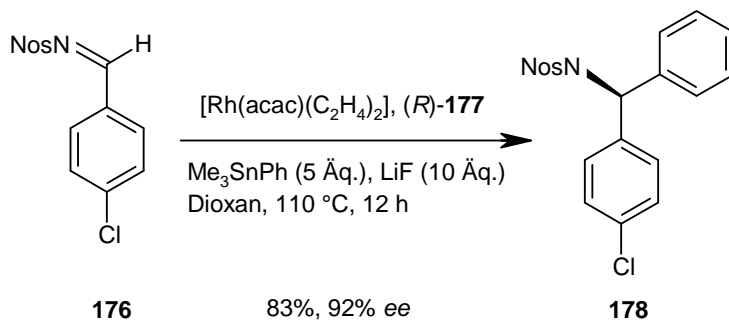
Woodward et al. konnten auf diesen Erkenntnissen aufbauend eine enantioselektive Synthese mit dem von Feringa et al. entwickelten Phosphoramidit-Liganden **175** (siehe II.2.1.) entwickeln, wobei sie sowohl Methyl-, als auch Ethylgruppen an verschiedene Aldehyde addierten. Als Beispiel sei die Addition von AlMe_3 an Benzaldehyd aufgeführt (Tabelle 6, Eintrag 6). Zudem konnten Woodward et al. durch Zugabe der Lewis-Base 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan (DABCO) zu AlMe_3 das so genannten DABAL- Me_3 entwickeln, einen luftstabilen Ersatz zum brennbaren AlMe_3 , welcher diesem in Ausbeuten und Enantiomerenüberschüssen in nichts nachsteht; hier konnten zum Teil sogar bessere Enantioselektivitäten als mit dem freien Alan beobachtet werden. Es soll nicht außer Acht gelassen werden, dass es auch unkatalysierte 1,2-Additionen von Aluminiumorganen gibt. 1994 untersuchten Kabbara et al. die Kupfer-katalysierte 1,4-Addition von Trimethylaluminium an Enone. Beim 3-Nonen-2-on wurde als unkatalysierte Nebenreaktion die 1,2-Addition beobachtet, welche allerdings stark vom gewählten Lösungsmittel abhing.

In nicht-kordinierenden Lösungsmitteln wie Hexan wurde ein hoher Umsatz, im stark-kordinierenden Tetrahydrofuran dagegen keine Reaktion beobachtet, weshalb letzteres bei den katalytischen Umsetzungen mit AlR_3 das Lösungsmittel der Wahl ist.

Insgesamt sind Aluminiumorganyle trotz ihrer höheren Reaktivität im Vergleich zu Zinkorganylen hervorragend geeignet, in asymmetrischen Additionen eingesetzt zu werden. Sie liefern bei den beschriebenen Umsetzungen hervorragende Ausbeuten und Enantiomerenüberschüsse, und da sie bisher noch recht wenig eingesetzt worden sind, bieten sich viele Möglichkeiten zur weiteren Erforschung. Durch das von Woodward et al. entwickelte DABAL steht zudem eine luftstabile Alternative zur Verfügung, was den Einsatz stark vereinfachen sollte.

II.2. Rhodium-katalysierte 1,2-Additionen an acyclische C=O-Doppelbindungen

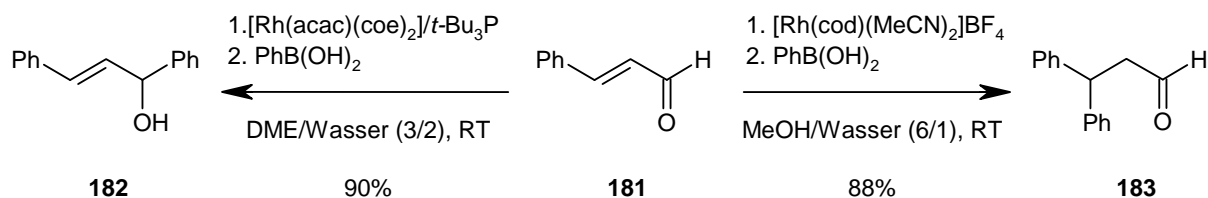
In der Literatur wurden bereits verschiedene Rhodium-katalysierte 1,2-Additionen an C=O- und C=N-Doppelbindungen beschrieben.^[35] So können zum Beispiel Zinn- und Siliziumorganyle als Nukleophile in Rhodium-katalysierten Additionen eingesetzt werden. Oi et al. zeigten, dass mit dem kationischen $[\text{Rh}(\text{cod})(\text{MeCN})_2]\text{BF}_4$ -Katalysatorkomplex Arylstannane an Aldehyde, α -Dicarbonylverbindungen und *N*-substituierte Aldimine addierten.^[72] Die erste enantioselektive Addition von Aryl- und Alkylstannanen wurde von Hayashi et al. mit Iminen durchgeführt.^[73] Durch die Verwendung des MeO-MOP-Derivates **177** als Ligand und $[\text{Rh}(\text{acac})(\text{C}_2\text{H}_4)_2]$ als Rhodiumquelle konnten sie bei der Umsetzung von *N*-4-Nitrobenzolsulfonyliminen in Dioxan bei 110 °C bis zu 83% Ausbeute und 92% *ee* erzielen (Schema 50).



Schema 50: Rh-katalysierte Addition eines Phenylstannans nach Hayashi.

Enantioselektive Rhodium-katalysierte 1,2-Additionen von Stannanen an C=O-Doppelbindungen sind bisher nicht beschrieben worden. Der Einsatz von Siliziumorganylanen wurde ebenfalls von Oi et al. untersucht, aber auch hier wurden lediglich racemische Synthesen durchgeführt.^[74]

Miyaura et al. untersuchten zeitgleich zu ihrer bereits in der Einleitung dieser Arbeit beschriebenen asymmetrischen 1,4-Addition an cyclische Enone die 1,2-Addition von Aryl- und Alkylboronsäuren an Aldehyde.^[75] Dabei verwendeten sie in ersten racemischen Umsetzungen $[\text{Rh}(\text{acac})(\text{CO})_2]$ als Rhodiumquelle in Verbindung mit 1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocen (dppf) in einem DME/Wasser-Gemisch. Sie setzten zwei Äquivalente der Boronsäure ein und erhielten bei der Reaktion von *p*-Methoxybenzaldehyd (**179**) mit Phenylboronsäure (**180**) bei 80 °C den entsprechenden Alkohol in 85%-iger Ausbeute. Nach Optimierung konnte die Ausbeute durch den Einsatz vom elektronenreichen und sterisch stark gehinderten *t*-Bu₃P anstelle von dppf bei gleichzeitiger Verringerung der Temperatur auf Raumtemperatur auf 99% erhöht werden. Es gelang ihnen darüber hinaus, durch die Auswahl der Rhodiumquelle, der Liganden, des Lösungsmittels und der Temperatur am acylischen Substrat **181** selektiv entweder eine 1,2- oder 1,4-Addition analog zu initiieren (Schema 51).



Schema 51: Racemische Rh-katalysierte 1,2- und 1,4-Addition nach Miyaura et al.

Die enantioselektive Addition an Aldehyde verlief dagegen weniger erfolgreich. Hier konnten sie zwar mit $[\text{Rh}(\text{acac})(\text{C}_2\text{H}_4)_2]$ als Rhodiumquelle und dem monodentaten (*S*)-MeO-MOP-Liganden **177** eine Addition von $\text{PhB}(\text{OH})_2$ an Naphthaldehyd in 78%-iger Ausbeute erzielen, der *ee* blieb mit 41% aber moderat. Bidentate Liganden wie BINAP oder DIOP lieferten sogar nur racemische Gemische.

Suzuki et al. entwickelten einen MOD-DIOP-Liganden, welcher zunächst mit RhCl_3 und Base *in situ* zum entsprechenden Katalysator und anschließend mit verschiedenen Arylaldehyden und Arylboronsäuren umgesetzt wurde.^[76] Hierbei erhielten sie die sekundären Alkohole mit sehr guten Ausbeuten und durchschnittlichen bis guten Enantioselektivitäten.

Weitere Additionen an Aldimine und Trifluormethylketone sind von Feringa und Minnaard durchgeführt worden.^[77,78] Dabei verwendeten sie wie Miyaura und Hayashi Arylboronsäuren und $[\text{Rh}(\text{acac})(\text{C}_2\text{H}_4)_2]$ als Rhodiumquelle. Anstelle des BINAP-Liganden wählten sie hier aber Phosphoramidite wie **175** und erzielten in Umsetzungen mit *N,N*-Dimethylsulfamoylgeschützten Aldiminen sehr gute Ergebnisse. Mit dem gleichen Katalysatorsystem untersuchten sie etwas später auch die 1,2-Addition an Trifluormethylketone, für die bis dahin noch keine enantioselektive katalytische Aryl-Addition beschrieben worden war. Diese bisher schwer zugängliche und interessante Verbindungsklasse, welche in den Bereichen der Materialforschung, Pharmazie und Agrochemie ihre Anwendung findet, konnte bisher nur durch Trifluormethylierung gewonnen werden; für diesen Weg gibt es allerdings kein brauchbares enantioselektives Verfahren.^[79] Feringa und Minnaard setzten verschiedene Arylboronsäure-Derivate ein und erzielten hierbei bei durchschnittlichen bis sehr guten Ausbeuten moderate bis gute Enantioselektivitäten (Tabelle 7, Auszug aus^[78]).

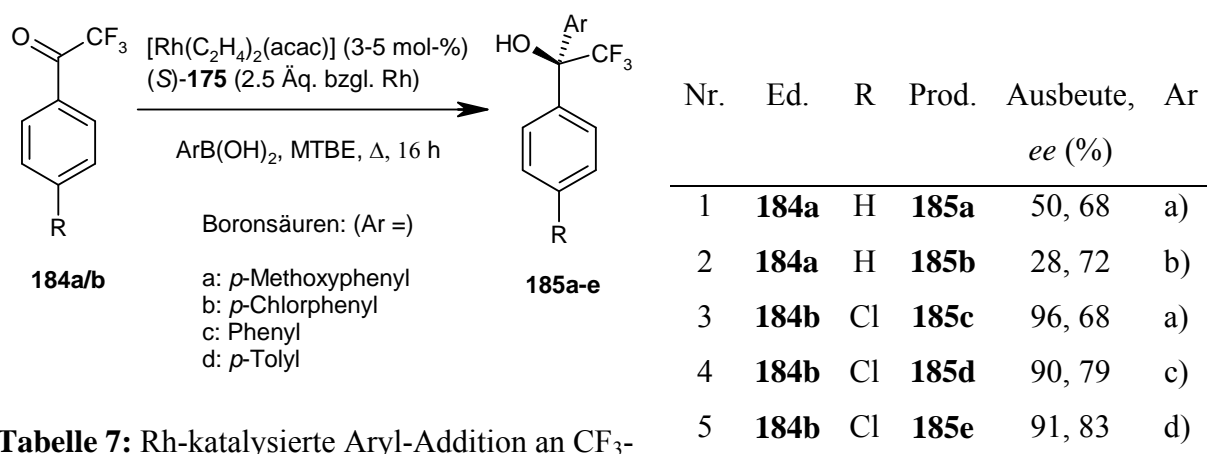


Tabelle 7: Rh-katalysierte Aryl-Addition an CF_3 -Arylketone nach Feringa und Minnaard.

Wie leicht aus der Tabelle 7 zu ersehen ist, sind die Ausbeuten bei Substraten mit einem *p*-Chlor-Substituenten mit durchschnittlich 93% deutlich höher als ohne diesen; auch die Enantiomerenüberschüssen sind mit ca. 80% etwas besser. Die Notwendigkeit eines elektronenarmen Aromaten schränkt hier allerdings die Substratbreite erheblich ein. Der Arylrest an der Boronsäure scheint dagegen nur einen geringen Einfluss auf die Ausbeute und Selektivität zu haben; somit können zumindest verschiedene Arylsubstituenten eingeführt werden. Mechanistische Studien haben gezeigt, dass im Gegensatz zur 1,4-Addition von Arylboronsäuren, bei der Wasser oder Alkohol zur Protonierung des Oxa-*p*-allyl-Intermediats erforderlich ist, bei der 1,2-Addition ein alternativer Reaktionsverlauf erfolgt.

So muss das Intermediat die Transmetallierung zwischen der Arylboronsäure und dem Rhodiumkomplex induzieren.

II.3. Versuche zur Rhodium-katalysierten 1,2-Addition an acyclische Trifluormethylarylketone

Wie die Untersuchungen der im Arbeitskreis neu entwickelten Rhodium-katalysierten 1,2-Addition von Aluminiumorganylen zeigten, eignen sich acyclische Enone bisher nur eingeschränkt für dieses Verfahren (vgl. Einleitung).^[43] Daher sollten weitere Substrate getestet werden, um eine bessere Aussage über das Reaktionsverhalten und die Substratbreite treffen zu können. Da Feringa et al. bei ihren Reaktionen mit acyclischen Trifluormethylarylketonen ebenfalls Rhodium als Katalysator eingesetzt haben, sollte überprüft werden, welchen Einfluss das im eigenen Arbeitskreis entwickelte System mit Aluminiumorganylen auf diese Umsetzungen hat. Eventuell könnten elektronenarme Substrate wie die Trifluormethylarylketone hier bessere Ergebnisse als das bereits getestete Enon **75** oder Propiophenon (**76**) liefern (vgl. Tabelle 3, S. 22).

Zunächst wurde dafür 2,2,2-Trifluoracetophenon (**184a**) nach einer Vorschrift von Chong et al., ausgehend von Trifluoressigsäureethylester und Phenylmagnesiumbromid, dargestellt.^[80] Nach der Umsetzung für 30 min bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ und anschließend 12 h bei Raumtemperatur konnten nach destillativer Aufreinigung 29% des gewünschten Produkts erhalten werden; eine Optimierung der Ausbeute war nicht Ziel dieser Arbeit. Um für eine nachfolgende *ee*-Bestimmung racemischen Alkohol zur Verfügung zu haben, wurde **184a** nach einer Vorschrift von Olah et al. in Diethylether mit Methyllithium für 2 h bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ umgesetzt.^[81] Man erhielt das Zielprodukt in einer 80%-igen Ausbeute, eine Aufreinigung war nicht notwendig. Nun sollte **184a** mit dem zuvor *in situ* aus $[\text{Rh}(\text{cod})\text{OMe}]_2$ und (*R*)-BINAP hergestellten Rh-BINAP-Katalysatorkomplex und AlMe_3 umgesetzt werden. In einem ersten Ansatz wurden hierfür 5 mol-% des Katalysators bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ in Tetrahydrofuran vorgelegt und anschließend ein Äquivalent des Alans und des Ketons zugegeben; der Reaktionsverlauf wurde mittels Gaschromatographie gegen den internen Standard Mesitylen verfolgt (Tabelle 8). Nach einer Stunde konnte lediglich ein geringer Umsatz verzeichnet werden (Eintrag 1), weshalb die Lösung auf Raumtemperatur erwärmt und für weitere 23 h gerührt wurde. Hierdurch konnte der Umsatz auf 60% gesteigert werden (Eintrag 2).

Weiteres Rühren für 2 h bei 50 °C führte zu einem 75%-igem Umsatz (Eintrag 3), welcher sich auch nach längerem Rühren nicht weiter erhöhen ließ (Eintrag 4). Nach der NMR-Auswertung zeigte sich, dass sich ausschließlich das gewünschte 1,2-Addukt gebildet hatte, es gab kaum Nebenprodukte. Die Überprüfung des Enantiomerenüberschusses mittels Gaschromatographie an chiraler Phase zeigte einen *ee* von 23% (Eintrag 3). Eine Wiederholung der Reaktion bei 50 °C für 5 h zeigte einen fast vollständigen Umsatz (Eintrag 5), der *ee* sank dabei allerdings auf < 5%, was der höheren Reaktionstemperatur zuzuschreiben sein dürfte.

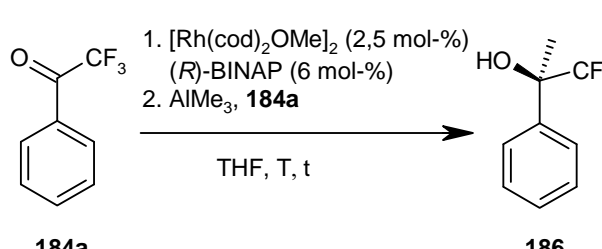
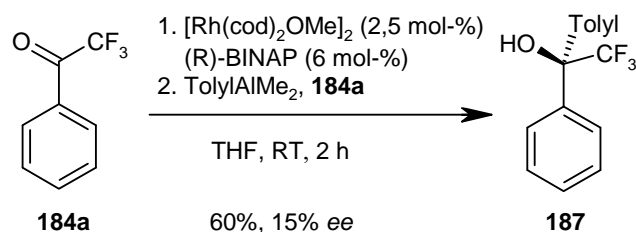
 184a	Nr. ^[a]	t	T	Umsatz	<i>ee</i>
		(h) ^[b]	(°C) ^[c]	(%) ^[d]	(%) ^[e]
	1	1	0	< 5	n.b.
	2	24	RT	60	n.b.
	3	26	50	75	23
	4	29	50	75	n.b.
	5 ^[f]	5	50	> 95	< 5

Tabelle 8: Umsetzung von **184a** mit AlMe₃. [a] 0.5 mmol Keton, [b] Reaktionszeit fortlaufend, [c] Temperatur ab Reaktionszeit (b), [d] GC-Umsatz gegen internen Standard, [e] Bestimmung durch chirale GC, [f] neuer Ansatz, n.b. = nicht bestimmt.

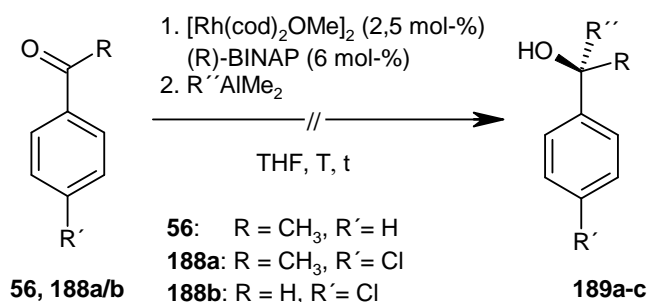
Da eine Reaktion bei niedrigen Temperaturen zur Steigerung der Enantioselektivität aufgrund des zu erwartenden geringen Umsatzes nicht sinnvoll erschien, sollte als nächstes die Umsetzung eines Arylalans (ArAlMe₂) untersucht werden. Dieses kann nach einer Vorschrift von Srinu et al. durch eine Synproportionierung von einem Äquivalent Aluminiumtrichlorid (AlCl₃) und zwei Äquivalenten Trimethylaluminium (AlMe₃) zum Dimethylaluminiumchlorid (AlMe₂Cl) erhalten werden, welches dann anschließend mit dem entsprechenden Arylgrignard-Reagenz zum gewünschten ArAlMe₂ reagiert.^[69] Zunächst wurde der racemische Alkohol **187** durch Addition von *p*-Tolylmagnesiumbromid an 2,2,2-Trifluoroacetophenon (**184a**) dargestellt. Dies gelang nach Umsetzung in Diethylether für 2 h bei 0 °C und anschließender Kugelrohrdestillation in 85%-iger Ausbeute. Für die katalytische Umsetzung wurde *p*-Tolyl-AlMe₂ durch Reaktion von *p*-Tolylmagnesiumbromid mit AlMe₂Cl dargestellt, welches dann mit dem Keton zur vorbereiteten Katalysatorlösung gegeben wurde.

Nach 2 h bei Raumtemperatur wurde mittels Dünnschichtchromatographie der vollständige Umsatz des Substrates beobachtet, und die anschließende Kugelrohrdestillation lieferte den gewünschten Alkohol in 60%-iger Ausbeute. Die Bestimmung des Enantiomerenüberschusses erfolgte durch HPLC an chiraler Phase, und es wurde ein *ee* von 15% bestimmt (Schema 52).



Schema 52: Umsetzung mit TolyAlMe₂

Aufgrund der geringen bis moderaten Enantioselektivitäten bei den getesteten Trifluormethyl-Verbindungen sollten weitere Arylketone untersucht werden. Dafür wurde als einfachster Vertreter zunächst Acetophenon (**56**) ausgewählt und mit *p*-Tolylmagnesiumbromid zum entsprechenden 1-Phenyl-1-(*p*-tolyl)ethanol (**189a**) umgesetzt. Dies gelang nach Reaktion für 2 h bei 0 °C in Diethylether und anschließender Aufreinigung mittels Kugelrohrdestillation in 76%-iger Ausbeute. Die katalytische Reaktion erfolgte nach bekanntem Protokoll mit Acetophenon und *p*-Tolyl-AlMe₂, allerdings für 3 h und bei -20 °C (Tabelle 9, Eintrag 1).



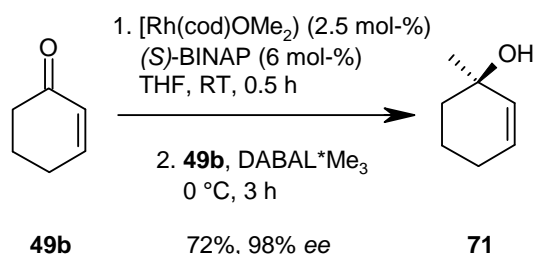
Nr.	Substrat	R''	t (h)	T (°C)	Prod.	Umsatz (%) ^[c]
1 ^[a]	Acetophenon (56)	<i>p</i> -Tolyl	3	-20	189a	Produktgemisch, kein Zielprodukt
2 ^[b]	<i>p</i> -Chloracetophenon (188a)	Phenyl	3	RT	189b	s.o.
3 ^[b]	<i>p</i> -Chlorbenzaldehyd (188b)	<i>p</i> -Tolyl	2	RT	189c	s.o.

Tabelle 9: Substratscreen. [a] 4.3 mmol Reaktionsansatz, [b] 0.5 mmol Reaktionsansatz, [c] bestimmt aus ^1H -NMR-Spektren.

Nach der Aufarbeitung konnte im ^1H -NMR-Spektrum des Rohprodukts allerdings nur ein nicht weiter untersuchtes Produktgemisch festgestellt werden, das Zielprodukt war darin nicht enthalten. Nun sollte überprüft werden, ob ein Elektronenzug, wie er bei den Trifluormethyl-Derivaten am Alkylrest durch die Fluor-Atome induziert wird und hier offensichtlich entscheidenden Einfluss auf die Chemo- und Enantioselektivität ausübt, auch am aromatischen Ring für bessere Ergebnisse sorgen kann. Dafür wurde zunächst auf bekanntem Weg *p*-Chloracetophenon (**188a**) mit dem Phenylmagnesiumbromid in quantitativer Ausbeute zu 1-(4-Chlorphenyl)-1-phenylethanol (**189b**) umgesetzt. Die katalytische Umsetzung für 3 h bei Raumtemperatur lieferte allerdings, wie schon beim Acetophenon, ein komplexes Produktgemisch und nicht das Zielprodukt (Eintrag 2). Auch die katalytische Reaktion mit *p*-Chlorbenzaldehyd (**188b**) und *p*-Tolyl- AlMe_2 führte zum gleichen Ergebnis (Eintrag 3). Somit lässt sich festhalten, dass das Rhodium/BINAP-Katalysatorsystem in Verbindung mit verschiedenen Methyl- oder Arylalanen unter den beschriebenen Bedingungen nicht für den Einsatz an acyclischen Aldehyden oder Ketonen geeignet zu sein scheint. Für eine gute Übertragung der chiralen Information ist ein starres, transoides Grundgerüst, wie es bei den cyclischen Enonen der Fall ist, notwendig.

II.4. Rhodium-katalysierte 1,2-Additionen an cyclische Enone mit DABAl•Me₃

In vorherigen Arbeiten im Arbeitskreis von Zezschwitz wurde – wie in der Einleitung geschildert – eine Rhodium-katalysierte 1,2-Addition von Trimethylaluminium an Cyclohex-2-enon (**49b**) mit hervorragender Enantioselektivität (98%) und sehr guter Ausbeute (84%) entwickelt. Zudem wurde in den Arbeiten auch das unter II.1. beschriebene Lewis-Säure/Base-Paar DABCO/AlMe₃ [(DABAL)-Me₃] eingesetzt, welches eine sehr gute Alternative zum stark phyrophoren AlMe₃ bildet; allerdings wurde es nicht für die hier untersuchte 1,2-Addition verwendet. Um dessen Einfluss auf die Ausbeute und die Enantioselektivität zu überprüfen, sollte daher eine erneute katalytische Umsetzung zum (*R*)-1-Methylcyclohex-2-enol (**71**) durchgeführt werden. Dafür wurden zu der in THF angesetzten Rh-BINAP-Lösung 1.1 Äquivalente DABAl•Me₃ und 1 Äquivalent Cyclohex-2-enon (**49b**) gegeben und das Reaktionsgemisch für 3 h bei 0 °C umgesetzt. Für die Aufreinigung mittels Säulenchromatographie wurde desaktiviertes Kieselgel verwendet, welches sich durch Aufschwämmen des Kieselgels in 1-3%-iger wässriger Natriumacetatlösung herstellen lässt. Man erhielt das gewünschte Produkt in 72%-iger Ausbeute und mit einem *ee* von 98%, welcher mittels Gaschromatographie an chiraler Phase bestimmt wurde (Schema 53).



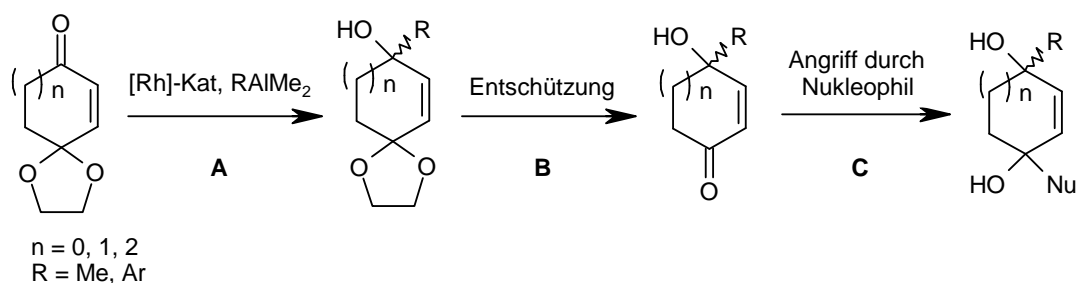
Schema 53: Rh-katalysierte Umsetzung mit DABAl•Me₃

Somit stellt das DABCO-Addukt – trotz leichter Ausbeuteeinbußen verglichen zum AlMe₃ – einen guten und vor allem praktikablen Ersatz dar.

II.5. Rhodium-katalysierte 1,2-Additionen an cyclische En-1,4-dione

Aufbauend auf die erreichten Erfolge bei der 1,2-Addition an cyclische Enone sollte es Ziel dieser Arbeit sein, die Anwendungsbreite des neu entwickelten Verfahrens zu erweitern. Aufgrund der geringen Enantioselektivitäten bei den acyclischen Enonen und Ketonen (s. o.) sollten daher die cyclischen Enone weitergehend untersucht werden.

So sollte es möglich sein, ausgehend von Ketal-geschützten En-1,4-dionen einen Zugang zu enantiomeren-angereicherten cyclischen En-1,4-diolen zu entwickeln (Schema 54). Durch eine erste katalytische Addition eines Aluminiumorganyls könnte der entsprechende ungesättigte Alkohol gewonnen werden (Schritt **A**), welcher nach der Entschützung des Ketals (Schritt **B**) die Addition von unterschiedlichen Nucleophilen erlauben sollte (Schritt **C**). Ziel ist es dabei, im letzten Schritt eine hohe Stereoselektivität bei der Einführung des zweiten Nucleophils zu erzielen und nach Möglichkeit einen Weg zu finden, um beide Diastereomere selektiv zu erhalten. Dabei könnte die in der ersten Addition eingeführte Methyl- oder Arylgruppe aufgrund ihres sterischen Anspruchs einen entscheidenden Einfluss haben.



Schema 54: Syntheseplanung zur Darstellung enantiomerenangereicherter Endiolo

Die so erhaltenen En-1,4-diole wären interessante enantiomerenreine Synthesebausteine, welche nach dem geplanten Aufbau zwei tertiäre Alkohol-Funktionen enthielten, zwischen denen je nach Ringgröße eine unterschiedlich lange Kohlenwasserstoffkette läge. Zudem würde die enthaltene Doppelbindung eine gute Ausgangsbasis für weitere Funktionalisierungen darstellen. So könnte zum Beispiel durch eine anschließende Epoxidierung das entsprechende Epoxid gebildet werden, welches unter anderem selektiv zu zwei weiteren Hydroxyfunktionen geöffnet werden könnte, aber auch für andere Reaktionen interessant wäre. Eine weitere Möglichkeit läge in der Spaltung der Doppelbindung durch Ozonolyse, wodurch nach oxidativer Aufarbeitung die entsprechenden α,α' -Dihydroxy-

dicarbonsäuren entstehen sollten, welche wiederum wertvolle Synthesebausteine darstellen. In diesem Fall könnten so eventuell alle vier Enantiomere hoch-stereoselektiv dargestellt werden. Es wäre auch denkbar, nach einer ersten katalytischen 1,2-Addition (Schritt A) eine konjugierte Addition folgen zu lassen. Hier könnte der eingeführte Substituent einen Einfluss auf die Diastereoselektivität ausüben und so hochselektive Produkte liefern.

Booker-Milburn et al. berichteten 2003 von den racemischen Synthesen von Pogostol (**190**) und Kessan (**192**), bei denen sie 4-Hydroxy-4-methyl-2-cyclohexenon (**191**) als Ausgangsmaterial wählten (Abb. 15).^[82]

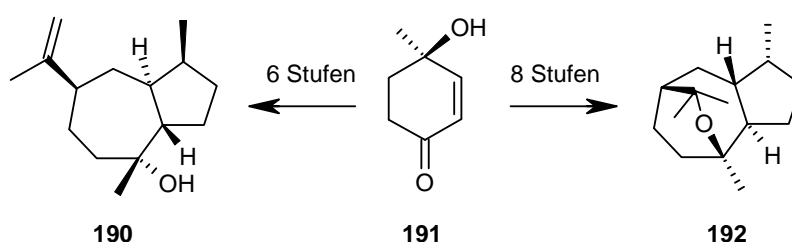


Abb. 15: Racemische Darstellung von Pogostol und Kessan nach Booker-Milburn et al.

Mit enantiomerenreinem Ausgangsmaterial könnten die Wirkstoffe möglicherweise in einer enantiomerenreinen Synthese dargestellt werden. (*R*)-**192** wurde bereits von Ruano et al. mittels (*S*)-(-)-Menthyl-*p*-toluolsulfonat als Auxiliar in einer zweistufigen Synthese mit einer Gesamtausbeute von 70% dargestellt; das andere Enantiomer sollte entsprechend auf gleichem Wege erhalten werden können, wurde aber nicht beschrieben.^[83] Dennoch handelt es sich hierbei lediglich um eine Synthese, bei der das Auxiliar in stöchiometrischen Mengen benötigt wird, was dem katalytischen Zugang unterzuordnen wäre. Des Weiteren bestünde über den geplanten Zugang die Möglichkeit, einen bisher noch nicht synthetisierten Naturstoff darzustellen. So wurde kürzlich das (-)-(*1R,4S*)-1,4-Dihydroxy-*p*-menth-2-en (**194**) von Ahmed aus *Chenopodium ambrosioides* isoliert (Abb. 16).^[84] Dieser Naturstoff besitzt ein vom *p*-Menthan (**193**) abgeleitetes monocyclisches Terpengrundgerüst, welches Bestandteil vieler Naturstoffderivate ist.

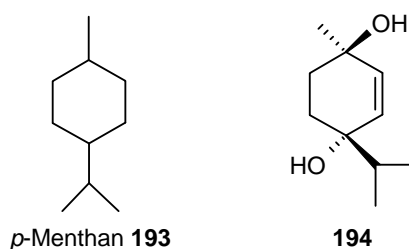
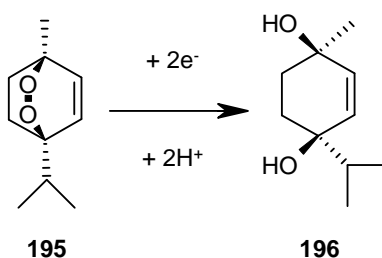


Abb. 16: *p*-Menthan und **194**, Naturstoff aus *Chenopodium ambrosioides*.

Bisherige Synthesen ermöglichen nur die Darstellung des *cis*-Diastereomers **196**, ausgehend vom Naturstoff Ascardiol (**195**). Dieser ist ein vom *p*-Menthan abgeleitetes Endoperoxid und wurde von Donkers und Worketin in kinetischen Elektronentransferuntersuchungen elektrochemisch zu **196** reduziert (Schema 55).^[85]

Sie wählten das Ascardiol als Modell, um die *in vivo*-Spannungen des Elektronentransfers bei der Reduktion von im Körper wichtigen Endoperoxiden, wie dem Prostaglandin H₂ (PGH₂), zu messen, und so Rückschlüsse auf die Biosynthese ziehen zu können.



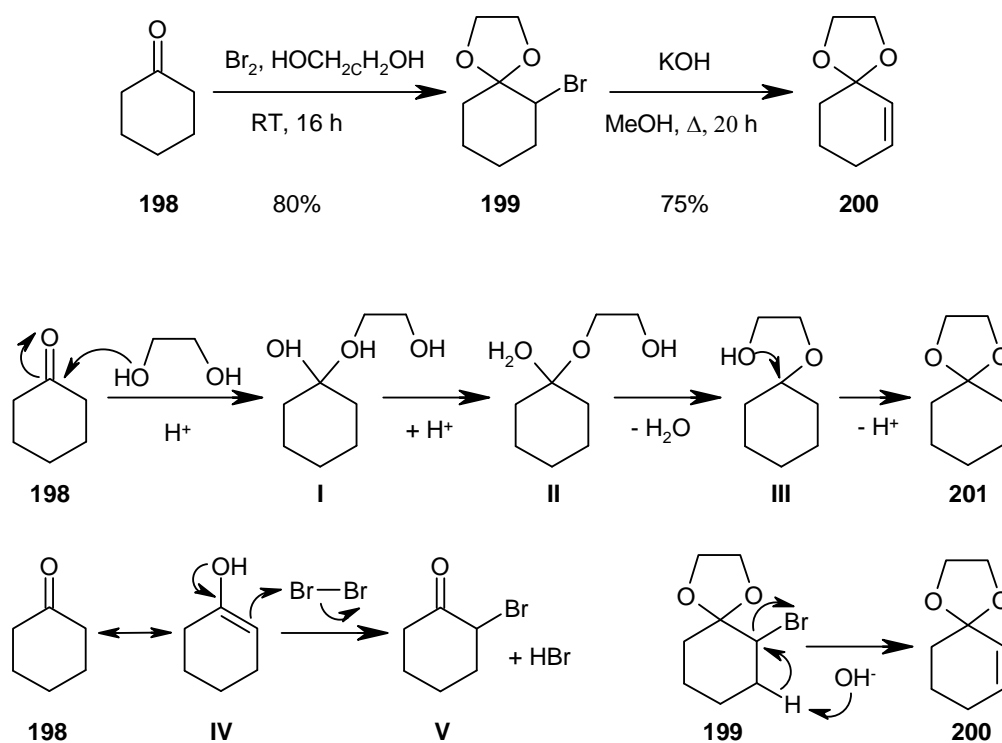
Schema 555: Reduktion des Ascardiols zu **196**.

Der Naturstoff **194** (*trans*-Diastereomer) kann also auf den bisher bekannten Wegen nicht dargestellt werden, es ist ein selektiver Aufbau der tertiären Alkoholfunktionen notwendig, der über das Rhodium-katalysierte Verfahren möglich erscheint. Die Synthese ist eines der Ziele, die im Folgenden untersucht werden.

II.5.1. Darstellung von 1,4-Dioxaspiro[4.5]dec-6-en-8-on

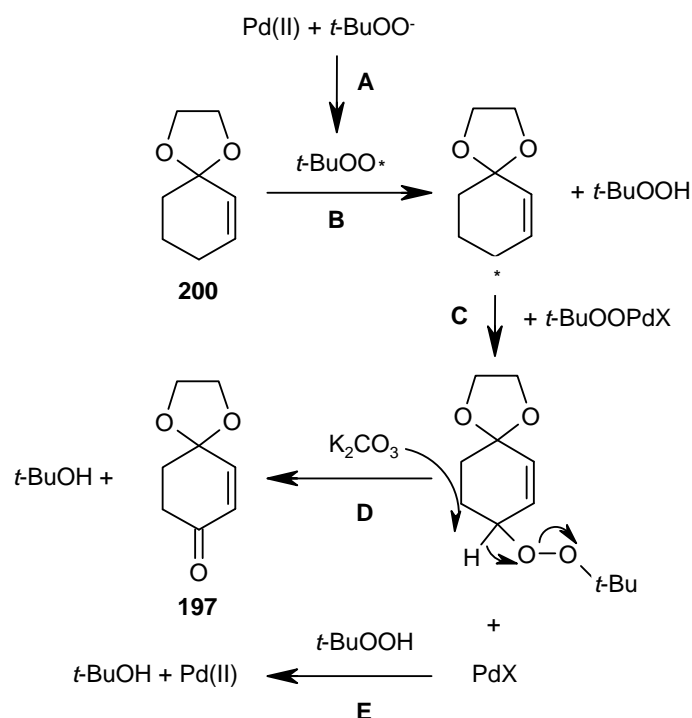
Um die Einsetzbarkeit des Katalysatorsystems bei den En-1,4-dionen zu überprüfen, mussten diese zunächst dargestellt werden. Das Cyclohexen-Derivat 1,4-Dioxaspiro[4.5]dec-6-en-8-on (**197**) sollte als erstes aufgebaut werden und eine Veränderung der Ringgröße nach erfolgreicher Synthese und katalytischer Umsetzung folgen. Als Ausgangsmaterial wurde Cyclohexanon (**198**) gewählt, welches nach einer Vorschrift von Garbisch in Ethylenglykol mit einem Äquivalent Brom für 16 Stunden bei Raumtemperatur umgesetzt wurde.^[86] Hierbei bildete sich das gewünschte 6-Brom-1,4-dioxaspiro[4.5]decan (**199**) in 80%-iger Ausbeute; bei zu kurzer Reaktionszeit wurde allerdings eine unvollständige Bromierung beobachtet. Die Destillation des Rohprodukts war nur bei unvollständiger Bromierung notwendig, da in der darauf folgenden Reaktion eine destillative Aufreinigung aufgrund zu geringer Siedepunktunterschiede zwischen dem nicht-bromierten, acetalgeschützten Cyclohexanon-

Derivat **201** und dem Eliminierungsprodukt **200** nicht möglich ist. Die Eliminierung erfolgte durch Reaktion von **199** mit Kaliumhydroxid in Methanol. Nachdem für 20 h bei Rückfluss gerührt wurde, wurden nach Destillation 75% des 1,4-Dioxaspiro[4.5]dec-6-en (**200**) gewonnen (Schema 56). Wie im Schema gezeigt, verläuft die Bromierung – ausgehend von der Enol-Form des Cyclohexanons (IV) – über einen elektrophilen Angriff eines Brom-Atoms auf die C,C-Doppelbindung, wodurch Bromwasserstoff (HBr) frei wird. Dieser wiederum dient als Katalysator für die Ketalisierung mit Ethylenglykol. Die Schützung verläuft dabei schneller als die Bromierung, weshalb bei zu kurzem Reaktionsverlauf größere Mengen an 1,4-Dioxaspiro[4.5]decan (**201**) anfallen. Nach längerer Zeit kann dieses aber ebenfalls nach kurzzeitiger Öffnung einer C-O-Bindung des Ketals bromiert werden.



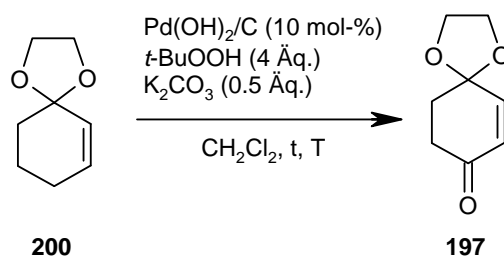
Schema 56: Acetal-Schützung, Bromierung und Eliminierung am Cyclohexanon.

Die Darstellung von 1,4-Dioxaspiro[4.5]dec-6-en-8-on (**197**) sollte nach einer Vorschrift von Corey et al. über eine Palladiumhydroxid-katalysierte Oxidation mit *tert*-Butylhydroperoxid (TBHP) verlaufen.^[87] Bislang wurde **197** in einem recht aufwendigen Verfahren durch Reduktion des Diels-Alder-Produkts von Benzochinon und Cyclopentadien, anschließender selektiver Schützung mit Ethylenglykol und Pyrolyse dargestellt.^[88] Corey et al. gelang es 2003, das normalerweise bei Hydrogenierungen verwendete Palladiumhydroxid (Pd(OH)₂) in Verbindung mit TBHP für allylische Oxidationen an Enonen einzusetzen. Sie postulierten dabei den in Schema 57 am Beispiel des Substrats **200** gezeigten Mechanismus.



Schema 57: Mechanismus der Pd-katalysierten allylischen Oxidation nach Corey et al.

Hiernach wird zunächst das TBHP durch eine Base deprotoniert und anschließend durch das Palladium(II) zum Radikal oxidiert (Schritt A), wobei niedervalentes PdX entsteht. Das Radikal wiederum spaltet ein H-Atom von **200** in 4-Position unter Radikalbildung ab (Schritt B). Der niedervalente *t*-BuOOPdX-Komplex, welcher sich aus PdX und TBHP bildet, addiert an das Radikalzentrum am Cyclohexanon-Derivat, wobei PdX frei wird (Schritt C). Durch die Base K₂CO₃ wird dann an 4-Position deprotoniert, wodurch sich das Keton **197** und *t*-Butanol bilden (Schritt D). Der Katalysator regeneriert sich durch die Reaktion mit TBHP (Schritt E), wobei ebenfalls *t*-Butanol entsteht. Corey et al. erzielten bei dieser Umsetzung eine 79%-ige Ausbeute, weshalb die Reaktion auch hier erfolgsversprechend zu sein schien. Bei mehreren Reaktionsansätzen zeigten sich hier allerdings ernüchternde Ergebnisse. So lieferten die Umsetzungen nach Coreys Protokoll mit vier Äquivalenten TBHP und 10 mol-% Pd(OH)₂ bei 4-10 °C über 48-60 h lediglich eine 20-36%-ige Ausbeute nach Säulenchromatographie an desaktiviertem Kieselgel (Tabelle 10); es wurde jeweils ein Großteil des Edukts zurückgewonnen.



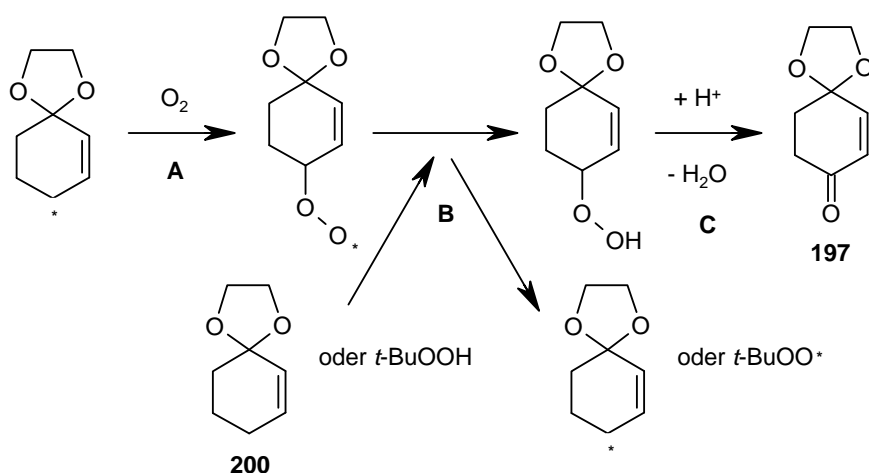
Eintrag	Zeit (h)	Temperatur (°C)	Ausbeute (%)	Bedingungen
1	72 h	4 °C	20	Erst 1 Äq. TBHP, nach 4 h weitere 3 Äq. TBHP
2	48 h	4 °C	36	1 Äq. TBHP, nach 4 h 1.5 Äq., nach 20 h nochmals 1.5 Äq. TBHP
3	60 h	10 °C	29	1 Äq. TBHP, nach 4 h 1.5 Äq., nach 20 h nochmals 1.5 Äq. TBHP + 1 Äq. K_2CO_3

Tabelle 10: Oxidation mit Pd(OH)_2 und *tert.*-Butylhydroperoxid (TBHP).

Aufgrund der geringen Ausbeuten und dem kostspieligen Palladium-Katalysator wurde überlegt, die Oxidation nach einem Verfahren von Chendrasekaran et al. mit Pyridiniumdichromat (PDC) durchzuführen.^[89] Diese hatten verschiedene cyclische Alkene in Allyl-Position mit moderaten bis guten Ausbeuten oxidiert.

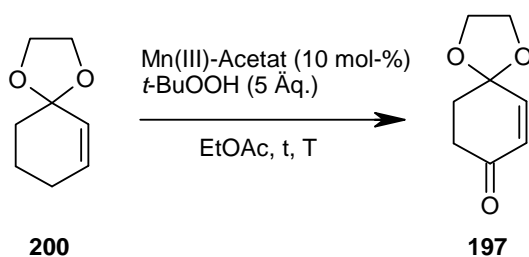
Eine Reaktion von **200** mit vier Äquivalenten PDC und TBHP über 4 Stunden bei Raumtemperatur zeigte im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des Rohproduktes zwar einen ca. 20%-igen Umsatz zum Zielprodukt, es wurden neben größeren Mengen an Edukt aber ähnliche Mengen an Nebenprodukten identifiziert. Da das Oxidationsmittel somit keine besseren Resultate lieferte, und sowohl die hohe Toxizität als auch die großen Mengen an PDC einen erheblichen Nachteil darstellten, wurde auf eine weitere Optimierung dieser Reaktion verzichtet. Ein weiteres typisches Oxidationsmittel für allylische Oxidationen ist Selendioxid (SeO_2), was allerdings wegen seiner ebenfalls hohen Toxizität ungünstig ist. Trotzdem sollte sein Einsatz bei der Oxidation von **200** überprüft werden. Die Umsetzung mit zwei Äquivalenten SeO_2 bei RT für 3 Stunden zeigte laut Dünnschichtchromatographie zunächst keinen Umsatz, weshalb für weitere 12 Stunden bei 100 °C gerührt wurde. Die anschließende Untersuchung des Rohprodukts mittels NMR-Spektroskopie zeigte allerdings nur die Zersetzung des Edukts, die Zielverbindung konnte nicht identifiziert werden. Somit führte auch eine Oxidation mit Selendioxid nicht zum gewünschten Erfolg. Eine weitere Möglichkeit bot die kürzlich von Shing et al. entwickelte Mangan(III)-katalysierte Oxidation; das von ihnen verwendete Mangan(III)acetat stellt einen günstigen Ersatz für Palladium(II) dar.^[90]

Sie berichteten von der erfolgreichen Umsetzung von **200** zum 1,4-Dioxaspiro[4.5]dec-6-en-8-on (**197**) in 52%-iger Ausbeute nach 48 Stunden in Ethylacetat. Sie führten die Reaktion unter Sauerstoffatmosphäre durch und postulierten, dass bei ansonsten sehr ähnlichem Reaktionsmechanismus verglichen mit der Palladiumkatalyse zusätzlich das Radikal an 4-Position des Cyclohex-2-enon-Derivates unter Peroxidbildung mit Sauerstoff reagiert (Schritt A), welches nach H-Atomabstraktion von **200** oder TBHP (Schritt B) und anschließender Wasserabspaltung (Schritt C) einen weiteren Weg zur Darstellung von **197** eröffnet (Schema 58).



Schema 58: Mechanismus der Produktbildung über molekularen Sauerstoff nach Shing et al.

Die Protonen werden dabei von der bei der Katalyse aus Manganacetat freigesetzten Essigsäure geliefert. Zusätzlich verwendeten sie noch Molsieb (3 Å), da sie in dessen Anwesenheit höhere Ausbeuten erzielten. Dies scheint ein Hinweis für die Stimmigkeit des beschriebenen Mechanismus zu sein, da nur hier Wasser gebildet wird, welches durch das Molsieb aus dem Reaktionsgleichgewicht entfernt wird. Die Reaktion wurde nach der gleichen Vorschrift durchgeführt, und es wurden nach säulenchromatographischer Aufreinigung an desaktiviertem Kieselgel 42% **197** isoliert (Schema 59).



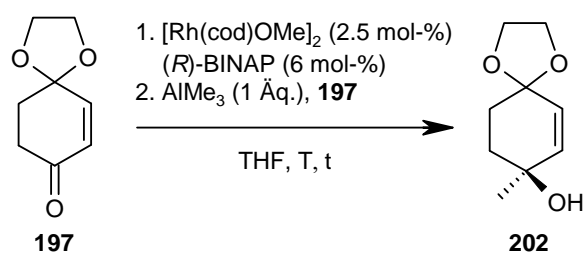
Schema 59: Manganacetat-katalysierte Oxidation zu **197**.

Es ist somit festzuhalten, dass das Mangan-katalysierte Verfahren nach Shing et al. bei geringer Steigerung der Ausbeute von 36% auf 42% und einem deutlich günstigeren Katalysator bei der Umsetzung von **200** Vorteile gegenüber der Oxidation mit Pd(OH)₂ bietet.

II.5.2. Umsetzungen von 1,4-Dioxaspiro[4.5]dec-6-en-8-on (**197**)

II.5.2.1. Entwicklung und Optimierung der Rh-katalysierten 1,2-Addition

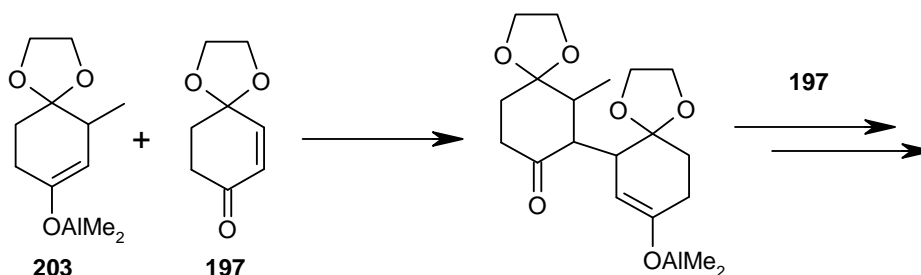
Im nächsten Schritt sollte **197** nun auf gleiche Weise wie Cyclohex-2-enon (**49b**) mit dem chiralen Rh/BINAP-Katalysator und Trimethylaluminium (AlMe₃) umgesetzt werden. Für einen typischen Reaktionsansatz werden dabei der [Rh(cod)OMe]₂-Komplex und 1.2 Äquivalente des entsprechenden enantiomerenreinen 2,2'-Bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyls (BINAP) für 30 Minuten bei Raumtemperatur in Tetrahydrofuran gerührt, wodurch der [Rh(BINAP)OMe]-Komplex entsteht. Anschließend wird das Alan und das Enon zugegeben und bei entsprechender Temperatur umgesetzt. Um die optimalen Reaktionsbedingungen zu untersuchen, wurde ein Ansatz mit 5 mol-% des zuvor *in situ* generierten Katalysatorsystems und einem Äquivalent AlMe₃ gewählt und zunächst ein Temperaturscreening bei unterschiedlichen Reaktionszeiten durchgeführt (Tabelle 11). Wie aus Tabelle 11 zu erkennen ist, reicht eine Reaktionstemperatur von 0 °C, im Gegensatz zur Umsetzung von **49b**, für eine Produktbildung nicht aus; nach einer Reaktionsverlaufskontrolle mittels Dünnschichtchromatographie konnte nach 2 h kein Umsatz festgestellt werden. Der gleiche Ansatz rührte für weitere zwei Stunden bei Raumtemperatur und nach der anschließenden Aufarbeitung konnten Spuren des gewünschten 8-Methyl-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-6-en-8-ol (**202**) im NMR-Spektrum identifiziert werden (Eintrag 1).



Nr.	t (h)	T (°C)	Umsatz (%) ^[a]	Ausbeute (%) ^[b]
1	2	0	0	n.b.
	4	RT	< 5	
2	12	40	10	n.b.
3	3	55	50	20

Tabelle 111: Temperaturscreening [a] Bestimmt aus den Integralen des ¹H-NMR-Spektrums des Rohproduktes, [b] nach Säulenchromatographie an Kieselgel.

Daher wurde ein weiterer Ansatz bei 40 °C über 12 Stunden durchgeführt, welcher schon einen 10%-igen Umsatz zum Zielprodukt lieferte (Eintrag 2). Eine Temperaturerhöhung auf 55 °C führte schließlich zu einem 50%-igen Umsatz, welcher nicht weiter gesteigert werden konnte. Dabei wurden allerdings größere Mengen an Nebenprodukten erhalten, wobei es sich wahrscheinlich um Polymere aus einer konjugierten Addition des Enolats **203**, welches sich durch eine 1,4-Addition bildet, an das Edukt **197** handelt (Schema 60).



Schema 60: Polymerisation als Nebenreaktion

In den ¹H-NMR-Spektren waren die Integrale der Protonen im aliphatischen Bereich – verglichen mit den olefinischen Signalen – deutlich zu groß, was für eine Oligomerisierung oder Polymerisierung spricht. Diese wurde u. a. auch bei Umsetzungen mit Cyclohept-2-enon (**49b**) in den vorherigen Arbeiten beobachtet.

