

**Synthese biologisch aktiver 2-Aza-Analoga der *Ipecac-*  
und *Alangium* Alkaloide**

**Dissertation**

zur Erlangung des Naturwissenschaftlichen Doktorgrades

Vorgelegt dem Department Chemie  
der Universität Hamburg

von

**Michael Kölzer**  
**geboren in Mainz**

Hamburg, April 2010



Erstprüfer: Prof. Dr. Till Opatz

Zweitprüfer: Prof. Dr. Chris Meier

Datum der Disputation: 18. Juni 2010



*Geniale Menschen beginnen große Werke, fleißige Menschen vollenden sie.*

– Leonardo da Vinci (1452-1519), ital. Universalkünstler –

*Für Meike und meine Mutter*



## Danksagung

Die vorliegende Arbeit wurde im Arbeitskreis von Prof. Dr. Horst Kunz unter Betreuung von Dr. Till Opatz am Institut für Organische Chemie an der Johannes Gutenberg-Universität Mainz (01/2006 bis 09/2007) begonnen und anschließend im Arbeitskreis von Prof. Dr. Till Opatz am Institut für Organische Chemie an der Universität Hamburg (10/2007 bis 04/2010) angefertigt.

Mein erster und ganz besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Till Opatz für die Bereitstellung des interessanten und anspruchsvollen Themas, sowie für die zahlreichen Hilfestellungen bei kleinen und großen chemischen Problemen. Ferner danke ich ihm für die ausgezeichnete Betreuung während dieser Arbeit, für anregende wissenschaftliche Diskussionen und die konstruktive Kritik beim Entwickeln neuer Synthesestrategien. In gleicher Weise gilt mein Dank Herrn Prof. Dr. Horst Kunz für seine bereitwillige Unterstützung vor und während des Entstehungsprozesses dieser Arbeit.

Frau Kerstin Weitzel, Herrn Dr. Michael Brecht und Herrn Prof. Dr. Hans Ulrich Göringer (T.U. Darmstadt) danke ich für die biologischen Evaluierungen an Afrikanischen Trypanosomen.

Herrn Dr. Eckhard Thines (IBWF, T.U. Kaiserslautern) möchte ich meinen Dank für die Untersuchungen zur Cytotoxizität gegen Tumorzellen von Säugetieren aussprechen.

Herrn Heinz Kolshorn und Frau Gemmer-Colos (Universität Mainz), Herrn Dr. Volker Sinnwell und Herrn Dr. Thomas Hackl (Universität Hamburg) sowie deren Mitarbeitern möchte ich für die Messung zahlreicher NMR-Spektren danken.

Herrn Prof. Dr. Bernd Meyer (Universität Hamburg) gilt mein Dank für die hilfreichen Ratschläge bei der Zuordnung einiger Zielverbindungen.

Herrn Dr. N. Hanold und Frau M. Eider (Universität Mainz), Herrn M. Preuße, Frau G. Graack und Herrn Dr. S. Francke (Universität Hamburg) spreche ich meinen Dank für die zahlreichen Messungen der FAB-, ESI- und EI-Massenspektren aus. Herrn Dr.

D. Schollmeyer (Universität Mainz) und Frau I. Nevoigt (Universität Hamburg) danke ich für die Durchführung der Kristallstrukturanalyse.

Den ehemaligen Arbeitskreismitgliedern (Herrn Dr. Nino Meyer, Frau Dr. Coralie Kison, Frau Dr. Ines Schäfer (geb. Bergner), Herrn Dipl. Chem. Frank Werner) und allen aktiven Mitgliedern des Arbeitskreises (Herrn Dipl. Chem. Johannes Liermann, Frau Dipl. Chem. Nancy Blank, Herrn Dipl. Chem. Stefan Weck, Frau Dipl. Chem. Christine Wiebe, Frau Dipl. Chem. Katharina Götz, Frau Dipl. Chem. Claudine Schlemmer, Herrn Dipl. Chem. Alexander Stoye, Herrn Dipl. Chem. Michael Sartor) gilt mein Dank für ihre Hilfsbereitschaft, die angenehme Arbeitsatmosphäre, die schönen gemeinsamen Unternehmungen, ihre Kollegialität und das stets offene Ohr in allen Lebenslagen. Die exzellente Zusammenarbeit, das hervorragende Arbeitsklima und die einwandfreie Kommunikation haben in besonderem Maße zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen.

Des Weiteren gilt mein Dank allen Mitgliedern des Arbeitskreises Kunz, sowie Frau Renate Michaelis für das freundliche Arbeitsklima und die schöne gemeinsame Zeit in Mainz.

Ein weiterer Dank gilt Frau Dorota Ferenc (Universität Mainz) für die Synthese von Ausgangsmaterialien und der herzlichen Arbeitsatmosphäre. Den Forschungspraktikanten Frau Dipl. Chem. J. Preis (Universität Mainz), Herrn R. Sedelmeyer, Frau D. Frahm, Herrn J. Schönfelder, Frau L. Skok, Herrn K. Peetz, Frau L. Altes, Herrn B. Otto (Universität Hamburg) danke ich für die Bearbeitung zahlreicher Syntheseprojekte.

Bei Frau Melanie Mosler, Herrn Dipl. Chem. Armin Tröger und Herrn Dr. Robert Twele bedanke ich mich für die tatkräftige Hilfestellung und Unterstützung in organisatorischen Dingen und für ihre Herzlichkeit während der gesamten Zeit in Hamburg.

Ein ganz besonderer und unschätzbare Dank gilt meiner Mutter, die mich während der Zeit des Studiums, der Diplom- und Doktorarbeit finanziell und moralisch unterstützt hat sowie meiner Familie und meinen engsten Freunden für ihre Geduld.

Abschließend danke ich meiner Freundin Meike, die während dieser Arbeit durch ihren Optimismus, ihre lebensfrohe Art und durch ihre immerwährende Unterstützung maßgeblich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen hat.

**Vielen Dank!**



# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>EINLEITUNG</b>	<b>1</b>
1.1	Alkaloide der Brechwurzel	1
1.1.1	Vorkommen und Bedeutung	1
1.2	Alkaloide von <i>Alangium lamarckii</i> und <i>Pogonopus speciosus</i>	3
1.3	Hintergrund und Kenntnisstand der Forschung	4
1.4	Emetin als Inhibitor der Proteinbiosynthese	5
1.4.1	Weitere Wirkungsmechanismen von Emetin	6
1.5	Synthetischer Zugang zu <i>Ipecac</i> - und <i>Alangium</i> -Alkaloiden	6
1.6	Stereospezifität der Wirkung von Emetin	10
1.7	Einfluß der Konformation auf die biologische Aktivität	11
1.8	Praziquantel als Anthelminthikum	12
<b>2</b>	<b>ZIELSETZUNG</b>	<b>14</b>
<b>3</b>	<b>ALLGEMEINER TEIL</b>	<b>18</b>
3.1	Synthese des ABC-Ringsystems	18
3.1.1	Alternativer Zugang zu Sulfonamid 44	24
3.2	Synthese der Praziquantel-Analoga	25
3.3	Aufbau des DE-Ringsystems	26
3.3.1	Studien zur katalytischen asymmetrischen Transferhydrierung	27
3.3.2	Alternativer Zugang zum DE-Ringsystem	34
3.4	Experimente zur Darstellung von 2-Azaemetamin (108)	41
3.4.1	Studien zur Reduktion von Amid 114	46
3.5	Synthese einer Modellverbindung auf der Basis von L-Prolin	50
3.6	Vervollständigung der Synthese von 2-Azaemetin (40)	52
3.7	Darstellung von 2-Azaisoemetin (133)	57
3.8	Synthese von 2-Azadesoxytubulosin (143)	59
3.9	Zersetzungsprodukte von Emetin	63

<b>3.10</b>	<b>Darstellung einer Modellverbindung aus L-Pipecolinsäure</b>	<b>64</b>
<b>3.11</b>	<b>Energieminimierte Konformere der 2-Aza-Analoga</b>	<b>65</b>
<b>3.12</b>	<b>Biologische Evaluierung der synthetisierten Mimetika</b>	<b>69</b>
3.12.1	Biologische Evaluierung der Praziquantel-Analoga sowie von 128 und 153	74
<b>3.13</b>	<b>Darstellung eines kettenverlängerten 2-Azaemetin-Analogons</b>	<b>75</b>
<b>3.14</b>	<b>N-Heterocyclische Carbene</b>	<b>78</b>
3.14.1	Studien Zur Deprotonierung von Dihydroisochinoliniumsalzen	82
<b>4</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG – SUMMARY</b>	<b>85</b>
<b>5</b>	<b>EXPERIMENTELLER TEIL</b>	<b>99</b>
<b>5.1</b>	<b>Allgemeine Arbeitstechniken und Messgeräte</b>	<b>99</b>
5.1.1	Lösungsmittel und Chemikalien	99
5.1.2	Chromatographie	99
5.1.3	HPLC-Chromatographie	100
5.1.4	Mikrowellenunterstützte Reaktionen	101
5.1.5	Schmelzpunkte	101
5.1.6	NMR-Spektroskopie	101
5.1.7	Massenspektroskopie	102
5.1.8	Elementaranalyse	103
5.1.9	IR-Spektroskopie	103
5.1.10	Drehwerte	104
5.1.11	Kristallstrukturanalyse	104
<b>5.2</b>	<b>Versuchsvorschriften zur Synthese des ABC-Ringsystems</b>	<b>105</b>
<b>5.3</b>	<b>Alternativer Zugang zu Sulfonamid 44</b>	<b>117</b>
<b>5.4</b>	<b>Versuchsvorschriften zur Synthese der Praziquantel-Analoga</b>	<b>120</b>
<b>5.5</b>	<b>Synthesevorschriften zum Aufbau des DE-Ringsystems</b>	<b>124</b>
<b>5.6</b>	<b>Versuchsvorschriften zur katalytischen Transferhydrierung</b>	<b>129</b>
<b>5.7</b>	<b>Synthesevorschriften zur Darstellung von 2-Azaemetamin</b>	<b>144</b>
<b>5.8</b>	<b>Versuchsvorschriften zur Darstellung von 128</b>	<b>150</b>
<b>5.9</b>	<b>Synthesevorschriften zur Darstellung von 2-Azaemetin (40)</b>	<b>156</b>
<b>5.10</b>	<b>Synthesevorschriften zur Darstellung von 2-Azaisoemetin (133)</b>	<b>166</b>
<b>5.11</b>	<b>Versuchsvorschriften zur Darstellung von 2-Azadesoxytubulosin (143)</b>	<b>173</b>
<b>5.12</b>	<b>Versuchsvorschriften zur Darstellung von 153</b>	<b>182</b>

5.13	Versuchsvorschriften zur Darstellung eines kettenverlängerten 2-Azaemetin-Analogons	187
5.14	Versuchsvorschriften zur Darstellung von Dihydroisochinoliniumsalzen	193
5.15	Alternativer Zugang zu Dihydroisochinoliniumsalzen	201
5.16	Versuchsvorschriften zur Darstellung von (190)	206
6	<b>GEFAHRSTOFFVERZEICHNIS</b>	<b>209</b>
7	<b>LITERATURVERZEICHNIS</b>	<b>215</b>
8	<b>ANHANG</b>	<b>223</b>
8.1	Kristallstrukturen	223
8.2	Spektrenanhang	233
9	<b>PERSÖNLICHES</b>	<b>267</b>
	Persönliche Daten	
	Publikationen	
	Posterbeiträge und Konferenzen	

## Abbildungsverzeichnis

<b>Abbildung 1:</b> Ipecac-Alkaloide von <i>C. ipecacuanha</i> und <i>C. acuminata</i> .	2
<b>Abbildung 2:</b> Alkaloide von <i>A. lamarckii</i> und <i>P. speciosus</i> .	4
<b>Abbildung 3:</b> Strukturen von Emetin ( <b>1</b> ) und Tubulosin ( <b>8</b> ) mit Torsionswinkeln.	12
<b>Abbildung 4:</b> Struktureller Vergleich der Nordhälfte der Ipecac- und Alangium-Alkaloide mit Praziquantel ( <b>30</b> ).	12
<b>Abbildung 5:</b> Biologisch aktive Aza-analoge Naturstoffe.	14
<b>Abbildung 6:</b> Bekannte biologisch aktive Piperidinalkaloide.	15
<b>Abbildung 7:</b> Ladungsverteilung von 1,1,7,7-Tetramethyldiethylenetriamin und 1,1,7,7-Tetramethylpentylendiamin in Abhängigkeit vom pH-Wert.	16
<b>Abbildung 8:</b> Energieminimierte Konformere von Emetin ( <b>1</b> ) und 2-Azaemetin ( <b>40</b> ).	17
<b>Abbildung 9:</b> HPLC-Chromatogramme von Tricyclus <b>48</b> .	22
<b>Abbildung 10:</b> Kristallstruktur von <b>50</b> .	23
<b>Abbildung 11:</b> HPLC-Chromatogramm von <b>72</b> .	30
<b>Abbildung 12:</b> HPLC-Chromatogramm der Hydrierung nach Morimoto et al. <sup>[103]</sup> .	31
<b>Abbildung 13:</b> HPLC-Chromatogramm der Organokatalyse nach Rüping et al. <sup>[112, 113]</sup>	33
<b>Abbildung 14:</b> Vergleich der NMR-Daten der freien Carbonsäure <b>109<sup>a</sup></b> und des Lithiumsalzes <sup>b</sup> .	45
<b>Abbildung 15:</b> HPLC-Chromatogramm von 2-Azaemetin ( <b>40</b> ) und 2-Azaisoemetin ( <b>133</b> ).	56
<b>Abbildung 16:</b> HPLC-Chromatogramm von 2-Azadesoxytubulosin ( <b>143</b> ) und 2-Azadesoxyisotubulosin ( <b>144</b> ).	62
<b>Abbildung 17:</b> Einige photochemische- und thermische Zersetzungsprodukte von Emetin ( <b>1</b> ) nach Schuijt et al. <sup>[156]</sup>	63
<b>Abbildung 18:</b> Struktureller Vergleich von 2-Azaemetin, 2-Azadesoxytubulosin und einer Modellverbindung aus <i>L</i> -Pipicolinsäure.	64
<b>Abbildung 19:</b> Energieminimierte Konformere von 2-Azaemetin ( <b>40</b> ) und 2-Azaisoemetin ( <b>133</b> ).	66
<b>Abbildung 20:</b> Energieminimierte Konformere von 2-Azadesoxytubulosin ( <b>143</b> ) und 2-Azadesoxyisotubulosin ( <b>144</b> ).	67
<b>Abbildung 21:</b> Antitrypanosomale Aktivität gegen <i>T. brucei</i> (Insektenstadium).	70
<b>Abbildung 22:</b> Dosis-abhängige Wachstumshemmung von <i>T. brucei</i> , Stamm 427 nach Zugabe der Mimetika.	72
<b>Abbildung 23:</b> Zellmorphologie nach Behandlung mit 2-Azaemetin ( <b>40</b> ) und 2-Azadesoxytubulosin ( <b>143</b> ).	73
<b>Abbildung 24:</b> HPLC-Chromatogramm von <b>166</b> und Racemat <b>164</b> .	78
<b>Abbildung 25:</b> $\pi$ -Donor und $\sigma$ -Akzeptorwirkung in NHCs. <sup>[167]</sup>	79
<b>Abbildung 26:</b> $\sigma$ -Donor-Eigenschaften von NHC-Liganden in Metallkomplexen.	79
<b>Abbildung 27:</b> Kristallstruktur von <i>N</i> -Ethinyl-2-pyrrolidinon <b>190</b> .	84
<b>Abbildung 28:</b> Alkaloide von <i>Cephaelis ipecacuanha</i> und <i>Alangium lamarckii</i> .	85
<b>Figure 29:</b> Structures of some <i>Cephaelis ipecacuanha</i> and <i>Alangium lamarckii</i> alkaloids.	92

# Verzeichnis der Schemata

<i>Schema 1: Retrosynthese von Emetin (1) und Tubulosin (8) nach Tietze et al.<sup>[16]</sup></i>	7
<i>Schema 2: Domino-Prozess: Schlüsselschritt in der Emetinsynthese nach Tietze.<sup>[16]</sup></i>	8
<i>Schema 3: Katalytische asymmetrische Allylierung nach Itoh et al.<sup>[75]</sup></i>	9
<i>Schema 4: Stereoselektive Kreuzmetathese.</i>	9
<i>Schema 5: Michael-Addition, Wittig-Olefinierung und katalytische Hydrierung.</i>	10
<i>Schema 6: Isosterer Ersatz des Methin-Kohlenstoffs durch Stickstoff.</i>	16
<i>Schema 7: Kondensation von Sulfonamid 43 mit Homoveratrylamin (12).</i>	19
<i>Schema 8: N-Allylierung unter Phasentransferbedingungen.</i>	19
<i>Schema 9: Asymmetrische Dihydroxylierung nach Sharpless.<sup>[93, 94]</sup></i>	20
<i>Schema 10: Glycolspaltung unter Verwendung von NaIO<sub>4</sub>.</i>	20
<i>Schema 11: Synthese des tricyclischen ABC-Ringsystems 48.</i>	21
<i>Schema 12: Denosylierung von 48.</i>	22
<i>Schema 13: Reduktion der Carbonyleinheit von 50.</i>	24
<i>Schema 14: Alternative Darstellung von 44.</i>	24
<i>Schema 15: Darstellung eines einfachen Praziquantel-Analogons.</i>	25
<i>Schema 16: Darstellung des wasserlöslichen Praziquantel-Analogons 61.</i>	26
<i>Schema 17: Retrosynthetischer Ansatz zur Darstellung von 2-Azaemetin (40).</i>	27
<i>Schema 18: Synthese von 2-(Benzyloxy)essigsäure 65 nach Kukla et al.<sup>[105]</sup></i>	27
<i>Schema 19: Mischanhydridmethode zur Darstellung von 67.<sup>[107]</sup></i>	28
<i>Schema 20: Bischler-Napieralski-Cyclisierung<sup>[108]</sup> und katalytische Transferhydrierung.</i>	28
<i>Schema 21: Katalytische Transferhydrierung eines cyclischen Imins nach Noyori.<sup>[74]</sup></i>	29
<i>Schema 22: Katalytische Hydrierung nach Morimoto et al.<sup>[103]</sup></i>	31
<i>Schema 23: Organokatalytische asymmetrische Hydrierung.</i>	32
<i>Schema 24: Aldol-Kondensations- und Pictet-Spengler-Produkt nach List et al.<sup>[114]</sup></i>	33
<i>Schema 25: Organokatalytische Pictet-Spengler-Cyclisierung.</i>	34
<i>Schema 26: Darstellung von (S)-Calycotomin (87) nach Morimoto et al.<sup>[103]</sup></i>	35
<i>Schema 27: Postulierter Mechanismus der Oxazolidinonbildung.</i>	35
<i>Schema 28: Alternativer Zugang zum DE-Ringsystem I.</i>	36
<i>Schema 29: Alternativer Zugang zum DE-Ringsystem II.</i>	37
<i>Schema 30: Alternativer Zugang zum DE-Ringsystem III.</i>	37
<i>Schema 31: Umsetzung von Aminoalkohol 87 zum Bistriflat 97.</i>	38
<i>Schema 32: Darstellung von Monotosylat 98 und Bistosylat 100.</i>	38
<i>Schema 33: Reduktive Aminierung unter Bildung von Alkohol 102.</i>	39
<i>Schema 34: Hydrocyanierung nach Jacobsen.<sup>[126]</sup></i>	40
<i>Schema 35: Retrosynthese von 2-Azaemetamin (108).</i>	42
<i>Schema 36: Darstellung von Amid 111.</i>	42
<i>Schema 37: Bischler-Napieralski-Cyclisierung von 111.</i>	43
<i>Schema 38: Darstellung von Carbonsäure 109.</i>	44
<i>Schema 39: Verknüpfung von Nord- und Südhälfte.</i>	46
<i>Schema 40: Spaltung beider Ringsysteme in Gegenwart von LiAlH<sub>4</sub>.</i>	47
<i>Schema 41: Postulierter Mechanismus der Ringspaltung von 114.</i>	48
<i>Schema 42: Reaktionsgleichung zur Darstellung von AlH<sub>3</sub>.</i>	49
<i>Schema 43: Synthese von Säurechlorid 125.</i>	51
<i>Schema 44: Verknüpfung von 125 mit 51.</i>	51
<i>Schema 45: Vervollständigung der Synthese von Modellverbindung 128.</i>	52
<i>Schema 46: N-Acylierung von Homoveratrylamin (12) mit Chloracetylchlorid (129) nach Gao et al.<sup>[144]</sup></i>	52
<i>Schema 47: Bischler-Napieralski-Ringschluss unter Erhalt von 2-Aza-O-methylpsychotrin (132).</i>	54
<i>Schema 48: Reduktion von 2-Aza-O-methylpsychotrin 132.</i>	55
<i>Schema 49: Synthese von 135.</i>	58

<i>Schema 50: Kupplung von 135 mit 50 unter Steglich-Bedingungen.<sup>[149]</sup></i>	58
<i>Schema 51: Vervollständigung der Synthese von 133.</i>	59
<i>Schema 52: N-Acylierung und Boc-Schützung von Tryptamin (138).</i>	60
<i>Schema 53: N-Alkylierung von 51 unter Mikrowellenbedingungen.</i>	60
<i>Schema 54: Abspaltung der Boc-Schutzgruppe von 141.</i>	61
<i>Schema 55: Cyclisierung und anschließende Reduktion zu 143.</i>	61
<i>Schema 56: Syntheseroute von Modellverbindung 153.</i>	65
<i>Schema 57: Enantioselektive Synthese nach Tietze et al.<sup>[160]</sup></i>	75
<i>Schema 58: Synthese von 2-(3,4-Dimethoxyphenyl)ethylchlorid (160).</i>	75
<i>Schema 59: Darstellung von Enamin 161.</i>	76
<i>Schema 60: Reduktion von 161 mit anschließender Derivatisierung.</i>	77
<i>Schema 61: Geplantes kettenverlängertes 2-Aza-Analogon 167.</i>	78
<i>Schema 62: Darstellung von stabilen Carbenen aus Dihydroisochinoliniumsalzen.</i>	79
<i>Schema 63: Synthese der Amide 169 und 170.</i>	80
<i>Schema 64: Reduktion mit folgender N-Formylierung.</i>	81
<i>Schema 65: Cyclisierung zum Dihydroisochinoliniumsalz 175.</i>	81
<i>Schema 66: Alternativer Zugang zu Dihydroisochinoliniumsalzen.</i>	82
<i>Schema 67: Versuchte Darstellung der Thione 184 und 185.</i>	83
<i>Schema 68: 2-Amidoindolsynthese nach Skrydstrup et al.<sup>[189]</sup></i>	83
<i>Schema 69: Synthese von N-Ethinyl-2-pyrrolidinon 190.</i>	84
<i>Schema 70: Isosterer Ersatz des Methin-Kohlenstoffs durch Stickstoff.</i>	86
<i>Schema 71: Darstellung von ABC-Tricyclus 51.</i>	86
<i>Schema 72: Darstellung der Praziquantel-Analoga 56 und 61.</i>	87
<i>Schema 73: Versuche zur Verknüpfung von Nord- und Südhälfte über N-Alkylierung und reduktive Aminierung.</i>	88
<i>Schema 74: Verknüpfung und anschließende Spaltung beider Ringsysteme.</i>	88
<i>Schema 75: Darstellung von 2-Azaemetin (40).</i>	89
<i>Schema 76: Synthese von 2-Azaisoemetin (133).</i>	90
<i>Schema 77: Darstellung von 2-Azadesoxytubulosin (143).</i>	90
<i>Schema 78: Synthese der Modellverbindungen 128 und 153.</i>	91
<i>Scheme 79: Isosteric replacement of the methine carbon C-2 by a nitrogen atom.</i>	93
<i>Scheme 80: Synthesis of ABC building block 51.</i>	93
<i>Scheme 81: Preparation of the praziquantel analogs 56 and 61.</i>	94
<i>Scheme 82: Attempted elongation using N-alkylation and reductive amination.</i>	94
<i>Scheme 83: Coupling of the ABC- and the DE-ring systems and subsequent cleavage.</i>	95
<i>Scheme 84: Synthesis of 2-azaemetine (40).</i>	96
<i>Scheme 85: Preparation of 2-azaisoemetine (133).</i>	96
<i>Scheme 86: Synthesis of 2-azadesoxytubulosine (143).</i>	97
<i>Scheme 87: Preparation of two truncated model compounds 128 and 153.</i>	98

# Tabellenverzeichnis

<b>Tabelle 1:</b> Anteil am Gesamtalkaloidgehalt.	3
<b>Tabelle 2:</b> Spezifische Wirkung einiger Ipecac-Alkaloide als Amöbizid und Proteinbiosyntheseinhibitor in Kaninchen-Retikulozyten.	6
<b>Tabelle 3:</b> Resultate zur stereospezifischen Wirkung von Emetin.	11
<b>Tabelle 4:</b> Optimierung der Reaktionsbedingungen der Schotten-Baumann-Reaktion.	18
<b>Tabelle 5:</b> Reaktionsbedingungen zur katalytischen Transferhydrierung.	30
<b>Tabelle 6:</b> Reaktionsbedingungen der Nitrilhydrolyse.	40
<b>Tabelle 7:</b> Reaktionsbedingungen bei der Reduktion von <b>114</b> .	50
<b>Tabelle 8:</b> Optimierung der Reaktionsparameter der N-Acylierung von Tricyclus <b>51</b> .	53
<b>Tabelle 9:</b> Retentionszeiten und Peakflächen von <b>40</b> und <b>133</b> .	57
<b>Tabelle 10:</b> Retentionszeiten und Peakflächen von <b>143</b> und <b>144</b> .	62
<b>Tabelle 11:</b> Chemische Verschiebung und Multiplizität der H-1'-Resonanz von Emetin ( <b>1</b> ), Isoemetin ( <b>3</b> ), 2-Azaemetin ( <b>40</b> ) und 2-Azaisoemetin ( <b>133</b> ).	66
<b>Tabelle 12:</b> Chemische Verschiebung der Methoxygruppen von Tubulosin ( <b>8</b> ), Isotubulosin ( <b>9</b> ), 2-Azadesoxytubulosin ( <b>143</b> ) und 2-Azadesoxyisotubulosin ( <b>144</b> ).	68
<b>Tabelle 13:</b> Cytotoxizität gegen Afrikanische Trypanosomen sowie gegen Krebszelllinien von Säugetieren.	70
<b>Tabelle 14:</b> Verwendete chemische Verschiebungen für das Signal nichtdeuterierten Lösungsmittels	102

## Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
abs.	absolut
Ac	Acetyl-
All	Allyl
Äq.	Äquivalente
Ar	Aryl-
br	breit
Boc	1,1-Dimethylethoxycarbonyl-, ( <i>tert</i> -Butyloxycarbonyl-)
Bu	Butyl-
c	Konzentration
Cbz	Benzyloxycarbonyl-, (Carbobenzoxy-)
<sup>c</sup> Hex	Cyclohexan
Colo-320	humane kolorektale Tumorzellen
COSY	Correlated Spectroscopy
Cyc	Cyclohexyl
d	Dublett
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en
DC	Dünnschichtchromatographie
DCC	Dicyclohexylcarbodiimid
DCE	Dichlorethan
DDQ	2,3-Dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzochinon
DIC	Diisopropylcarbodiimid
DCM	Dichlormethan
DEPT	Distortionless Enhancement by Polarization Transfer
(DHQD) <sub>2</sub> -	Dihydrochindin-1,4-phthalazindiyl-diether
PHAL	

DIPEA	<i>N</i> -Ethyl-diisopropylamin
DMAP	4- <i>N,N</i> -Dimethylaminopyridin
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMP	Dess-Martin-Periodinan
DMSO	Dimethylsulfoxid
d.r.	diastereomeric ratio (Diastereomerenverhältniss)
DV	Diastereomerenverhältniss
EDC	1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimid
EDDA	Ethylendiammoniumdiacetat
ee	Enantiomerenüberschuss
EE	Ethylacetat (Essigester)
EI-MS	Electron Impact Mass Spectrometry
ESI-MS	Electrospray Ionization Mass Spectrometry
Et	Ethyl
et. al.	et alii
EWG	Electron Withdrawing Group (Elektronenziehende Gruppe)
EXSY	Exchange Spectroscopy
FAB-MS	Fast Atom Bombardment Mass Spectrometry
FD-MS	Field Desorption Mass Spectrometry
Fmoc	9-Fluorenylmethoxycarbonyl-
Fmoc-OSu	<i>N</i> -(9-Fluorenylmethoxycarbonyl)succinimid
gef.	gefunden
ges.	gesättigt
h	Stunde
i. Vak.	Im Vakuum
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HMBC	Heteronuclear Multiple Bond Correlation
HMQC	Heteronuclear Multiple Quantum Coherence
HOBt	1-Hydroxybenzotriazol
HPLC	High Performance Liquid Chromatography

HRMS	High Resolution Mass Spectrometry
Hz	Hertz
IC <sub>50</sub>	mittlere inhibitorische Konzentration
i. Vak.	im Vakuum
IR	Infrarot
<i>J</i>	Kopplungskonstante
k. A.	keine Angabe
Kap.	Kapitel
Kat.	Katalysator
KHMDS	Kaliumhexamethyldisilazid
KO <i>t</i> Bu	Kalium- <i>tert</i> -butanolat
konz.	konzentriert
$\lambda$	Wellenlänge
L	Liter
L-1210	lymphozytische Leukämiezellen von Mäusen
LDA	Lithiumdiisopropylamid
Lg	Leaving group (Abgangsgruppe)
Lig.	Ligand
Lit.	Literatur
$\mu$	Mikro
m	Milli
<i>m</i>	meta
m	medium (IR)
m	Multipllett (NMR)
mc	zentriertes Multipllett
M	Molarität
Me	Methyl
min.	Minute
MOPS	(3-( <i>N</i> -Morpholino)propansulfonsäure
Ms	Mesyl, Methansulfonyl

N	Normalität
Naph	Naphthyl-
NBS	<i>N</i> -Bromsuccinimid
n. b.	nicht bestimmt
NHC	N-heterocyclisches Carben
nm	Nanometer
NMM	<i>N</i> -Methylmorpholin
NMR	Nuclear Magnetic Resonance
NOE	Nuclear Overhauser Enhancement
NOESY	Nuclear Overhauser Enhancement Spectroscopy
Nu	Nucleophil
<i>o</i>	ortho
org.	organisch
<i>p</i>	para
PG	protecting group (Schutzgruppe)
quin	Quintett
PE	Petrolether
Ph	Phenyl
ppm	parts per million
Pr	Propyl
PTC	Phasentransferkatalysator
Py	Pyridin
q	Quartett
quant.	quantitativ
$R_f$	Ratio of fronts (Dünnschichtchromatographie)
RT	Raumtemperatur
s	Singulett (NMR)
s	strong (IR)
Schmp.	Schmelzpunkt
SG	Schutzgruppe

Std.	Stunden
t	Triplett (NMR)
t	Zeit
<i>t</i> -BuLi	<i>tert</i> -Butyllithium
Tab.	Tabelle
TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid
TBAI	Tetrabutylammoniumiodid
TBTU	<i>O</i> -(Benzotriazol-1-yl)- <i>N,N,N',N'</i> -tetramethyluroniumtetrafluorborat
Temp.	Temperatur
Tf	Triflat-, Trifluormethylsulfonyl-
TFA	Trifluoressigsäure
THF	Tetrahydrofuran
TMS	Trimethylsilyl-
TIPS	Triisopropylsilyl-
TOCSY	Total Correlation Spectroscopy
Tol.	Toluol
Troc	2,2,2-Trichlorethoxycarbonyl
Ts	Tosyl-, 4-Toluolsulfonyl-
TsDPEN	(4-Toluolsulfonyl)-1,2-diphenylethylendiamin
UV	Ultraviolett
vw	very weak (IR)
w	weak (IR)
Zers.	Zersetzung
$\delta$	chemische Verschiebung (NMR)

# 1 Einleitung

## 1.1 Alkaloide der Brechwurzel

### 1.1.1 Vorkommen und Bedeutung

Die Brechwurzel (auch Ruhrwurzel, lat.: *Psychotria ipecacuanha*) ist eine Pflanzenart aus der Familie der Rötengewächse (*Rubiaceae*), welche auch unter ihrem portugiesischen Namen *Ipecacuanha* bekannt ist. Ihre Wurzel wurde in der Medizin verwendet, um Ipecacuana-Sirup, ein starkes Brechmittel, herzustellen. Die Pflanze kommt in den tropischen Tieflandregenwäldern Mittel- und Südamerikas von Nicaragua bis Brasilien vor und ist bis auf wenige Ausnahmen (Indien, Südamerika) aufgrund ihres langsamen Wachstums für Plantagekulturen ungeeignet.

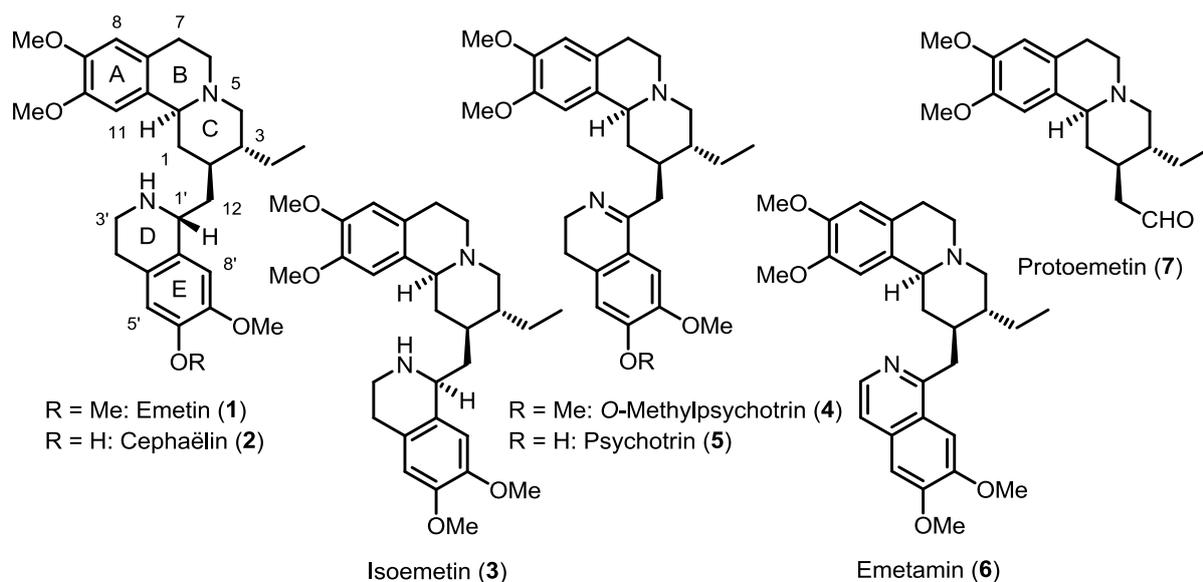
1672 gelangte die Pflanze mit einem Südamerikareisenden nach Paris. 1680 erwarb ein Händler größere Mengen davon und berichtete dem Arzt *Helvetius* von ihren Qualitäten zur Behandlung der Ruhr (auch Dysenterie, bakterielle Enteritis, entzündliche Erkrankung des Dickdarms bei einer bakteriellen Infektion, ausgelöst durch Parasiten wie z.B. Amöben). *Helvetius* verkaufte das Rezept schließlich an die französische Regierung, die es 1688 veröffentlichte.

*Ipecacuana* ist stark toxisch und führt zu blutigen Durchfällen und Krämpfen bis hin zum Schock bzw. Koma. Die Brechwurzel enthält in allen Pflanzenteilen die Hauptalkaloide Emetin (1) und Cephaëlin (2) (Abb. 1), jedoch ist der Gesamtalkaloidgehalt mit bis zu 3.5% in der Wurzel am höchsten. Der Emetingehalt liegt häufig über dem des Cephaëlins. Die Isolierung eines Gemisches aus Emetin (1), Cephaëlin (2) und Psychotrin (5) gelang erstmals *Pelletier* und *Magandie* 1817.<sup>[1]</sup> Im Jahr 1879 gelang es *Podvisotsky*, Emetin als Reinsubstanz zu isolieren.<sup>[2]</sup> Die empirische Formel wurde aufgrund der komplizierten Reinigung des Alkaloids erst im Jahr 1914 von *Hesse* publiziert<sup>[3]</sup>. Als freie Base in kristalliner Form wurde Emetin dann 1953 von *Foster* und *Norgrove* erhalten.<sup>[4]</sup>

Das Arzneimittel wurde früher in Form eines Sirups verabreicht, wenn es darum ging, Erbrechen auszulösen. Dieses erfolgte mit bis zu 30 Minuten Verzögerung durch Reizung der verantwortlichen Nervenfasern des Parasympathikus aus. Es wurde auch

als Hustenmittel im Anfangsstadium einer Bronchitis verwendet, wird jedoch aufgrund der beträchtlichen Cytotoxizität von Emetin heutzutage nicht mehr als Emetikum eingesetzt. Die antiprotozoische Wirkung gegen *Entamoeba histolytica*<sup>[5-7]</sup> und der Einsatz gegen akute lymphatische Leukämie sind derzeit Gegenstand wissenschaftlicher Forschung.<sup>[8-10]</sup>

In der Botanik wurde die Brechwurzel noch unter zahlreichen weiteren wissenschaftlichen Bezeichnungen geführt. Arzneilich werden die Wurzeln von *Cephaelis acuminata* (Kolumbianische Brechwurzel, Cartagena-Droge) und *Cephaelis ipecacuanha* (Brasilianische Brechwurzel, Rio (Matto-Grosso)-Droge) genutzt.<sup>[11]</sup> Im Jahr 1972 belegten phytochemische Studien von Shamma<sup>[12, 13]</sup> die Isolierung von sechs *Ipecac*-Alkaloiden aus *C. ipecacuanha*; Emetin (**1**), Cephaëlin (**2**), *O*-Methylpsychotrin (**4**), Psychotrin (**5**), Emetamin (**6**) und Protoemetin (**7**) (Abb. 1).