Die Aufarbeitung durch Säulenchromatographie an Kieselgel lieferte lediglich 20% Ausbeute (Tabelle 11, Eintrag 3). Als Ursache dafür zeigte sich eine Zersetzung des Produkts durch das Kieselgel; eines der Nebenprodukte war das Produkt einer Wasserabspaltung, welche durch das saure Kieselgel katalysiert worden sein dürfte. Dieses Problem konnte zunächst durch den Einsatz von mit Natriumacetat desaktiviertem Kieselgel begrenzt werden, eine Lösung fand sich erst im weiteren Verlauf der Arbeiten. Die Überprüfung des Enantiomerenüberschusses ergab einen *ee* von 94%, die absolute Konfiguration wurde durch Vergleich mit den Umsetzungen vom Cyclohex-2-enon zugewiesen. Zur *ee*-Bestimmung musste zunächst das racemische 8-Methyl-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-6-en-8-ol (**202**) hergestellt werden. Dies gelang durch Reaktion von **197** mit Methyllithium bei 0 °C in 86%-iger Ausbeute.

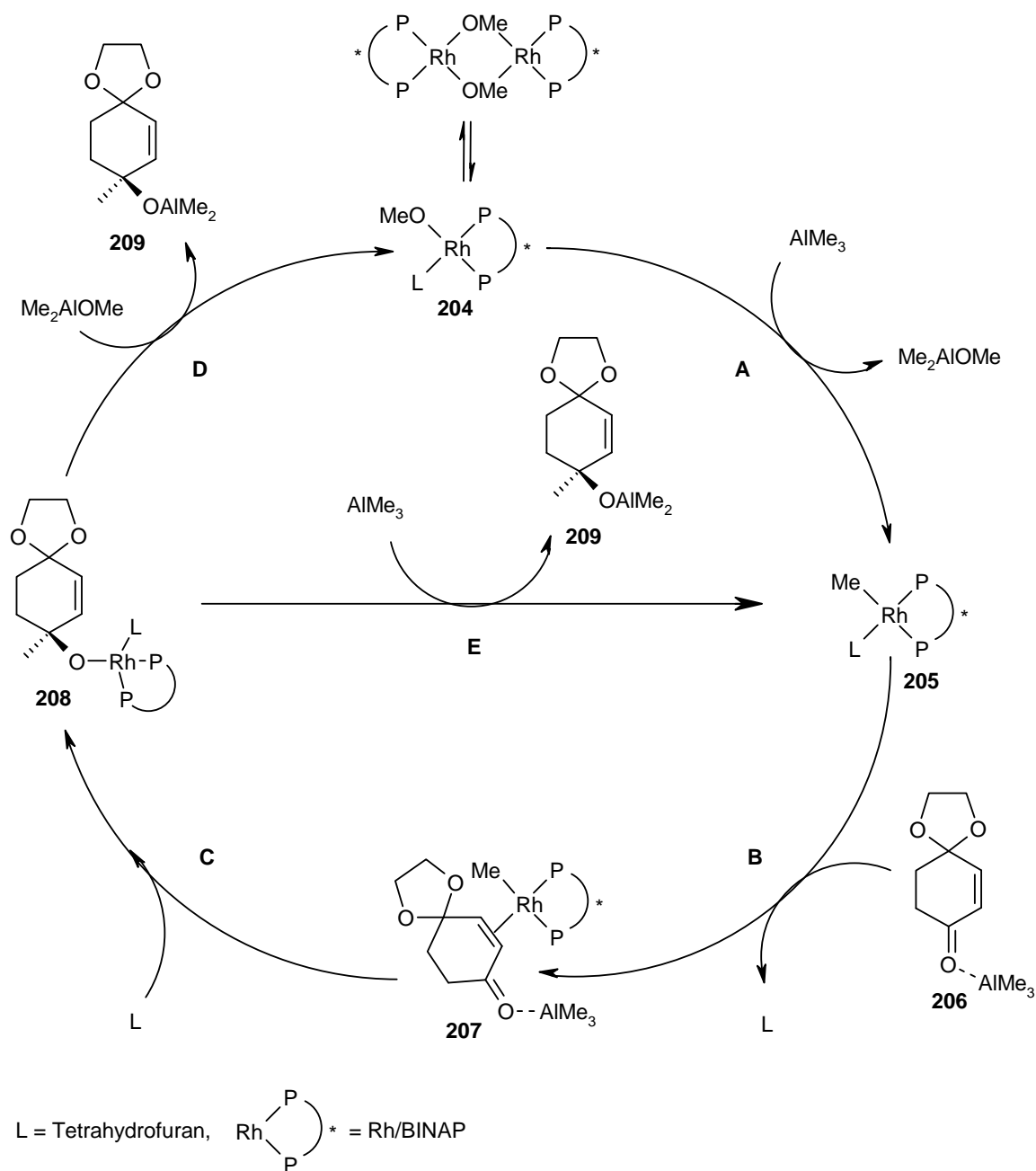
Als nächstes sollte die Menge des Alans variiert werden, um dessen Einfluss auf die Ausbeute zu untersuchen. Dafür wurden unter den bereits optimierten Bedingungen bei 55 °C drei Reaktionen durchgeführt (Tabelle 12).

Nr.	t (h)	AlMe ₃ (Äq.)	Umsatz (%) ^[a]	Bemerkung
1	2	2	quant.	–
2	1	1		Nach 1 h wird 2. Äq.
	1	1	85	AlMe ₃ zugegeben

Tabelle 12: Variation der AlMe₃-Menge [a] Bestimmt aus den Intergralen des ¹H-NMR-Spektrums des Rohproduktes

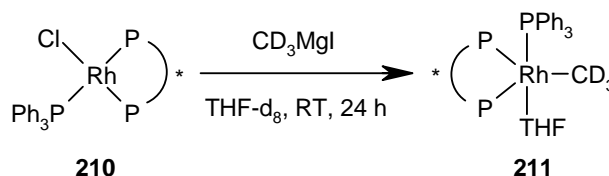
Die Verdopplung der Menge an AlMe₃ führte nach 2 Stunden zu einem vollständigen Umsatz des Edukts (Eintrag 1), allerdings mussten auch hier ca. 30% an Polymeren verzeichnet werden. Da der genaue Reaktionsverlauf in der vorigen Arbeit noch nicht vollständig geklärt werden konnte, wurde eine weitere Umsetzung durchgeführt, bei der zunächst nur ein Äquivalent AlMe₃ und nach einer Stunde ein weiteres Äquivalent zugegeben wurde. Hierbei wurde vor Zugabe des zweiten Äquivalents mittels Dünnschichtchromatographie nur ein moderater Umsatz festgestellt, welcher auch nach Zugabe des zweiten Äquivalents zwar deutlich gesteigert, jedoch nicht vervollständigt werden konnte (Eintrag 2). Der Anteil an Polymerisation war vergleichbar mit dem des ersten Ansatzes. Diese Ergebnisse sprechen für die Notwendigkeit der Verwendung von zwei Äquivalenten an AlMe₃, obwohl nur eine Methylgruppe übertragen werden kann.

Diese Beobachtung stützt die Ergebnisse, die bei mechanistischen Untersuchungen der Umsetzung von Cyclohex-2-enon (**49b**) erhalten wurden.^[91] Das Reaktionsschema 61 mit dem postulierten Mechanismus wurde entsprechend dem neuen Substrat überarbeitet. Es wurde festgestellt, dass bei der Reaktion des [Rh]-Me-Komplexes **205**, zuvor *in situ* aus dem [Rh(BINAP)OMe]-Komplex (**204**) und AlMe₃ (je ein Äquivalent) generiert, mit einem Äquivalent des Enons kein Umsatz erfolgte. Der notwendige Überschuss des Alans spricht für eine vorherige Aktivierung des Enons durch die Lewis-Säure AlMe₃ (Schritt B). Hier wird vermutlich ein Äquivalent AlMe₃ durch die Acetalfunktion komplexiert. Auf das so aktivierte Enon **206** kann jetzt durch den [Rh]-Me-Komplex eine Methylgruppe übertragen werden. In Schritt C bildet sich der Rhodium-Alkoxid-Komplex **208**, der Rhodiumkomplex wird danach in Schritt D durch das Dimethylaluminiumalkoxid verdrängt wird, wodurch der [Rh(BINAP)OMe]-Komplex **204** regeneriert wird und der Zyklus durch AlMe₃ erneut beginnt (Schritt A). Die bei der Umsetzung von **49b** beobachtete höhere Reaktivität von **204** gegenüber dem [Rh(BINAP)Cl]-Komplex deutet darauf hin, dass eine direkte Reaktion des Rhodium-Alkoxid-Komplexes **208** mit AlMe₃ (Schritt E) zwar möglich, aber nicht sehr wahrscheinlich ist.



Schema 61: postulierter Katalysezyklus der Rh-katalysierten 1,2-Addition von AlR_3 .

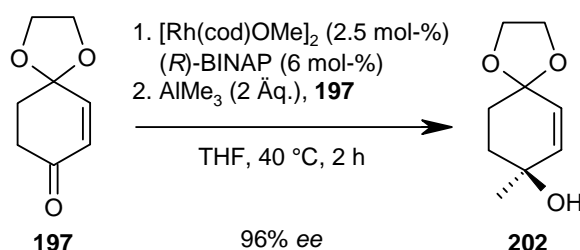
Des Weiteren lässt sich auch ein anderer Katalysezyklus, bei dem das Rhodium als chirale Lewis-Säure fungiert und durch Aktivierung des Enons eine Addition des AlMe_3 erlaubt, nicht ausschließen. Mechanistische Arbeiten hierzu konnten aufgrund von Problemen in der Reaktionsführung nicht abgeschlossen werden. Es gilt aber aufgrund der Ergebnisse bei anderen Palladium- und Rhodium-katalysierten Umsetzungen und des Nachweises eines trigonalbipyramidalen Rhodium-Komplexes **211** durch Addition von Methylgrignard (Schema 62) oder AlMe_3 an **210** als plausibel, dass die Methylgruppe durch einen $[\text{Rh}]\text{-Me}$ -Komplex übertragen wird.



Schema 62: Darstellung des trigonalbipyramidalen Rhodium-Komplexes **211**.^[91]

Bei weiteren Untersuchungen dieser Arbeit sollte überprüft werden, in wie weit die Katalysatormenge reduziert werden kann. Da bei 5 mol-% des Katalysatorsystems – entspricht 2,5 mol% des dimeren Präkatalysators – bei den etablierten Reaktionsbedingungen ein vollständiger Umsatz beobachtet wurde, sollten weitere Ansätze mit 2.5 und 1.25 mol-% durchgeführt werden. Mit 2.5 mol-% des Katalysators wurde nach einer Stunde ein ca. 80%-iger Umsatz beobachtet, allerdings kam es zur Bildung einer Vielzahl von Nebenprodukten, was durch ein zweites nochmals Experiment bestätigt wurde. Bei der Umsetzung mit nur 1.25 mol-% des Katalysators wurde diese Beobachtung noch verstärkt; der überwiegende Anteil des Rohproduktes bestand aus Nebenprodukten. Somit ist festzuhalten, dass eine Katalysatormenge von 5 mol-% nicht unterschritten werden sollte, da ansonsten die Produktbildung deutlich langsamer als die Bildung von Nebenprodukten abläuft.

Da die Reaktion mit zwei Äquivalenten AlMe_3 offensichtlich schneller erfolgt als mit einem Äquivalent, wurde ein weiteres Experiment mit 5 mol-% des Katalysators bei 40 °C unter den üblichen Bedingungen durchgeführt. Nach 0.5 Stunden konnte bereits ein 60%-iger Umsatz zum Zielprodukt festgestellt werden. Nach zwei Stunden waren lediglich noch 9% Edukt im Rohprodukt enthalten, zudem wurden höchstens 15% an Nebenprodukten beobachtet. Zudem verbesserte sich der *ee* auf 96%, weshalb diese Reaktionsbedingungen als Standard übernommen wurden (Schema 63). Eine Aufreinigung durch Säulenchromatographie führte stets noch zu Ausbeuteverlusten, weshalb bislang keine Ausbeuten angegeben wurden. In der Folgereaktion soll die Entschützung des Ketals durchgeführt werden, nach welcher eine Aufreinigung möglich sein sollte.

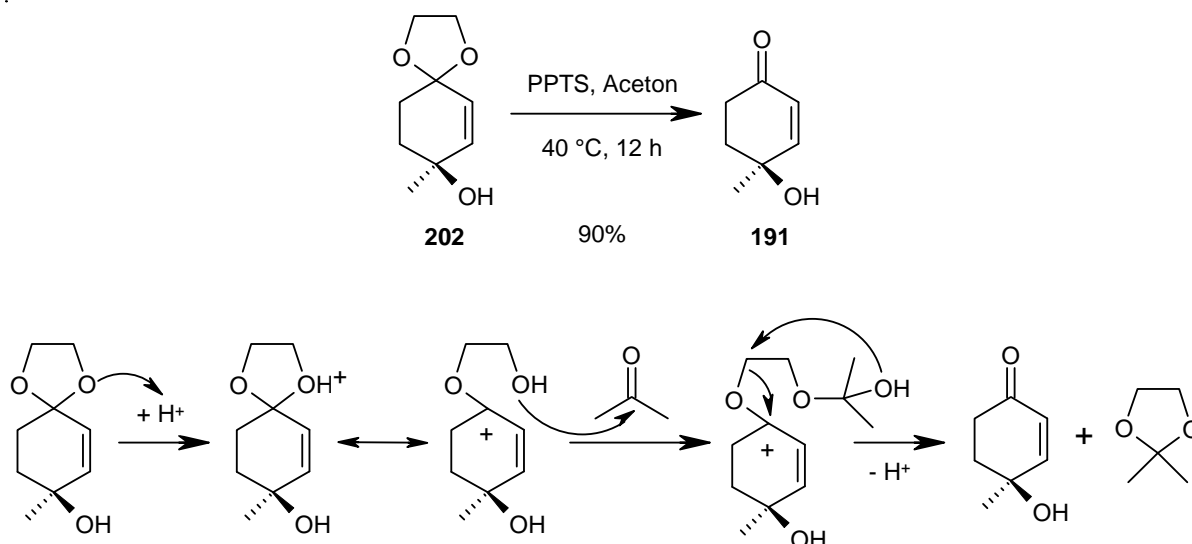


Schema 63: Reaktion unter optimierten Bedingungen, 0.25 mmol-Ansatz

Als Kontrollreaktion wurde zusätzlich eine Umsetzung von **197** mit drei Äquivalenten AlMe_3 in Abwesenheit eines Katalysators durchgeführt, wodurch eine nicht-katalytische Bildung von 8-Methyl-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-6-en-8-ol (**197**) oder etwaigen Nebenprodukten ausgeschlossen werden sollte. Dafür wurde für das Reaktionsgemisch für drei Stunden bei 60 °C in Tetrahydrofuran gerührt; nach der Aufarbeitung konnte allerdings nur das Edukt beobachtet werden. Daher müssen sowohl das gesamte Produkt, als auch die entstandenen Nebenprodukte durch Reaktion mit dem Rh-Katalysator entstanden sein.

II.5.2.2. Entschützung des Ketals

Um **202** in weiteren Reaktionen einsetzen zu können, musste im nächsten Schritt ein Verfahren gefunden werden, welches die Entschützung der Dioxolaneinheit zum Keton ermöglicht, ohne dabei eine Wassereliminierung zu verursachen. Daher musste hierbei eine relativ schwache Säure und ein geeigneter „Akzeptor“ für die Übertragung des Etylenglykols gewählt werden. Paquette et al. setzten für Entschützung eines dem **202** sehr ähnlichen Substrates, welches anstelle der Alkohol- eine Phenylsulfonsäurefunktion enthielt, Pyridium-*p*-toluolsulfonat (PPTS) als Katalysator ein.^[92] Die Reaktion führten sie in wasserhaltigem Aceton und einer Reaktionszeit von 23 Stunden bei Rückfluss durch, wobei es zu einer Umacetalisierung auf das Aceton kam und sie das entsprechende Keton in 90%-iger Ausbeute erhielten; eine Aufreinigung wurde nicht gemacht. Da das PPTS bei der für Eliminierungen besonders anfälligen Phenylsulfonsäure-Funktion keine solche Reaktion zeigte, sollte ein Einsatz bei **202** überprüft werden. Daher wurde **202** mit 0.5 Äquivalenten PPTS in Aceton für 12 Stunden bei 40 °C umgesetzt, was für einen vollständigen Umsatz ausreichte. Nach Aufreinigung an desaktiviertem Kieselgel konnten 90% des gewünschten (*S*)-4-Hydroxy-4-methylcyclohex-2-enon (**191**) erhalten werden (Schema 64).



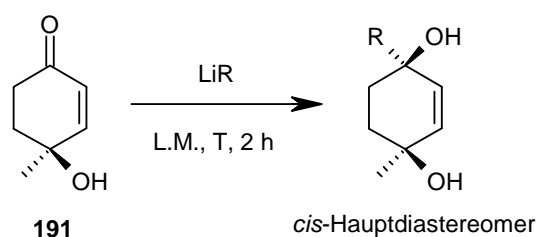
Schema 64: Mechanismus der Umacetalisierung von **202** mit PPTS und Aceton.

Da es bei der Säulenchromatographie offensichtlich zu keiner Zersetzung des Zielprodukts kam, wurde somit auch eine Möglichkeit gefunden, das Produkt der katalytischen Umsetzung zunächst zu entschützen und anschließend aufzureinigen. Dadurch können Ausbeuteausfälle aufgrund von Zersetzungen am Kieselgel umgangen werden. Die maximal erzielte Gesamtausbeute über beide Stufen betrug 60% bei einem 5.85 mmol großen Ansatz nach einer katalytischen Umsetzung bei 45 °C für eine Stunde. Es sollte aber erwähnt werden, dass vor allem bei größeren Reaktionsansätzen auch deutlich geringere Gesamtausbeuten von bis zu 23% beobachtet wurden. Hieran war meistens ein Problem bei der katalytischen Umsetzung Schuld, weshalb die optimierten Bedingungen genau eingehalten werden müssen.

II.5.2.3. Umsetzungen mit Lithiumorgananylen

Als nächstes sollte die 1,2-Addition einer Isopropylgruppe an das entschützte **191** folgen, um die Diastereoselektivität der Isopropyl-Addition zu untersuchen und dadurch im Hinblick auf die Synthese des unter II.5. beschriebenen Naturstoffs (-)-(1*R*,4*S*)-1,4-Dihydroxy-*p*-menth-2-en (**194**) Fortschritte zu erzielen. Hierfür wurde zunächst die nahe liegende Addition des leicht darzustellenden Grignard-Reagenzes bei 0 °C für zwei Stunden in Diethylether durchgeführt. Dabei wurde allerdings neben anderen Produkten hauptsächlich das 1,4-Addukt detektiert, eine 1,2-Addition wurde nicht beobachtet. Daher sollte eine weitere Addition mit Isopropyllithium durchgeführt werden, dessen Darstellung sich allerdings als schwierig herausstellte. Zunächst wurde eine Darstellung durch Reaktion von 2-Brompropan mit

geraspeltem Lithiumdraht in siedendem Hexan versucht, was auch nach acht Stunden Reaktionszeit nicht gelang; es konnte keine Reaktivität beobachtet werden. In einer Vorschrift berichteten Gilman et al. von ähnlichen Problemen und gaben an, mit 2-Chlorpropan wesentlich bessere Ergebnisse erzielt zu haben (75%).^[93] Doch auch diese Reaktion gelang unter den gleichen Bedingungen nicht. Es wurde bei der Umsetzung zwar eine gewisse Reaktivität beobachtet, die Titration gegen *N*-Pivaloyl-*o*-toluidin ergab aber keine nennenswerte Konzentration an lithiiertem Produkt. Erst der Einsatz von mit ca. 3% Natrium aktiviertem hochreaktivem Lithiumpulver führte bei der Reaktion mit 2-Chlorpropan zum gewünschten Lithiumorganyl. Es folgte die Addition an 4-Hydroxy-4-methylcyclohex-2-enon (**191**) bei 0 °C in THF für zwei Stunden. Hierbei wurde ausschließlich das gewünschte 1,2-Addukt erhalten und durch die Integrale im ¹H-NMR-Spektrums des Rohproduktes ein Diastereomerenüberschuss von 72% zu Gunsten des (*1R,4S*)-**196** (*cis*-Diastereomer) bestimmt. Die Zuordnung der Diastereomeren erfolgte über den Vergleich mit den in der Literatur beschriebenen Ergebnissen (vgl. Ahmed ^[84] und Noyori et al. ^[94]). Das Ergebnis war somit ungünstig, da dieses Diastereomer bereits dargestellt wurde (vgl. Donkers et al. ^[85]) und daher nicht Ziel der Arbeit war. Um die Diastereoselektivität dennoch weiter zu untersuchen wurden zwei weitere Umsetzungen mit Methyllithium und *tert*-Butyllithium auf gleiche Weise durchgeführt. Dabei wurden die Ergebnisse des ersten Versuchs bestätigt und eine deutliche Abhängigkeit der Selektivität von der Größe des Nucleophils festgestellt (Tabelle 13).



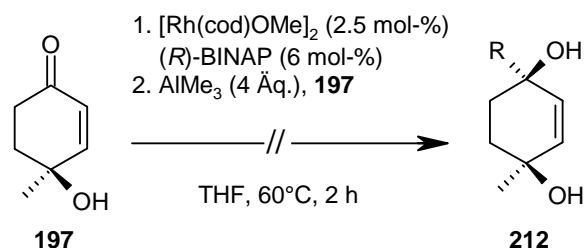
Nr.	R	T (°C)	Lösungsmittel	Produkt ^[a]	<i>d.e.</i> (%) ^[b]
1	<i>i</i> -Propyl	0	THF	196	58
2	Methyl	0	THF	212	[c]
3	Methyl	0	Et ₂ O	212	14
4	<i>t</i> -Butyl	-78 bis 0	THF	213	72
5	<i>t</i> -Butyl	0	Et ₂ O	213	36

Tabelle 13: Umsetzungen von **191** mit Lithiumorganylen. [a] *cis*-Hauptdiastereomer angegeben [b] bestimmt aus den Integralen des ¹H-NMR-Spektrums des Rohproduktes [c] *de* ist nahezu Null, aber keine Basislinientrennung und somit keine genaue Bestimmung möglich.

Bei allen Einträgen wurde das *cis*-Isomer als Hauptdiastereomer gefunden, allerdings mit unterschiedlichen Diastereomerenüberschüssen, welche abhängig vom Lösungsmittel und der Temperatur waren. Bei der Addition von Methyllithium werden bei 0 °C sowohl in Diethylether als auch in Tetrahydrofuran fast 1:1-Gemische beobachtet, was auf den geringen sterischen Einfluss der eingeführten Methylgruppe zurückzuführen sein dürfte (Einträge 2 und 3). Die Addition von *tert*-Butyllithium dagegen zeigt eine ausgeprägte Selektivität. Bei der Umsetzung bei -78 °C in Tetrahydrofuran wurde ein *de* von 72% erzielt, bei 0 °C in Diethylether ergab sich nur ein *de* von 36%. Diese Unterschiede lassen sich zum einen durch die koordinierenden Eigenschaften des THF und zum anderen durch die Temperaturdifferenzen erklären; bei niedrigeren Temperaturen ist eine größere Selektivität Produkt gegeben. Somit kann der Naturstoff **194** über die Addition von Lithiumorganyle nicht selektiv erhalten werden.

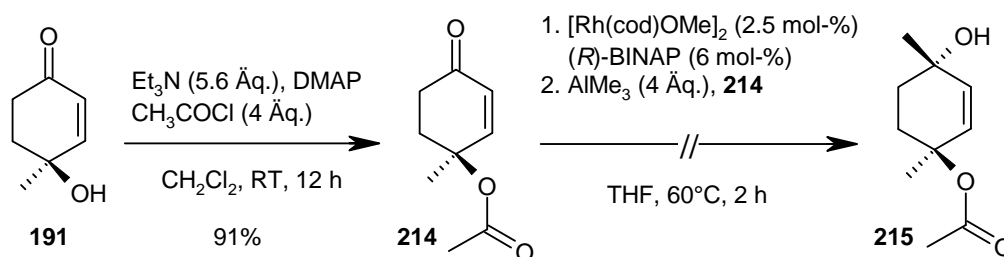
II.5.2.4. Entwicklung der zweiten Rh-katalysierten 1,2-Addition

Da die Reaktionen mit den Lithiumorganyle nicht den erwünschten Erfolg lieferten, sollte die Diastereoselektivität einer zweiten Rhodium-katalysierten 1,2-Addition überprüft werden. Hierfür wurde (*S*)-4-Hydroxy-4-methylcyclohex-2-enon (**191**) in zwei Experimenten mit dem [Rh(BINAP)OMe]-Katalysatorsystem umgesetzt. Beim ersten Versuch wurde **191** zunächst mit zwei Äquivalenten AlMe₃ vorgerührt, um die Hydroxy-Funktion zu deprotonieren, und dann mit dem Katalysatorsystem und weiteren zwei Äquivalenten Alan umgesetzt. Im zweiten Versuch wurden vier Äquivalente AlMe₃ direkt zur Katalysatorlösung gegeben. Beide Ansätze wurden für zwei Stunden bei 60 °C umgesetzt und lieferten vergleichbare Ergebnisse. Es kann eine gewisse Produktbildung nicht ausgeschlossen werden, eine exakte Bestimmung der Menge ist allerdings aufgrund des großen Anteils an Nebenprodukten nicht möglich gewesen (Schema 65). Daher ist eine direkte zweite Umsetzung des Alkohols nicht möglich, weshalb eine Schützung der Hydroxy-Funktion folgen sollte.



Schema 65: Versuch zur Umsetzung des Hydroxyketons **197**.

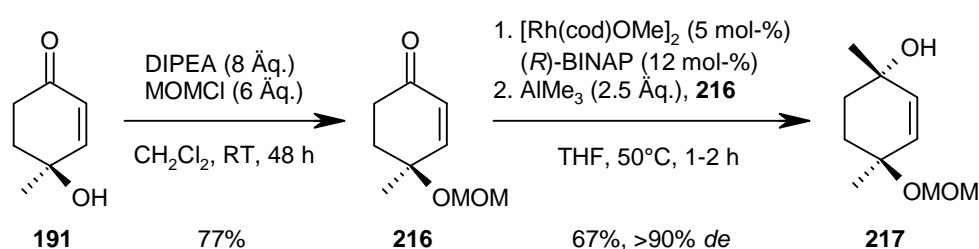
Hierfür wurde zunächst eine Umsetzung mit Acetylchlorid durchgeführt. Es wurden nach Reaktion in Dichlormethan bei Raumtemperatur für 12 Stunden 91% des gewünschten Essigsäure-1-methyl-4-oxocyclohex-2-enylester (**214**) gewonnen. Der Ester wurde nun nach bekanntem Protokoll der katalytischen 1,2-Addition unterzogen. Allerdings konnte auch hierbei nur die Bildung von Nebenprodukten beobachtet werden (Schema 67).



Schema 66: Esterbildung und anschließende kat. Umsetzung

Daher sollte als nächstes eine Schützung mit Methoxymethylchlorid (MOMCl) durchgeführt werden. Hierfür wurde **191** mit MOMCl und Diisopropylethylamin (DIPEA) für 48 Stunden bei Raumtemperatur in Dichlormethan umgesetzt. Auf diese Weise wurden 77% des 4-Methoxymethoxy-4-methylcyclohex-2-enons (**216**) gewonnen; eine kürzere Reaktionszeit führte zu einem unvollständigen Umsatz. An das geschützte **216** wurde nun zunächst Methyllithium addiert, um beide Diastereomere des 4-Methoxymethoxy-1,4-dimethylcyclohex-2-enols (**217**) zur Verfügung zu haben. Das *cis*-Produkt stellte nach Aufreinigung durch Säulenchromatographie an deaktiviertem Kieselgel mit 41%-iger Ausbeute das Hauptdiastereomer dar, das *trans*-Produkt mit einem Anteil von 23% die Minderkomponente; es wurde ein *de* von 18% aus den Integralen des $^1\text{H-NMR}$ -Spektrums des Rohprodukts berechnet. Bei der katalytischen 1,2-Addition wurden für einen ersten Ansatz 10 mol-% des $[\text{Rh}(\text{BINAP})\text{OMe}]$ -Komplexes und 2.5 Äquivalente AlMe_3 gewählt, um ideale Reaktionsvoraussetzungen bereitzustellen.

Dann wurde zunächst für eine Stunde bei 50 °C gerührt und eine Analyseprobe genommen; hiernach wurden nochmals 1.5 Äquivalente AlMe₃ zugegeben und für eine weitere Stunde gerührt. Die Auswertungen der NMR-Spektren zeigten, dass bereits nach einer Stunde nur noch 5-10% Edukt enthalten waren. Die weitere Umsetzung führte dann zwar zu einem vollständigen Umsatz, die Menge an Nebenprodukten nahm aber deutlich zu. Besonders erfreulich war die hohe Diastereoselektivität der Reaktion, der *de* betrug > 90% zu Gunsten des *trans*-Isomers von **217** (Tabelle 14, Eintrag 1). Die relative Konfiguration wurde durch den Vergleich mit *p*-Menthen-1,4-diol (**196**) zugewiesen, die Ausbeute betrug 67% nach Säulenchromatographie an deaktiviertem Kieselgel (Schema 67).



Schema 67: MOMCl-Sch\u00fctzung der Hydroxy-Funktion und katalytische Umsetzung.

Bei einer Verminderung der Temperatur in einem weiteren Ansatz auf 40 °C kam es zur unvollst\u00e4ndigen Reaktion. Nach 0.5 Stunden wurde ein Umsatz von 30% beobachtet, welcher sich zwar nach zwei Stunden auf 75% erh\u00f6hte, nicht aber dar\u00fcber hinaus. Daher war eine Temperatur von 50 °C f\u00fcr einen vollst\u00e4ndigen Umsatz notwendig. In einem n\u00e4chsten Versuch sollte nun mit dem anderen Enantiomer des BINAP das *cis*-Diastereomer dargestellt werden. Hierf\u00fcr wurde analog zu Schema 67 eine Umsetzung mit **216** und (*S*)-BINAP f\u00fcr zwei Stunden bei 50 °C durchgef\u00fchrt. Trotz dieser verl\u00e4ngerten Reaktionszeit wurde nur ein 12%-iger Umsatz zum Zielprodukt festgestellt, wobei sich ein 2:1 *cis/trans*-Gemisch bildete (Tabelle 14, Eintrag 2). Neben einem geringen Anteil an Zersetzungsprodukten konnte das Edukt zum gr\u00f6\u00dften Teil zur\u00fcckgewonnen werden; ein zweites Experiment konnte diese Ergebnisse best\u00e4tigen. Da sich somit eine sehr gute Selektivit\u00e4t zum *trans*-Produkt von **217** herauskristallisierte, sollten nun zwei Umsetzungen mit dem racemischen **216** durchgef\u00fchrt werden, wobei entweder (*R*)- oder (*S*)-BINAP als Ligand eingesetzt werden sollte. Nach den bisherigen Ergebnissen w\u00e4re zu erwarten gewesen, dass haupts\u00e4chlich das eine Enantiomer mit dem Katalysator reagiert und somit ein Produkt/Edukt-Gemisch von etwa 1:1 entstehen sollte. Nach den beiden Reaktionen, bei denen zudem die Katalysatormenge auf 5 mol-% reduziert wurde, konnte allerdings nur ein m\u00e4\u00dfiger Umsatz von maximal 25% zum Zielprodukt beobachtet werden, wobei sich 1:2 *cis/trans*-Gemisch bildete (Eintr\u00e4ge 3 und 4).

Nr. ^[a]	216 (<i>R/S</i>)	Rh-Kat. (mol-%)	BINAP	Umsatz (%)	<i>de</i>
1	(<i>S</i>)	10	(<i>R</i>)-	95	> 90 ^[b]
2	(<i>S</i>)	10	(<i>S</i>)-	12	30 ^[c]
3	(<i>R/S</i>)	5	(<i>S</i>)-	<25	30 ^[b]
4	(<i>R/S</i>)	5	(<i>R</i>)-	<25	30 ^[b]
5	(<i>S</i>)	5	(<i>R/S</i>)-	90	68 ^[b]

Tabelle 14: Katalytische Addition mit verschiedenen Substrat- bzw. Ligandenantiomeren.

[a] THF, 50 °C, 2 h, [b] mehr *trans*-Produkt, [c] mehr *cis*-Produkt.

Wurde von (*S*)-**216** ausgehend eine Reaktion mit racemischem BINAP durchgeführt, so stieg der Umsatz bei weiterhin verringerter Katalysatormenge auf 90% und das Zielprodukt wurde mit einem *de* von 68% zu Gunsten des erwarteten *trans*-Isomers erhalten (Eintrag 5). Somit kann der zu geringe Umsatz beim racemischen Substrat nicht an der geringeren Katalysatormenge gelegen haben und eine selektive Umsetzung nur eines Enantiomers des Substrates schlug trotz eines größeren Produktanteils an *trans*-**217** fehl (Einträge 3 und 4). Wird dagegen racemisches BINAP in Verbindung mit enantiomerenreinem Substrat eingesetzt, so kann bei gutem Umsatz ein guter Diastereomerenüberschuss erzielt werden. Die Ergebnisse aus Tabelle 14 zeigen weiterhin, dass es bei den untersuchten Bedingungen keine vollständige Unterdrückung der Bildung an *cis*-Produkt gibt (Eintrag 2), jedoch beim Einsatz des „richtigen“ BINAP-Enantiomers bei sehr gutem Umsatz und guter Ausbeute das *trans*-Produkt mit einem *de* von größer als 90% erhalten wird.

Um den Einfluss der Methoxymethyl-Funktion auf die Diastereoselektivität der Addition eines Lithiumorganyls zu untersuchen, wurde **216** mit *tert*-Butyllithium für zwei Stunden bei 0 °C in Tetrahydrofuran umgesetzt. Der beobachtete *de* von 30% zu Gunsten des *cis*-Produktes **226** ist im Vergleich zur Umsetzung mit dem ungeschützten **191** allerdings geringer, weshalb ein koordinierender Einfluss der Sauerstoffatome der Schutzgruppe unwahrscheinlich erscheint und der sterische Einfluss ebenfalls als relativ gering eingeschätzt werden kann.

Somit konnte durch die untersuchten Rh-katalysierten 1,2-Additionen eine Methylgruppe hochselektiv eingeführt und das entsprechende *trans*-Produkt erhalten werden. Es ist zu erwarten, dass analog zu den vorherigen Ergebnissen im Arbeitskreis auch Arylgruppen auf diesem Weg addiert werden können; für entsprechende Untersuchungen war allerdings im Rahmen dieser Arbeit keine Zeit mehr vorhanden.

Durch die Addition sterisch gehinderter Lithiumorganyle konnte zudem in sehr guten Ausbeuten und guten Diastereoselektivitäten das entsprechende *cis*-Produkt dargestellt werden, wodurch zwei Verfahren zur Verfügung stehen, um beide Diastereomere selektiv darstellen zu können.

II.5.3. Darstellung von 1,4-Dioxaspiro[4.4]non-6-en-8-on (218)

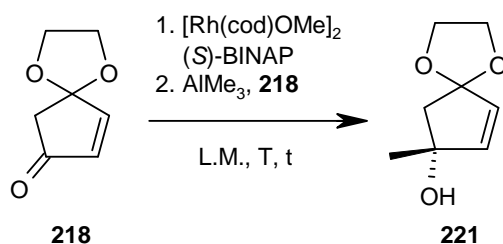
Analog zur Darstellung des 6-gliedrigen Systems sollte nun auch das 5-gliedrige **218** aufgebaut werden. Hierfür wurde, ausgehend von Cyclopentanon (**219**), das 6-Brom-1,4-dioxaspiro[4.4]nonan (**220**) durch Reaktion mit Brom in Ethylenglykol bei Raumtemperatur über 2 Stunden in 84%-iger Ausbeute erhalten. Bei dieser Umsetzung ist allerdings die Reaktionstemperatur und -zeit ein entscheidender Faktor. Wurde nicht mit einem Wasserbad gekühlt, entstanden im Laufe der Reaktion größere Mengen an Polymeren. Auch eine zu lange Reaktionszeit führte zu diesen Nebenprodukten. Die anschließende Eliminierung mittels Natriumhydroxid in Methanol gelang wiederum ohne Komplikationen. Nach 12 Stunden unter Rückfluss wurde das gewünschte 1,4-Dioxaspiro[4.4]non-6-en (**220**) in 78%-iger Ausbeute erhalten. Die nun folgende allylische Oxidation wurde mit *tert*-Butylhydroperoxid (TBHP) an Palladiumhydroxyd durchgeführt. Hierbei konnten allerdings auf bekanntem Weg nur 22% des 1,4-Dioxaspiro[4.4]non-6-en-8-on (**218**) nach Säulenchromatographie an desaktiviertem Kieselgel erhalten werden. Da ähnliche Ausbeuteprobleme bei der Oxidation von 1,4-Dioxaspiro[4.5]dec-6-en (**197**) aufgetreten waren (siehe II.5.1.), wurde zunächst auf eine Optimierung verzichtet und **218** auf seine Eigenschaften in den katalytischen Umsetzungen überprüft.

II.5.4. Umsetzungen mit 1,4-Dioxaspiro[4.4]non-6-en-8-on (218)

II.5.4.1. Optimierung der Rh-katalysierten 1,2-Addition

Zunächst sollte analog zum 6-gliedrigen System eine erste katalytische Addition von AlMe_3 erfolgen. Hiefür wurde **218** unter den für 1,4-Dioxaspiro[4.5]dec-6-en-8-on (**197**) optimierten Bedingungen mit 5 mol-% $[\text{Rh}(\text{S})\text{-BINAP OMe}]$ und 2.2 Äquivalenten AlMe_3 in Tetrahydrofuran für eine Stunde bei Raumtemperatur umgesetzt.

Die Reaktionskontrolle mittels Dünnschichtchromatographie zeigte hier allerdings keinen Umsatz, so dass der gleiche Ansatz für eine weitere Stunde bei 40 °C gerührt wurde; auch hier konnte lediglich das Edukt detektiert werden. Selbst die Zugabe von weiteren zwei Äquivalenten AlMe₃ und die stündliche sukzessive Erhöhung der Temperatur auf zunächst 55 °C und dann 65 °C lieferte nach der Aufarbeitung nur das Edukt laut NMR-Spektrum (Eintrag 1, Tabelle 15).



Nr.	Rh-Kat. (mol-%) ^[a]	AlMe ₃ (Äq.)	Lösungsmittel	T (°C)	t (h)	Umsatz (%)
1	5	2.2	THF	25	1	–
				40	1	
				55	1	
				65	1	
2	5	3	THF	>65	2	50 ^[b]
3	10	2.2	Dioxan	85	2.5	80
4	5	3	Dioxan	85	4	100

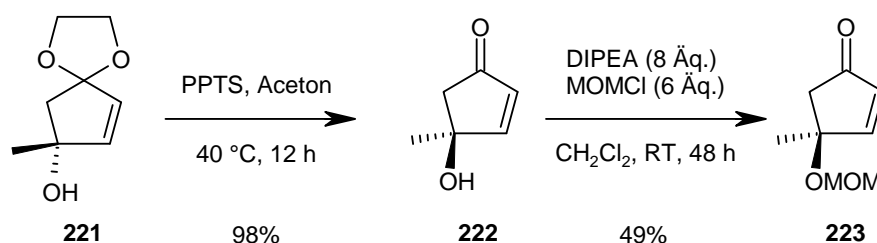
Tabelle 15: Optimierung der Reaktionsbedingungen für die erste katalytische AlMe₃-Addition. [a] als Ligand wurde (S)-BINAP eingesetzt, [b] größere Mengen an Nebenprodukten laut NMR-Spektrum.

In einem weiteren Ansatz wurde direkt mit einer Temperatur von > 65 °C in Tetrahydrofuran begonnen und drei Äquivalente an AlMe₃ zugesetzt. Nach zwei Stunden unter starkem Rückfluss wurde das Reaktionsgemisch aufgearbeitet und neben polymeren Feststoffen in der Reaktionslösung wurde ein Rohprodukt isoliert, welches neben größeren Mengen an Nebenprodukten einen 50%-igen Umsatz zum Zielprodukt aufwies (Eintrag 2). Somit schien auch die katalytische Darstellung von (*R*)-8-Methyl-1,4-dioxaspiro[4.4]oct-6-en-8-ol (**221**) durch das Rh-(*S*)-BINAP-System möglich, lediglich die Reaktionstemperatur war nicht ausreichend.

Daher wurde auf das höher siedende etherische Lösungsmittel Dioxan ausgewichen und die Reaktion bei 85 °C durchgeführt; zudem wurden zunächst 10 mol-% des Katalysators verwendet, um eine unzureichende Menge hiervon bei einer mangelhaften Umsetzung auszuschließen. Ein erster Ansatz wurde nach 2,5 Stunden aufgearbeitet und lieferte einen 80%-igen Umsatz. Ein erneuter Ansatz über 4 Stunden führte dann zum vollständigen Umsatz. Auch bei diesem Ketal-geschützten System war eine Aufreinigung des Rohprodukts mittels Säulenchromatographie an desaktiviertem Kieselgel nicht in guten Ausbeuten möglich, es kam erneut zur Zersetzung größerer Produktmengen. Daher kann nach dieser Darstellung keine Ausbeute angegeben werden, diese soll nach erfolgreicher Entschützung im nächsten Teil erfolgen. Die Bestimmung des Enantiomerenüberschusses konnte im Laufe dieser Arbeit aufgrund technischer Probleme nicht erfolgen; es wird aber auch bei dieser Reaktion von einem weiterhin hohen *ee* ausgegangen. Die Darstellung des racemischen Alkohols erfolgte durch Addition von zwei Äquivalenten Methyllithium in Diethylether bei 0 °C über zwei Stunden. Eine Aufreinigung wurde aufgrund der bekannten Problematik nicht durchgeführt.

II.5.4.2. Entschützung der Ketal-Funktion und anschließende Schützung der Hydroxy-Funktion

Die Entschützung der Ketal-Funktion erfolgte wie beim Cyclohexenon-Derivat **202** mit Pyridinium-*p*-toluolsulfonat (PPTS) durch Umacetalisierung auf das Lösungsmittel Aceton. Nach 12 Stunden bei 40 °C und Säulenchromatographie konnten – ausgehend von zuvor aufgereinigtem Startmaterial – 98% des entschützten (*R*)-4-Hydroxy-4-methylcyclopent-2-enon (**222**) erhalten werden (Schema 68).



Schema 68: Entschützung der Ketal-Funktion und Schützung der Hydroxy-Funktion

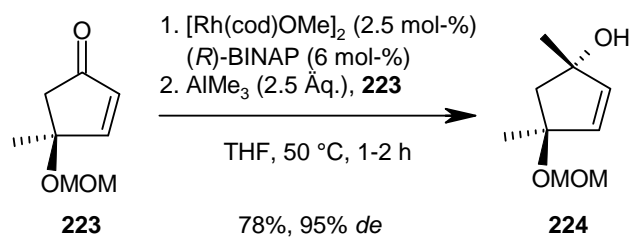
Ein katalytischer Reaktionsansatz, welcher nach erfolgter Addition von AlMe₃ und wässriger Aufarbeitung direkt mit PPTS in Aceton entschützt wurde, lieferte eine Ausbeute von 45%

über zwei Stufen. Für die Schützung der Hydroxy-Funktion wurde erneut Methoxymethylchlorid (MOMCl) verwendet.

Durch die Umsetzung von **222** in Dichlormethan mit 8 Äquivalenten Diisopropylamin und 6 Äquivalenten MOMCl für 12 Stunden bei Raumtemperatur wurden nach säulenchromatographischer Aufreinigung an desaktiviertem Kieselgel 49% des MOM-geschützten 4-Methoxymethoxy-4-methylcyclopent-2-enon (**223**) erhalten. Somit konnte das Ausgangsmaterial für eine zweite katalytische 1,2-Addition in einer 3-stufigen Synthese mit einer Gesamtausbeute von 22% erhalten werden.

II.5.4.3. Entwicklung der zweiten Rh-katalysierten 1,2-Addition

Für die zweite 1,2-Addition von AlMe_3 wurden zunächst die gleichen Bedingungen wie für die erste Addition gewählt. So wurde eine erste Umsetzung von (*S*)-4-Hydroxy-4-methylcyclopent-2-enon (**223**) mit 5 mol-% $\text{Rh}[(R)\text{BINAP}]$ und 2.5 Äquivalenten AlMe_3 für drei Stunden bei 85 °C in Dioxan durchgeführt. Das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des Rohproduktes zeigte einen 30%-igen Umsatz zum Zielprodukt, wobei deutlich mehr vom *trans*-Produkt (*1S,4S*)-4-Methoxymethoxy-1,4-dimethylcyclopent-2-enol (**224**) als vom entsprechenden *cis*-Produkt gebildet worden war. Der *de* konnte nicht exakt bestimmt werden, und wurde daher auf ca. 80% geschätzt. Ein weiterer Ansatz wurde für 5 Stunden bei 100 °C durchgeführt. Hier konnte der Umsatz bei einer relativ sauberen Reaktion ohne beachtliche Mengen an Nebenprodukten auf 80% gesteigert werden; für einen vollständigen Umsatz ist möglicherweise eine noch höhere Temperatur oder längere Laufzeit notwendig, was im Rahmen dieser Arbeit aus zeitlichen Gründen nicht weiter untersucht wurde. Interessanterweise wurden bei dieser Umsetzung nur geringe Spuren des *cis*-Produktes detektiert und daraus ein *de* von 95% bestimmt. Die Steigerung des Diastereomenüberschusses kann nur auf die Temperaturerhöhung zurückgeführt werden; offensichtlich wird so die Bildung des *cis*-Produktes unterdrückt. Die Aufreinigung der Reaktion durch Säulenchromatographie an desaktiviertem Kieselgel lieferte trotz lediglich 80%-igem Umsatz 78% des Zielproduktes **224** (Schema 69).



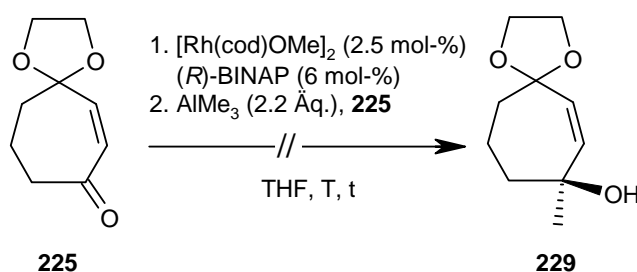
Schema 69: Zweite katalytische AlMe_3 -Addition

II.5.5. Darstellung von 1,4-Dioxaspiro[4.6]undec-6-en-8-on (**225**)

Auf erprobtem Wege wurde auch das Cycloheptenon-Derivat **225** aufgebaut. Ausgehend von Cycloheptanon **226** wurde 6-Brom-1,4-dioxa-spiro[4.5]undecan (**227**) durch Reaktion mit Brom in Ethylenglykol bei Raumtemperatur über 16 Stunden in 79 %-iger Ausbeute erhalten. Die folgende Eliminierung von Bromwasserstoff durch Reaktion mit Natriumhydroxid in Methanol für 12 Stunden unter Rückfluss lieferte das 1,4-Dioxaspiro[4.6]undec-6-en (**228**) in 75%-iger Ausbeute. Durch die sich anschließende allylische Oxidation durch *tert*-Butylhydroperoxid (TBHP) an Palladiumhydroxyd wurden nach Säulenchromatographie an Kieselgel 22% des 1,4-Dioxaspiro[4.6]undec-6-en-8-on (**225**) erhalten.

II.5.6. Umsetzungen mit 1,4-Dioxaspiro[4.6]undec-6-en-8-on (**225**)

Auch aus **225** sollte durch die Rhodium-katalysierte 1,2-Addition der entsprechende Alkohol (*S*)-8-Methyl-1,4-dioxaspiro[4.6]undec-6-en-8-ol (**229**) dargestellt werden. Nach üblichem Verfahren wurde **225** daher mit 5 mol-% des Katalysatorsystems und 2.2 Äquivalenten AlMe_3 bei unterschiedlichen Temperaturen in Tetrahydrofuran umgesetzt (Tabelle 16).



Nr.	T (°C)	t (h)	Umsatz (%) ^[a]
1	60	3	90
2	25	4	50
3	0	5	20
4	85	1	> 90

Tabelle 16: Katalytische Umsetzung des Cycloheptenons **225**. [a] kein Zielprodukt

Dabei wurde zunächst bei einer Temperatur von 60 °C begonnen, wobei hier nach drei Stunden ein 90%-iger Umsatz beobachtet wurde, allerdings nicht zum gewünschten **229**; vielmehr bildete sich ein komplexes Produktgemisch, eine Polymerisation scheint hier durchaus denkbar (Eintrag 1). Daher wurde in einem zweiten Ansatz die Temperatur auf 25 °C gesenkt. Hierbei reduzierte sich der Umsatz auf 50%, es konnte aber kein Zielprodukt detektiert werden (Eintrag 2).

Auch bei 0 °C und fünf Stunden Laufzeit wurde der gewünschte Alkohol nicht erhalten. Da es bei hohen Temperaturen zwar zu einem besseren Umsatz, allerdings ausschließlich zur Bildung von Nebenprodukten kam, sollte hier die Reaktionszeit deutlich verkürzt und die Eigenschaft von Dioxan als Lösungsmittel untersucht werden. Auch dieser vierte Ansatz lieferte nach einer Stunde bei 85 °C lediglich Nebenprodukte bei weiterhin sehr hohem Umsatz (Eintrag 4). Somit konnte im Rahmen dieser Arbeit keine erfolgreiche Rhodium-katalysierte 1,2-Addition von AlMe_3 an das Cycloheptenon-Derivat **225** entwickelt werden.

C. Experimenteller Teil

I. Allgemeines:

¹H-NMR-Spektroskopie: Varian Unity-200 (200 MHz), Bruker AM 250 (250 MHz), Bruker AVANCE 300 (300 MHz), Varian Mercury-300 (300 MHz), Varian Unity-300 (300 MHz), Varian Inova-600 (600 MHz); $\delta = 0$ für Tetramethylsilan, 7.26 ppm für Chloroform, 2.50 für d₆-DMSO. Charakterisierung der Signalaufspaltung: s = Singulett, s_{br} = breites Singulett, d = Dublett, t = Triplet, q = Quartett, m = Multiplett, m_c = zentriertes Multiplett, dd = doppeltes Dublett. Spektren wurden nach 1. Ordnung ausgewertet. Sämtliche Kopplungskonstanten werden als Betrag angegeben. Abkürzungen für Zuordnungen der Signale: Ar-H = aromatisch. – ¹³C-NMRSpektroskopie: Varian VXR 200 (50.3 MHz) oder Bruker AM 250 (62.9 MHz), Bruker AVANCE 300, Varian Mercury-300 oder Varian Unity-300 (75.5 MHz); Referenzen: $\delta = 77.0$ für Deuteriochloroform, 128.0 für D₆-Benzol, 77.16 für d₆-DMSO. Die Multiplizität der Signale wurde, wenn nicht anders vermerkt, durch die DEPT-Aufnahmetechnik (DEPT = distortionless enhancement by polarisation transfer; Pulswinkel des letzten Impulses 135°) oder die APT-Technik (APT = attached proton test) bestimmt und wie folgt angegeben. DEPT: + = primäre oder tertiäre (positives DEPT-Signal), – = sekundäre (negatives DEPT-Signal), C_{quart.} = quartäre C-Atome (DEPT-Signalintensität Null); APT: + = primäre oder tertiäre (positives APT-Signal), – = sekundäre oder quartäre C-Atome (negatives APT-Signal). Zuordnungen beziehen sich auf alle noch nicht zugeordneten Signale. Abkürzung für Zuordnungen der Signale: C-Ar = aromatisch. – IR: Bruker IFS 66. – Massenspektrometrie: Finnigan MAT 95 und [Elektronenstoßionisation EI, 70 eV, Direkte Chemische Ionisation DCI, 200 eV und HRMS (High Resolution MS)], Finnigan LC-Q (Electrospray-Ionisation ESI). – Säulenchromatographie (SC): Chromatographische Trennungen erfolgten an Merck Kieselgel 60 (0.063–0.200 mm, 70–230 mesh ASTM) oder an Macherey-Nagel Kieselgel 60 (0.040–0.063 mm, 230–400 mesh ASTM) als Flash-Chromatographie nach Still et al.^[95] oder an ICN Aluminiumoxid (neutral). Laufmittel

[Hexan (Hex), Pentan (Pent), Essigsäureethylester (EtOAc), Diethylether (Et₂O), Methanol (MeOH), Chloroform (CHCl₃)] wurden nur destilliert eingesetzt. – Dünnschichtchromatographie (DC): Macherey-Nagel Fertigfolien Alugram® Sil G/UV₂₅₄, Macherey-Nagel Fertigfolien Polygram Aluminiumoxid N/UV₂₅₄. Detektion unter UV-Licht bei 254 nm, Molybdätophosphat^[96] (5 proz. Phosphormolybdänsäure in Ethanol, Tauchlösung). – Gaschromatographie: Analytisch: Varian CP-3380, Kapillarsäule Chrompack CP-Sil 5CB, 25 m × 250 µm, Trägergas Wasserstoff. – Elementaranalysen: Mikroanalytisches Labor des Instituts für Organische Chemie der Universität Göttingen und des Instituts für Chemie der Universität Marburg. – Lösungsmittel wurden generell bei möglichst tiefer Temperatur im Rotationsverdampfer entfernt. Alle katalytischen Umsetzungen mit metallorganischen Verbindungen wurden unter inerter Atmosphäre (Argon oder Stickstoff) in ofengetrockneten, geflammten Kolben durchgeführt. Alle Lösungsmittel wurden nach üblichen Laboratoriumsmethoden getrocknet^[97] und unter Stickstoff destilliert (THF, Diethylether, Dioxan, Dimethoxymethan mit Natrium/Benzophenon, NEt₃, DMF, CH₂Cl₂, Trimethylchlorsilan (TMSCl), Pyridin mit CaH₂). Wenn nicht anders angegeben, sind Lösungen von NH₄Cl, NaCl, und NaHCO₃ gesättigte wässrige Lösungen. – Der Gehalt an Alkyllithium-Verbindungen wurde nach Suffert^[98] bestimmt. – Feststoffe wurden, wenn nicht anders angeführt, pulverisiert eingesetzt. – Nicht gesondert aufgeführte Chemikalien sind kommerziell erhältlich und wurden ohne weitere Aufreinigung eingesetzt.

II. Arbeitsvorschriften Hauptteil I – Arbeiten zur Totalsynthese der Mansouramycine

II.1 Allgemeine Arbeitsvorschriften

Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Nitro-Henry-Reaktion (AAV1): Zu einer Lösung von 2,5-Dimethoxybenzaldehyd in wasserfreiem Methanol wurde bei Raumtemperatur (RT) das entsprechende Nitroalkan (1.1 Äq.) und Ethylen-1,2-diammonium-diacetat als Kondensationskatalysator gegeben. Es wurde für 8 h bei 50 °C gerührt und anschließend die Reaktionslösung im Vakuum konzentriert, in Diethylether (Et₂O) aufgenommen und mit ges. wässriger NaCl-Lsg. gewaschen. Nach Trocknung über Na₂SO₄ und Konzentration im Vakuum wurde aus Ethanol umkristallisiert.

Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Reduktion der Nitroalkene (AAV2): In einem Schlenkkolben wurde das entsprechende Nitroalkan (aus AAV 1) bei 0 °C unter Schutzgas in wasserfreiem Et₂O vorgelegt und anschließend Lithiumaluminiumhydrid (LAH) portionsweise als Suspension in Et₂O zugegeben. Die Suspension wurde für 1 h gerührt, auf RT erwärmt und vorsichtig mit Natriumchlorid-Lösung versetzt. Anschließend wurde 3-mal mit Et₂O extrahiert, über K₂CO₃ getrocknet und im Vakuum konzentriert. Die Aufreinigung erfolgte mittels Kugelrohrdestillation bei angegebenem Druck und jeweiliger Temperatur.

Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Pictet-Spengler-Reaktion (AAV3): Das entsprechende Amin (aus AAV 2) wurde bei RT in Et₂O gelöst und mit der angegebenen Menge an Formaldehyd (37 %-ige wässrige Lösung) und Aluminiumoxid (pH 7, Brockmann Aktivität 1) versetzt. Es wurde für 2 h gerührt, filtriert und anschließend im Vakuum konzentriert. Das Rohprodukt wurde für den darauf folgenden Ringschluss ohne weitere Aufreinigung in Salzsäure (6 M) gelöst und für weitere 15 h bei gleicher Temperatur gerührt. Anschließend

wurde mit Et₂O gewaschen, mit Natriumhydroxid-Lösung (6 M) auf pH 14 eingestellt und mit Et₂O extrahiert. Nach Trocknung über K₂CO₃ wurde im Vakuum konzentriert, die Aufreinigung erfolgte mittels Säulenchromatographie an Kieselgel.

Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Dehydrierung zum Isochinolin (AAV4): Das entsprechende cyclische Amin (aus AAV 3) wurde in Decahydronaphthalin (Decalin) gelöst, mit Palladium (10% auf Aktivkohle, 10 mol-%) versetzt und für 15 h bei der angegebenen Temperatur gerührt. Anschließend wurde die organische Phase mit Salzsäure (6 M) extrahiert, die wässrige Phase mit Et₂O gewaschen und mit Natriumhydroxid-Lösung (6 M) wieder auf pH 14 eingestellt. Die wässrige Phase wurde mit Et₂O extrahiert, die organische Phase über Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum konzentriert. Die Aufreinigung erfolgte mittels Säulenchromatographie an Kieselgel.

Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Oxidation zum Isochinolindion (AAV5): Das entsprechende Isochinolin (aus AAV 4) wurde bei RT in Acetonitril gelöst, langsam mit Cerammoniumnitrat-Lösung (CAN) (15 %-wässrige Lösung) versetzt und für 2 h gerührt. Anschließend wurde mit Natriumchlorid-Lösung verdünnt und mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum konzentriert. Die Aufreinigung erfolgte mittels Säulenchromatographie an Kieselgel.

Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Aminierung zum Mansouramycin (AAV6): Das entsprechende Isochinolindion (aus AAV 5) wurde in Dimethoxyethan (DME) bei 0 °C vorgelegt und das entsprechende Amin als Lösung in DME langsam zugegeben. Es wurde für 2 h gerührt, anschließend auf RT erwärmt und im Vakuum konzentriert. Die Aufreinigung erfolgte ggfs. mittels Säulenchromatographie an Kieselgel.

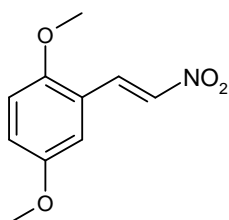
Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Darstellung von Grignard-Reagenzien (AAV7): Das entsprechende Halogenid wurde in wasserfreiem Et₂O oder THF gelöst und unter Stickstoffatmosphäre zu (aktivierten) Magnesiumspänen in Et₂O langsam zugetropft. Gegebenenfalls mussten zum Start der Reaktion katalytische Mengen an Brom zugegeben

werden. Es wurde noch für 30 min unter Rückfluss gerührt, und anschließend der Titer nach Lösen in einer definierten Menge an wässriger HCl-Lösung durch Titration gegen 0.1 M wässrige NaOH-Lösung bestimmt.

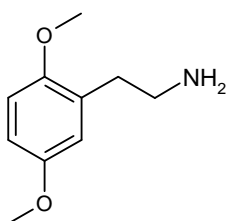
Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Oxidation mit Bi₂O₃ (AAV8): Zu einer Dispersion von Bi₂O₃ (6 mg, 0.01 mmol) in demineralisiertem Wasser (1.5 mL) wurde NaBH₄ (3 mg, 0.08 mmol) gegeben und für 5 min gerührt. Der gebildete schwarze Niederschlag wurde mit Wasser (2 x 1.5 mL) gewaschen und anschließend in Pyridin (2 mL) und konzentrierter Essigsäure (0.2 mL) dispergiert. Weiterhin wurden Picolinsäure (3 mg, 0.03 mmol), *tert*-Butylhydroperoxid (0.15 mL einer 70 %-igen wässrigen Lösung, 1.3 mmol) und der entsprechende Ether (0.13 mmol) zugegeben und 30 min im Ultraschallbad homogenisiert. Anschließend wurde für 16 h bei 100 °C gerührt, über Celite filtriert und im Vakuum konzentriert.

II.2. Darstellung des Caulibugulons A

Darstellung von (E)-1-(2,5-Dimethoxyphenyl)-2-nitroethen (96): In einer Abwandlung der AAV1 wurde 2,5-Dimethoxybenzaldehyd (**83**) (10.0 g, 60.2 mmol) mit Nitromethan (11.02 g, 180.5 mmol) und Ammoniumacetat (2.3 g, 30 mmol) in Essigsäure (50 mL) für 6 h bei 100 °C umgesetzt. Anschließend wurde die Reaktionslösung konzentriert, in Et₂O (250 mL) aufgenommen und mit ges. wässriger NaCl-Lsg. (2 x 100 mL) gewaschen. Nach Trocknung der etherischen Phase über Na₂SO₄ und Konzentration im Vakuum wurde aus Ethanol (50 mL) umkristallisiert. Man erhielt 11.1 g (53.1 mmol, 88%) der Titelverbindung als gelbe Nadeln. Die physikalischen und spektroskopischen Daten entsprechen den in der Literatur berichteten.^[45]

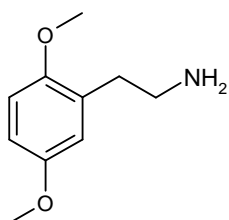


Darstellung von (E)-2-(2,5-Dimethoxyphenyl)aminoethan (97): 1-(2,5-Dimethoxyphenyl)-2-nitroethen (**96**, 50 mg, 0.24 mmol) wurde unter Wasserstoffatmosphäre in Methanol (5 mL) mit Palladium auf Aktivkohle (15 mg, 14 µmol) bei RT für 16 h umgesetzt. Anschließend wurde über Celite filtriert und im



Vakuum konzentriert. Man erhielt 40 mg Rohprodukt als bräunliches Öl, welches laut NMR-Spektrum zu 80% die Titelverbindung enthielt. Eine Aufreinigung erfolgte nicht. Die physikalischen und spektroskopischen Daten entsprechen den in der Literatur berichteten.^[99]

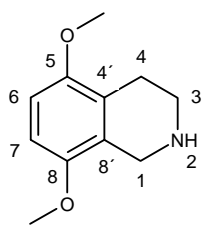
Darstellung von 2-(2,5-Dimethoxyphenyl)aminoethan (97): Analog zur AAV2 wurde 1-(2,5-



Dimethoxyphenyl)-2-nitroethen (**96**, 16.0 g, 76.5 mmol) unter Stickstoffatmosphäre in Et₂O (150 mL) gelöst und mit LiAlH₄ (7.25 g, 191 mmol) als Suspension in Et₂O (30 mL) bei 0 °C für 2 h umgesetzt. Anschließend wurde mit Et₂O (500 mL) verdünnt und vorsichtig auf ges. NaCl-Lsg. (100 mL) gegeben. Die Phasen wurden getrennt und die

wässrige Phase mit Et₂O (3 x 100 mL) extrahiert. Die etherischen Phasen wurden kombiniert, über Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum konzentriert. Nach der Aufreinigung mittels Kugelrohr-Destillation (80 °C, 0.01 bar) erhielt man 9.77 g (54 mmol, 71 %) der Titelverbindung als farbloses Öl. Die physikalischen und spektroskopischen Daten entsprechen den in der Literatur berichteten.^[99]

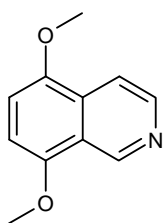
Darstellung von 5,8-Dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (99): Analog zur AAV3 wurde



2-(2,5-Dimethoxyphenyl)aminoethan (**97**, 9.9 g, 55 mmol) in Et₂O (200 mL) gelöst. Es wurden Alox (5 g) und Formaldehyd (8.3 mL, 110 mmol einer 37 %-igen Lösung in H₂O) zugegeben und die Suspension für 2 h bei RT gerührt. Anschließend wurde vom Feststoff abfiltriert, der Rückstand mit Et₂O (3 x 50 mL) gewaschen und die vereinigten Filtrate konzentriert. Der

Rückstand wurde in wässriger HCl-Lsg. (6 M, 300 mL) gelöst und für 12 h bei RT gerührt. Die wässrige Phase wurde anschließend mit Et₂O (100 mL) gewaschen, mit wässriger NaOH-Lsg. (6 M, 300 mL) auf pH 10 eingestellt und mit Et₂O (3 x 200 mL) extrahiert. Die etherischen Phasen wurden kombiniert, über Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum konzentriert. Man erhielt 8.3 g (43 mmol, 79%) der Titelverbindung als farblosen Feststoff. – ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 2.75-2.81 (m, 4 H, 3(4)-H), 3.65 (s_b, 2 H, 1-H), 3.72 (s, 3 H, OCH₃), 3.81 (s, 3 H, OCH₃), 6.59 (d, ³J_{H,H} = 8.7 Hz, 1 H, 6-H), 6.67 (d, ³J_{H,H} = 8.7 Hz, 1 H, 7-H). – ¹³C NMR (75.6 MHz, CDCl₃, zusätzlich APT): δ = 23.9 (–, C-4), 48.1 (–, C-3), 49.6 (–, C-1), 55.4 (+, OCH₃), 55.6 (+, OCH₃), 106.6 (+, C-6), 107.0 (+, C-7), 125.4 (–, C-4'), 125.5 (–, C-8'), 150.2 (–, C-5), 151.2 (–, C-8).

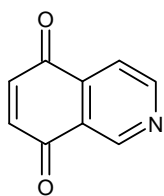
Versuch zur Darstellung von 5,8-Dimethoxyisochinolin (100): 5,8-Dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (**99**, 28.0 mg, 0.15 mmol), NEt₃ (0.15 mL, 1.5 mmol) und Iod (190 mg, 0.750 mmol) wurden in Methanol (10 mL) gelöst und bei RT für 16 h gerührt. Nach Konzentration im Vakuum wurde in wässriger HCl-Lösung (50 mL, 2.5 M) gelöst und die wässrige Lösung mit EtOAc (30 mL) gewaschen. Anschließend wurde mit wässriger NaOH-Lsg. (50 mL, 2.5 M) auf einen pH-Wert von 11 eingestellt und mit EtOAc (3 x 50 mL) extrahiert. Nach Trocknung über Na₂SO₄ und Konzentration im Vakuum erhielt man 20 mg eines Rohproduktes, welches die Titelverbindung nicht enthielt.



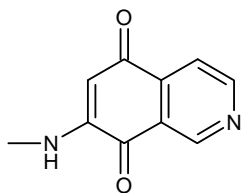
Darstellung von 5,8-Dimethoxyisochinolin (100): Analog zur AAV4 wurden 5,8-Dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (**99**, 4.48 g, 23.2 mmol) und Pd/C (1.26 g, 1.2 mmol, 10% Gehalt) in Decalin (100 mL) gelöst. Die Suspension wurde für 12 h bei 200 °C gerührt und anschließend auf wässrige HCl-Lsg. (5 M, 100 mL) gegeben. Die Phasen wurden getrennt und die organische Phase wurde mit wässriger HCl-Lsg. (5 M, 3 x 50 mL) extrahiert. Die vereinigten wässrigen Phasen wurden mit wässriger NaOH-Lsg. (5 M, 300 mL) auf einen pH-Wert von 10 eingestellt und mit Et₂O (3 x 100 mL) extrahiert. Nach 2 h musste die wässrige Phase erneut mit etwas NaOH-Lsg. auf pH 10 eingestellt werden, da sich der pH-Wert der Lösung in den sauren Bereich verändert hatte, um sie danach nochmals mit Et₂O (2 x 100 mL) zu extrahieren. Die etherischen Phasen wurden kombiniert, über Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum konzentriert. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (Hexan/EtOAc 4:1) gereinigt und man erhielt 2.68 g (14.2 mmol, 61%) der Titelverbindung als gelblichen Feststoff, *R_f* = 0.27. – IR (KBr): ν = 3412, 2960, 2361, 1772, 1734, 1718, 1700, 1684, 1653, 1577, 1559, 1540, 1521, 1496, 1464, 1431, 1384, 1284, 1250, 1224, 1153, 1125, 1089, 1039, 1001, 964, 805, 720, 668, 648, 613, 413 cm⁻¹. – ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 3.92 (s, 3 H, OCH₃), 3.98 (s, 3 H, OCH₃), 6.75 (d, ³J_{H,H} = 9.2 Hz, 1 H, 6-H), 6.88 (d, ³J_{H,H} = 9.2 Hz, 1 H, 7-H), 7.92 (d, ³J_{H,H} = 7.4 Hz, 1 H, 4-H), 8.53 (d, ³J_{H,H} = 7.4 Hz, 1 H, 3-H), 9.31 (s, 1 H, 1-H). – ¹³C NMR (75.6 MHz, CDCl₃, zusätzlich APT): δ = 55.7 (+, OCH₃), 55.8 (+,

OCH₃), 104.3 (+, C-6), 107.5 (+, C-7), 114.6 (+, C-4), 121.1 (-, C-4'), 129.2 (-, C-8'), 143.5 (+, C-1), 147.2 (+, C-3), 148.2 (-, C-5), 150.0 (-, C-8). – HRMS (EI): *m/z*: ber für C₁₁H₁₁NO₂: 189.0782, gef. 189.0786 [M⁺].

Darstellung von 5,8-Isochinolindion (31): Analog zur AAV5 wurde zu einer Lösung von 5,8-Dimethoxyisochinolin (**99**, 1.89 g, 10.0 mmol) in Acetonitril (250 mL) CAN (110 mL 15 %-ige wässrige Lösung, 3.1 mmol) gegeben und bei RT für 2 h gerührt. Anschließend wurde mit gesättigter wässriger NaCl-Lsg. (200 mL) verdünnt und mit CH₂Cl₂ (5 x 200 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser (200 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum konzentriert. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (Hexan/EtOAc 5:1) gereinigt und man erhielt 1.33 g (8.36 mmol, 84%) der Titelverbindung als gelblichen Feststoff, *R_f* = 0.28. Die physikalischen und spektroskopischen Daten entsprechen den in der Literatur berichteten.^[19]

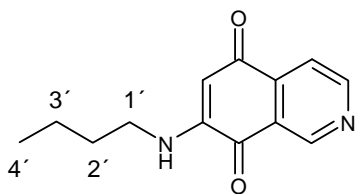


Darstellung von Caulibugulon A (39): Analog zur AAV6 wurde 5,8-Isochinolindion (**31**, 318 mg, 2.00 mmol) bei 0 °C in DME (40 mL) gelöst und Methylamin (0.82 mL, 33 %-ige Lösung in Ethanol, 6.6 mmol) als Lösung in DME (10 mL) langsam zugegeben. Es wurde für 2 h gerührt, anschließend auf RT erwärmt und im Vakuum konzentriert. Eine Säulenchromatographie an Kieselgel brachte keine weitere Reinigung des nahezu sauberen Zielproduktes. Es konnten 316 mg (1.7 mmol, 84%) der Titelverbindung als roter Feststoff erhalten werden. Die physikalischen und spektroskopischen Daten entsprechen den in der Literatur berichteten.^[19]



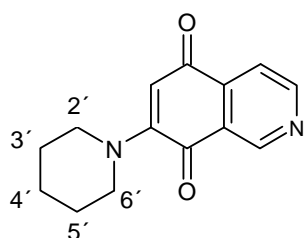
II.2.2 Darstellung von Derivaten des Caulibugulon A

Darstellung von 7-N-Butylamino-5,8-isochinolindion (103): Analog zur AAV6 wurde 5,8-Isochinolindion (**31**, 100 mg, 0.63 mmol) bei -20 °C in DME (20 mL) gelöst und Butylamin (137 mg, 1.87 mmol) als Lösung in DME (10 mL) langsam zugegeben. Man rührte für 2 h, erwärmte anschließend auf RT und löste in Chloroform (30 mL). Es wurde mit Wasser (30 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum



konzentriert. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (Hexan/EtOAc 1.5:1) gereinigt und man erhielt 90 mg (0.39 mmol, 62%) der Titelverbindung als dunkelroten Feststoff. $R_f = 0.32$. – IR (KBr): $\nu = 3420, 3298, 1772, 1734, 1700, 1684, 1653, 1617, 1584, 1551, 1514, 1457, 1242, 970, 910, 841 \text{ cm}^{-1}$. – $^1\text{H NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.90$ (m_c, 3 H, 4'-H), 1.62 (m_c, 4 H, 3'(2')-H), 3.17 (dt, $^3J_{\text{H,H}} = 6.0 \text{ Hz}$, 2 H, 1'-H), 5.87 (s, 1 H, 6-H), 7.85 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 6.0 \text{ Hz}$, 1 H, 4-H), 8.92 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 6.0 \text{ Hz}$, 1 H, 3-H), 9.40 (s, 1 H, 1-H). – $^{13}\text{C NMR}$ (75.6 MHz, CDCl_3): $\delta = 13.6$ (C-4'), 20.1 (C-3'), 30.1 (C-2'), 42.3 (C-1'), 101.1 (C-6), 118.9 (C-4), 124.2 (C-8'), 139.2 (C-4'), 147.8 (C-1), 156.3 (C-3), 158.1 (C-7), 180.0 (C-8), 181.2 (C-5). – MS (EI): m/z (%) = 230.1 [M^+] (60).

Darstellung von 7-Piperidinyl-5,8-isochinolinindion (104): Analog zur AAV6 wurde 5,8-

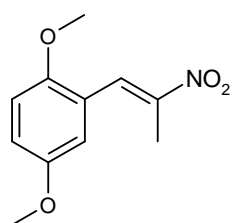


Isochinolinindion (**31**, 159 mg, 1.00 mmol) bei $-20 \text{ }^\circ\text{C}$ in DME (20 mL) gelöst und Piperidin (280 mg, 3.29 mmol) als Lösung in DME (10 mL) langsam zugegeben. Es wurde für 2 h gerührt, anschließend auf RT erwärmt und das Reaktionsgemisch in Chloroform (30 mL) gelöst. Es wurde mit Wasser (30 mL) gewaschen, über Na_2SO_4

getrocknet und im Vakuum konzentriert. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (Hexan/EtOAc 2:1) gereinigt und man erhielt 91 mg (0.38 mmol, 38%) der Titelverbindung als dunkelroten Feststoff, $R_f = 0.32$. – IR (KBr): $\nu = 3420, 3200, 1772, 1734, 1700, 1684, 1653, 1617, 1584, 1551, 1514, 1457, 1242, 970, 910, 841 \text{ cm}^{-1}$. – $^1\text{H NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.50$ (m_c, 2 H, 4'-H), 2.10 (m_c, 4 H, 3'(5')-H), 3.45 (m_c, 4 H, 2'(6')-H), 6.05 (s, 1 H, 6-H), 7.76 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 6.0 \text{ Hz}$, 1 H, 4-H), 8.24 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 6.0 \text{ Hz}$, 1 H, 3-H), 9.11 (s, 1 H, 1-H). – $^{13}\text{C NMR}$ (75.6 MHz, CDCl_3): $\delta = 25.6$ (C-4'), 28.6 (C-3'(5')), (C-5'), 50.5 (2 C, C-2'(6')), 109.7 (C-6), 118.0 (C-4), 126.5 (C-8'), 138.1 (C-4'), 148.3 (C-1), 153.3 (C-3), 155.1 (C-7), 181.4 (C-8), 182.7 (C-5). – MS (EI): m/z (%) = 243.1 [M^+] (100), 172 (50).

II.3 Darstellung des Mansouramycins A

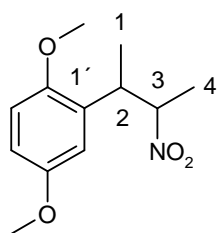
Darstellung von (E)-1-(2,5-Dimethoxyphenyl)-2-nitroprop-1-en (106): Analog zur AAV1



wurde 2,5-Dimethoxybenzaldehyd (**83**, 10 g, 60 mmol) mit Nitroethan (13.5 g, 180 mmol) und Ethylen-1,2-diammoniumdiacetat (2.3 g, 13

mmol) in wasserfreiem Methanol (50 mL) für 18 h bei 50 °C umgesetzt. Anschließend wurde die Reaktionslösung konzentriert, in Et₂O (250 mL) aufgenommen und mit ges. wässriger NaCl-Lsg. (2 x 100 mL) gewaschen. Nach Trocknung über Na₂SO₄ und Konzentration im Vakuum wurde aus Ethanol (50 mL) umkristallisiert. Man erhielt 12.8 g (57.3 mmol, 95%) der Titelverbindung als gelben Feststoff. Die physikalischen und spektroskopischen Daten entsprechen den in der Literatur berichteten.^[100]

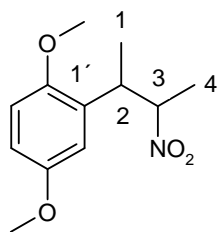
Versuch der Darstellung von 2-(2,5-Dimethoxyphenyl)-3-nitrobutan (111): 1-(2,5-



Dimethoxyphenyl)-2-nitroprop-1-en (**106**, 0.25 g, 1.1 mmol) wurde in einem Schlenk Kolben unter Stickstoffatmosphäre in wasserfreiem Et₂O (10 mL) vorgelegt und bei -40 °C über 5 min Methyllithium (1.0 mL, 1.4 mmol, 1.4 M Lösung in Et₂O) zugetropft. Dann wurde die Lösung auf 0 °C erwärmt und für 30 min gerührt. Anschließend wurde auf gesättigte

NH₄Cl-Lsg. (20 mL) gegeben, die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit Et₂O (2 x 20 mL) extrahiert. Nach Trocknung über Na₂SO₄ und Konzentration im Vakuum erhielt man 0.09 g Rohprodukt, welches laut NMR-Spektroskopie nicht die Titelverbindung enthielt und nicht weiter untersucht wurde.

Darstellung von 2-(2,5-Dimethoxyphenyl)-3-nitrobutan (111): In einem 100 mL

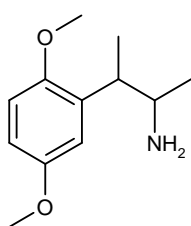


Schlenk Kolben wurde unter Stickstoffatmosphäre 1-(2,5-Dimethoxyphenyl)-2-nitropropen (**106**) (5.00 g, 22.4 mmol) unter Rühren in wasserfreiem Toluol (90 mL) gelöst. Dann wurde die Lösung auf 0 °C abgekühlt und über 30 min AlMe₃ (22 mL, 44 mmol, 2.0 M in Hexan) hinzugegeben. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch auf RT

erwärmt und für 2 h gerührt. Es wurden Methanol (5 mL) und wässrige Na/K-Tartrat-Lösung (100 mL, 25%) zugegeben und die wässrige Phase mit Et₂O (3 x 100 mL) und CH₂Cl₂ (3 x 100 mL) extrahiert. Danach wurden die vereinigten organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Man erhielt 3.83 g (16.0 mmol, 71%) eines Diastereomerenmisches der reinen Titelverbindung als gelbliches Öl, d.r. = 2:1. Die Zuordnung der relativen Konfiguration der Isomere wurde im Vergleich zu^[54] mit dem *erythro*-Isomer als Hauptkomponente bestimmt. **Hauptisomer:** *R_f* = 0.65 (Hexan/EtOAc 1:1). – ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.27 (d, ³J_{H,H} = 7.0 Hz, 3 H, 1-H), 1.32 (d, ³J_{H,H} =

6.8 Hz, 3 H, 4-H), 3.57 (dq, $^3J_{\text{H,H}} = 7.0$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 3.0$ Hz, 1 H, 2-H), 3.77 (s, 3 H, OCH₃), 3.79 (s, 3 H, OCH₃), 4.89 (dq, $^3J_{\text{H,H}} = 6.8$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 3.2$ Hz, 1 H, 3-H), 6.69-6.83 (m, 3 H, Ar-H). – ¹³C NMR (75.6 MHz, CDCl₃, zusätzlich APT): $\delta = 17.2$ (+, C-1), 18.2 (+, C-4), 39.5 (+, C-2), 55.8 (+, OCH₃), 55.9 (+, OCH₃), 88.2 (+, C-3), 111.8 (+, C-4'), 112.0 (+, C-3'), 115.3 (+, C-6'), 130.3 (–, C-1'), 151.4 (–, C-5'), 153.7 (–, C-2'). – **Minderisomer:** ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.27$ (d, $^3J_{\text{H,H}} = 7.0$ Hz, 3 H, 1-H), 1.46 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 6.8$ Hz, 3 H, 4-H), 3.57 (dq, $^3J_{\text{H,H}} = 7.0$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 3.0$ Hz, 1 H, 2-H), 3.75 (s, 3 H, OCH₃), 3.81 (s, 3 H, OCH₃), 4.99 (dq, $^3J_{\text{H,H}} = 6.8$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 3.2$ Hz, 1 H, 3-H), 6.69-6.83 (m, 3 H, Ar-H). – ¹³C NMR (75.6 MHz, CDCl₃, zusätzlich APT): $\delta = 14.5$ (+, C-1), 15.5 (+, C-4), 38.6 (+, C-2), 55.6 (+, OCH₃), 55.8 (+, OCH₃), 88.7 (+, C-3), 111.8 (+, C-4'), 112.1 (+, C-3'), 115.1 (+, C-6'), 130.3 (–, C-1'), 151.4 (–, C-5'), 153.7 (–, C-2'). – HRMS (ESI): *m/z* ber. für C₁₂H₁₇NO₄ = 239.1152, gef. 239.1146. – CHN: ber. C 60.24, H 7.16, N 5.85; gef. C 60.18, H 7.12, N 5.92.

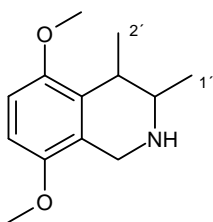
Darstellung von 2-(2,5-Dimethoxyphenyl)-3-aminobutan (113): Analog zur AAV2 wurde 2-



(2,5-Dimethoxyphenyl)-3-nitrobutan (**111**) (3.83 g, 16.0 mmol) in einem 250 mL-Schlenkkolben unter Stickstoffatmosphäre in wasserfreiem Et₂O (150 mL) gelöst und mit LiAlH₄ (2.13 g, 56.1 mmol) als Suspension in Et₂O (30 mL) für 2 h bei 0 °C umgesetzt. Man erhielt 3.14 g (15.0 mmol, 94%) der Titelverbindung als klares Öl und Diastereomerenmischung, d.r. =

2:1. Die Zuordnung der relativen Konfiguration der Isomere wurde im Vergleich zu ^[54] mit dem *erythro*-Isomer als Hauptkomponente bestimmt. **Hauptisomer:** – ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.96$ (d, $^3J_{\text{H,H}} = 6.2$ Hz, 3 H, 1-H), 1.18 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 5.9$ Hz, 3 H, 4-H), 1.50 (sb, 2 H, NH₂), 3.05 (m_c, 2 H, 3(2)-H), 3.74 (s, 6 H, 2 x OCH₃), 6.66-6.78 (m, 3 H, H-Ar). – ¹³C NMR (75.6 MHz, CDCl₃, zusätzlich APT): $\delta = 15.2$ (+, C-1), 21.5 (+, C-4), 39.6 (+, C-2), 51.1 (+, C-3), 55.9 (+, 2 C, OCH₃), 110.2 (+, C-4'), 111.4 (+, C-3'), 114.6 (+, C-6'), 130.3 (–, C-1'), 151.4 (–, C-5'), 153.7 (–, C-2'). – **Minderisomer:** – ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.10$ (d, $^3J_{\text{H,H}} = 6.2$ Hz, 3 H, 1-H), 1.16 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 5.9$ Hz, 3 H, 4-H), 1.50 (sb, 2 H, NH₂), 3.05 (m, 2 H, 3(2)-H), 3.74 (s, 6 H, 2 x OCH₃), 6.66-6.78 (m, 3 H, H-Ar). – ¹³C NMR (75.6 MHz, CDCl₃, zusätzlich APT): $\delta = 17.4$ (+, C-1), 21.0 (+, C-4), 40.9 (+, C-2), 51.5 (+, C-3), 55.5 (+, OCH₃), 55.9 (+, OCH₃), 110.6 (+, C-4'), 111.6 (+, C-3'), 114.3 (+, C-6'), 130.3 (–, C-1'), 151.4 (–, C-5'), 153.7 (–, C-2'). – HRMS (ESI): *m/z* ber. für C₁₂H₁₉NO₂ = 210.1489, gef. 210.1482.

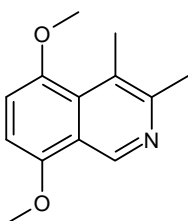
Darstellung von 5,8-Dimethoxy-3,4-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (116): Nach



AAV3 wurde 2-(2,5-Dimethoxyphenyl)-3-aminobutan (**113**, 1.20 g, 5.73 mmol) unter Stickstoffatmosphäre in Et₂O (80 mL) gelöst, Alox (10 g) und Formaldehyd (1.82 mL, 22.9 mmol einer 37 %-igen Lösung in H₂O/MeOH) zugegeben und die Suspension für 1.5 h bei RT gerührt.

Anschließend wurde vom Feststoff filtriert, der Rückstand mit Et₂O (3 x 50 mL) gewaschen und die vereinigten Filtrate konzentriert. Das Konzentrat wurde in wässriger HCl-Lsg. (90 mL, 6 M) gelöst und für 16 h bei RT gerührt. Die wässrige Phase wurde anschließend mit Et₂O (30 mL) gewaschen, mit wässriger NaOH-Lsg. (50 mL, 10 M) auf pH 11 eingestellt und mit Et₂O (3 x 50 mL) extrahiert. Die etherischen Phasen wurden kombiniert, über K₂CO₃ getrocknet und im Vakuum konzentriert. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung an Kieselgel (EtOAc/ 1% Et₃N) wurden 986 mg (4.46 mmol, 78%) der Titelverbindung als leicht rötlicher Feststoff erhalten. $R_f = 0.29$. – ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.08$ (d, ³J_{H,H} = 6.8 Hz, 3 H, 2'-H), 1.17 (d, ³J_{H,H} = 6.6 Hz, 3 H, 1'-H), 1.78 (s, 1 H, NH), 2.88 (dq, ³J_{H,H} = 7.0 Hz, ³J_{H,H} = 3.6 Hz, 1 H, 4-H), 3.00 (dq, ³J_{H,H} = 6.6 Hz, ³J_{H,H} = 3.4 Hz, 1 H, 3-H), 3.76 (s, 3 H, OCH₃), 3.80 (s, 3 H, OCH₃), 3.84 ($J_{AB} = 17.5$ Hz, 1 H, 1-H), 4.13 ($J_{AB} = 17.5$ Hz, 1 H, 1-H), 6.59 (d, ³J_{H,H} = 8.7 Hz, 1 H, 6-H), 6.67 (d, ³J_{H,H} = 8.7 Hz, 1 H, 7-H). – ¹³C NMR: (75.6 MHz, CDCl₃, zusätzlich APT): $\delta = 13.2$ (+, C-2'), 19.3 (+, C-1'), 31.1 (+, C-4), 44.4 (–, C-1), 50.9 (+, C-3), 55.4 (+, 2 C, OCH₃), 106.6 (+, C-6), 107.3 (+, C-7), 124.9 (–, C-4'), 132.1 (–, C-8'), 150.1 (–, C-5), 150.8 (–, C-8). – HRMS (ESI): m/z ber. für C₁₃H₁₉NO₂H⁺ = 222.1489, gef. 222.1487.

Darstellung von 5,8-Dimethoxy-3,4-dimethylisochinolin (117): Analog zur AAV4 wurden

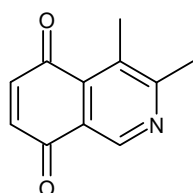


5,8-Dimethoxy-3,4-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (**116**) (2.53 g, 11.4 mmol) und Pd/C (1.3 g, 1.2 mmol, 10 %) in Decalin (75 mL) gelöst. Die Suspension wurde für 17 h bei 185 °C gerührt, abgekühlt und anschließend auf wässrige HCl-Lsg (5 M, 100 mL) gegeben. Die Phasen wurden getrennt, und die organische Phase wurde mit wässriger HCl-Lsg.

(4 M, 10 x 100 mL) extrahiert. Die wässrige Phase wurde nun mit Et₂O (2 x 100 mL) gewaschen. Die vereinigten wässrigen Phasen wurden mit wässriger NaOH-Lsg. (5 M, ca. 900 mL) auf einen pH-Wert von 11 eingestellt und mit Et₂O (3 x 200 mL) extrahiert. Die

etherischen Phasen wurden kombiniert, über Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum konzentriert. Das Rohprodukt (1.42 g) wurde mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (Hexan/EtOAc 2:1) gereinigt und man erhielt 1.03 g (4.74 mmol, 41%) der Titelverbindung als gelblichen Feststoff, $R_f = 0.18$. – ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 2.67$ (s, 3 H, 2'-H), 2.74 (s, 3 H, 1'-H), 3.84 (s, 3 H, OCH₃), 3.92 (s, 3 H, OCH₃), 6.63 (d, ³J_{H,H} = 8.3 Hz, 1 H, 7-H), 6.81 (d, ³J_{H,H} = 8.5 Hz, 1 H, 6-H), 9.31 (s, 1 H, 1-H). – ¹³C NMR (75.6 MHz, CDCl₃, zusätzlich APT): $\delta = 17.7$ (+, C-2'), 23.5 (+, C-1') 55.6 (+, OCH₃), 55.9 (+, OCH₃), 103.3 (+, C-7), 109.3 (+, C-6), 120.8 (–, C-4), 124.3 (–, C-8'), 129.1 (–, C-4'), 143.8 (+, C-1), 150.3 (–, C-3), 150.6 (–, C-5), 151.0 (–, C-8). – HRMS (ESI): m/z : ber. für C₁₃H₁₆NO₂: 218.1176, gef. 218.1171 [M + H⁺].

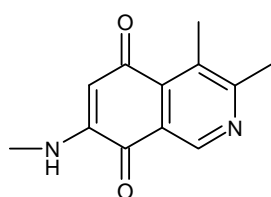
Darstellung von 3,4-Dimethyl-5,8-isoquinolindion (118): Analog zur AAV5 wurde zu einer



Lösung von 5,8-Dimethoxy-3,4-dimethylisochinolin (**117**, 270 mg, 1.24 mmol) in Acetonitril (50 mL) CAN (27 mL, 5.0 mmol, 10 %-ige wässrige Lösung) gegeben und für 2 h bei RT gerührt. Anschließend wurde mit wässriger NaCl-Lsg (50 mL) verdünnt und mit CH₂Cl₂ (5 x 50 mL)

extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser (50 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum konzentriert. Nach Säulenchromatographie an Kieselgel wurden 170 mg (0.91 mmol, 73%) der Titelverbindung als dunkelbrauner Feststoff erhalten. – ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): $\delta = 2.63$ (s, 3 H, 2'-H), 2.65 (s, 3 H, 1'-H), 6.88 (s, 2 H, 6(7)-H), 8.98 (s, 1 H, 1-H). – ¹³C NMR (75.6 MHz, CDCl₃, zusätzlich APT): $\delta = 15.7$ (+, C-2'), 24.2 (+, C-1'), 123.7 (–, C-4), 131.4 (–, C-8'), 133.5 (–, C-4'), 137.0 (+, C-6), 140.1 (+, C-7), 145.3 (+, C-1), 166.1 (–, C-3), 184.7 (–, C-5), 187.1 (–, C-8). – HRMS (ESI): m/z : ber. für C₁₁H₉NO₂: 187.0631, gef. 187.0633 [M⁺].

Darstellung von Mansouramycin A (13): Analog zur AAV6 wurde 3,4-Dimethyl-5,8-



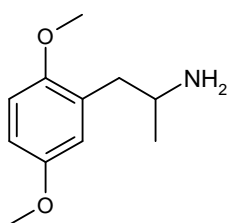
isochinolindion (**118**, 374 mg, 2.00 mmol) bei -20 °C in DME (20 mL) gelöst und Methylamin (0.84 mL, 33 %-ige Lösung in Ethanol, 6.6 mmol) als Lösung in DME (5 mL) langsam zugegeben. Man rührte für 2 h, erwärmte anschließend auf RT und konzentrierte im

Vakuum. Es wurden 350 mg Rohprodukt als Regioisomerengemisch mit einem Verhältnis von 2:1 erhalten, wobei die Titelverbindung das Hauptisomer darstellte. Nach Aufreinigung

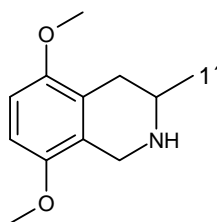
mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (EtOAc mit 1% Et₃N) erhielt man 150 mg (0.69 mmol, 35 %) der Titelverbindung (**Hauptisomer**), ($R_f = 0.28$), und 55 mg (0.25 mmol, 13%) des C-6-Adduktes (**Minderisomer**), ($R_f = 0.42$) jeweils als roten Feststoff. – **Hauptisomer**: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 2.69$ (s, 3 H, 2'-H), 2.74 (s, 3 H, 1'-H), 2.91 (d, ³J_{H,H} = 4.1 Hz, 3 H, NHCH₃), 5.72 (s, 1 H, 6-H), 5.82 (s_b, 1 H, NH), 9.01 (s, 1 H, 1-H). – ¹³C NMR (75.6 MHz, CDCl₃, zusätzlich APT): $\delta = 16.0$ (+, C-2'), 24.7 (+, C-1'), 29.7 (+, NHCH₃), 103.3 (+, C-6), 123.5 (–, C-8'), 131.9 (–, C-4), 135.3 (–, C-4'), 145.1 (+, C-1), 147.7 (–, C-7), 167.4 (–, C-3) 181.9 (–, C-8), 185.1 (–, C-5). – **Minderisomer**: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 2.68$ (s, 3 H, 2'-H), 2.69 (s, 3 H, 1'-H), 2.92 (d, ³J_{H,H} = 4.1 Hz, 3 H, NHCH₃), 5.70 (s, 1 H, 6-H), 5.92 (s_b, 1 H, NH), 9.12 (s, 1 H, 1-H). – ¹³C NMR (75.6 MHz, DMSO-d₆, zusätzlich APT): $\delta = 15.4$ (+, C-2'), 24.2 (+, C-1'), 28.7 (+, NHCH₃), 102.0 (+, C-6), 123.5 (–, C-8'), 130.7 (–, C-4), 134.7 (–, C-4'), 144.3 (+, C-1), 148.3 (–, C-7), 166.7 (–, C-3) 181.6 (–, C-8), 183.7 (–, C-5). – HRMS (ESI): m/z ber. für C₁₂H₁₂N₂O₂H = 217.0972, gef. 217.0973.

II.4 Darstellung des Mansouramycins B

Darstellung von 1-(2,5-Dimethoxyphenyl)-2-aminopropan (120): Analog zur AAV2 wurde 1-(2,5-Dimethoxyphenyl)-2-nitro-1-propen (**106**, 9.43 g, 42.2 mmol) in einem 250 mL-Schlenkkolben unter Stickstoffatmosphäre in wasserfreiem Et₂O (150 mL) gelöst und mit LiAlH₄ (7.25 g, 191 mmol) als Suspension in Et₂O (30 mL) für 2 h bei 0 °C umgesetzt. Anschließend wurde mit Et₂O (500 mL) verdünnt und vorsichtig ges. NaCl-Lsg. (100 mL) zugegeben. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit Et₂O (3 x 100 mL) extrahiert. Die etherischen Phasen wurden kombiniert, über Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum konzentriert. Nach der Aufarbeitung wurde das Rohprodukt mittels Kugelrohr-Destillation (90 °C, 0.01 bar) gereinigt und man erhielt 6.95 g (36.0 mmol, 84%) der Titelverbindung als farbloses Öl. Die physikalischen und spektroskopischen Daten entsprechen den in der Literatur berichteten.^[101]



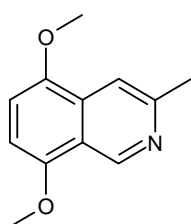
Darstellung von 5,8-Dimethoxy-3-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (121): Analog zur



AAV3 wurde 1-(2,5-Dimethoxyphenyl)-2-aminopropan (**120**, 6.5 g, 33 mmol) in Et₂O (150 mL) gelöst. Es wurden Alox (5 g) und Formaldehyd (4.8 mL, 66 mmol einer 37%-igen Lösung in H₂O) zugegeben und die Suspension für 2 h bei RT gerührt. Anschließend wurde vom Feststoff

filtriert, der Rückstand mit Et₂O (3 x 50 mL) gewaschen und die vereinigten Filtrate konzentriert. Das Konzentrat wurde in wässriger HCl-Lsg. (6 M, 200 mL) gelöst und für 12 h bei RT gerührt. Die wässrige Phase wurde anschließend mit Et₂O (60 mL) gewaschen, mit wässriger NaOH-Lsg. (6 M, 200 mL) auf pH 10 eingestellt und mit Et₂O (3 x 100 mL) extrahiert. Die etherischen Phasen wurden kombiniert, über Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum konzentriert. Man erhielt 4.6 g (22.2 mmol, 67%) der Titelverbindung als farblosen Feststoff. Eine Aufreinigung des Produktes mittels Säulenchromatographie scheiterte, das Rohprodukt war laut NMR-Spektroskopie aber fast rein und konnte in der Folgereaktion eingesetzt werden. – ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 1.23 (d, ³J_{H,H} = 7.1 Hz 3 H, 1'-H), 1.56 (s, 1 H, NH), 2.78-2.95 (m, 2 H, 4-H), 3.29-3.40 (m, 1 H, 3-H), 3.74-3.78 (m, 8 H, 2 x OMe, 1-H), 6.60-6.75 (m, 2 H, Ar-H). – ¹³C NMR (75.6 MHz, CDCl₃, zusätzlich APT): δ = 22.4 (+, CH₃), 31.4 (–, C-4), 43.7 (–, C-1), 48.1 (+, C-3), 55.3 (+, OCH₃), 55.4 (+, OCH₃), 106.5 (+, C-6), 107.0 (+, C-7), 125.2 (–, C-4'), 125.5 (–, C-8'), 150.0 (–, C-5), 151.1 (–, C-8). – HRMS (EI): *m/z*: ber. für C₁₂H₁₇NO₂: 207.1273, gef. 207.1266 [M⁺].

Darstellung von 3-Methyl-5,8-dimethoxyisochinolin (122): Analog zur AAV4 wurden 5,8-

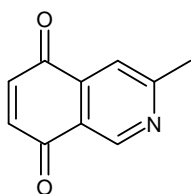


Dimethoxy-3-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (**121**, 1.05 g, 5.00 mmol) und Pd/C (600 mg, 1,12 mmol, 20% Gewichtsanteil) in Decalin (30 mL) suspendiert. Die Suspension wurde für 16 h bei 200 °C gerührt und anschließend auf wässrige HCl-Lsg (5 M, 100 mL) gegeben. Die Phasen

wurden getrennt und die organische Phase mit wässriger HCl-Lsg. (3 x 50 mL, 5 M) extrahiert. Die vereinigten wässrigen Phasen wurden mit wässriger NaOH-Lsg. (ca. 250 mL, 5 M) auf einen pH-Wert von 10 eingestellt und mit Et₂O (3 x 200 mL) extrahiert. Die etherischen Phasen wurden kombiniert, über Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum konzentriert. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (Hexan/EtOAc 4:1) gereinigt und man erhielt 700 mg (3.45 mmol, 69%) der Titelverbindung als bräunlichen Feststoff, R_f = 0.25. – IR (KBr): ν = 3412, 2960, 2361, 1772, 1734, 1718,

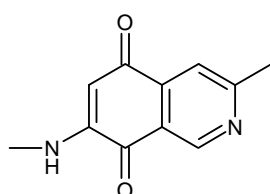
1700, 1684, 1653, 1577, 1559, 1540, 1521, 1496, 1464, 1431, 1384, 1284, 1250, 1224, 1153, 1125, 1089, 1039, 1001, 964, 805, 720, 668, 648, 613, 413 cm^{-1} . – ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): δ = 2.70 (s, 3 H, 1'-H), 3.90 (s, 3 H, OCH_3), 3.94 (s, 3 H, OCH_3), 6.59 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 6.0$ Hz, 1 H, 7-H), 6.75 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 6.0$ Hz, 1 H, 6-H), 7.71 (s, 1 H, 4-H), 9.42 (s, 1 H, 1-H). – ^{13}C NMR (75.6 MHz, CDCl_3 , zusätzlich APT): δ = 24.3 (+, C-1'), 55.7 (+, OCH_3), 55.8 (+, OCH_3), 103.1 (+, C-7), 107.4 (+, C-6), 114.6 (+, C-4), 121.1 (–, C-8'), 129.2 (–, C-4'), 143.5 (+, C-3), 147.2 (–, C-5), 148.2 (–, C-8), 150.0 (–, C-1). CHN: ber. C 70.92, H 6.45, N 6.89; gef. C 70.57, H 6.74, N 6.56. – HRMS (EI): m/z : ber. für $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{NO}_2$: 203.0951, gef. 203.0949 [M^+].

Darstellung von 3-Methyl-5,8-isoquinolindion (34): Analog zur AAV5 wurde zu einer Lösung



von 3-Methyl-5,8-dimethoxyisoquinolin (**122**, 318 mg, 1.57 mmol) in Acetonitril (80 mL) CAN (28 mL, 6.1 mmol, 10%-ige wässrige Lösung) gegeben und für 2 h bei RT gerührt. Anschließend wurde mit wässriger NaCl-Lsg (100 mL) verdünnt und mit CH_2Cl_2 (5 x 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser (100 mL) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und im Vakuum konzentriert. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (Hexan/EtOAc 5:1) gereinigt und man erhielt 220 mg (1.27 mmol, 81%) der Titelverbindung als gelblichen Feststoff, $R_f = 0.25$. – IR (KBr): $\nu = 3744, 3412, 2361, 1734, 1717, 1700, 1670, 1653, 1635, 1617, 1592, 1559, 1540, 1521, 1506, 1457, 1395, 1321, 1277, 1048, 1277, 1048, 841, 766, 668 \text{ cm}^{-1}$. – ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): δ = 2.74 (s, 3 H, 1'-H), 7.10 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 6.0$ Hz, 2 H, 6(7)-H), 7.62 (s, 1 H, 4-H), 9.22 (s, 1 H, 1-H). – ^{13}C NMR (75.6 MHz, CDCl_3 , zusätzlich APT): δ = 25.3 (+, CH_3), 117.7 (+, C-4), 122.6 (–, C-8'), 136.9 (–, C-4'), 138.3 (+, C-6), 139.0 (+, C-7), 148.3 (+, C-1), 165.9 (–, C-3), 184.2 (–, C-8), 184.6 (–, C-5). – HRMS (EI): m/z : ber für $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{NO}_2$: 173.0471, gef. 173.0474 [M^+].

Darstellung von Mansouramycin B (14): Analog zur AAV6 wurde 3-Methyl-5,8-

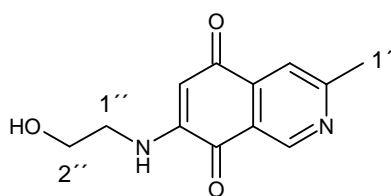


isoquinolindion (**34**, 160 mg, 0.924 mmol) bei 0 °C in DME (20 mL) gelöst und Methylamin (0.4 mL, 33%-ige Lösung in Ethanol, 3 mmol) als Lösung in DME (5 mL) langsam zugegeben. Man rührte für 2 h, erwärmte anschließend auf RT und konzentrierte im

Vakuum. Das Rohprodukt wurde mit wässriger HCl-Lsg. (50 mL, 1.0 M) angesäuert, mit EtOAc (50 mL) gewaschen, mit wässriger NaOH-Lsg. (50 mL, 1.0 M) auf pH 14 eingestellt und anschließend mit EtOAc (3 x 50 mL) und DME (3 x 50 mL) extrahiert. Es wurde über Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum konzentriert. Nach Aufreinigung mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (Pentan/EtOAc 2:1) erhielt man 156 mg (0.77 mmol, 83%) eines roten Feststoffs eines Regioisomerengemisches (10:1) mit der Titelverbindung als **Hauptisomer**, die Isomere konnten nicht getrennt werden, $R_f = 0.41$. – IR (KBr): $\nu = 3412, 3298, 1734, 1684, 1653, 1617, 1559, 1506, 1457, 1419, 1341, 1280, 1080, 668, 620 \text{ cm}^{-1}$. – ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 2.70$ (s, 3 H, 1'-H), 2.96 (d, ³J_{H,H} = 6.0 Hz, 3 H, NHCH₃), 5.79 (s, 1 H, 6-H), 6.11 (s_b, 1 H, NH), 7.77 (s, 1 H, 4-H), 9.11 (s, 1 H, 1-H). – ¹³C NMR (75.6 MHz, CDCl₃, zusätzlich APT): $\delta = 25.4$ (+, C-1'), 29.2 (+, NHCH₃), 101.2 (+, C-6), 118.5 (+, C-4), 122.3 (–, C-8'), 139.6 (–, C-4'), 147.8 (+, C-1), 149.1 (–, C-7), 166.8 (–, C-3), 181.0 (–, C-8), 181.2 (–, C-5). – **Minderisomer (123)**: – ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 2.70$ (s, 3 H, 1'-H), 2.96 (d, ³J_{H,H} = 6.0 Hz, 3 H, NHCH₃), 5.75 (s, 1 H, 7-H), 5.89 (s_b, 1 H, NH), 7.61 (s, 1 H, 4-H), 9.20 (s, 1 H, 1-H). – HRMS (EI): m/z : ber. für C₁₁H₁₀N₂O₂: 202.0743, gef. 202.0742 [M⁺].

II.2.1 Darstellung von Derivaten des Mansouramycins B

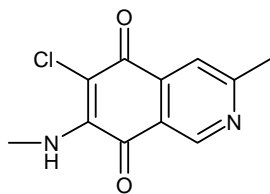
Darstellung von 7-(N-2-Hydroxyethylamino)-3-methylisochinolin-5,8-dion (124): Analog zur



AAV6 wurde 3-Methyl-5,8-isochinolin-dion (**34**, 100 mg, 0.58 mmol) bei 0 °C in DME (20 mL) gelöst und 2-Aminoethanol (67 mg, 1.77 mmol) als Lösung in DME (5 mL) langsam zugegeben. Man rührte für 2 h, erwärmte anschließend auf RT und konzentrierte im Vakuum. Es wurden 120 mg Rohprodukt erhalten, das fast ausschließlich aus dem gewünschten C-7 Regioisomer bestand. Nach Aufreinigung mittels Säulenchromatographie an desaktiviertem Kieselgel (EtOAc) erhielt man 70 mg (0.30 mmol, 52%) der Titelverbindung als roten Feststoff, $R_f = 0.13$. – ¹H NMR (300 MHz, DMSO): $\delta = 2.63$ (s, 3 H, 1'-H), 3.26 (m_c, 2 H, 1''-H), 3.59 (m_c, 2 H, 2''-H), 5.81 (s, 1 H, 6-H), 7.66 (s, 1 H, 4-H), 8.98 (s, 1 H, 1-H). – ¹³C NMR (75 MHz, [d₆]-DMSO): $\delta = 24.8$ (+, C-1'), 44.6 (–, C-1''), 58.3 (–, C-2''), 100.0 (+, C-6), 117.5 (+, C-4), 122.2 (–, C-8'), 138.9 (–, C-4'), 146.8 (+, C-1), 148.9 (–, C-7), 165.9 (–, C-3), 179.8 (–, C-8), 180.7 (–, C-5). – HRMS (EI): m/z : ber. für C₁₂H₁₂N₂O₃: 232.0856, gef. 232.0852 [M⁺].