**Abbildung 1:** *Ipecac*-Alkaloide von *C. ipecacuanha* und *C. acuminata*.

Im Jahre 1953 konnten die drei Alkaloide Emetin (**1**), Cephaëlin (**2**) und Psychotrin (**5**) bereits von Janot<sup>[14]</sup> aus *C. acuminata* nachgewiesen werden.<sup>[3, 15]</sup> Itoh et al. untersuchten zudem die glycosidischen Fraktionen von *C. acuminata* und isolierten elf Tetrahydroisochinolinmonoterpenglycoside und später weitere fünf *Ipecac*-Alkaloide bisher unbekannter Struktur.<sup>[15]</sup>

Emetin ist ein Bistetrahydroisochinolin-Alkaloid welches biosynthetisch durch Kondensation von zwei Aldehydfunktionen einer Monoterpeneinheit (Secologanin) mit Dopamin gebildet wird.<sup>[16]</sup>

Die Menge und die Zusammensetzung der Alkaloide der Brechwurzel sind stark von ihrer Herkunft abhängig. Der Gesamtalkaloidgehalt schwankt zwischen 1.8 und 3.5%, den Anteil der Einzelbasen daran zeigt Tab. 1.<sup>[11]</sup>

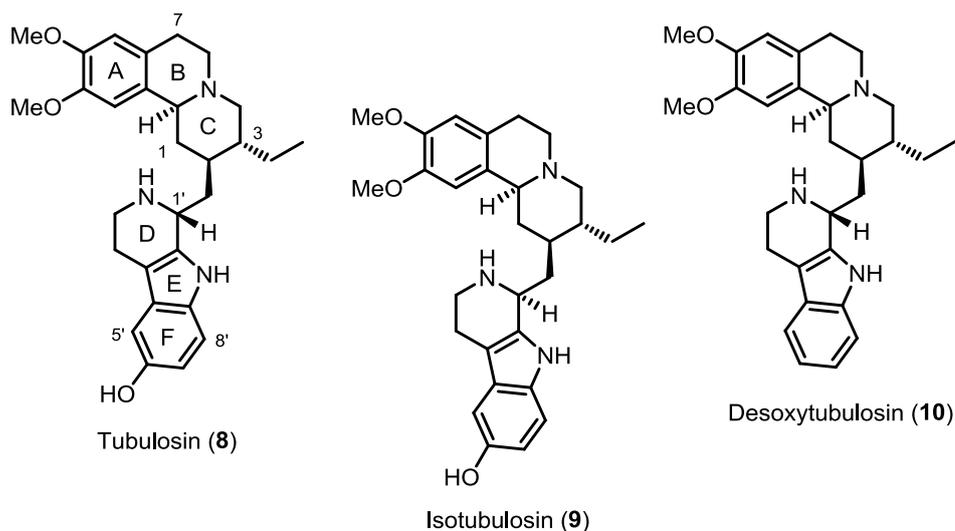
**Tabelle 1:** Anteil am Gesamtalkaloidgehalt.

Alkaloid	Rio (Matto-Grosso)-Droge	Cartagena-Droge
Emetin (1)	60-80%	35-40%
Cephaëlin (2)	25-30%	45-55%
O-Methylpsychotrin (4)		1-3%
Psychotrin (5)		bis 1%
Emetamin (6)		bis 0.2%
Protoemetin (7)		bis 0.1%

## 1.2 Alkaloide von *Alangium lamarckii* und *Pogonopus speciosus*

*Alangium lamarckii* Thwaites (Alangiaceae) gehört zur Familie der hartriegelartigen Pflanzen. Zu der im tropischen Afrika, Indien, Südostasien und Ostaustralien verbreiteten Gattung *Alangium* (17 Arten) gehören Bäume, Sträucher oder Kletterpflanzen mit gelappten Blättern, Blüten sowie mit einsamigen Steinfrüchten.<sup>[17]</sup>

Tubulosin (8), Isotubulosin (9) und Desoxytubulosin (10) (Abb. 2) werden aus den getrockneten Früchten von *Alangium lamarckii* isoliert.<sup>[17, 18]</sup> Tubulosin (8) und Psychotrin (5) werden zudem aus Saftextrakt von *Pogonopus speciosus* gewonnen.<sup>[19, 20]</sup> Tubulosin weist eine beachtliche Aktivität gegen zahlreiche Krebszelllinien<sup>[19, 21]</sup> auf und ist als Proteinbiosyntheseinhibitor bekannt.<sup>[22]</sup> Inhibitorische Eigenschaften hinsichtlich der reversen Transkriptase von HIV sind ebenfalls beschrieben worden.<sup>[23]</sup>



**Abbildung 2:** Alkaloide von *A. lamarckii* und *P. speciosus*.

### 1.3 Hintergrund und Kenntnisstand der Forschung

Parasitäre Infektionen zählen zu den verheerendsten Krankheiten weltweit. Mehr als 100 Millionen Menschen sowie eine Vielzahl an Haus- und Wildtieren sind von diesem Krankheitstyp betroffen. *Malaria* ist für den Tod von 2.7 Millionen Menschen pro Jahr verantwortlich,<sup>[24]</sup> während *Schistosomiasis* (Kap. 1.8, auch *Bilharziose*, Wurmkrankheit, die in warmen Binnengewässern durch Schnecken als Zwischenwirt übertragen wird) und die *Afrikanische Trypanosomiasis* (Schlafkrankheit) schwere gesundheitliche Schäden und tödliche Erkrankungen bei Menschen in Afrika, Asien und Südamerika verursachen.<sup>[25, 26]</sup>

Die Schlafkrankheit ist eine durch Unterarten von *Trypanosoma brucei* ausgelöste Tropenerkrankung. Sie kommt in den tropischen Gebieten Afrikas vor und wird von der Tsetsefliege übertragen. Die Schlafkrankheit wird durch humanpathogene Einzeller (*Protozoen*) aus der Gruppe der *Trypanosomen* hervorgerufen. Hierbei unterscheidet man zwei Erregertypen:

- *Trypanosoma brucei gambiense* (Erreger der Westafrikanischen Schlafkrankheit).
- *Trypanosoma brucei rhodesiense* (Erreger der Ostafrikanischen Schlafkrankheit).

Als *Chagas-Krankheit* (*Südamerikanische Trypanosomiasis* oder *Morbus Chagas*), bezeichnet man eine infektiöse Erkrankung und Parasitose, die durch den Einzeller *Trypanosoma cruzi* hervorgerufen wird. Sie ist nur in Mittel- und Südamerika verbreitet und wird durch Raubwanzen (*Vinchuca*-Wanze) übertragen.

Problematisch bei der Bekämpfung dieser parasitären Infektionen ist die dürftige Anzahl an Wirkstoffen. Die meisten verfügbaren Arzneimittel wurden bereits vor vielen Jahren entwickelt und weisen eine verhältnismäßig geringe Effizienz auf.<sup>[27, 28]</sup> Viele Medikamente haben akute Nebenwirkungen und sind teilweise toxisch. Des Weiteren ist ihre Wirkdauer häufig gering und die Parasiten entwickeln nach einiger Zeit Resistenzen gegen den Wirkstoff.<sup>[6, 29]</sup>

Der Entwicklungsprozess neuer verbesserter antiparasitärer Wirkstoffe verläuft derzeit sehr schleppend. Gründe hierfür sind die fehlende finanzielle Unterstützung für parasitologische Forschung im Allgemeinen und mangelndes Interesse der Pharmaindustrie, in Schwellenländer mit geringer Kaufkraft zu investieren.<sup>[28, 30]</sup>

Dennoch zeigen Faktoren wie protozoische Infektionen bei immunsupprimierten (HIV)-Patienten, Resistenzen von Parasiten gegen Wirkstoffe und das weltweit erhöhte Reiseaufkommen, dass die Entwicklung neuer Therapeutika zur Behandlung parasitärer Krankheiten auch für westliche Industrienationen notwendig ist.

#### 1.4 Emetin als Inhibitor der Proteinbiosynthese

Der Effekt von Emetin (**1**) auf sensitive und resistente Stämme von *Entamoeba histolytica*-Parasiten wurde bereits Ende der sechziger und zu Beginn der siebziger Jahre von *Entner* und *Grollman* et al.<sup>[5, 31-33]</sup> untersucht. In beiden Stämmen wurden tote Zellen gefunden, sobald die Emetinkonzentration ausreichend hoch war um die Proteinbiosynthese zu 50% und mehr zu inhibieren. In Tab. 2 ist die *in vitro*-Toxizität gegen *E. histolytica* verglichen mit der relativen Effektivität einiger *Ipecac*-Alkaloide als Inhibitor der Proteinbiosynthese in intakten und lysierten Kaninchen-Retikulozyten dargestellt.

In allen Fällen ist der Zusammenhang zwischen amöbizider Wirkung und der Alkaloidkonzentration zu erkennen, bei der 50% der Proteinbiosynthese inhibiert werden. Der postulierte Hauptwirkungsmechanismus der *Ipecac*- und *Alangium*-

Alkaloide ist unter anderem eine Wechselwirkung mit der 40S Untereinheit des eukaryotischen Ribosoms.<sup>[34, 35]</sup>

**Tabelle 2:** Spezifische Wirkung einiger *Ipecac*-Alkaloide als Amöbizid und Proteinbiosyntheseinhibitor in Kaninchen-Retikulozyten.

Inhibitor	Relative amöbizide Aktivität	Erforderliche Konzentration <sup>a</sup> für eine 50%-ige Inhibierung der Proteinbiosynthese	
		Intakte Zellen <sup>b</sup>	Lyse <sup>c</sup>
(-)-Emetin	100	0.7 µM	3 µM
(+)- <i>O</i> -Methylpsy.	1	300 µM	800 µM
(-)-Isoemetin	1	12 µM	200 µM
Tubulosin ( <b>8</b> )	100	0.15 µM	1.2 µM

<sup>a</sup> in µmol/L, <sup>b</sup> bestimmt in intakten Retikulozyten, <sup>c</sup> bestimmt in Retikulozyten-Lyse.

#### 1.4.1 Weitere Wirkungsmechanismen von Emetin

In jüngerer Zeit konnten weitere Wirkungsmechanismen des *Ipecac*-Alkaloids Emetin aufgedeckt werden. So fördert Emetin die Bildung von Apoptose-induzierenden Proteinen in Tumorzellen.<sup>[36, 37]</sup>

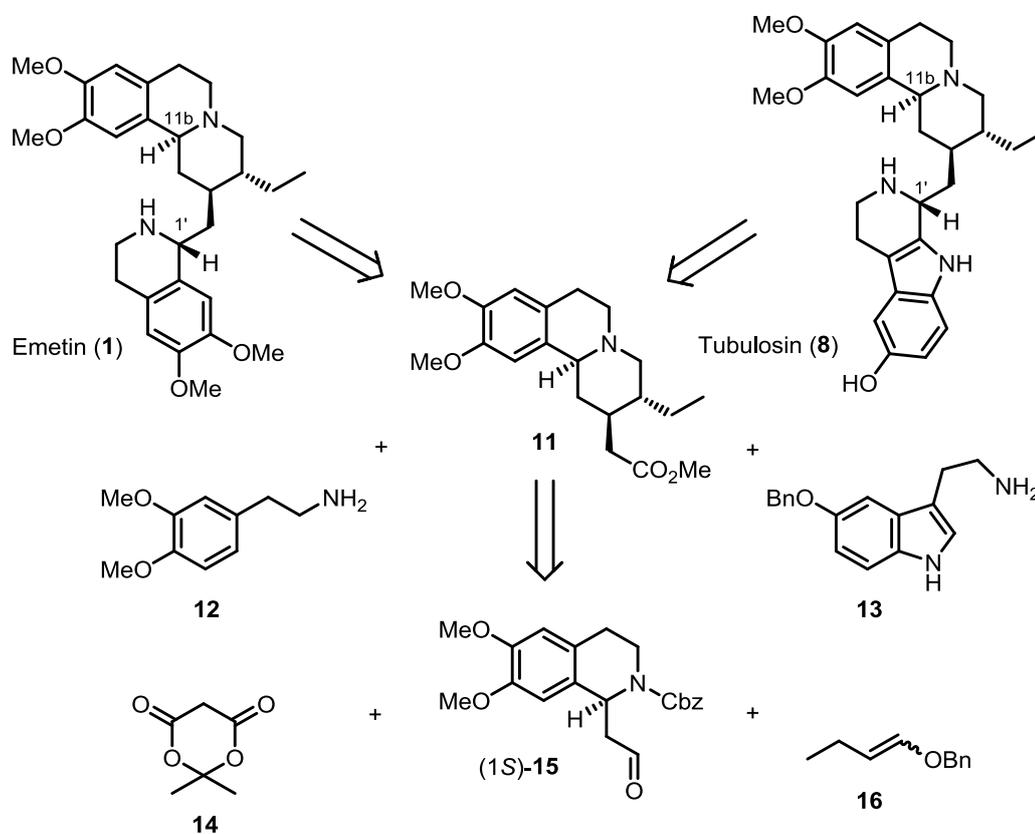
Des Weiteren wurde beschrieben, dass Emetin die virale RNA-Synthese von Dengue-Viren blockiert und somit potentielle antivirale Eigenschaften aufweist.<sup>[38]</sup>

### 1.5 Synthetischer Zugang zu *Ipecac*-und *Alangium*-Alkaloiden

Nach Aufklärung der Struktur von Emetin durch *Pailer* und *Battersby* et al.<sup>[39-44]</sup> im Jahre 1949 wurde die erste Totalsynthese des *Ipecac*-Alkaloids 1950 von *Evstigneeva* und *Preobrazhenskii*<sup>[45]</sup> veröffentlicht. *Van Tamelen*<sup>[46]</sup> und *Battersby*<sup>[47]</sup> bestimmten in den folgenden Jahren die relative und absolute Stereochemie von Emetin. Verschiedene Syntheserouten lieferten den Naturstoff zunächst als Isomerengemisch, bevor Ende der sechziger Jahre einige Publikation zur stereoselektiven Synthese von Emetin (**1**) und Tubulosin (**8**) erschienen.<sup>[39, 47-56]</sup>

Die ersten kommerziell relevanten stereoselektiven Synthesen von Emetin (**1**) über *O*-Methylpsychotrin (**4**)<sup>[57-60]</sup> sowie von Tubulosin (**8**) und Isotubulosin (**9**) wurden erstmals von der Firma Hoffmann-La Roche, sowie von *Openshaw* und *Whittaker* vorgestellt.<sup>[61-64]</sup> In den folgenden Jahrzehnten wurden die Methoden zur stereoselektiven Darstellung der *Ipecac*<sup>[18, 65-72]</sup>- und *Alangium*-Alkaloide<sup>[18, 73]</sup> weiter optimiert.

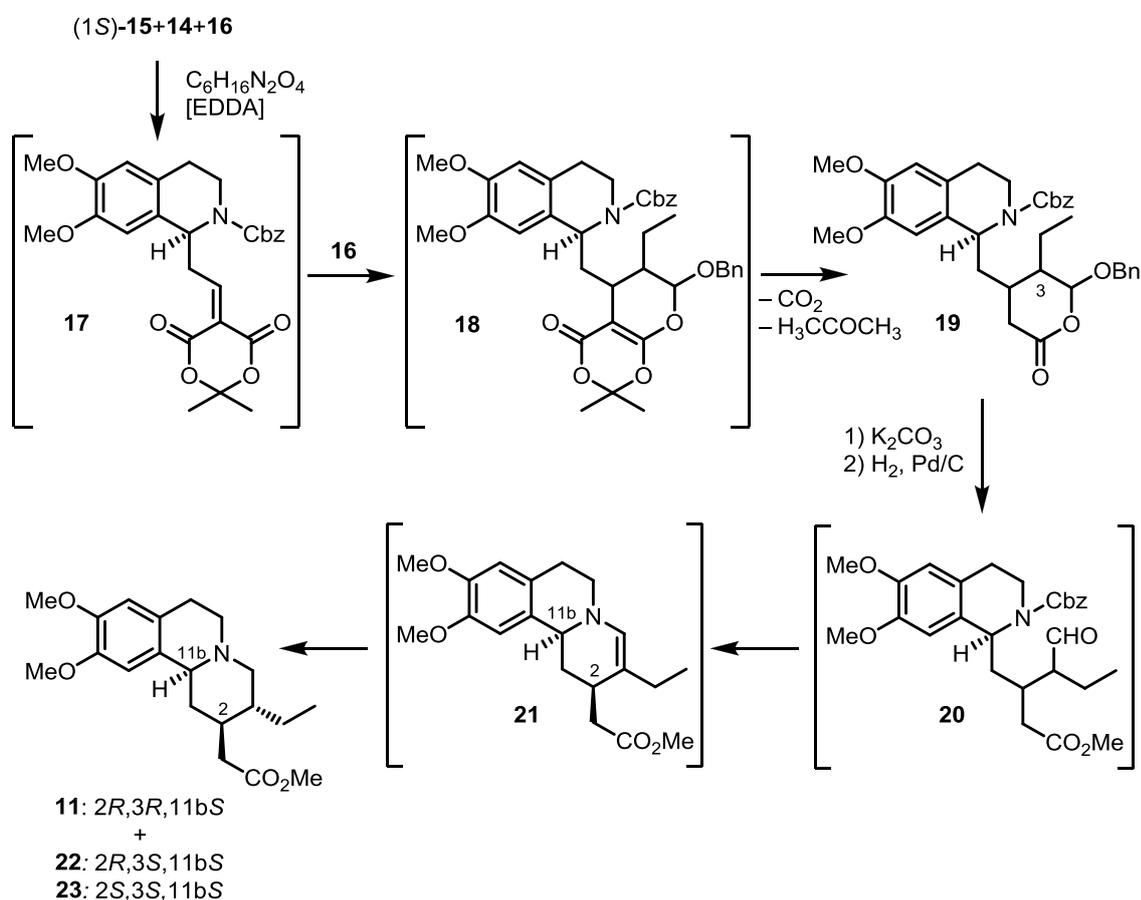
Die erste enantioselektive Synthese von Emetin (**1**) und Tubulosin (**8**) unter Einsatz einer Domino *Knoevenagel*/Hetero-*Diels-Alder*-Reaktion und einer enantioselektiven katalytischen Transferhydrierung als Schlüsselschritte wurde von *Tietze* et al. beschrieben (Schema 1).<sup>[16]</sup>



**Schema 1:** Retrosynthese von Emetin (**1**) und Tubulosin (**8**) nach *Tietze* et al.<sup>[16]</sup>

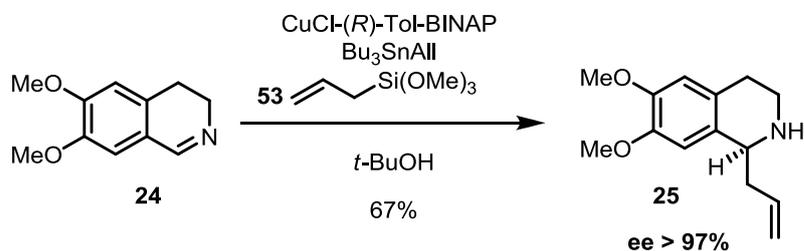
Der Aufbau des stereogenen Zentrums in 1'-Position des (1*S*)-Isochinolinacetaldehyds **15** erfolgt über eine asymmetrische Transferhydrierung nach *Noyori*<sup>[74]</sup> Die Domino-Reaktion von (1*S*)-**15**, Meldrumsäure **14** und Enolether **16** wird unter Zugabe von Ethylendiammoniumdiacetat durchgeführt. Dabei entsteht zuerst 1-Oxa-1,3-butadien **17**, welches in einer Hetero-*Diels-Alder*-Reaktion zu **18** umgesetzt wird. Unter den

gegebenen Reaktionsbedingungen bildet sich **19** nach Abspaltung von CO<sub>2</sub> und Aceton. **19** wird ohne Aufarbeitung direkt mit K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>/MeOH und einer katalytischen Menge Pd/C versetzt und in einer Wasserstoffatmosphäre zu **11** umgesetzt. Man erhält **11** mit der gewünschten Stereochemie, zusammen mit den beiden Diastereomeren **22** und **23** im Verhältnis 1.5:1.0:1.8 (Schema 2). Nach Trennung der Diastereomere mittels Säulenchromatographie erfolgt die Vervollständigung der Synthese durch Umsetzung von **11** mit **12** und Trimethylaluminium. Das entstehende Amid wird mit POCl<sub>3</sub> cyclisiert und das finale Stereozentrum kann mittels einer Transferhydrierung nach *Noyori* eingeführt werden. In analoger Weise wird Tubulosin (**8**) aus Benzochinolidin **11** und *O*-Benzylserotonin **13** dargestellt (Schema 1).



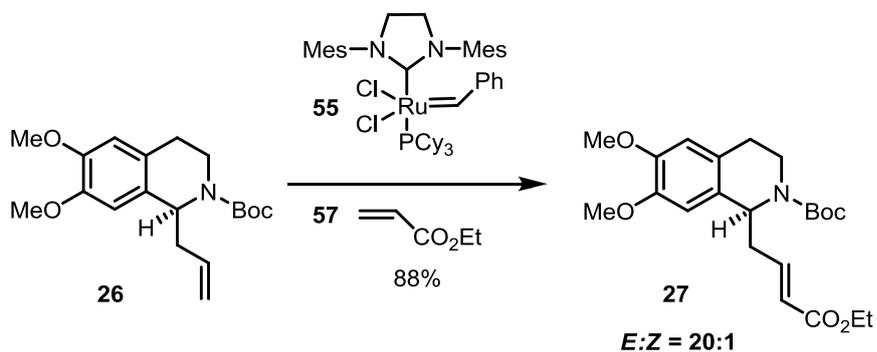
**Schema 2:** Domino-Prozess: Schlüsselschritt in der Emetinsynthese nach *Tietze*.<sup>[16]</sup>

Im Gegensatz dazu verwendet *Itoh et al.*<sup>[75]</sup> als Schlüsselschritt eine katalytische Allylierung zur Einführung der Allylgruppe in 1-Position des Isochinolingerüsts. Als chirales Reagenz dient dabei (*R*)-Tol-BINAP (Schema 3).



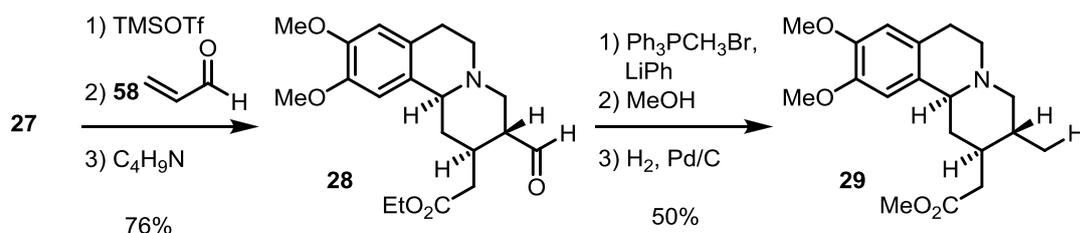
**Schema 3:** Katalytische asymmetrische Allylierung nach *Itoh et al.*<sup>[75]</sup>

Das funktionalisierte (*E*)-Alken **27** wird stereoselektiv über eine Kreuzmetathese unter Verwendung eines *Grubbs*-Katalysators der zweiten Generation **55** und Zusatz von Ethylacrylat (**57**) erhalten (Schema 4).



**Schema 4:** Stereoselektive Kreuzmetathese.

Durch anschließende Michael-Addition mit Acrolein (**58**) und Zugabe von Pyrrolidin kann das cyclische Produkt **28** in vollständiger Diastereoselektivität erhalten werden (Schema 5).



**Schema 5:** Michael-Addition, Wittig-Olefinierung und katalytische Hydrierung.

Nach einer Wittig-Olefinierung und folgender katalytischer Hydrierung wird das *Tietze*-Intermediat **29** stereoselektiv erhalten. Alle weiteren Schritte, sowie der Aufbau des Stereozentrums in C-1'-Position erfolgen schließlich analog zur Vorschrift von *Tietze*<sup>[16]</sup> und man erhält (-)-Emetin in einer Gesamtausbeute von 8.5% ausgehend von Isochinolin **24**.

Der Einblick in die vorgestellten stereoselektiven Synthesen verdeutlicht, dass immer kürzere, einfachere und kostengünstigere Methoden zur Darstellung von *Ipecac*-Alkaloiden mit geringem Aufwand von Interesse sind. Modulare Synthesen Naturstoff-analoger Verbindungen mit geringer Toxizität ausgehend von enantiomerenreinen, kommerziell erhältlichen Reagenzien stellen daher eine geeignete Alternative dar.

## 1.6 Stereospezifität der Wirkung von Emetin

Die amöbicide Wirkung und Toxizität von totalsynthetisch hergestelltem racemischem Emetin, racemischem Isoemetin und der beiden optischen Antipoden (-)-Emetin und (+)-Emetin wurden von *Brossi et al.*<sup>[53]</sup> *in vitro* und *in vivo* bestimmt und mit natürlichem Emetin verglichen. Dabei wurden sämtliche Präparate als Dihydrochlorid-Hydrate geprüft. Die Versuche wurden mit *Entamoeba histolytica*, Stamm *Moore* durchgeführt. Die Aktivität *in vitro* wurde im *Shaffer-Frye-Medium*<sup>[76, 77]</sup> bestimmt (minimale Präparate-Konzentration, bei der mikroskopisch nach 24 stündiger Bebrütung in der Nährflüssigkeit keine lebenden Amöben mehr gefunden wurden).

Die Aktivität *in vivo* entsprach der Menge des einmalig oral gegebenen Präparats in mg/kg, die 6 Tage nach Verabreichung bei 50% der Ratten zum Verschwinden des Erregers führte.

Die Toxizität wurde an den Ratten nach der Probitmethode<sup>[78, 79]</sup> und einer Beobachtungszeit von 10 Tagen bestimmt.

Aus diesen Untersuchungen von *Brossi et al.*<sup>[53]</sup> ging hervor, dass totalsynthetisch hergestelltes (-)-Emetin die gleiche akute Toxizität und amöbizide Wirkung aufwies wie das natürliche Alkaloid. Das unnatürliche (+)-Emetin war hingegen gänzlich unwirksam, aber auch weniger toxisch. Dementsprechend war racemisches Emetin etwas weniger toxisch und weniger wirksam als (-)-Emetin (Tab. 3). Das racemische Isoemetin ist ebenfalls wenig toxisch, aber auch gänzlich unwirksam, was für seinen (-)-Antipoden in orientierenden klinischen Studien bestätigt wurde.<sup>[80]</sup> Aus diesen Resultaten konnte abgeleitet werden, dass die amöbizide Wirkung von Verbindungen aus der Emetinreihe konfigurationsspezifisch ist.

**Tabelle 3:** Resultate zur stereospezifischen Wirkung von Emetin.

Verbindung	Toxizität	Aktivität <i>in vivo</i>
	LD <sub>50</sub> Ratte	CD <sub>50</sub> Ratte oral
Nat. Emetin	25 mg/kg	9.5 mg/kg
(-)-Emetin	17 mg/kg	6.0 mg/kg
(+)-Emetin	700 mg/kg	170.0 mg/kg
Rac. Emetin	35 mg/kg	13.0 mg/kg
Rac. Isoemetin	1400 mg/kg	200.0 mg/kg

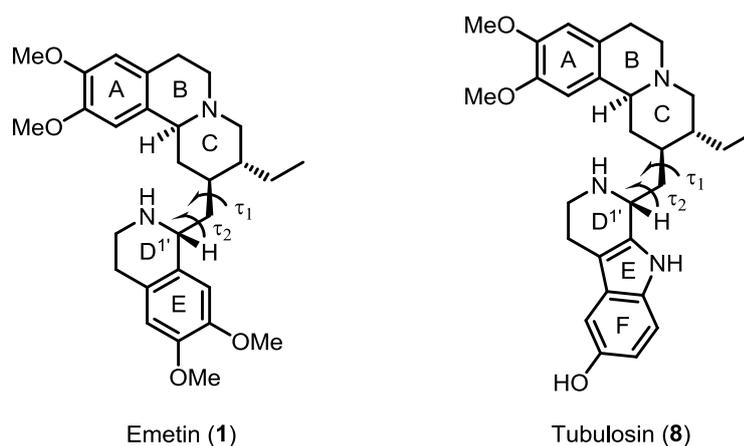
## 1.7 Einfluß der Konformation auf die biologische Aktivität

Neben der Absolut- und Relativkonfiguration dürfte auch die Konformation des Alkaloids eine bedeutende Rolle spielen.

Die Bedeutung der Torsionswinkel  $\tau_1$  und  $\tau_2$  (Abb. 3) auf die biologische Aktivität der *Ipecac*- und *Alangium*-Alkaloide wurde bereits von zahlreichen Autoren diskutiert. *Gupta et al.*<sup>[81]</sup> verglich die Strukturen der Alkaloide Emetin (**1**), Tubulosin (**8**), Cephaëlin (**2**) und Dehydroemetin mit Phenanthroindolizidin- und Phenanthrochinolizidin-Alkaloiden. Er gelangte zu der Schlussfolgerung, dass eine

koplanare Anordnung der ABC- und DE-Ringsysteme entscheidend für die biologische Wirksamkeit sind.

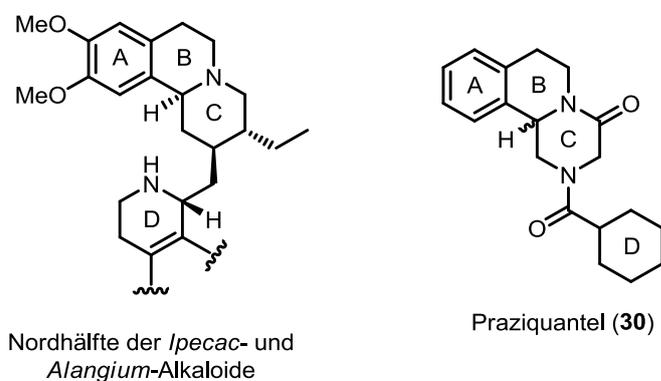
Im Widerspruch dazu führten Molecular-Modelling-Studien von *Troconis et al.*<sup>[82]</sup> an Tubulosin (**8**) und *Ipecac*-Alkaloiden zu dem Resultat, dass die senkrechte Anordnung beider Ringsysteme zueinander für die biologische Aktivität verantwortlich ist.



**Abbildung 3:** Strukturen von Emetin (**1**) und Tubulosin (**8**) mit Torsionswinkeln.

## 1.8 Praziquantel als Anthelminthikum

Abb. 4 zeigt die strukturelle Ähnlichkeit des Anthelminthikums Praziquantel (**30**) mit der Nordhälfte der *Ipecac*- und *Alangium*-Alkaloide. Synthetisch dargestellte Praziquantel-Analoga könnten aufgrund der ähnlichen Gestalt ebenfalls vergleichbare biologische Aktivität gegen *T. brucei* aufweisen.



**Abbildung 4:** Struktureller Vergleich der Nordhälfte der *Ipecac*- und *Alangium*-Alkaloide mit Praziquantel (**30**).

Seit 1980 wird zur Behandlung von Bandwurminfektionen der Wirkstoff Praziquantel (**30**) (Biltricide<sup>®</sup>, Cesol<sup>®</sup>, Cysticide<sup>®</sup>) verwendet. Durch Dauerdepolarisation der motorischen Endplatte bewirkt es bei den Parasiten eine spastische Lähmung der Muskulatur, so dass diese mit dem Stuhl ausgeschieden werden.<sup>[83]</sup>

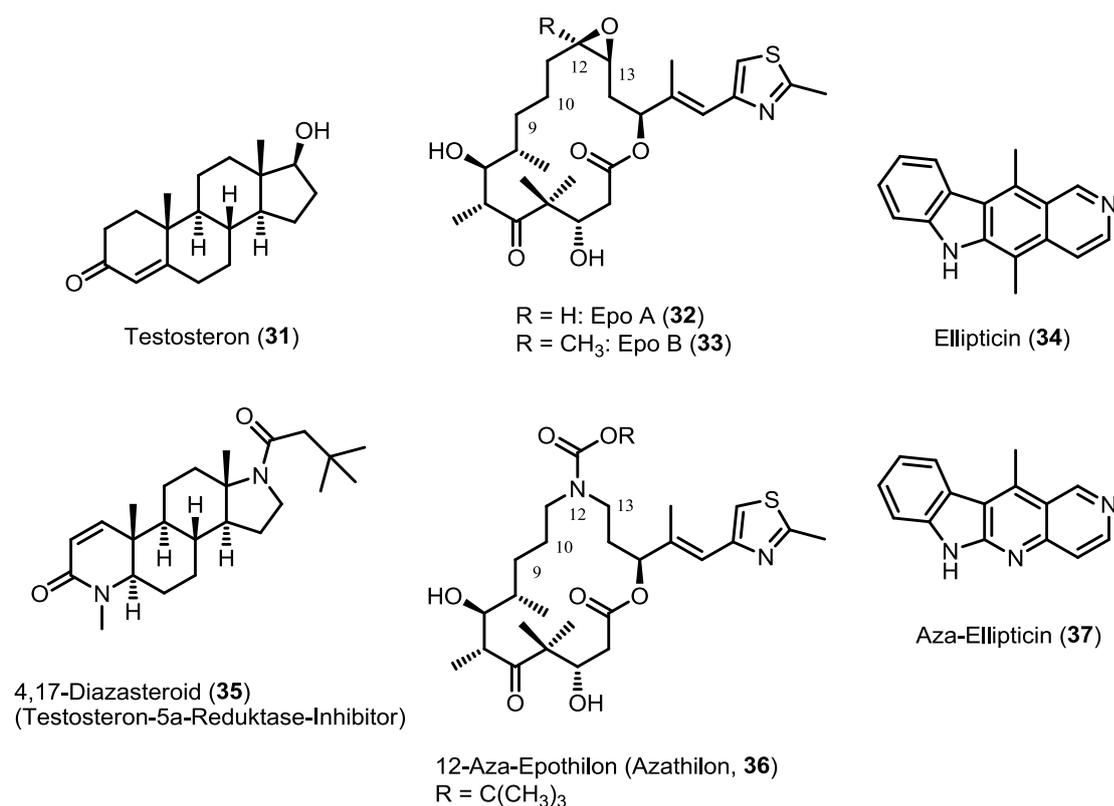
Außerdem erweist sich Praziquantel als besonders wirksame Substanz gegen *Schistosomen*.<sup>[84]</sup> *Schistosomen* sind die Erreger der *Bilharziose*, einer in tropischen Gebieten weitverbreiteten Erkrankung. Die Krankheitserreger sind sogenannte Pärchenegel (*Schistosoma*), eine 1-2 cm lange Saugwürmergattung (*Trematoda*). Der Erreger der Krankheit wurde 1851 von dem deutschen Tropenarzt *Theodor Bilharz* entdeckt und nach ihm benannt.

Praziquantel ist gegen sämtliche *Schistosoma*-Arten (*Schistosoma haematobium*, *mansoni*, *japanicum*) effektiv und ist aufgrund der einfachen Applikation, der hohen Wirksamkeit und der guten Verträglichkeit Mittel der Wahl. Der Wirkungsmechanismus beruht auf der Zerstörung der Oberfläche des Parasiten. Die damit verbundene Freilegung antigener Strukturen erleichtert die Elimination mittels der körpereigenen Abwehr.

## 2 Zielsetzung

Für die Synthese von Heteroanaloga biologisch wirksamer Naturstoffe findet sich eine Vielzahl von Beispielen in der Literatur. Ziel derartiger Modifikationen von Wirkstrukturen ist dabei vor allem, Substanzen mit verbesserter Wirksamkeit bzw. verbessertem pharmakokinetischem Verhalten zu generieren.

Auf jene Weise konnten etwa auf dem Gebiet der Steroidchemie wirksame Inhibitoren der 5 $\alpha$ -Reduktase erhalten werden, indem die Atome 4 und 17 des Gonan-Grundkörpers durch Stickstoffatome substituiert werden.<sup>[85]</sup> Des Weiteren konnten DNA-interkalierende Analoga des Tumortheraeutikums Ellipticin (**34**) durch C/N-Austausch erhalten werden (Abb. 5).<sup>[86]</sup>



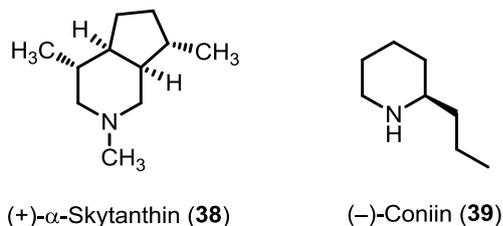
**Abbildung 5:** Biologisch aktive Aza-analoge Naturstoffe.

Abgesehen von der Möglichkeit, die Moleküleigenschaften durch C-Heteroatomaustausch günstig zu beeinflussen, kann die Einbringung von Stickstoff in

Carbocyclen zu einer wesentlichen Vereinfachung der Synthesesequenz führen. Im Rahmen dieser Arbeit konzentriert sich der Forschungsschwerpunkt auf die Veränderung des Grundkörpers bereits bekannter biologisch aktiver Leitstrukturen.

Ein pyramidales Stickstoffatom stellt beispielsweise ein geeignetes Substitut für ein tertiäres Kohlenstoffatom dar, wobei sich die physikochemischen Parameter (speziell die Ladungsverteilung bei physiologischen pH-Wert) der N-Analoga nur dann geringfügig von denen des natürlichen Materials unterscheiden, wenn diese bereits ein basisches N-Atom beinhalten.

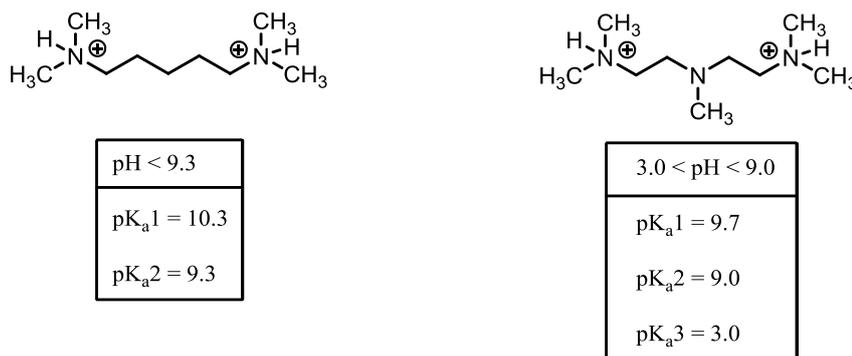
Dies ist bei Piperidinalkaloiden, wie z. B. (+)- $\alpha$ -Skytanthin (**38**) (ein Monoterpen aus *Skytanthus*, Apocynaceae) oder (-)-Coniin (**39**) (Toxin des Schierlings) der Fall (Abb. 6).