II.5 Darstellung des Mansouramycins C

Darstellung von Mansouramycin C (15): Es wurde Mansouramycin B (**14**) (50.0 mg, 0.25



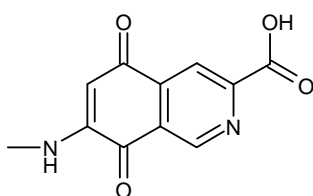
mmol) in Methanol (20 mL) bei RT vorgelegt, *N*-Chlorsuccinimid (39.0 mg, 0.292 mmol) zugegeben und für 30 h gerührt. Anschließend wurde im Vakuum konzentriert und der Rückstand in CCl₄ (10 mL) aufgenommen. Nach Waschen mit Wasser (2 x 20

mL), Trocknung über Na₂SO₄ und Konzentration im Vakuum erhielt man 48 mg (0.20 mmol, 82%) der Titelverbindung als dunkelroten Feststoff, welcher laut NMR-Spektroskopie rein war. – ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 2.70 (s, 3 H, 1'-H), 3.47 (d, ³J_{H,H} = 6.0 Hz, 3 H, NHCH₃), 6.01-6.52 (sb, 1 H, NH), 7.81 (s, 1 H, 4-H), 9.12 (s, 1 H, 1-H). – ¹³C NMR (125.8 MHz, CDCl₃): δ = 25.4 (+, C-1'), 29.7 (+, NHCH₃), 118.8 (+, C-4), 121.3 (–, C-8'), 138.5 (–, C-4'), 144.9 (–, C-6), 148.2 (2 C, C-1(7)), 167.1 (–, C-3), 179.6 (2 C, C-8(5)). – IR (KBr-Pressling): ν = 3420, 3298, 1772, 1734, 1717, 1700, 1684, 1653, 1617, 1584, 1551, 1514, 1457, 1242, 1072, 970, 910, 841 cm⁻¹. – HRMS (ESI): *m/z*: ber. für C₁₁H₁₀ClNO₂: 237.0425, gef. 237.0429 [M+H⁺].

II.6. Darstellung des Mansouramycin D

II.6.1. Umsetzungen mit Mansouramycin B

Versuch der Darstellung von 7-N-Methylaminoisochinolin-5,8-dion-3-carbonsäure (125):



Wismuthoxid (Bi₂O₃) (23 mg, 50 μmol) wurde bei RT unter starkem Rühren zu einer Lösung aus Picolinsäure (1.5 mg, 10 μmol), Pyridin (0.1 mL) und Essigsäure (20 μL) gegeben. Nun wurden das Mansouramycin B (**14**) (20 mg, 0.10 mmol) und *tert*-

Butylhydroperoxid (TBHP) (0.1 mL, 0.7 mmol, 70%-ige Lösung in Wasser) zugegeben. Die Mischung wurde für 30 min im Ultraschallbad homogenisiert und anschließend für 16 h bei 110 °C gerührt. Nach dem Abkühlen wurde die Lösung mit CH₂Cl₂ (5 mL) verdünnt, über Celite filtriert und im Vakuum konzentriert. Der ölige rotbraune Rückstand wurde in CHCl₃ (10 mL) aufgenommen und mit Wasser (2 x 5 mL) gewaschen. Die wässrige Phase wurde mit CHCl₃ (3 x 10 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄

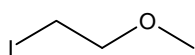
getrocknet und im Vakuum konzentriert. Im NMR-Spektrum konnte die Titelverbindung nicht nachgewiesen werden, sondern eine Vielzahl von nicht weiter bestimmten Zersetzungsprodukten.

Versuch der Darstellung von 7-N-Methylaminoisochinolin-5,8-dion-3-carbonsäure (125): Ytterbiumtriflat ($\text{Yb}(\text{OTf})_3$) (20 mg, 30 μmol) wurde bei RT unter starkem Rühren zu einer Lösung aus Picolinsäure (1.5 mg, 10 μmol), Pyridin (0.1 mL) und Essigsäure (20 μL) gegeben. Nun wurden Mansouramycin B (**14**) (20 mg, 0.10 mmol) und *tert*-Butylhydroperoxid (TBHP) (0.1 mL, 0.7 mmol, 70%-ige Lösung in Wasser) zugegeben. Die Mischung wurde für 30 min im Ultraschallbad homogenisiert und anschließend für 16 h bei 110 °C gerührt. Nach dem Abkühlen wurde die Lösung mit CH_2Cl_2 (5 mL) verdünnt, über Celite filtriert und im Vakuum konzentriert. Der ölige rotbraune Rückstand wurde in Chloroform (10 mL) aufgenommen und mit Wasser (2 x 5 mL) gewaschen. Die wässrige Phase wurde mit Chloroform (3x 10 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet und im Vakuum konzentriert. Im NMR-Spektrum konnte die Titelverbindung nicht nachgewiesen werden, sondern eine Vielzahl von nicht weiter bestimmten Zersetzungsprodukten.

Versuch der Darstellung von 3-Methylaminoisochinolin-5,8-dion-3-carbonsäure (125): Mansouramycin B (**14**) (20 mg, 0.10 mmol) wurde in Pyridin (5 mL) gelöst und Selendioxid (22 mg, 0.2 mmol) zugegeben. Man rührte für 1 h bei 115 °C, filtrierte über Celite und konzentrierte im Vakuum. Auch hier zeigte die NMR-Spektroskopie, dass die Titelverbindung nicht erhalten wurde, sondern es zur Zersetzung kam.

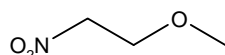
II.6.2. Darstellung über den Nitroether

Darstellung von 1-Iod-2-methoxyethan (137): Eine Lösung von 1-Chlor-2-methoxyethan (**136**, 20.0 mL, 0.22 mol) und Natriumiodid (67.0 g, 0.47 mol) in Aceton (200 mL) wurde für 16 h unter Rückfluss gerührt. Anschließend wurde vom weißen Niederschlag abfiltriert, das braune Filtrat im Vakuum konzentriert und mit wässriger Natriumthiosulfat-Lsg. (20 mL) entfärbt. Nach Waschen mit gesättigter Na_2SO_4 -



Lsg. (20 mL) und Trocknung über Na₂SO₄ wurde im Vakuum konzentriert. Man erhielt 39.8 g (0.214 mol, 97%) der Titelverbindung als leicht gelbliche Flüssigkeit. – ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 3.19 (t, ³J_{H,H} = 6.1 Hz, 2 H, 1-H), 3.32 (s, 3 H, OCH₃), 3.59 (t, ³J_{H,H} = 6.1 Hz, 2 H, 2-H). – ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 2.8 (1-H), 58.4 (OCH₃), 73.1 (C-2). Weitere Analytik siehe ^[102].

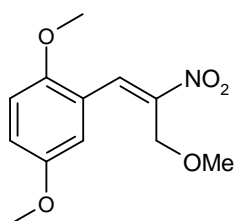
Darstellung von 1-Nitro-2-methoxyethan (138): Zu einer Emulsion von 1-Iod-2-methoxyethan



(**137**, 18.6 g, 100 mmol) in Wasser (100 mL) wurde Silbernitrit (45.8 g, 300 mmol), welches zuvor nach einer Literaturvorschrift von Aylott et al.

^[103] hergestellt wurde, gegeben, und in der Dunkelheit für 1.5 h bei RT kräftig gerührt. Zur Aufarbeitung wurde der Feststoff abfiltriert, mit Et₂O (3 x 150 mL) extrahiert, die vereinigten etherischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum konzentriert. Man erhielt 6.1 g (58 mmol, 58%) der Titelverbindung als gelbliches Öl. – ¹H-NMR: (300 MHz, CDCl₃): δ = 3.32 (s, 3 H, OCH₃), 3.85 (t, ³J_{H,H} = 5.0 Hz, 2 H, 2-H), 4.46 (t, ³J_{H,H} = 5.0 Hz, 2 H, 1-H). – ¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 59.2 (OCH₃), 68.0 (C-2), 75.2 (C-1). Weitere Analytik ^[103].

Darstellung von (E)-1-(2,5-Dimethoxyphenyl)-2-nitro-3-methoxyprop-1-en (139): Analog zur

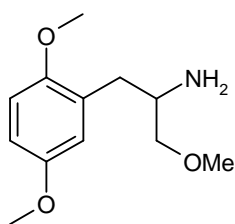


AAV1 wurde 2,5-Dimethoxybenzaldehyd (**83**, 8.62 g, 51.9 mmol) bei 40 °C mit 1-Nitro-2-methoxyethan (**138**, 6.10 g, 58.0 mmol) und Ethylendiammoniumdiacetat (0.94 g, 5.2 mmol) in wasserfreiem Methanol (20 mL) für 67 h umgesetzt. Die Mischung wurde anschließend für 2 h bei -18 °C stehen gelassen, der ausgefallene

Feststoff kalt abfiltriert und mit wenig kaltem Ethanol gewaschen. Mutter- und Waschlauge wurden im Vakuum auf die Hälfte ihres Volumens eingeeengt, für 1 h bei -18 °C gekühlt und erneut filtriert. Der Feststoff wurde aus Ethanol (50 mL) umkristallisiert, im Vakuum getrocknet und man erhielt 10.0 g (39.5 mmol, 76%) der Titelverbindung in Form leuchtend gelber Kristalle. – ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 3.49 (s, 3 H, CH₂OCH₃), 3.80 (s, 3 H, ArOCH₃), 3.85 (s, 3 H, ArOCH₃), 4.50 (s, 2 H, 3-H), 6.87 (d, ⁴J_{H,H} = 3.0 Hz, 1 H, 6'-H), 7.01 (dd, ³J_{H,H} = 9.1 Hz, ⁴J_{H,H} = 3.0 Hz, 1 H, 4'-H), 7.22 (d, ³J_{H,H} = 9.1 Hz, 1 H, 3'-H), 8.53 (s, 1 H, 1-H). – ¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz, zusätzlich APT): δ = 55.9 (+, ArOCH₃), 56.2 (+, ArOCH₃), 58.9 (+, CH₂OCH₃), 65.7 (-, C-3), 111.9 (+, C-4'), 115.6 (+, C-3'), 118.7 (+, C-

6'), 121.4 (–, C-1'), 135.2 (+, C-1), 147.4 (–, C-2), 153.2 (–, C-5'), 153.7 (–, C-2'). – HRMS (ESI): *m/z*: ber. für C₁₂H₁₅NO₅Na: 276.0842, gef. 276.0852 [M + Na⁺].

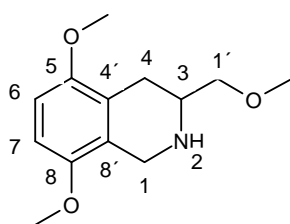
Darstellung von 1-(2,5-Dimethoxyphenyl)-2-amino-3-methoxypropan (140): Analog zur



AAV2 wurde (*E*)-1-(2,5-Dimethoxyphenyl)-2-nitro-3-methoxyprop-1-en (**139**) (9.50 g, 37.5 mmol) in einem 500-mL-Schlenkkolben unter Stickstoffatmosphäre in Et₂O (250 mL) gelöst und mit LiAlH₄ (5.69 g, 150 mmol) als Suspension in Et₂O (50 mL) unter langsamer Zugabe bei 0 °C für 2 h umgesetzt. Anschließend wurde mit Et₂O (200 mL)

verdünnt und vorsichtig ges. NaCl-Lsg. (100 mL) zugegeben, die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit Et₂O (3 x 100 mL) extrahiert. Die etherischen Phasen wurden kombiniert, über Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum konzentriert. Nach der Aufarbeitung wurde das Rohprodukt mittels Kugelrohr-Destillation (90 °C, 0.01 bar) gereinigt und man erhielt 7.41 g (32.9 mmol, 88%) der Titelverbindung als gelbliches Öl. – ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 1.63 (s, 2 H, NH₂), 2.46 (dd, ³J_{H,H} = 7.7 Hz, ²J_{H,H} = 13.2 Hz, 1 H, 1-H), 2.69 (dd, ³J_{H,H} = 5.2 Hz, ²J_{HH} = 13.0 Hz, 1 H, 1-H), 3.08-3.24 (m, 2 H, 3-H), 3.28 (s, 3 H, OCH₃), 3.29-3.34 (m, 1 H, 2-H), 3.68 (s, 3 H, ArOCH₃), 3.69 (s, 3 H, ArOCH₃), 6.51-6.77 (m, 3 H, Ar-H). – ¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz, zusätzlich APT): δ = 35.6 (–, C-1), 51.0 (+, C-2), 55.8 (+, ArOCH₃), 55.9 (+, ArOCH₃), 59.0 (+, OCH₃), 77.7 (–, C-3), 111.4 (+, C-3'), 111.8 (+, C-4'), 117.4 (+, C-6'), 128.6 (–, C-1'), 152.2 (–, C-2'), 153.5 (–, C-5'). – HRMS (ESI): *m/z*: ber. für C₁₂H₁₉NO₃: 226.1438, gef. 226.1429 [M + H⁺].

Darstellung von 5,8-Dimethoxy-3-methoxymethyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (141): Analog

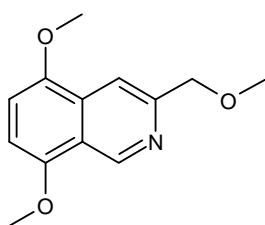


zur AAV3 wurde 1-(2,5-Dimethoxyphenyl)-2-amino-3-methoxypropan (**140**, 6.79 g 30.1 mmol) in Et₂O (100 mL) gelöst. Es wurden Alox (30 g) und Formaldehyd (9.80 mL, 121 mmol einer 37%-igen Lösung in H₂O) zugegeben und die Suspension für 2 h bei RT gerührt. Anschließend wurde vom Feststoff filtriert, der

Rückstand mit Et₂O (3 x 50 mL) gewaschen und die vereinigten Filtrate konzentriert. Der Rückstand wurde in wässriger HCl-Lsg. (90 mL, 6 M) gelöst und für 17 h bei RT gerührt. Die wässrige Phase wurde anschließend mit Et₂O (30 mL) gewaschen, mit wässriger NaOH-Lsg. (50 mL, 10 M) auf pH 11 eingestellt und mit Et₂O (3 x 100 mL) extrahiert. Die etherischen Phasen wurden vereinigt, über MgSO₄ getrocknet und im Vakuum konzentriert. Man erhielt 5.58 g eines durch Säulenchromatographie nicht weiter aufzureinigenden hellgelben Öls,

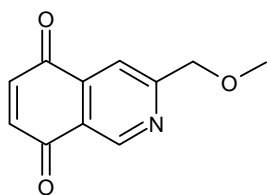
dessen Gehalt an Zielprodukt anhand der Integrale im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum auf 80% bestimmt wurde, woraus sich für die Reaktion eine Ausbeute von ca. 62% ergibt; die Verbindung wurde in der Folgereaktion ohne weitere Aufreinigung verwendet. – $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 2.20-2.91 (m, 2 H, 4-H), 3.31-3.38 (m, 1 H, 3-H), 3.41 (s, 3 H, CH_2OCH_3), 3.54-3.78 (m, 8 H, 2 x ArOCH_3 , 1-H), 3.79-4.14 (m, 2 H, 1'-H), 6.42-6.89 (m, 2 H, Ar-H). – $^{13}\text{C NMR}$ (75.6 MHz, CDCl_3): δ = 26.2 (C-4), 43.5 (C-1), 52.5 (C-3), 55.7 (ArOCH_3), 55.8 (ArOCH_3), 59.2 (CH_2OCH_3), 77.1 (C-1'), 107.0 (C-6), 107.4 (C-7), 124.7 (C-4'), 126.0 (C-8'), 150.3 (C-5), 151.5 (C-8). – HRMS (ESI): m/z : ber. für $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{NO}_3$: 238.1438, gef. 238.1436 [$\text{M}+\text{H}^+$].

Darstellung von 5,8-Dimethoxy-3-methoxymethylisochinolin (142): Analog zur AAV4



wurden 5,8-Dimethoxy-3-methoxymethyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (**141**) (1.60 g, 6.76 mmol) und Pd/C (0.79 g, 1.47 mmol, 20% Gewichtsanteil Pd) in Decalin (100 mL) gelöst. Die Suspension wurde für 23 h bei 200 °C gerührt und anschließend auf wässrige HCl-Lsg. (70 mL, 3 M) gegeben. Die Phasen wurden getrennt und die organische Phase wurde mit wässriger HCl-Lsg. (3 x 70 mL, 5 M) extrahiert. Die vereinigten wässrigen Phasen wurden mit wässriger NaOH-Lsg. (250 mL, 5 M) auf einen pH-Wert von 14 eingestellt und mit Et_2O (3 x 150 mL) extrahiert. Die etherischen Phasen wurden kombiniert, über MgSO_4 getrocknet und im Vakuum konzentriert. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (Hexan/ EtOAc 3:1) gereinigt und man erhielt 1.00 g (4.29 mmol, 50%) der Titelverbindung als braunen Feststoff, R_f = 0.31. – $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ = 3.53 (s, 3 H, CH_2OCH_3), 3.95 (s, 3 H, ArOCH_3), 3.98 (s, 3 H, ArOCH_3), 4.75 (s, 2 H, 1'-H), 6.75 (d, $^3J_{\text{H,H}}$ = 8.5 Hz, 1 H, 6-H), 6.89 (d, $^3J_{\text{H,H}}$ = 8.5 Hz, 1 H, 7-H), 8.03 (s, 1 H, 4-H), 9.53 (s, 1 H, 1-H). – $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 125.6 MHz, zusätzlich APT): δ = 55.8 (+, ArOCH_3), 55.9 (+, ArOCH_3), 58.9 (+, CH_2OCH_3), 75.9 (–, C-1'), 104.3 (+, C-6), 107.9 (+, C-7), 112.0 (+, C-4), 120.5 (–, C-8'), 129.9 (–, C-4'), 147.2 (+, C-1), 148.5 (–, C-3), 150.3 (–, C-5), 152.1 (–, C-8). – HRMS (ESI): m/z : ber. für $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{NO}_3$: 234.1125, gef. 234.1125 [$\text{M} + \text{H}^+$]. – CHN: $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{NO}_3$ ber. C 66.94, H 6.48, N 6.00; gef. C 66.96, H 6.53, N 5.89.

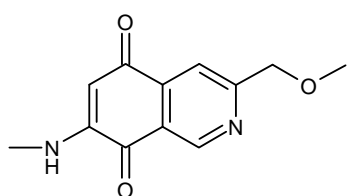
Darstellung von 3-Methoxymethylisochinolin-5,8-dion (143): Analog zur AAV5 wurde zu



einer Lösung von 5,8-Dimethoxy-3-methoxymethylisochinolin (**142**) (1.0 g, 4.3 mmol) in Acetonitril (200 mL) CAN (53.0 mL, 14.7 mmol, 15%-ige wässrige Lösung) über 10 min zugetropft und bei RT für 2 h gerührt. Anschließend wurde mit wässriger NaCl-Lsg (200 mL) verdünnt und mit CH₂Cl₂ (4 x 300 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser (200 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum konzentriert. Man erhielt 0.72 g (3.54 mmol, 83%) eines braunen Feststoffs, welcher laut

NMR-Spektroskopie die reine Titelverbindung aufwies und in der Folgereaktion ohne weitere Aufreinigung verwendet wurde. – ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 3.48 (s, 3 H, CH₂OCH₃), 4.65 (s, 2 H, 1'-H), 6.95 (d, ³J_{H,H} = 9 Hz, 1 H, 6-H), 7.00 (d, ³J_{H,H} = 9 Hz, 1 H, 7-H), 7.96 (s, 1 H, 4-H), 9.21 (s, 1 H, 1-H). – ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 59.1 (OCH₃), 75.1 (C-1') 115.5 (C-4), 137.3 (C-8'), 138.4 (2 C, C-6(7)), 138.9 (C-4'), 148.2 (C-1), 166.0 (C-3), 184.2 (C-5), 184.3 (C-8). – HRMS (ESI): *m/z*: ber. für C₁₁H₁₀NO₃: 204.0655, gef. 204.0650 [M + H⁺].

Darstellung von 3-Methoxymethyl-7-(N-methylamino)isochinolin-5,8-dion (144): Analog zur

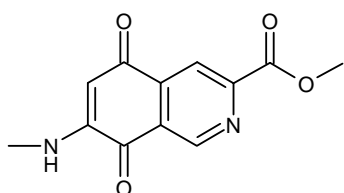


AAV6 wurde 3-Methoxymethylisochinolin-5,8-dion (**143**, 40 mg, 0.20 mmol) bei -20 °C in DME (5 mL) gelöst und Methylamin (50 µL, 33%-ige Lösung in Ethanol, 0.7 mmol) als Lösung in DME (1 mL) langsam zugegeben. Man rührte für 2

h, erwärmte anschließend auf RT und konzentrierte im Vakuum. Das Rohprodukt wurde mit wässriger HCl-Lsg. (50 mL, 1 M) angesäuert, mit EtOAc (50 mL) gewaschen, mit wässriger NaOH-Lsg. (50 mL, 1 M) auf pH 14 eingestellt und anschließend mit EtOAc (3 x 50 mL) und DME (3 x 50 mL) extrahiert. Man trocknete über Na₂SO₄ und konzentrierte im Vakuum. Nach Aufreinigung durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Pentan/EtOAc 2:1) erhielt man 30 mg (0.13 mmol, 66%) eines Isomerengemisches (10:1) mit der Titelverbindung (**Hauptisomer**) als rotem Feststoff, *R_f* = 0.35. – ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 2.90 (d, ³J_{H,H} = 5.5 Hz, 3 H, NCH₃), 3.46 (s, 3 H, CH₂OCH₃), 4.62 (s, 2 H, 1'-H), 5.74 (s, 1 H, 6-H), 6.07 (s_b, 1 H, NH), 7.98 (s, 1 H, 4-H), 9.11 (s, 1 H, 1-H). – ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 28.2 (NHCH₃), 58.1 (OCH₃), 74.3 (C-1'), 100.2 (C-6), 115.4 (C-4), 122.3 (C-8'), 139.0 (C-

4'), 146.6 (C-7), 147.9 (C-1), 165.7 (C-3), 180.0 (2 C, C-8(5)). – **Minderisomer:** $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.90$ (d, $^3J_{\text{H,H}} = 5.5$ Hz, 3 H, NCH_3), 3.46 (s, 3 H, CH_2OCH_3), 4.62 (s, 2 H, 1'-H), 5.68 (s, 1 H, 7-H), 5.89 (sb, 1 H, NH), 7.88 (s, 1 H, 4-H), 9.20 (s, 1 H, 1-H). – HRMS (ESI): m/z : ber. für $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_3$: 233.0921, gef. 233.0912 $[\text{M} + \text{H}^+]$.

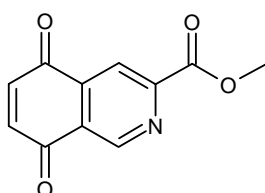
Versuch der Darstellung von Mansouramycin D (16): Nach AAV8 wurde 3-Methoxymethyl-



7-methylaminoisochinolin-5,8-dion (**144**, 30 mg, 0.13 mmol) mit dem Wismuth/TBHP-System für 16 h bei 100 °C umgesetzt, über Celite filtriert und anschließend konzentriert.

Man erhielt ein rotes Öl, welches im NMR-Spektrum keine Produktsignale, sondern vielmehr Zersetzungsprodukte aufwies. Die Reaktion wurde wiederholt und mittels Dünnschichtchromatographie (Hexan/EtOAc 2:1) verfolgt, nach 30 min bei vollständigem Umsatz abgebrochen, aufgearbeitet und im NMR-Spektrum der Abbau des Edukts bestätigt.

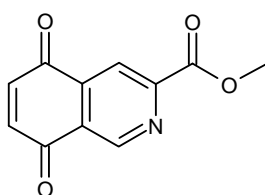
Versuch der Darstellung von Isochinolin-5,8-dion-3-carbonsäuremethylester (145): Nach



AAV8 wurde 3-Methoxymethylisochinolin-5,8-dion (**143**, 28 mg, 0.13 mmol) mit dem Wismuth/TBHP-System für 16 h bei 100 °C umgesetzt, über Celite filtriert und anschließend konzentriert. Man erhielt einen braunen Feststoff, welcher im NMR-Spektrum keine

Produktsignale, sondern vielmehr Zersetzungsprodukte aufwies.

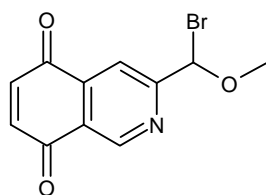
Versuch der Darstellung von Isochinolin-5,8-dion-3-carbonsäuremethylester (145): In einer



Lösung von 3-Methoxymethylisochinolin-5,8-dion (**143**, 26 mg, 0.13 mmol) in CH_2Cl_2 (3 mL) wurden K_2CO_3 (9 mg, 0.07 mmol) und $\text{Pd}(\text{OH})_2$ (3.7 mg, 6.5 μmol) dispergiert und langsam *tert*-Butylhydroperoxid (0.11 mL einer 70%-igen wässrigen Lösung,

0.65 mmol) über 15 min zugetropft. Anschließend wurde für 64 h bei 20 °C gerührt, über Celite filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, wobei 34 mg eines roten Feststoffs erhalten wurden. Im NMR-Spektrum konnte kein Zielprodukt nachgewiesen werden, vielmehr kam es zur Zersetzung des Edukts.

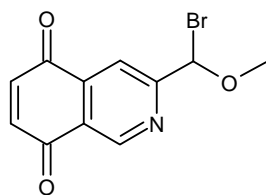
Versuch der Darstellung von 3-Brommethoxymethylisochinolin-5,8-dion (**147**): In einer



Lösung von 3-Methoxymethylisochinolin-5,8-dion (**143**, 26 mg, 0.13 mmol) in CCl_4 (3 mL) wurde *N*-Bromsuccinimid (NBS, 23 mg, 0.13 mmol) dispergiert, anschließend Azobisisobutyronitril (AIBN, 0.5 mg, 6 μmol) zugesetzt und bei 80 °C unter Rückfluss gerührt.

Nach 16 h wurde eine erste Probe entnommen, filtriert und konzentriert. Es wurde kein Umsatz festgestellt, das Edukt konnte vollständig zurückgewonnen werden. Auch nach 64 h Laufzeit wurde im NMR-Spektrum keine Umsetzung beobachtet.

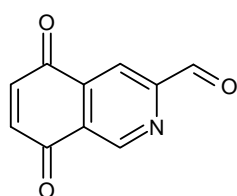
Versuch der Darstellung von 3-Brommethoxymethylisochinolin-5,8-dion (**147**): Zu einer



Lösung von 3-Methoxymethylisochinolin-5,8-dion (**143**, 26 mg, 0.13 mmol) in CCl_4 (3 mL) wurde Brom (42 mg, 0.26 mmol) zugetropft und zunächst bei 20 °C für 2 h gerührt. Nach

Konzentration wurde im NMR-Spektrum ausschließlich Edukt nachgewiesen. Anschließend wurde das restliche Reaktionsgemisch für weitere 2 h bei 80 °C gerührt und danach das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Es konnten ausschließlich Edukt und Zersetzungsprodukte nachgewiesen werden, die Zielverbindung war im Rohprodukt nicht enthalten.

Darstellung von Isochinolin-5,8-dion-3-carbaldehyd (**148**): 3-Methoxymethylisochinolin-5,8-

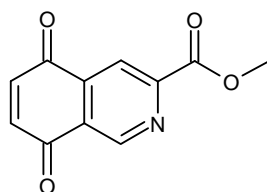


dion (**143**, 200 mg, 0.984 mmol) und SeO_2 (1.10 g, 9.91 mmol) wurden in Dioxan (20 mL) dispergiert und für 18 h bei 120 °C gerührt. Danach wurde filtriert, der Rückstand mit Chloroform (40 mL) gewaschen und das Filtrat im Vakuum konzentriert. Nach säulenchromatographischer

Reinigung an Kieselgel (Hexan/EtOAc 2:1) erhielt man 137 mg (0.73 mmol, 74%) der Titelverbindung als schwarzen Feststoff, $R_f = 0.35$. – $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.05$ (d, $^3J_{\text{H,H}} = 10.4$ Hz, 1 H, 6-H), 7.10 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 10.4$ Hz, 1 H, 7-H), 8.44 (s, 1 H, 4-H), 9.44 (s, 1 H, 1-H), 10.13 (s, 1 H, CHO). – $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3 , zusätzlich APT): $\delta = 116.1$ (+, C-4), 127.1 (–, C-8'), 138.2 (–, C-4'), 138.9 (+, C-6), 139.1 (+, C-7), 148.3 (+, C-1), 155.8

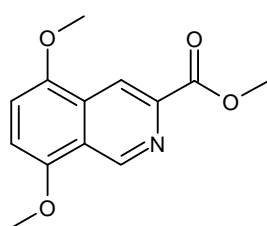
(-, C-3), 183.6 (-, C-5), 184.0 (-, C-8), 192.3 (+, CHO). – HRMS (ESI): m/z : ber. für $C_{10}H_5NO_3Na$: 210.0162, gef. 210.0161 $[M + Na^+]$.

Versuch der Darstellung von Isochinolin-5,8-dion-3-carbonsäuremethylester (152): Zu einer



Lösung von Isochinolin-5,8-dion-3-carbaldehyd (**148**, 20 mg, 0.1 mmol) in MeOH (2 mL) wurden bei 0 °C Lösungen von I_2 (35 mg, 0.10 mmol) und KOH (16 mg, 0.30 mmol) in jeweils 0.5 mL MeOH zugegeben und für 1 h gerührt. Anschließend wurde mit wässriger Natriumthiosulfatlösung (10%-ige Lösung, 10 mL) bis zur Entfärbung versetzt und im Vakuum konzentriert. Anschließend wurde in EtOAc (30 mL) aufgenommen und mit Wasser (30 mL) gewaschen, die wässrige Phase mit EtOAc (2 x 30 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4 getrocknet und im Vakuum konzentriert. Man erhielt 21 mg eines bräunlichen Öls, welches laut 1H -NMR-Spektrum sowohl Edukt als auch nicht weiter bestimmte Zersetzungsprodukte enthielt.

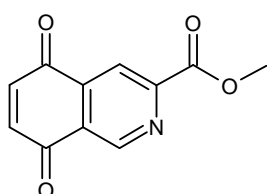
Darstellung von 5,8-Dimethoxyisochinolin-3-carbonsäuremethylester (151): Wismut(III)oxid



(363 mg, 0.78 mmol) wurde analog zur AAV8 in Wasser (25 mL) dispergiert und Natriumborhydrid (177 mg, 4.68 mmol) zugegeben. Es wurde bis zum Ende der Gasentwicklung gerührt. Der schwarze Feststoff wurde abgetrennt, mit Wasser gewaschen und in einer Lösung aus Pyridin (25.0 mL) und Essigsäure (2.5 mL) aufgenommen. Dann wurden Picolinsäure (192 mg, 1.56 mmol), 5,8-Dimethoxy-3-methoxymethylisochinolin (**142**, 1.20 g, 5.14 mmol) und *tert*-Butylhydroperoxid (TBHP) (7.20 mL, 52.00 mmol, 70%-ige wässrige Lsg.) zugegeben. Die Mischung wurde für 30 min im Ultraschallbad homogenisiert und anschließend für 16 h bei 100 °C gerührt. Nach dem Abkühlen wurde die Lösung mit CH_2Cl_2 (25 mL) verdünnt, über Celite filtriert und im Vakuum konzentriert. Der ölige rotbraune Rückstand wurde in Chloroform (100 mL) aufgenommen und mit Wasser (2 x 50 mL) gewaschen. Die wässrige Phase wurde mit Chloroform (3 x 50 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen wurden über $MgSO_4$ getrocknet, im Vakuum konzentriert und man erhielt 1.14 g (4.61 mmol, 90%) der Titelverbindung als gelben Feststoff. – 1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 3.97 (s, 3 H, $ArOCH_3$), 3.98 (s, 3 H, $ArOCH_3$), 4.05 (s, 3 H, $COOCH_3$), 6.92 (m, 2 H, 6(7)-H), 8.86 (s, 1 H, 4-H), 9.62 (s, 1 H, 1-H). – ^{13}C -NMR (75 MHz, $CDCl_3$, zusätzlich APT): δ = 52.9 (+, $COOCH_3$), 56.0 (+, $ArOCH_3$), 56.1 (+, $ArOCH_3$), 107.5 (+, C-7), 108.8 (+, C-6), 118.5 (+, C-

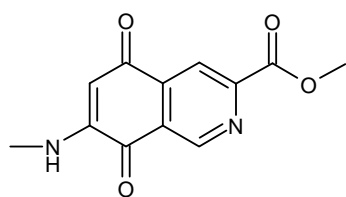
4), 122.2 (–, C-8'), 129.0 (–, C-4'), 141.8 (+, C-1), 147.7 (–, C-3), 149.3 (–, C-8), 150.2 (–, C-5), 166.5 (COOCH₃). – HRMS (ESI): *m/z*: ber. für C₁₃H₁₃NO₄Na: 270.0724, gef. 270.0737 [M + Na⁺].

Darstellung von Isochinolin-5,8-dion-3-carbonsäuremethylester (152): Analog zur AAV5



wurde zu einer Lösung von 5,8-Dimethoxyisochinolin-3-carbonsäuremethylester (**151**, 0.81 g, 3.28 mmol) in Acetonitril (200 mL) CAN (49.0 mL, 13.2 mmol, 15%-ige wässrige Lösung) über 10 min. zugetropft und für 2.5 h bei RT gerührt. Anschließend wurde mit gesättigter wässriger NaCl-Lsg (200 mL) verdünnt und mit Dichlormethan (5 x 100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser (200 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und im Vakuum konzentriert. Man erhielt 0.52 g (2.4 mmol, 73%) der Titelverbindung als braunen Feststoff. – ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 3.96 (s, 3 H, COOCH₃), 7.07-7.30 (m, 2 H, 6(7)-H), 8.33 (s, 1 H, 4-H), 9.28 (s, 1 H, 1-H). – ¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-d₆, zusätzlich APT): δ = 53.0 (+, COOCH₃), 118.9 (+, C-4), 126.6 (–, C-8'), 138.1 (–, C-4'), 138.8 (+, 2C, C-6(7)), 147.9 (+, C-1), 151.8 (–, C-3), 163.9 (–, COOCH₃), 183.6 (–, C-5), 184.0 (–, C-8). – HRMS (ESI): *m/z*: ber. für C₁₁H₇NO₄Na: 240.0267, gef. 240.0268 [M + Na⁺].

Darstellung von Mansouramycin D (16): Analog zur AAV6 wurde Isochinolin-5,8-dion-3-

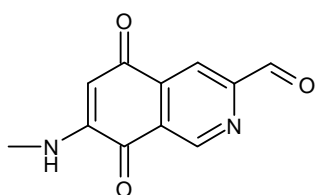


carbonsäuremethylester (**151**, 59.0 mg, 0.27 mmol) bei -20 °C in DME (25 mL) gelöst und Methylamin (0.17 mL, 33 %-ige Lösung in Ethanol, 1.4 mmol) als Lösung in DME (5 mL) langsam zugegeben. Man rührte für 2 h, erwärmte anschließend auf RT und konzentrierte im Vakuum. Es wurden 72 mg Rohprodukt erhalten, welches laut Dünnschichtchromatographie nicht aufzutrennen war. Eine vorheriger Versuch zeigte zudem die Instabilität der Verbindung auf Kieselgel, weshalb auf eine säulenchromatographische Reinigung verzichtet wurde. Im ¹H-NMR-Spektrum wurde ein Gehalt der Zielverbindung im Rohprodukt von 85% ermittelt, was einer Ausbeute von ca. 91% der beiden Regioisomere entspricht. Das Isomerenverhältnis beträgt 5:1 zu Gunsten der Titelverbindung. – ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 2.95 (d, ³J_{H,H} = 5.3, 3 H, NHCH₃), 4.04 (s, 3 H, COOCH₃), 5.86 (d, ⁵J_{H,H} = 0.8 Hz, 1 H, 6-H), 6.15 (sb, 1 H, NH), 8.58 (d, ⁵J_{H,H} = 0.8 Hz, 1 H, 4-H), 9.32 (s, 1 H,

1-H). – ^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3 , zusätzlich APT): $\delta = 29.3$ (+, NHCH_3), 53.3 (+, COOCH_3), 101.5 (+, C-6), 120.7 (+, C-4), 126.0 (–, C-8'), 140.5 (–, C-4'), 148.0 (+, C-1), 148.9 (–, C-7), 153.3 (–, C-3), 164.3 (–, COOCH_3), 179.8 (–, C-5), 180.6 (–, C-8). – HRMS (ESI): m/z : ber. für $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}_4$: 247.0713, gef. 247.0713 $[\text{M} + \text{H}^+]$.

II.6.3. Darstellung von Derivaten des Mansouramycins D

Darstellung von 7-(N-Methylamino)isochinolin-5,8-dion-3-carbaldehyd (146): Analog zur AAV6 wurde Isochinolin-5,8-dion-3-carbaldehyd (**148**, 15.0 mg, 80 μmol) bei $-20\text{ }^\circ\text{C}$ in DME (3 mL) gelöst und Methylamin (45 μL , 33 %-ige Lösung in Ethanol, 0.4 mmol) als Lösung in DME (0.5 mL) langsam zugegeben. Man rührte für 1 h, erwärmte anschließend auf RT und konzentrierte im Vakuum. Nach

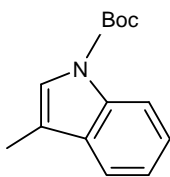


Aufreinigung mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (Pentan/EtOAc 2:1) erhielt man 5 mg (0.02 mmol, 29 %) eines Isomergemisches (5:1) mit der Titelverbindung (Hauptisomer) als roten Feststoff. $R_f = 0.65$ (EtOAc). – ^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.93$ (d, $^3J_{\text{H,H}} = 5.5$ Hz, 3 H, NCH_3), 5.83 (s, 1 H, 6-H), 6.03 (s_b , 1 H, NH), 8.48 (s, 1 H, 4-H), 9.34 (s, 1 H, 1-H), 10.11 (s, 1 H, CHO). – Minderisomer: – ^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.93$ (d, $^3J_{\text{H,H}} = 5.5$ Hz, 3 H, NCH_3), 5.78 (s, 1 H, 6-H), 5.96 (s_b , 1 H, NH), 8.38 (s, 1 H, 4-H), 9.45 (s, 1 H, 1-H), 10.11 (s, 1 H, CHO). – HRMS (ESI): m/z : ber. für $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_3$: 217.0608, gef. 217.0605 $[\text{M} + \text{H}^+]$.

II.7 Auf dem Weg zum Mansouramycin E

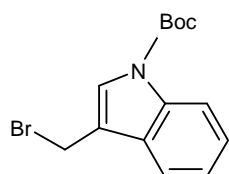
II.7.1 Reaktionsweg 1

Darstellung von 3-Methyl-1-N-(tert-butoxycarbonyl)indol (155): 3-Methylindol (**154**, 10.0 g, 76.0 mmol) und *N,N*-Dimethylaminopyridin (DMAP, 0.51 g, 4.1 mmol) wurden unter Stickstoffatmosphäre in einem 250 mL-Schlenkkolben in Acetonitril (100 mL) vorgelegt und $(\text{Boc})_2\text{O}$ (19 mL, 8.3 mmol) wurde langsam über 5 min bei RT zugegeben. Die Lösung wurde für weitere 12 h gerührt, anschließend wurde im Vakuum konzentriert und in EtOAc (500 mL) aufgenommen.



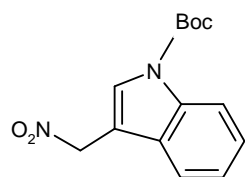
Es wurde mit wässriger HCl-Lösung (2 x 200 mL, 1 M) und gesättigter wässriger NaCl-Lsg. (250 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum konzentriert. Man erhielt 16.2 g (69.9 mmol, 92%) des geschützten Indols als gelbliche Flüssigkeit, welche in der Folgereaktion ohne weitere Aufarbeitung eingesetzt wurde. Die physikalischen und spektroskopischen Daten entsprechen den in der Literatur berichteten.^[104]

Darstellung von 3-Brommethyl-N-tert-butoxycarbonylindol (157):



3-Methyl-1-*N*-(*tert*-butoxycarbonyl)indol (**155**, 1.00 g, 4.30 mmol) wurde in Tetrachlormethan (CCl₄) (15 mL) gelöst und die Lösung auf 85 °C erwärmt. *N*-Bromsuccinimid (0.78 g, 4.4 mmol) und Azobisisobutyronitril (AIBN, 18 mg, 0.1 mmol) wurden dann portionsweise über 5 min zur Reaktionslösung gegeben. Anschließend wurde alle 30 min über 1.5 h AIBN (jeweils 70 mg, 0.04 mmol) zugegeben. Es wurde für weitere 3 h unter Rückfluss gerührt und dann auf RT abgekühlt. Das Succinimid wurde abfiltriert, mit CCl₄ (3 x 10 mL) gewaschen und das Filtrat im Vakuum konzentriert. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung an Kieselgel (Hexan/EtOAc 20:1) erhielt man 0.98 g (2.87 mmol, 67%) der nicht ganz reinen Titelverbindung. Die physikalischen und spektroskopischen Daten entsprechen den in der Literatur berichteten.^[1]

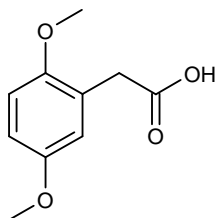
Versuch der Darstellung von 3-Nitromethyl-N-tert.-butoxycarbonylindol (158):



3-Brommethyl-*N*-*tert*-butoxycarbonylindol (**157**, 1.0 g, 3.3 mmol) wurde in Dimethylformamid (15 mL) bei RT gelöst und Harnstoff (0.30 g, 5.0 mmol) und Natriumnitrit (0.35 g, 5.0 mmol) zugegeben. Nach 3-stündigem Rühren wurde auf Eiswasser (15 mL) gegossen, mit Et₂O (5 x 30 mL) extrahiert, über MgSO₄ getrocknet und im Vakuum konzentriert. Anstelle der Nitroverbindung wurde allerdings das entsprechende 3-Hydroxymethylindol laut NMR-Spektroskopie nachgewiesen.

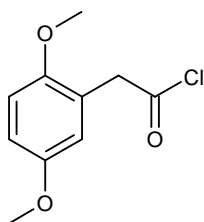
II.7.1 Reaktionsweg 2

Darstellung von 2,5-Dimethoxyphenylessigsäure (91): Eine Suspension von 2,5-Dimethoxyacetophenon (**92**, 20.3 g, 0.113 mol), Morpholin (12.3 g, 0.141 mol) und Schwefel (5.3 g, 0.17 mol) wurde für 6.5 h bei 140 °C unter Rückfluss gerührt. Die noch warme Lösung wurde auf eiskaltes Wasser (150 mL) gegossen, die erstarrte Masse mit Wasser (100 mL) gewaschen und in einer Lösung aus Ethanol (160 mL) und KOH (90 g als 50%-ige



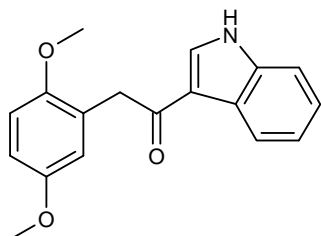
wässrige Lösung) gelöst. Die Lösung wurde 15 h bei 105 °C unter Rückfluss gerührt. Die Reaktionslösung wurde anschließend im Vakuum konzentriert, der Rückstand mit Wasser (50 mL) verdünnt, mit konzentrierter Salzsäure stark angesäuert und in Et₂O (250 mL) gelöst. Die organische Phase wurde vom Feststoff abfiltriert und die wässrige Phase mit Et₂O (3 x 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Zu dem Rückstand wurde Wasser (150 mL) gegeben und die Lösung mit wässriger KOH-Lsg. stark basisch gemacht. Die wässrige Phase wurde mit CH₂Cl₂ gewaschen (1 x 150 mL und 3 x 50 mL) und mit konzentrierter Salzsäure stark angesäuert. Die wässrige Phase wurde dann mit CH₂Cl₂ extrahiert (200 mL und 6 x 50 mL). Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Man erhielt 12.8 g (65.0 mmol, 58%) der Titelverbindung als roten Feststoff. – ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 3.65 (s, 2 H, CH₂), 3.76 (s, 3 H, OCH₃), 3.78 (s, 3 H, OCH₃), 5.29 (s_b, 1 H, CO₂H), 6.78-6.81 (m, 3 H, Ar-H). – ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 36.2 (CH₂), 56.1 (OCH₃), 56.5 (OCH₃), 112.0 (C-4), 113.5 (C-3), 117.5 (C-6), 123.7 (C-1), 152.1 (C-5), 153.9 (C-2), 177.5 (CO₂H). Weitere Analytik siehe ^[105].

Darstellung von 2,5-Dimethoxyphenylessigsäurechlorid (90): 2,5-Dimethoxyphenylessigsäure (**91**, 12.8 g, 65.3 mmol) und Thionylchlorid (7.11 mL, 98.0 mmol) wurden für 1 h bei 85 °C unter Rückfluss gerührt. Anschließend wurde das Thionylchlorid im Vakuum entfernt. Es wurden 4.20 g (65.3 mmol, quant. Umsatz) der Titelverbindung als dunkelbraune Flüssigkeit erhalten, die laut ¹H-NMR-Spektrum rein war. – ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 3.77 (s, 3 H, OCH₃), 3.79 (s, 3 H, OCH₃), 4.10 (s, 2 H, CH₂), 6.74-6.75 (m, 1 H, Ar-H), 6.83-6.84 (m, 2 H, Ar-H). – ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 48.1 (CH₂), 55.8



(OCH₃), 55.9 (OCH₃), 111.6 (C-4), 113.9 (C-3), 117.2 (C-6), 121.7 (C-1), 151.7 (C-5), 153.5 (C-2), 171.6 (C=O). Weitere Analytik siehe ^[106].

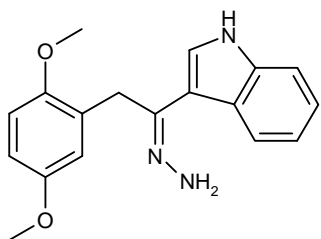
Darstellung von 2-(2,5-Dimethoxyphenyl)-1-(1H-indol-3-yl)ethanon (89): Indol (586 mg, 5.00



mmol) in Benzol (5 mL) wurde zu einer Phenylmagnesiumbromidlösung (1.9 M, 3.2 mL, 6.0 mmol) getropft, welche zuvor nach AAV7 hergestellt wurde. Es wurde 2 h unter Rückfluss gerührt, anschließend auf -10 °C gekühlt und 2,5-Dimethoxyphenylessigsäurechlorid (**90**, 963 mg, 4.50 mmol) in

Benzol (2 mL) hinzugegeben. Nach 30 minutigem Rühren wurde auf RT erwärmt und für eine weitere Stunde gerührt. Zu dem rotbraunen Reaktionsgemisch wurde wässrige NH₄Cl-Lsg. (3 mL, 10%) hinzugegeben und für 16 h gerührt. Die hellgelbe Suspension wurde filtriert und der Niederschlag mit Et₂O (50 mL) gewaschen. Nach Umkristallisation aus einem Isopropanol/Ethanol-Gemisch (150 mL, 1:1) erhielt man 505 mg (1.71 mmol, 34%) der Titelverbindung als farblosen Feststoff. – ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 3.67 (s, 3 H, OCH₃), 3.68 (s, 3 H, OCH₃), 4.13 (s, 2 H, 2-H), 6.81-6.91 (m, 3 H, Ar-H), 7.14-7.23 (m, 2 H, Ar-H, Indol), 7.47 (dd, ³J_{H,H} = 6.8 Hz, ⁴J_{H,H} = 1.3 Hz, 1 H, Ar-H, Indol), 8.14 (d, ³J_{H,H} = 6.9 Hz, 1 H, Ar-H, Indol), 8.40 (d, ³J_{H,H} = 3.1 Hz, 1 H, Ar-H, Indol), 11.93 (s_b, 1 H, NH). – ¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-d₆): δ = 40.3 (C-2), 55.3 (OCH₃), 55.9 (OCH₃), 111.7 (C-Ar), 111.8 (C-Ar), 112.1 (C-Ar), 116.1 (C-Ar), 117.4 (C-Ar), 121.3 (C-Ar), 121.6 (C-Ar), 122.7 (C-Ar), 125.5 (C-Ar), 125.8 (C-Ar), 133.8 (C-Ar), 136.5 (C-Ar), 151.4 (C-Ar), 152.9 (C-Ar), 192.2 (C=O). – HRMS (ESI): *m/z*: ber. für C₁₈H₁₇NO₃Na: 318.1101, gef. 318.1097 (M + Na⁺). – CHN: ber. C 73.20, H 5.80, N 4.74; gef. C 72.79, H 6.19, N 4.72.

Darstellung von [2-(2,5-Dimethoxyphenyl)-1-(1H-indol-3-yl)ethyliden]hydrazin (88): 2,5-

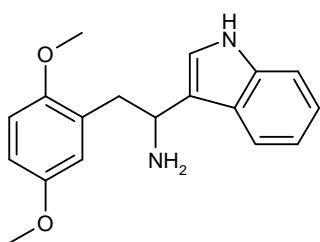


Dimethoxyphenyl)-1-(1H-indol-3-yl)ethanon (**89**, 104 mg, 0.35 mmol) wurde in Hydrazinhydrat (5 mL) gelöst und für 6 h unter Rückfluss stark gerührt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch auf RT gekühlt und mit Et₂O (5 x 20 mL) extrahiert. Die etherischen Phasen wurden mit Wasser (30 mL)

gewaschen, über K₂CO₃ getrocknet und im Vakuum konzentriert. Man erhielt 100 mg eines Rohproduktes, welches laut ¹H-NMR-Spektrum mindestens zu 80% die Titelverbindung

enthält, die errechnete Ausbeute liegt bei 57%. Das Rohprodukt wurde ohne Aufreinigung in der folgenden Stufe eingesetzt. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 3.56$ (s, 3 H, OCH_3), 3.82 (s, 3 H, OCH_3), 3.85 (s, 2 H, 2-H), 5.57 (s, 2 H, NH_2), 6.59 (d, $^4J_{\text{H,H}} = 3.0$ Hz, 1 H, 6'-H), 6.73 (dd, $^3J_{\text{H,H}} = 9.0$ Hz, $^4J_{\text{H,H}} = 3.0$ Hz, 1 H, 4'-H), 6.92 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 9.0$ Hz, 1 H, 3'-H), 7.00 (t, $^3J_{\text{H,H}} = 7.0$ Hz, 1 H, 6''-H), 7.09 (t, $^3J_{\text{H,H}} = 7.0$ Hz, 1 H, 5''-H), 7.32 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 7.6$ Hz, 1 H, 7''-H), 7.43 (d, $^4J_{\text{H,H}} = 2.7$ Hz, 1 H, 2''-H), 8.27 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 7.5$ Hz, 1 H, 4''-H), 11.04 (sb, 1 H, NH).

Versuch der Darstellung von 2-(2,5-Dimethoxyphenyl)-1-(1H-indol-3-yl)ethylamin (**85**): [2-

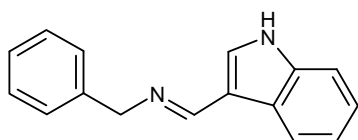


(2,5-Dimethoxyphenyl)-1-(1H-indol-3-yl)ethyliden]hydrazin (**88**, 30 mg, 0.1 mmol) wurde bei RT in einem 25-mL-Schlenkkolben in THF (10 mL) vorgelegt und mit Lithiumaluminiumhydrid (3.8 mg, 0.41 mmol) für 1 h gerührt. Nachdem mittels Dünnschichtchromatographie nachgewiesen wurde, dass kein

Umsatz erfolgt war, wurde für weitere 10 h bei 80 °C gerührt. Anschließend gab man die Reaktionslösung auf gesättigte wässrige NH_4Cl -Lösung (10 mL) und extrahierte die wässrige Phase mit Et_2O (5 x 20 mL). Die etherischen Phasen wurden mit Wasser (30 mL) gewaschen, über K_2CO_3 getrocknet und im Vakuum konzentriert. Nach Analyse des Rohproduktes konnte nur die Zersetzung des Eduktes beobachtet werden, das Zielprodukt wurde nicht nachgewiesen.

II.7.2 Reaktionsweg 3

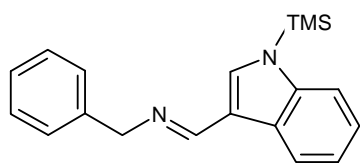
Darstellung von Benzyl-(1H-indol-3-ylmethyliden)amin (**94**): Indol-3-carbaldehyd (**95**, 5.00 g,



34.4 mmol) wurde in wasserfreiem Toluol (100 mL) gelöst und Benzylamin (5.54 g, 51.7 mmol) und MgSO_4 (20.7 g, 172 mmol) wurde zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde für 48 h unter Rückfluss gerührt, filtriert und anschließend im

Vakuum konzentriert. Man erhielt 1.26 g (5.50 mmol, 16%) der Titelverbindung. Die physikalischen und spektroskopischen Daten entsprechen den in der Literatur berichteten.^[64]

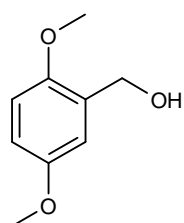
Darstellung von Benzyl-[1-(1-trimethylsilanyl-1H-indol-3-yl)methyliden]amin (230): Benzyl-



(1H-indol-3-ylmethyliden)amin (**94**, 100 mg, 0.43 mmol) wurde in wasserfreiem Toluol (8 mL) gelöst und zu einer Suspension von Natriumhydrid (19.0 mg, 0.47 mmol) und Toluol (4 mL) in einem 25 mL-Schlenkkolben gegeben. Nach

30 minütigen Rühren wurde Trimethylsilylchlorid (TMSCl, 53 μ L, 0.47 mmol) zugetropft und für weitere 30 min gerührt, anschließend vom Feststoff abfiltriert und im Vakuum konzentriert. Man erhielt 52 mg (0.2 mmol, 40%) der Titelverbindung. Die physikalischen und spektroskopischen Daten entsprechen den in der Literatur berichteten.^[64]

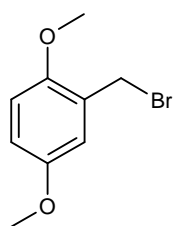
Darstellung von 2,5-Dimethoxybenzylalkohol (166): 2,5-Dimethoxybenzaldehyd (**87**, 15.0 g,



90.3 mmol) und Natriumborhydrid (3.42 g, 90.3 mmol) wurden unter Stickstoffatmosphäre in einem 250 mL-Schlenkkolben in wasserfreiem Ethanol (200 mL) gelöst und für 1 h bei 0 °C gerührt. Anschließend wurde wässrige HCl-Lösung (1 M, 30 mL) zugegeben, mit Chloroform (3 x 50 mL) extrahiert, über MgSO₄ getrocknet und im Vakuum konzentriert. Man erhielt

15.0 g (90.1 mmol, 99%) der reinen Titelverbindung als farbloses Öl. Die physikalischen und spektroskopischen Daten entsprechen den in der Literatur berichteten.^[108]

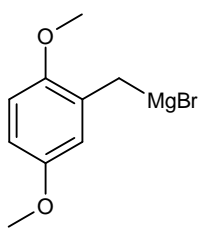
Darstellung von 2,5-Dimethoxybenzylbromid (167): 2,5-Dimethoxybenzylalkohol (**166**, 14.9



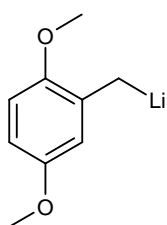
g, 88.8 mmol) wurde unter Stickstoffatmosphäre in wasserfreiem CH₂Cl₂ (200 mL) gelöst, Phosphortribromid (PBr₃, 24.0 g, 88.8 mmol) als Lösung in CH₂Cl₂ (400 mL) zugegeben und für 1 h bei RT gerührt, wobei die Temperatur mittels Wasserbad konstant gehalten wurde. Anschließend wurde auf Eiswasser (300 mL) gegeben, mit CH₂Cl₂ (3 x 150 mL) extrahiert, mit

gesättigter wässriger NaHCO₃-Lsg. (100 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und im Vakuum konzentriert. Man erhielt 20.5 g (74.6 mmol, 84%) der Titelverbindung als farblosen Feststoff. Die physikalischen und spektroskopischen Daten entsprechen den in der Literatur berichteten.^[107]

Versuch zur Darstellung von 2,5-Dimethoxybenzylmagnesiumbromid (**164**): Analog zur AAV7 wurde 2,5-Dimethoxybenzylbromid (**167**, 7.0 g, 30 mmol) in wasserfreiem Et₂O (15 mL) gelöst und unter Stickstoffatmosphäre zu zuvor durch starkes Rühren über 12 h mechanisch aktivierten Magnesiumspänen (3.68 g, 151 mmol) in Et₂O (5 mL) zugetropft. Allerdings konnte auch nach Zugabe von Brom zum Aktivieren des Magnesiums keine Reaktion beobachtet werden und nach Zugabe von Wasser wurde ausschließlich das Edukt beobachtet.



Allgemeine Arbeitsvorschrift für den Versuch der Darstellung von 2,5-Dimethoxybenzyl lithium (**165**): 2,5-Dimethoxybenzylbromid (**167**, 20.0 mg, 0.09 mmol) wurde in einem 25 mL-Schlenkkolben in wasserfreiem THF (8 mL) gelöst und unter Stickstoffatmosphäre bei entsprechender Temperatur *n*-Butyllithium (0.04 mL, 0.09 mmol, 2.63 M in Hexan) bzw. *tert*-Butyllithium (0.11 mL, 0.17 mmol, 1.65 M in Hexan) zugetropft. Nach Hydrolyse wurden sowohl Edukt als auch das Dimer **169** als Hauptbestandteil des Rohproduktes beobachtet. Der Methylaromat **168**, welcher bei erfolgreicher Umsetzung gebildet wird, konnte nur in geringen Mengen identifiziert werden (Vgl. Tabelle 4, S. 57).



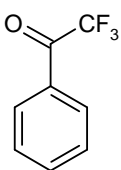
III. Arbeitsvorschriften Hauptteil II – Rhodium-katalysierte 1,2-Additionen

III.1. Additionen an acyclische Arylketone

III.1.1. Darstellung des $[Rh(cod)OMe]_2$ -Katalysatorkomplexes

Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Darstellung des $[Rh(cod)OMe]_2$ -Katalysatorkomplexes: $[Rh(cod)Cl]_2$ (250 mg, 0.510 mmol) wurde in CH_2Cl_2 bei Raumtemperatur (RT) vorgelegt und bis zur klaren Lösung gerührt. Hierzu wurde eine Lösung aus KOH (57.2 mg, 1.02 mmol) in Methanol (7.12 mL) gegeben und für 30 min gerührt. Anschließend wurde die Lösung im Vakuum eingeeengt und in Methanol (14.3 mL) und Wasser (21.4 mL) suspendiert. Der Feststoff wurde abfiltriert, mit Wasser (7 x 10 mL) gewaschen und im Vakuum getrocknet. Danach löste man in wenig CH_2Cl_2 und filtrierte erneut. Nach der Konzentration des Filtrats im Vakuum erhielt man den Katalysatorkomplex mit 75% Ausbeute.

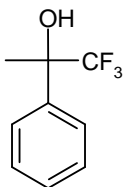
III.1.2. Umsetzungen von Arylketonen

Darstellung von 2,2,2-Trifluoracetophenon (184a): Bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ wurde unter  Stickstoffatmosphäre zu einer Lösung aus Trifluoressigsäureethylester (5.0 mL, 30 mmol) in Et_2O (30 mL) Phenylmagnesiumbromid (16 mL, 29 mmol, 1.8 M in Et_2O) per Tropftrichter langsam zugetropft. Anschließend wurde für 30 min gerührt, auf RT erwärmt und für weitere 12 h gerührt. Nach wässriger Aufarbeitung und Extraktion mit Diethylether erfolgte die Aufreinigung mittels Destillation ($48\text{ }^\circ\text{C}$, 14 mbar). Man erhielt 1.5 g (29%) der Titelverbindung als klares Öl. Die physikalischen und spektroskopischen Daten entsprechen den in der Literatur berichteten.^[80]

Allgemeine Arbeitsvorschrift für die racemische Darstellung der Arylalkohole AAVI: Unter Stickstoffatmosphäre wurde das entsprechende Arylketon (1.15 mmol) in Et_2O (3 mL) vorgelegt und die Lösung auf $0\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt. Dann wurde langsam das entsprechende Lithiumorganyl bzw. das Grignardreagenz (1.72 mmol) zugetropft und für 2 h gerührt. Anschließend wurde auf eine gesättigte wässrige NH_4Cl -Lsg. (5 mL) gegeben, mit Et_2O (3 x

5 mL) extrahiert, über Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum konzentriert. Die Aufreinigung erfolgte per Kugelrohrdestillation bei angegebenem Druck und angegebener Temperatur.

Darstellung von 1,1,1-Trifluor-2-phenylpropan-2-ol (186): Nach AAV1 wurde Trifluoracetophenon (**184a**, 161 µL, 1.15 mmol) in einem 10 mL Schlenkkolben in Et₂O (5 mL) vorgelegt, Methyllithium (1.3 mL, 1.7 mmol, 1.3 M in Et₂O) zugetropft und die Lösung für 2 h gerührt. Man erhielt nach Aufarbeitung 175 mg (80%) der reinen Titelverbindung als farbloses Öl. Die physikalischen und spektroskopischen Daten entsprechen den in der Literatur berichteten.^[108]

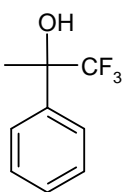


Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Probennahme für die Gaschromatographie AAV2: Zu den angegebenen Zeiten wurden jeweils 0.2 mL der Reaktionslösung entnommen und in einem Eppendorf®-Gefäß auf 0.2 mL einer gesättigten NH₄Cl-Lösung gegeben. Das Gemisch wurde anschließend mit Diethylether (Et₂O) auf ein Volumen von 1 mL aufgefüllt und geschüttelt. Nachdem sich die Niederschläge in der organischen Phase abgesetzt hatten, wurde die organische Phase dekantiert und direkt für die Analyse mit dem Gaschromatographen eingesetzt.

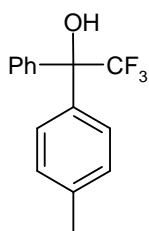
Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Rh-katalysierte Addition von Aluminiumorganylen an acyclische Arylketone und Arylaldehyde AAV3: In einem 10 mL-Schlenkkolben wurden *R*-(+)-2,2'-Bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl (19.7 mg, 30.0 µmol, *R*)-BINAP, 6 mol-%) und [Rh(cod)OMe]₂ (6.0 mg, 13 µmol, 2.5 mol-%) bei RT in THF (1.5 mL) suspendiert und 0.5 h bis zur Ausbildung einer homogenen Lösung gerührt. Anschließend kühlte man die Lösung auf 0 °C ab und gab eine Lösung von Trimethylaluminium (AlMe₃, 0.50 mmol) bzw. ArAlMe₂ (0.50 mmol) und das entsprechende Substrat (0.50 mmol) hinzu. Das Reaktionsgemisch wurde unter Entnahme von Proben gemäß AAV2 bei entsprechender Temperatur gerührt.

Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Rh-katalysierte Darstellung von 1,1,1-Trifluor-2-phenylpropan-2-ol (**186**) bei unterschiedlichen Temperaturen AAV4: Gemäß AAV3 wurde 2,2,2-Trifluoracetophenon (**184a**, 70 μL , 0.50 mmol) in einem 10 mL-Schlenkkolben mit AlMe_3 (0.25 mL, 0.50 mmol, 2.00 M in Hexan) und (*R*)-BINAP bei angegebener Temperatur in angegebener Zeit umgesetzt. Die Probennahme erfolgte gemäß AAV2; die Ergebnisse sind in Tabelle 8, Seite 67 im Hauptteil der Arbeit angegeben.

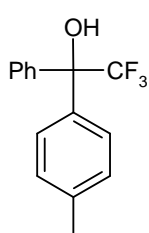
Darstellung von 1,1,1-Trifluor-2-phenylpropan-2-ol (**186**): Gemäß AAV3 wurde 2,2,2-Trifluoracetophenon (**184**, 70 μL , 0.50 mmol) in einem 10 mL-Schlenkkolben mit AlMe_3 (0.25 mL, 0.50 mmol, 2.00 M in Hexan) und (*R*)-BINAP für 1 h bei 0 $^\circ\text{C}$ und anschließend 23 h bei RT umgesetzt. Die Probennahme erfolgte gemäß AAV2 und es konnte im GC-Spektrum ein 60%-iger Umsatz zum Zielprodukt bestimmt werden. Anschließend wurde die Lösung für weitere 2 h bei 50 $^\circ\text{C}$ gerührt, wobei der Umsatz auf 75% anstieg. Die Bestimmung des Enantiomerenüberschusses erfolgte durch Gaschromatographie an einer Heptakis-(2,3-di-*O*-acetyl-6-*O*-TBDMS)- β -cyclodextrin-Phase (50% in OV1701, w/w, 25 m, 0.25 mm i.D.), 100 $^\circ\text{C}$ isotherm, 40 kPa Fluss. Retentionszeiten: 12.7 min (Minderenantiomer), 14.9 min (Hauptenantiomer), 23% *ee*.



Darstellung von 1,1,1-Trifluor-2-phenyl-2-(*p*-tolyl)ethanol (**187**): Nach AAV1 wurde zu einer Lösung von Trifluoracetophenon (**184a**, 161 μL , 1.15 mmol) in Et_2O (3 mL) Tolylmagnesiumbromid (2.70 mL, 1.72 mmol, 0.64 M in Et_2O) zugetropft und das Reaktionsgemisch für 2 h bei 0 $^\circ\text{C}$ gerührt. Nach Kugelrohrdestillation (1 mbar, 140 $^\circ\text{C}$) erhielt man 261 mg (85%) der Titelverbindung als farbloses Öl. Die physikalischen und spektroskopischen Daten entsprechen den in der Literatur berichteten.^[109]

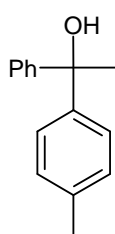


Darstellung von (*S*)-1,1,1-Trifluor-2-phenyl-2-(*p*-tolyl)ethanol (**187**): In einem 10-mL-Schlenkkolben wurde eine Lösung von Dimethylaluminiumchlorid (0.25 mL, 0.50 mmol, 2.00 M in Hexan) in THF (1 mL) gelöst und auf 0 $^\circ\text{C}$ gekühlt. Nach Zugabe einer Lösung von *p*-Tolylmagnesiumbromid (0.78 mL, 0.50 mmol, 0.64 M in THF) wurde das Reaktionsgemisch auf RT erwärmt und 1.5 h bei dieser Temperatur gerührt. In einem zweiten 10 mL-Schlenkkolben wurden gemäß

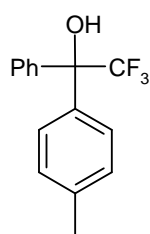


AAV 3 $[\text{Rh}(\text{cod})\text{OMe}]_2$ (6.0 mg, 12 μmol) und (*R*)-BINAP (18.7 mg, 30.0 μmol) in THF (1.5 mL) gelöst und für 0.5 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Abkühlung des Reaktionsgemisches auf 0 °C wurde dieses mit 2,2,2-Trifluoracetophenon (**184a**, 70 μL , 0.50 mmol) und der Lösung des Tolyldimethylaluminiums versetzt und für 2 h bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wurde anschließend mit Et_2O (10 mL) verdünnt und auf eine gesättigte NH_4Cl -Lsg. (5 mL) gegeben. Nach Abtrennung der organischen Phase wurde die wässrige Phase mit Et_2O (3 x 5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die Aufreinigung erfolgte mittels Kugelrohrdestillation (1 mbar, 140 °C) und lieferte 80 mg (60%) eines farblosen Öls. Die Bestimmung des Enantiomerenüberschusses erfolgte durch HPLC an einer Daicel® CHIRALPAK AD-Säule mit einem Hexan : *i*PrOH = 90 : 10 Eluentengemisch bei einer Flussrate von 0.6 mL/min, isokratisch. Retentionszeiten: 8.6 min (Minderenantiomer), 9.1 min (Hauptenantiomer), 15% *ee*. Die physikalischen und spektroskopischen Daten entsprechen den in der Literatur berichteten.^[110]

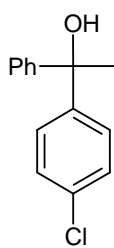
Darstellung von 1-Phenyl-1-(p-tolyl)ethanol (189a): Nach AAV1 wurde zu einer Lösung von Acetophenon (**56**, 0.50 mL, 4.3 mmol) in Et_2O (20 mL) Tolylmagnesiumbromid (10 mL, 6.4 mmol, 0.64 M in Et_2O) zugetropft und das Reaktionsgemisch für 2 h bei RT gerührt. Nach Kugelrohrdestillation (0.1 mbar, 140 °C) erhielt man 691 mg (76%) der Titelverbindung als farbloses Öl. Die physikalischen und spektroskopischen Daten entsprechen den in der Literatur berichteten.^[110]



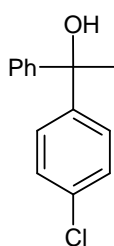
Versuch der Darstellung von 1-Phenyl-1-(p-tolyl)ethanol (189a): Gemäß AAV3 wurde Acetophenon (58 μL , 0.50 mmol) in einem 10-mL-Schlenkkolben mit (*p*-Tolyl) AlMe_2 und (*R*)-BINAP für 3 h bei -20 °C umgesetzt. Laut NMR-Spektrum enthielt das Rohprodukt nicht die Titelverbindung sondern ein nicht weiter analysiertes Produktgemisch.



Darstellung von 1-(4-Chlorphenyl)-1-phenylethanol (189b): Nach AAV1 wurde zu *p*-Chloracetophenon (**188a**, 200 mg, 1.30 mmol) in einem 10-mL-Schlenkkolben Phenylmagnesiumbromid (0.72 mL, 1.30 mmol, 1.80 M in Et₂O) zugetropft und das Gemisch für 2 h gerührt. Man erhielt 265 mg (99%) der reinen Titelverbindung als farbloses Öl. Die physikalischen und spektroskopischen Daten entsprechen den in der Literatur berichteten.^[111]

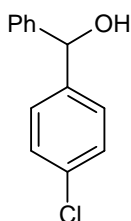


Versuch der Darstellung von 1-(4-Chlorphenyl)-1-phenylethanol (189b): Gemäß AAV3 wurde *p*-Chloracetophenon (**188a**, 65 µL, 0.50 mmol) in einem 10-mL-Schlenkkolben mit PhAlMe₂ und (*R*)-BINAP für 3 h bei RT umgesetzt. Laut NMR-Spektrum enthielt das Rohprodukt nicht die Titelverbindung sondern ein nicht weiter analysiertes Produktgemisch.



III.1.3. Umsetzungen von Arylaldehyden

Versuch der Darstellung von 4-Chlor-benzhydrol (189c): Gemäß AAV3 wurde *p*-Chlorbenzaldehyd (**188b**, 70 mg, 0.50 mmol) in einem 10 mL-Schlenkkolben mit PhAlMe₂ und (*R*)-BINAP für 2 h bei -20 °C umgesetzt. Laut NMR-Spektrum enthielt das Rohprodukt nicht die Titelverbindung^[112] sondern ein nicht weiter analysiertes Produktgemisch.



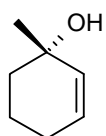
III.2. 1,2-Additionen an cyclische Enone

III.2.1. Weiterführende Arbeiten an Cyclohexenon (49b)

Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Addition von DABAl•Me₃ AAVI: Eine Suspension von [Rh(cod)OMe]₂ (12.4 mg, 24.8 µmol) und (*S*)-BINAP (39 mg, 60 µmol) in THF (10 mL) wurde in einem 25 mL-Schlenkkolben unter Stickstoffatmosphäre bei RT für 0.5 h gerührt. Die Reaktionslösung wurde dann auf 0 °C abgekühlt und mit DABAl•Me₃ (282 mg, 1.10

mmol) und dem entsprechenden Enon (1.00 mmol) versetzt. Die Lösung wurde dann für die angegebene Zeit und bei der angegebenen Temperatur gerührt und anschließend mit einer gesättigten wässrigen NH_4Cl -Lsg. (20 mL) versetzt. Man extrahierte die wässrige Phase mit Et_2O (5×30 mL). Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet, und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das erhaltene Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie an Kieselgel aufgereinigt.

Darstellung von (R)-1-Methylcyclohex-2-enol (71): Cyclohex-2-enon (**49b**, 96 mg, 1.0 mmol)



wurde in einem 25-mL-Schlenkkolben entsprechend der AAV1 mit $\text{DABAl}\cdot\text{Me}_3$ und (*S*)-BINAP versetzt und für 3 h bei 0 °C gerührt. Die Aufreinigung des Rohprodukts erfolgte durch Säulenchromatographie an desaktiviertem Kieselgel (Hexan/ Et_2O 1:1), wobei 80 mg (72%) der Titelverbindung erhalten wurden, $R_f = 0.37$. – Die Bestimmung des Enantiomerenüberschusses erfolgte durch Gaschromatographie an einer Heptakis-(2,3-di-*O*-acetyl-6-*O*-TBDMS)- β -cyclodextrin-Phase (50% in OV1701, *w/w*, 25 m, 0.25 mm i.D.), 80 °C isotherm, 20 kPa Fluss. Retentionszeiten: 12.7 min [(*S*)-Enantiomer], 13.4 min [(*R*)-Enantiomer]. 98% *ee*. $[\alpha]_{20}^D = 76.5$ ($c = 1.0$ in Et_2O). Die physikalischen und spektroskopischen Daten entsprechen den in der Literatur berichteten.^[113]

III.2.2 Arbeiten an cyclischen En-1,4-dionen

III.2.2.1 Darstellung der cyclischen En-1,4-dione

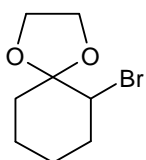
III.2.2.1.1. Darstellung von 1,4-Dioxaspiro[4.5]dec-6-en-8-on (**197**)

Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Darstellung der Acetal-geschützten cyclischen Bromide

AAV2: Zu einer Lösung des entsprechenden cyclischen Ketons (0.29 mol) in 1,2-Ethandiol (300 mL) wurde bei RT im Wasserbad bei konstanter Temperatur über 30 min Brom (46 g, 15 mL, 0.29 mol) zugetropft und für 16 h gerührt. Die entstandene gelbe Lösung wurde auf eine Suspension von Na_2CO_3 (75 g, 0.71 mol) in Pentan (350 mL) gegeben. Nach etwa 5 min. Rühren wurde Wasser (300 mL) hinzugegeben, die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit Pentan (3 x 200 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über

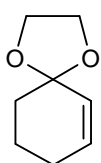
Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde mittels Destillation bei angegebenem Druck und Temperatur gereinigt.

Darstellung von 6-Brom-1,4-dioxaspiro[4.5]decan (199): Nach AAV2 wurde Cyclohexanon (**198**, 28 g, 0.13 mol) in 1,2-Ethandiol mit Brom umgesetzt. Es wurden 22.9 g der Titelverbindung (80%) als farbloses Öl erhalten, eine Aufreinigung war nicht erforderlich. Die physikalischen und spektroskopischen Daten entsprechen den in der Literatur berichteten.^[114]



Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Darstellung von Acetal-geschützten cyclischen Enonen
AAV3: Eine Lösung des entsprechenden Acetal-geschützten cyclischen Bromids (0.19 mol) und NaOH (38 g, 0.95 mol) in Methanol (150 mL) wurde 20 h unter Rückfluss erhitzt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung (300 mL) versetzt und mit Pentan (4 x 300 mL) extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereinigt, über Na₂SO₄ getrocknet und das Pentan im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde mittels Destillation bei angegebenem Druck und angegebener Temperatur gereinigt.

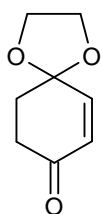
Darstellung von 1,4-Dioxaspiro[4.5]dec-6-en (200): Nach AAV3 wurde 6-Brom-1,4-dioxaspiro[4.5]decan (**199**, 42 g, 0.19 mol) mit NaOH in Methanol umgesetzt. Nach Destillation (2 mbar, 45 °C) erhielt man 20 g (75%) der Titelverbindung als farbloses Öl. Die physikalischen und spektroskopischen Daten entsprechen den in der Literatur berichteten.^[115]



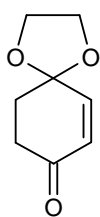
Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Darstellung von Acetal-geschützten cyclischen 1,4-Endionen mit Pd(OH)₂
AAV4: Zu einer Lösung des entsprechenden Acetal-geschützten cyclischen Enons (7.14 mmol) in CH₂Cl₂ (10 mL) wurden Palladiumhydroxid (Pd(OH)₂) (0.40 g, 0.71 mmol, 10% auf Aktivkohle), *tert*-Butylhydroperoxid (TBHP) (5.5 mL, 30 mmol, 5.5 M in Decan) und K₂CO₃ (0.25 g, 1.78 mmol) gegeben. Dann wurde ein mit Sauerstoff gefüllter Ballon aufgesetzt und für die angegebene Zeit bei angegebener Temperatur gerührt. Anschließend wurde vom Feststoff abfiltriert, der Feststoff mit CH₂Cl₂ (3 x 10 mL)

gewaschen und die vereinigten organischen Phasen im Vakuum konzentriert. Das erhaltene Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie an Kieselgel aufgereinigt.

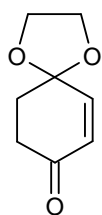
Darstellung von 1,4-Dioxaspiro[4.5]dec-6-en-8-on (197): Nach AAV4 wurde 1,4-Dioxaspiro[4.5]dec-6-en (**200**, 1.0 g, 7.1 mmol) mit Pd(OH)₂, K₂CO₃, O₂ und TBHP in CH₂Cl₂ umgesetzt. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie an deaktiviertem Kieselgel (Et₂O/Pentan 1:1) gereinigt und man erhielt 0.40 g (36%) der Titelverbindung als fast klares Öl, R_f = 0.20. Die physikalischen und spektroskopischen Daten entsprechen den in der Literatur berichteten.^[116]



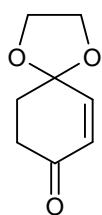
Darstellung von 1,4-Dioxaspiro[4.5]dec-6-en-8-on (197): 1,4-Dioxaspiro[4.5]dec-6-en (**200**) (2.00 g, 14.3 mmol) wurde mit Pyridiniumdichromat (PDC) (21.5 g, 57.2 mmol), Celite (5 g) und TBHP (13,6 mL, 75 mmol, 5.5 M in Decan) für 4 h bei RT in Benzol (50 mL) umgesetzt. Im ¹H-NMR-Spektrum des Rohproduktes konnte neben einem Großteil an Edukt und Nebenprodukten ein ca. 20%-iger Umsatz zur der Titelverbindung detektiert werden; eine Aufreinigung erfolgte nicht.



Versuch der Darstellung von 1,4-Dioxaspiro[4.5]dec-6-en-8-on (197): 1,4-Dioxaspiro[4.5]dec-6-en (**200**, 100 mg, 71 μmol) wurde mit Selendioxid (SeO₂) (158 mg, 1.42 mmol) für 3 h bei RT und anschließend 12 h bei 100 °C in Dimethoxyethan (5 mL) umgesetzt. Im ¹H-NMR-Spektrum des Rohproduktes konnte nur die Zersetzung des Startmaterials beobachtet werden, das Zielprodukt wurde nicht identifiziert.



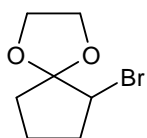
Darstellung von 1,4-Dioxaspiro[4.5]dec-6-en-8-on (197): 1,4-Dioxaspiro[4.5]dec-6-en (**200**, 5.00 g, 35.7 mmol) wurde mit Mn(III)acetatdihydrat (0.97 g, 3.6 mmol), Molsieb (10 g, 3 Å) und TBHP (32 mL, 0.18 mol, 5.5 M in Decan) für 48 h bei RT unter Sauerstoffatmosphäre in EtOAc (200 mL) umgesetzt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch über Celite filtriert und im Vakuum konzentriert. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie an desaktiviertem Kieselgel



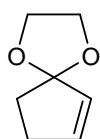
(Et₂O/Pentan 1:1) gereinigt und man erhielt 2.3 g (42%) der Titelverbindung als fast klares Öl, $R_f = 0.20$. Die physikalischen und spektroskopischen Daten entsprechen den in der Literatur berichteten.^[117]

III.2.2.1.2. Darstellung von 1,4-Dioxaspiro[4.4]non-6-en-8-on (**218**)

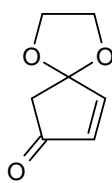
Darstellung von 6-Brom-1,4-dioxaspiro[4.4]nonan (219): Analog zur AAV2 wurde Cyclopentanon (50 g, 0.59 mmol) in 1,2-Ethandiol (300 mL) mit Brom (34 mL, 0.66 mol) für 2 Stunden bei RT umgesetzt. Nach Destillation wurden 103 g (84%) der Titelverbindung als farbloses Öl gewonnen. Die physikalischen und spektroskopischen Daten entsprechen den in der Literatur berichteten.^[117]



Darstellung von 1,4-Dioxaspiro[4.4]non-6-en (220): Nach AAV3 wurden 6-Brom-1,4-dioxaspiro[4.4]octan (**219**, 103 g, 0.500 mol) und NaOH (95 g, 2.4 mol) in Methanol (250 mL) für 12 h unter Rückfluss umgesetzt. Man erhielt 49.1 g (78%) der Titelverbindung als farbloses Öl. Die physikalischen und spektroskopischen Daten entsprechen den in der Literatur berichteten.^[118]

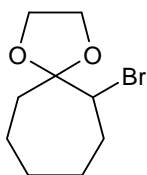


Darstellung von 1,4-Dioxaspiro[4.4]non-6-en-8-on (218): Nach AAV4 wurde 1,4-Dioxaspiro[4.4]oct-6-en (**220**, 6.00 g, 4.76 mmol) mit PdOH₂ (2.00 g), Alox (5 g), O₂ und TBHP (30.0 ml, 16.5 mmol) in CH₂Cl₂ (50 mL) umgesetzt. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie an desaktiviertem Kieselgel (Et₂O/Hexan 1:1) gereinigt und man erhielt 0.75 g (22%) der Titelverbindung als fast klares Öl, $R_f = 0.37$. Die physikalischen und spektroskopischen Daten entsprechen den in der Literatur berichteten.^[119]

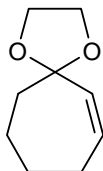


III.2.2.1.3. Darstellung von 1,4-Dioxaspiro[4.6]undec-6-en-8-on (**225**)

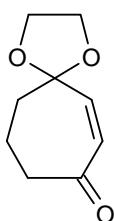
*Darstellung von 6-Brom-1,4-dioxaspiro[4.5]undecan (**227**):* Nach AAV2 wurde Cycloheptanon (**226**, 34.3 g, 30.6 mmol) in 1,2-Ethandiol (300 mL) mit Brom (18.9 mL, 36.7 mol) umgesetzt. Man erhielt 9.1 g (79%) der Titelverbindung als farbloses Öl. Die physikalischen und spektroskopischen Daten entsprechen den in der Literatur berichteten. – $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.38\text{--}1.82$ (m, 6 H, 8/9/10-H), 1.87–2.05 (m, 2 H, 7-H), 2.08–2.20 (m, 2 H, 11-H), 3.80–3.91 (m, 2 H, 3-H), 3.91–4.03 (m, 2 H, 2-H), 4.11–4.21 (m, 1 H, 6-H). Weitere Analytik siehe ^[120].



*Darstellung von 1,4-Dioxaspiro[4.6]undec-6-en (**228**):* Nach AAV3 wurden 6-Brom-1,4-dioxaspiro[4.6]undecan (**227**, 9.10 g, 39.0 mmol) und NaOH (10.7 g, 190 mmol) in Methanol (30 mL) umgesetzt. Man erhielt 4.52 g (75%) der Titelverbindung als gelbliches Öl. Die physikalischen und spektroskopischen Daten entsprechen den in der Literatur berichteten. ^[121]



*Darstellung von 1,4-Dioxaspiro[4.6]undec-6-en-8-on (**225**):* Nach AAV4 wurde 1,4-Dioxaspiro[4.6]undec-6-en (**228**, 3.02 g, 20.0 mmol) mit $\text{Pd}(\text{OH})_2$ (1.30 g), Alox (5 g), O_2 und TBHP (13.8 ml, 7.50 mmol) in CH_2Cl_2 (30 mL) umgesetzt. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie an desaktiviertem Kieselgel ($\text{Et}_2\text{O}/\text{Hexan}$ 1:1) gereinigt und man erhielt 0.75 g (22%) der Titelverbindung als fast klares Öl. $R_f = 0.40$. – $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 1.81–1.93 (m, 2 H, 10-H), 2.07 (t, $^3J_{\text{H,H}} = 6.5$ Hz, 2 H, 11-H), 2.67 (t, $^3J_{\text{H,H}} = 6.2$ Hz, 2 H, 9-H), 3.99 (m_c, 4 H, 2(3)-H), 5.93 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 12.5$ Hz, 1 H, 6-H), 6.23 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 12.5$ Hz, 1 H, 7-H). – $^{13}\text{C NMR}$ (75.6 MHz, CDCl_3 , zusätzlich APT): $\delta = 18.0$ (–, C-10), 36.4 (–, C-11), 42.7 (–, C-9), 64.8 (–, 2 C, C-2(3)), 108.1 (–, C-5), 130.8 (+, C-6), 142.6 (+, C-7), 203.5 (–, C-8).

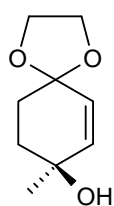


III.2.2.2. Rhodium-katalysierte 1,2-Addition an monogeschützte Endione

III.2.2.2.1. Darstellung von (S)-8-Methyl-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-6-en-8-ol (**202**)

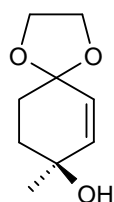
Probennahme für die Untersuchung der 1,2-Addition von Aluminiumorganyle AAV1: Zu den angegebenen Zeiten wurden mittels einer 1-mL-Einwegspritze Proben aus dem Reaktionsgemisch genommen und auf eine gesättigte wässrige NH₄Cl-Lösung (5 mL) gegeben. Das Gemisch wurde anschließend mit Et₂O (2 x 5 mL) extrahiert, über Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum bei angegebenem Druck vorsichtig konzentriert. Die Probe wurde dann mittels NMR-Spektroskopie untersucht.

*Darstellung von (S)-8-Methyl-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-6-en-8-ol (**202**) bei unterschiedlichen*



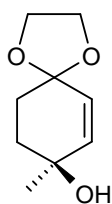
Reaktionstemperaturen AAV2: Eine Suspension von [Rh(cod)OMe]₂ (6.2 mg, 12 μmol) und (R)-BINAP (20 mg, 30 μmol) in THF (5 mL) wurde bei RT für 0.5 h gerührt. Die klare Reaktionslösung wurde dann mit AlMe₃ (0.25 mL, 0.50 mmol, 2.00 M in Hexan) und 1,4-Dioxaspiro[4.5]dec-6-en-8-on (**197**, 77 mg, 0.50 mmol) versetzt, auf die angegebene Temperatur eingestellt und für die angegebene Zeit gerührt. Anschließend gab man auf eine gesättigte wässrige NH₄Cl-Lösung (20 mL) und extrahierte die wässrige Phase nach Phasentrennung mit Et₂O (5 x 30 mL). Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde dann mittels NMR-Spektroskopie untersucht.

*Darstellung von (S)-8-Methyl-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-6-en-8-ol (**202**) mit unterschiedlichen*



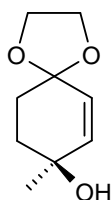
AlMe₃-Mengen AAV3: Eine Suspension von [Rh(cod)OMe]₂ (6.2 mg, 12 μmol) und (R)-BINAP (20 mg, 30 μmol) in THF (5 mL) wurde bei RT für 0.5 h gerührt. Die klare Reaktionslösung wurde dann mit der entsprechenden Menge AlMe₃ und 1,4-Dioxaspiro[4.5]dec-6-en-8-on (**197**, 77 mg, 0.50 mmol) versetzt, auf 55 °C eingestellt und für die angegebene Zeit gerührt. Anschließend gab man auf eine gesättigte wässrige NH₄Cl-Lösung (20 mL) und extrahierte die wässrige Phase mit Et₂O (5 x 30 mL). Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde dann mittels NMR-Spektroskopie untersucht.

Darstellung von (*S*)-8-Methyl-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-6-en-8-ol (**202**) mit unterschiedlichen



Katalysatormengen AAV4: Eine Suspension der angegebenen Menge an $[\text{Rh}(\text{cod})\text{OMe}]_2$ und (*R*)-BINAP in THF (5 mL) wurde bei RT für 0.5 h gerührt. Die klare Reaktionslösung wurde dann mit AlMe_3 (0.25 mL, 0.50 mmol, 2.00 M in Hexan) und 1,4-Dioxaspiro[4.5]dec-6-en-8-on (**197**, 77 mg, 0.50 mmol) versetzt, auf 55 °C eingestellt und für die angegebene Zeit gerührt. Anschließend wurde auf eine gesättigte wässrige NH_4Cl -Lösung (20 mL) gegeben und nach der Phasentrennung die wässrige Phase mit Et_2O (5×30 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde dann mittels NMR-Spektroskopie untersucht.

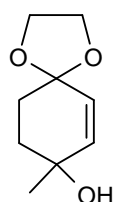
Darstellung von (*S*)-8-Methyl-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-6-en-8-ol (**202**): Eine Suspension von



$[\text{Rh}(\text{cod})\text{OMe}]_2$ (6.2 mg, 12.4 μmol) und (*R*)-BINAP (19.7 mg, 30.0 μmol) in THF (5 mL) wurde bei RT für 0.5 h gerührt. Die klare Reaktionslösung wurde dann mit AlMe_3 (0.25 mL, 0.50 mmol, 2.00 M in Hexan) und 1,4-Dioxaspiro[4.5]dec-6-en-8-on (**197**, 33 mg, 0.25 mmol) versetzt, auf 45 °C erwärmt und für die angegebene Zeit gerührt. Anschließend gab man auf eine gesättigte wässrige NH_4Cl -Lösung (20 mL) und extrahierte nach Phasentrennung die wässrige Phase mit Et_2O (5×30 mL). Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach Säulenchromatographie an desaktiviertem Kieselgel wurden 23 mg (0.14 mmol, 54%) der Titelverbindung erhalten. – ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.31 (s, 3 H, CH_3), 1.75-2.05 (m, 4 H, 9(10)-H), 3.97 (m_c, 4 H, 2(3)-H), 5.55 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 10.1$ Hz, 1 H, 6-H), 5.80 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 10.1$ Hz, 1 H, 7-H). – ^{13}C NMR (75.6 MHz, CDCl_3 , zusätzlich APT): δ = 27.9 (+, CH_3), 30.9 (–, C-9), 35.9 (–, C-10), 64.5 (–, 2 C, C-2(3)), 68.1 (–, C-8), 105.0 (–, C-5), 127.8 (+, C-6), 138.2 (+, C-7). Weitere Analytik siehe ^[15]. Die absolute Konfiguration wurde analog zu **71** zugewiesen. Die Bestimmung des Enantiomerenüberschusses erfolgte durch Gaschromatographie an einer Heptakis-(2,3-di-*O*-acetyl-6-*O*-TBDMS)- β -cyclodextrin-Phase (50% in OV1701, *w/w*, 25 m, 0.25 mm i. D.), Gradient von 90 °C auf 130 °C in 30 min., 50 kPa Fluss. Retentionszeiten: 19.7 min [(*S*)-Enantiomer], 21.0 min [(*R*)-Enantiomer], 96% *ee*.

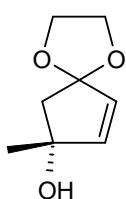
Versuch der Darstellung von (*S*)-8-Methyl-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-6-en-8-ol (**202**) bei erhöhter Menge an AlMe_3 ohne Rh/BINAP-Katalysatorsystem – Negativkontrollversuch: 1,4-Dioxaspiro[4.5]dec-6-en-8-on (**197**, 77 mg, 0.50 mmol) wurde bei RT in THF (7 mL) gelöst und mit AlMe_3 (0.75 mL, 1.50 mmol, 2.00 M in Hexan) versetzt. Man erwärmte auf 60 °C und rührte für 3 h. Die Probennahme erfolgte nach AAV1. Die Titelverbindung konnte laut NMR-Spektroskopie nicht nachgewiesen und das Edukt zurückgewonnen werden.

Darstellung von 8-Methyl-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-6-en-8-ol (**202**): Eine Lösung von 1,4-Dioxaspiro[4.5]dec-6-en-8-on (**197**, 400 mg, 2.60 mmol) in Et_2O (20 mL) wurde unter Stickstoffatmosphäre bei 0 °C mit Methyllithium (2.2 mL, 3.1 mmol, 1.4 M in Et_2O) versetzt und für 2 h gerührt. Anschließend gab man auf eine gesättigte wässrige NH_4Cl -Lösung (20 mL) und extrahierte nach Phasentrennung die wässrige Phase mit Et_2O (5 × 30 mL). Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde über Celite und Aktivkohle filtriert, konzentriert, und man erhielt 380 mg (2.24 mmol, 86%) der fast reinen Titelverbindung.

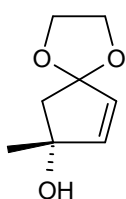


III.2.2.2.2. Darstellung von 8-Methyl-1,4-dioxaspiro[4.4]non-6-en-8-ol (**221**)

Darstellung von (*R*)-8-Methyl-1,4-dioxaspiro[4.4]non-6-en-8-ol (**221**) bei unterschiedlichen Reaktionstemperaturen AAV5: Eine Suspension von $[\text{Rh}(\text{cod})\text{OMe}]_2$ (7.2 mg, 15 μmol) und (*S*)-BINAP (24.0 mg, 36.5 μmol) in THF (6 mL) wurde bei RT für 0.5 h gerührt. Die klare Reaktionslösung wurde dann mit AlMe_3 (0.6 mL, 1.3 mmol, 2.0 M in Hexan) und 1,4-Dioxaspiro[4.4]non-6-en-8-on (**218**, 82 mg, 0.60 mmol) versetzt, auf die angegebene Temperatur eingestellt und für die angegebene Zeit gerührt. Anschließend gab man auf eine gesättigte wässrige NH_4Cl -Lösung (20 mL) und extrahierte nach Phasentrennung die wässrige Phase mit Et_2O (5 × 30 mL). Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde dann mittels NMR-Spektroskopie untersucht.

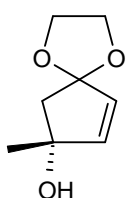


Darstellung von (R)-8-Methyl-1,4-dioxaspiro[4.4]oct-6-en-8-ol (221) in unterschiedlichen



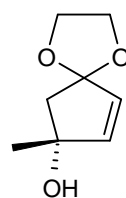
Lösungsmitteln AAV5: [Rh(cod)OMe]₂ (7.2 mg, 15 μmol) und (*S*)-BINAP (24.0 mg, 36.5 μmol) wurden im entsprechenden Lösungsmittel bei RT für 0.5 h gerührt. Die klare Reaktionslösung wurde dann mit AlMe₃ (0.9 mL, 1.7 mmol, 2.0 M in Hexan) und 1,4-Dioxaspiro[4.4]non-6-en-8-on (**218**, 82 mg, 0.60 mmol) versetzt, je nach Ansatz auf 25-85 °C erwärmt und für die angegebene Zeit gerührt. Anschließend gab man auf eine gesättigte wässrige NH₄Cl-Lösung (20 mL) und extrahierte nach Phasentrennung die wässrige Phase mit Et₂O (5 × 30 mL). Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde dann mittels NMR-Spektroskopie untersucht.

Darstellung von (R)-8-Methyl-1,4-dioxaspiro[4.4]oct-6-en-8-ol (221) mit unterschiedlichen



Katalysatorkonzentrationen AAV6: Die entsprechende Menge an [Rh(cod)OMe]₂ wurde mit (*S*)-BINAP (24.0 mg, 36.5 μmol) in Dioxan bei RT für 0.5 h gerührt. Die klare Reaktionslösung wurde dann mit AlMe₃ (0.9 mL, 1.7 mmol, 2.0 M in Hexan) und 1,4-Dioxaspiro[4.4]non-6-en-8-on (**218**, 82 mg, 0.60 mmol) versetzt, auf 85 °C erwärmt und für die angegebene Zeit gerührt. Anschließend gab man auf eine gesättigte wässrige NH₄Cl-Lösung (20 mL) und extrahierte nach Phasentrennung die wässrige Phase mit Et₂O (5 × 30 mL). Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde dann mittels NMR-Spektroskopie untersucht.

Darstellung von (R)-8-Methyl-1,4-dioxaspiro[4.4]oct-6-en-8-ol (221): Eine Suspension von



[Rh(cod)OMe]₂ (7.2 mg, 15 μmol) und (*S*)-BINAP (24.0 mg, 36.5 μmol) wurde in Dioxan bei RT für 0.5 h gerührt. Die klare Reaktionslösung wurde dann mit AlMe₃ (0.85 mL, 1.7 mmol, 2.0 M in Hexan) und 1,4-Dioxaspiro[4.4]non-6-en-8-on (**218**, 82 mg, 0.58 mmol) versetzt, auf 85 °C erwärmt und für 4 h gerührt.

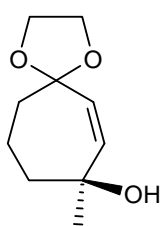
Anschließend gab man auf eine gesättigte wässrige NH₄Cl-Lösung (20 mL) und extrahierte nach Phasentrennung die wässrige Phase mit Et₂O (5 × 30 mL). Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde aufgrund von Problemen bei der Aufreinigung direkt in der folgenden Reaktion eingesetzt. – ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.31 (s, 3 H, CH₃), 2.13 (³J_{AB} = 14.1

Hz, 1 H, 9-H), 2.21 ($^3J_{AB} = 14.1$ Hz, 1 H, 9-H), 3.94 (sb, 4 H, 2(3)-H), 5.71 (d, $^3J_{H,H} = 5.6$ Hz, 1 H, 6-H), 5.98 (d, $^3J_{H,H} = 5.6$ Hz, 1 H, 7-H). – ^{13}C NMR (75.6 MHz, CDCl_3 , zusätzlich APT): $\delta = 27.4$ (+, CH_3), 51.3 (–, C-9), 64.8 (–, 2 C, C-2(3)), 79.5 (–, C-8), 117.7 (–, C-5), 131.3 (+, C-7), 143.3 (+, C-6).

Darstellung von 8-Methyl-1,4-dioxaspiro[4.4]non-6-en-8-ol (221): Eine Lösung von 1,4-Dioxaspiro[4.4]non-6-en-8-on (**218**, 200 mg, 1.43 mmol) in Et_2O (10 mL) wurde unter Stickstoffatmosphäre bei 0 °C mit Methyllithium (1.8 mL, 2.9 mmol, 1.6 M in Et_2O) versetzt und für 2 h gerührt. Anschließend gab man auf eine gesättigte wässrige NH_4Cl -Lösung (10 mL) und extrahierte nach Phasentrennung die wässrige Phase mit Diethylether (5×10 mL). Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde über Celite und Aktivkohle filtriert, konzentriert, und man erhielt 138 mg der fast reinen Titelverbindung. Der Versuch einer Aufreinigung mittels Säulenchromatographie führte zur teilweisen Entschützung des Acetals bzw. zur Zersetzung, so dass das Rohprodukt direkt in der folgenden Reaktion weiterverwendet wurde.

III.2.2.2.3. Darstellung von (S)-8-Methyl-1,4-dioxaspiro[4.6]undec-6-en-8-ol (229)

Allgemeine Arbeitsvorschrift für den Versuch der Darstellung von (S)-8-Methyl-1,4-dioxaspiro[4.4]undec-6-en-8-ol AAV6 (229): Eine Suspension von $[\text{Rh}(\text{cod})\text{OMe}]_2$ (6.2 mg, 12 μmol) und (R)-BINAP (20 mg, 30 μmol) in dem entsprechenden Lösungsmittel (5 mL) wurde bei RT für 0.5 h gerührt. Die klare Reaktionslösung wurde dann mit AlMe_3 (0.6 mL, 1.1 mmol, 2.0 M in Hexan) und 1,4-Dioxaspiro[4.6]undec-6-en-8-on (**225**, 84 mg, 0.50 mmol) versetzt, auf die angegebene Temperatur eingestellt und für die angegebene Zeit gerührt. Anschließend gab man auf eine gesättigte wässrige NH_4Cl -Lösung (20 mL) und extrahierte nach Phasentrennung die wässrige Phase mit Et_2O (5×30 mL). Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das NMR-Spektrum des Rohproduktes zeigte bei keiner Variante die Titelverbindung auf.

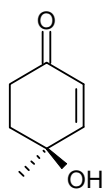


III.2.2.3. Entschützung der Ketal-Funktion und Schützung der Hydroxy-Funktion

III.2.2.3.1. Hydrolyse zum Keton

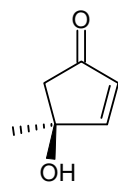
Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Hydrolyse zum Keton AAV1: In einem 50 mL-Einhalskolben wurde das entsprechende Acetal-geschützte Enon in Aceton (20 mL) vorgelegt und mit Pyridinium-*p*-toluolsulfonat (PPTS) versetzt. Das Gemisch wurde für 12 h bei 40 °C gerührt und anschließend im Vakuum konzentriert. Die Aufreinigung erfolgte durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Et₂O/Pentan 4:1).

Darstellung von (*S*)-4-Hydroxy-4-methylcyclohex-2-enon (**191**): Nach AAV1 wurde 8-



Methyl-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-6-en-8-ol (**202**, 30 mg, 0.16 mmol) in Aceton (10 mL) mit PPTS (30 mg, 0.10 mmol) umgesetzt. Nach Aufreinigung mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (Et₂O/Pentan 3:1) erhielt man 21 mg (90%) der Titelverbindung als klares Öl. $R_f = 0.18$. – ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 1.39 (s, 3 H, CH₃), 2.02-2.12 (m, 2 H, 5-H), 2.14 (s_b, 1 H, OH), 2.28-2.41 (m, 1 H, 6-H), 2.50-2.61 (m, 1 H, 6-H), 5.81 (d, ³J_{H,H} = 10.2 Hz, 1 H, 3-H), 6.70 (d, ³J_{H,H} = 10.2 Hz, 1 H, 2-H). – ¹³C NMR (75.6 MHz, CDCl₃, zusätzlich APT): δ = 27.2 (+, CH₃), 34.8 (–, C-5), 37.3 (–, C-6), 68.5 (–, C-4), 128.1 (+, C-3), 154.6 (+, C-2), 199.1 (–, C-1). Weitere Analytik siehe ^[122].

Darstellung von (*S*)-4-Hydroxy-4-methylcyclopent-2-enon (**222**): Nach AAV1 wurde 8-

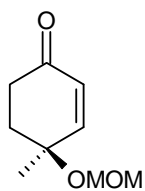


Methyl-1,4-dioxaspiro[4.4]oct-6-en-8-ol (**221**, 50 mg, 0.29 mmol) in Aceton (20 mL) mit PPTS (20 mg, 0.10 mmol) umgesetzt. Nach Aufreinigung mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (Et₂O/Pentan 4:1) erhielt man 35 mg (98%) der Titelverbindung als klares Öl, $R_f = 0.38$ (Et₂O). Die physikalischen und spektroskopischen Daten entsprechen den in der Literatur berichteten. ^[123]

III.2.2.3.2. Schützung der Hydroxyfunktion mit Methoxymethylchlorid (MOMCl)

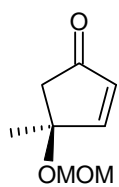
Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Schützung der Hydroxyfunktion mit MOMCl AAV2: Es wurde das entsprechende Hydroxyenon (1.0 mmol) in CH₂Cl₂ (10 mL) gelöst und Diisopropylethylamin (7.6 mmol) und MOMCl (5.7 mmol) zugegeben. Man rührte für 48 h bei RT, gab dann auf wässrige HCl-Lösung (20 mL, 10%), trennte die Phasen und extrahierte die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ (3 x 20 mL). Dann trocknete man die organischen Phasen über Na₂SO₄ und konzentrierte sie im Vakuum. Die Aufreinigung erfolgte mittels Säulenchromatographie an Kieselgel mit dem Eluenten (Et₂O/Pentan 1:2).

Darstellung von 4-Methoxymethoxy-4-methylcyclohex-2-enon (216): Nach AAV2 wurde (S)-



4-Hydroxy-4-methylcyclohex-2-enon (**191**, 130 mg, 1.03 mmol) mit Diisopropylethylamin (DIPEA) (1.35 mL, 7.60 mmol) und MOMCl (0.42 mL, 5.7 mmol) umgesetzt. Nach Aufreinigung mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (Et₂O/Pentan 1:2) erhielt man 125 mg (0.73 mmol, 77%) der Titelverbindung als klares Öl. $R_f = 0.65$ (Et₂O). – ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.46$ (s, 3 H, CH₃), 2.97-2.10 (m, 1 H, 6-H), 2.27-2.47 (m, 2 H, 5(6)-H), 2.58-2.72 (m, 1 H, 5-H), 3.37 (s, 3 H, OCH₃), 4.74 ($J_{AB} = 7.5$ Hz, 1 H, OCH₂O), 4.80 ($J_{AB} = 7.5$ Hz, 1 H, OCH₂O), 5.95 (d, $^3J_{H,H} = 10.3$ Hz, 1 H, 3-H), 6.84 (d, $^3J_{H,H} = 10.3$ Hz, 1 H, 2-H). – ¹³C NMR (75.6 MHz, CDCl₃, zusätzlich APT): $\delta = 24.8$ (+, CH₃), 34.7 (–, C-5), 35.2 (–, C-6), 55.4 (+, OCH₃), 73.3 (–, C-4), 91.7 (–, OCH₂O) 129.1 (+, C-3), 153.2 (+, C-2), 198.9 (–, C-1).

Darstellung von 4-Methoxymethoxy-4-methylcyclopent-2-enon (223): Nach AAV2 wurde 4-



Hydroxy-4-methylcyclopent-2-enon (**222**, 140 mg, 1.25 mmol) mit Diisopropylethylamin (1.71 mL, 10.0 mmol) und MOMCl (0.55 mL, 7.5 mmol) umgesetzt. Nach Aufreinigung mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (Et₂O/Pentan 1:2) erhielt man 95 mg (0.6 mmol, 49%) der Titelverbindung als klares Öl. $R_f = 0.51$ (Et₂O/Hexan 4:1). – ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.48$ (s, 3 H, CH₃), 2.35 ($J_{AB} = 18.6$ Hz, 1 H, 5-H), 2.69 ($J_{AB} = 18.6$ Hz, 1 H, 5-H), 3.31 (s, 3 H, OCH₃), 4.59 ($J_{AB} = 7.5$ Hz, 1 H, OCH₂O), 4.66 ($J_{AB} = 7.5$ Hz, 1 H, OCH₂O), 6.11 (d, $^3J_{H,H} = 5.6$ Hz, 1 H, 3-H), 7.45 (d, $^3J_{H,H} = 10.3$ Hz, 1 H, 2-H). – ¹³C NMR (75.6 MHz, CDCl₃, zusätzlich APT): $\delta = 25.7$

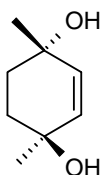
(+, CH₃), 48.0 (–, C-5), 55.2 (+, OCH₃), 81.0 (–, C-4), 91.9 (–, OCH₂O) 133.8 (+, C-3), 165.7 (+, C-2), 206.3 (–, C-1).