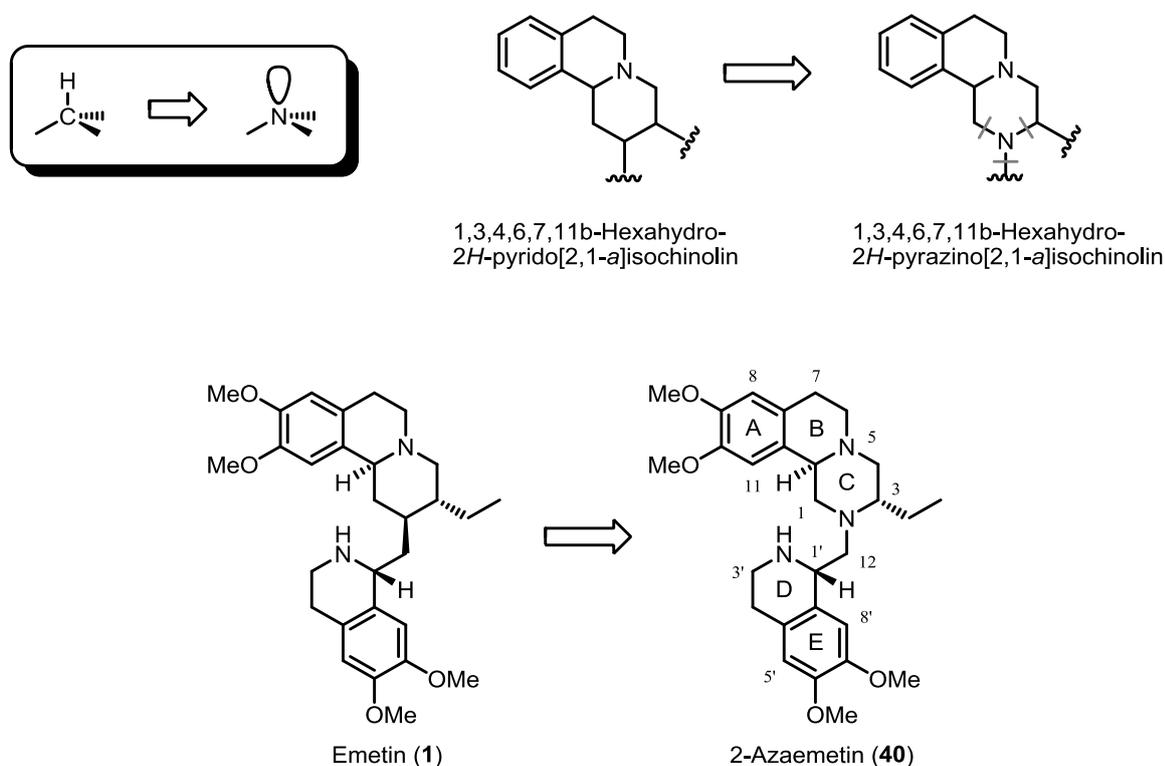
**Abbildung 6:** Bekannte biologisch aktive Piperidinalkaloide.

Ersetzt man in Piperidinalkaloiden den Piperidinring durch einen Piperazinring, so beeinflusst diese Substitution die Gesamtladung bei physiologischem pH-Wert nicht (Piperidin:  $pK_s = 11.1$ , Piperazin:  $pK_s 1 = 9.8$ ,  $pK_s 2 = 5.6$ ). Ein weiteres Beispiel für die annähernd gleiche Ladungsverteilung zeigte *Yperman*<sup>[87]</sup> am offenkettigen 1,1,7,7-Tetramethyldiethylentriamin im Vergleich zum 1,1,7,7-Tetramethylpentylendiamin (Abb. 3). Bei nahezu gleichem pH-Wert ( $pK_{a1}$ -Wert  $\sim 10$ ,  $pK_{a2}$ -Wert  $\sim 9$ ) liegen beide terminalen Stickstoffatome protoniert vor (Abb. 7).

Erst bei einer deutlichen Absenkung des pH-Wertes auf unter 3 erfolgt die Protonierung des zentralen N-Atoms. Dieser Befund zeigt, dass die Einbringung eines weiteren Stickstoffatoms in den Piperidinring ein geeignetes Aza-Analogon mit nahezu identischen pharmakokinetischen Eigenschaften liefern sollte. Zudem eröffnet diese Art der Modifikation zahlreiche Wege zur Darstellung vielfach substituierter Produkte.



**Abbildung 7:** Ladungsverteilung von 1,1,7,7-Tetramethyldiethylentriamin und 1,1,7,7-Tetramethylpentylendiamin in Abhängigkeit vom pH-Wert.

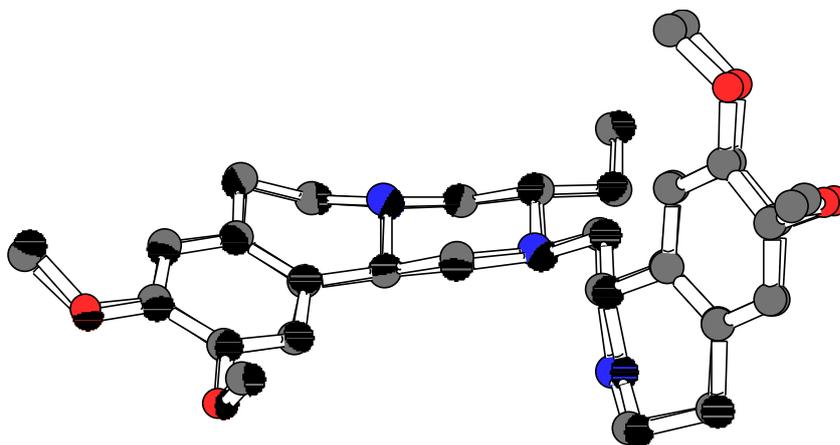


**Schema 6:** Isosterer Ersatz des Methin-Kohlenstoffs durch Stickstoff.

Das Ziel dieser Arbeit bestand darin, das 1,3,4,6,7,11b-Hexahydro-2H-pyrido[2,1-a]-isochinolin-Ringsystem der *Ipecac*-Alkaloide durch das 1,3,4,6,7,11b-Hexahydro-2H-pyrazino[2,1-a]isochinolin-Ringsystem zu ersetzen, um somit synthetisch leichter zugängliche Aza-analoge Verbindungen darzustellen und auf ihre Wirkung hin zu untersuchen (Schema 6). Darüber hinaus sollte eine Reevaluierung der Struktur-

Wirkungs-Beziehung durchgeführt werden, die an der natürlichen Reihe der *Ipecac*-Alkaloide aufgestellt wurde. Durch entsprechenden C/N-Austausch am Emetin Grundgerüst wird das 2-Azaemetin (**40**) erhalten,<sup>[88]</sup> in welchem sich ABC- und DE-Ringsystem leicht retrosynthetisch voneinander trennen lassen sollten. Darüber hinaus dürfte das eingefügte Stickstoffatom weder die Gesamtladung noch die Ladungsverteilung bei physiologischem pH-Wert verändern.<sup>[87]</sup>

Die berechneten und übereinandergelegten energieminierten Konformere des Emetins (**1**) und des 2-Azaemetins (**40**) weisen keine signifikanten Abweichungen auf (Abb. 8).<sup>[89]</sup> Daher sollten die synthetisierten Mimetika, ebenso wie die natürlichen Vorbilder, biologische Aktivität aufweisen und gleichzeitig leichter synthetisch zugänglich sein.



**Abbildung 8:** Energieminimierte Konformere von Emetin (**1**) und 2-Azaemetin (**40**).

### 3 Allgemeiner Teil

#### 3.1 Synthese des ABC-Ringsystems

1,3,4,6,7,11b-Hexahydro-2*H*-pyrazino[2,1-*a*]isochinolin (**51**) mit dem den *Ipecacuanha*-Alkaloiden entsprechenden Substitutionsmuster und der korrekten relativen Konfiguration wurde in einer achtstufigen Synthesesequenz und in vollständiger Diastereoselektivität aus (*S*)-(2)-Aminobuttersäure (**41**) dargestellt. Im ersten Syntheseschritt wurde 2-Nitrobenzolsulfonamid **43** in 71%-iger Ausbeute unter *Schotten-Baumann*-Bedingungen aus (*S*)-(2)-Aminobuttersäure (**41**) und 2-Nitrobenzolsulfonylchlorid (**42**) erhalten.

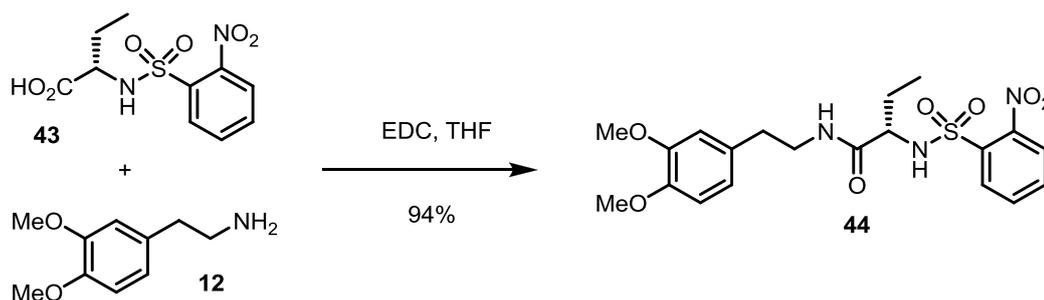
**Tabelle 4:** Optimierung der Reaktionsbedingungen der *Schotten-Baumann*-Reaktion.

Base	Solvens	2-NBS-Cl	Temp.	t	Ausbeute
NaOH (3.3 Äq.)	H <sub>2</sub> O/THF (2:1)	1 Äq.	0 °C → 25 °C	1 h	36%
K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (2 Äq.)	H <sub>2</sub> O/Dioxan (2:1)	1 Äq.	110 °C	3 h	40%
NaOH (3 Äq.)	H <sub>2</sub> O/Dioxan (2:1)	1 Äq.	60 °C	3 h	41%
NaOH (3.2 Äq.)	H <sub>2</sub> O	1.2 Äq.	60 °C	2 h	44%
NaOH (3 Äq.)	H <sub>2</sub> O/CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (1:1.25)	1.1 Äq.	25 °C	12 h	59%
NaOH (3 Äq.)	H <sub>2</sub> O/CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (1.5:1)	1.1 Äq.	25 °C → Rückfl.	15 h	71%
NaOH (3.7 Äq.)	H <sub>2</sub> O/Toluol (2:1)	1.3 Äq.	60 °C → 25 °C	3 h	46%

Zur Optimierung dieser Reaktion wurden die Reaktionsparameter hinsichtlich des Lösungsmittels, zugesetzter Base und der Temperatur variiert (Tab. 4).

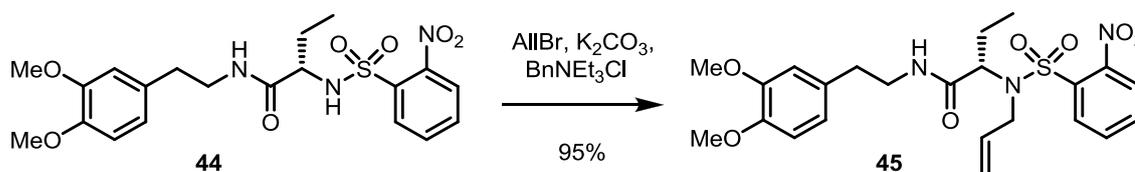
Anschließend konnte **43** in einer Kondensationsreaktion mit Homoveratrylamin (**12**) in 94%-iger Ausbeute zu Sulfonamid **44** umgesetzt werden (Schema 7). Als Kupplungsreagenz diente 1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimid-Hydrochlorid (EDC · HCl)<sup>[90]</sup>, welches gegenüber anderen Kondensationsreagenzien, wie beispielsweise Dicyclohexyl- und Diisopropylcarbodiimid (DCC und DIC) den Vorteil hat, wasserlösliche Nebenprodukte zu bilden.<sup>[91]</sup>

Ferner wurden zur Syntheseoptimierung verschiedene Solventien wie MeCN, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> und THF verwendet. In Tetrahydrofuran wurden die höchsten Ausbeuten erzielt, was wahrscheinlich auf die gute Löslichkeit aller Komponenten in diesem Solvens zurückzuführen ist. In Acetonitril und Dichlormethan wurden lediglich Suspensionen erhalten.



**Schema 7:** Kondensation von Sulfonamid **43** mit Homoveratrylamin (**12**).

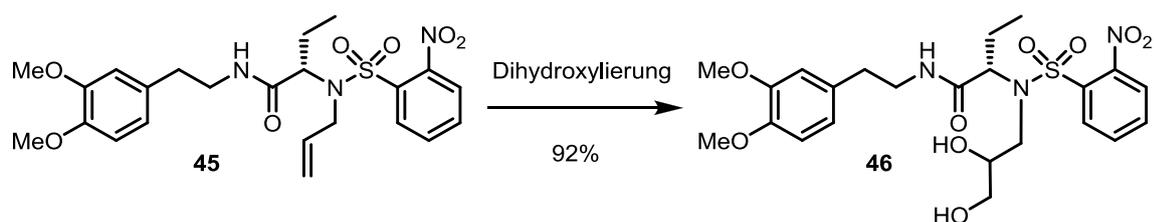
Da die Umsetzung von **44** mit Bromacetaldehyddimethylacetal schleppend verlief, wurde die N-Allylierung zum N-Allylsulfonamid **45** unter Phasentransferbedingungen mit Allylbromid durchgeführt. Nach einer leicht modifizierten Synthesevorschrift von *Albanse et al*<sup>[92]</sup> wurde das Produkt in 95%-iger Ausbeute und in hoher Reinheit erhalten (Schema 8).



**Schema 8:** N-Allylierung unter Phasentransferbedingungen.

Die oxidative Spaltung der allylischen Doppelbindung verlief mit Ozon und mit  $\text{OsO}_4/\text{NaIO}_4$ <sup>[89]</sup> unsauber, wohingegen die asymmetrische Dihydroxylierung nach Sharpless<sup>[93, 94]</sup> Diol **46** in 92%-iger Ausbeute und in hoher Reinheit lieferte (Schema 9).

Als Osmiumquelle wurde das wenig flüchtige Kaliumsalz  $\text{K}_2\text{OsO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ , und als Ligand Hydrochindin-1,4-phthalazindiyldiether ((DHQD)<sub>2</sub>-PHAL) verwendet. Da die Reaktion im basischen Milieu bevorzugt abläuft, wurde frisch gemörsertes  $\text{K}_2\text{CO}_3$  zur Reaktionsmischung hinzugegeben.

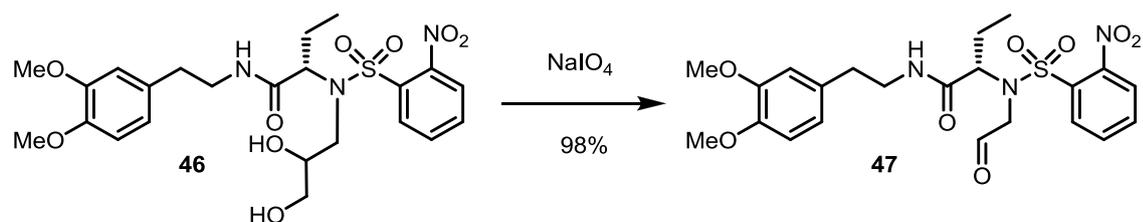


**Schema 9:** Asymmetrische Dihydroxylierung nach Sharpless.<sup>[93, 94]</sup>

Die anschließende Glycolspaltung mit  $\text{NaIO}_4$  verlief sehr sauber und lieferte den instabilen Aldehyd **47** in 98%-iger Ausbeute (Schema 10). Aufgrund der Empfindlichkeit des Produktes erfolgte eine rasche Aufarbeitung sowie Analytik.

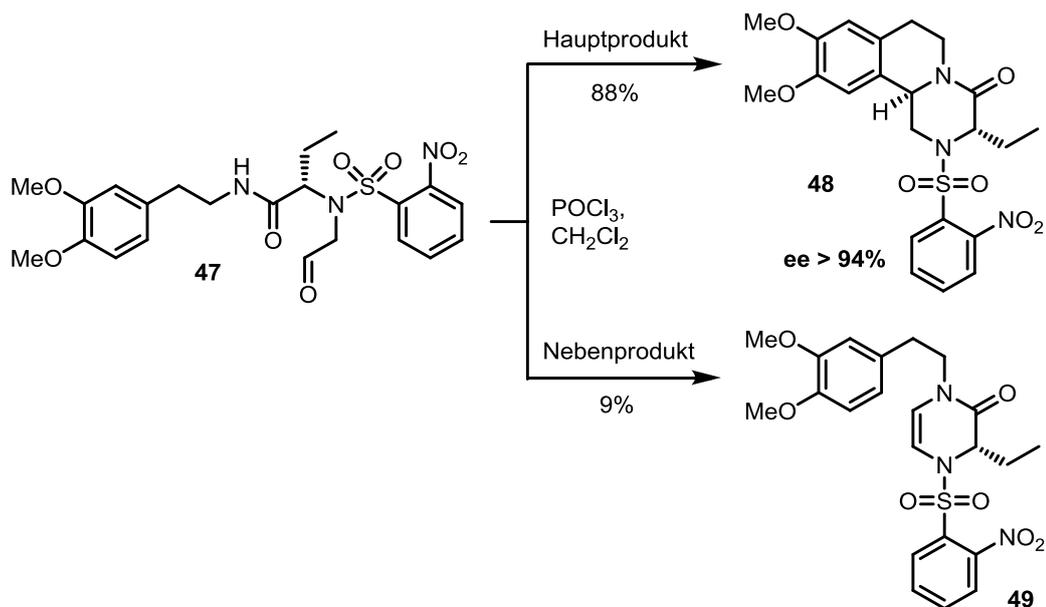
In Experimenten stellte sich heraus, dass sich der Aldehyd **47** in aprotischen Lösungsmittel wie beispielsweise  $\text{CDCl}_3$  bereits nach geringer Zeit vollständig zersetzt. Der Zersetzungsprozess des Aldehyds **47** war optisch an einem Farbumschlag von gelb nach braun zu erkennen.

Die folgende Cyclisierung von **47** wurde bei Raumtemperatur in absolutem Dichlormethan unter Verwendung von frisch destilliertem Phosphorylchlorid durchgeführt und lieferte Tricyclus **48** in 88%-iger Ausbeute und scheinbar vollständiger Diastereoselektivität.<sup>[95, 96]</sup>



**Schema 10:** Glycolspaltung unter Verwendung von  $\text{NaIO}_4$ .

Der Ringschluß verläuft über die *in situ* Bildung eines *N*-Acyliminium-Ions. Aufgrund der Anwesenheit der elektronenziehenden Carbonyleinheit weist das *N*-Acyliminium-Ion einen ausgeprägten elektrophilen Charakter auf.<sup>[97]</sup> Daher erfolgt die Cyclisierung auch mit äußerst elektronenarmen Nucleophilen, wie beispielsweise Nitroaromaten (Schema 11).



**Schema 11:** Synthese des tricyclischen ABC-Ringsystems **48**.

Während des Reaktionsverlaufes konnte im Dünnschichtchromatogramm die Bildung zweier Produkte mit unterschiedlicher Mobilität und unterschiedlichem Färbeverhalten nachgewiesen werden. Nach Isolierung und anschließender Charakterisierung beider Komponenten wurde das Nebenprodukt als das nicht cyclisierte Dihydropyrazinon **49** identifiziert (Schema 11).

Die Analyse des *N*-nosylierten Bausteins **48** mittels chiraler HPLC zeigte, dass das gewünschte *trans*-Produkt in hoher optischer Reinheit (ee = 94%) erhalten wurde. Die Bildung des *cis*-Isomers wurde nicht beobachtet, obgleich in der Literatur über die Bildung des unnatürlichen *cis*-Isomers bei verwandten Systemen berichtet wird.<sup>[95, 98]</sup>

Zur Trennung der Enantiomere wurde eine analytische Säule der Firma Chiral Technologies Europe verwendet (Kap. 5.2).

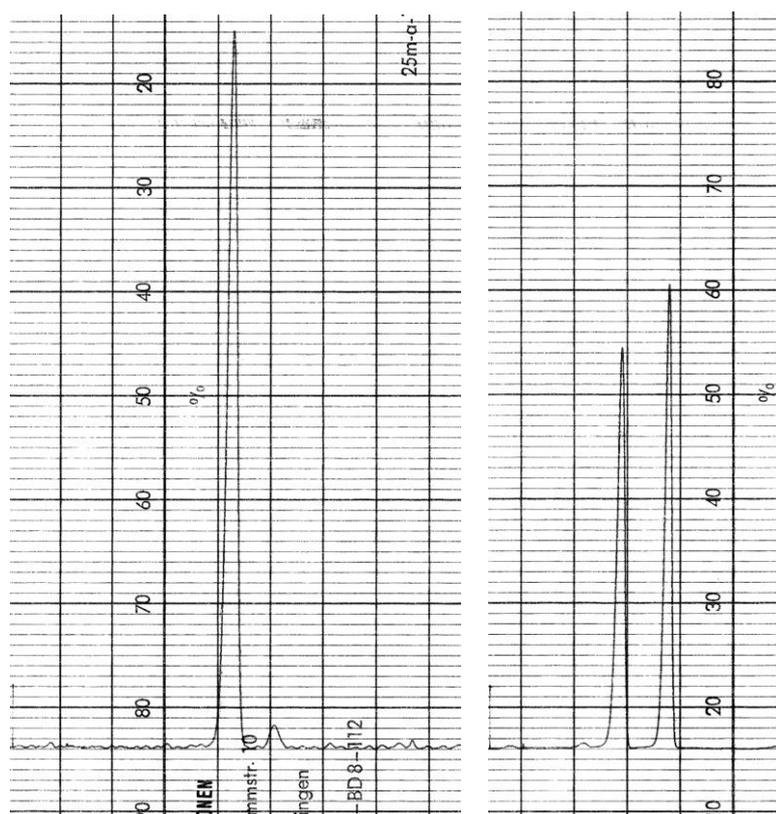
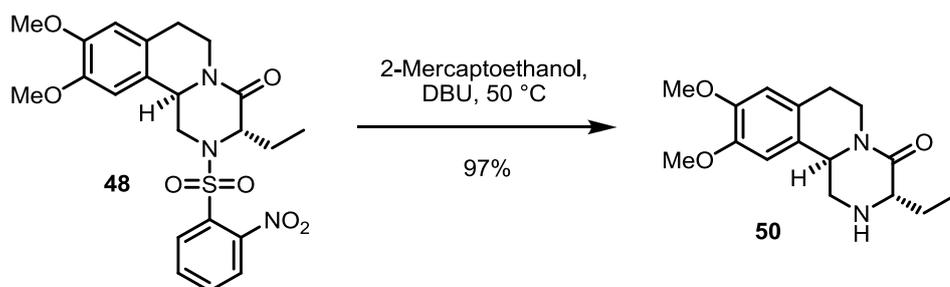


Abbildung 9: HPLC-Chromatogramme von Tricyclus **48**.

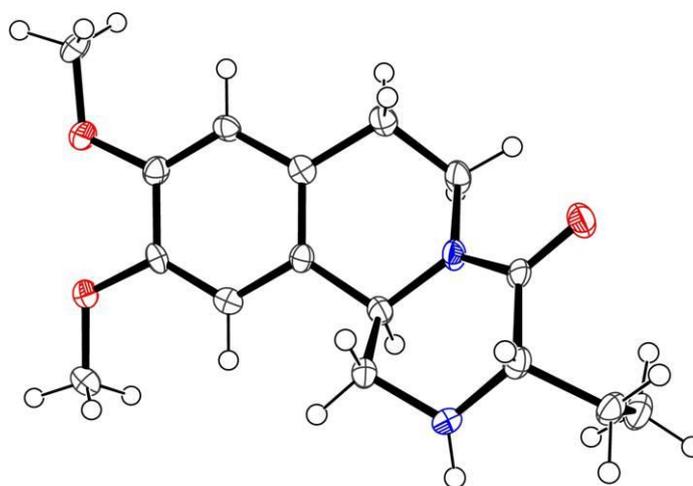
Das ABC-Ringsystem **50** wurde nach einer modifizierten Versuchsvorschrift von Fukuyama et al.<sup>[99, 100]</sup> mit Thiolat-Ionen denosyliert (Schema 12). Zur Ermittlung optimaler Reaktionsbedingungen wurden als Thiolatquelle sowohl Mercaptoessigsäure, als auch Thiophenol verwendet. Gleichfalls wurden verschiedene Basen wie Et<sub>3</sub>N, LiOH, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> und CsCO<sub>3</sub> eingesetzt. Der Reaktionsverlauf verlief jedoch schleppend und es wurden lediglich mäßige Ausbeuten erzielt. Die Reaktion wurde schließlich in abs. DMF bei einer Temperatur von 50 °C unter Verwendung von 2-Mercaptoethanol und 1.8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU) als Base durchgeführt.



Schema 12: Denosylierung von **48**.

Zur Steigerung der Ausbeute wurde gänzlich auf eine extraktive Aufarbeitung verzichtet. Das Rohprodukt wurde lediglich im Hochvakuum vom Solvens befreit und anschließend säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt, um das sekundäre Amin **50** in 97%-iger Ausbeute zu erhalten.

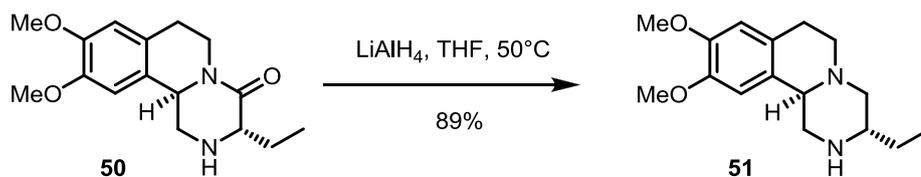
Piperazinon **50** wurde in Form eines zähen Harzes über einen Zeitraum mehrerer Monate ohne merkliche Zersetzung bei  $-26\text{ °C}$  gelagert, um schließlich in feinen gelben Nadeln auszukristallisieren. Mit Hilfe der Röntgenkristallographie konnte die relative Konfiguration von Tricyclus **50** bestätigt werden (Abb. 50).



**Abbildung 10:** Kristallstruktur von **50**.

Studien zur Reduktion der Carbonyleinheit von **50** unter Verwendung von  $\text{LiAlH}_4$  zeigten, dass die vollständige Umsetzung des Edukts innerhalb einer Reaktionszeit von 2 Stunden bei einer Temperatur von  $50\text{ °C}$  erfolgte (Schema 13).

Zur Vernichtung überschüssigen Lithiumaluminiumhydrids wurde 2N Natriumhydroxidlösung verwendet, welche behutsam in vorgekühlter Form in die gekühlte Reaktionsmischung eingetragen wurde. Der entstehende Niederschlag in Form unlöslicher Aluminiumsalze wurde durch Filtration entfernt und die folgende säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel lieferte das ABC-Ringsystem **51** in 89%-iger Ausbeute. Das so erhaltene sekundäre Amin **51** diente in dieser Form als zentraler Baustein für weitere Synthesen.

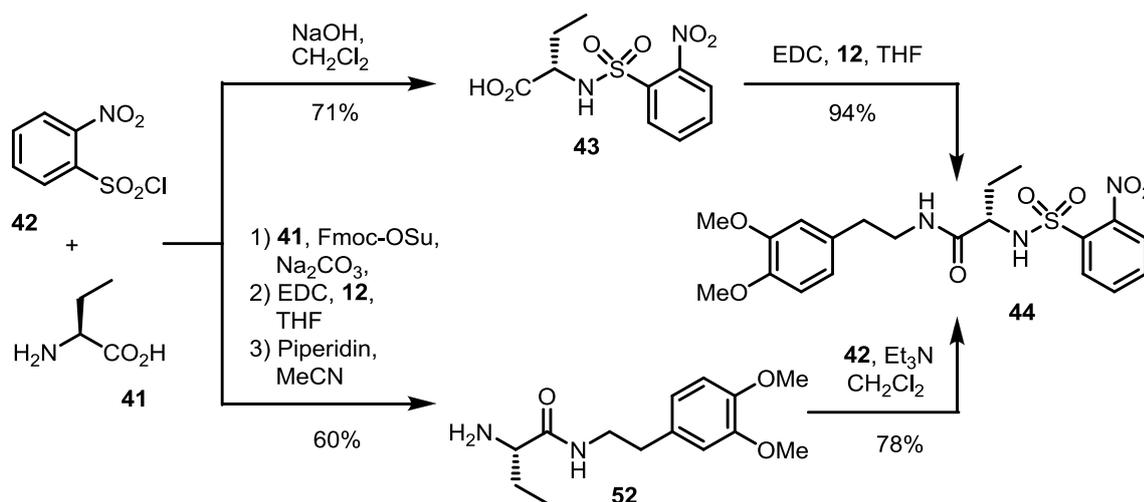


**Schema 13:** Reduktion der Carbonyleinheit von **50**.

### 3.1.1 Alternativer Zugang zu Sulfonamid **44**

Bei der Syntheseoptimierung zur Darstellung von Sulfonamid **44** wurde eine alternative Syntheseroute besprochen. Die grundlegende Idee bestand darin, den N-terminus mit einer leicht einföhrbaren Schutzgruppe zu versehen, welche gleichfalls unter milden Reaktionsbedingungen wieder entfernt werden konnte.

Schema 14 zeigt den Vergleich beider Syntheserouten. Obwohl die Einföhrung der N-terminalen Fmoc-Schutzgruppe in 90%-iger Ausbeute verlief,<sup>[101]</sup> wurde im folgenden Kupplungsschritt lediglich eine Ausbeute von 67% erzielt. Grund hierfür war vermutlich die geringe Löslichkeit der Fmocgeschützten Säure in THF, so dass lediglich eine Suspension erhalten wurde. Die Verwendung von Acetonitril und DMF als Solventien brachte ebenfalls keinen Vorteil.



**Schema 14:** Alternative Darstellung von **44**.

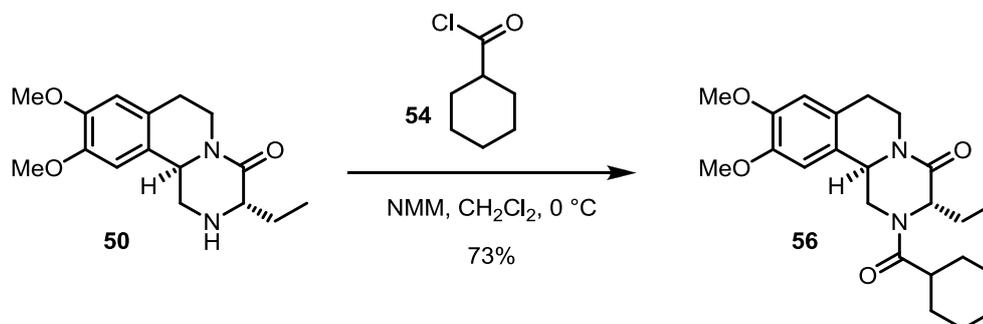
Demnach konnte in der vierstufigen Syntheseroute keine Steigerung der Ausbeute erzielt werden. Die zweistufige Syntheseroute lieferte das Sulfonamid **44** in einer Gesamtausbeute von 67%, wohingegen nur 47% über vier Stufen erzielt wurden.

### 3.2 Synthese der Praziquantel-Analoga

Da die synthetisierten Aza-Analoga der *Ipecac*- und *Alangium* Alkaloide eine ähnliche Teilstruktur beinhalten, könnten ausgehend von Piperazinon **50** erhaltene Praziquantel-Analoga ebenfalls biologische Wirkung gegen *T. brucei* aufweisen.

Ausgehend von Amin **50** konnte über eine N-Acylierungsreaktion mit Cyclohexancarbonsäurechlorid in Gegenwart von Base ein einfaches Praziquantel-Analogon **56** erhalten werden. Da die Umsetzung mit Hünigs Base und Pyridin in trockenem CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> schleppend verlief, wurde die Reaktion mit *N*-Methylmorpholin durchgeführt (Schema 15).

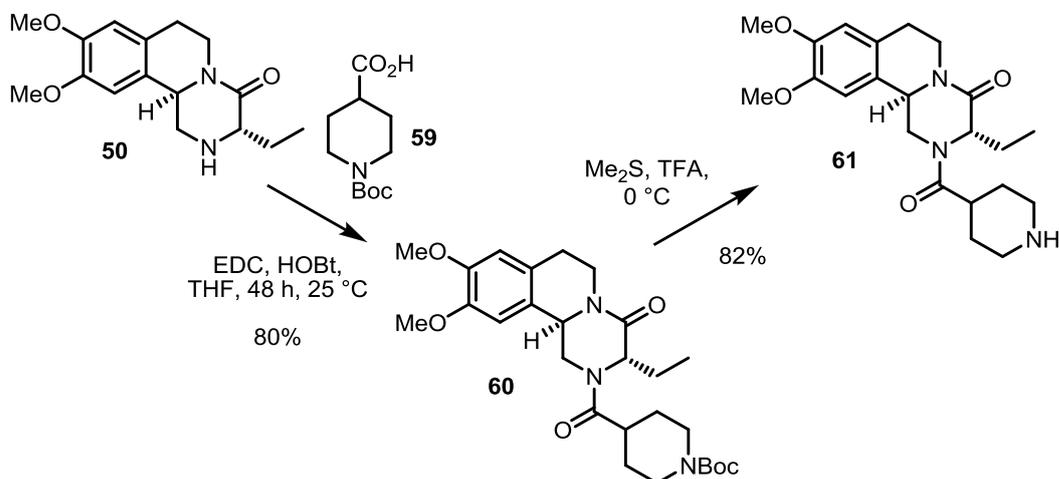
Nach einer Reaktionszeit von einer Stunde bei einer Temperatur von 0 °C wurde das gewünschte Mimetikum **56** nach Reinigung mittels präparativer Schichtchromatographie in 73%-iger Ausbeute erhalten. Die Auswertung der NMR-Daten wurde durch das Auftreten von Rotameren erheblich erschwert.



**Schema 15:** Darstellung eines einfachen Praziquantel-Analogons.

Das erhaltene wasserunlösliche Analogon **56** zeigte allerdings keine biologische Aktivität gegen *Trypanosoma brucei*. Um auszuschließen, daß die schlechte Löslichkeit für die fehlende Wirkung verantwortlich ist, wurde das wasserlösliche Mimetikum **61** dargestellt. Dazu wurde der unpolare Cyclohexylrest durch einen polaren Piperidinring ersetzt.<sup>[102]</sup> In einer Kondensationsreaktion wurde Boc-piperidin-4-carbonsäure (**59**) mit dem oxidierten ABC-Ringsystem **50** in 80%-iger Ausbeute verknüpft (Schema 16).

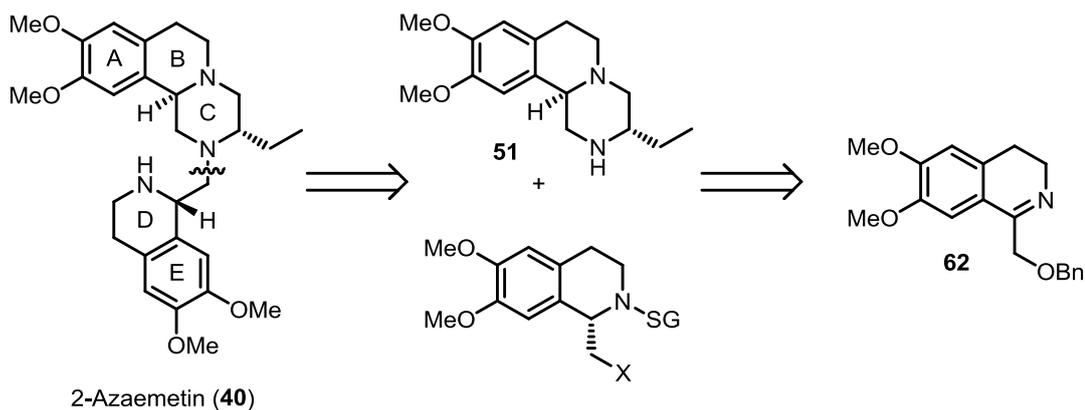
Die folgende Entfernung der Schutzgruppe mit Trifluoressigsäure in Gegenwart von Dimethylsulfid als Kationenfänger lieferte nach Alkalisierung die wasserlösliche freie Base **61** in 82%-iger Ausbeute in Form eines gelben Öls. Dieses Analogon zeigte jedoch ebenfalls keinerlei biologische Aktivität gegen *T. brucei*.



**Schema 16:** Darstellung des wasserlöslichen Praziquantel-Analogons **61**.

### 3.3 Aufbau des DE-Ringsystems

Nachdem der ABC-Tricyclus **51** diastereoselektiv dargestellt werden konnte, sollte das DE-Ringsystem in einer enantioselektiven Synthese aufgebaut und anschließend mit der Nordhälfte verknüpft werden. Ein erster synthetischer Ansatz bestand darin, ein N-terminal geschütztes 1-Halomethyltetrahydroisochinolin enantioselektiv zu generieren. In einer folgenden N-Alkylierungsreaktion sollten dann Nord- und Südhälfte miteinander verknüpft werden, um nach anschließender Entfernung der N-terminalen Schutzgruppe 2-Azaemetin (**40**) zu erhalten.



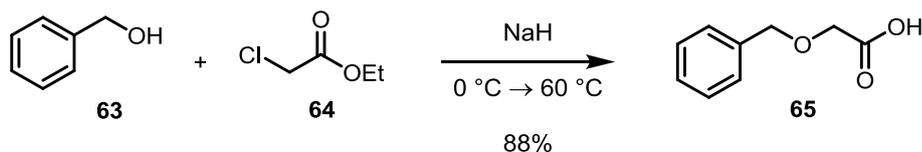
**Schema 17:** Retrosynthetischer Ansatz zur Darstellung von 2-Azaemetin (**40**).

Der in Schema 17 dargestellte retrosynthetische Ansatz zeigt die Bildung des literaturbekannten Imins **62**,<sup>[103, 104]</sup> welches einen geeigneten Synthesevorläufer darstellen sollte, um über eine asymmetrische Transferhydrierung ein Chiralitätszentrum in 1-Position aufzubauen.

### 3.3.1 Studien zur katalytischen asymmetrischen Transferhydrierung

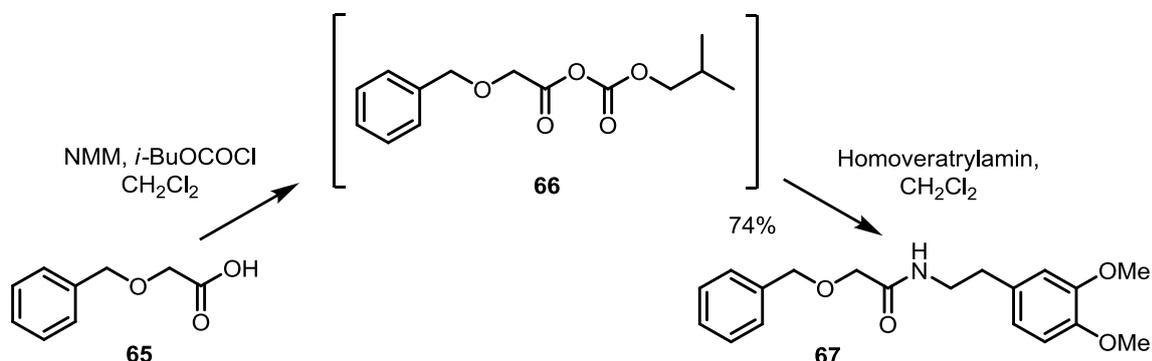
Die Darstellung des DE-Bausteins begann mit der Synthese von 2-(Benzyloxy)essigsäure (**65**) nach modifizierten Versuchsvorschriften von *Kukla* und *Kobayashi* et al.<sup>[105, 106]</sup> Die Umsetzung von Benzylalkohol (**63**) mit Chloressigsäureethylester (**64**) verlief analog der Versuchsvorschrift von *Kukla* et al.<sup>[105]</sup> und lieferte das gewünschte Produkt in 88%-iger Ausbeute (Schema 18).

Der Einsatz metallischen Natriums nach einer Versuchsvorschrift von *Kobayashi* et al.<sup>[106]</sup> resultierte in heftiger Reaktion und lieferte das Produkt in lediglich 79%-iger Ausbeute.



**Schema 18:** Synthese von 2-(Benzyloxy)essigsäure **65** nach *Kukla* et al.<sup>[105]</sup>

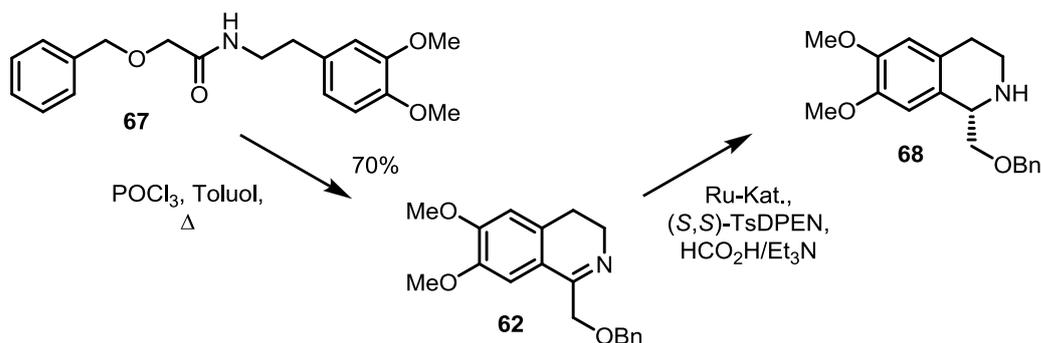
Die sich anschließende Kondensationsreaktion erfolgte über die intermediäre Bildung des gemischten Anhydrids **66** (Schema 19).<sup>[107]</sup>



**Schema 19:** Mischanhydridmethode zur Darstellung von **67**.<sup>[107]</sup>

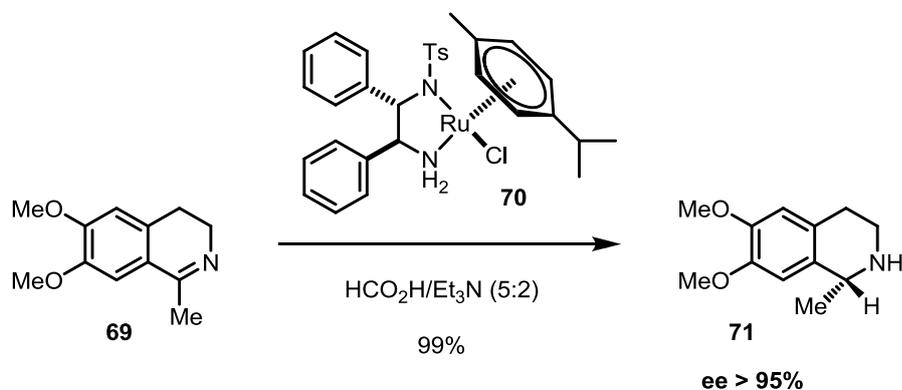
Die Reaktion verlief sehr sauber und lieferte **67** in 74%-iger Ausbeute in Form farbloser Kristallnadeln.

Die Bildung von Imin **62** via *Bischler-Napieralski-Cyclisierung*<sup>[73, 103, 108, 109]</sup> erforderte den Einsatz von frisch destilliertem POCl<sub>3</sub> in abs. Toluol (Schema 20). Die höchsten Ausbeuten konnten erzielt werden, wenn nach vollständiger Umsetzung von Amid **67** überschüssiges POCl<sub>3</sub> und Toluol destillativ entfernt und das resultierende Harz mit 2N NaOH behandelt wurde. Nach extraktiver Aufarbeitung wurde das Rohprodukt rasch säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt und aufgrund geringer Stabilität zeitnah umgesetzt.



**Schema 20:** *Bischler-Napieralski-Cyclisierung*<sup>[108]</sup> und katalytische Transferhydrierung.

Zum Aufbau des Stereozentrums in 1-Position von Tetrahydroisochinolin **71** wurde eine katalytische Transferhydrierung nach *Noyori* et al. durchgeführt (Schema 21).<sup>[74, 110, 111]</sup>



**Schema 21:** Katalytische Transferhydrierung eines cyclischen Imins nach *Noyori*.<sup>[74]</sup>

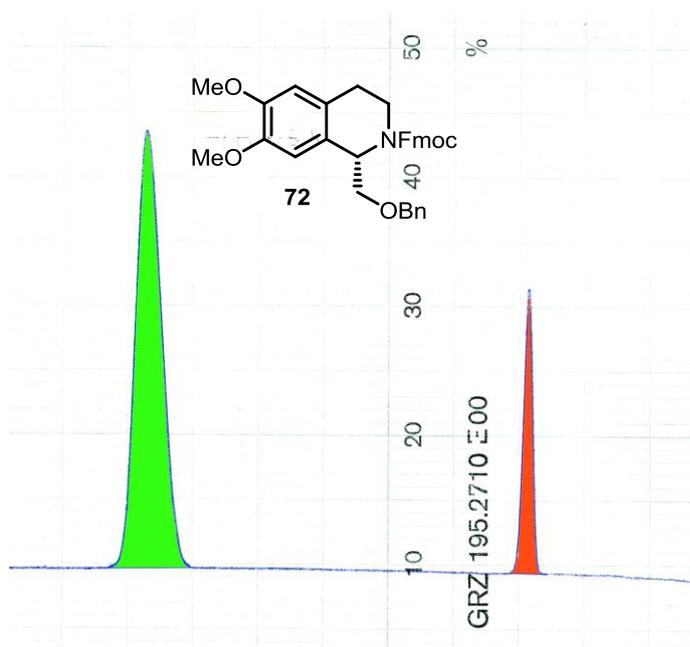
Der chirale Ruthenium(II)-Katalysator **70**, der aus Dichlor-*p*-cumol-ruthenium(II)-dimer und (1*S*,2*S*)-*N*-(4-Toluolsulfonyl)-1,2-diphenylethylendiamin ((*S,S*)-TsDPEN) dargestellt wird, bewirkt eine enantioselektive Transferhydrierung von cyclischen Iminen. Als Hydrid-Donor fungiert hierbei häufig ein azeotropes Gemisch von Ameisensäure und Triethylamin im Verhältnis (5:2).

Zur Syntheseoptimierung im Hinblick auf die erzielte Ausbeute und den Enantiomerenüberschuss wurden zahlreiche Reaktionsparameter variiert (Tab. 5). Die Bestimmung des Enantiomerenüberschusses erfolgte mittels chiraler HPLC. Zur besseren UV-Detektion ( $\lambda = 214$  nm) wurde das Produkt **68** in das Fmoc-Derivat **72** überführt.<sup>[98, 101]</sup> Als mobile Phase diente ein Lösungsmittelgemisch von *n*-Hexan/Isopropanol (50:50).

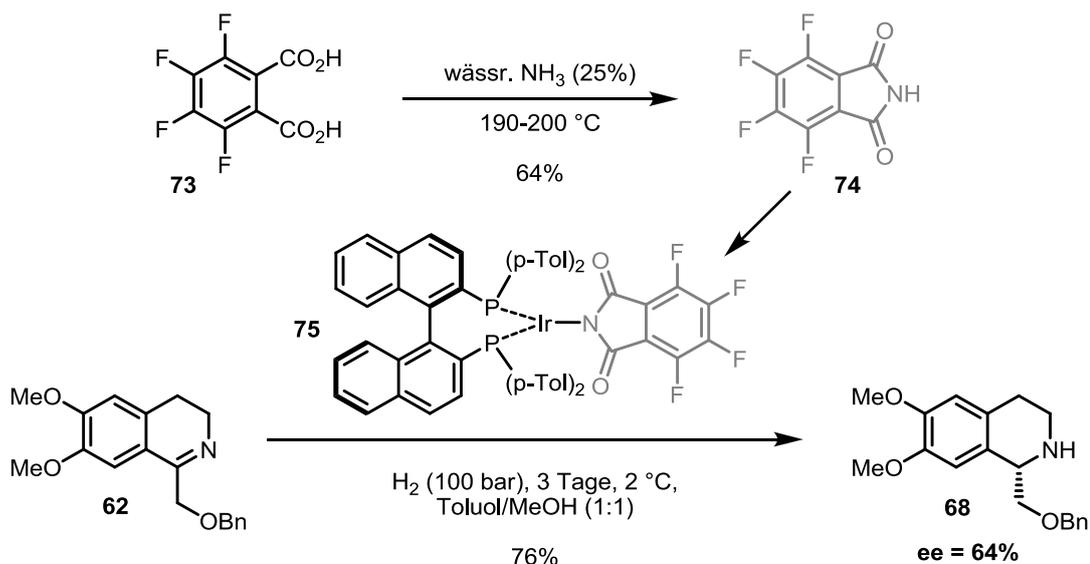
Vermutlich kommt es in Gegenwart des Sauerstoffatoms des Substituenten in 1-Position und dem Stickstoffatom zu einer Chelatisierung des Rutheniumkatalysators, so dass der Enantiomerenüberschuss von 74% sowie die Ausbeute von 81% nicht gesteigert werden konnten.

**Tabelle 5:** Reaktionsbedingungen zur katalytischen Transferhydrierung.

Mol-% Kat.	Mol-% Lig.	Solvens	Temp.	ee	t	Ausbeute
1	2	DMF	0 °C → 25 °C	60%	3 h	78%
1	2	DMF	0 °C → 25 °C	74%	1.5 h	81%
5	10	DMF	0 °C → 25 °C	63%	2.5 h	70%
2	4	DMF	-78 °C → 25 °C	64%	2.5 h	76%
2	4	MeCN	0 °C → 25 °C	32%	2.5 h	67%

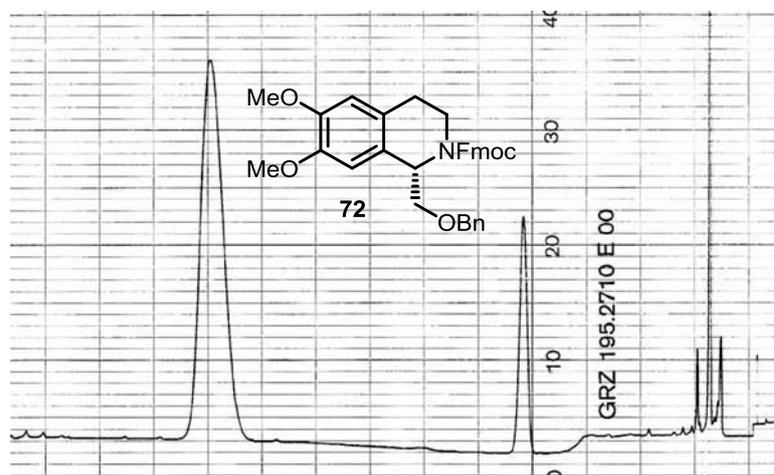
**Abbildung 11:** HPLC-Chromatogramm von **72**.

Als alternative Darstellungsmethode wurde die Druckhydrierung unter Verwendung eines (*R*)-Tol-Binol-Ir(I) Komplexes **75** mit 3,4,5,6-Tetrafluorphthalimid (**74**) bei 100 bar gewählt (Schema 22).<sup>[103]</sup>



**Schema 22:** Katalytische Hydrierung nach *Morimoto et al.*<sup>[103]</sup>

Dazu wurde die Hydrierung nach einer modifizierten Synthesevorschrift von *Morimoto et al.*<sup>[103]</sup> in einem Druckbehälter in einem Lösungsmittelgemisch von Toluol/Methanol (1:1) durchgeführt. Die Reaktionszeit betrug 3 Tage bei einer Temperatur von 2 °C. Die Literatursausbeute von 85% sowie der Enantiomerenüberschuß von 86%<sup>[103]</sup> konnten allerdings nicht erreicht werden (Abb. 12).

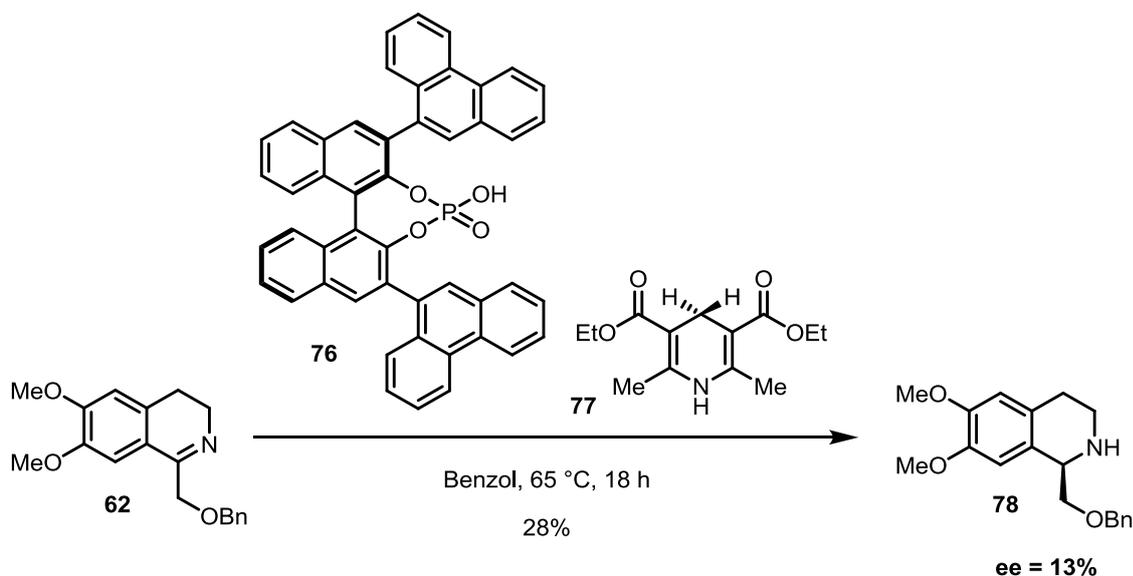


**Abbildung 12:** HPLC-Chromatogramm der Hydrierung nach *Morimoto et al.*<sup>[103]</sup>.

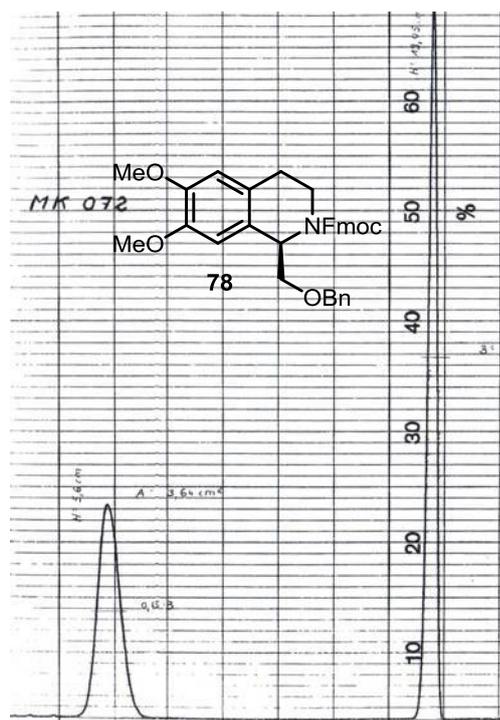
Ferner wurden Studien zur organokatalytischen Transferhydrierung unter Verwendung der chiralen Brønsted-Säure **76** und von Hantzsch-Ester **77** als Hydridquelle gemäß einer Synthesevorschrift von *Rüping et al.* durchgeführt.<sup>[112, 113]</sup>

Mechanistisch betrachtet erfolgt dabei im ersten Schritt der enantioselektiven Hydrierung die Protonierung des Imins **62** durch die Brønsted-Säure **76**, was zur Bildung eines chiralen Ionenpaares führt. Dieses wiederum begünstigt die Annäherung des Hydrids von der weniger gehinderten Seite, was durch den raumfüllenden Phenanthrylrest der Brønsted-Säure **76** bewirkt wird. Der Anwendungsbereich der Organokatalyse beschränkt sich allerdings bislang auf Chinoline.<sup>[112, 113]</sup>

Die Reaktion wurde über einen Zeitraum von 18 Stunden in absolutem Benzol bei 65 °C geführt. Dabei wurde das (*R*)-Enantiomer **78** in 28%-iger Ausbeute mit einem Enantiomerenüberschuss von 13% erhalten (Schema 23), wohingegen unter Reaktionsbedingungen nach *Noyori* et al.<sup>[74]</sup> bevorzugt das (*S*)-Enantiomer **68** gebildet wurde.

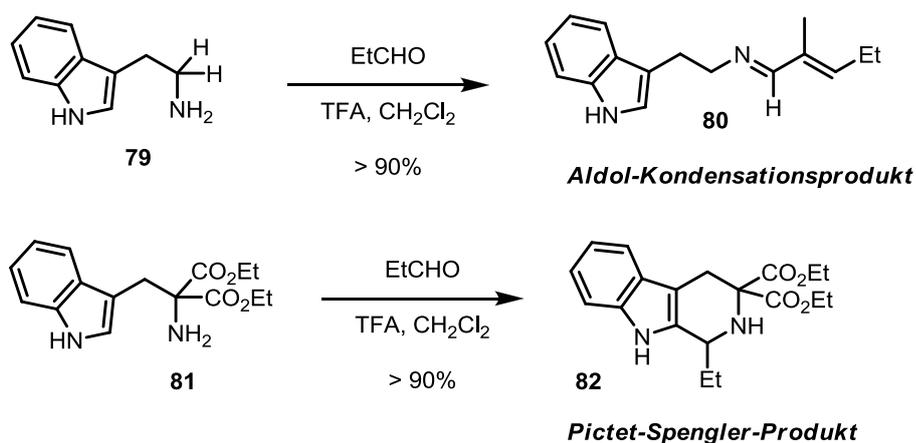


**Schema 23:** Organokatalytische asymmetrische Hydrierung.



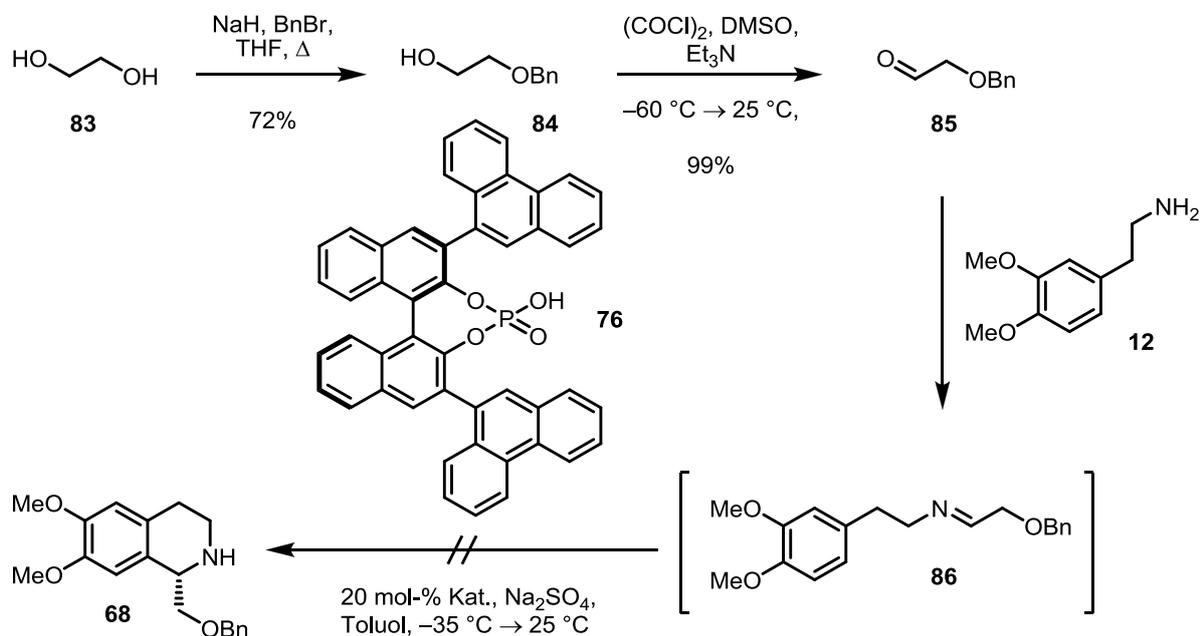
**Abbildung 13:** HPLC-Chromatogramm der Organokatalyse nach Rüping et al.<sup>[112, 113]</sup>

Eine weitere Möglichkeit zum Aufbau des Stereozentrums in 1-Position von Tetrahydroisochinolin **68** bestand in einer asymmetrischen *Pictet-Spengler*-Cyclisierung. List et al.<sup>[114]</sup> beschreiben die enantioselektive *Brønsted*-Säure-katalysierte *Pictet-Spengler*-Reaktion an verschiedenen Tryptaminen unter Verwendung chiraler Phosphorsäurekatalysatoren (Schema 24).<sup>[114]</sup>



**Schema 24:** Aldol-Kondensations- und *Pictet-Spengler*-Produkt nach List et al.<sup>[114]</sup>

Trotz des von List et al.<sup>[114]</sup> diskutierten Aldol-Kondensationsproduktes **80** wurde der Versuch unternommen, Tetrahydroisochinolin **68** aus Aldehyd **85** und Homoveratrylamin (**12**) in einer *Pictet-Spengler*-Cyclisierung darzustellen (Schema 25).



**Schema 25:** Organokatalytische *Pictet-Spengler*-Cyclisierung.

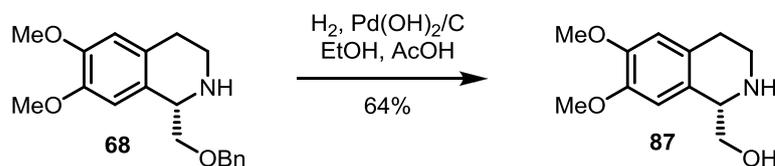
Ethylenglycol (**83**) wurde unter Verwendung von Benzylbromid benzyliert<sup>[115, 116]</sup> und der erhaltene Alkohol **84** anschließend einer *Swern*-Oxidation unterzogen.<sup>[116]</sup> Aldehyd **85** konnte in 99%-iger Ausbeute erhalten werden und fungierte gemeinsam mit Homoveratrylamin (**12**) als Edukt für die folgende *Pictet-Spengler*-Reaktion. Tetrahydroisochinolin **68** konnte auf diesem Wege nicht erfolgreich dargestellt werden. Die Auswertung der NMR-Daten zeigte lediglich die Bildung des entsprechenden Aldol-Kondensationsproduktes.

### 3.3.2 Alternativer Zugang zum DE-Ringsystem

Da in den voran durchgeführten Synthesen keine Steigerung des Enantiomerenüberschusses über 74% erreicht werden konnte wurde beschlossen, die Syntheseroute von 2-Azaemetin (**40**) mit diesem Material durchzuführen.

Dazu wurde Tetrahydroisochinolin **68** in Anwesenheit des *Pearlmann*-Katalysators nach einer Synthesevorschrift von Morimoto et al.<sup>[103]</sup> in 64%-iger Ausbeute zu

(*S*)-Calycotomin (**87**) debenzilyert (Schema 26). Der Aminoalkohol **87** stellte einen zentralen Baustein für alle weiteren Syntheseschritte dar.

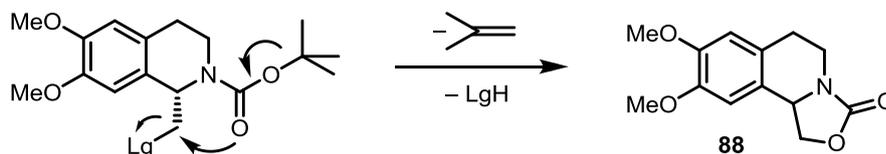


**Schema 26:** Darstellung von (*S*)-Calycotomin (**87**) nach *Morimoto et al.*<sup>[103]</sup>.

Es erschien günstig, den N-Terminus mit einer Boc-Schutzgruppe zu versehen und im Anschluss die Hydroxyfunktion in eine respektable Abgangsgruppe zu überführen.

Das Boc-geschützte Produkt **89** wurde in 85%-iger Ausbeute in Form eines farblosen Schaums nach Umsetzung von Aminoalkohol **87** mit Di-*tert*-butyldicarbonat erhalten.<sup>[117, 118]</sup> Die sich anschließende Mesylierung erfolgte unter Verwendung von Methansulfonylchlorid und Triethylamin als Base und lieferte **90** in 85%-iger Ausbeute in Form eines farblosen Films (Schema 28).<sup>[119, 120]</sup>

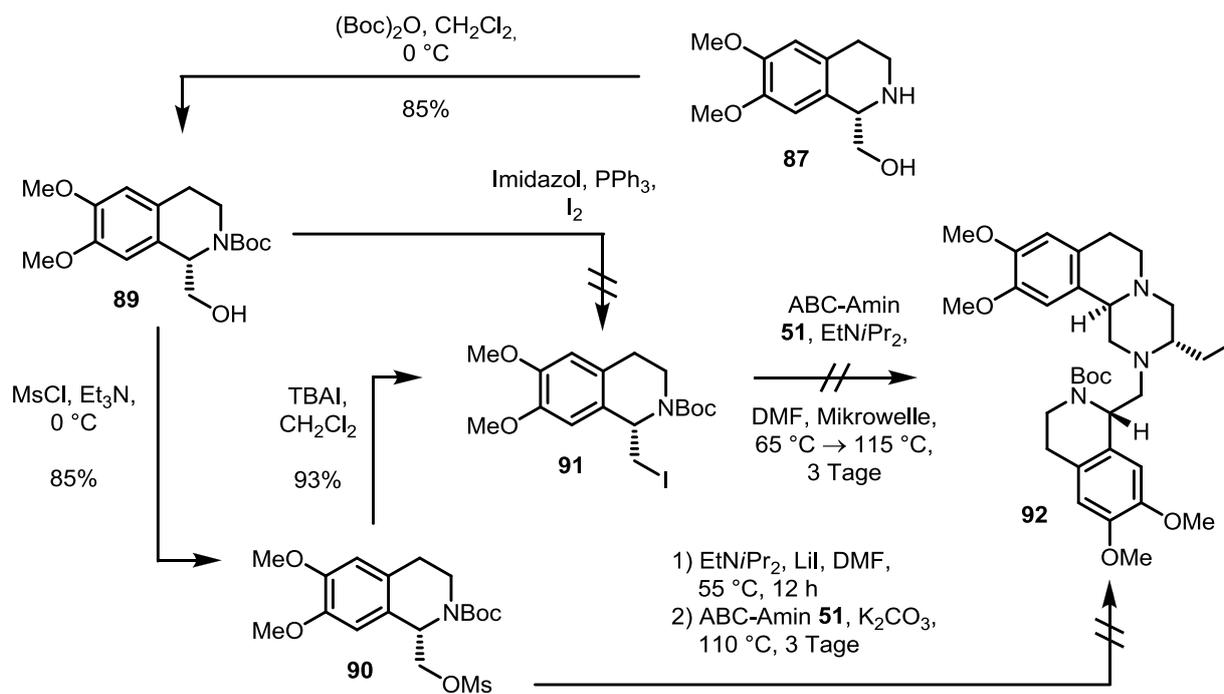
Im nächsten Syntheseschritt wurde der Versuch unternommen, die Nordhälfte in Form von ABC-Tricyclus **51** mit der Südhälfte via N-Alkylierung zu verknüpfen. Dabei wurde versucht, das sekundäre Amin **51** gemeinsam mit Mesylat **90** zur Reaktion zu bringen. Da auch nach fortgeschrittener Reaktionszeit keine Umsetzung im Dünnschichtchromatogramm nachgewiesen werden konnten wurde beschlossen, **90** *in situ* durch Zugabe von Lithiumiodid in das entsprechende Iodid **91** zu überführen. Die Auswertung der NMR-Daten zeigte neben erheblichen Verunreinigungen jedoch lediglich die Bildung von Oxazolidinon **88** (Schema 27).<sup>[121]</sup>



**Schema 27:** Postulierter Mechanismus der Oxazolidinonbildung.

In der Folge wurde auf den Zusatz von Lithiumiodid verzichtet und Hünigs Base wurde durch wasserfreies Kaliumcarbonat ersetzt. Der Versuch Mesylat **90** und Amin **51** unter

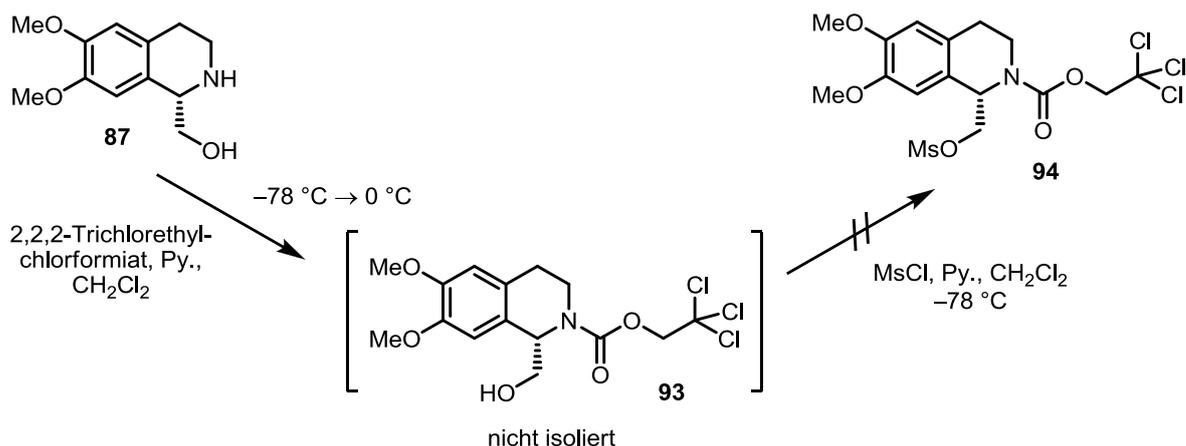
hohen thermischen Reaktionsbedingungen zur Reaktion zu bringen resultierte gleichfalls unter Erhalt von Oxazolidinon **88**.<sup>[122]</sup> In weiteren Experimenten zur N-Alkylierung wurde der Versuch unternommen, **89** in einer *Garegg-Samuelsson-Reaktion*<sup>[123]</sup> in das Iodid **91** zu überführen (Schema 28). Das Reaktionsprodukt zersetzte sich jedoch bei der säulenchromatographischen Reinigung an Kieselgel.



**Schema 28:** Alternativer Zugang zum DE-Ringsystem I.

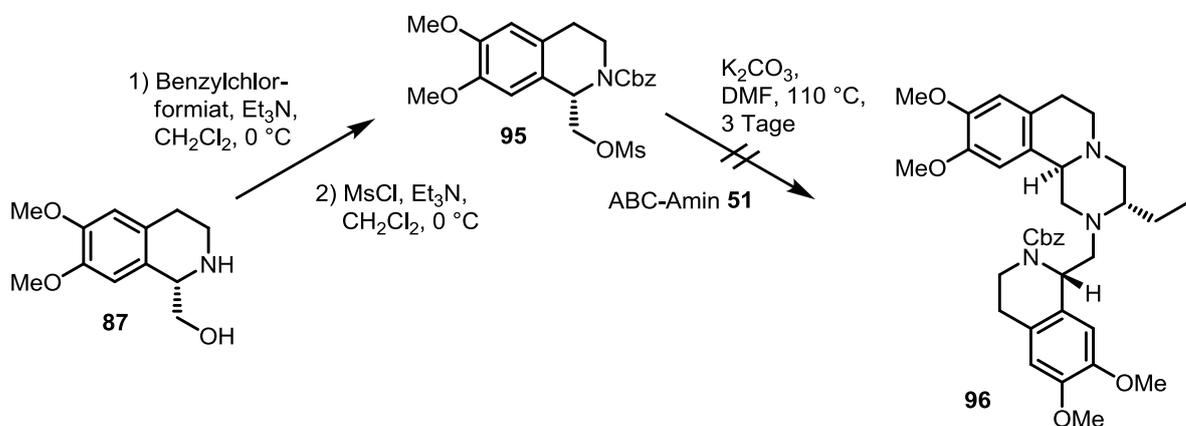
Im weiteren Verlauf wurde Verbindung **91** nach Umsetzung von Mesylat **90** mit Tetrabutylammoniumiodid in hoher Reinheit erhalten. Trotz harscher Reaktionsbedingungen wie Mikrowellenbestrahlung und hoher Temperatur konnte in der sich anschließenden N-Alkylierungsreaktion von **91** mit Tricyclus **51** keinerlei Umsetzung beobachtet werden.

Daraufhin wurde ein weiterer Versuch unternommen, unter Verwendung einer Troc-Schutzgruppe und Mesylat als Abgangsgruppe die gewünschte N-Alkylierung zu bewerkstelligen (Schema 29). Die Mesylierung verlief ohne Erfolg und die Analyse der NMR-spektroskopischen Rohdaten zeigte die Bildung zahlreicher Zersetzungsprodukte, die nicht weiter identifiziert wurden.



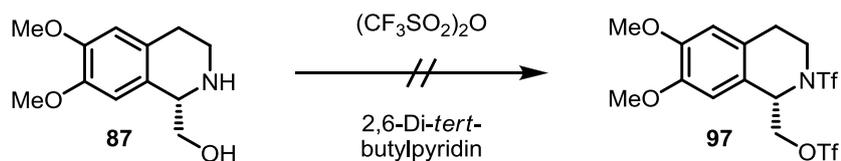
**Schema 29:** Alternativer Zugang zum DE-Ringsystem II.

Auch der Einsatz einer Cbz-Schutzgruppe mit anschließender Mesylierung und folgender Umsetzung mit Tricyclus **51** verlief nicht erfolgreich. Die Reaktion wurde 3 Tage bei einer Temperatur von  $110\text{ }^{\circ}\text{C}$  in DMF unter Basenzusatz in Form von wasserfreiem  $\text{K}_2\text{CO}_3$  durchgeführt (Schema 30). Die Auswertung der NMR-spektroskopischen Rohdaten zeigte neben der Anwesenheit beider Edukte und zahlreichen Verunreinigungen gebildetes Oxazolidinon **88** (Schema 27).



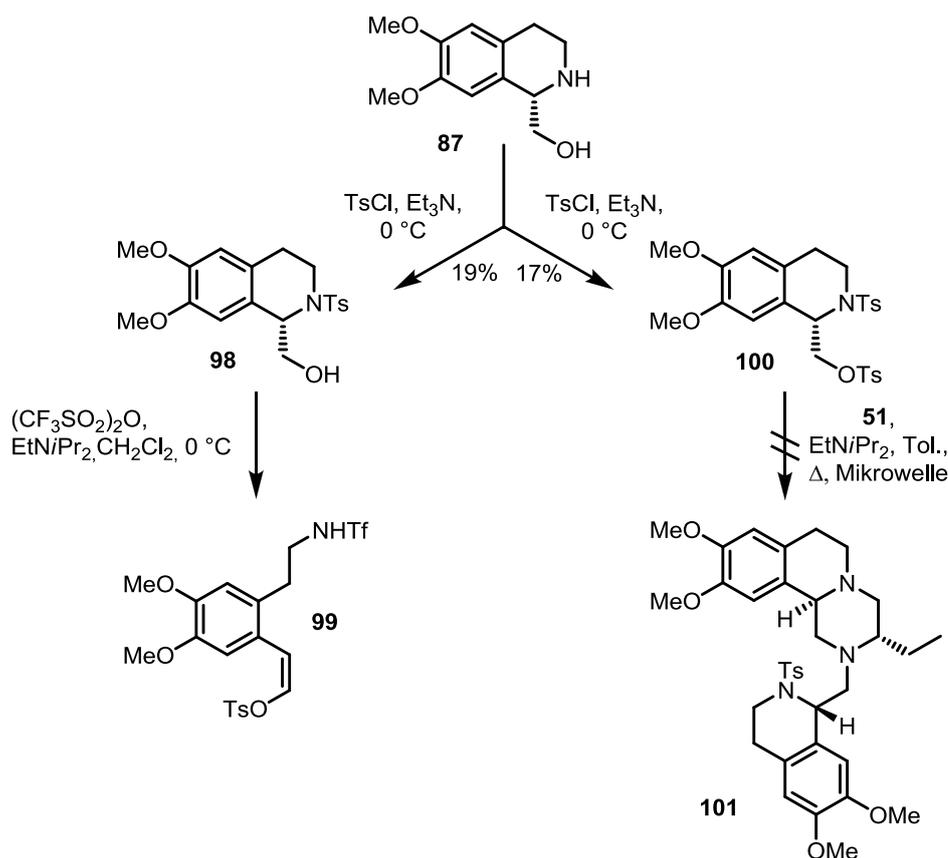
**Schema 30:** Alternativer Zugang zum DE-Ringsystem III.

Da alle Versuche der N-Alkylierung unter Verwendung von Carbamat-Schutzgruppen zur Bildung des unerwünschten Oxazolidinons **88** führten wurde beschlossen, auf Sulfonylschutzgruppen auszuweichen.



**Schema 31:** Umsetzung von Aminoalkohol **87** zum Bistriflat **97**.

Trifluormethansulfonate sind sehr reaktiv was für die anschließende Reaktion mit dem ABC-Tricyclus **51** von Vorteil sein sollte. Die Umsetzung von Aminoalkohol **87** mit Trifluormethansulfonsäureanhydrid in Gegenwart von 2,6-Di-*tert*-butylpyridin als Base wurde unter milden Reaktionsbedingungen durchgeführt (Schema 31).<sup>[124]</sup> Die Reinigung des Produktes an Kieselgel führte allerdings zur vollständigen Zersetzung der Substanz.



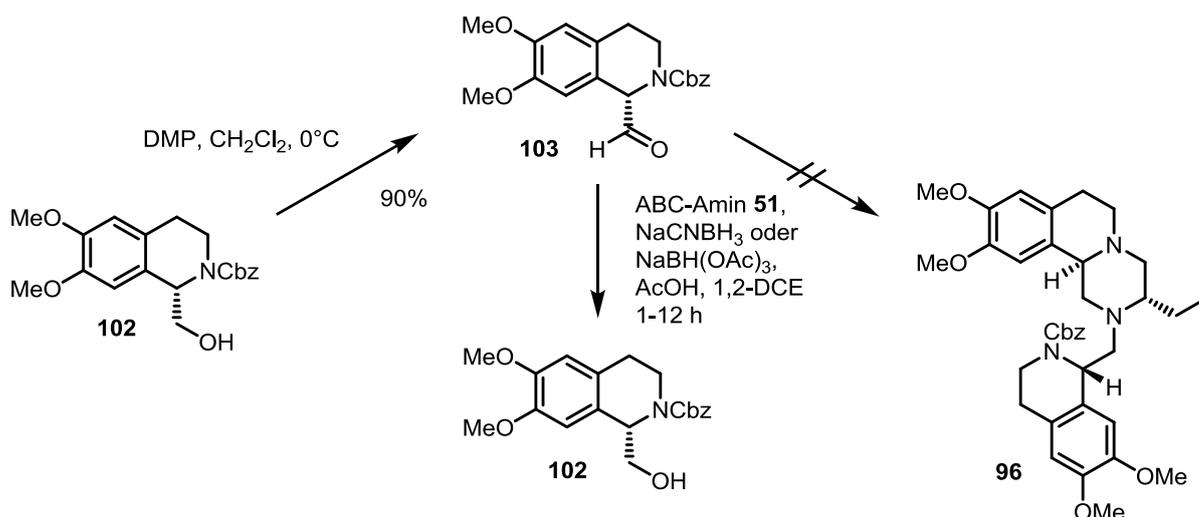
**Schema 32:** Darstellung von Monotosylat **98** und Bistosylat **100**.