III.2.2.4. Zweite Rhodium-katalysierte 1,2-Addition

III.2.2.4.1 Darstellung von 4-Hydroxy-1,4-dimethylcyclohex-2-enol (**212**)

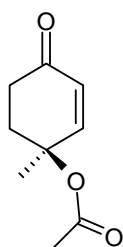
Probennahme für die Untersuchung der zweiten 1,2-Addition von Trimethylaluminium AAVI:
Zu den angegebenen Zeiten wurden mittels einer 1-mL-Einwegspritze Proben aus dem Reaktionsgemisch genommen und auf eine gesättigte wässrige NH₄Cl-Lösung (5 mL) gegeben. Nach Trennung der Phasen wurde die wässrige Phase anschließend mit Et₂O (2 x 5 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum konzentriert. Die Probe wurde dann mittels NMR-Spektroskopie untersucht.

*Versuch der Darstellung von (1S,4S)-4-Hydroxy-1,4-dimethylcyclohex-2-enol (**212**):* Eine Suspension von [Rh(cod)OMe]₂ (3 mg, 7 μmol) und (*R*)-BINAP (11 mg, 16 μmol) in THF (6 mL) wurde bei RT für 0.5 h gerührt. Die klare Reaktionslösung wurde dann mit AlMe₃ (0.5 mL, 1.0 mmol) und (*S*)-4-Hydroxy-4-methylcyclohex-2-enon (**191**, 34 mg, 0.25 mmol) versetzt, auf 60 °C erwärmt und für 2 h gerührt. Anschließend gab man auf eine gesättigte wässrige NH₄Cl-Lösung (10 mL) und extrahierte nach Phasentrennung die wässrige Phase mit Et₂O (3 × 20 mL). Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die Analyse mittels NMR-Spektroskopie zeigte ein komplexes Produktgemisch.



III.2.2.4.2. Darstellung von Essigsäure-4-hydroxy-1,4-dimethylcyclohex-2-enylester (**215**)

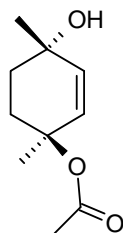
*Darstellung von Essigsäure-1-methyl-4-oxocyclohex-2-enylester (**214**):* Zu einer Lösung aus



(*S*)-4-Hydroxy-4-methylcyclohex-2-enon (**191**, 34 mg, 0.25 mmol) in CH₂Cl₂ (3 mL) wurden unter Stickstoffatmosphäre Triethylamin (0.20 mL, 1.4 mmol), *N,N*-Dimethylaminopyridin (DMAP) (31 mg, 0.26 mmol) und Acetylchlorid (0.1 mL, 1 mmol) gegeben und bei RT für 12 h gerührt. Danach wurde mit Et₂O (5 mL)

verdünnt, die Lösung mit Wasser (10 mL) gewaschen und die wässrige Phase mit Et₂O (2 x 5 mL) extrahiert. Die vereinigten etherischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum konzentriert. Es wurden 57 mg an Rohprodukt erhalten, welches mittels Säulenchromatographie an desaktiviertem Kieselgel (Pentan/Et₂O 3:1) aufgereinigt wurde und man erhielt 50 mg (91%) der reinen Titelverbindung, $R_f = 0.30$. – ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 1.63 (s, 3 H, CH₃) 2.01 (s, 3 H, COCH₃), 2.05-2.16 (m, 1 H, 5-H), 3.37-2.51 (m, 2 H, 5(6)-H), 2.60-2.72 (m, 1 H, 6-H), 5.90 (d, ³J_{H,H} = 9.8 Hz, 1 H, 3-H), 7.14 (d, ³J_{H,H} = 9.8 Hz, 1 H, 2-H). – ¹³C NMR (75.6 MHz, CDCl₃): δ = 21.7 (CH₃), 34.0 (C-5), 34.9 (C-6), 65.8 (C-4), 128.4 (C-3), 151.0 (C-2), 170.1 (OCO), 198.3 (C-1).

*Versuch der Darstellung von Essigsäure-4-hydroxy-1,4-dimethylcyclohex-2-enylester (**215**):*



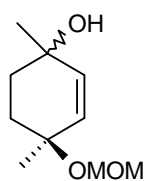
Eine Suspension von [Rh(cod)OMe]₂ (3 mg, 7 μmol) und (*R*)-BINAP (11 mg, 16 μmol) in THF (6 mL) wurde bei RT für 0.5 h gerührt. Die klare Reaktionslösung wurde dann mit AlMe₃ (0.35 mL, 0.7 mmol) und Essigsäure-1-methyl-4-oxocyclohex-2-enylester (**214**, 34 mg, 0.24 mmol) versetzt, auf 60 °C erwärmt und für 2 h gerührt. Anschließend gab man auf eine gesättigte wässrige NH₄Cl-

Lösung (10 mL) und extrahierte nach Phasentrennung die wässrige Phase mit Et₂O (3 x 20 mL). Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die Analyse mittels NMR-Spektroskopie zeigte ein komplexes Produktgemisch.

III.2.2.4.3. Darstellung von 4-Methoxymethoxy-1,4-dimethylcyclohex-2-enol (**217**)

Allgemeine Arbeitsvorschrift für die zweite 1,2-Addition von Trimethylaluminium AAV2: Eine Suspension von $[\text{Rh}(\text{cod})\text{OMe}]_2$ (3.1 mg, 6.2 μmol) und (*R*)-BINAP (9.9 mg, 15 μmol) in THF oder Dioxan (5 mL) wurde bei RT für 0.5 h gerührt. Die klare Reaktionslösung wurde dann mit AlMe_3 (0.15 mL, 0.30 mmol, 2.00 M in Hexan) und dem entsprechenden MOM-geschützten Enon (0.1 mmol) versetzt, auf die angegebene Temperatur erwärmt und für die angegebene Zeit gerührt. Anschließend gab man auf eine gesättigte wässrige NH_4Cl -Lösung (20 mL) und extrahierte nach Phasentrennung die wässrige Phase mit Diethylether (5×10 mL). Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die Aufreinigung erfolgte mittels Säulenchromatographie an Kieselgel mit dem Eluenten (Et_2O /Pentan 1:1).

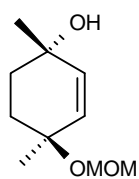
Allgemeine Arbeitsvorschrift für Darstellung von Diastereomergemischen von 4-



Methoxymethoxy-1,4-dimethylcyclohex-2-enol (217) mit (R)- oder (S)-BINAP

AAV3: Eine Suspension von $[\text{Rh}(\text{cod})\text{OMe}]_2$ (3.1 mg, 6.2 μmol) und dem entsprechenden BINAP-Enantiomer oder racemischem BINAP (9.9 mg, 15 μmol) in THF (5 mL) wurde bei RT für 0.5 h gerührt. Die klare Reaktionslösung wurde dann mit AlMe_3 (0.15 mL, 0.30 mmol, 2.00 M in Hexan) und (*R*)- oder (*S*)-4-Methoxymethoxy-4-methylcyclohex-2-enon (**216**, 20 mg, 0.1 mmol) versetzt, auf 50 °C erwärmt und für die angegebene Zeit gerührt. Anschließend gab man auf eine gesättigte wässrige NH_4Cl -Lösung (20 mL) und extrahierte nach Phasentrennung die wässrige Phase mit Diethylether (5×10 mL). Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die Aufreinigung erfolgte mittels Säulenchromatographie an Kieselgel mit dem Eluenten (Et_2O /Pentan 1:1).

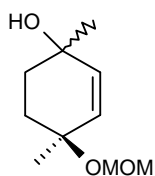
Darstellung von (1S,4S)-4-Methoxymethoxy-1,4-dimethylcyclohex-2-enol (217): Nach AAV2



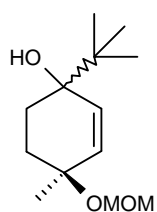
wurde eine Suspension von $[\text{Rh}(\text{cod})\text{OMe}]_2$ (3.1 mg, 6.2 μmol) und (*R*)-BINAP (9.9 mg, 15 μmol) in THF (5 mL) bei RT für 0.5 h gerührt. Die klare Reaktionslösung wurde dann mit AlMe_3 (0.15 mL, 0.30 mmol, 2.00 M in Hexan) und (*S*)-4-Methoxymethoxy-4-methylcyclohex-2-enon (**216**, 20 mg, 0.1 mmol) versetzt, auf 50 °C erwärmt und 1 h gerührt. Das Rohprodukt wurde mittels

Säulenchromatographie an Kieselgel (Et₂O/Pentan 1:1) gereinigt. Man erhielt 15 mg (0.1 mmol, 67%) der Titelverbindung als Hauptdiastereomer. Der Diastereomerenüberschuss wurde über die Integrale im ¹H- und ¹³C-Spektrum bestimmt, 90% *de*. **(1*S*,4*S*)-Hauptdiastereomer:** *R*_f = 0.30. – ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.32 (s, 3 H, CH₃) 1.33 (s, 3 H, CH₃), 1.56-2.15 (m, 4 H, 5(6)-H), 3.35 (s, 3 H, OCH₃), 4.69 (2 H, OCH₂O), 5.63 (*J*_{AB} = 10.1 Hz, 1 H, 3-H), 5.72 (*J*_{AB} = 10.1 Hz, 1 H, 2-H). – ¹³C NMR (75.6 MHz, CDCl₃, zusätzlich APT): δ = 26.9 (+, CH₃ an C-1), 28.9 (+, CH₃ an C-4), 33.1 (–, C-5), 34.9 (–, C-6), 55.1 (+, OCH₃), 68.0 (–, C-1), 73.5 (–, C-4), 91.7 (–, OCH₂O) 132.4 (+, C-3), 136.0 (+, C-2). **(1*S*,4*R*)-Minderdiastereomer:** *R*_f = 0.35. – ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 1.26 (s, 3 H, CH₃), 1.28 (s, 3 H, CH₃), 1.55-2.15 (m, 4 H, 5(6)-H), 3.37 (s, 3 H, OCH₃), 4.73 (m_c, 2 H, OCH₂O), 5.61 (*J*_{AB} = 10.1 Hz, 1 H, 3-H), 5.72 (*J*_{AB} = 10.1 Hz, 1 H, 2-H). – ¹³C NMR (75.6 MHz, CDCl₃, zusätzlich APT): δ = 26.5 (+, CH₃ an C-1), 28.4 (+, CH₃ an C-4), 33.8 (–, C-5), 35.2 (–, C-6), 55.2 (+, OCH₃), 67.9 (–, C-1), 74.0 (–, C-4), 91.7 (–, OCH₂O), 132.8 (+, C-3), 136.1 (+, C-2).

Darstellung von 4-Methoxymethoxy-1,4-dimethylcyclohex-2-enol (217): Nach AAV2 wurde 4-Methoxymethoxy-4-methylcyclohex-2-enon (**216**, 20 mg, 0.12 mmol) in Et₂O (10 mL) gelöst und mit Methyllithium (0.15 mL, 0.20 mmol, 1.6 M in Et₂O) umgesetzt. Man erhielt die Titelverbindung als Diastereomerenmisch mit dem (*1*R*,4*S**)-Diastereomer als Hauptisomer. Der Diastereomerenüberschuss wurde über die Integrale im ¹H- und ¹³C-Spektrum bestimmt, 14% *de*. Nach Säulenchromatographie an Kieselgel mit dem Eluenten (Et₂O/Hexan 1:1) erhielt man 9 mg (41%) des Hauptisomers (*R*_f = 0.34) und 5 mg (23%) des Minderisomers (*R*_f = 0.42).



Darstellung von 1-tert-Butyl-4-methoxymethoxy-4-methylcyclohex-2-enol (226): 4-Methoxymethoxy-4-methylcyclohex-2-enon (**216**, 25 mg, 0.15 mmol) wurde unter Stickstoffatmosphäre bei 0 °C in THF (10 mL) gelöst und mit *tert*-Butyllithium (0.18 mL, 0.30 mmol, 1.65 M in Hexan) für 2 h umgesetzt. Anschließend wurde auf eine gesättigte wässrige NH₄Cl-Lösung (10 mL) gegeben und nach Phasentrennung die wässrige Phase mit Et₂O (5 × 10 mL)

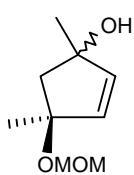


extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Man erhielt sowohl die Titelverbindung (55%) als Diastereomergemisch mit dem (*1R,4S*)-Diastereomer als Hauptisomer, als auch 1,4-Addukt (45%). Der Diastereomerenüberschuss und die Anteile von 1,2- bzw. 1,4-Addukt wurden über die Integrale im ^1H - und ^{13}C -Spektrum des Rohprodukts bestimmt, 30% *de*. Aufgrund der geringen Mengen und der Mehrzahl an Produkten erfolgte keine Aufreinigung.

– (*1S,4S*)-Hauptdiastereomer: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 0.94 (s, 9 H, *tert*-Butyl), 1.04 (s_b , 1 H, OH), 1.26 (s, 3 H, CH_3), 1.61-2.55 (m, 4 H, 5(6)-H), 3.37 (s, 3 H, OMe), 4.61-4.81 (m, 2 H, OCH_2O), 5.75 ($J_{\text{AB}} = 10.6$ Hz, $^4J_{\text{H,H}} = 1.5$ Hz, 1 H, 2-H), 5.86 ($J_{\text{AB}} = 10.6$ Hz, $^4J_{\text{H,H}} = 1.5$ Hz, 1 H, 2-H).

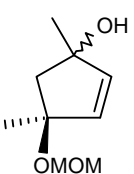
– (*1S,4S*)-Minderdiastereomer: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 0.96 (s, 9 H, *tert*-Butyl), 1.11 (s_b , 1 H, OH), 1.32 (s, 3 H, CH_3), 1.61-2.55 (m, 4 H, 5(6)-H), 3.35 (s, 3 H, OMe), 4.61-4.81 (m, 2 H, OCH_2O), 5.80 ($J_{\text{AB}} = 10.6$ Hz, $^4J_{\text{H,H}} = 1.5$ Hz, 1 H, 2-H), 5.96 ($J_{\text{AB}} = 10.6$ Hz, $^4J_{\text{H,H}} = 1.5$ Hz, 1 H, 2-H).

Allgemeine Darstellung von 4-Methoxymethoxy-1,4-dimethylcyclopent-2-enol (**224**) in



verschiedenen Lösungsmitteln **AAV4**: Eine Suspension von $[\text{Rh}(\text{cod})\text{OMe}]_2$ (7.2 mg, 14 μmol) und (*S*)-BINAP (24.1 mg, 36.5 μmol) in THF oder Dioxan (5 mL) wurde bei RT für 0.5 h gerührt. Die klare Reaktionslösung wurde dann mit AlMe_3 (0.60 mL, 1.3 mmol, 2.0 M in Hexan) und 4-Methoxymethoxy-4-methylcyclopent-2-enon (**223**, 81 mg, 0.6 mmol) versetzt, auf die angegebene Temperatur erwärmt und für die angegebene Zeit gerührt. Anschließend gab man auf eine gesättigte wässrige NH_4Cl -Lösung (20 mL) und extrahierte nach Phasentrennung die wässrige Phase mit Diethylether (5×10 mL). Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die Aufreinigung erfolgte mittels Säulenchromatographie an Kieselgel mit dem Eluenten (Et_2O /Pentan 1:1).

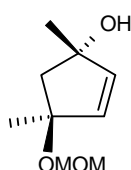
Allgemeine Darstellung von 4-Methoxymethoxy-1,4-dimethylcyclopent-2-enol (**224**) bei



verschiedenen Temperaturen **AAV5**: Eine Suspension von $[\text{Rh}(\text{cod})\text{OMe}]_2$ (7.2 mg, 14 μmol) und (*S*)-BINAP (24.1 mg, 36.5 μmol) in Dioxan (5 mL) wurde bei RT für 0.5 h gerührt. Die klare Reaktionslösung wurde dann mit AlMe_3 (0.60 mL, 1.3 mmol, 2.0 M in Hexan) und 4-Methoxymethoxy-4-methylcyclopent-2-enon (81 mg, 0.6 mmol, **223**) versetzt, auf die angegebene Temperatur erwärmt und für die

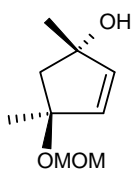
angegebene Zeit gerührt. Anschließend gab man auf eine gesättigte wässrige NH₄Cl-Lösung (20 mL) und extrahierte nach Phasentrennung die wässrige Phase mit Et₂O (5 × 10 mL). Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die Aufreinigung erfolgte mittels Säulenchromatographie an Kieselgel mit dem Eluenten (Et₂O/Pentan 1:1).

Darstellung von (*1S,4S*)-4-Methoxymethoxy-1,4-dimethylcyclopent-2-enol (**224**): Nach AAV2



wurde eine Suspension von [Rh(cod)OMe]₂ (2.2 mg, 4.7 μmol) und (*R*)-BINAP (7.8 mg, 12 μmol) in Dioxan (5 mL) bei RT für 0.5 h gerührt. Die klare Reaktionslösung wurde dann mit AlMe₃ (0.25 mL, 0.5 mmol, 2.0 M in Hexan) und (*S*)-4-Methoxymethoxy-4-methylcyclopent-2-enon (**223**, 30 mg, 0.2 mmol) versetzt, auf 100 °C erwärmt und für 5 h gerührt. Man erhielt die Titelverbindung als Hauptisomer. Der Diastereomerenüberschuss wurde über die Integrale im ¹H- und ¹³C-Spektrum bestimmt, > 90% *de*. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (Et₂O/Pentan 1:1) gereinigt und man erhielt 25 mg (78%) der Titelverbindung, das (*1S,4R*)-Isomer wurde nicht isoliert, *R_f* = 0.32. (***1S,4S***)-Hauptdiastereomer: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.45 (s, 3 H, CH₃), 1.46 (s, 3 H, CH₃), 1.96 (*J*_{AB} = 14.2 Hz, 1 H, 5-H), 2.26 (*J*_{AB} = 14.2 Hz, 1 H, 6-H), 3.33 (s, 3 H, OCH₃), 4.62 (*J*_{AB} = 7.3 Hz, 1 H, OCH₂O), 4.67 (*J*_{AB} = 7.3 Hz, 1 H, OCH₂O), 5.80 (s, 2 H, 2(3)-H). – ¹³C NMR (75.6 MHz, CDCl₃, zusätzlich APT): δ = 27.3 (+, CH₃), 28.5 (+, CH₃), 53.4 (–, C-5), 55.1 (+, OCH₃), 82.0 (–, C-1), 87.6 (–, C-4), 91.9 (–, OCH₂O) 137.4 (+, C-3), 139.7 (+, C-2). (***1S,4R***)-Minderdiastereomer: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.35 (s, 3 H, CH₃), 1.38 (s, 3 H, CH₃), 1.95 (*J*_{AB} = 15.0 Hz, 1 H, 5-H), 2.21 (*J*_{AB} = 15.0 Hz, 1 H, 5-H), 3.39 (s, 3 H, OCH₃), 4.56 (*J*_{AB} = 7.7 Hz, 1 H, OCH₂O), 4.95 (*J*_{AB} = 7.7 Hz, 1 H, OCH₂O), 5.57 (*J*_{AB} = 5.6 Hz, 1 H, 3-H), 5.89 (*J*_{AB} = 5.6 Hz, 1 H, 2-H) – ¹³C NMR (75.6 MHz, CDCl₃, zusätzlich APT): δ = 27.4 (+, CH₃), 27.7 (+, CH₃), 52.9 (–, C-5), 54.9 (+, OCH₃), 81.1 (–, C-1), 87.1 (–, C-4), 91.8 (–, OCH₂O) 134.5 (+, C-3), 143.0 (+, C-2).

Darstellung von 4-Methoxymethoxy-1,4-dimethylcyclopent-2-enol (224): Nach AAV2 wurde



4-Methoxymethoxy-4-methylcyclopent-2-enon (**223**, 25 mg, 0.16 mmol) in Et₂O (10 mL) gelöst und mit Methyllithium (1.25 mL, 0.20 mmol, 1.6 M in Et₂O) umgesetzt. Man erhielt die Titelverbindung als Diastereomerenmischung, 5% *de*.

Der Diastereomerenüberschuss wurde anhand der Integrale im ¹H- und ¹³C-Spektrum bestimmt.

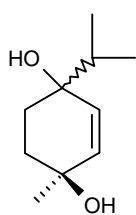
III.2.3. 1,2-Additionen von Lithiumorganyle an 4-Hydroxy-4-methylcyclohex-2-enon (**191**)

Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Addition von Lithiumorganyle an 191 AAVI: Eine Lösung von 4-Hydroxy-4-methylcyclohex-2-enon (**191**, 0.15 mmol) in Et₂O oder THF (7 mL) in einem 10-mL-Schlenkkolben wurde unter Stickstoffatmosphäre bei 0 °C mit dem entsprechenden Lithiumorganyl (0.30 mmol) versetzt und für 2 h gerührt. Anschließend gab man auf eine gesättigte wässrige NH₄Cl-Lösung (10 mL) und extrahierte nach Phasentrennung die wässrige Phase mit Et₂O (5 × 10 mL). Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt.

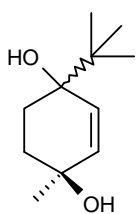
Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Darstellung von Isopropyllithium mit Lithiumdraht AAV2: Das entsprechende Isopropylhalogenid (0.1 mmol) wurde unter Schutzgas in Hexan (70 mL) gelöst und kleingeraspelter Lithiumdraht (mind. 0.2 mmol) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde für 8 h unter Rückfluss gerührt und anschließend der Titer der Suspension mittels *N*-Pivaloyl-*o*-toluidin-Indikator bestimmt.

Darstellung von Isopropyllithium: Mit Natrium (3%) aktiviertes Lithiumpulver (0.880 g, 127 mmol) wurde unter Stickstoffatmosphäre in Hexan (40 mL) vorgelegt und 2-Chlorpropan (7.8 mL, 85 mmol) bei RT langsam zugetropft. Nach dem Zutropfen wurde für 30 min unter Rückfluss gerührt und anschließend mittels *N*-Pivaloyl-*o*-toluidin-Indikator der Titer der Lösung bestimmt (1.0 M).

Darstellung von *p*-Menthen-1,4-diol (196): Nach AAV1 wurde 4-Hydroxy-4-methylcyclohex-2-enon (**191**, 20 mg, 0.16 mmol) in Et₂O (7 mL) gelöst und mit Isopropyllithium (0.3 mL, 0.3 mmol, 1.0 M in Hexan) umgesetzt. Man erhielt die Titelverbindung als Diastereomerenmisch mit dem (*1R,4S*)-Diastereomer als Hauptisomer. Der Diastereomerenüberschuss wurde über die Integrale im ¹H- und ¹³C-Spektrum bestimmt. 58% *de*, die Zuordnung erfolgte über den Vergleich mit in der Literatur bekannten Beispielen. Eine Aufreinigung wurde aufgrund des „unerwünschten“ Hauptproduktes und der geringen Ansatzgröße nicht durchgeführt. Die physikalischen und spektroskopischen Daten entsprechen den in der Literatur berichteten.^[84, 94]



Darstellung von 1-*tert*-Butyl-4-methylcyclohex-2-en-1,4-diol (213): Nach AAV1 wurde 4-Hydroxy-4-methylcyclohex-2-enon (**191**, 20 mg, 0.16 mmol) in Et₂O (10 mL) gelöst und mit *tert*-Butyllithium (0.20 mL, 0.33 mmol 1.65 M in Hexan) umgesetzt. Es wurden 30 mg eines Rohprodukts erhalten, welches die Titelverbindung als Diastereomerenmisch mit dem (*1R,4S*)-Diastereomer als Hauptisomer enthält. Eine Aufreinigung erfolgte nicht. Der Diastereomerenüberschuss wurde über die Integrale im ¹H- und ¹³C-Spektrum bestimmt, 72% *de*. – (***1S,4S***)-Hauptdiastereomer: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 0.93 (s, 9 H, *tert*-Butyl), 1.04 (s_b, 1 H, OH), 1.22 (s, 3 H, CH₃), 1.61-2.05 (m, 4 H, 5(6)-H), 5.72 (s, 2 H, 2(3)-H). – ¹³C NMR (75.6 MHz, CDCl₃): δ = 24.8 (*tert*-Butyl), 26.3 (CH₃), 29.0 (C-6), 35.1 (C-5), 36.9 (*tert*-Butyl), 69.5 (C-1), 73.0 (C-4), 128.7 (C-2), 138.4 (C-3). – (***1S,4S***)-Minderdiastereomer: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 0.96 (s, 9 H, *tert*-Butyl) 1.05 (s_b, 1 H, OH), 1.31 (s, 3 H, CH₃), 1.61-2.05 (m, 4 H, 5(6)-H), 5.66-5.90 (m, 2 H, 2(3)-H). – ¹³C NMR (75.6 MHz, CDCl₃): δ = 24.9 (*tert*-Butyl), 26.5 (CH₃), 29.7 (C-6), 33.5 (C-5), 38.0 (*tert*-Butyl), 69.5 (C-1), 73.0 (C-4), 131.0 (C-2), 136.0 (C-3).



D. Abkürzungsverzeichnis

acac = Acetylacetonat

BINAP = 2,2'-Binaphtyldiphenyldiphosphin

BINOL = 2,2'-Binaphtyldiol oder 2,2'-Binaphthol

COD = Cyclooctadien

Cp* = Pentamethylcyclopentadienyl

C₅Me₅ = Pentamethylcyclopentadienyl

dba = Dibenzylidenaceton

DIOP = *O*-Isopropyliden-2,3-dihydroxy-1,4-bis(diphenylphosphino)butan

DIPAMP = (1*R*,2*R*)-Bis[(2-methoxyphenyl)phenylphosphino]ethan

Diphos = 1,2-Bis(diphenylphosphino)ethan

DMAP = 4-Dimethylaminopyridin

dppe = 1,2-Bis(diphenylphosphino)ethan

dppf = 1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocen

dppp = 1,3-Bis(diphenylphosphino)propan

en = Ethylendiamin

MTBE = *tert*-Butylmethylether

OAc = Acetat

*O*tBu = *tert*-Butylat

OEt = Ethanolat

OMe = Methanolat

PAMP = Phenyl *o*-anisylmethylphosphin

phen = Phenanthrolin

Py = Pyridyl

salen = Bis(salicyliden)ethylendiaminato

TMEDA = Tetramethylethylendiamin

PP = Triphenylphosphan

D. Zusammenfassung

Die vorliegende Promotionsarbeit ist in zwei Teile gegliedert. Im ersten Teil sollte ein möglichst flexibler Zugang zu den aus *Streptomyces spec.* isolierten Naturstoffen Mansouramycin A-E (**13-17**) entwickelt werden, welche in Untersuchungen zuvor bereits interessante biologische Aktivitäten gezeigt hatten. Die Synthese sollte zum einen der Strukturaufklärung dienen und zum anderen für weitere biologische Tests Material in ausreichenden Mengen zur Verfügung stellen. Im zweiten Teil sollte die im Arbeitskreis entwickelte Rhodium-katalysierte 1,2-Addition von Aluminiumorganylen an Enone weitergehend untersucht werden, um so das Substratspektrum und dadurch die Anwendungsbreite zu erhöhen. Hierbei sollte das erprobte [Rh(BINAP)OMe]-System sowohl bei der Addition an Ketone als auch an En-1,4-dione eingesetzt werden. Zudem sollte nach einer ersten erfolgreichen Addition an Letztere selektiv der Naturstoff (-)-(1*R*,4*S*)-1,4-Dihydroxy-*p*-menth-2-en (**194**) dargestellt werden.

Alle Mansouramycine sollten über einen gemeinsamen allgemeinen Zugang erhalten werden, welcher zunächst durch die Synthese des strukturell sehr ähnlichen Naturstoffs Caulibugulon A (**39**) entwickelt wurde. Im ersten Schritt wurde dabei, ausgehend von 2,5-Dimethoxybenzaldehyd (**83**), über eine Henry-Reaktion mit Nitromethan das entsprechende Nitroalken mit einer Ausbeute von 88% dargestellt, welches anschließend zum Amin reduziert wurde (84%-ige Ausbeute). Die Cyclisierung mit Formaldehyd über eine Pictet-Spengler-Reaktion und die darauf folgende Dehydrierung an Palladium/Kohle lieferten dann das Isochinolin-Gerüst in sehr guten und guten Ausbeuten (79% und 67%), welches mittels Oxidation durch Cer-Ammoniumnitrat in 85%-iger Ausbeute zum 1,4-Isochinolindion reagierte. Die oxidative Aminierung mit Methylamin gelang mit einer sehr guten Regioselektivität und einer Ausbeute von 84%. In einer 6-stufigen Synthese konnte **39** so mit einer Gesamtausbeute von 28% dargestellt und gleichzeitig ein flexibler Weg gefunden werden, auf welchem ein an den Positionen C-1, C-3, C-4, C-6 und C-7 variierbares 1,4-Isochinolindion-System aufgebaut werden kann.

Auf diesem Weg wurden, ausgehend von **83** und Nitroethan, die Mansouramycine A (**13**) und B (**14**) erfolgreich aufgebaut. Die Methylgruppe an C-4 bei Ersterem wurde nach erfolgter Henry-Reaktion (95%-ige Ausbeute) mittels 1,4-Addition durch Trimethylaluminium eingeführt, was in 71%-iger Ausbeute gelang.

Die weiteren Schritte bis zum Naturstoff verliefen analog zur Synthese von **39** in vergleichbar guten Ausbeuten, lediglich bei der Dehydrierung mussten teilweise geringere Ausbeuten verzeichnet werden; die Regioselektivitäten bei den oxidativen Aminierungen zu **13** und **14** differierten mit (2:1) und (10:1) stark. Letztlich gelang die Darstellung von **13** mit einer Gesamtausbeute von 6% über 7 Stufen, **14** wurde in einer 6-stufigen Synthese in 32%-iger Ausbeute dargestellt. Für die Synthese des Mansouramycins C wurde **15** an C-6 chloriert, was mit einer Ausbeute von 81% gelang. Die geplante Darstellung des Mansouramycins D (**16**), welche ausgehend von **14** durch selektive Oxidation der Methylgruppe an C-3 erfolgen sollte, konnte durch die gewählten Reaktionen nicht erfolgreich durchgeführt werden, sodass dieses über den allgemeinen Zugang neu aufgebaut werden musste. Für die Darstellung wurde 1-Nitro-2-methoxyethan verwendet, welches über den bekannten Weg mit **83** zum entsprechenden Nitroalken in 76%-iger Ausbeute umgesetzt wurde. Im Laufe der Darstellung stellte sich heraus, dass das Chinon-System für eine Oxidation des Ethers zum Ester nicht ausreichend stabil war und es dadurch bei mehreren Versuchen zur Zersetzung kam. Daher wurde diese auf vorheriger Stufe am Isochinolin-System erfolgreich durchgeführt, gefolgt von der Oxidation zum entsprechenden Isochinolindion; die Ausbeuten waren dabei mit 62% bis 88% gut bis sehr gut. Die oxidative Aminierung lieferte den Naturstoff mit einer Regioselektivität von 5:1 in 73%-iger Ausbeute. Somit konnte auch **16** mit einer Gesamtausbeute von 7% über 9 Stufen erfolgreich dargestellt werden. Im Rahmen der Darstellung des Mansouramycins E (**17**) wurde die Synthese eines entsprechenden 3-Nitromethylindol-Vorläufers angestrebt, was allerdings nicht gelang. Auch das entsprechende Amin im nächsten Schritt des allgemeinen Zugangs wurde nicht erhalten, weshalb die Synthese dieses Derivates nicht erfolgreich abgeschlossen werden konnte. Somit wurden vier der fünf geplanten Synthesen zu den Mansouramycinen A-D mit zufriedenstellenden bis sehr guten Gesamtausbeuten auf einem flexiblen Syntheseweg erfolgreich abgeschlossen, die Strukturen nachgewiesen und ausreichend Material für weitere Tests hergestellt.

Im Rahmen der Substraterweiterung bei der Rhodium-katalysierten 1,2-Addition wurden zunächst Umsetzungen von Aluminiumorganylen mit acyclischen Trifluormethylarylketonen untersucht. Hierbei musste allerdings festgestellt werden, dass bei guten Ausbeuten nur geringe Enantiomerenüberschüsse (15-23% *ee*) erzielt wurden. Fehlte wie beim Acetophenon der Elektronenzug am Alkylrest des Substrates, so wurden nur Zersetzungsprodukte erhalten, dasselbe gilt für die Umsetzung mit Benzaldehyd. Somit lieferte das Katalysatorsystems bei der Addition an acyclische Ketone nicht die gewünschten Erfolge.

Des Weiteren wurde der Einsatz bei cyclischen En-1,4-dionen untersucht. Hierfür wurde zunächst 1,4-Dioxaspiro[4.5]dec-6-en-8-on (**197**) dargestellt, welches in einer ersten katalytischen Umsetzung mit AlMe_3 , 2.5 mol-% $[\text{Rh}(\text{cod})\text{OMe}]_2$ und (*R*)-BINAP als Liganden bei 40 °C in Tetrahydrofuran den methylierten Alkohol **202** mit einem *ee* von 96% lieferte. Nach der Entschützung der Ketal-Funktion wurde das (*S*)-4-Hydroxy-4-methylcyclohex-2-enon (**191**) in 60%-iger Ausbeute über beide Stufen erhalten. Der Naturstoff (-)-(*1R,4S*)-1,4-Dihydroxy-p-menth-2-en (**194**) sollte nun durch stereoselektive Addition von Isopropyllithium dargestellt werden, die Addition führte allerdings mit einem *de* von 58% hauptsächlich zum *cis*-Produkt; auch mit anderen Lithiumorganen wurden ähnliche Selektivitäten beobachtet. Daher konnte in dieser Arbeit kein geeigneter Zugang zum gewünschten Naturstoff gefunden werden. Nach der Schützung der Hydroxy-Funktion mit Methoxymethylchlorid wurde eine zweite Addition mit demselben Katalysatorsystem durchgeführt, welche das (*1S,4S*)-4-Methoxymethoxy-1,4-dimethylcyclohex-2-enol (**217**) mit einer Ausbeute von 67% und einem *de* von > 90% lieferte. Der Einsatz von racemischem Startmaterial mit enantiomerenreinem Liganden im Rahmen einer kinetischen Racematspaltung führte bei dieser Umsetzung zu geringen Ausbeuten und moderaten Diastereomerenüberschüssen (30%). Dagegen konnte bei der Umsetzung von (*S*)-**216** mit racemischem BINAP ein *de* von 68% zu Gunsten des *trans*-Isomers von **217** beobachtet werden. Somit ließ sich das cyclische En-1,4-Diol **217** in guter Ausbeute und mit sehr guter Diastereoselektivität und dadurch ein interessanter Vorläufer oder Baustein für weitere Umsetzungen darstellen. Zur Erweiterung des Substratspektrums sollten auch die entsprechenden Cyclopentenon- und Cycloheptenonderivaten eingesetzt werden. Bei der Addition von AlMe_3 an 1,4-Dioxaspiro[4.4]non-6-en-8-on (**218**), der anschließenden Entschützung des Ketals und Schützung der Hydroxyfunktion mit MOMCl wurde so das (*S*)-4-Methoxymethoxy-4-methylcyclopent-2-enon (**223**) in 22%-iger Ausbeute erhalten. Der *ee* konnte aufgrund technischer Probleme noch nicht bestimmt werden, der hohe *de* (95%) in der folgenden zweiten katalytischen Addition von AlMe_3 zu **224**, welche mit einer Ausbeute von 78% gelang, deutet aber auf einen ähnlich hohen Enantiomerenüberschuss wie beim Cyclohexenon-Derivat **217** hin. Die katalytische Umsetzung des Cycloheptenon-Derivats **225** verlief hingegen noch nicht erfolgreich, hierbei kam es lediglich zur Zersetzung des Startmaterials.

Insgesamt wurde ein im Arbeitskreis neu entwickeltes katalytisches Verfahren zum hochselektiven Aufbau von tertiären Alkoholen auf En-1,4-dione mit hohen Enantio- und Diastereoselektivitäten erfolgreich erweitert.

E. Literaturverzeichnis

- [1] A. Zeeck, G. Bach, H. Terlau, Das medizinische Potential von Naturstoffen, *Internist* **2001**, *42*, 1422-1427.
- [2] C. Simon, W. Stille, *Antibiotika-Therapie in Klinik und Praxis*, Schattauer, Stuttgart **1985**.
- [3] A. Schatz, E. Bugie, S. Waksman, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* **1944**, *55*, 66-69.
- [4] M. Dworkin, S. Falkow, E. Rosenberg, K.-H. Schleifer, E. Stackebrandt (Hrsg.): *The Prokaryotes*, 3. Auflage, Bd. 3: *Archaea. Bacteria: Firmicutes, Actinomycetes*. Springer Verlag, New York 2006.
- [5] K. Tatsuta, S. Hosokawa, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 4707-4729.
- [6] A. Dömling, I. Ugi, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 3300-3344; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3168-3210.
- [7] G. R. Pettit, J. C. Night, J. C. Collins, D. L. Herald, R. K. Pettit, M. R. Boyd, V. G. Young, *J. Nat. Prod.* **2000**, *63*, 793-798.
- [8] H. Fukumi, H. Kurihara, T. Hata, C. Tamura, H. Mishima, A. Kubo and T. Arai, *Tetrahedron Lett.* **1977**, *18*, 3825-3828.
- [9] A. H. Jackson, G. W. Stewart, G. A. Charnock, J. A. Martin, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1974**, 1911-1920.
- [10] Y. S. Tsizin, *Chem. Het. Compd.* **1974**, 1090-1092.
- [11] P. K. Joseph, M. M. Joullie, *J. Med. Chem.* **1964**, *44*, 801-803.
- [12] L. Gattermann, *Chem. Ber.* **1893**, *26*, 1844-1846.
- [13] M. M. Joillie, J. K. Puthenpurayil, *J. Het. Chem.* **1969**, *6*, 697-705.
- [14] W. K. Anderson, B. P. Connarty, T. El-hajj, *Synth. Comm.* **1986**, *16*, 1557-1560.
- [15] D. J. Milanowski, K. R. Gustafson, J. B. McMahon, *J. Nat. Prod.* **2004**, *67*, 70-73.
- [16] M. Brisson, C. Foster, P. Wipf, B. Joo, R. J. Tomko Jr., T. Nguyen, J. S. Lazo, *Mol. Pharmacol.* **2007**, *71*, 184-192.
- [17] M.-O. Contour-Galcera, A. Sidhu, G. Prévost, D. Bigg, B. Ducommun, *Pharmacol. Ther.* **2007**, *115*, 1-12.
- [18] D. Alagille, R. M. Baldwin, G. D. Tamagnan, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 6179-6181.
- [19] P. Wipf, B. Joo, T. Nguyen, J. S. Lazo, *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 2173-2174.
- [20] F. A. Carey, R. J. Sundberg, *Organische Chemie*, Wiley-VCH Verlag GmbH, Weinheim **2004**.
- [21] T. Katsuki, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 5974-5976.

-
- [22] a) K. Soai, S. Niwa, *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 833-856. b) L. Pu, H.-B. Yu, *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 757-824.
- [23] P. Knochel, J. Perea, J. Almena, P. Jones, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 8275-8319.
- [24] M. P. Sibi, S. Manyem, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 8033-8061.
- [25] G. Mioa, B. E. Rossitter, *J. Org. Chem.* **1996**, *60*, 8424-8427.
- [26] S. Boßhammer, H.-J. Gais, *Synthesis* **1998**, 919-927.
- [27] H. Zhou, W.-H. Yang, Y. Fu, J.-H. Xie, W.-J. Shi, L.-X. Wang, Q.-L. Zhou, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 1582-1584.
- [28] H. Mitzutani, S. J. Degrado, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 779-781.
- [29] M. Kanai, Y. Nakagawa, K. Tomioka, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 3843-3854.
- [30] Y. Takemoto, S. Kuraoka, N. Hamaue, K. Aoe, H. Hiramatsu, C. Iwata, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 14177-14188.
- [31] A. Alexakis, C. Benhaim, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 3221-3236.
- [32] T. Nishikata, Y. Yamamoto, I. D. Gridnev, N. Miyaura, *Organometallics* **2005**, *24*, 5025-5032.
- [33] Y. Takaya, M. Ogasawara, T. Hayashi, M. Sakai, N. Miyaura, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 5579-5580.
- [34] T. Hayashi, M. Takahashi, Y. Takaya, M. Ogasawara, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 5052-5058.
- [35] K. Fagnou, M. Lautens, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 169-196.
- [36] P. I. Dosa, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 445-446.
- [37] H. Takahashi, T. Kawakita, M. Ohno, M. Yoshioka, S. Kobayashi, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 5691-5700.
- [38] D. J. Ramón, M. Yus, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 286-289; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 284-287.
- [39] J. M. Betancort, C. Garcia, P. J. Walsh, *Synlett* **2004**, 749-760.
- [40] P. Wipf, N. Jayasuriya, S. Ribe, *Chirality* **2003**, *15*, 208-212.
- [41] H. Li, P. J. Walsh, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 8355-8361.
- [42] J. Siewert, A. Textor, S. Grond, P. von Zezschwitz, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 7416-7423.
- [43] J. Siewert, R. Sandmann, P. von Zezschwitz, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 7252-7254; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 7122-7124.
- [44] A. Kubo, N. Saito, N. Kawakami, Y. Matsuyama, T. Miwa, *Synthesis* **1987**, 824-827.
- [45] R. T. Coutts, J. L. Malicky, *Can. J. Chem.* **1973**, *51*, 1402-1409.

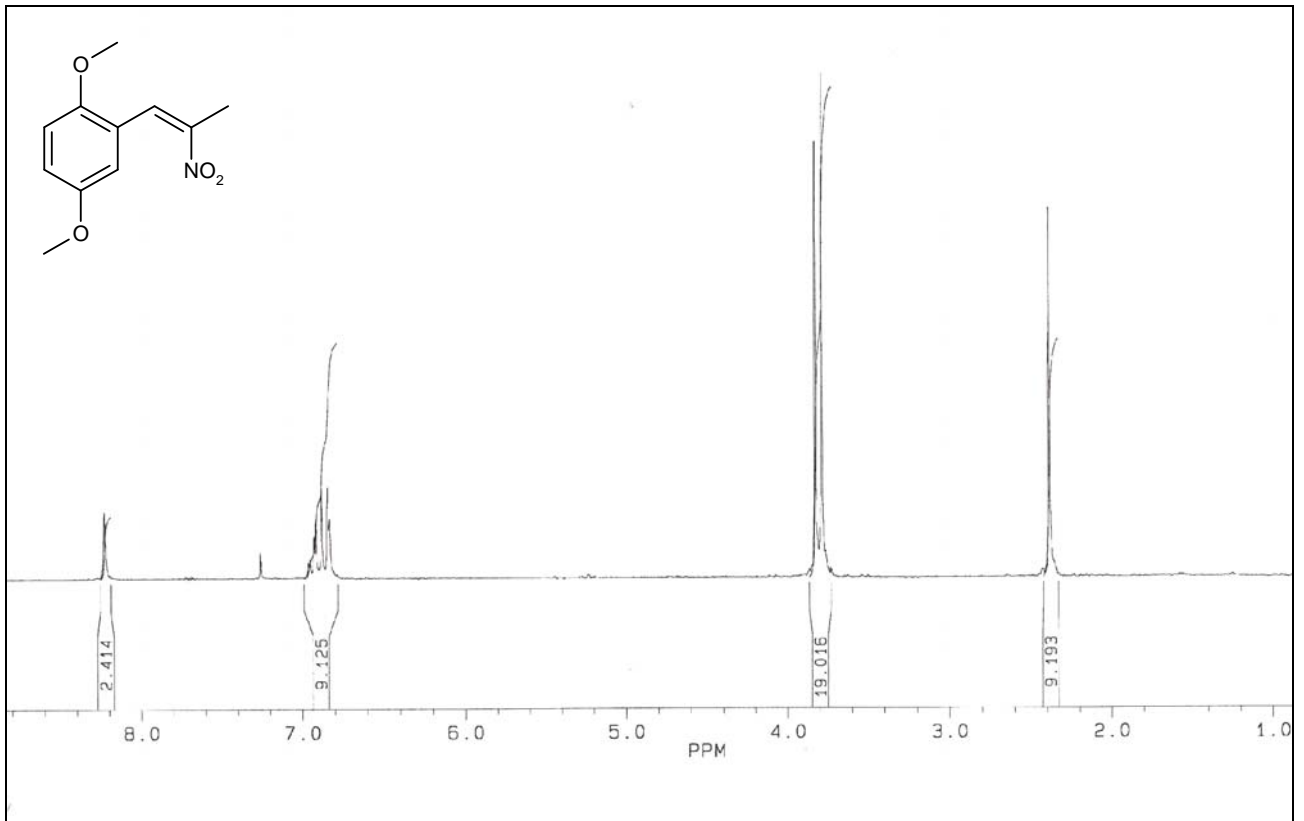
-
- [46] A. Pictet, T. Spengler, *Chem. Ber.* **1911**, *44*, 2030-2036.
- [47] H. A. Bates, K. Bagheri, P. M. Vertino, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 3061-3063.
- [48] Hye Ja Oh, Blanche J. Garcia-Slanga, Anthony C. Sulpizio, J. Paul Hieble, Joyce E. Wawro, Lawrence I. Kruse et al., *J. Med. Chem.* **1986**, *29*, 2381-2384.
- [49] H. Laatsch, *Liebigs Ann. Chem.* **1986**, *10*, 1655-1668.
- [50] B. H. Lipshutz, S. Kim, P. Mollard, K. L. Stevens, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 1241-1253.
- [51] B. P. Bandgar, L. S. Uppalla, *Synth. Comm.* **2000**, *30*, 2071-2075.
- [52] L. F. Tietze, T. Eicher, *Reaktionen und Synthesen im organisch chemischen Praktikum*, Georg Thieme Verlag, **1981**, S. 162 f.
- [53] A.-T. Hansson, M. Nilsson, *Tetrahedron* **1982**, *38*, 389-391.
- [54] A. Pecunioso, R. Menicagli, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 45-49.
- [55] Y. Bonvin, E. Callens, I. Larrosa, D. A. Henderson, J. Oldham, A. J. Burton, A. G. Barret, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4549-4552.
- [56] D. Jerchel, J. Heider, H. Wagner, *Liebigs Ann. Chem.* **1958**, *613*, 153-170.
- [57] Autorenkollektiv, *Organikum*, 22. Auflage, Wiley-VCH Verlag, Weinheim **2004**, 425-426.
- [58] S. Yamada, D. Morizono, K. Yamamoto, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 4329-4332.
- [59] P. Zhang, R. Liu, J. M. Cook, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 9133-9136.
- [60] R. Liu, P. Zhang, T. Gan, J. M. Cook, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7447-7456.
- [61] Autorenkollektiv, *Organikum*, 21. Auflage, Wiley-VCH Verlag, Weinheim **2001**, 254-255.
- [62] O. P. Vig, S. D. Sharma, N. K. Verma, V. K. Handa, *Indian Journal of Chemistry* **1977**, *15B*, 988-990.
- [63] T. E. Young, M. F. Mizianty, *J. Org. Chem.* **1964**, *29*, 2030-2031.
- [64] M. Bandini, A. Melloni, F. Piccinelli, R. Sinisi, S. Tommasi, A. Umani-Ronchi, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 1424-1425.
- [65] A. S. C. Chan, F.-Y. Zhang, C.-W. Yip, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 4080-4081.
- [66] J.-F. Lu, J.-S. You, H.-M. Gau, *Tetrahedron:Asymmetry* **2000**, *11*, 2531-2535.
- [67] J.-S. You, S.-H. Hsieh, H.-M. Gau, *Chem. Commun.* **2001**, 1546-1547.
- [68] K.-H. Wu, H.-M. Gau, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 14808-14809.
- [69] V. Srimi, J. Del Mel, J. P. Oliver, *Organometallics* **1989**, *8*, 827-828.
- [70] C.-A. Chen, K.-H. Wu, H.-M. Gau, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 5469-5472; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 5373-5376.
- [71] T. Ichiyangi, S. Kuniyama, M. Shimizu, T. Fujisawa, *Chem. Lett.* **1998**, 1033-1034.

-
- [72] S. Oi, M. Moro, H. Fukuhara, T. Kawanishi, Y. Inoue, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 4351-4361.
- [73] T. Hayashi, M. Ishigedani, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 976-977.
- [74] S. Oi, M. Moro, Y. Inoue, *Organometallics* **2001**, *20*, 1036-1037.
- [75] M. Sakai, M. Ueda, N. Miyaura, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 3475-3477; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 3279-3281.
- [76] K. Suzuki, S. Ishii, K. Kondo, T. Aoyama, *Synlett* **2006**, 648-650.
- [77] R. B. C. Jagst, P. T. Toullec, D. Geerdink, J. G. de Vries, B. L. Feringa, A. J. Minnaard, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 2855-2857.
- [78] S. L. X. Martina, R. B. C. Jagst, J. G. de Vries, B. L. Feringa, A. J. Minnaard, *Chem. Commun.* **2006**, 4093-4095.
- [79] S. Roussel, T. Billard, B. R. Langlois, L. Saint-Jalmes, *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 939-395.
- [80] J. M. Chong, E. K. Mar, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 893-896.
- [81] G. A. Olah, C. U. Pittmann Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 3310-3312.
- [82] K. I. Booker-Milburn, H. Jenkins, J. P. H. Charmant, P. Mohr, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3309-3312.
- [83] A. B. Bueno, M. C. Carreno, J. L. G. Ruano, *Tet. Lett.* **1995**, *36*, 3737-3740.
- [84] A. A. Ahmed, *J. Nat. Prod.* **2000**, *63*, 989-991.
- [85] R. L. Donkers, M. S. Workentin, *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 4012-4020.
- [86] E. W. Garbisch, Jr., *J. Org. Chem.* **1965**, *30*, 2109-2120.
- [87] J.-Q. Yu, E. J. Corey, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 3232-3233.
- [88] G. A. Russell, J. R. Dodd, T. Ku, C. Tangeq, C. S. C. Chung, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *23*, 7255-7265.
- [89] N. Chidambaram, S. Chandrasekaran, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 5048-5051.
- [90] T. K. M. Shing, Y.-Y. Yeung, P. L. Su, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3149-3151.
- [91] Jürgen Siewert, Dissertation Universität Göttingen **2007**.
- [92] W. A. Kinney, G. D. Crouse, L. A. Paquette, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4986-5000.
- [93] H. Gilman, F. W. Moore, O. Baine, *J. Am. Chem. Soc.* **1941**, *63*, 2479-2482.
- [94] M. Suzuki, H. Ohtake, Y. Kameya, N. Hamanaka, R. Noyori, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 5292-5302.
- [95] W. C. Still, M. Kahn, A. Mitra, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2923-2925.
- [96] E. Merck, Anfärbereagenzien für Dünnschicht- und Papierchromatographie, E. Merck, Darmstadt, **1984**.