Da Trifluormethansulfonate eine höhere Reaktivität gegenüber *p*-Toluolsulfonatgruppen aufweisen und somit auch zersetzungsanfälliger sind, wurde der Versuch der

Bistosylierung mit anschließender N-Alkylierung unternommen (Schema 32). Dabei konnte im Dünnschichtchromatogramm die Bildung von zwei Produkten unterschiedlicher Mobilität festgestellt werden. Nach säulenchromatographischer Trennung an Kieselgel konnte die unpolare Komponente in Form von Bistosylat **100** in 17%-iger Ausbeute und die unpolare Komponente in Form von Monotosylat **98** in 19%-iger Ausbeute erhalten werden. Die anschließende Umsetzung von **100** mit Amin **51** führte auch unter harschen Reaktionsbedingungen nicht zum Erfolg.

Der Versuch, die Hydroxyfunktion des Monotosylats **98** unter milden Reaktionsbedingungen mit Trifluormethansulfonsäuranhydrid in das entsprechende Triflat zu überführen, verlief ohne Erfolg. Das unter Ringöffnung entstandene Nebenprodukt konnte im NMR-Spektrum des Rohgemisches als **99** identifiziert werden.

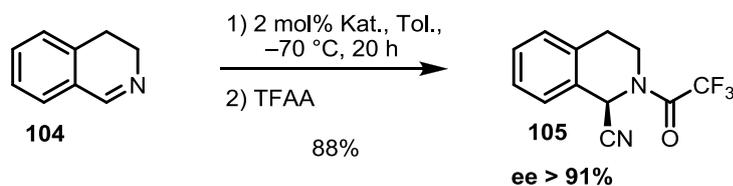
Die reduktive Aminierung sollte eine weitere Synthesestrategie darstellen um beide Ringsysteme miteinander zu verknüpfen. Der N-terminal geschützte Aminoalkohol **102** wurde mit Dess-Martin-Periodian<sup>[125]</sup> zum entsprechenden Aldehyd **103** umfunktioniert und anschließend einer reduktiven Aminierung unterworfen. Dabei führten sowohl der Einsatz von Natriumcyanoborhydrid als auch der Gebrauch von Natriumtriacetoxyborhydrid lediglich zum entsprechenden Alkohol **102** (Schema 33). Ein Grund hierfür könnte die sterische Hinderung in dem intermediär auftretenden Iminium-Ion sein.



**Schema 33:** Reduktive Aminierung unter Bildung von Alkohol **102**.

Da die reduktive Aminierung ohne Erfolg verlief wurde beschlossen, diese Synthesestrategie nicht weiter zu verfolgen.

Nach einer Methode von *Jacobsen* wird unter Anwendung eines speziellen Katalysators eine asymmetrische *Strecker-Reaktion* durchgeführt.<sup>[126]</sup> Hierbei kann Dihydroisochinolin **104** unter milden Reaktionsbedingungen in einer enantioselektiven Hydrocyanierung in **105** überführt werden (Schema 34). Anschließend sollte es möglich sein, **105** in einer Nitrilhydrolyse in die entsprechende Carbonsäure zu überführen und nachfolgend mit dem ABC-Baustein **51** zu verknüpfen.

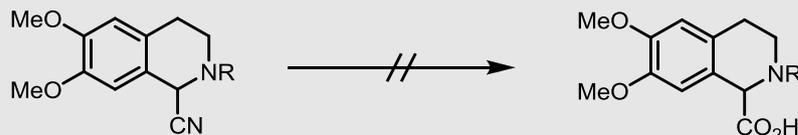


**Schema 34:** Hydrocyanierung nach *Jacobsen*.<sup>[126]</sup>

Zunächst wurde der Versuch unternommen, Aminonitril **106a/106b** in einer Nitrilhydrolyse in die entsprechende Carbonsäure **107a/107b** zu überführen.<sup>[127]</sup>

**Tabelle 6:** Reaktionsbedingungen der Nitrilhydrolyse.

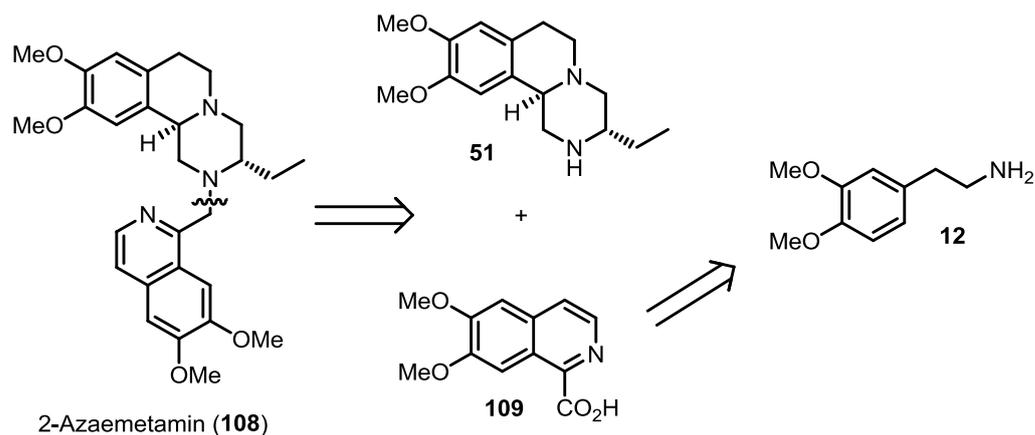
<p><b>106a:</b> R = H <b>106b:</b> R = OCOCF<sub>3</sub></p>	$\nrightarrow$	<p><b>107a:</b> R = H <b>107b:</b> R = OCOCF<sub>3</sub></p>	
Substituent	Solvens	Temp.	t
R = H	H <sub>2</sub> O/H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> (1:1)	25 °C → 110 °C	20 h
R = H	konz. HCl.	25 °C	12 h
R = H	konz. HCl.	Rückfluss → 25 °C	51 h

			
<b>106a:</b> R = H <b>106b:</b> R = OCOCF <sub>3</sub>	<b>107a:</b> R = H <b>107b:</b> R = OCOCF <sub>3</sub>		
Substituent	Solvens	Temp.	t
R = H	konz. HCl.	Rückfluss	72 h
R = OCOCF <sub>3</sub> <sup>[128]</sup>	H <sub>2</sub> O/H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> (1:1)	25 °C → Rückfluss	48 h
R = OCOCF <sub>3</sub>	H <sub>2</sub> O/H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> (1:1)	25 °C	48 h
R = OCOCF <sub>3</sub>	H <sub>2</sub> O/H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> (1:1)	25 °C → 60 °C → 25 °C	8 h

Aus Tab. 6 ist ersichtlich, dass die gewünschten Produkte **107a** und **107b** unter den gewählten Reaktionsbedingungen nicht erhalten werden konnten. Wurde die Reaktion bei Raumtemperatur durchgeführt, konnte durchweg keine Umsetzung beobachtet werden. Auch nach Verschärfung der Reaktionsbedingungen konnte sowohl im Infrarot- als auch im Massenspektrum und im NMR-Experiment stets noch Edukt nachgewiesen werden. Da diese literaturbeschriebene Methode nicht zum Erfolg führte wurde beschlossen, diesen synthetischen Ansatz aufzugeben.

### 3.4 Experimente zur Darstellung von 2-Azaemetamin (**108**)

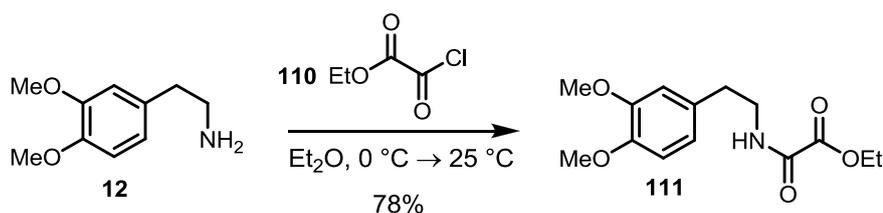
Da der Aufbau des gesättigten DE-Ringsystems in der beschriebenen Weise zahlreiche Probleme verursachte, wurde zunächst versucht, 2-Azaemetamin (**108**) darzustellen. Retrosynthetisch betrachtet sollte sich die Synthese des Bicyclus (**109**) und die anschließende Kondensation mit ABC-Tricyclus **51** ohne größere Komplikationen bewerkstelligen lassen. Im finalen Syntheseschritt ist dann lediglich die Reduktion der Carbonyleinheit durchzuführen und man erhält das Aza-Analogon **108** in sechs Stufen ausgehend von Homoveratrylamin (**12**)(Schema 35).



**Schema 35:** Retrosynthese von 2-Azaemetamin (**108**).

Ausgehend von Homoveratrylamin (**12**) wurde Amid **111** in 78%-iger Ausbeute erhalten (Schema 36). Bei der Durchführung der Reaktion wurde dafür Sorge getragen, dass die Zugabe des Ethyloxalylchlorids (**110**) langsam und unterhalb von 0 °C erfolgte,<sup>[129]</sup> da andernfalls die Bildung von Oxalsäurebisamid als Nebenprodukt beobachtet wurde.

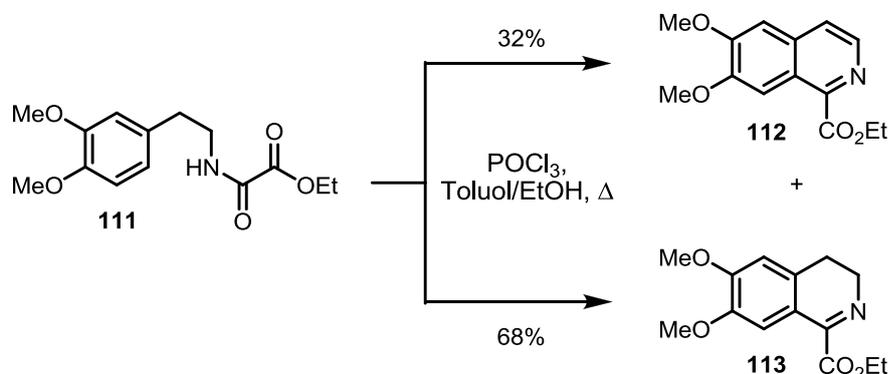
Unter lösungsmittelfreien Reaktionsbedingungen und unter Verwendung von Diethyloxalat bei einer Reaktionstemperatur von 140 °C wurde das Produkt **111** nach einer Versuchsvorschrift von *Zalán* et al.<sup>[130]</sup> lediglich in geringer Ausbeute erhalten. Man erhielt zum größten Teil das Oxalsäurebisamid als Beiprodukt in Form eines farblosen Feststoffes.



**Schema 36:** Darstellung von Amid **111**.

Die anschließende *Bischler-Napieralski*-Cyclisierung wurde in siedendem abs. Toluol durchgeführt (Schema 37). Dabei zeigte das Dünnschichtchromatogramm bereits nach 45 minütiger Reaktionszeit die Bildung zweier Produkte geringfügig unterschiedlicher Mobilität. Unter UV-Licht der Wellenlänge  $\lambda = 254$  nm zeigte der unpolare Fleck eine sehr charakteristisch, blau-leuchtende Fluoreszenz, was auf die Bildung des oxidierten

Produktes **112** hinwies. Diese Vermutung wurde in der Analyse der NMR-spektroskopischen Daten bestätigt.



**Schema 37:** Bischler-Napieralski-Cyclisierung von **111**.

Zalán et al.<sup>[130]</sup> erhalten bei der Reaktionsführung in einem siedenden Lösungsgemisch von Toluol und Ethanol ausschließlich Imin **113** in 64%-iger Ausbeute. Der Versuch, die Versuchsvorschrift von Zalán et al.<sup>[130]</sup> zu reproduzieren resultierte lediglich in einem 2:1-Produktverhältnis von reduzierter zu oxidierter Form (Schema 37). Der Zusatz von Ethanol führte zur Bildung toxischen des Triethylphosphats, das nur schwer abgetrennt werden konnte. Zum Entfernen des Triethylphosphats wurde das Rohprodukt mehrfach mit kaltem Diethylether digeriert. Nach folgender säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel konnte die Zielverbindung **113** in 68%-iger Ausbeute erhalten werden. Wurde die Reaktion gänzlich ohne Ethanolzusatz geführt, konnte lediglich eine 1:1-Produktmischung von **112** und **113** in geringer Ausbeute erhalten werden.

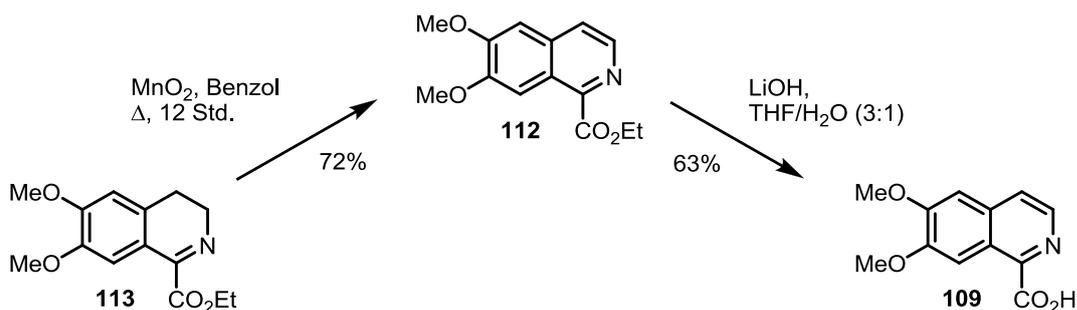
Studien zur Oxidation von Imin **113** zeigten, dass **112** unter Verwendung von aktiviertem Mangandioxid in absolutem Benzol in 72%-iger Ausbeute und ohne Nebenproduktbildung erhalten werden konnte (Schema 38).<sup>[131]</sup>

Zunächst wurden allerdings nur mäßige Ausbeuten erzielt, was auf die Adsorption des Produktes an der Oberfläche des Mangandioxids zurückgeführt wurde. Es stellte sich heraus, dass nach Filtration des Produktes über Celite eine wesentliche Steigerung erreicht werden konnte, wenn der verbleibende Mangandioxidrückstand mit einem warmen Lösungsmittelgemisch von Ethylacetat und Ethanol behandelt wurde.

Unter Verwendung von *p*-Chloranil und Pd/C als Oxidationsmittel wurde lediglich ein sehr schleppender Reaktionsverlauf beobachtet, was im Falle von *p*-Chloranil auf

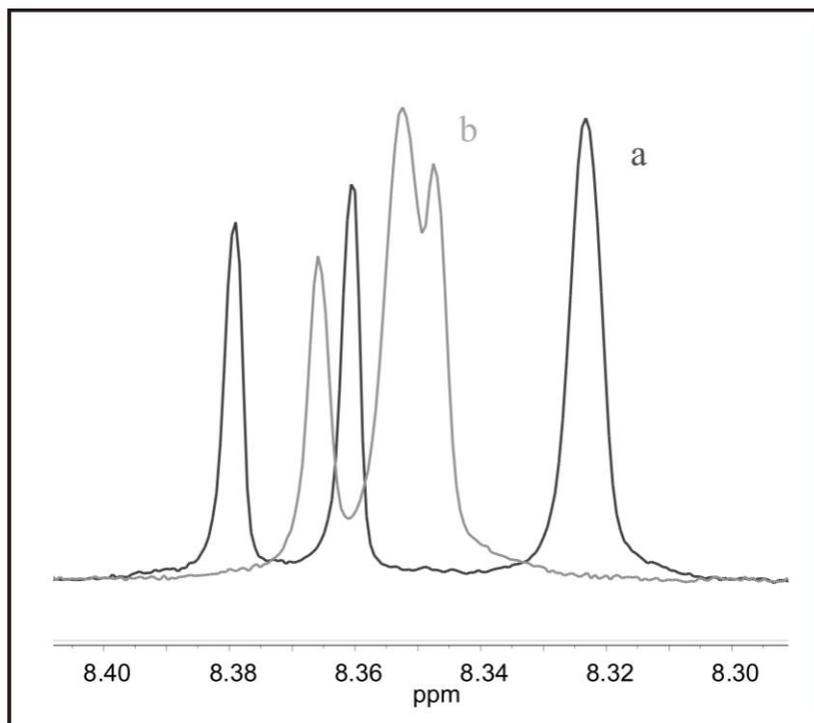
schlechtes Löslichkeitsverhalten in Benzol, im Falle von Pd/C in Benzol auf den zu geringen Siedepunkt des Solvens zurückgeführt werden konnte.

Der Einsatz von DDQ<sup>[132]</sup> als Oxidationsmittel führte zwar zu einer raschen Umsetzung des Edukts, allerdings gestaltete sich die Aufarbeitung der Reaktion aufgrund der Anwesenheit schlecht löslicher Charge-Transfer-Komplexe als mühsam. Folglich konnte das Produkt **112** in lediglich 45%-iger Ausbeute erhalten werden.



**Schema 38:** Darstellung von Carbonsäure **109**.

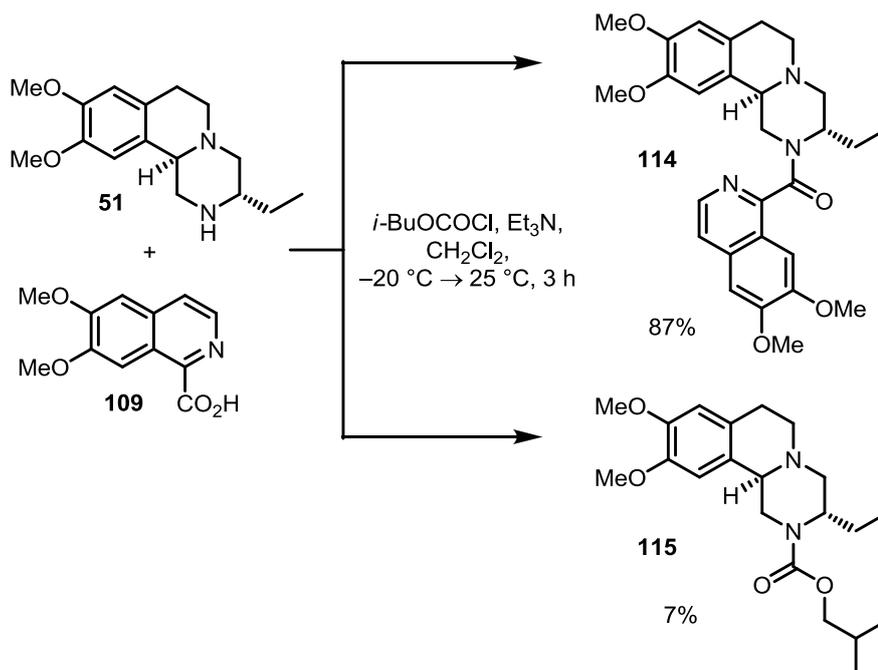
Die folgende Verseifung zu **109** unter Verwendung von Lithiumhydroxid in wässrigem THF führte innerhalb einer Reaktionszeit von 45 Minuten zu vollständigem Umsatz (Schema 38).<sup>[133]</sup> Zur Aufarbeitung wurde der Überschuss an THF entfernt und die verbleibende Wasserphase auf  $\text{pH} = 5$  eingestellt (isoelektrischer Punkt). Der ausgefallene Feststoff wurde isoliert und anhand der NMR-Daten als **109** identifiziert. Zusätzlich ausgefallenes Material aus der Mutterlauge löste sich hingegen nur schwer in  $\text{DMSO-}d_6$ . Vermutlich handelte es sich hierbei um das Lithiumsalz der Carbonsäure, da H-3 und H-8 im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum unterschiedliche chemische Verschiebungen aufwiesen (Abb. 14).



**Abbildung 14:** Vergleich der NMR-Daten der freien Carbonsäure **109<sup>a</sup>** und des Lithiumsalzes<sup>b</sup>.

Zur Verknüpfung beider Ringsysteme wurde sich der bereits in Kap. 3.3.1 erwähnten Mischanhydridmethode bedient.<sup>[107]</sup>

Das erhaltene Beiprodukt wurde gemäß der NMR-Daten als **115** charakterisiert. Das gewünschte Amid **114** konnte trotz Bildung von **115** in 87%-iger Ausbeute als hellgelber Schaum erhalten werden (Schema 39).



**Schema 39:** Verknüpfung von Nord- und Südhälfte.

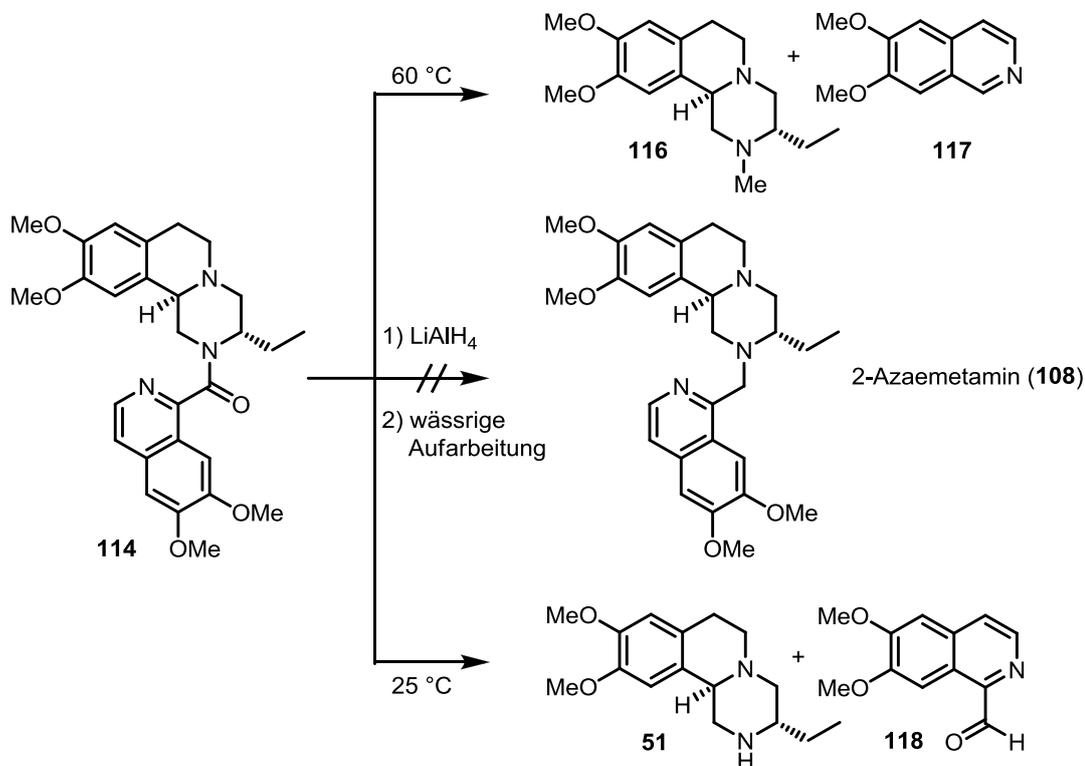
### 3.4.1 Studien zur Reduktion von Amid **114**

Die folgende Reduktion der Amidfunktion zum 2-Azaemetamin (**108**) wurde unter zahlreichen Reaktionsbedingungen und unter Verwendung verschiedener Reduktionsmittel durchgeführt. Zur besseren Übersicht sind die verwendeten Reduktionsmittel sowie die Reaktionsbedingungen tabellarisch aufgeführt (S. 50, Tab. 7). Die Schwierigkeit in diesem Fall bestand darin, selektiv die Carbonylfunktion und nicht etwa den elektronenarmen Aromaten zu reduzieren. Zunächst wurde die Verwendung gängiger Reduktionsmittel wie  $\text{LiAlH}_4$  erprobt.

Schon unter vergleichsweise milden Reaktionsbedingungen konnte beim Versuch der Lithiumalhydridreduktion in der Analyse der NMR-spektroskopischen Daten die Spaltung beider Ringsysteme zu ABC-Tricyclus **51** und Aldehyd **118** nachgewiesen werden. Es wurde vermutet, dass das Aluminium zwischen den Stickstoffatomen beider Ringsysteme koordiniert vorliegt.

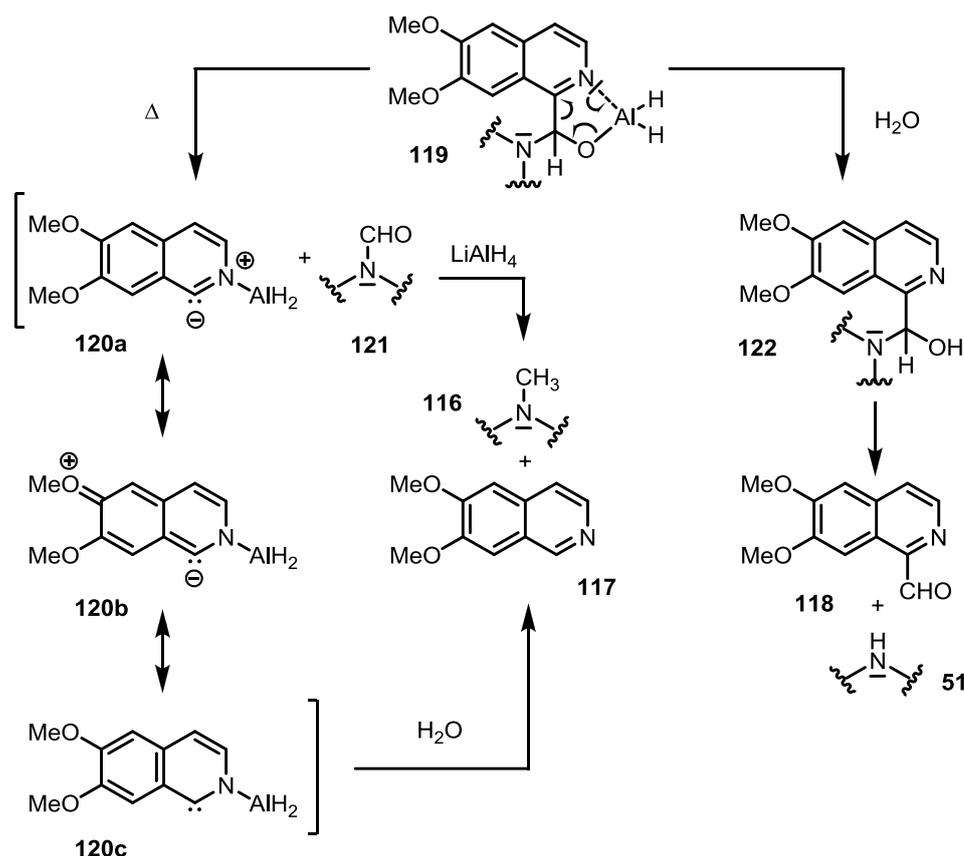
Der anschließende Bindungsbruch erfolgte in Analogie zur Hydridreduktion von Weinreb-Amiden wahrscheinlich erst bei der folgenden wässrigen Aufarbeitung. Der Versuch, Aldehyd **118** und das ABC-Gerüst **51** in einer reduktiven Aminierung wieder miteinander zu verknüpfen, resultierte lediglich in der Bildung des entsprechenden

Alkohols. Wurde die Reaktionstemperatur bei der  $\text{LiAlH}_4$ -Reduktion auf  $60\text{ }^\circ\text{C}$  erhöht, wurden Spaltprodukte in Form des *N*-Methylderivats des ABC-Amins **116** sowie Isochinolin **117** erhalten (Schema 40).



**Schema 40:** Spaltung beider Ringsysteme in Gegenwart von  $\text{LiAlH}_4$ .

In Schema 41 ist der postulierte Mechanismus der Ringspaltung unter thermischen Reaktionsbedingungen und bei Raumtemperatur mit anschließender wässriger Aufarbeitung dargestellt.



**Schema 41:** Postulierter Mechanismus der Ringspaltung von **114**.

Vermutlich kommt es durch Koordination des freien Elektronenpaares am Stickstoff zur Bildung eines chelatisierten Alkoxyaluminiumkomplexes **119**, der nach wäßriger Aufarbeitung zum Alkohol **122** hydrolysiert wird und unter C–N-Bindungsspaltung zu Aldehyd **118** und dem sekundären Amin **51** weiterreagiert.

Unter thermischen Reaktionsbedingungen erfolgt vermutlich eine C–C-Bindungsspaltung zu Carben **120** und Formylamin **121**, welches mit  $\text{LiAlH}_4$  zu *N*-Methylamin **116** weiterreagiert. Bei der wäßrigen Aufarbeitung wird das Carben zum Isochinolin **117** hydrolysiert. Die untere mesomere Grenzstruktur **120c** zeigt die phenyloge Stabilisierung des Carbens durch die Methoxygruppe. Theoretisch sollte es also möglich sein, ein stabiles Carben zu generieren, wenn der Stickstoff einen C-Substituenten trägt (Kap. 3.14.1).

Unter Verwendung von boranhaltigen Reduktionsmitteln konnte auch bei langen Reaktionszeiten keinerlei Umsetzung festgestellt werden. Die Gelbfärbung entstandener Borankomplexe in der Dünnschichtchromatographie war ein irreführendes Indiz für eine scheinbare Bildung des Produktes **108**, da diese Komplexe trotz Mikroaufarbeitung

nicht zerstört werden konnten. Nach längerem Liegen des Dünnschichtchromatogramms bei Raumtemperatur wurde wieder die intensive Violettfärbung des Edukts beobachtet, welches in Gestalt des Borankomplexes deutlich veränderte Mobilität zeigte.

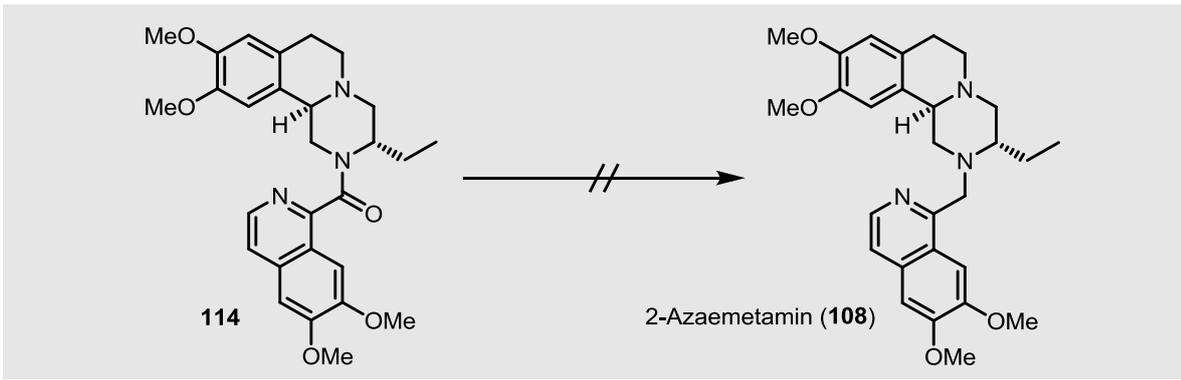
Komplexbildung tritt gleichfalls auch bei der Umsetzung von **114** mit  $\text{TiCl}_4$  und  $\text{NaBH}_4$  auf, was wiederum im Dünnschichtchromatogramm zu beobachten war. Das NMR-Spektrum der Reaktionsmischung zeigte zudem die Bildung zweier unidentifizierter Nebenprodukte. Das gewünschte 2-Azaemetamin (**108**) wurde nicht erhalten.

In einer Publikation von *Brown et al.*<sup>[134, 135]</sup> ist die selektive Reduktion von Amidinen unter Erhalt des elektronenarmen aromatischen Systems unter Verwendung von  $\text{AlH}_3$  beschrieben. Diesem Beispiel folgend wurde  $\text{AlH}_3$  nach folgender Reaktionsgleichung hergestellt (Schema 42):



**Schema 42:** Reaktionsgleichung zur Darstellung von  $\text{AlH}_3$ .

Dazu wurde konz.  $\text{H}_2\text{SO}_4$  behutsam zu einer Lösung von  $\text{LiAlH}_4$  in THF eingetragen. Nach einigen Minuten bildete sich ein farbloser Niederschlag in Form von  $\text{Li}_2\text{SO}_4$  am Gefäßboden. Die überstehende Lösung wurde zeitnah mit Amid **114** zur Reaktion gebracht. Trotz der milden Reaktionsführung konnte im NMR-Experiment neben zahlreichen Verunreinigungen lediglich die Bildung des reduzierten Heterocyclus nachgewiesen werden. Das Fehlen der Signale der Methylenprotonen sowie das Auftreten der Amidbande im IR-Spektrum bei  $1680\text{ cm}^{-1}$  zeigten, dass die Carbonyleinheit nicht reduziert werden konnte.

**Tabelle 7:** Reaktionsbedingungen bei der Reduktion von **114**.


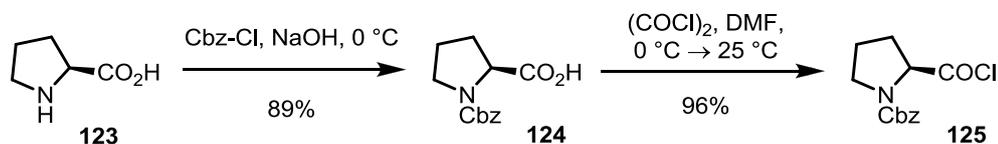
Reduktionsmittel	Solvens	Temp.	t
LiAlH <sub>4</sub> (2M)	THF	0 °C → 25 °C	1 h
BH <sub>3</sub> · THF (1M) <sup>[136]</sup>	THF	0 °C → 25 °C	2 h
BH <sub>3</sub> · THF (1M) <sup>[137, 138]</sup>	THF	25 °C → Rückfluss	12 h
BH <sub>3</sub> · SMe <sub>2</sub> <sup>[139]</sup>	THF	Rückfluss	2.5 h
BH <sub>3</sub> · THF (1M) <sup>[138]</sup>	THF	0 °C → 25 °C	24 h
BH <sub>3</sub> · SMe <sub>2</sub> <sup>[139]</sup>	THF	0 °C → 25 °C	2 h
LiAlH <sub>4</sub> (2M)	THF	0 °C → 60 °C	3 h
TiCl <sub>4</sub> (1M)/ NaBH <sub>4</sub> <sup>[140]</sup>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	0 °C → 25 °C	45 Min.
TiCl <sub>4</sub> (1M)/ NaBH <sub>4</sub> <sup>[140]</sup>	1,2-DME	0 °C → 25 °C	1 h
AlH <sub>3</sub> <sup>[134, 141]</sup>	THF	25 °C	12 h

### 3.5 Synthese einer Modellverbindung auf der Basis von L-Prolin

Im Hinblick auf die geplante Synthese von 2-Azaemetin (**40**) erschien es sinnvoll, eine einfache Modellverbindung zu generieren welche, wie der Naturstoff Emetin (**1**) in entsprechender Position im D-Ring (*S*)-konfiguriert ist. Des Weiteren sollte die Syntheseroute auf mögliche Probleme bezüglich der Verknüpfung beider Cyclen hinweisen.<sup>[142]</sup>

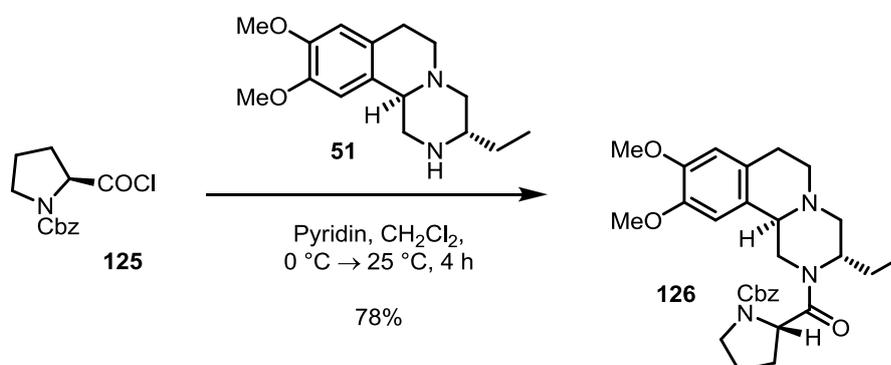
Ausgehend von L-Prolin (**123**) wurde zunächst dessen N-Terminus mit einer Cbz-Schutzgruppe<sup>[118]</sup> in 89%-iger Ausbeute maskiert und im Anschluss die Carbonsäure

**123** mit Oxalylchlorid in das Säurechlorid **125**<sup>[143]</sup> in 96%-iger Ausbeute überführt (Schema 43).



**Schema 43:** Synthese von Säurechlorid **125**.

**125** wurde zeitnah mit ABC-Amin **51** in Gegenwart von Pyridin als Base zu Amid **126** in 78%-iger Ausbeute umgesetzt (Schema 44).

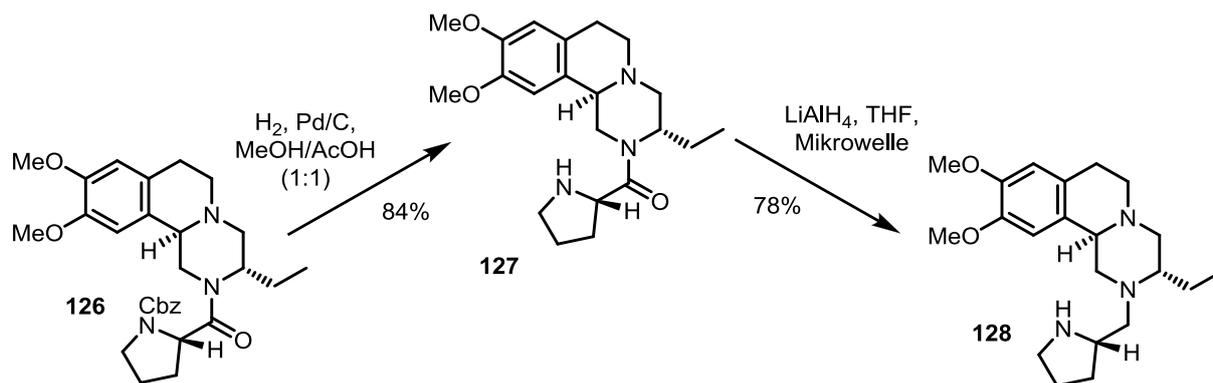


**Schema 44:** Verknüpfung von **125** mit **51**.

Die Abspaltung der Cbz-Schutzgruppe von **126** mit Pd/C in einer Wasserstoffatmosphäre verlief schleppend. Es gelang auch nach mehreren Tagen bei Raumtemperatur und bei einem Druck von 1 bar nicht, die Cbz-Schutzgruppe zu entfernen.

Nach erneuter säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel wurden Spuren von 2-Mercaptoethanol entfernt, welches bei der Denosylierung des ABC-Ringsystems **48** (Kap. 3.1) verwendet wurde und zur „Vergiftung“ des Katalysators führte.

Darauf folgend konnte die freie Base **127** in 84%-iger Ausbeute erhalten werden. Im finalen Syntheseschritt war dafür Sorge zu tragen, dass die Carbonyleinheit ohne Bindungsspaltung der Methylenebrücke reduziert werden konnte (Schema 45).



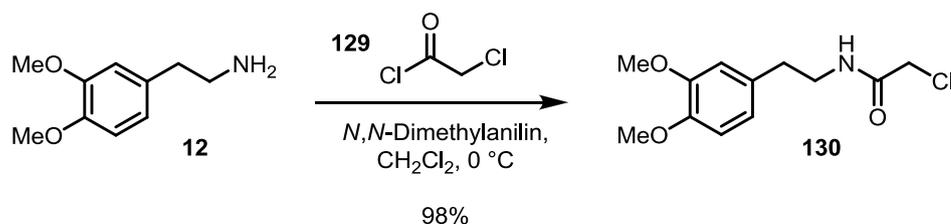
**Schema 45:** Vervollständigung der Synthese von Modellverbindung **128**.

Da die Reduktion von Amiden erfahrungsgemäß harsche Reaktionsbedingungen erforderte, wurde Modellverbindung **128** unter Bestrahlung von Mikrowellen bei einer Reaktionstemperatur von 80 °C in 78%-iger Ausbeute erhalten. Bemerkenswerterweise führte die Reduktion mit  $\text{LiAlH}_4$  beim gesättigten Ringsystem **127** zum gewünschten Reaktionsprodukt wohingegen die Reduktion von **114** zum 2-Azaemetamin (**108**) nicht bewerkstelligt werden konnte.

### 3.6 Vervollständigung der Synthese von 2-Azaemetin (**40**)

Die Darstellung von 2-Aza-*O*-methylpsychotrin (**132**) erfolgte unter *Bischler-Napieralski*-Bedingungen<sup>[108]</sup> gemäß einer Versuchsvorschrift von *Brossi et al.*<sup>[72]</sup>

Zu Beginn der Syntheseroute wurde Homoveratrylamin (**12**) mit Chloracetylchlorid (**129**) in einer *N*-Acylierungsreaktion nach einer modifizierten Versuchsvorschrift von *Gao et al.*<sup>[144]</sup> in 98%-iger Ausbeute in das entsprechende Amid **130** überführt (Schema 46).

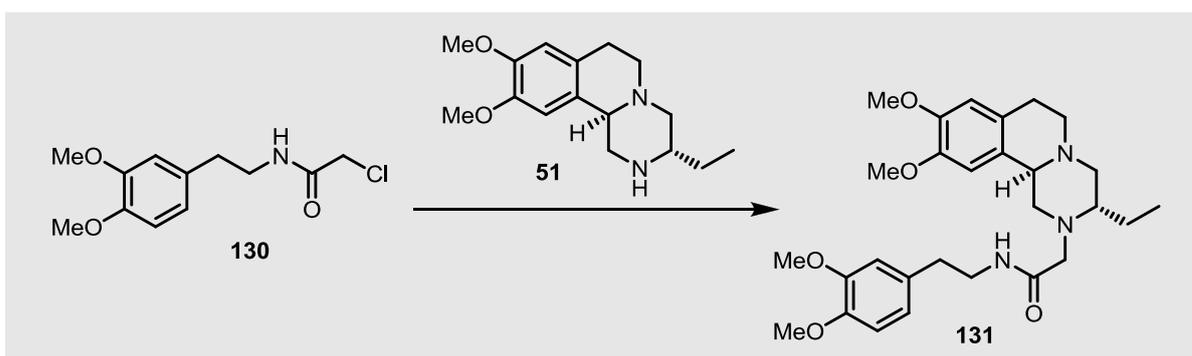


**Schema 46:** *N*-Acylierung von Homoveratrylamin (**12**) mit Chloracetylchlorid (**129**) nach *Gao et al.*<sup>[144]</sup>

Die sich anschließende N-Alkylierung wurde zunächst nach einer modifizierten Versuchsvorschrift von *Kaur et al.*<sup>[145]</sup> in DMF bei einer Temperatur von 60 °C und unter Basenzusatz in Form von Kaliumcarbonat durchgeführt. Dabei wurde das Reaktionsprodukt in lediglich 29%-iger Ausbeute erhalten. In weiteren Syntheseversuchen wurde das Lösungsmittel durch MeCN substituiert, was zu keiner wesentlichen Steigerung der Ausbeute führte (Tab. 8).

Des Weiteren wurde trotz des Basenüberschusses jeweils ein Stagnieren der Reaktion beobachtet. Es wurde vermutet, dass unter Einsatz carbonathaltiger Basen intermediär gebildetes CO<sub>2</sub> mit dem ABC-Amin **51** zu einer Carbaminsäure umgesetzt wurde, welche nicht weiterreagierte. In Gegenwart von wasserfreiem BaO und Hünigs Base in abs. Acetonitril ließ sich die Ausbeute bereits auf 52% steigern. Tab. 8 zeigt alle erprobten Reaktionsparameter.

**Tabelle 8:** Optimierung der Reaktionsparameter der N-Acylierung von Tricyclus **51**.

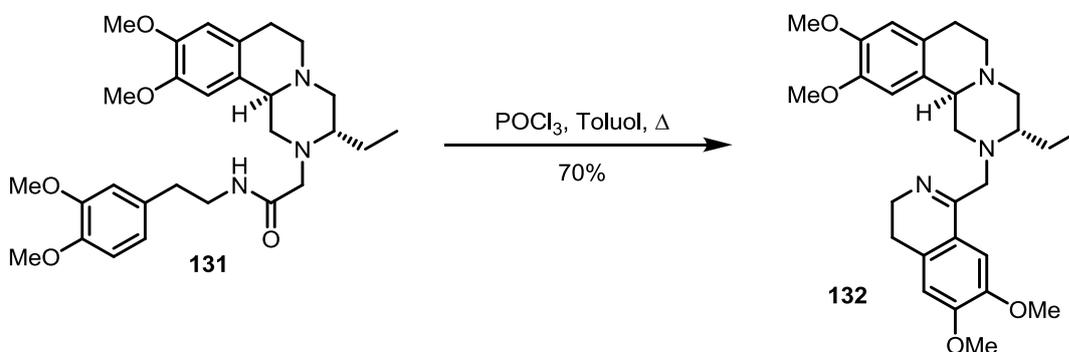


Base	Solvens	<b>130</b>	Temp.	t	Ausbeute
K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (3Äq.)	DMF	1.0 Äq.	60 °C	3 h	29%
K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (3Äq.)	MeCN	1.0 Äq.	60 °C	2 h	38%
Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (3.2Äq.)	MeCN	1.0 Äq.	60 °C	3 h	27%
EtN <sup><i>i</i></sup> Pr <sub>2</sub> (4 Äq.)	DMF	3.5 Äq.	90 °C	14 h	70%
BaO (1 Äq.)/ EtN <sup><i>i</i></sup> Pr <sub>2</sub> (4 Äq.)	MeCN	2.0 Äq.	60 °C	3 h	52%
BaO (1 Äq.)/ EtN <sup><i>i</i></sup> Pr <sub>2</sub> (1 Äq.)	MeCN	1.0 Äq.	60 °C	16 h	41%

Um Überalkylierung zu vermeiden, wurde zunächst ein äquimolares Verhältnis beider Reaktionspartner **130** und ABC-Amin **51** gewählt. Da die Ausbeute von 52% jedoch noch nicht zufriedenstellend und weiterhin eine Stagnation der Reaktionsführung zu beobachten war, wurde entschieden, 2-Chlor-*N*-(3,4-dimethoxyphenylethyl)acetamid (**130**) als Überschusskomponente einzusetzen. Zudem wurde anschließend auf den additiven Zusatz von wasserfreiem BaO verzichtet.

Ohne eine Überalkylierung beobachten zu können, wurde das gewünschte Produkt **131** unter Verwendung von Hünigs Base in abs. DMF bei einer Temperatur von 90 °C in 70%-iger Ausbeute erhalten (Tab. 8).

Der folgende *Bischler-Napieralski*-Ringschluss<sup>[108]</sup> in abs. Toluol unter Verwendung von frisch destilliertem POCl<sub>3</sub> lieferte 2-Aza-*O*-methylpsychotrin (**132**) in 70%-iger Ausbeute (Schema 47). Die säulenchromatographische Reinigung des Produktes erfolgte mit einem polaren Laufmittelgemisch von Ethylacetat und Ethanol. Dabei wurde auf den Zusatz aminhaltiger Basen verzichtet, um das entstandene Produkt durch das Anfärben mit Ninhydrin und anschließender thermischer Entwicklung zweifelsfrei in Erscheinung eines dunkelroten Flecks identifizieren zu können.



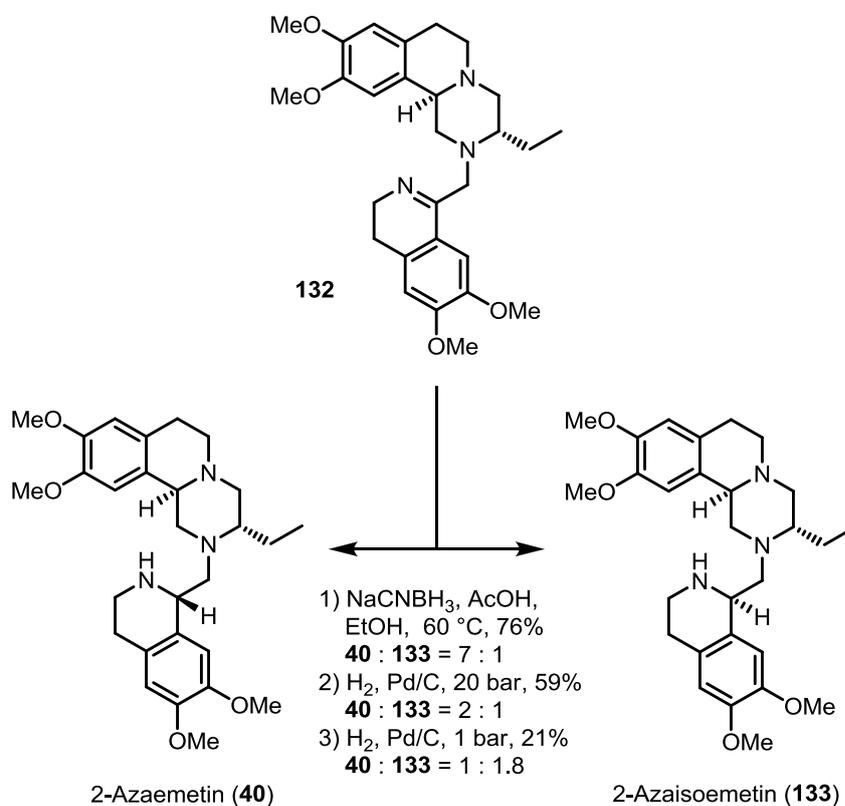
**Schema 47:** *Bischler-Napieralski*-Ringschluss unter Erhalt von 2-Aza-*O*-methylpsychotrin (**132**).

Aufgrund der Instabilität von **132** war eine rasche Reinigung des Produktes erforderlich. Im Dünnschichtchromatogramm wurden bereits unmittelbar nach der Aufnahme des <sup>1</sup>H-NMR-Spektrums bei einer Wellenlänge von  $\lambda = 254$  nm zwei Zersetzungsproduktendetektiert. In Acetonitril gelöst, zersetzte sich die Substanz vollständig innerhalb von 24 Stunden.

Aufgrund dieser Erkenntnisse erfolgte die anschließende Reduktion zeitnah und unter Licht- und Feuchtigkeitsschluss.

Zur Reduktion von 2-Aza-*O*-methylpsychotrin (**132**) wurde Natriumcyanoborhydrid verwendet.<sup>[146]</sup> Als Reaktionsmedium diente abs. THF unter Zusatz von Essigsäure und Ethanol (Schema 48). Um bei der Reaktion entstandene Borankomplexe zu zerstören, wurde nach einer Reaktionszeit von 5 Stunden gesättigte Zitronensäurelösung zugesetzt.

Das gewünschte Produkt in Form von 2-Azaemetin (**40**) wurde mit einer Diastereoselektivität von 7:1 erhalten. Zur Bestimmung des Diastereomerenverhältnisses diente das Integral der aromatischen Signale im NMR-Spektrum.



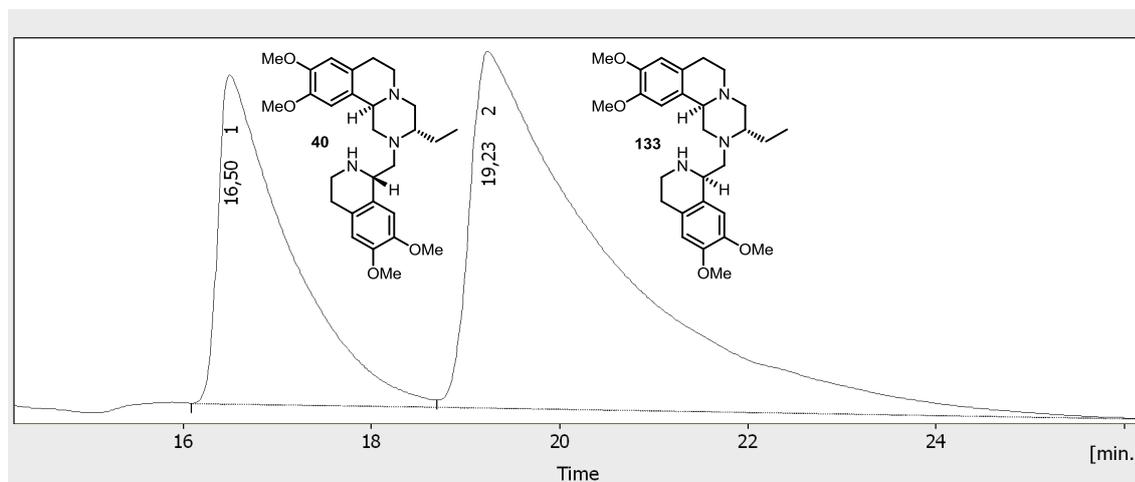
**Schema 48:** Reduktion von 2-Aza-*O*-methylpsychotrin **132**.

In einer Druckhydrierung von **132** unter Verwendung von Pd/C konnte 2-Azaemetin (**40**) in 59%-iger Ausbeute und mit einer Diastereoselektivität von 2:1 erhalten werden (Schema 48). Obgleich der über Celite filtrierte Rückstand von Pd/C mehrfach mit einem warmen Lösungsmittelgemisch von Ethylacetat und Ethanol behandelt wurde, konnte die Ausbeute nicht gesteigert werden.

Bei der Hydrierung unter Atmosphärendruck wurde ein annähernd umgekehrtes Diastereomerenverhältnis von 1:1.8 zu Ungunsten des natürlichen, in 1'-Position (*S*)-konfigurierten Epimers erhalten. Das Produkt wurde in 70%-iger Ausbeute nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel isoliert. Ein Teil dieses Materials enthielt 2-Azaemetin (**40**) sowie ABC-Amin **51**. Die Trennung beider Komponenten gelang mit Hilfe präparativer Dünnschichtchromatographie (Eluens Pyridin/Toluol/Et<sub>2</sub>NH 1:1.5:0.25).

Ein weiterer Teil enthielt eine Diastereomerenmischung bestehend aus 2-Azaemetin (**40**) und 2-Azaisoemetin (**133**) (DV = 1:1.8 (NMR)). Die Trennung der Diastereomere 2-Azaemetin (**40**) und 2-Azaisoemetin (**133**) erfolgte mittels präparativer Umkehrphasen-HPLC (Abb. 15, mobile Phase: Acetonitril/Natriumphosphatpufferlsg. 25 mM, pH = 7.0, 60:40, 100 mL/min., Detektion:  $\lambda = 220$  nm).

Die Gesamtausbeute von 2-Azaemetin (**40**) und 2-Azaisoemetin (**133**), ausgehend von 2-Aza-*O*-methylpsychotrin (**132**), betrug nach der Chromatographie 21%.



**Abbildung 15:** HPLC-Chromatogramm von 2-Azaemetin (**40**) und 2-Azaisoemetin (**133**).

**Tabelle 9:** Retentionszeiten und Peakflächen von **40** und **133**.

Peak Nr.	Ret. Zeit/ min	Fläche/ mV s	Höhe/ mV	Fläche/ %	Höhe/ %
1	16,50	16412,20	314,83	32,08	47,99
2	19,23	34745,50	341,08	67,91	52,00
	Total	51157,69	655,92	100,00	100,00

Charakteristisch für die HPLC-Chromatogramme von Aminen ist das weite Auslaufen der Peakflächen („Tailing“), welches durch den Einsatz von Natriumhydrogenphosphatpuffer weitgehend unterdrückt werden konnte (Abb. 15).

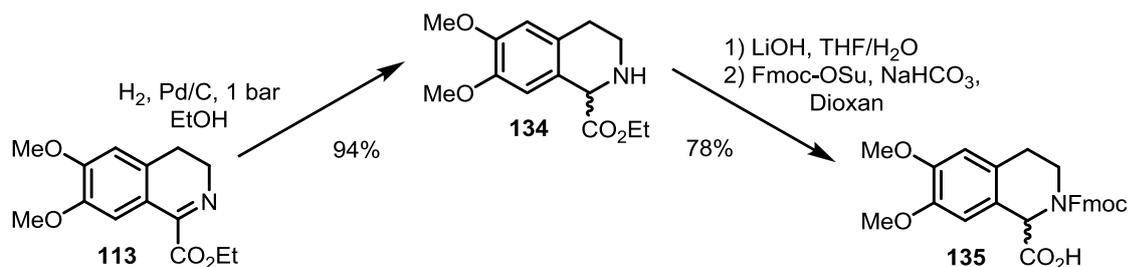
Unter Verwendung einer Normalphasen-HPLC-Säule mit herkömmlichen Laufmittelgemischen wie *n*-Hexan und Isopropanol konnte die Trennung beider Diastereomere nicht bewerkstelligt werden.

Die NMR-spektroskopischen Daten beider Epimere zeigten nach der Aufarbeitung der Natriumhydrogenphosphatpufferlösung stark verbreiterte Signalsätze. Offenbar lagen beide Epimere in Form eines Salzes vor. Sie konnten in Form der freien Basen durch extraktive Aufarbeitung mit konz. NH<sub>3</sub>-Lsg. und Ethylacetat und anschließendem Waschen mit ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lsg. erhalten werden.

### 3.7 Darstellung von 2-Azaisoemetin (133)

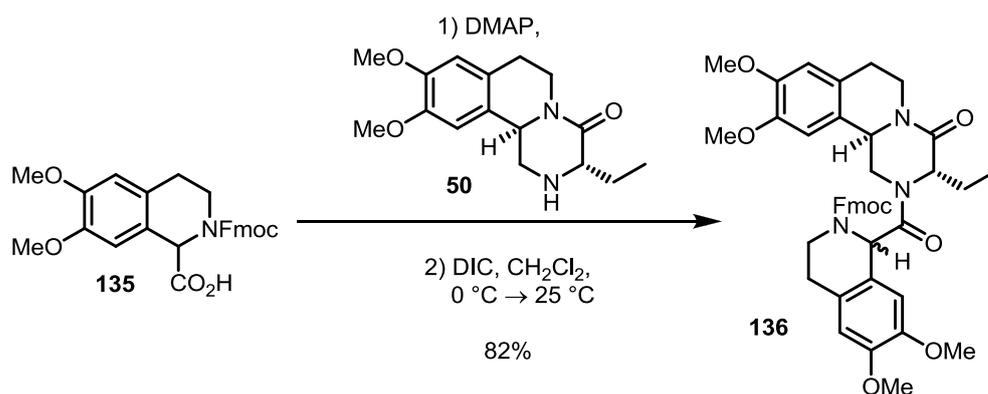
In einer alternativen Syntheseroute wurde 2-Azaisoemetin (**133**) mit einer Diastereoselektivität von 10:1 erhalten.

Das cyclische Imin **113** wurde in Gegenwart von Pd/C unter Atmosphärendruck in 94%-iger Ausbeute hydriert. Anschließend erfolgten die Verseifung mit LiOH<sup>[133]</sup> und die Maskierung des N-Terminus mit Fmoc-OSu<sup>[147, 148]</sup> in einer Eintopfsynthese unter *Schotten-Baumann*-Bedingungen. Dabei wurde **135** in 78%-iger Ausbeute über zwei Stufen erhalten (Schema 49).



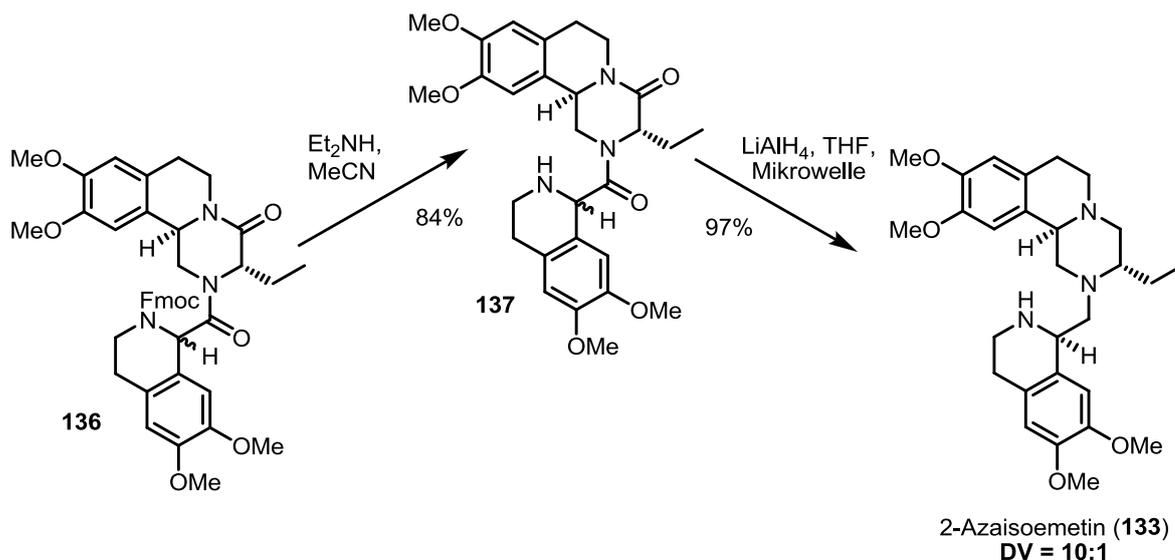
**Schema 49:** Synthese von **135**.

Die freie Carbonsäure **135** und der ABC-Tricyclus **50** wurden unter *Steglich*-Bedingungen<sup>[149]</sup> mit DIC als Kupplungsreagenz zum entsprechenden Amid **136** umgesetzt. Aus Gründen der Löslichkeit wurde hier auf den Einsatz von EDC · HCl verzichtet.



**Schema 50:** Kupplung von **135** mit **50** unter *Steglich*-Bedingungen.<sup>[149]</sup>

Aufgrund der Anwesenheit der beiden Amidfunktionen und der zusätzlichen Carbamatstruktur der Fmoc-Schutzgruppe unterlag Verbindung **136** auf der NMR-Zeitskala einer beträchtlichen Dynamik. Neben den Rotameren lagen zusätzlich beide Diastereomere in einem Verhältnis von 1:1 vor, so dass keine genaue Zuordnung aus den NMR-spektroskopischen Daten möglich war.



**Schema 51:** Vervollständigung der Synthese von **133**.

In Gegenwart von Diethylamin als Base konnte die Fmoc-Schutzgruppe<sup>[150, 151]</sup> problemlos abgespalten und **137** in einem Diastereomerverhältnis  $\approx 1:1$  erhalten werden (Schema 51).

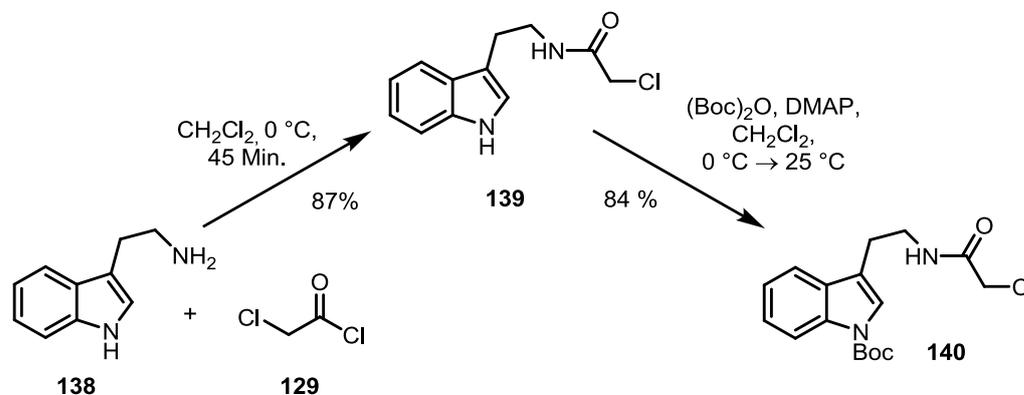
Da beide Diastereomere säulenchromatographisch an Kieselgel nicht voneinander getrennt werden konnten, wurde das Diastereomergemisch in die Folgereaktion eingesetzt. Erstaunlicherweise wurde in der mikrowellenunterstützten Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid 2-Azaisoemetin (**133**) mit einer Diastereoselektivität von 10:1 erhalten (Schema 51). Vermutlich kam es in einer der vorangehenden Syntheseschritte zur Epimerisierung am C-1'-Zentrum.

Ein Vergleich beider Syntheseroute zeigte, dass bei der Reduktion von 2-Aza-O-methylpsychotrin (**132**) mit Natriumcyanoborhydrid bevorzugt 2-Azaemetin (**40**) erhalten wurde, während die Reduktion von **137** mit LiAlH<sub>4</sub> fast ausschließlich 2-Azaisoemetin (**133**) lieferte.

### 3.8 Synthese von 2-Azadesoxytubulosin (**143**)

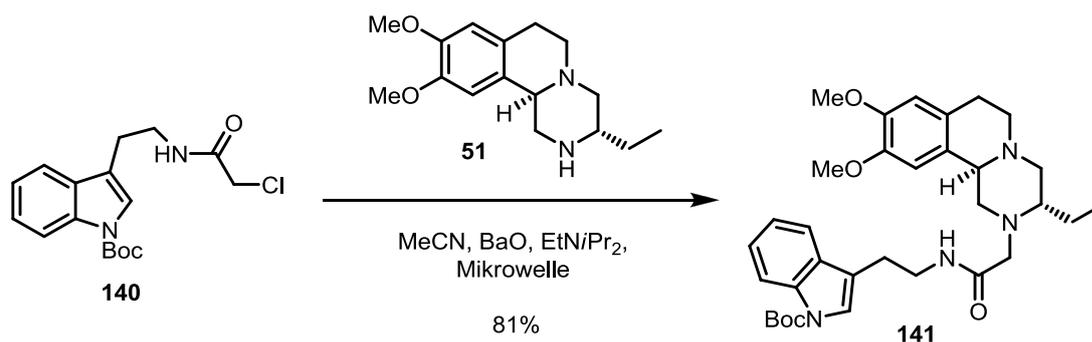
Für die Darstellung von 2-Azadesoxytubulosin (**143**) wurde Tryptamin (**138**) mit Chloracetylchlorid (**129**) in 87%-iger Ausbeute zu **139** nach einer Versuchsvorschrift von Laronze et al<sup>[152]</sup> umgesetzt. Im Anschluss wurde der N-Terminus des Indolrings

nach einer literaturbekannten Synthesevorschrift von *Schultz et al.*<sup>[153]</sup> in 84%-iger Ausbeute mit einer Boc-Schutzgruppe versehen (Schema 52).



**Schema 52:** N-Acylierung und Boc-Schützung von Tryptamin (**138**).

Die sich anschließende N-Alkylierung wurde unter Mikrowellenbedingungen bei einer Temperatur von  $100^\circ\text{C}$  und einer Reaktionszeit von 45 Minuten durchgeführt (Schema 53). Nachdem nach 15 minütiger Reaktionszeit noch beide Edukte im Dünnschichtchromatogramm nachweisbar waren, wurde die Prozedur unter gleichen Bedingungen wiederholt bis beide Edukte nur noch in schwacher Intensität nachweisbar waren. Nach erneuter 15 minütiger Bestrahlung wurde ein Stagnieren der Reaktion festgestellt.

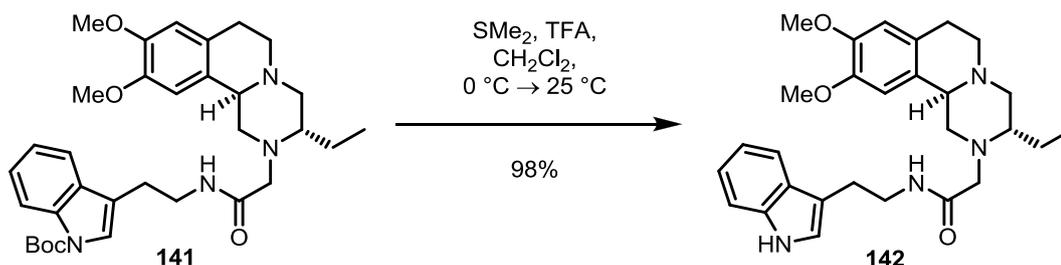


**Schema 53:** N-Alkylierung von **51** unter Mikrowellenbedingungen.

Da die Konzentration des ABC-Bausteins **51** nur noch sehr gering war wurde die Reaktion abgebrochen und **141** konnte in 81%-iger Ausbeute erhalten werden.

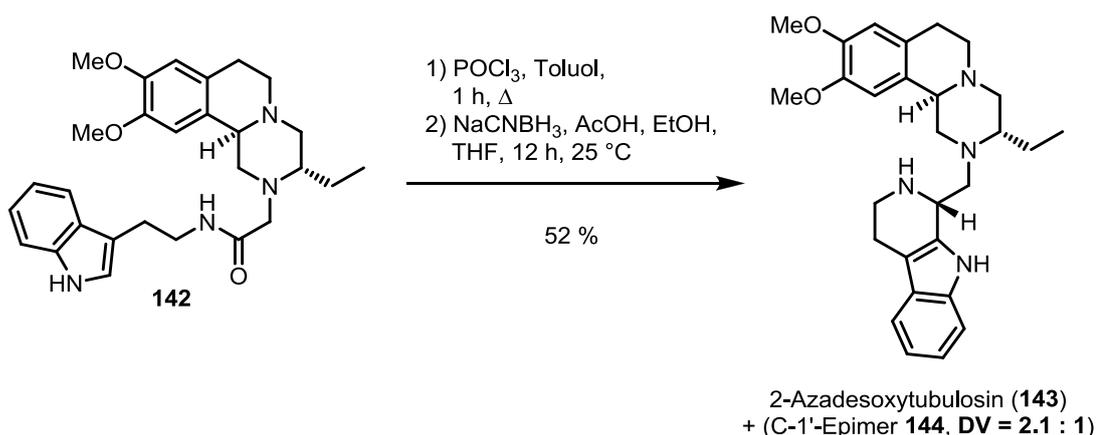
Studien zur Abspaltung der Boc-Schutzgruppe zeigten, dass das Produkt **142** innerhalb kurzer Reaktionszeiten nach Synthesvorschriften von *Routier*<sup>[154]</sup> und *Coudert et al.*<sup>[155]</sup> mit Bu<sub>4</sub>NF in THF unter Mikrowellenbestrahlung erhalten wurde.

Die Reinigung erwies sich allerdings als mühsam und **142** konnte nicht in zufriedenstellender Reinheit erhalten werden. In Gegenwart von Trifluoressigsäure und Dimethylsulfid konnte das gewünschte Produkt **142** schließlich in 98%-iger Ausbeute und hoher Reinheit dargestellt werden (Schema 54).



**Schema 54:** Abspaltung der Boc-Schutzgruppe von **141**.

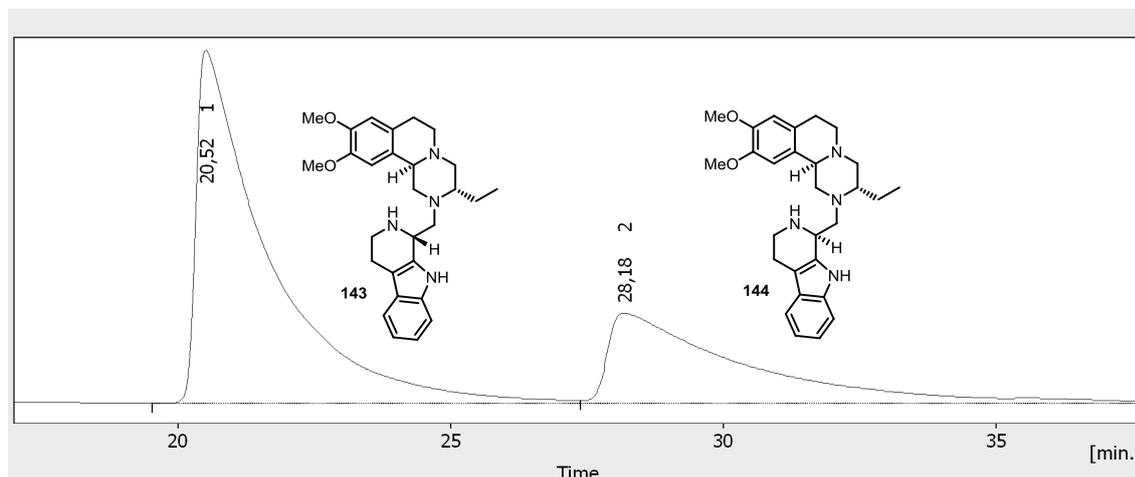
Der folgende Ringschluss unter *Bischler-Napieralski*-Bedingungen<sup>[108]</sup> erfolgte ohne Aufarbeitung und anschließende säulenchromatographische Reinigung. Das instabile Rohprodukt wurde lediglich destillativ vom Überschuss an POCl<sub>3</sub> befreit und im Anschluss sofort weiter umgesetzt (Schema 55).



**Schema 55:** Cyclisierung und anschließende Reduktion zu **143**.

Die folgende Reduktion in Gegenwart von NaCNBH<sub>3</sub> lieferte **143** und sein C-1'-Epimer **144** mit einer Diastereoselektivität von 2.1:1. Das Diastereomergemisch bestehend

aus 2-Azadesoxytubulosin (**143**) und 2-Azadesoxyisotubulosin (**144**) wurde mittels präparativer Umkehrphasen-HPLC (mobile Phase: Acetonitril/Natriumphosphatpufferlsg. 10 mM, pH = 7.0, 70:30, 100 mL/min., Detektion:  $\lambda = 220$  nm) getrennt (Abb. 16).



**Abbildung 16:** HPLC-Chromatogramm von 2-Azadesoxytubulosin (**143**) und 2-Azadesoxyisotubulosin (**144**).

**Tabelle 10:** Retentionszeiten und Peakflächen von **143** und **144**.

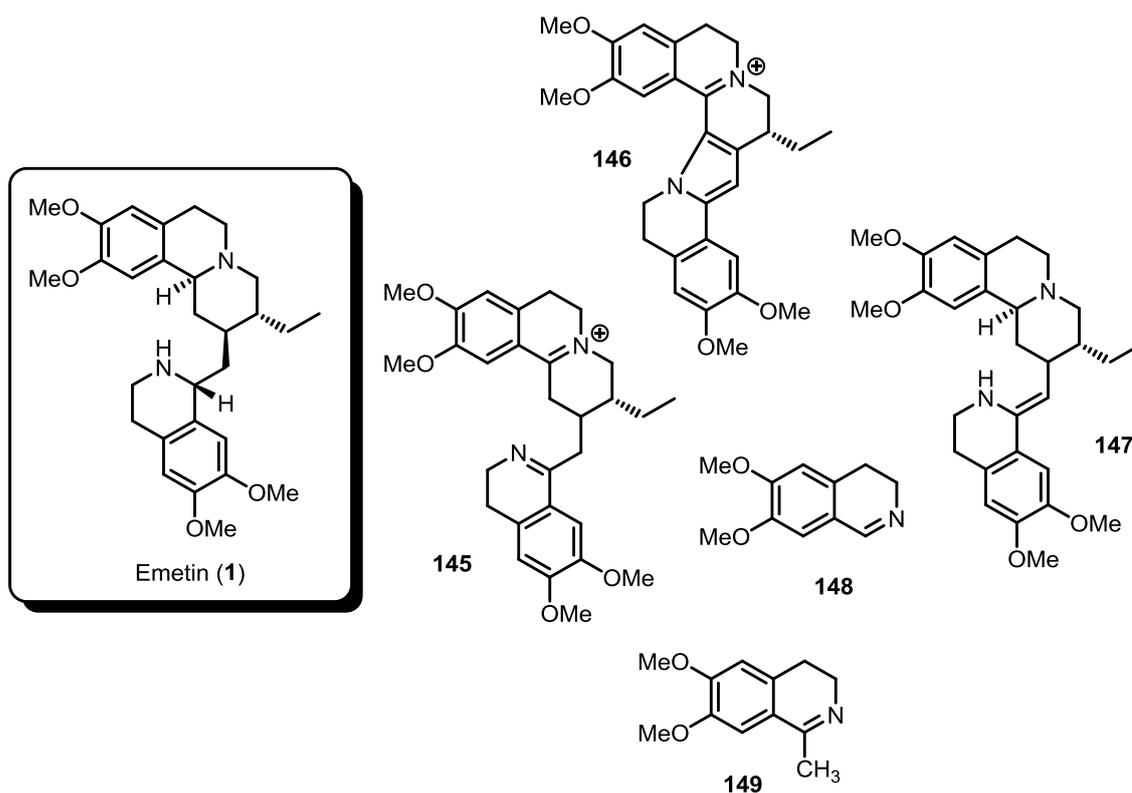
Peak Nr.	Ret. Zeit/ min.	Fläche/ mV s	Höhe/ mV	Fläche/ %	Höhe/ %
1	20,52	19764,59	215,70	67,43	79,63
2	28,18	9544,47	55,15	32,56	20,36
	Total	29309,06	270,85	100,00	100,00

Wie schon 2-Azaemetin (**40**) und 2-Azaesoemetin (**133**), wurden die beiden Epimere 2-Azadesoxytubulosin (**143**) und 2-Azadesoxyisotubulosin (**144**) nach der HPLC-chromatographischen Aufarbeitung in Form von Salzen erhalten. Durch analoges Vorgehen wie in Kap. 3.6 geschildert konnten beide Epimer nach extraktiver Behandlung mit konz.  $\text{NH}_3$ -Lsg. und Ethylacetat in Form ihrer freien Basen erhalten werden.