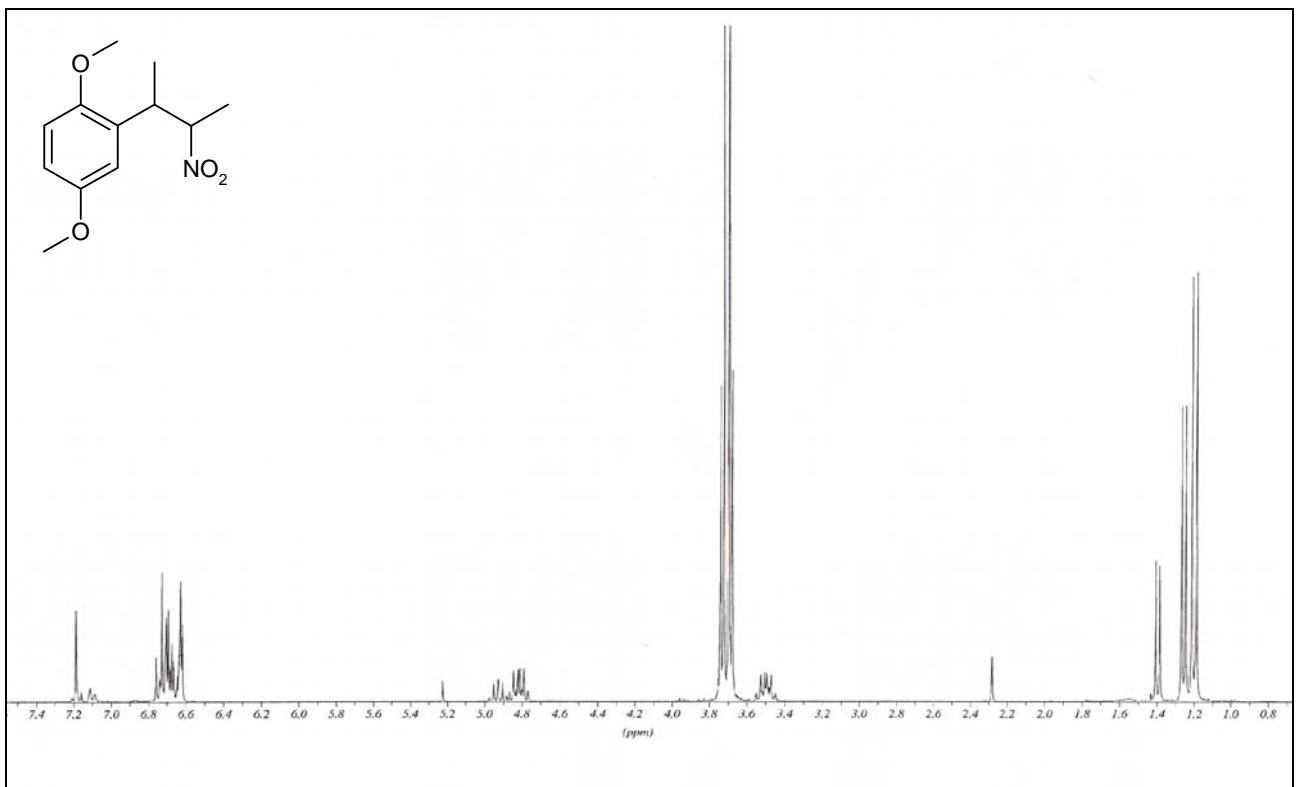
-
- [97] Autorenkollektiv, *Organikum*, VCH-Verlag Weinheim, **2001**.
- [98] J. Suffert, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 509-510.
- [99] A. C. Cheng, N. Castagnoli, *J. Med. Chem.* **1984**, *27*, 513-520.
- [100] a) J. James, *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 3103-3112. b) B. A. Dawson, A. W. By, H. W. Avdowich, *Org. Magn. Reson.* **1981**, *16*, 47-51.
- [101] J. M. Wagner, C. J. McElhinny Jr., A. Lewin, F.I. Carroll, *Tetrahedron: Asymm.* **2003**, *14*, 2119-2126.
- [102] Matsuura, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1977**, 2272-2275.
- [103] R. I. Aylott, A. R. Butler, D. S. B. Grace, H. McNab, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1973**, 1107-1110.
- [104] R. Kuwano, M. Kashiwabara, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2653-2655.
- [105] Elliger et al., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1973**, 2209-2212.
- [106] C. V. Denyer, H. Bunyan, D. M. Loakes, J. Tucker, J. Gillam, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 5057-5066.
- [107] D. G. Hartzfeld, S. D. Rose, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 850-854.
- [108] S. Large, N. Roques, B. R. Langlois, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 8848-8856.
- [109] G. K. S. Prakash, J. Hu, G. A. Olah, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3253-3256.
- [110] D. Guijarro, B. Mancheno, M. Yus, *Tetrahedron* **1993**, *49*, 1327-1334.
- [111] V. Dimitrov, S. Stanchev, B. Milenkov, T. Nikiforov, P. Demirev, *Synthesis* **1991**, 228-232.
- [112] T. Ahern, H. Mueller-Bunz, P. Guiry, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 7596-7602.
- [113] K. Mori, B. G. Hazra, R. J. Pfeiffer, A. K. Gupta, B. S. Lindgren, *Tetrahedron* **1987**, *43*, 2249-2254.
- [114] J.-J. Wolff, G. Frenking, K. Harms, *Chem. Ber.* **1991**, *124*, 551-561.
- [115] M. Kurihara, W. Hakamata, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 9, 3413-3415.
- [116] T. Satoh, T. Kawashima, S. Takahashi, K. Sakai, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 9599-9608.
- [117] H. Ohmiya, H. Yorimitsu, K. Oshima, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 1886-1889.
- [118] J. Otera, N. Dan-oh, H. Nozaki, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 1449-1456.
- [119] J-Q. Yu, E. J. Corey, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 3232-3233.
- [120] L. House, *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 2819-2821.
- [121] V. Bhushan, S. Chandrasekaran, *Synth. Commun.* **1984**, *14*, 339-346.
- [122] K. Naya, T. Matsuura, H. Makiyama, *Heterocycles* **1978**, *10*, 29-32.
- [123] G. Adembri, G. Giorgi, R. L. Lampariello, M. L. Paoli, A. Segal, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2000**, *16*, 2649 - 2656.



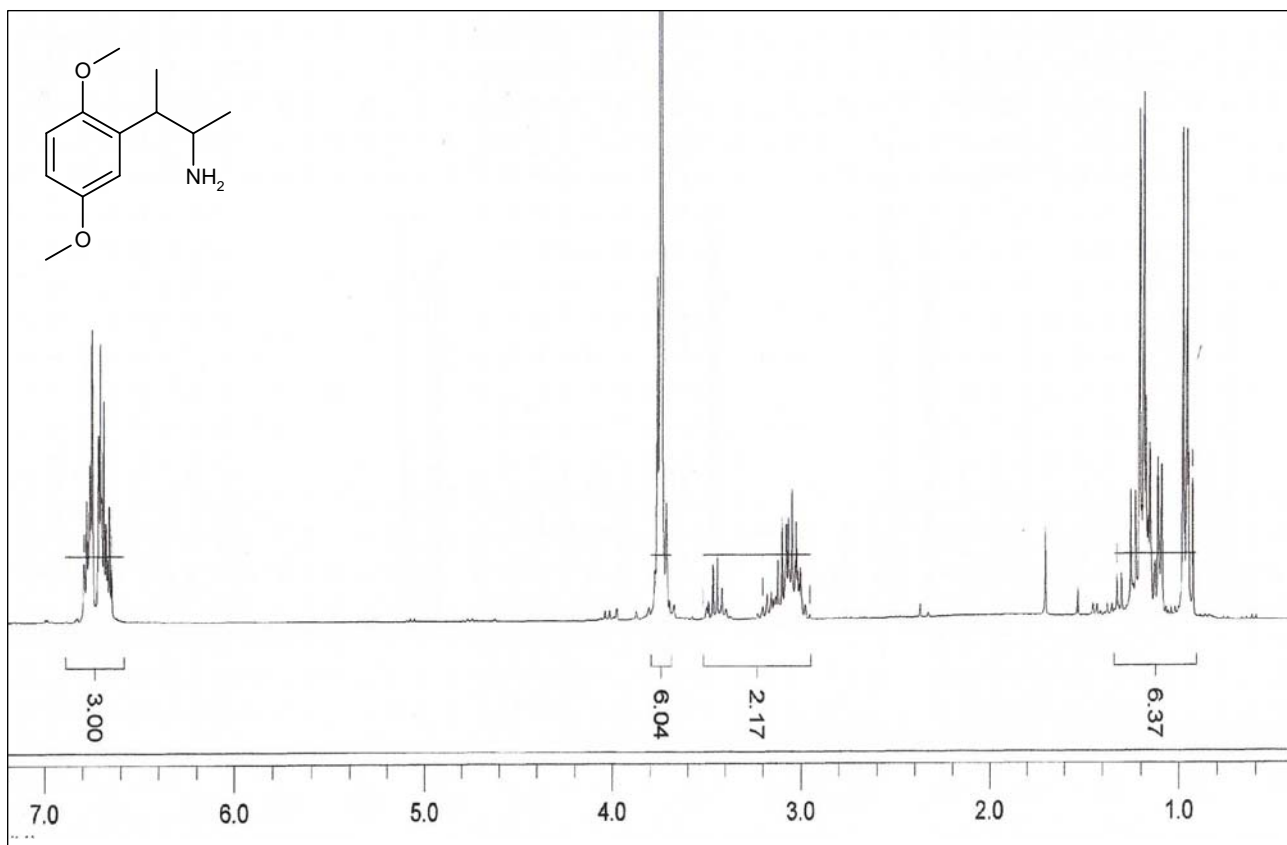
F. Spektrenanhang



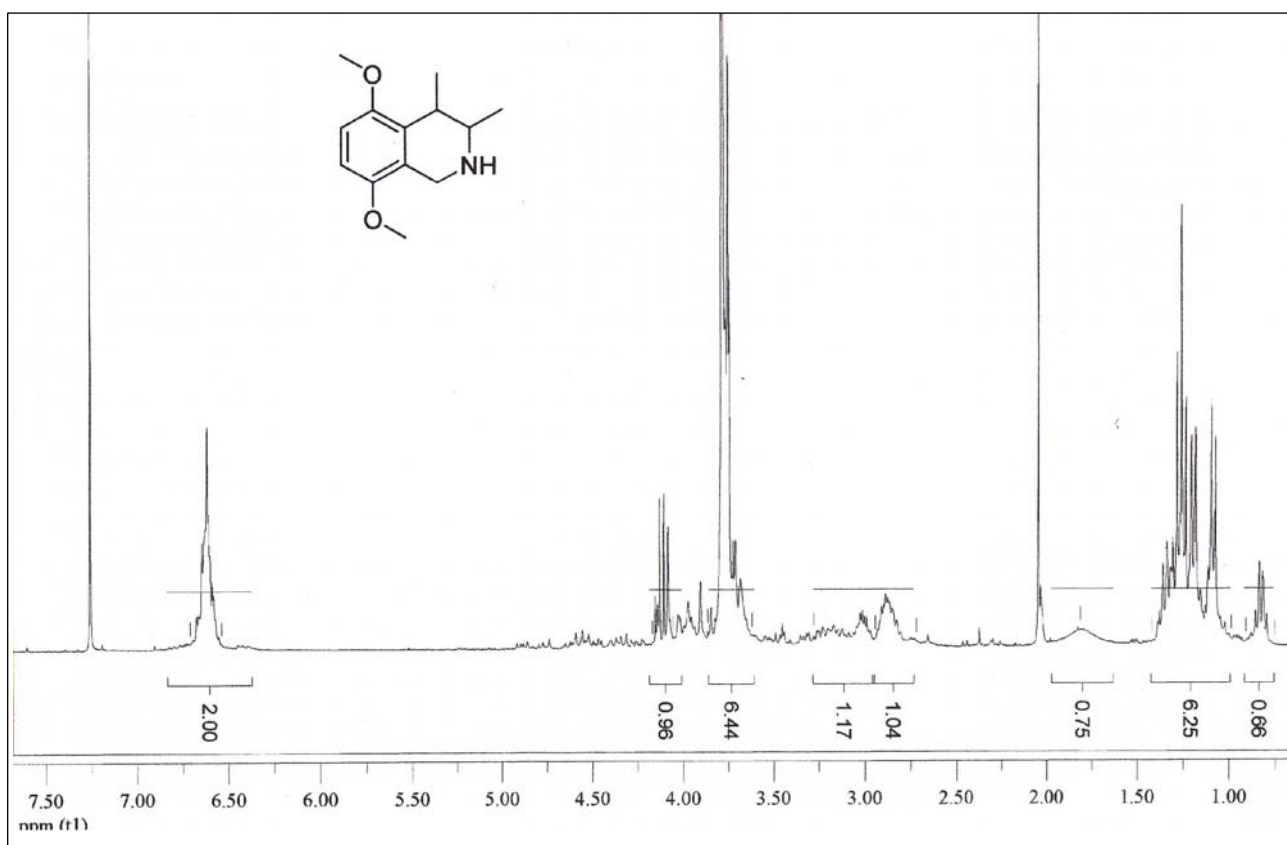
(*E*)-1-(2,5-Dimethoxyphenyl)-2-nitroprop-1-en (**106**)



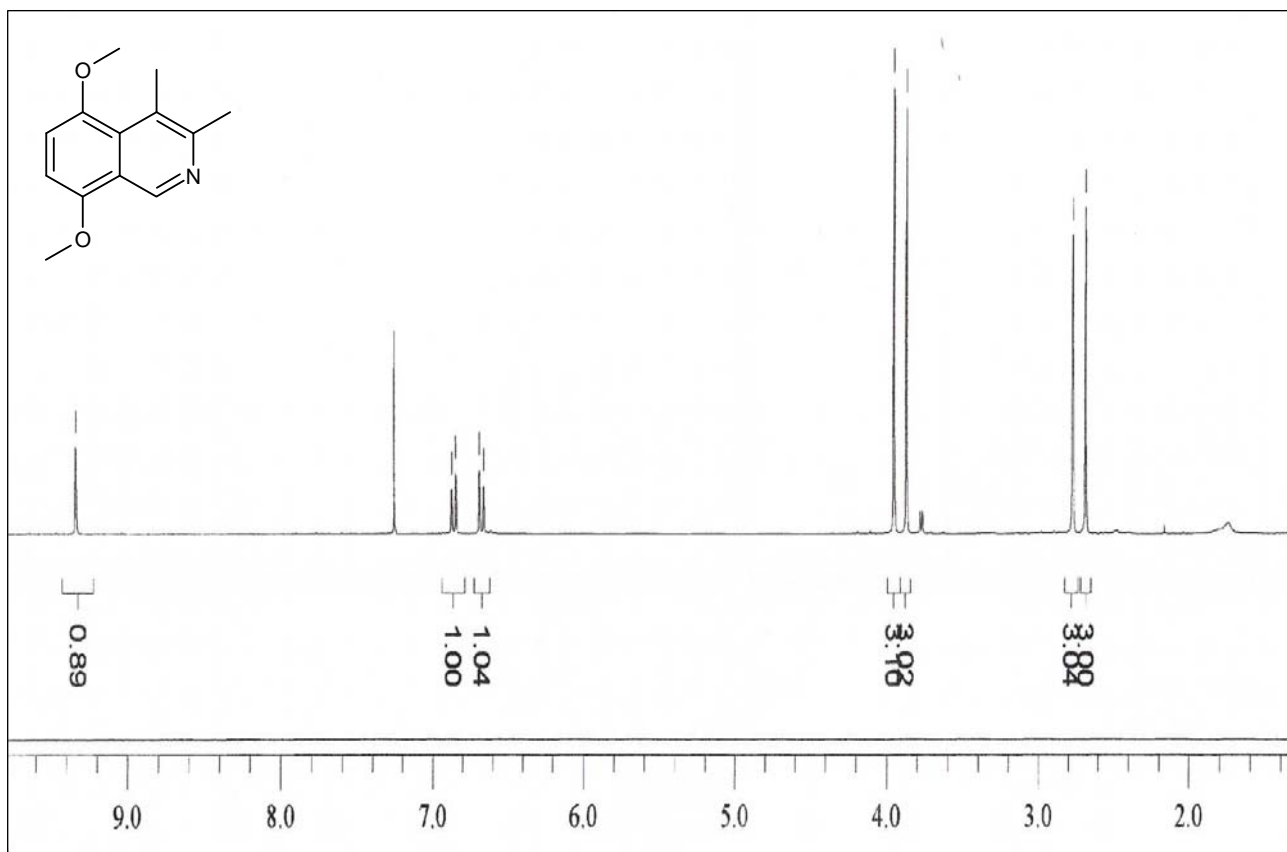
2-(2,5-Dimethoxyphenyl)-3-nitrobutan (**111**)



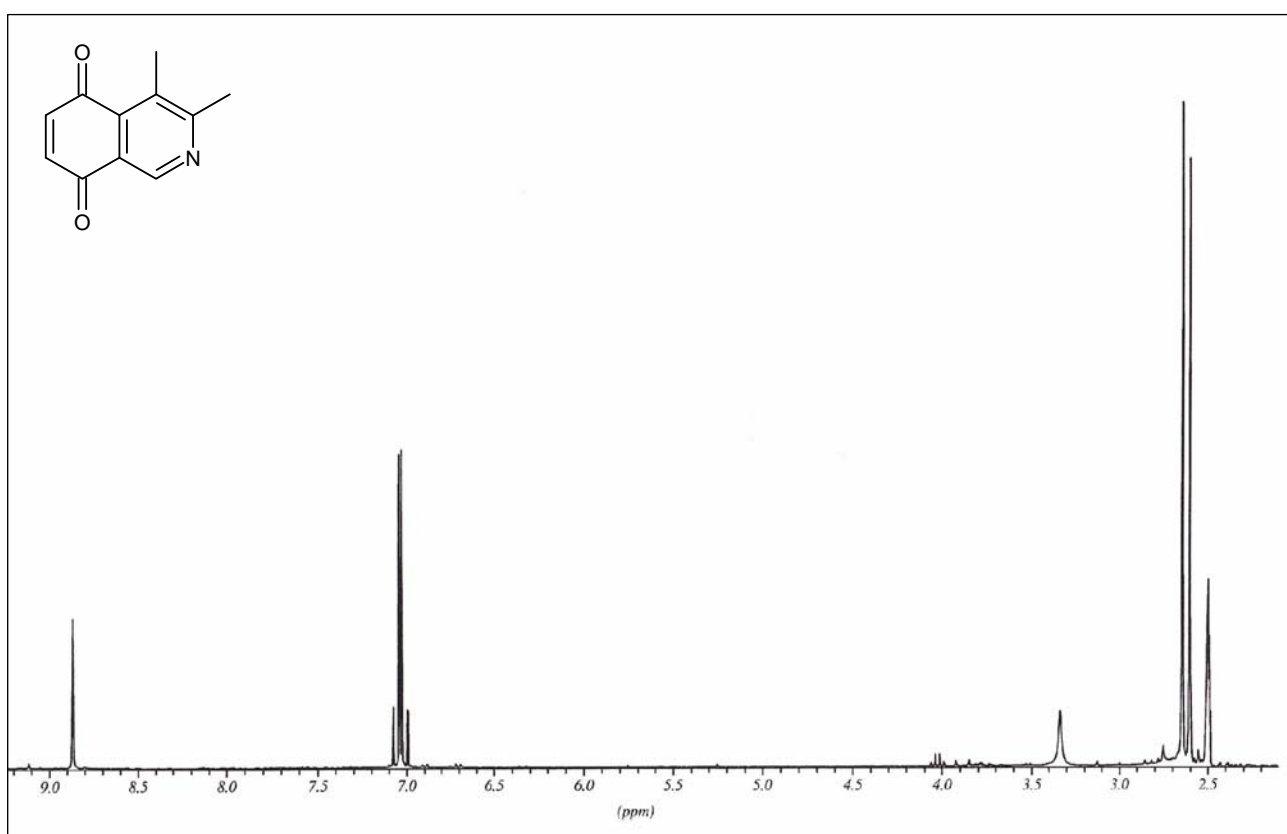
2-(2,5-Dimethoxyphenyl)-3-aminobutan (**113**)



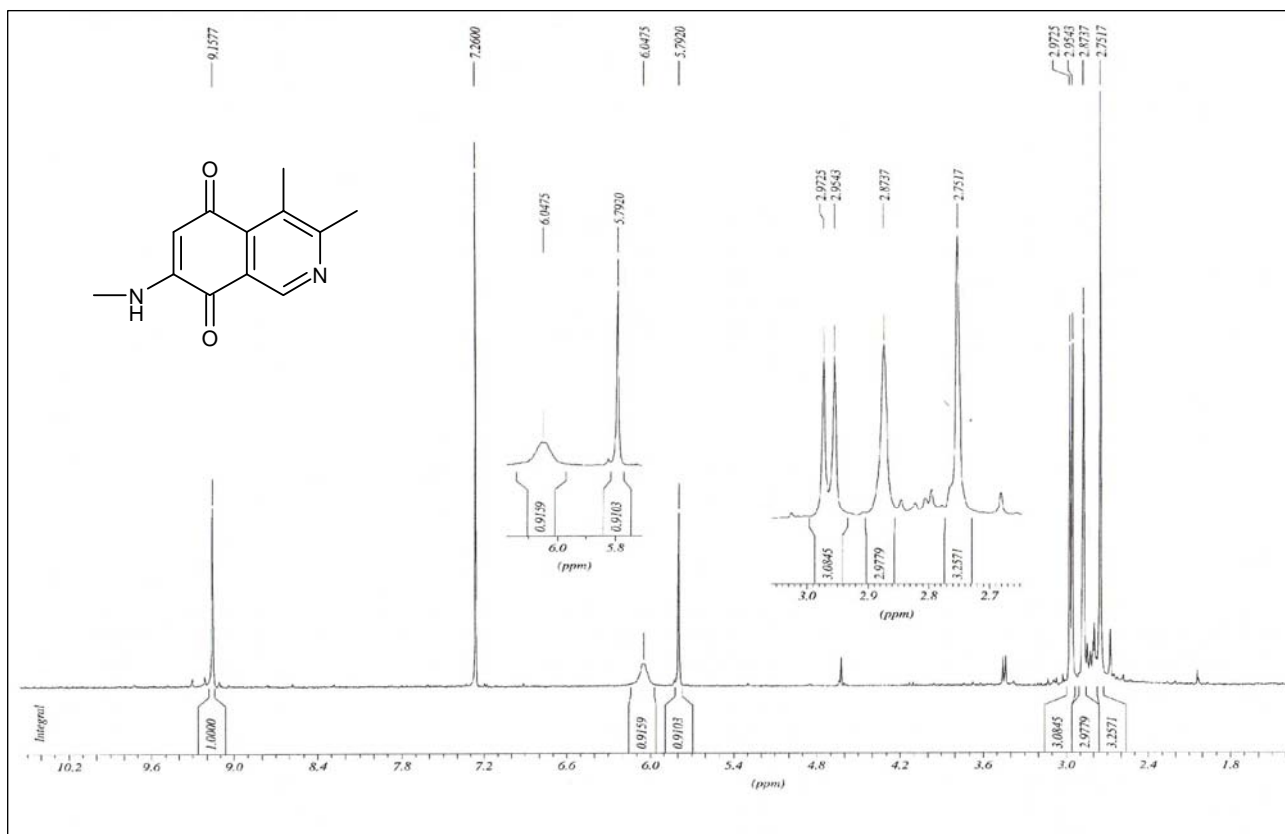
5,8-Dimethoxy-3,4-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (**116**)



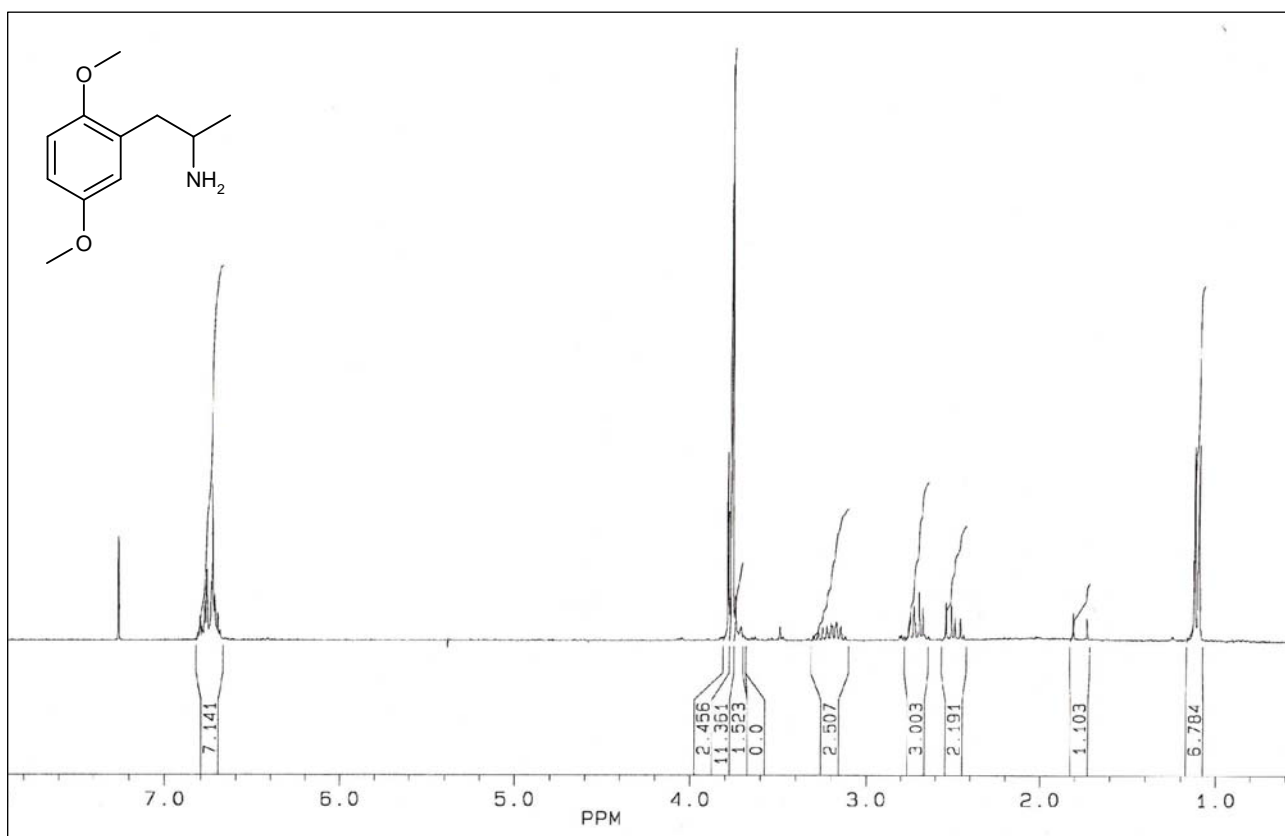
5,8-Dimethoxy-3,4-dimethylisochinolin (**117**)



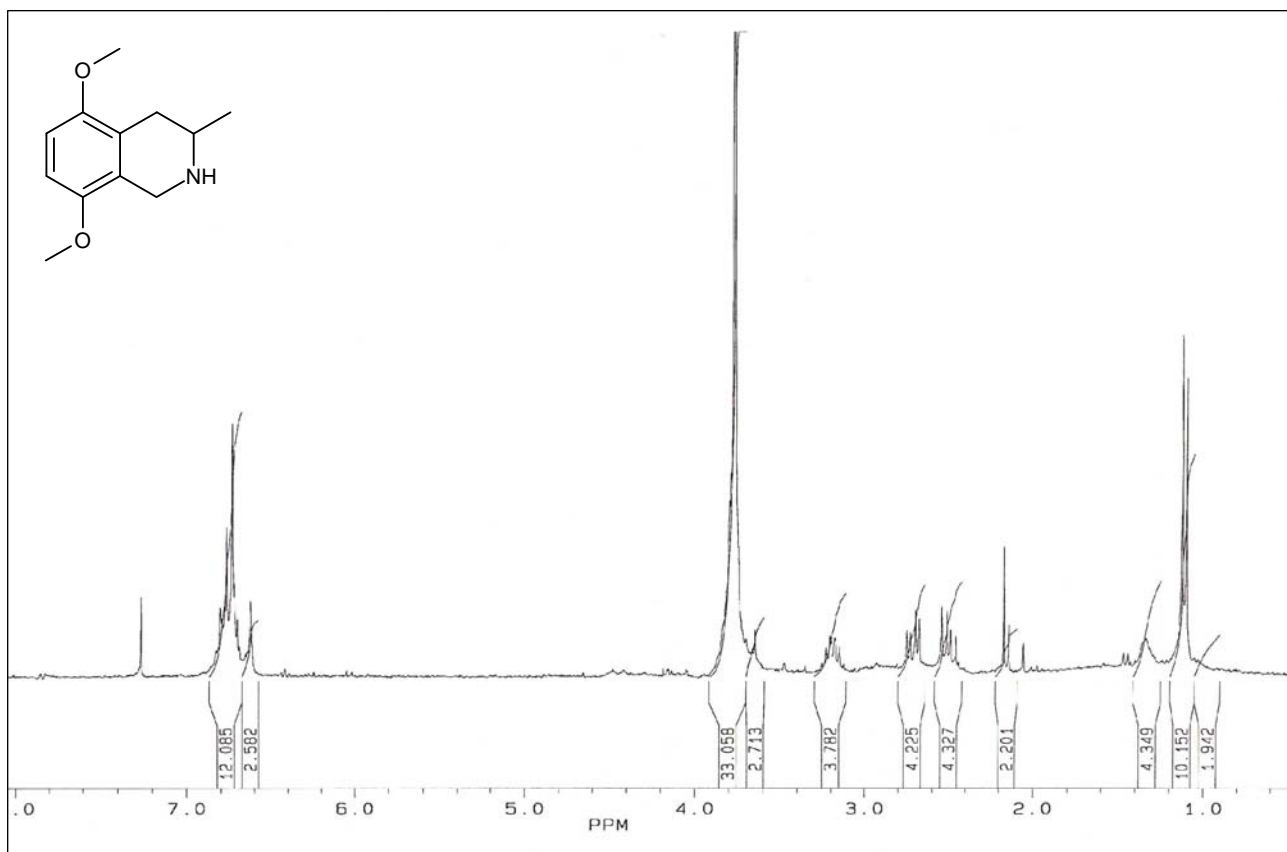
3,4-Dimethyl-5,8-isochinolinindion (**118**)



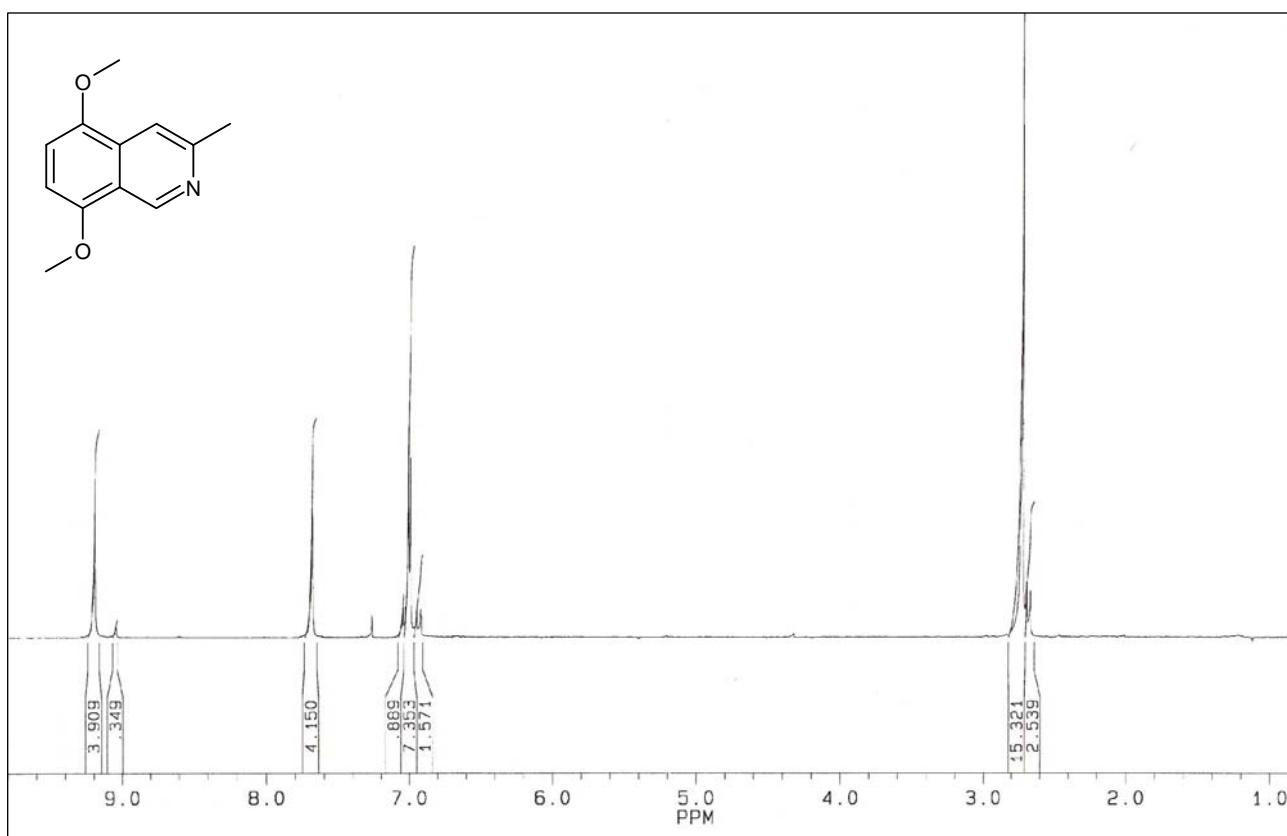
Mansouramycin A (13)



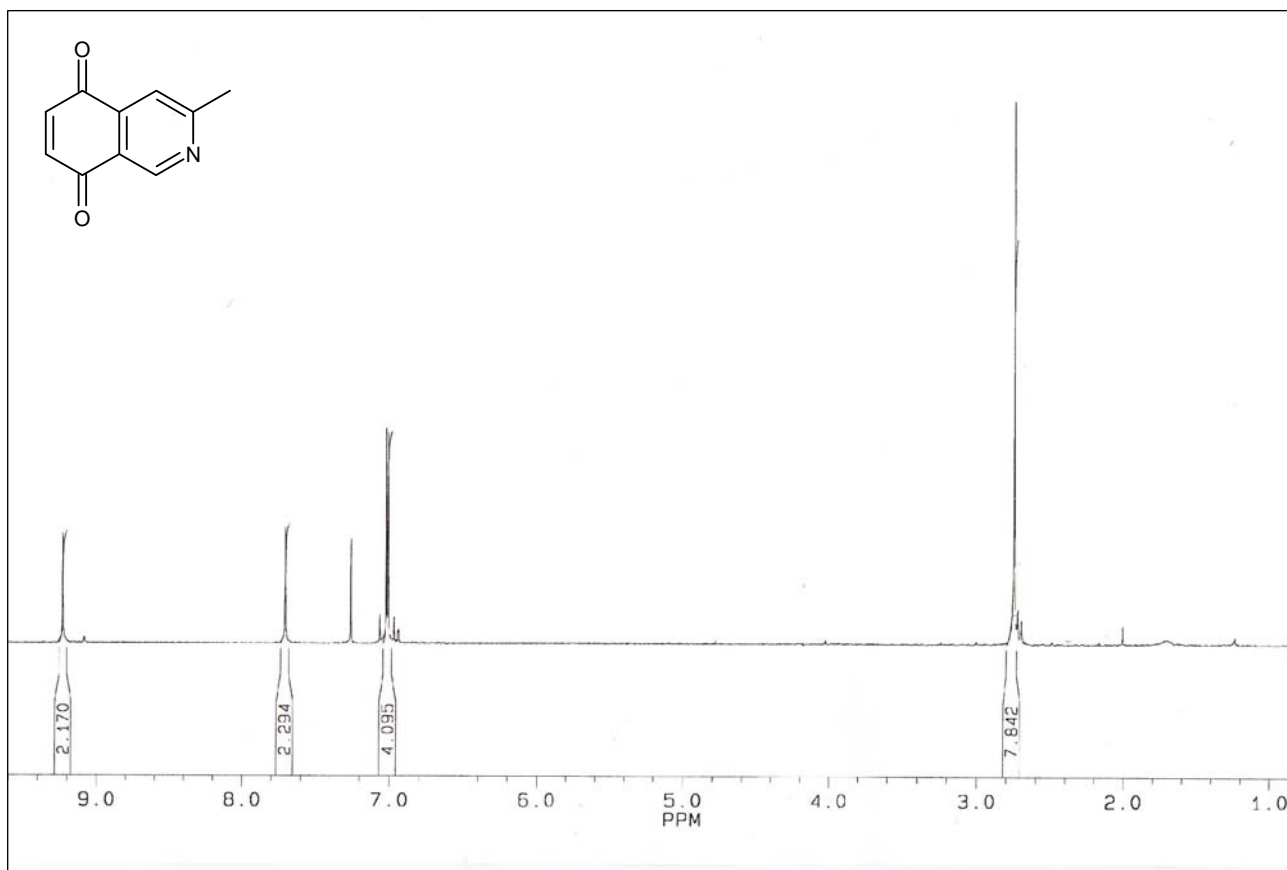
1-(2,5-Dimethoxyphenyl)-2-aminopropan (120)



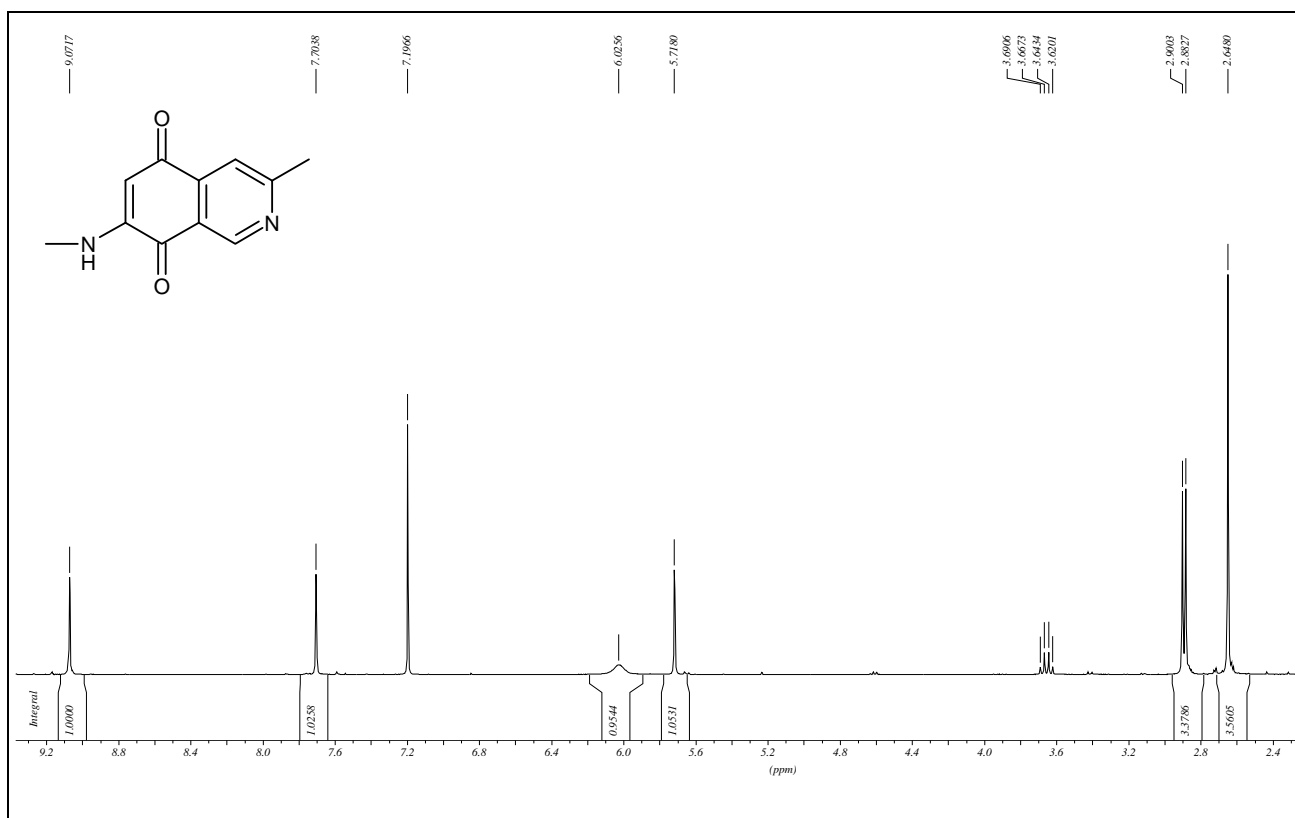
5,8-Dimethoxy-3-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (**121**)



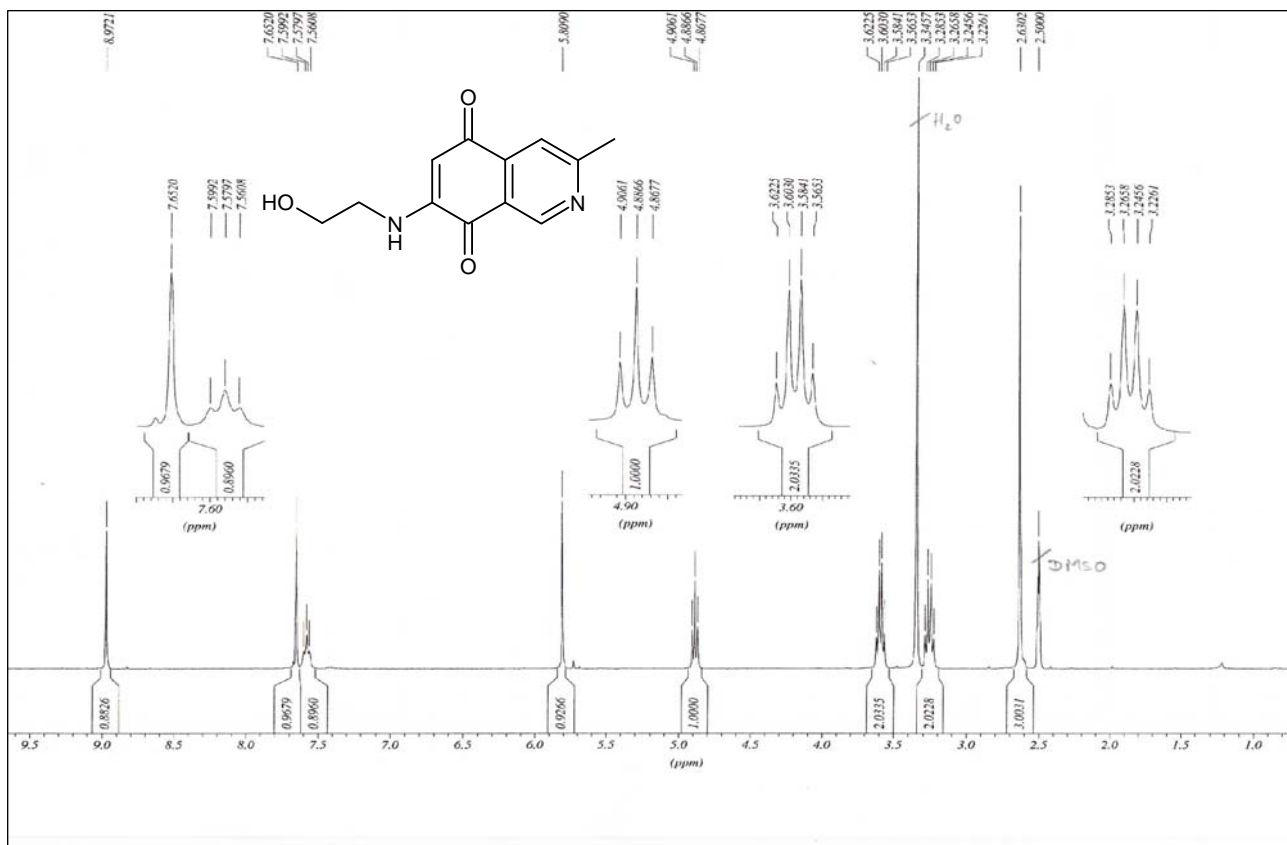
3-Methyl-5,8-dimethoxyisochinolin (**122**)



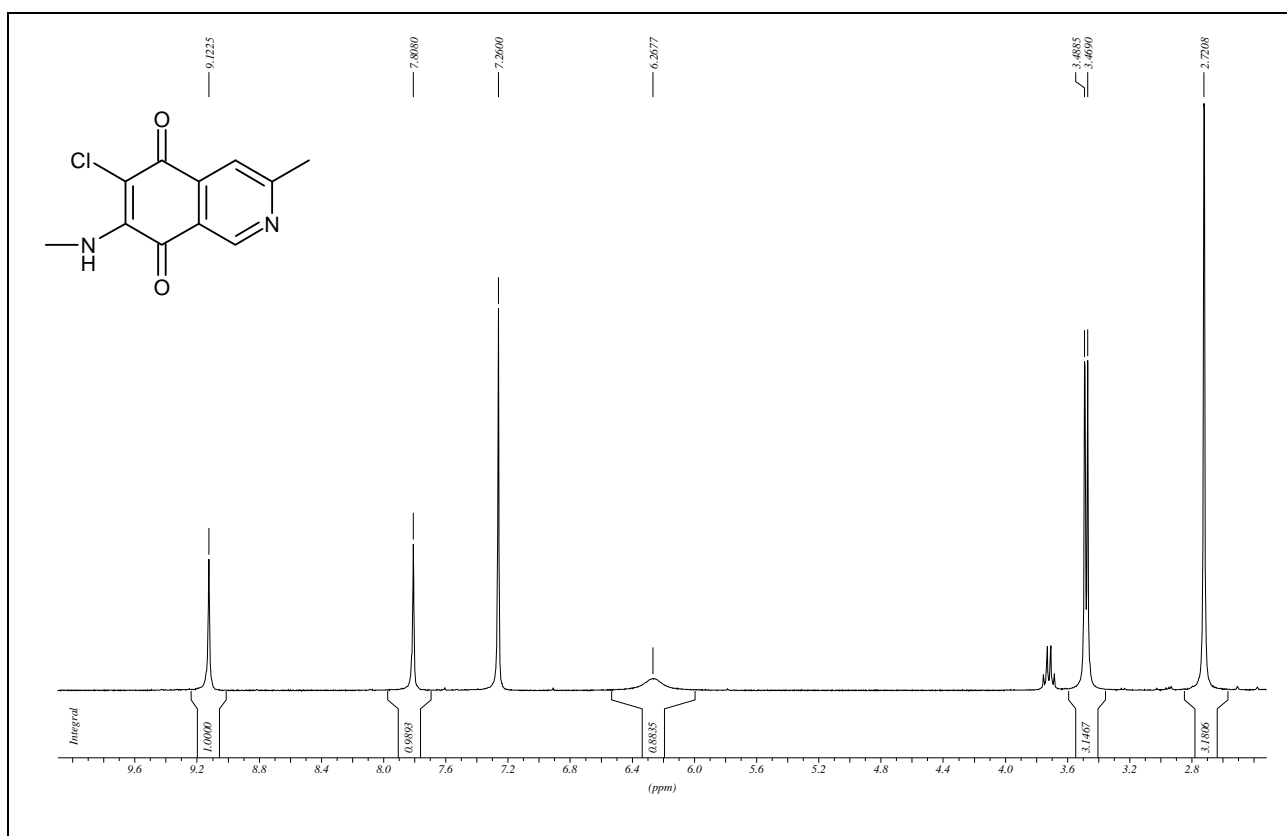
3-Methyl-5,8-isochinolindion (**34**)



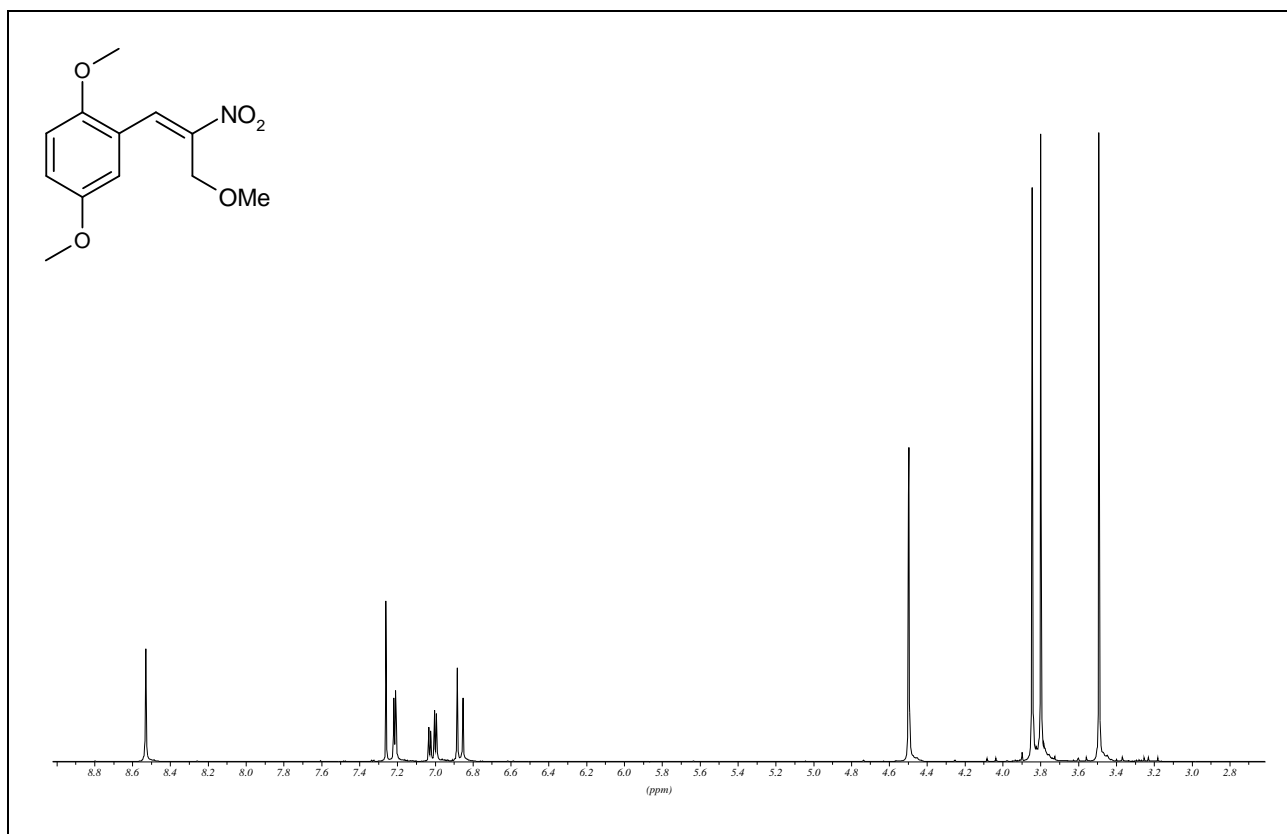
Mansouramycin B (**14**)



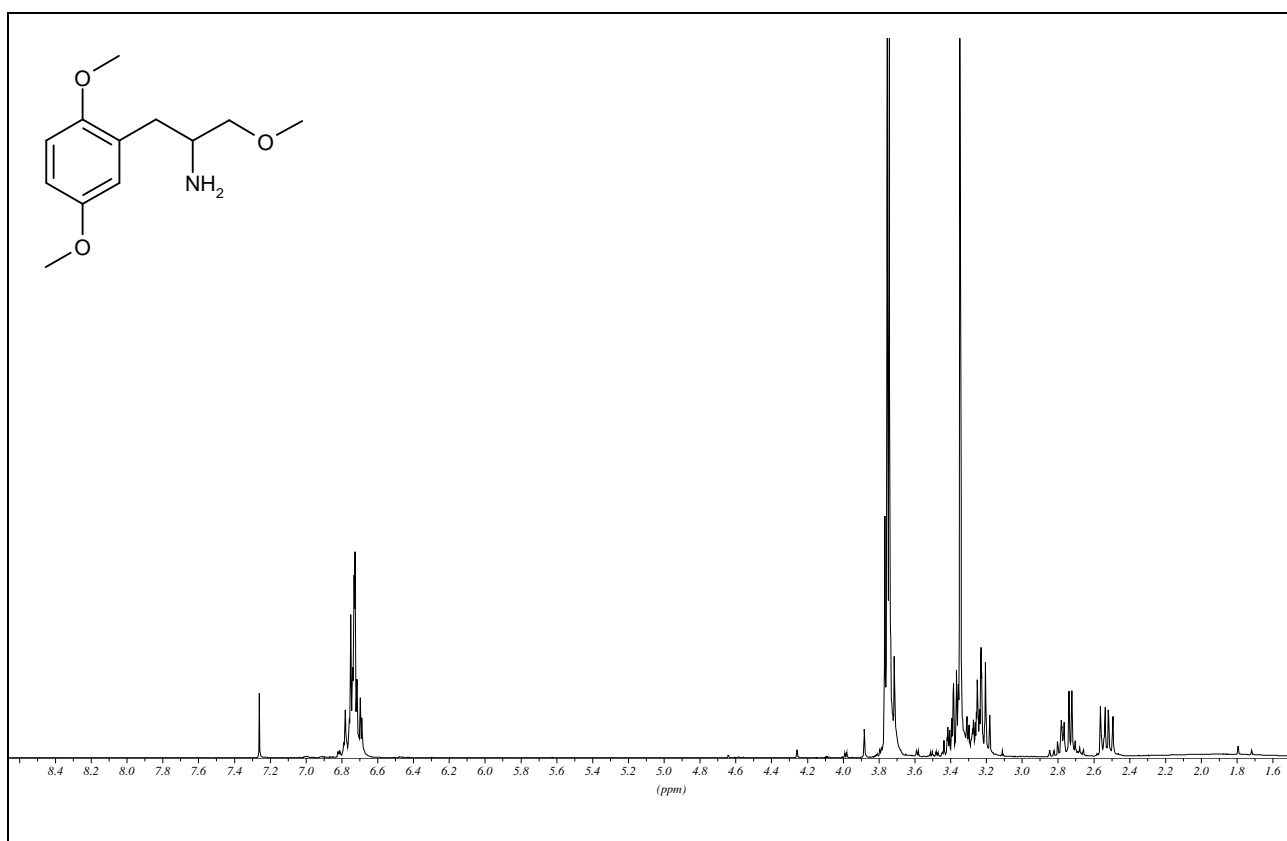
7-(2-Hydroxyethylamino)-3-methylisochinolin-5,8-dione (**124**)



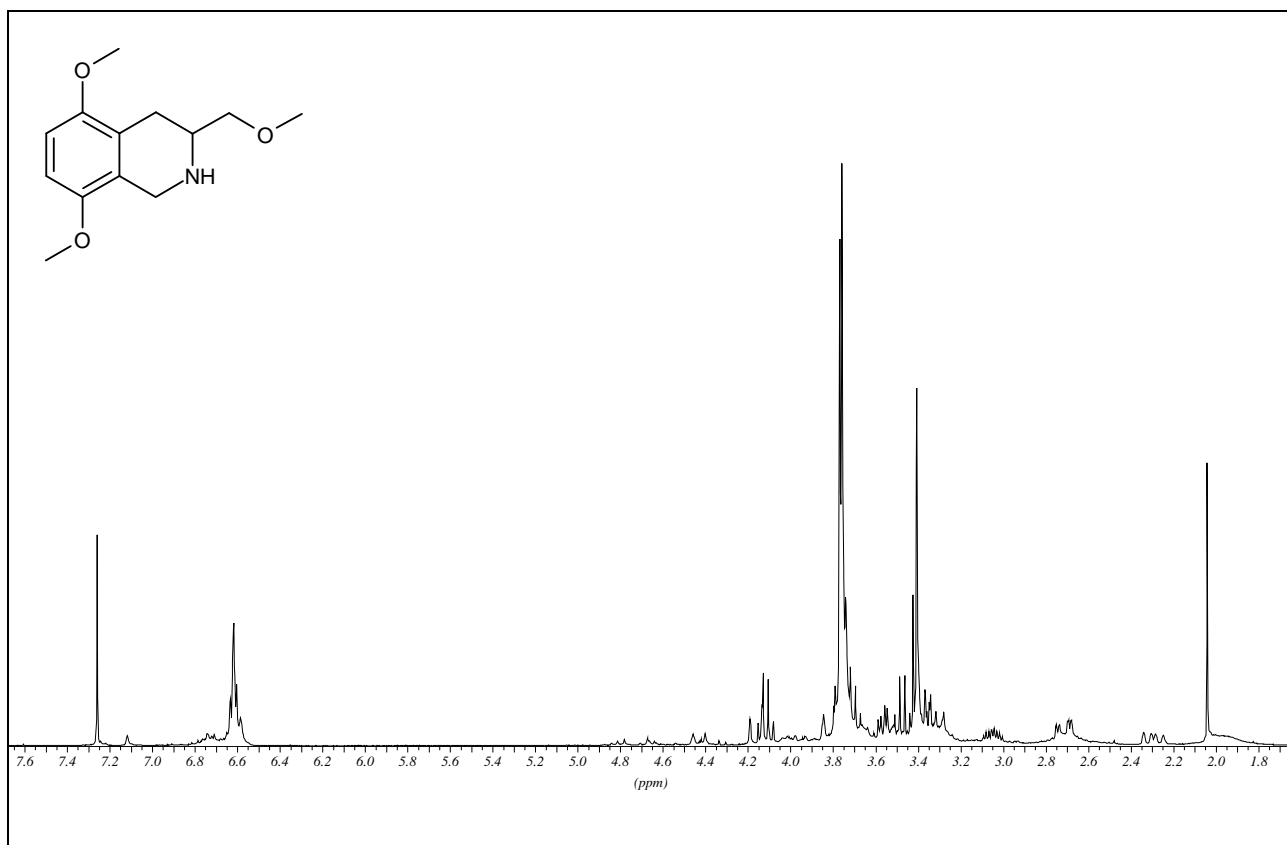
Mansouramycin C (**15**)