### 3.9 Zersetzungsprodukte von Emetin

Nach der Isolierung der Reinsubstanzen 2-Azaemetin (**40**) und 2-Azadesoxytubulosin (**143**) wurden diese unter Argon und Lichtausschluss bei einer Temperatur von  $-26\text{ }^{\circ}\text{C}$  gelagert. Nach der Durchführung zahlreicher NMR-Experimente zur Aufklärung der Struktur zersetzten sich die beiden Verbindungen vollständig, vermutlich aufgrund thermischer, photochemischer oder oxidativer Einflüsse.

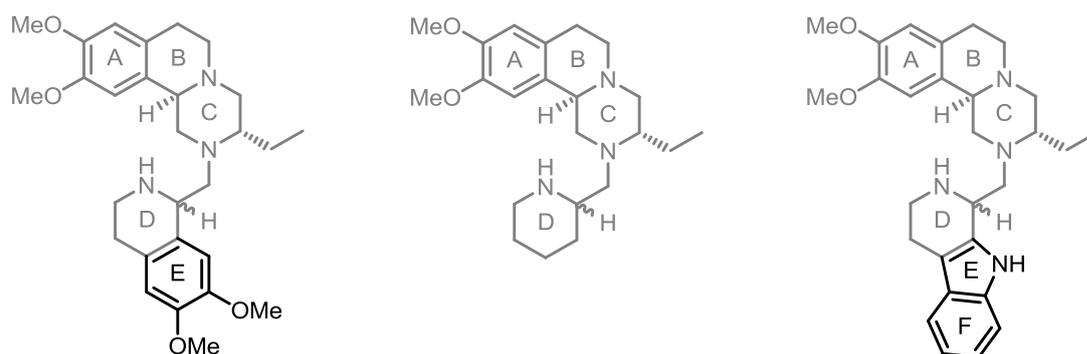
Mit der Isolierung und Identifizierung von Zersetzungsprodukten des Emetins (**1**) beschäftigten sich bereits *Schuijt et al.* im Jahre 1979.<sup>[156]</sup> Dabei wurden sowohl über photochemische- als auch über thermische Zersetzungsprodukte berichtet (Abb. 17).



**Abbildung 17:** Einige photochemische- und thermische Zersetzungsprodukte von Emetin (**1**) nach *Schuijt et al.*<sup>[156]</sup>

### 3.10 Darstellung einer Modellverbindung aus L-Pipecolinsäure

Um die Bedeutung der Südhälfte von 2-Azaemetin (**40**) und 2-Azadesoxytubulosin (**143**) für ihre Bioaktivität zu untersuchen, wurde eine weitere einfache Modellverbindung aus L-Pipecolinsäure (**150**) dargestellt. Da das Piperdingerüst des D-Rings in allen Aza-Analoga äquivalent vertreten ist (Abb. 18), sollte die Synthese mit anschließender biologischer Evaluierung Aufschluss über die Struktur-Wirkungsbeziehung geben.

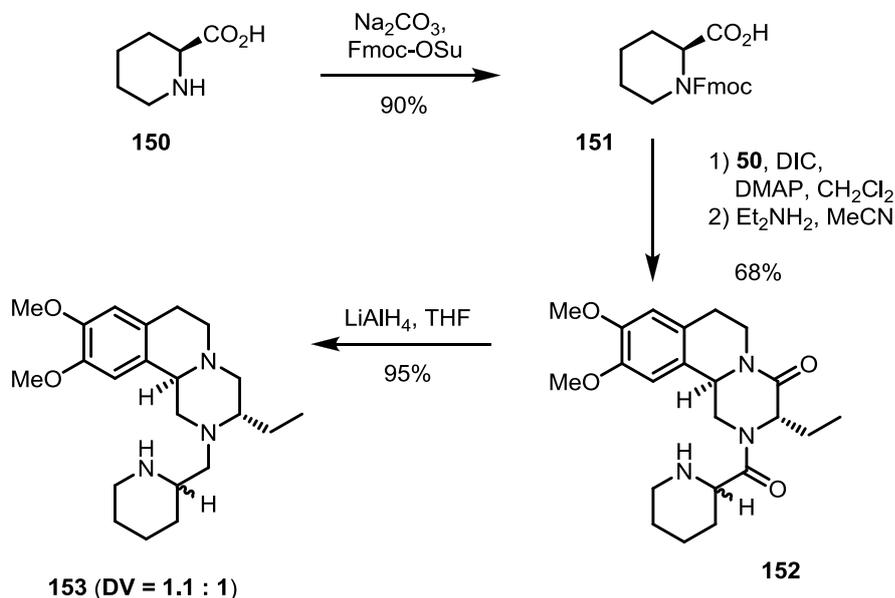


**Abbildung 18:** Struktureller Vergleich von 2-Azaemetin, 2-Azadesoxytubulosin und einer Modellverbindung aus L-Pipecolinsäure.

Zu Beginn der Syntheseroute wurde die kommerziell erhältliche L-Pipecolinsäure (**150**) nach einer Versuchsvorschrift von *Bodor* et al. in 90%-iger Ausbeute mit einer Fmoc-Schutzgruppe versehen.<sup>[157]</sup> Im folgenden Syntheseschritt wurde **151** in Gegenwart von DIC als Kupplungsreagenz mit dem ABC-Baustein **51** verknüpft.<sup>[149]</sup> Aus Löslichkeitsgründen wurde auf den Gebrauch von EDC · HCl verzichtet was zur Folge hatte, dass entstandener *N,N*-Diisopropylharnstoff erst bei der Produktaufreinigung des nächsten Syntheseschrittes abgetrennt werden konnte. Man erhielt Amid **152** nach Abspaltung der Fmoc-Schutzgruppe in 68%-iger Ausbeute über zwei Stufen (Schema 56).<sup>[151]</sup>

Wie schon bei den zuvor synthetisierten Amiden **56** und **61**, zeigte sich auch bei Verbindung **152** im NMR-Spektrum ein erhöhtes Maß an Dynamik, was die Zuordnung der Signale erheblich erschwerte. Der finale Syntheseschritt wurde mit LiAlH<sub>4</sub> als Reduktionsmittel durchgeführt. Dabei kam es zur partiellen Epimerisierung des Stereozentrums in 1'-Position, was angesichts der geringen Acidiät dieses Zentrums überraschte. Im Hinblick auf die biologische Evaluierung war dieser Sachverhalt

allerdings nicht von Nachteil. Die Modellverbindung **153** wurde nach extraktiver Reinigung in 95%-iger Ausbeute und mit einer Diastereoselektivität von 1.1:1 erhalten (Schema 56).

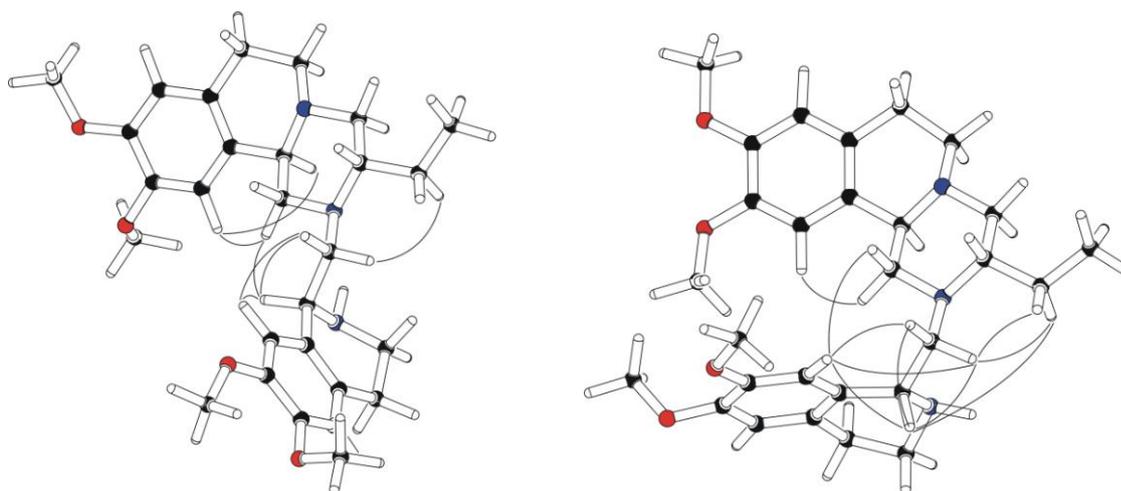


Schema 56: Syntheseroute von Modellverbindung **153**.

### 3.11 Energieminimierte Konformere der 2-Aza-Analoga

Da es aufgrund der geringen Substanzmenge nicht gelang, die Zielverbindungen 2-Azaemetin (**40**) und 2-Azadesoxytubulosin (**143**) durch Derivatisierung in kristalliner Form zu erhalten, wurden energieminierte Konformere simuliert (Chem3D, MM+ - Kraftfeld), welche mit den beobachteten NOE-Kontakten im Einklang stehen (Abb. 19).

Der Vergleich der NMR-spektroskopischen Daten beider Diastereomere **40** und **133** zeigte bei einem Epimer für die Resonanz von H-1' ein breites Dublett mit einer Kopplungskonstante von 9.6 Hz und bei dem anderen Epimer ein Triplett mit einer Kopplungskonstante 5.4 Hz.



**Abbildung 19:** Energieminimierte Konformere von 2-Azaemetin (**40**) und 2-Azaisoemetin (**133**).

Nach der Auswertung der 2D-NMR-Daten der 2-Aza-Analoga und anschließendem Vergleich mit den NMR-spektroskopischen Daten von Emetin (**1**) und Isoemetin (**3**) erfolgte die Zuordnung des Diastereomerenpaares **40/133** analog zur natürlichen Reihe. Abb. 19 zeigt, dass im 2-Azaisoemetingerüst der E-Ring eine anisotrope Abschirmung von H-10 und der Methoxygruppe in 9-Position bewirkt.

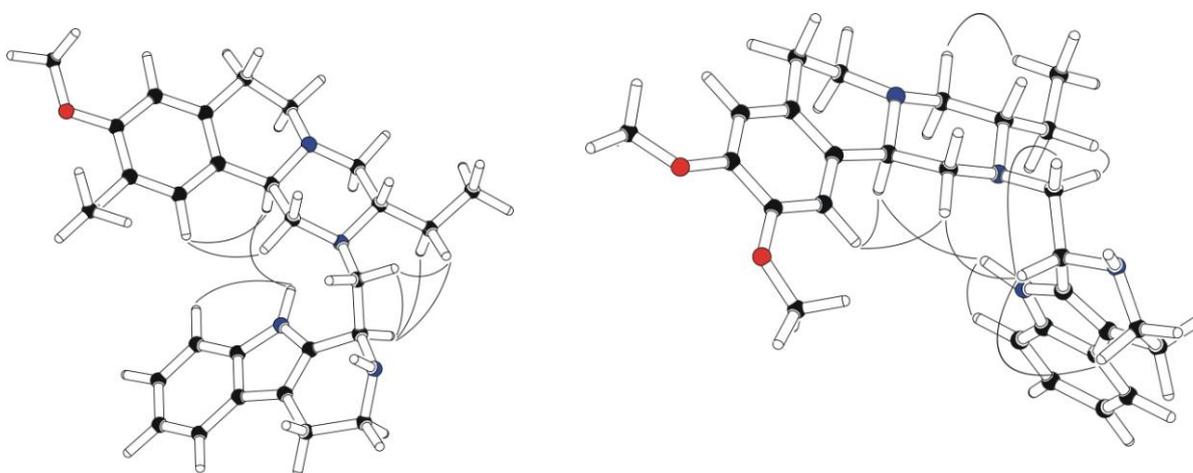
**Tabelle 11:** Chemische Verschiebung und Multiplizität der H-1'-Resonanz von Emetin (**1**), Isoemetin (**3**), 2-Azaemetin (**40**) und 2-Azaisoemetin (**133**).

Verbindung	chemische		Multiplizität <sup>[15]</sup>	
	H-1'	C-1'	H-1'	C-1'
Emetin ( <b>1</b> ) <sup>b</sup>	4.13	51.9	br d, $J = 11.0$ Hz	–
Isoemetin ( <b>3</b> ) <sup>b</sup>	4.08	55.2	br t, $J = 6.0$ Hz	–
2-Azaemetin ( <b>40</b> ) <sup>a</sup>	4.37	50.8	br d, $J = 9.6$ Hz	–
2-Azaisoemetin ( <b>133</b> ) <sup>a</sup>	4.09	54.6	t, $J = 5.4$ Hz	–

<sup>a</sup> In ppm in CDCl<sub>3</sub>, Lösungsmittelpik als Referenzsignal. <sup>b</sup> In ppm in CDCl<sub>3</sub> mit internem Standard SiMe<sub>4</sub><sup>[73]</sup>.

Ein Vergleich der chemischen Verschiebungen der 2-Aza-Analoga **40** und **133** mit den *Ipecac*-Alkaloiden **1** und **3** zeigt, dass das jeweils biologisch aktive Epimer im  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum zu tiefem Feld, im  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum zu hohem Feld zum biologisch inaktiven Epimer verschoben ist.

Sowohl das 2-Aza-Analogon **40** als auch der Naturstoff **1** zeigen ein Dublett für die  $1'$ -Resonanz. Die energieminierten Konformere (Abb. 19) zeigen ferner, dass das Einbringen eines pyramidalen Stickstoffatoms die Molekülgeometrie nicht signifikant beeinflusst.



**Abbildung 20:** Energieminimierte Konformere von 2-Azadesoxytubulosin (**143**) und 2-Azadesoxyisotubulosin (**144**).

Die Zuordnung des Diastereomerenpaares **143/144** gestaltete sich schwierig. Die Resultate der biologischen Evaluierung waren zunächst nicht konform mit den NMR-spektroskopischen Zuordnungen. Das biologisch aktive 2-Aza-Epimer **143** zeigte im NMR-Experiment ein einem Triplet ähnliches Multiplett in  $1'$ -Position, der biologisch aktive Naturstoff Tubulosin (**8**) dagegen zeigte an dieser Position ein Dublett. *Popelak et al.*<sup>[158, 159]</sup> berichteten bereits 1966, dass die Signale der beiden Methoxygruppen bei Tubulosin (**8**) zusammenfallen, während sie bei Isotubulosin (**9**) getrennt und zu hohem Feld verschoben sind (Tab. 12).

**Tabelle 12:** Chemische Verschiebung der Methoxygruppen von Tubulosin (**8**), Isotubulosin (**9**), 2-Azadesoxytubulosin (**143**) und 2-Azadesoxyisotubulosin (**144**).

Verbindung	chemische Verschiebung ( $\delta$ ) <sup>a</sup>		
	OCH <sub>3</sub> -9	OCH <sub>3</sub> -10	$\Delta$ (OCH <sub>3</sub> ) <sup>b</sup>
Tubulosin ( <b>8</b> )	3.73	3.73	0
Isotubulosin ( <b>9</b> )	3.69	3.49	-0.20
2-Azadesoxytubulosin ( <b>143</b> )	3.82	3.51	-0.31
2-Azadesoxyisotubulosin ( <b>144</b> )	3.84	3.74	-0.10

<sup>a</sup> In ppm in DMSO-*d*<sub>6</sub>.<sup>[73]</sup>, <sup>b</sup>  $\Delta$  (OCH<sub>3</sub>) =  $\delta$  (OCH<sub>3</sub>-10) –  $\delta$  (OCH<sub>3</sub>-9).<sup>[158]</sup>

Diese Beobachtungen führten *Popelak* et. al. auf die veränderten sterischen Verhältnisse der beiden Methoxygruppen zurück, die sich im abschirmenden Bereich des Indolsystems befinden.

Tab. 12 zeigt, dass die Methoxygruppen des biologisch aktiven 2-Aza-Epimers **143** stärker zu hohem Feld verschoben sind als die des biologisch inaktiven Epimers **144**. Da dieses Diastereomer **143** im Gegensatz zur natürlichen Serie zudem im NMR-Experiment ein für Isotubulosin (**9**) charakteristisches Triplett aufweist, sollte demnach eigentlich keine biologische Aktivität vorhanden sein.

Die NMR-spektroskopischen Daten des biologisch inaktiven Diastereomers **144** zeigen ein für Tubulosin (**8**) charakteristisches Dublett für die 1'-Resonanz. Zudem sind die Methoxygruppen von **144** zu tiefem Feld vorschoben, so dass offenbar keine anisotrope Abschirmung des A-Ringsystems vorliegt.

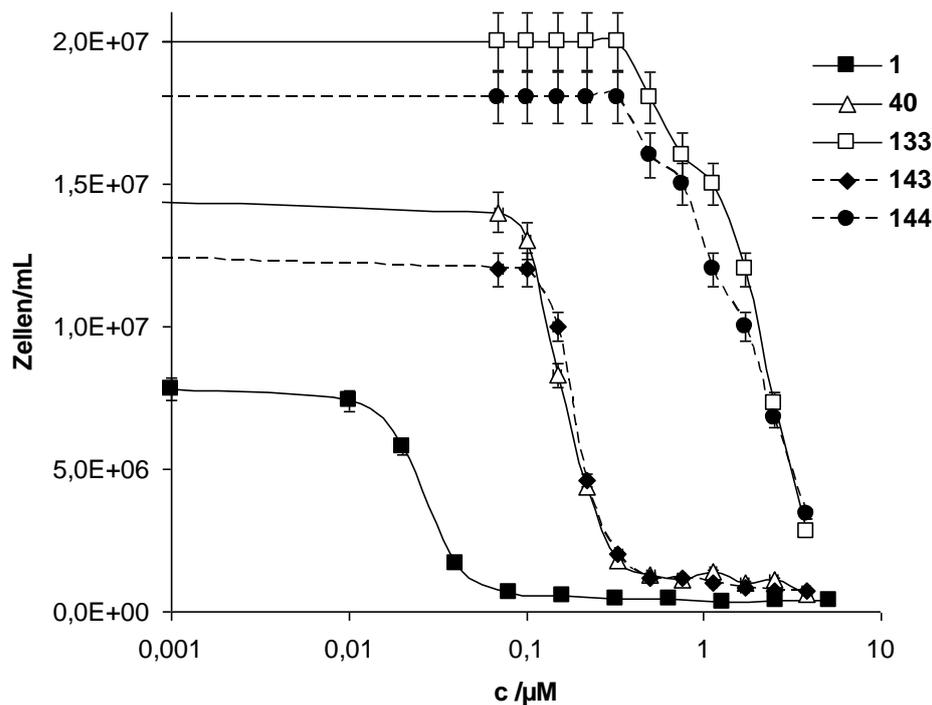
Die in CDCl<sub>3</sub> aufgenommenen NOESY-Spektren zeigten für **143** und **144** eine unerwartete räumliche Nähe des Indol-NH-Protons zum axialen Proton H-11b (Abb. 20). Dieser Befund steht im Gegensatz zu den entsprechenden NMR-Daten von **40** und **133** sowie zur Kristallstruktur von Tubulosin (**8**), in welcher das DEF-Ringsystem zur entgegengesetzten Seite des ABC-Ringsystems gerichtet ist. Folglich liegen NOE-Kontakte, H-1' Kopplungskonstante und anisotrope Abschirmung der 2-Aza-Analoga umgekehrt zur natürlichen Serie vor.

Die Simulation der energieminierten Konformere (Abb. 20) wurde im Einklang mit den NOE-Daten durchgeführt und zeigte, dass die Differenz der chemischen Verschiebung der Methoxygruppen auf der räumlichen Nähe zum Indolsystem basierte. Offenbar war das Auftreten einer Wasserstoffbrückenbindung zwischen dem Indol-NH und dem Stickstoffatom N-2 des ABC-Ringsystems der Grund für die umgekehrte Geometrie der 2-Aza-Analoga im Vergleich zur natürlichen Reihe.

### 3.12 Biologische Evaluierung der synthetisierten Mimetika

Die biologischen Evaluierungen der erzeugten Mimetika wurden in verschiedenen Testsystemen durchgeführt. Die antitrypanosomale Aktivität wurde unter Verwendung von infektiösen (Insektenstadium) und nicht infektiösen (Blutkreislaufstadium) Afrikanischen Trypanosomen (*Trypanosoma brucei*, Stamm 427) von Frau Kerstin Weitzel, Herrn Dr. Michael Brecht, und Herrn Prof. Dr. Hans Ulrich Göringer am Institut für Mikrobiologie und Genetik an der Technischen Universität Darmstadt untersucht. Dabei wurden sämtliche Substanzen als Hydrochloride in einer MOPS-Pufferlösung (3-(*N*-Morpholino)propansulfonsäure, 10-25 mM, pH = 7.0) unter Zugabe von DMSO als Lösungsmittel eingesetzt.

Untersuchungen zur Cytotoxizität gegen Tumorzellen von Säugetieren unter Verwendung von L-1210 und Colo-320 Zelllinien wurden von Herrn Dr. Eckhard Thines am Institut für Biotechnologie und Wirkstoff-Forschung (IBWF) an der Technischen Universität Kaiserslautern durchgeführt. Die Resultate der Wachstumsinhibierung (antitrypanosomale Aktivität) und der Cytotoxizität gegen Krebszelllinien von Säugetieren sind in Abb. 21 bzw. in Tab. 13 zusammengefaßt.



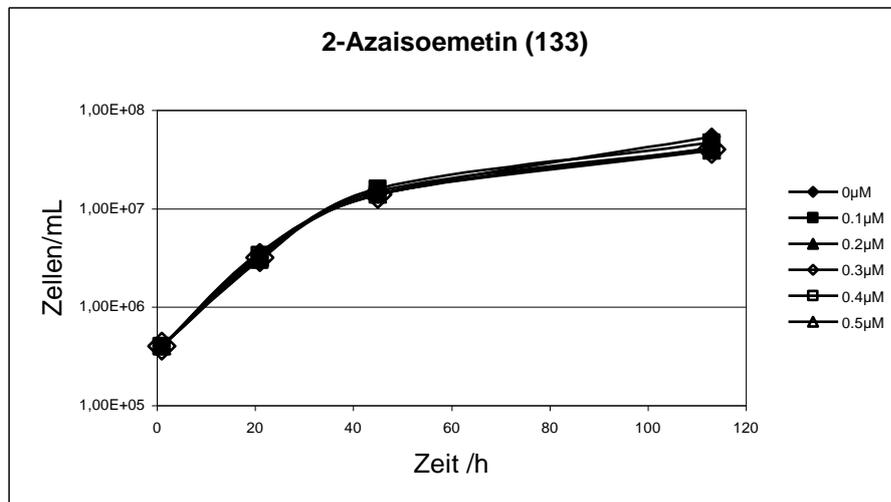
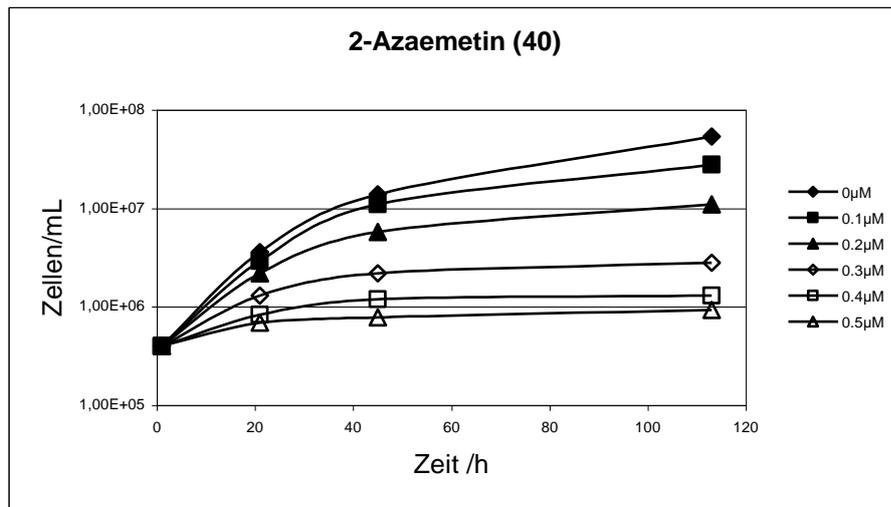
**Abbildung 21:** Antitrypanosomale Aktivität gegen *T.brucei* (Insektenstadium).

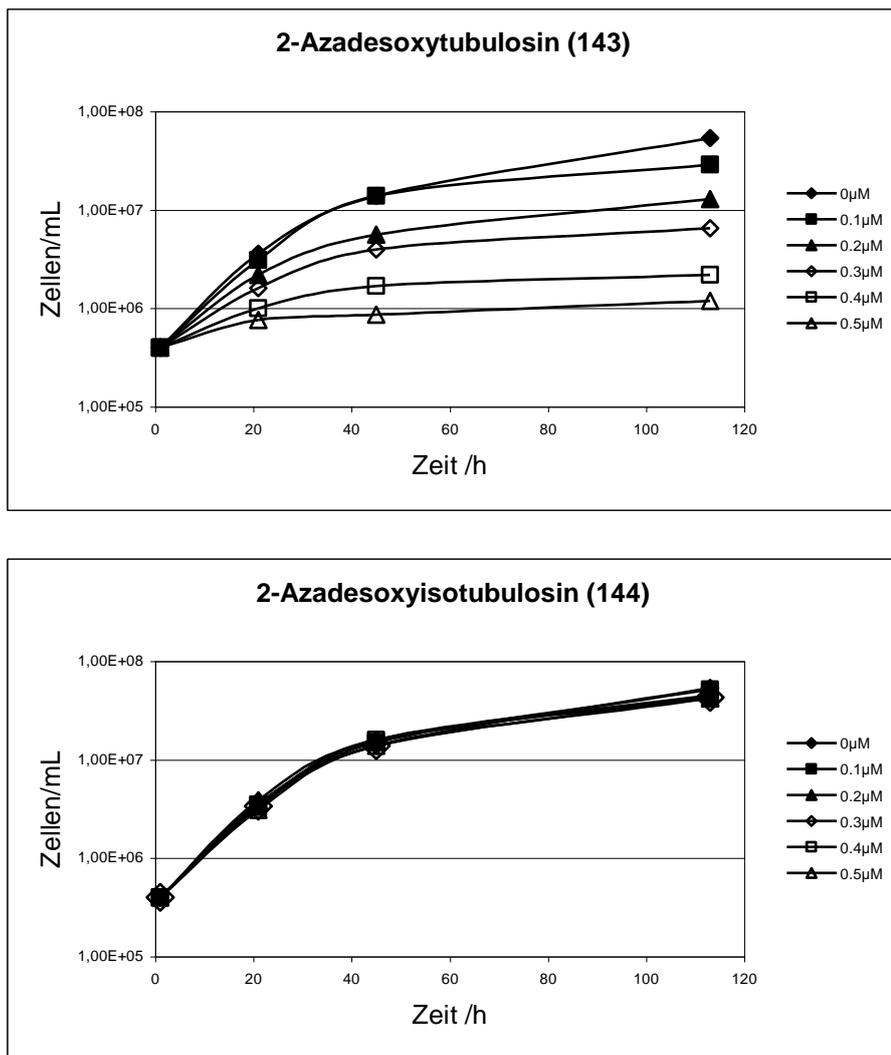
**Tabelle 13:** Cytotoxizität gegen Afrikanische Trypanosomen sowie gegen Krebszelllinien von Säugetieren.

Verbindung	LC <sub>50</sub> ( <i>T. brucei</i> )		
	nicht infektiöses Stadium / infektiöses Stadium	LC <sub>50</sub> (L-1210) <sup>a</sup>	LC <sub>50</sub> (Colo-320) <sup>a</sup>
Emetin ( <b>1</b> )	0.03 µM / 0.015 µM	0.04 µM	0.1 µM
2-Azaemetin ( <b>40</b> )	0.18 µM / 0.08 µM	0.4 µM	2 µM
2-Azaisoemetin ( <b>133</b> )	2.1 µM / 1.0 µM	2 µM	5 µM
2-Azadesoxytubulosin ( <b>143</b> )	0.2 µM / 0.1 µM	0.3 µM	0.3 µM
2-Azadesoxyisotubulosin ( <b>144</b> )	2.0 µM / 1.0 µM	5 µM	5 µM
Modellverbindung <b>153</b>	> 1.3 µM/n.b. <sup>b</sup>	> 25 µM	> 25 µM

<sup>a</sup> In dreifacher Ausführung bestimmt. <sup>b</sup> n.b. = nicht bestimmt. Standardabweichungen schwanken zwischen 3-5%.

Während die Verbindungen 2-Azaemetin (**40**) und 2-Azadesoxytubulosin (**143**) 6–7-fach geringere Wirkung gegen *T. brucei* Parasiten aufwies als Emetin (**1**), zeigten diese eine bis zu 10-fach höhere Aktivität als ihre C-1'-Epimere **133** und **144**. Ähnliche Verhältnisse zeigten auch die Resultate der Cytotoxizitätsstudien (Tab. 13). Verglichen mit Emetin (**1**) (Positivkontrolle) zeigte 2-Azaemetin (**40**) *in vitro* ein höheres Wirkungs/Toxizitäts-Verhältnis.





**Abbildung 22:** Dosis-abhängige Wachstumshemmung von *T. brucei*, Stamm 427 nach Zugabe der Mimetika.

Während 2-Azaisoemetin (133) und 2-Azadesoxyisotubulosin (144) bei den untersuchten Konzentrationen keine Wachstumsinhibierung gegen *Trypanosoma brucei* bewirkte, zeigten 2-Azaemetin (40) und 2-Azadesoxytubulosin (143) bereits bei Konzentrationen im höheren nanomolekularen Bereich wachstumsinhibierende Eigenschaften.

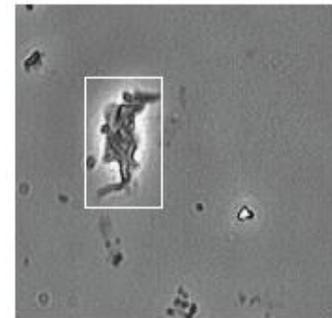
*T. brucei* MITAT 1.2 (Blutkreislaufstadium).



0  $\mu\text{M}$

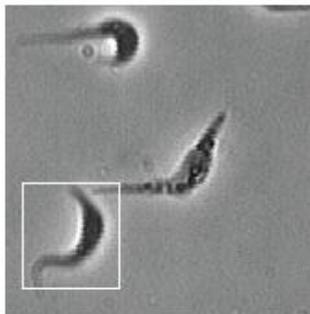


40 (0.22  $\mu\text{M}$ )

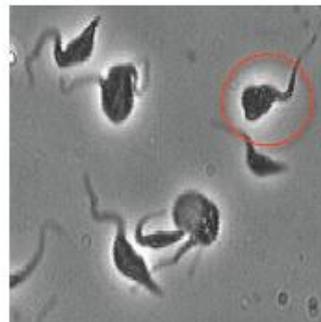


143 (0.22  $\mu\text{M}$ )

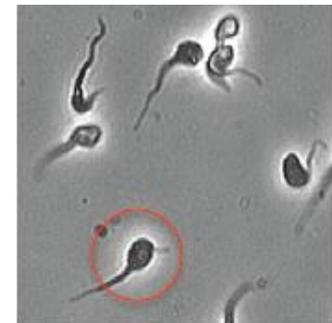
*T. brucei* 427 (Insektenstadium).



0  $\mu\text{M}$

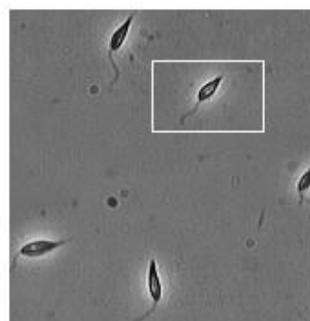


40 (0.22  $\mu\text{M}$ )

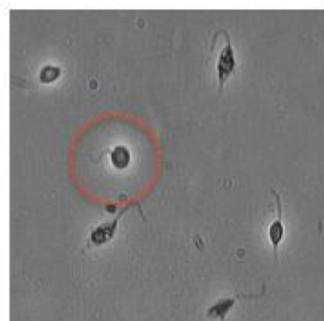


143 (0.22  $\mu\text{M}$ )

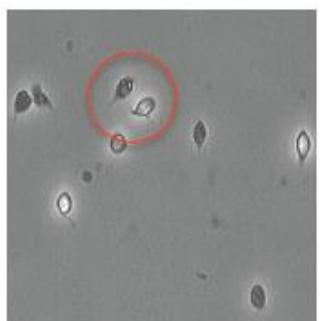
*Leishmania tarentolae*



0  $\mu\text{M}$



40 (0.22  $\mu\text{M}$ )



143 (0.22  $\mu\text{M}$ )

**Abbildung 23:** Zellmorphologie nach Behandlung mit 2-Azaemetin (**40**) und 2-Azadesoxytubulosin (**143**).

Abb. 23 zeigt die veränderte Zellmotilität und Zellmorphologie sowie den signifikanten Rückgang des Zellwachstums der oben aufgeführten Parasitenstämme. *Leishmania tarentolae* Zellen zeigten nach der Behandlung mit **40** und **143** identische morphologische Veränderungen wie *T. brucei* Zellen. Dies könnte darauf hinweisen, dass **40** und **143** den gleichen oder einen ähnlichen wachstumshemmenden Mechanismus bei unterschiedlichen einzelligen Parasiten auslösen. 2-Aza-*O*-methylpsychotrin (**132**) zeigte im Vergleich zu 2-Azaemetin (**40**) und 2-Azadesoxytubulosin (**143**) geringere biologische Aktivitäten. Bei Konzentrationen bis zu 50 µmol/L wurden überwiegend lysierte Zellen mit veränderter Zellstruktur festgestellt.

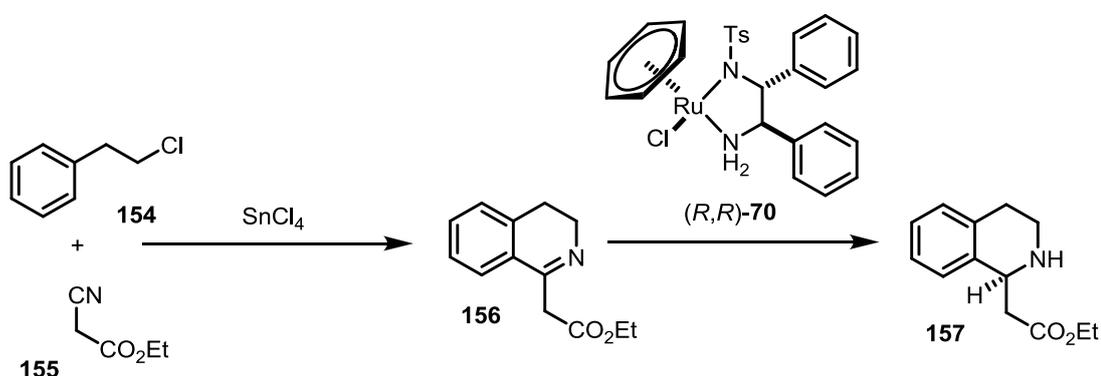
### 3.12.1 Biologische Evaluierung der Praziquantel-Analoga sowie von **128** und **153**

Wie bereits einleitend erwähnt, (Kap. 1.8) ist Praziquantel (**30**) ein wirksames Anthelminthikum. Der Wirkstoff verursacht eine Öffnung der Calciumkanäle der kontraktilen Zellen der Wurmaußenhaut. Die resultierende Lähmung führt anschließend zum Tod des Parasiten und zur Austreibung mit den Exkrementen.

Die biologische Evaluierung beider Praziquantel-Analoga (**56** und **61**) gegen *Trypanosoma brucei* resultierte in keinerlei Wirkverhalten. Biologische Tests hinsichtlich der Aktivität gegen *Schistosomen* wurden nicht durchgeführt. Auch die Modellverbindungen **128** und **153** waren weder cytotoxisch noch zeigten sie biologische Aktivität gegen *T. brucei*. Diese Resultate verdeutlichen, dass die biologische Wirkung offenbar stark mit der Anwesenheit des E-Rings der *Ipecac*-Alkaloide bzw. dem EF-Ring der *Alangium*-Alkaloide korreliert. Demzufolge scheinen diese beiden Ringsysteme eine entscheidende Rolle bei der Wechselwirkung mit der 40S Untereinheit des eukaryotischen Ribosoms, den postulierten Hauptmechanismus zu spielen.<sup>[34, 35]</sup>

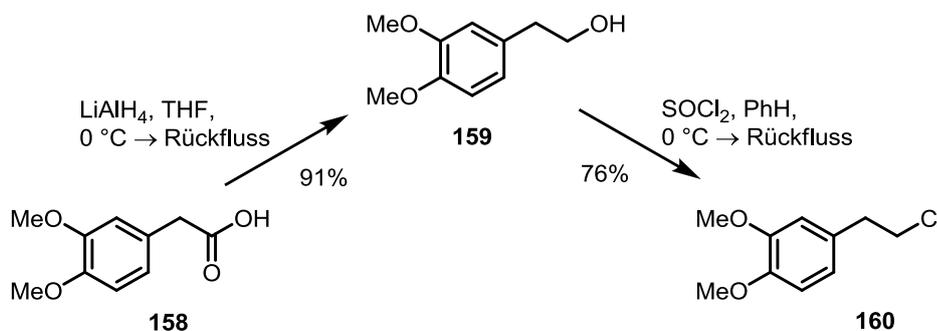
### 3.13 Darstellung eines kettenverlängerten 2-Azaemetin-Analogons

Aufgrund der biologischen Aktivität der synthetisierten Aza-Analoga erschien die Synthese eines um eine Brückenmethylengruppe verlängerten Aza-Analogons interessant. Als Initiator diente dabei eine Veröffentlichung von *Tietze et al.*<sup>[160]</sup> In einer kurzen Synthesesequenz wurde aus kommerziell erhältlichen Edukten das cyclische Imin **156** dargestellt und anschließend einer asymmetrischen Transferhydrierung unterzogen (Schema 57). Diese Methode wurde auf das 2-(3,4-Dimethoxyphenyl)ethylchlorid (**160**) angewendet (S. 76, Schema 59).