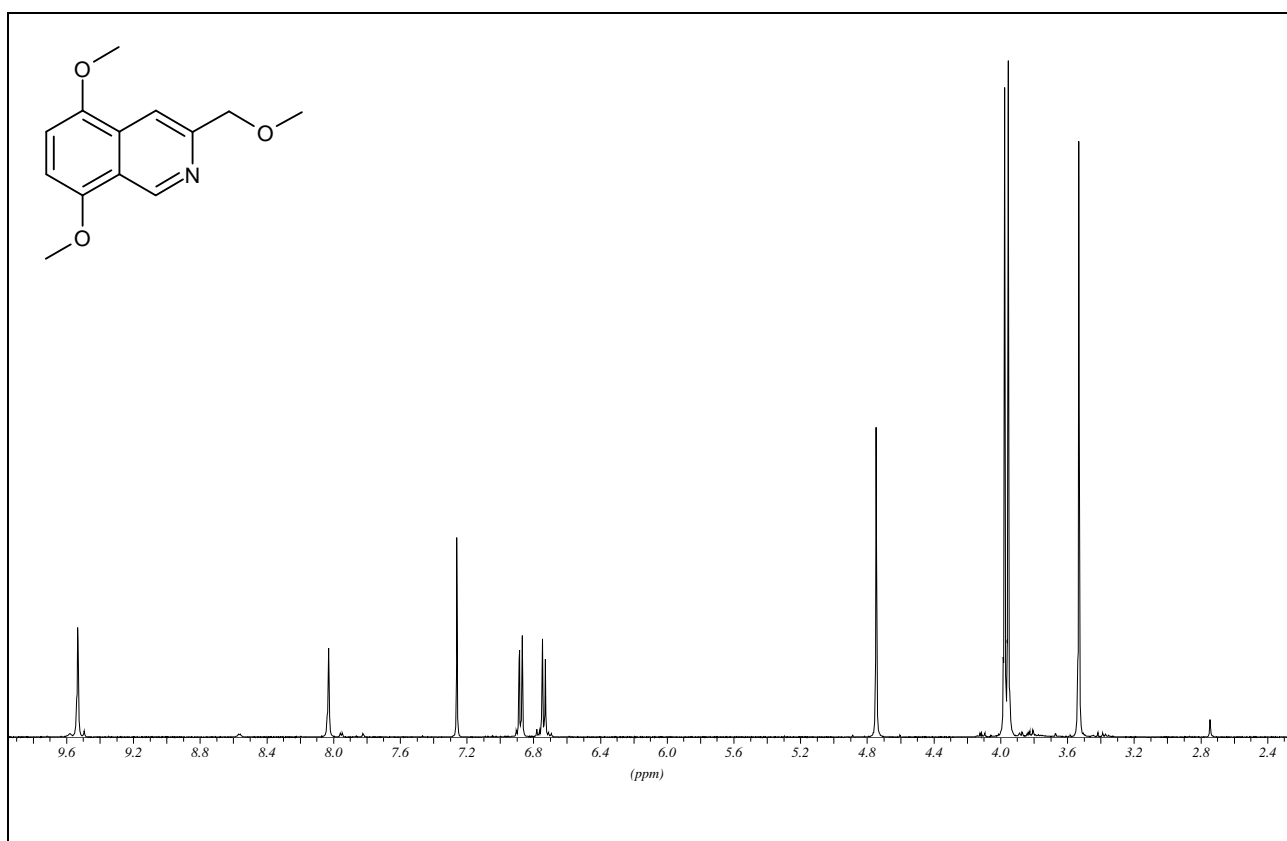
(E)-1-(2,5-Dimethoxyphenyl)-2-nitro-3-methoxyprop-1-en (**139**)



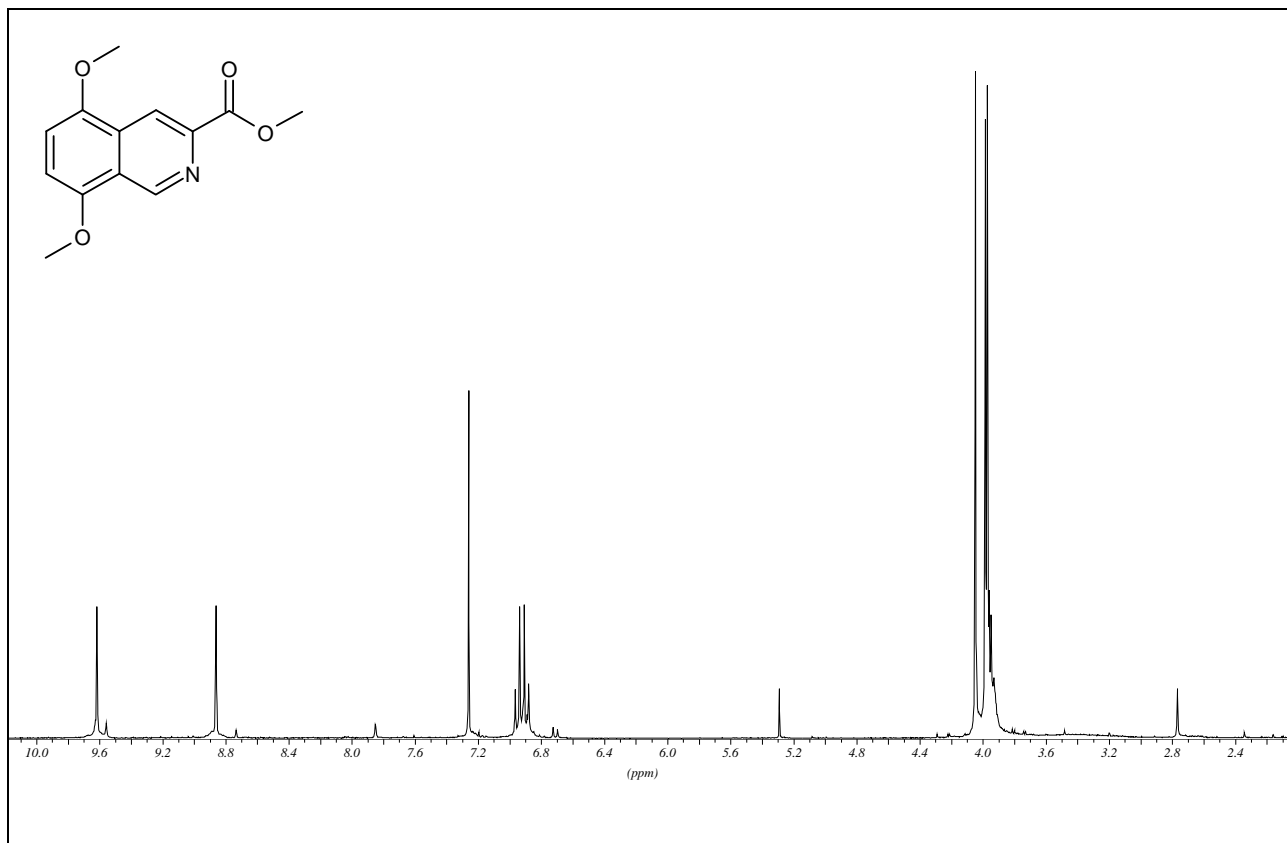
(E)-1-(2,5-Dimethoxyphenyl)-2-amino-3-methoxypropan (**140**)



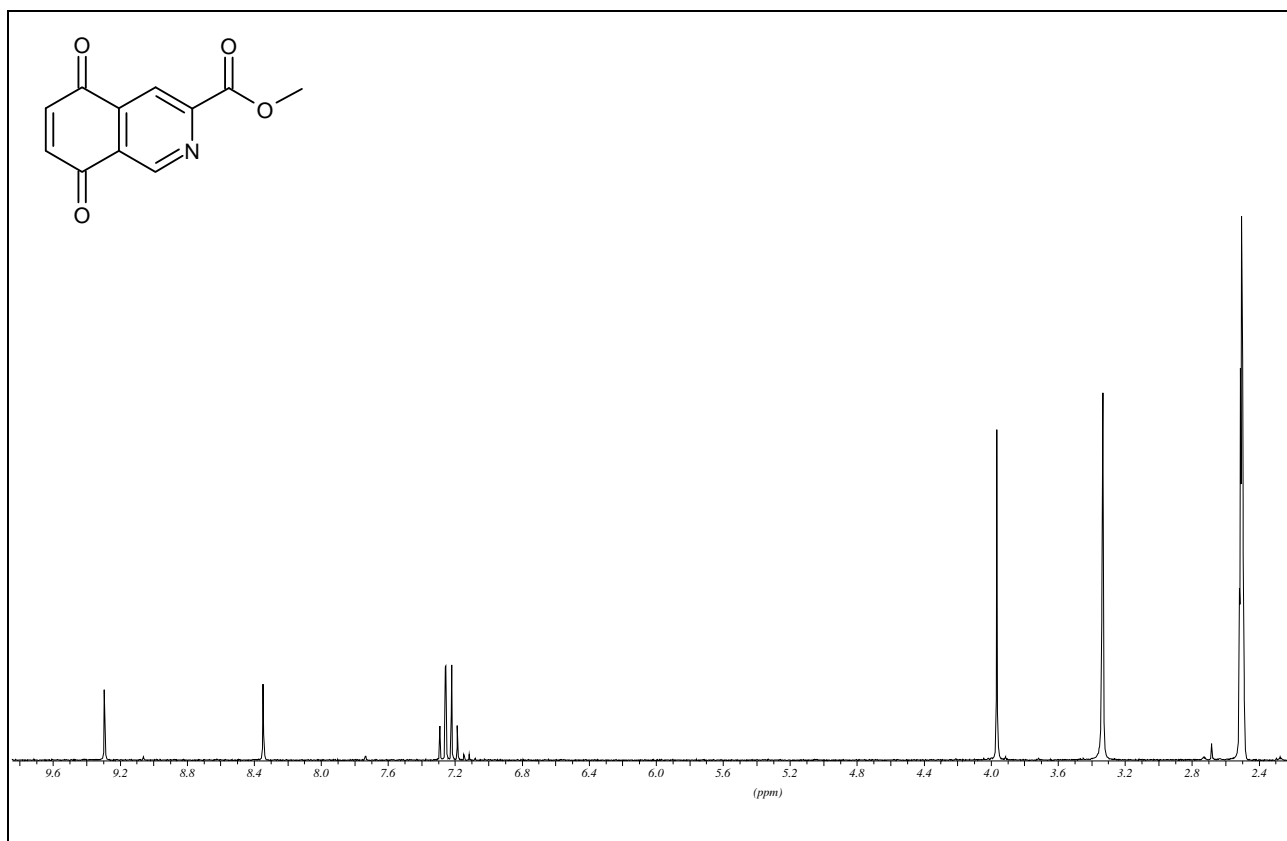
5,8-Dimethoxy-3-methoxymethyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (**141**)



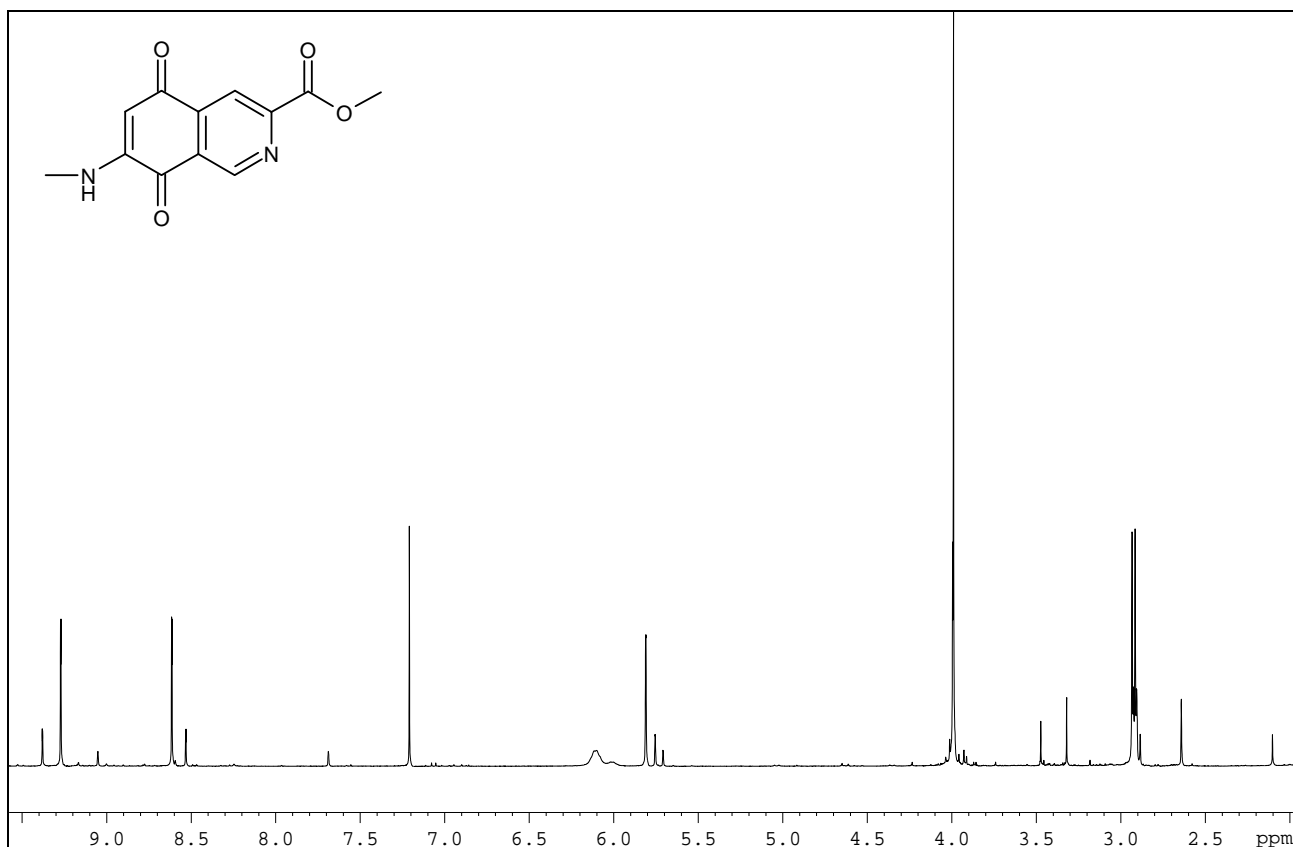
5,8-Dimethoxy-3-methoxymethylisochinolin (**142**)



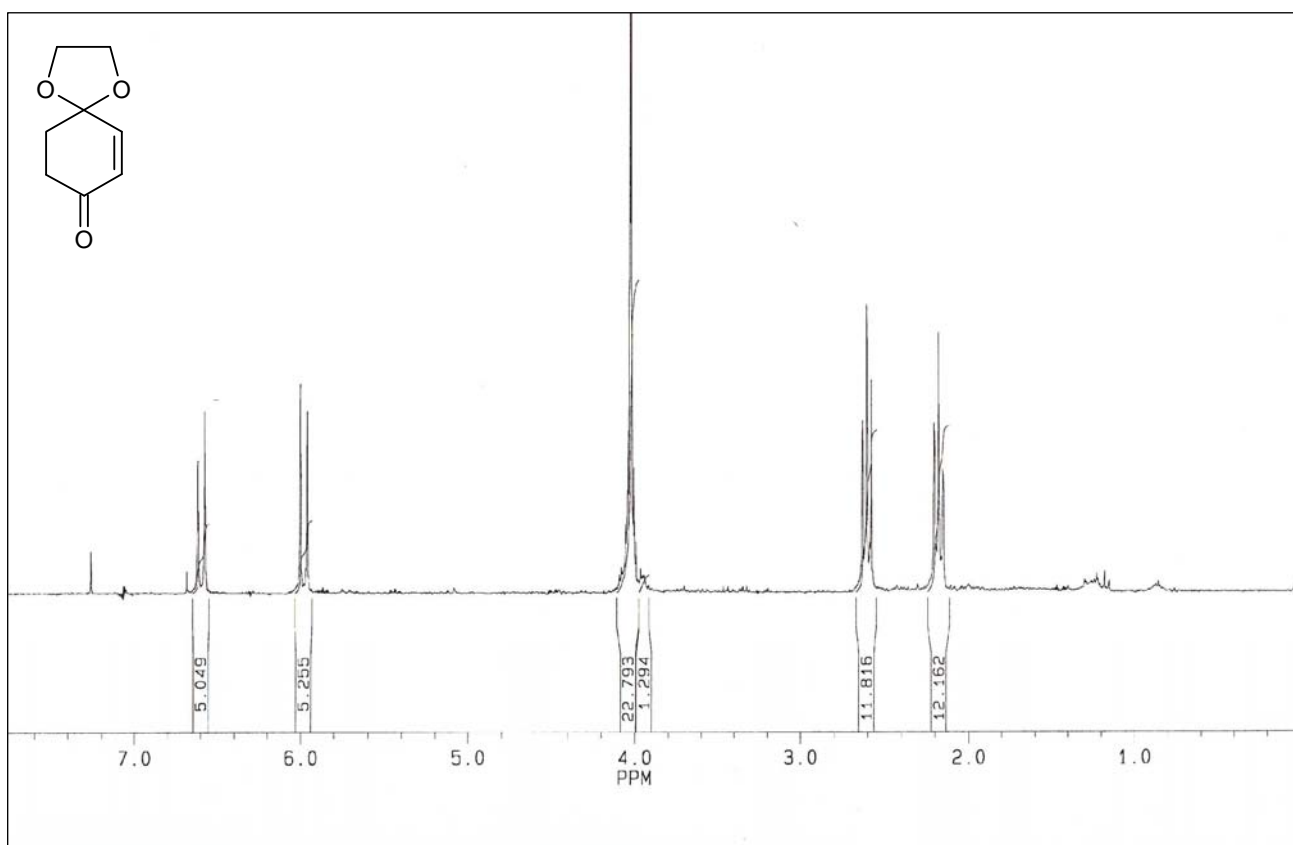
5,8-Dimethoxyisochinolin-3-carbonsäuremethylester (**151**)



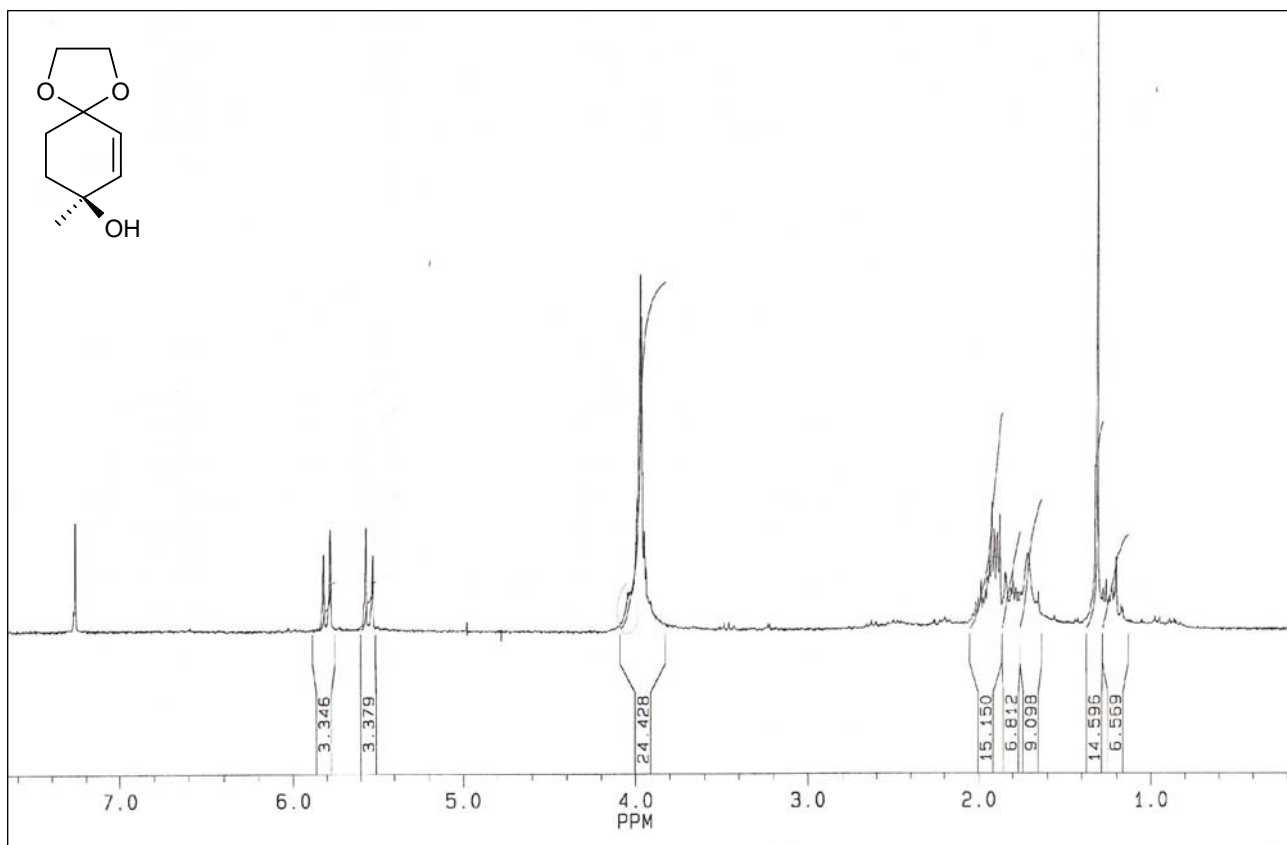
Isochinolin-5,8-dion-3-carbonsäuremethylester (**152**)



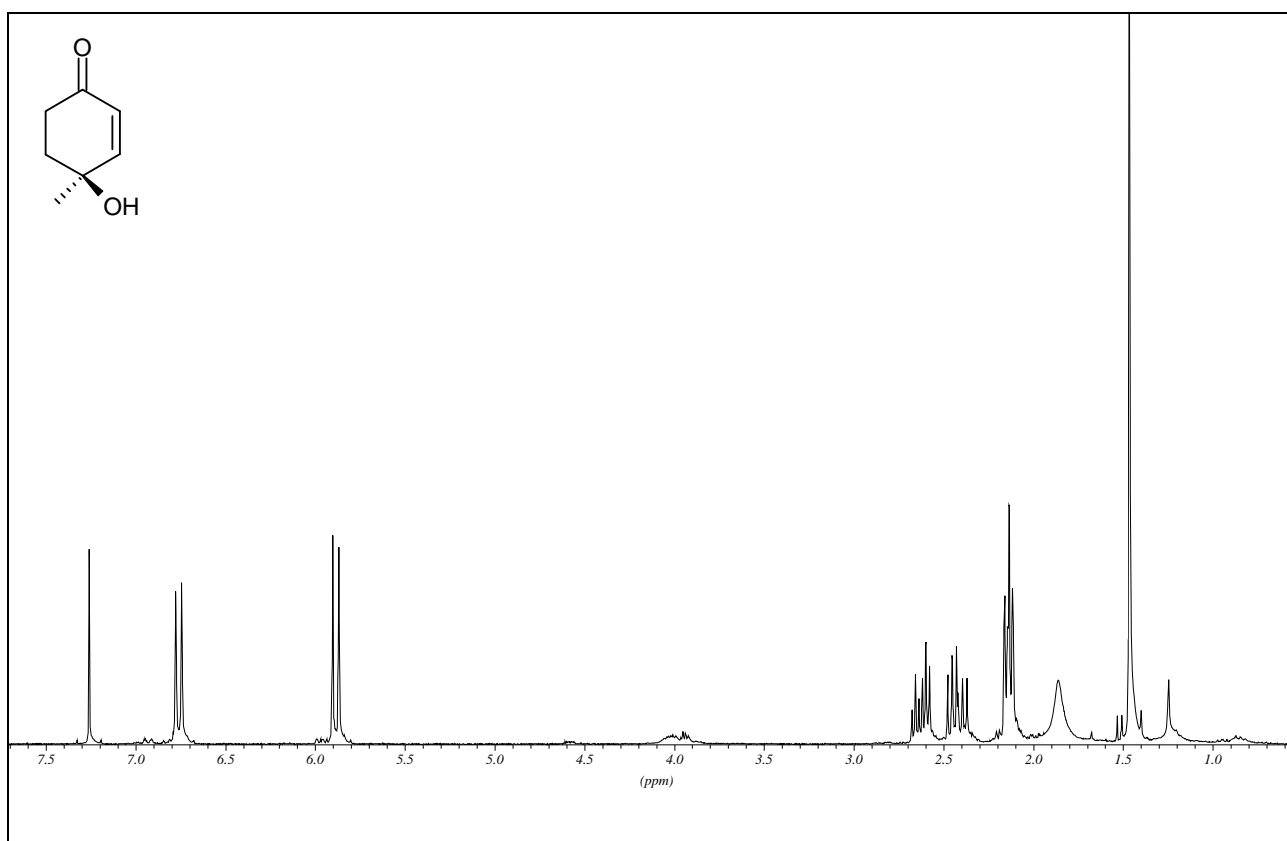
Mansouramycin D (16)



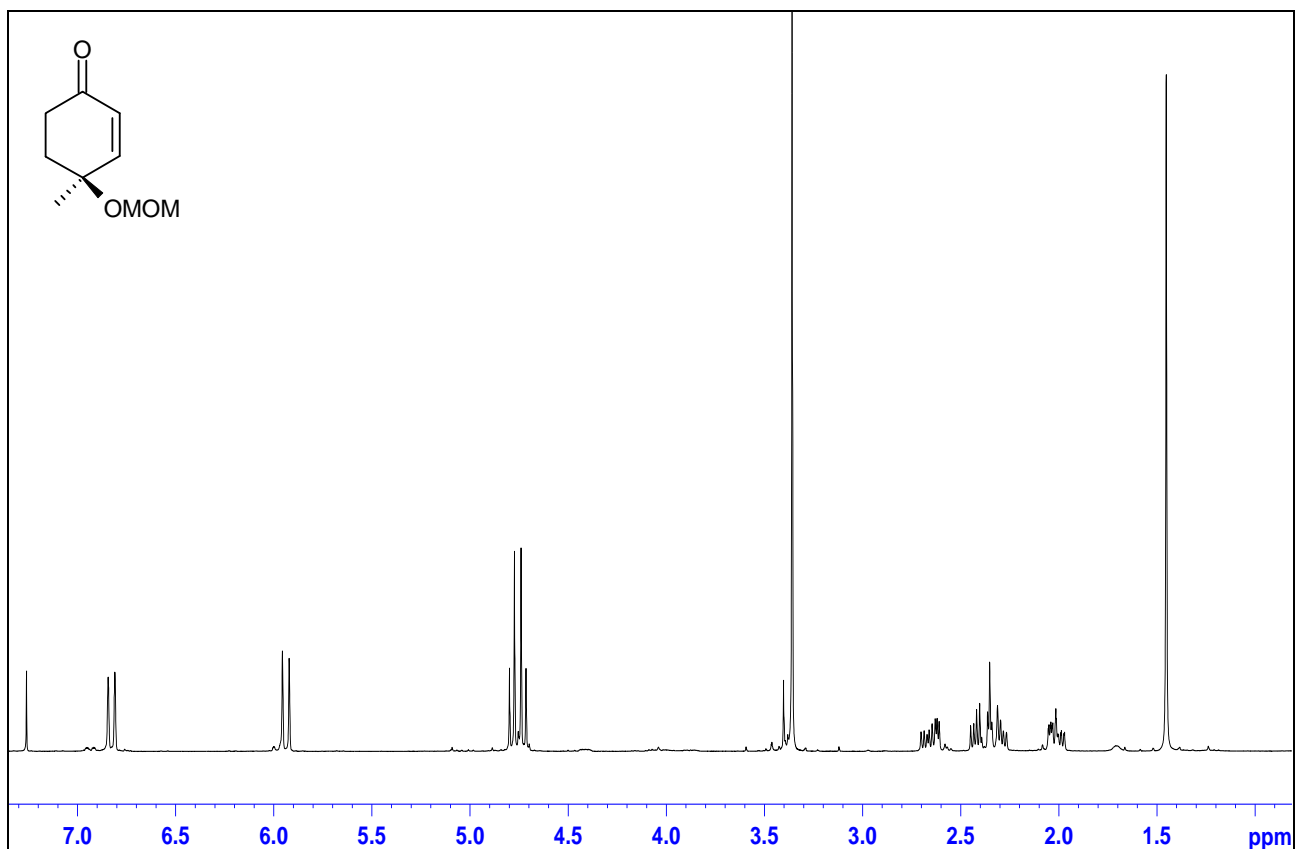
1,4-Dioxaspiro[4.5]dec-6-en-8-on (197)



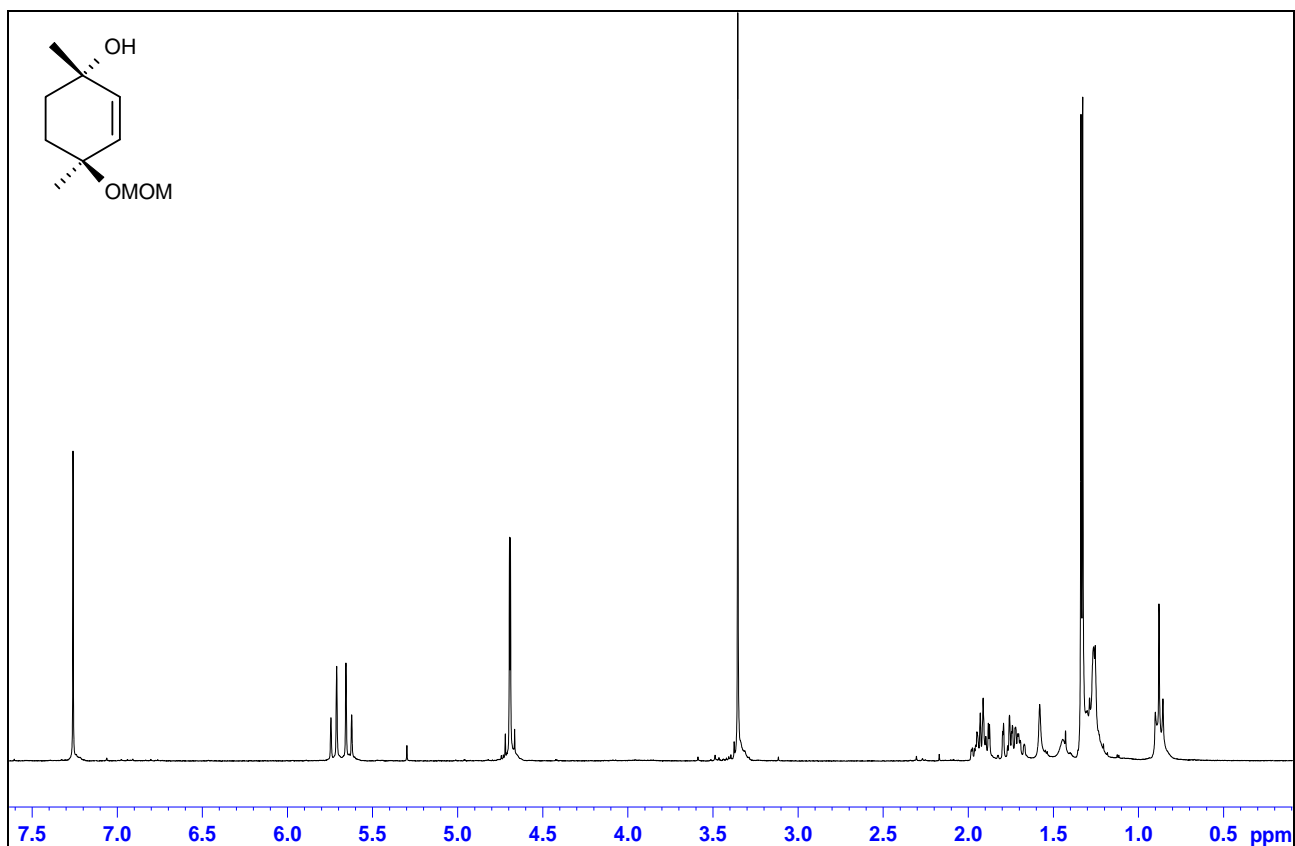
8-Methyl-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-6-en-8-ol (**202**)



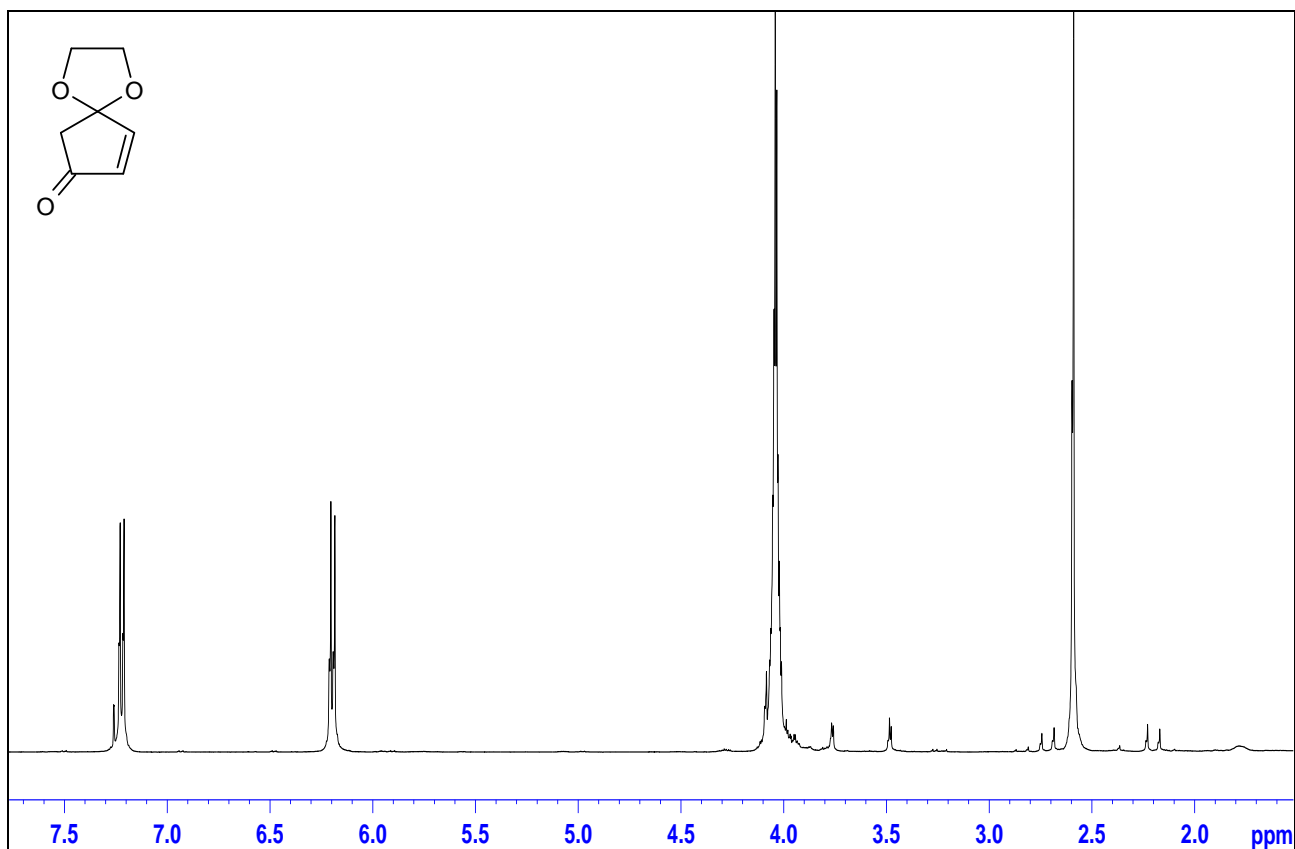
4-Hydroxy-4-methylcyclohex-2-enon (**191**)



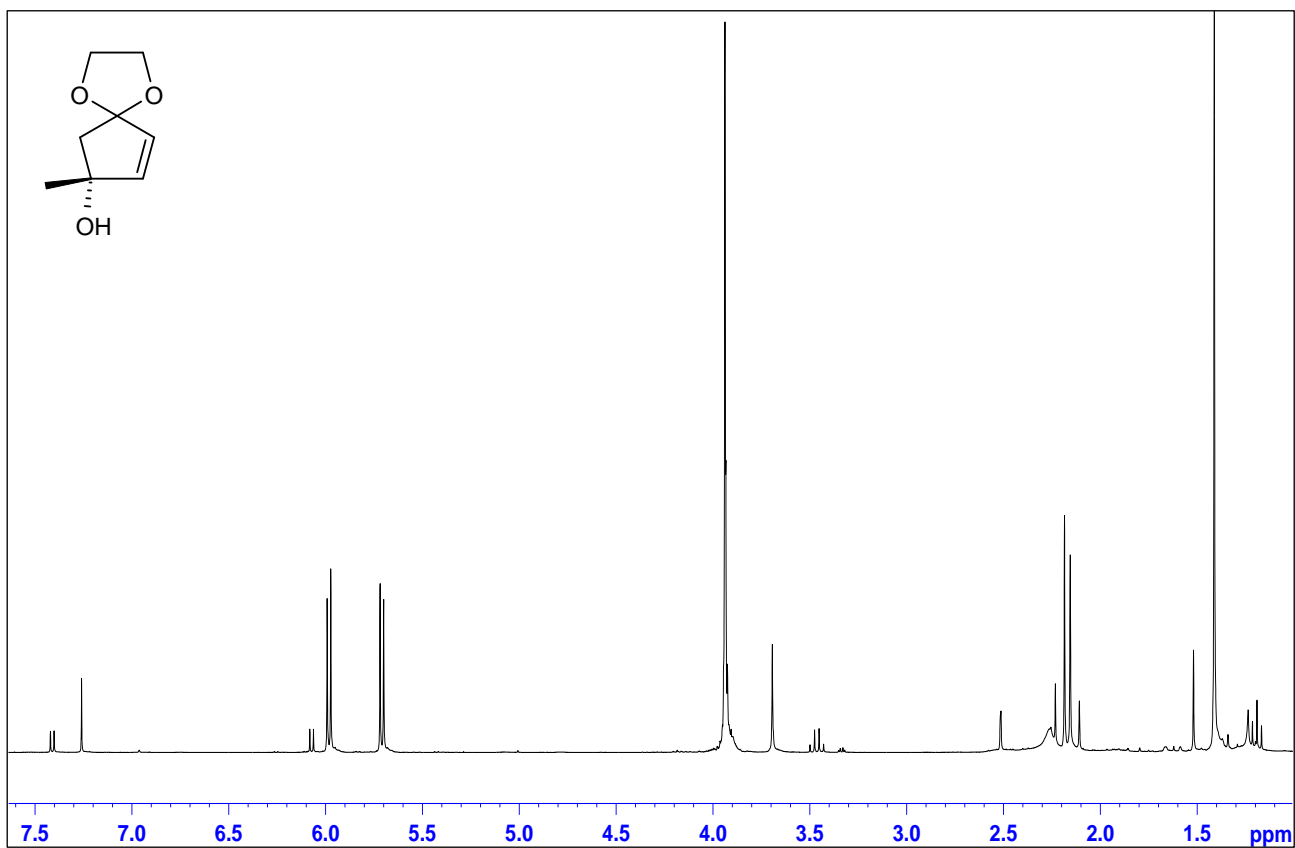
4-Methoxymethoxy-4-methylcyclohex-2-enon (**216**)



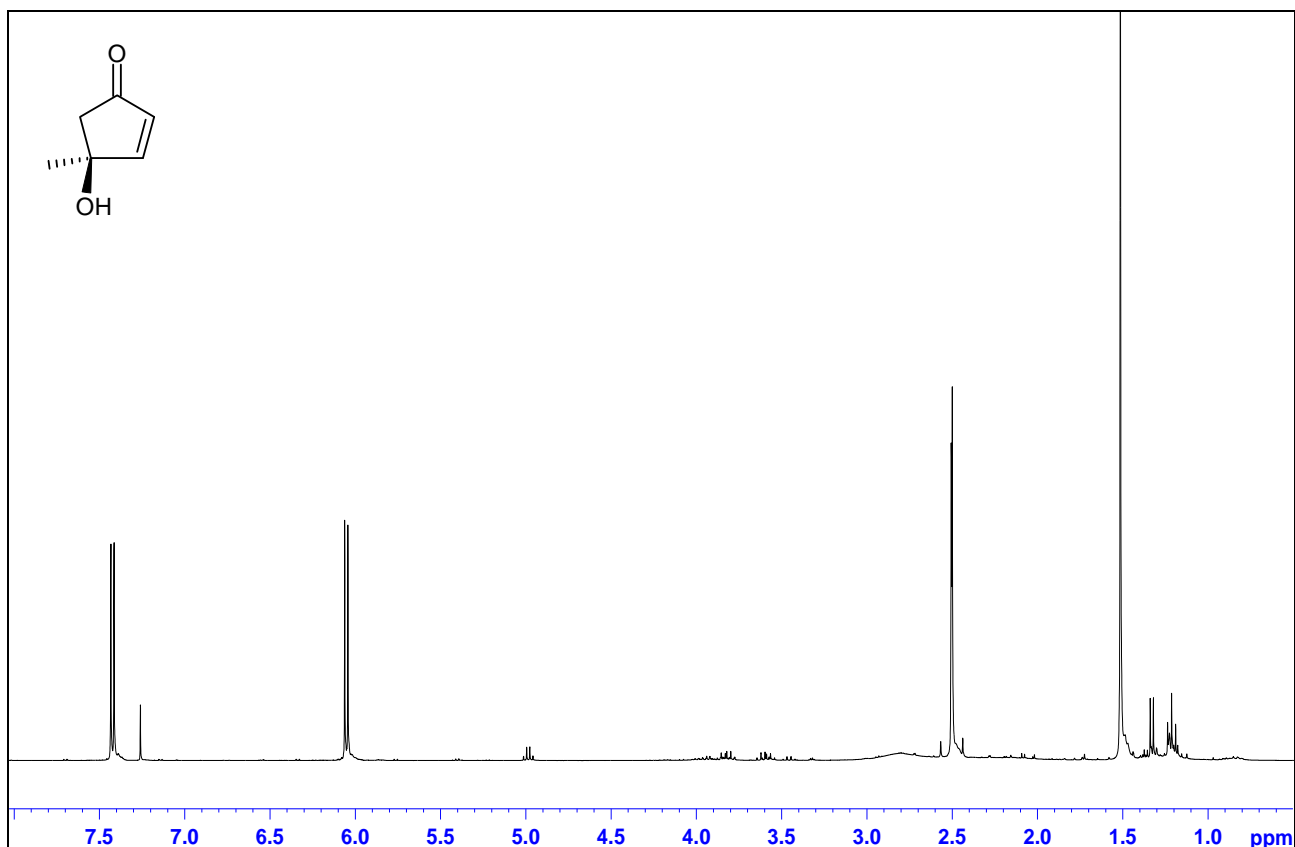
(*1S,4S*)-4-Methoxymethoxy-1,4-dimethylcyclohex-2-enol (**217**)



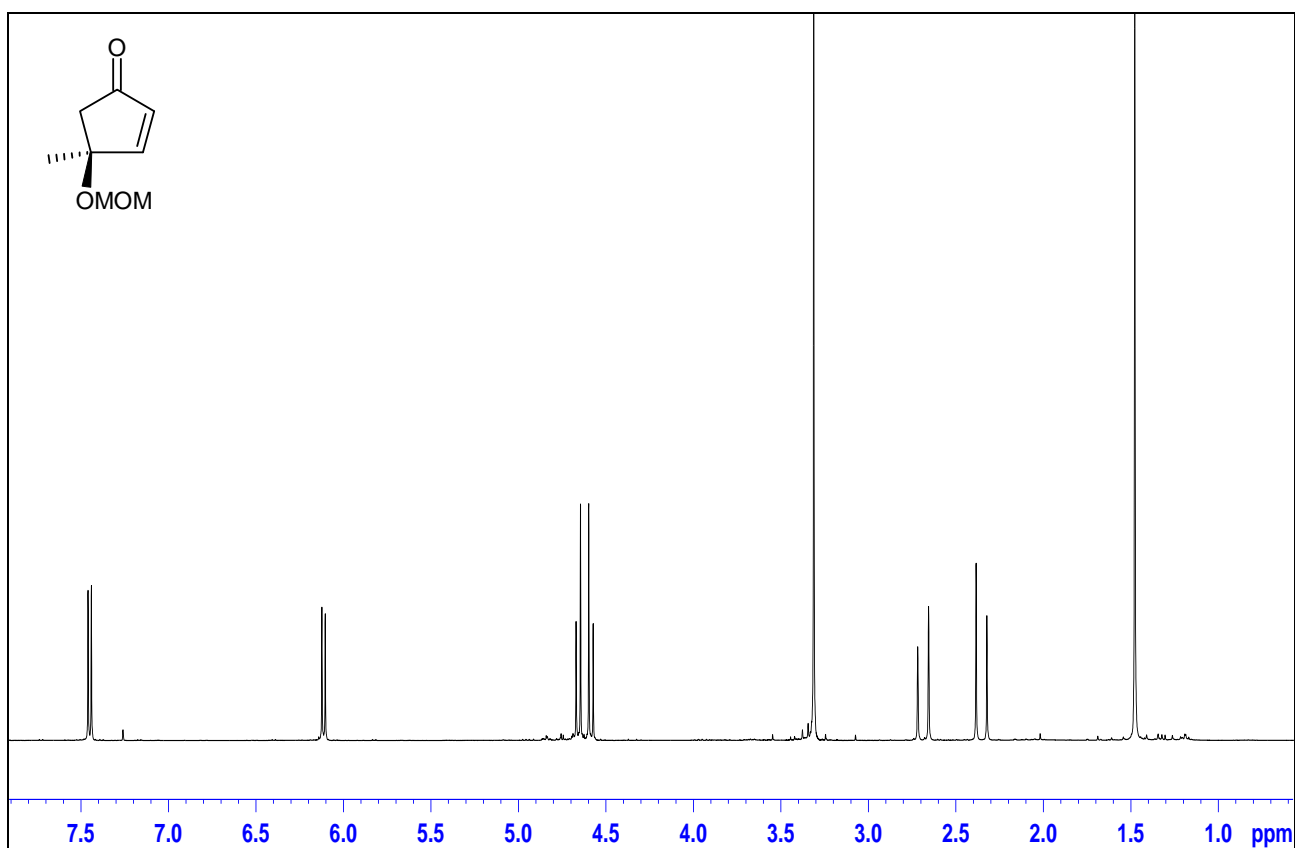
1,4-Dioxaspiro[4.4]non-6-en-8-on (**218**)



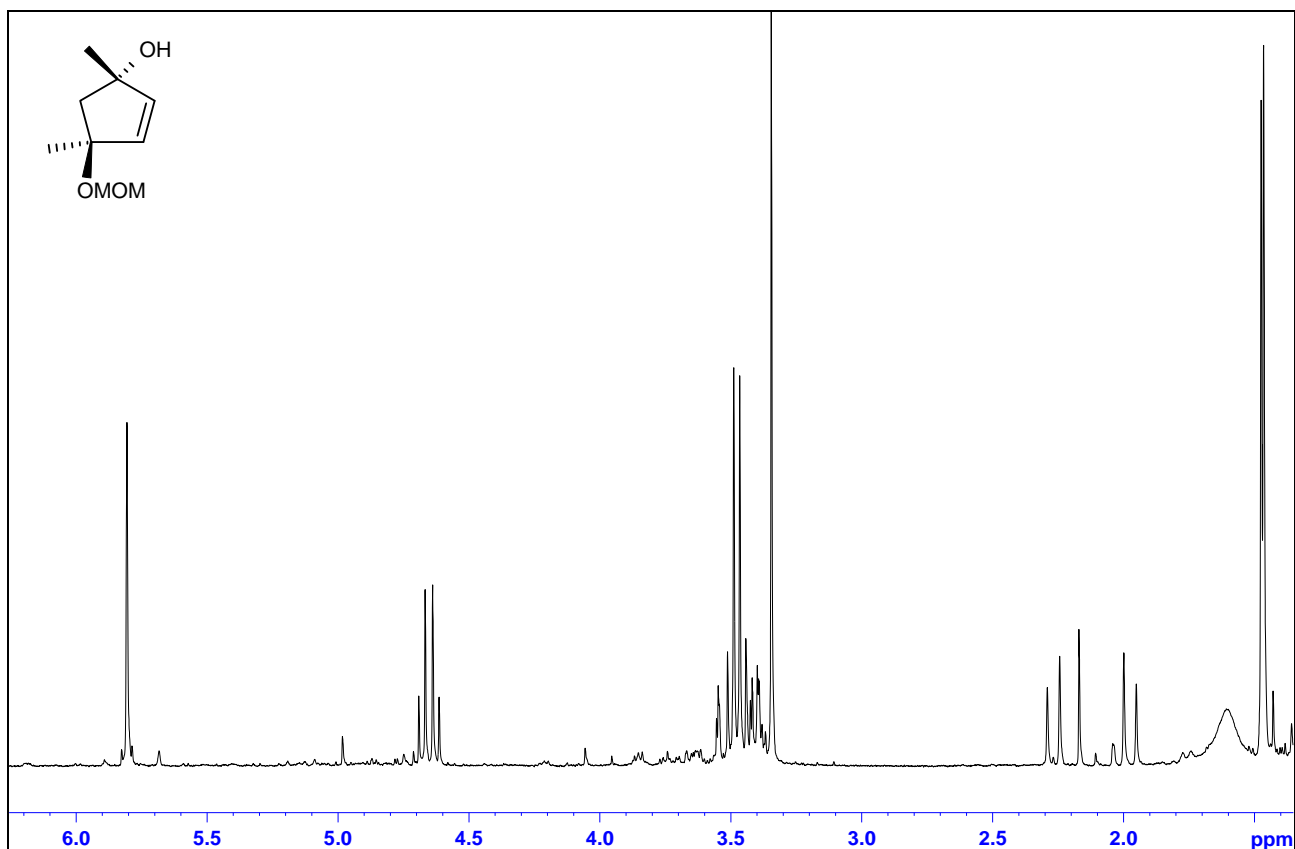
8-Methyl-1,4-dioxaspiro[4.4]non-6-en-8-ol (**221**)



4-Hydroxy-4-methylcyclopent-2-enon (222)



4-Methoxymethoxy-4-methylcyclopent-2-enon (223)



(1*S*,4*S*)- 4-Methoxymethoxy-1,4-dimethylcyclopent-2-enol (**224**)

Danksagungen:

Als erstes möchte ich meinem Lehrer Prof. Dr. Paultheo von Zezschwitz für die Aufnahme in seine Arbeitsgruppe danken. Er hat mir durch diese Arbeit die Möglichkeit gegeben, als angehender Lehrer interessante Erfahrungen in der chemischen Forschung zu sammeln. Paultheo hat während der gesamten Zeit für eine nette und entspannte Arbeitsatmosphäre gesorgt, was sicher nicht selbstverständlich ist. Ohne ihn wäre diese Arbeit nicht zu einem so guten Abschluss gekommen, denn er hat mir immer wieder mit Rat und Tat zur Seite gestanden, auch wenn etwas mal nicht so gut lief. Dafür nochmals vielen Dank!

Mein besonderer Dank gilt meiner Familie, welche durch fortwährende Unterstützung und Aufmunterung die vorliegende Arbeit erst ermöglicht hat. Auch meiner damaligen Freundin Verena danke ich für ihre Liebe und Unterstützung, wenn es mal nicht so gut lief. Du hattest sicher viel auszuhalten!

Des Weiteren bedanke ich mich bei meinen Laborkollegen Jürgen Siewert, Rene Sandmann, Tobias Bender, Heydar Sojarei, Zhen Li-Böhmer, Christian Müller und Xianzhi Wang für ihre Hilfe und den Spaß, den wir gemeinsam hatten.

Meinen Studenten und Erasmusstudenten danke ich für ihre Unterstützung bei dieser Arbeit und die gesellige Zeit.

Mein Dank gilt auch der Abteilung de Meijere, insbesondere Karsten Rauch und Daniel Frank, für die nette Versorgung mit Chemikalien und Laborutensilien. Olaf Senge und Reinhard Machinek mit Abteilung danke ich für die Unterstützung bei der Analytik. Ebenso danke ich der analytischen Abteilung der Universität Marburg.

Ein besonderes Dankeschön gilt meinen Freunden und Studienkollegen Britta, Katrin, Rene, Philip, Jana, Christian, Mark, Nick, Amanda und Martin für ihre Hilfe und die wunderschöne gemeinsame Studienzeit, die ich sicher nie vergessen werde.

Auch danke ich den Nordhorner Freunden Stefan, Matthias, Oliver, Björn, David, Kim und Malte für die nette Abwechslung an den Wochenenden und den vielen Spaß in den letzten Jahren.