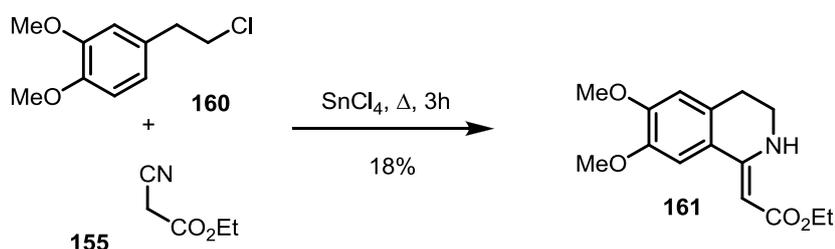
Schema 57: Enantioselektive Synthese nach *Tietze et al.*<sup>[160]</sup>

Die Synthese von 2-(3,4-Dimethoxyphenyl)ethylchlorid (**160**) begann ausgehend von 2-(3,4-Dimethoxyphenyl)essigsäure (**158**). Im ersten Schritt wurde die Säure in Gegenwart von  $\text{LiAlH}_4$  in 91%-iger Ausbeute reduziert.<sup>[48, 161]</sup> Im Anschluss daran wurde der Alkohol **159** mit Thionylchlorid zu **160** in 76%-iger Ausbeute umgesetzt (Schema 58).<sup>[48]</sup>



Schema 58: Synthese von 2-(3,4-Dimethoxyphenyl)ethylchlorid (**160**).

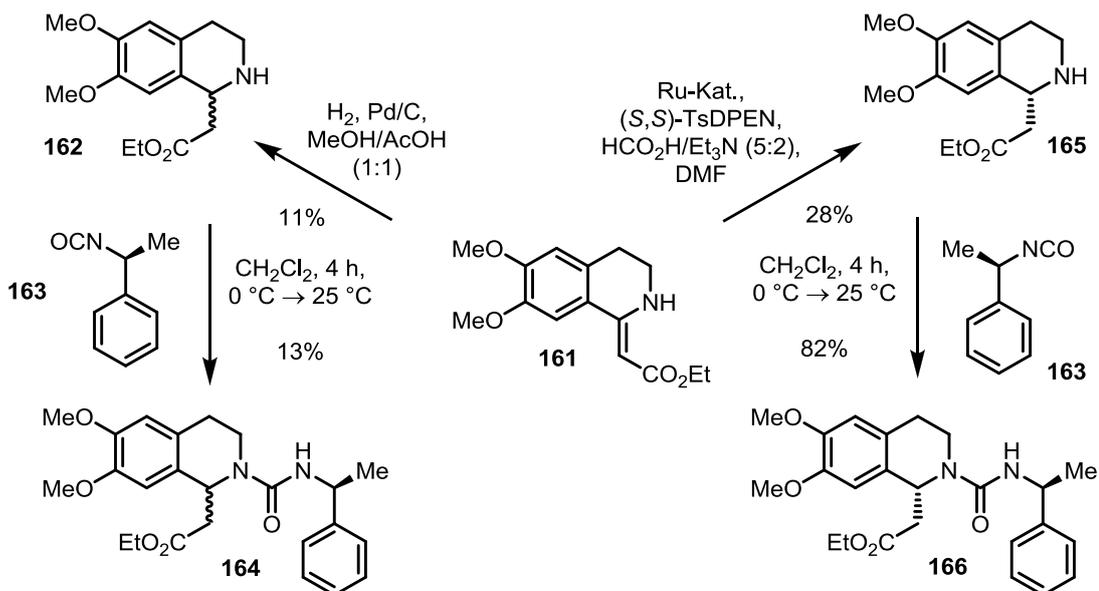
Anschließend erfolgte die Umsetzung von **160** mit  $\text{SnCl}_4$  und Cyanessigsäureethylester (**155**). Hierbei war ein träger Reaktionsverlauf zu beobachten. Zur Syntheseoptimierung wurden sowohl die Reaktionsparameter als auch die Reihenfolge der Zugabe der Edukte variiert. Die extractive Aufarbeitung erfolgte entsprechend der Literaturvorschrift.<sup>[160]</sup> Trotzdem war es nicht möglich, dass literaturbeschriebene cyclische Imin **156** in modifizierter Form und angegebener Ausbeute zu isolieren.<sup>[162, 163]</sup> Unter den durchgeführten Reaktionsbedingungen konnte lediglich das thermodynamisch begünstigte Enamin **161** in einer Ausbeute von 18% erhalten werden (Schema 59).



**Schema 59:** Darstellung von Enamin **161**.

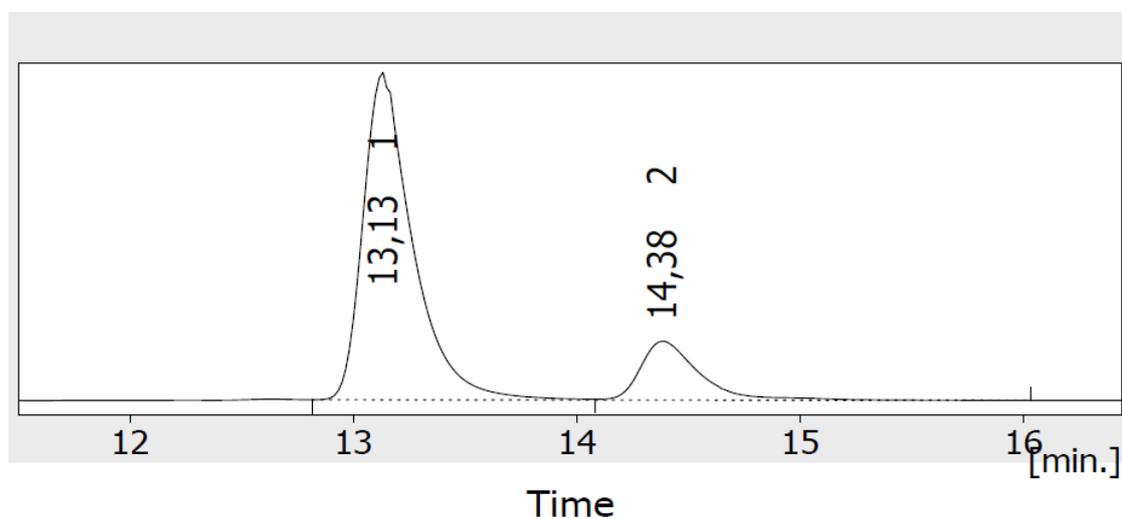
Der Aufbau des Stereozentrums in 1-Position in der folgenden asymmetrischen Transferhydrierung nach *Noyori*<sup>[74]</sup> erfolgte ausgehend von Enamin **161**. Parallel dazu erfolgte die Hydrierung der Doppelbindung von Enamin **161** mit Pd/C um eine Vergleichssubstanz für die Bestimmung des Enantiomerenüberschusses mittels HPLC zu haben. Dabei konnte das enantiomerenangereicherte Produkt **165** in lediglich 28%-iger Ausbeute und das Racemat **162** in 11%-iger Ausbeute erhalten werden (Schema 60). Die geringen Ausbeuten wurden auf die höhere thermodynamische Stabilität des Enamins **161** zurückgeführt. Offenbar war hier die Bildung eines Iminiums mit anschließender Hydridübertragung inhibiert.

Zur Bestimmung des Enantiomerenüberschusses erfolgte die Derivatisierung von **162** und **165** mit (-)-(*S*)-1-Phenylethylisocyanat (**163**). Dabei wurde **166** in 82%-iger Ausbeute isoliert. Die mäßige Ausbeute des Racemats **162** mit lediglich 13% wurde auf die geringe Ansatzgröße zurückgeführt (Kap. 5.13).



**Schema 60:** Reduktion von **161** mit anschließender Derivatisierung.

Der Vergleich der HPLC-Chromatogramme von **166** und des Racemats **164** zeigte, dass **165** lediglich mit mäßigem Enantiomerenüberschuss von 65% erhalten werden konnte (Abb. 24). Die Trennung der Enantiomere erfolgte mittels analytischer-HPLC (mobile Phase: *n*-Hexan/Ethylacetat 50:50  $\rightarrow$  95:5, 30 Min., 0.5 mL/min., Detektion:  $\lambda = 220 \text{ nm}$ ).



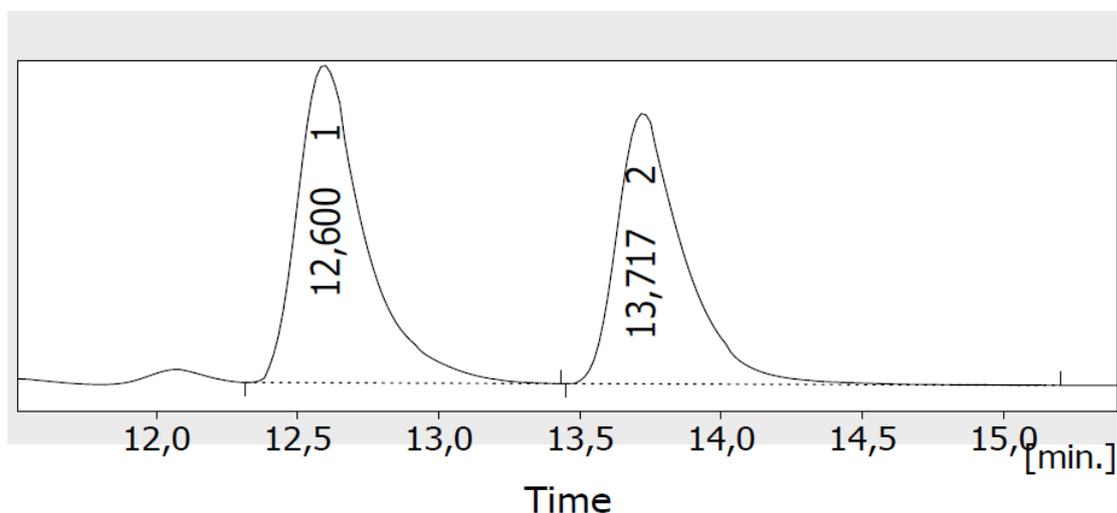
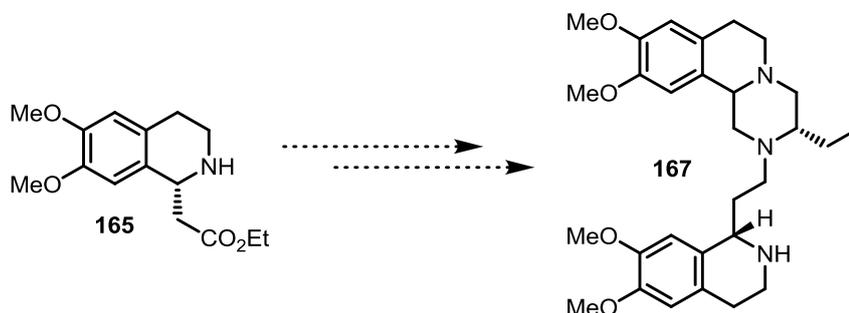


Abbildung 24: HPLC-Chromatogramm von **166** und Racemat **164**.

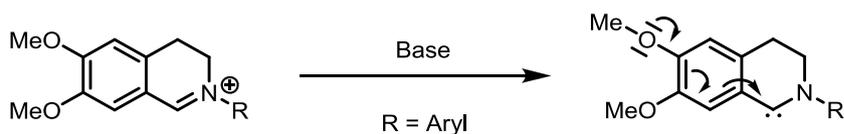
Aufgrund von Zeitmangel konnte die Synthese zum kettenverlängerten Aza-Analogen **167** mit anschließender Trennung der Diastereomere sowie biologischer Evaluierung nicht mehr durchgeführt werden (Schema 61).



Schema 61: Geplantes kettenverlängertes 2-Aza-Analogen **167**.

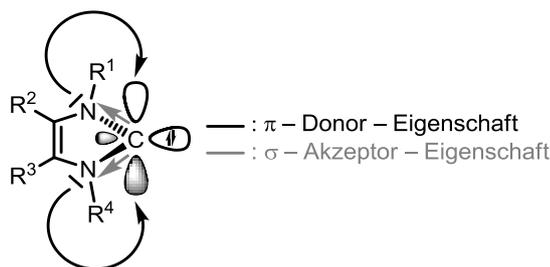
### 3.14 N-Heterocyclische Carbene

In Analogie zum postulierten Mechanismus der Ringspaltung von Amid **114** (Kap. 3.4.1), welcher vermutlich über ein intermediäres Carben verläuft, sollte erprobt werden, ob sich in Schema 62 gezeigte stabile Carbene aus entsprechend substituierten Dihydroisochinoliniumsalzen darstellen lassen. Zu ihrer Stabilität könnte die Donorwirkung der Methoxygruppe beitragen. Ähnlich wie die Imidazol-2-ylidene könnten solche Verbindungen als Katalysatoren oder Liganden einsetzbar sein.



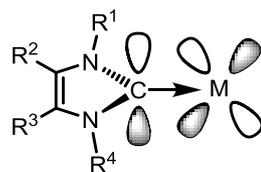
**Schema 62:** Darstellung von stabilen Carbenen aus Dihydroisochinoliniumsalzen.

Stabile N-heterocyclische Carbene (NHCs) können im Falle von Imidazoliumsalzen durch Abstraktion in C-2-Position erhalten werden. Die so gewonnenen NHCs klassifiziert man als *Wanzlick*-Carbene, eine Substanzklasse die in den letzten Jahre zunehmend an Bedeutung gewonnen hat.<sup>[164]</sup> Die Stabilität dieser Singulett-Carbene beruht auf der  $\pi$ -Donor und  $\sigma$ -Akzeptorwirkung der beiden benachbarten Heteroatome des Carbenkohlenstoffs, während das aromatische  $\pi$ -System lediglich eine untergeordnete Rolle spielt.<sup>[165]</sup> Der ausgeprägte  $\pi$ -Donor-Effekt der Stickstoffatome erhöht die Elektronendichte am Carbenzentrum, was den NHCs einen nukleophilen Charakter verleiht (Abb. 25).<sup>[166]</sup>



**Abbildung 25:**  $\pi$ -Donor und  $\sigma$ -Akzeptorwirkung in NHCs.<sup>[167]</sup>

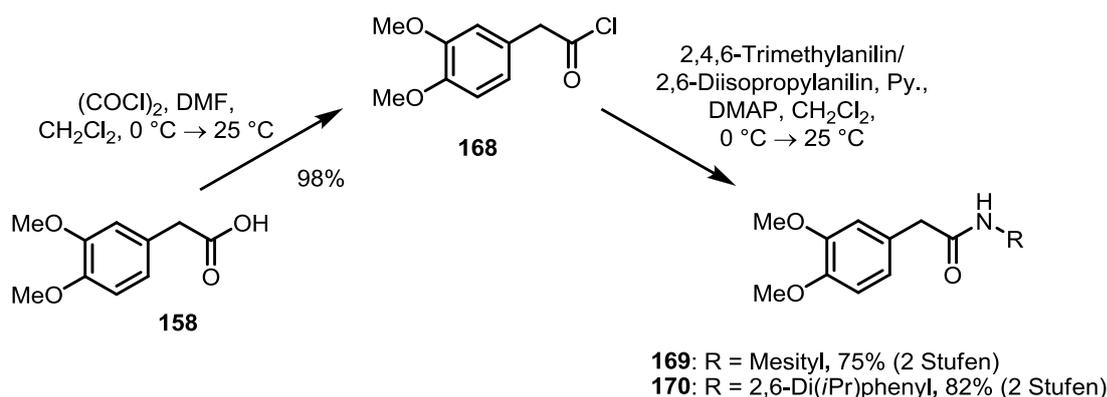
Nebem Ihrem Einsatz als Organokatalysatoren<sup>[168, 169]</sup> sind NHCs insbesondere als Liganden katalytisch aktiver Metallkomplexe von Interesse und weisen hier einen ausgeprägten  $\sigma$ -Donor-Charakter mit lediglich geringer Tendenz zur  $\pi$ -Rückbindung aus (Abb. 26).<sup>[170]</sup>



**Abbildung 26:**  $\sigma$ -Donor-Eigenschaften von NHC-Liganden in Metallkomplexen.

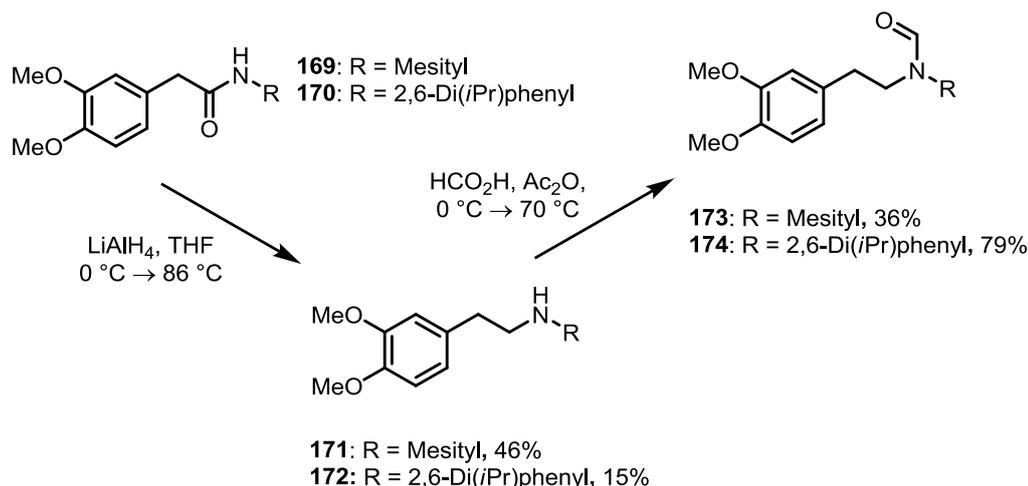
In jenen Eigenschaften ähneln sie Organophosphinliganden,<sup>[171]</sup> weisen aber in der Regel einen ausgeprägteren  $\sigma$ -Donor-Charakter auf. Aus diesem Grund bilden sie sehr starke  $\sigma$ -M-C-Einfachbindungen aus, die im Gegensatz zu Phosphin-Metall-Komplexen generell stabil gegenüber Hitze, Sauerstoff und Feuchtigkeit sind. NHC-Übergangsmetall-Komplexe finden zahlreiche Anwendung, wie beispielsweise bei der Olefinmetathese nach Grubbs<sup>[172-174]</sup> oder in verschiedenen Kreuzkupplungsreaktionen.<sup>[175-177]</sup>

Die Syntheseroute des Dihydroisochinoliniumsalzes **175** begann ausgehend von 2-(3,4-Dimethoxyphenyl)essigsäure **158**, welche nach Überführung in das entsprechende Säurechlorid **168** sowohl mit 2,4,6-Trimethylanilin als auch mit 2,6-Diisopropylanilin umgesetzt wurde. Die resultierenden Amide **169** und **170** konnten in 75%-iger und 82%-iger Ausbeute über zwei Stufen erhalten werden (Schema 63).



**Schema 63:** Synthese der Amide **169** und **170**.

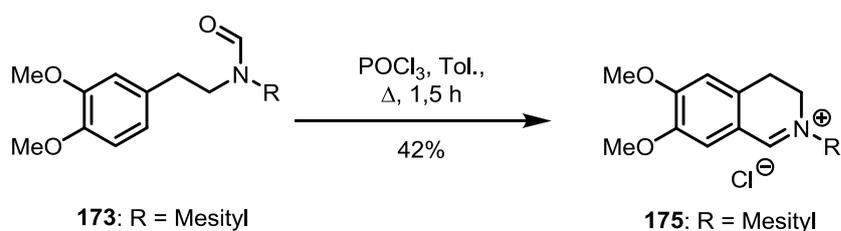
Die Reduktion mit  $\text{LiAlH}_4$  in THF verlief sehr schleppend. Der Reaktionsverlauf erforderte die sukzessive Zugabe von  $\text{LiAlH}_4$  zur vollständigen Umsetzung der Edukte **169** und **170**. Die sekundären Amine **171** und **172** konnten dementsprechend nur in geringen bis mäßigen Ausbeuten erhalten werden (Schema 64).



**Schema 64:** Reduktion mit folgender N-Formylierung.

Die folgende N-Formylierung wurde zunächst unter Einsatz von Ethylformiat durchgeführt. Aufgrund langer Reaktionszeiten und geringer Ausbeuten wurde anschließend ein Gemisch aus Ameisensäure und Acetanhydrid verwendet.

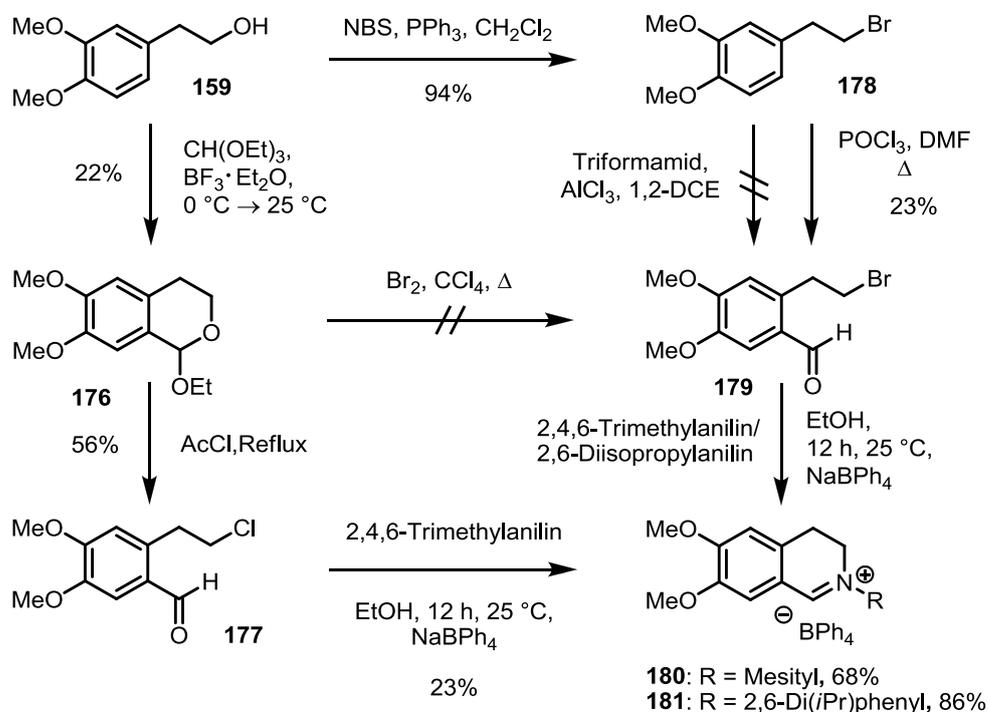
Unter Erhalt der Amide **173** und **174** erfolgte die Cyclisierung nach bekannter Literaturvorschrift<sup>[108]</sup> mit POCl<sub>3</sub> in Toluol zum Dihydroisochinoliniumsalz **175** (Schema 65). Aufgrund von Zeitmangel konnte die Cyclisierung von **174** nicht mehr durchgeführt werden.



**Schema 65:** Cyclisierung zum Dihydroisochinoliniumsalz **175**.

Alkohol **159** wurde in einer alternativen Syntheseroute nach einer Versuchsvorschrift von Yamaguchi et al.<sup>[178]</sup> mit *N*-Bromsuccinimid in Gegenwart von Triphenylphosphin in 94%-iger Ausbeute zu Bromid **178** umgesetzt (Schema 66). Die Methode nach Zhou et al.<sup>[179]</sup> mit Phosphortribromid in Diethylether und Pyridin als Base lieferte nur mäßige Ausbeuten. Die Formylierung des Aromaten verlief unter *Vilsmeier*-Bedingungen schleppend und lieferte das Produkt **179** in nur 23%-iger Ausbeute.<sup>[180]</sup> Eine Versuchsvorschrift von Kantlehner et al. führte nicht zum Erfolg.<sup>[181-183]</sup> Des Weiteren

konnte Aldehyd **177** ausgehend von Alkohol **159** nach einer Synthesevorschrift von *Yamato et al.* <sup>[184]</sup> über die Bildung von Isochroman **176** in 12%-iger Ausbeute über zwei Stufen dargestellt werden.

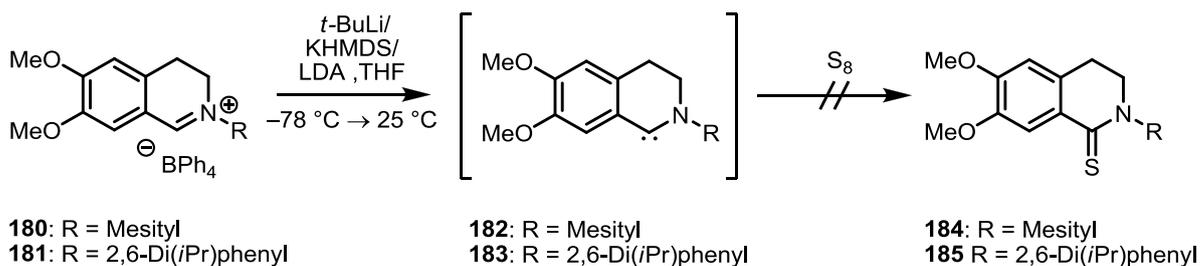


**Schema 66:** Alternativer Zugang zu Dihydroisochinoliniumsalzen.

Die Umlagerung von Isochroman **156** zu Aldehyd **179** mit elementarem Brom in Tetrachlorkohlenstoff konnte nicht erfolgreich durchgeführt werden. <sup>[185, 186]</sup> Die anschließende Cyclisierung erfolgte nach einer Synthesevorschrift von *Bulman Page et al.* <sup>[187]</sup> Ionenaustausch der Hydrobromide mit Natriumtetraphenylborat ermöglichte eine einfache säulenchromatographische Reinigung der Produkte **180** und **181** (Schema 66).

### 3.14.1 Studien Zur Deprotonierung von Dihydroisochinoliniumsalzen

Der Nachweis zur Deprotonierbarkeit der Dihydroisochinoliniumsalze erfolgte nach einer Prozedur von *Coralie Kison*. <sup>[188]</sup> Dazu wurden die Dihydroisochinoliniumsalze **180** und **181** in abs. THF gelöst und bei -78 °C mit einer starken Base- *tert* Buthyllithium, Kaliumhexamethyldisilazid oder Lithiumdiisopropylamid- und anschließend mit elementarem Schwefel versetzt. Sollte die Reaktion unter Erhalt des entsprechenden Thions ablaufen, wäre dies ein Beweis für die intermediäre Bildung eines freien Carbens (Schema 67).

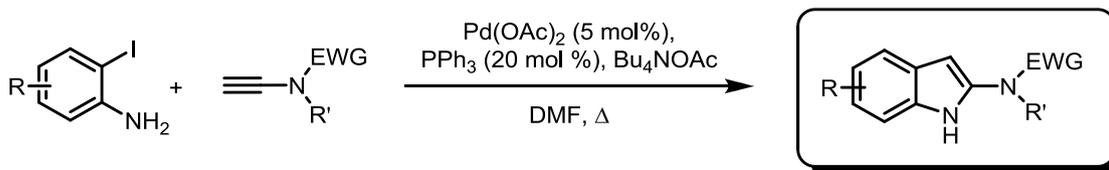


**Schema 67:** Versuchte Darstellung der Thione **184** und **185**.

Die Thione **184** und **185** konnten jedoch nicht nachgewiesen werden. Die vollständige Auswertung der NMR-spektroskopischen Daten war aufgrund der zahlreich entstandenen Reaktionsprodukte nicht möglich.

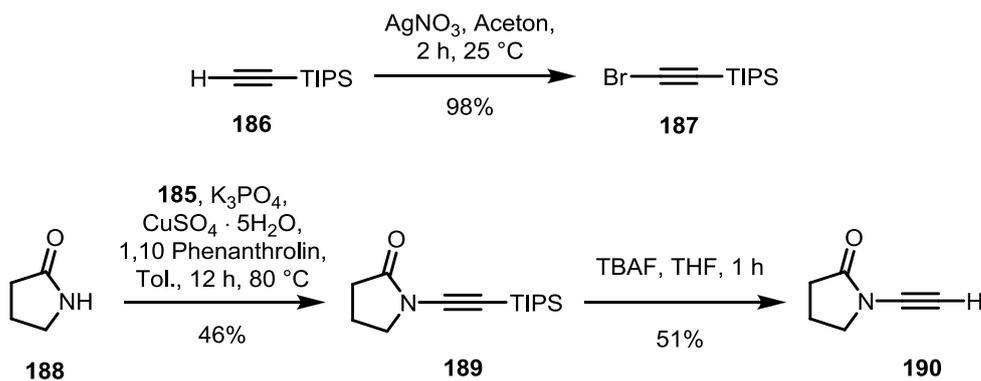
Obwohl die Darstellung der Thione **184** und **185** nicht gelang, sollte es dennoch möglich sein, Carbene *in situ* aus den Dihydroisochinoliniumsalzen **180** und **181** zu generieren und damit Reaktionen durchzuführen.

Als Modellreaktion könnte eine von *Skrydstrup* et al.<sup>[189]</sup> vorgestellte Palladium(II)-katalysierte Eintopfsynthese von 2-Aminoindolen aus unterschiedlich substituierten Inamiden und *o*-Iodanilinen dienen (Schema 68).



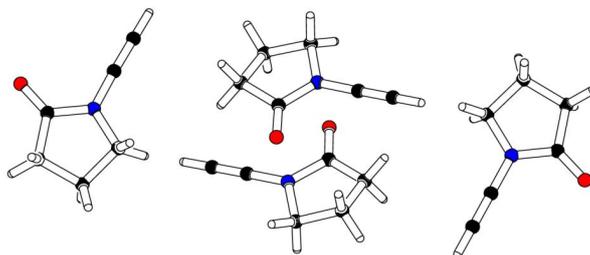
**Schema 68:** 2-Amidoindolsynthese nach *Skrydstrup* et al.<sup>[189]</sup>

Das Triphenylphosphin könnte dabei durch ein Carben des Typs **182** sowie **183** ersetzt werden. Als Inamid soll das bereits synthetisierte *N*-Ethynyl-2-pyrrolidinon **190** verwendet werden, welches in einer Kupfer(II)-katalysierten Kupplungsreaktion von 1-Brom-2-(triisopropylsilyl)acetylen (**187**) mit 2-Pyrrolidinon (**188**) und anschließender Schutzgruppenabspaltung erhalten wurde (Schema 69).<sup>[189]</sup>



**Schema 69:** Synthese von *N*-Ethinyl-2-pyrrolidinon **190**.

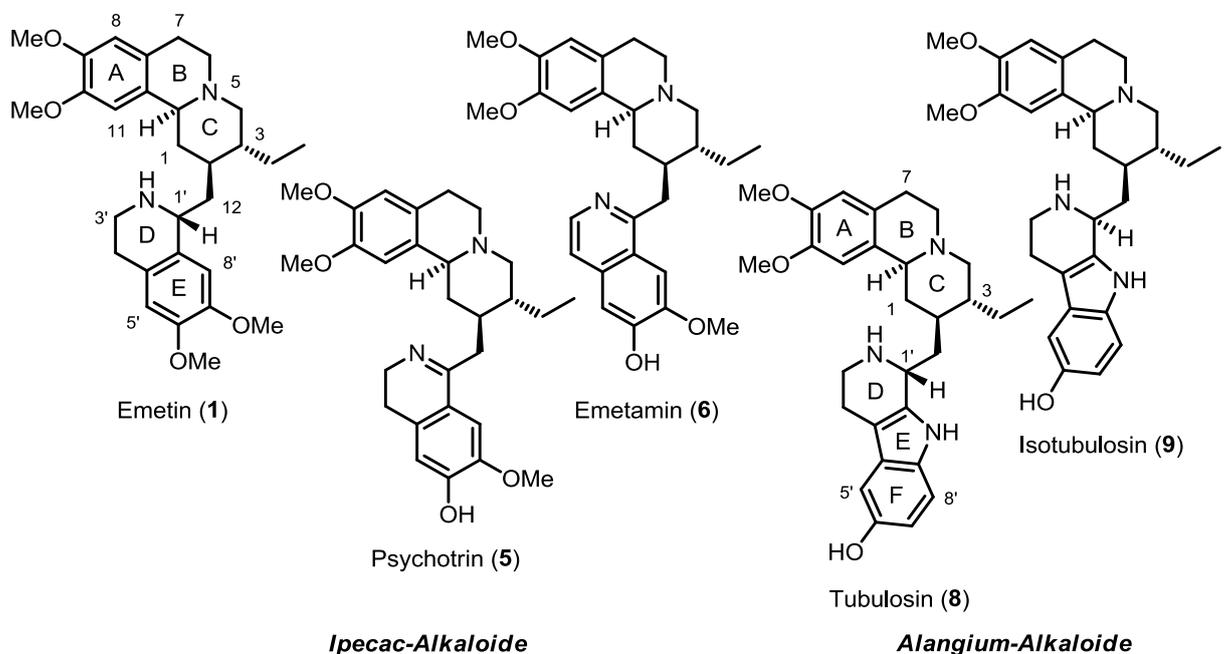
Das Produkt **190** wurde in Form farbloser Kristallnadeln erhalten. Mittels Kristallstrukturanalyse gelang es, die verzwilligte Struktur von *N*-Ethinyl-2-pyrrolidinon **190** aufzuklären (Abb. 27).



**Abbildung 27:** Kristallstruktur von *N*-Ethinyl-2-pyrrolidinon **190**.

## 4 Zusammenfassung – Summary

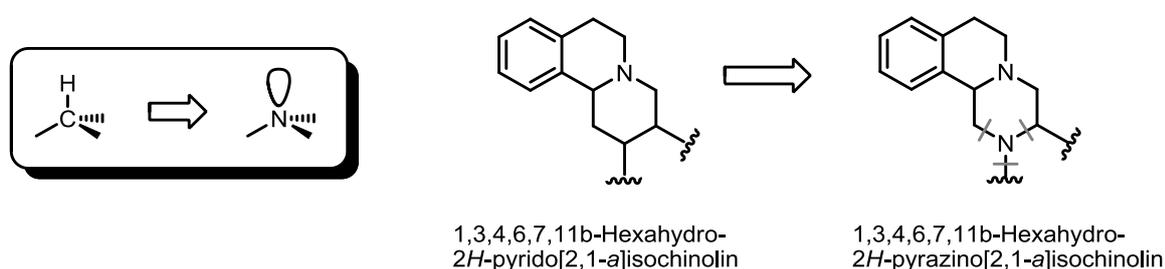
Einige polycyclische Alkaloide, die aus den Wurzeln der tropischen Sträucher *Cephaelis ipecacuanha* und *Alangium lamarckii* isoliert werden können<sup>[15, 19]</sup> weisen starke inhibitorische Wirkung auf die eukaryotischen Proteinbiosynthese auf. Ihr Grundgerüst besteht aus einer invariablen tricyclischen Nordhälfte, welche über eine Methylenbrücke mit einer bi- oder tricyclischen Molekül-Südhälfte verbunden ist (Abb. 28).



**Abbildung 28:** Alkaloide von *Cephaelis ipecacuanha* und *Alangium lamarckii*.

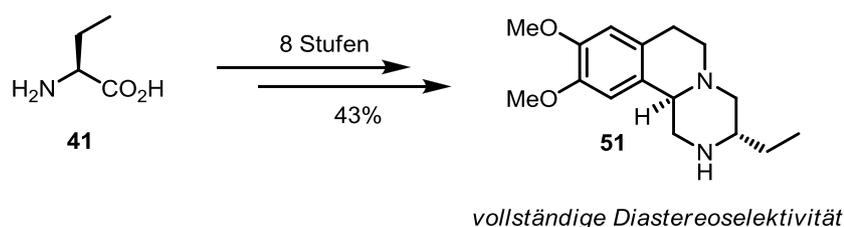
Emetin (1) wurde bereits aufgrund seiner ausgeprägten biologischen Aktivität zur Behandlung parasitärer Infektionen wie Amöbenruhr, Bilharziose und der Schlafkrankheit eingesetzt.<sup>[6, 33]</sup> Jüngste Studien belegen, dass Emetin zudem antitumoraktive sowie antivirale Eigenschaften besitzt.<sup>[36-38]</sup> Ein Nachteil der therapeutischen Anwendung dieser Verbindungen sind ihre starken Nebenwirkungen, welche auf ihre ausgeprägte Cytotoxizität zurückzuführen sind. Daher ist die Entwicklung sichererer und zugleich potenter Alternativen von großem Interesse.

Ziel dieser Arbeit war der isostere Ersatz des Methinkohlenstoffs C-2 des ABC-Ringsystems der *Ipecac*- und *Alangium*-Alkaloide durch ein Stickstoffatom mit pyramidaler Geometrie. Die resultierenden Aza-analogen Verbindungen sollten ihren natürlichen Vertretern hinsichtlich ihrer Konformation und der Ladungsverteilung bei physiologischem pH-Wert ähneln.<sup>[87]</sup> Ferner besteht die Möglichkeit, verschiedene DE- bzw. DEF-Ringsysteme mit dem ABC-Fragment **51** durch eine C–N-Bindungsknüpfung miteinander zu verbinden, was die Synthese der Aza-Analoga vereinfacht (Schema 70).



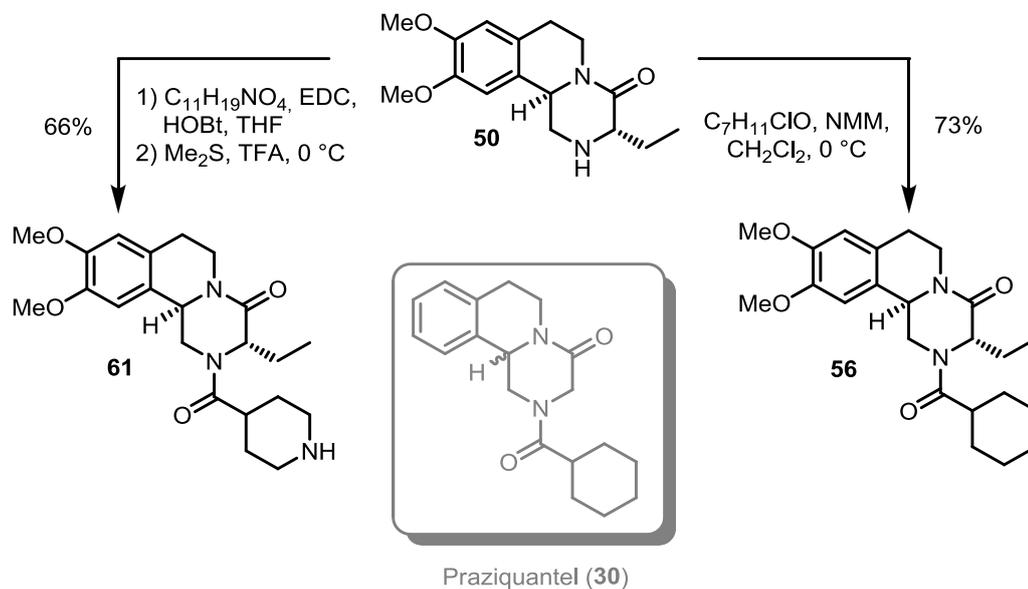
**Schema 70:** Isosterer Ersatz des Methin-Kohlenstoffs durch Stickstoff.

Der zentrale Pyrazinoisochinolinbaustein **51** wurde in einer achtstufigen Synthesesequenz in vollständiger Diastereoselektivität aus (*S*)-(2)-Aminobuttersäure (**41**) dargestellt (Schema 71, siehe auch Kap. 3.1).



**Schema 71:** Darstellung von ABC-Tricyclus **51**.

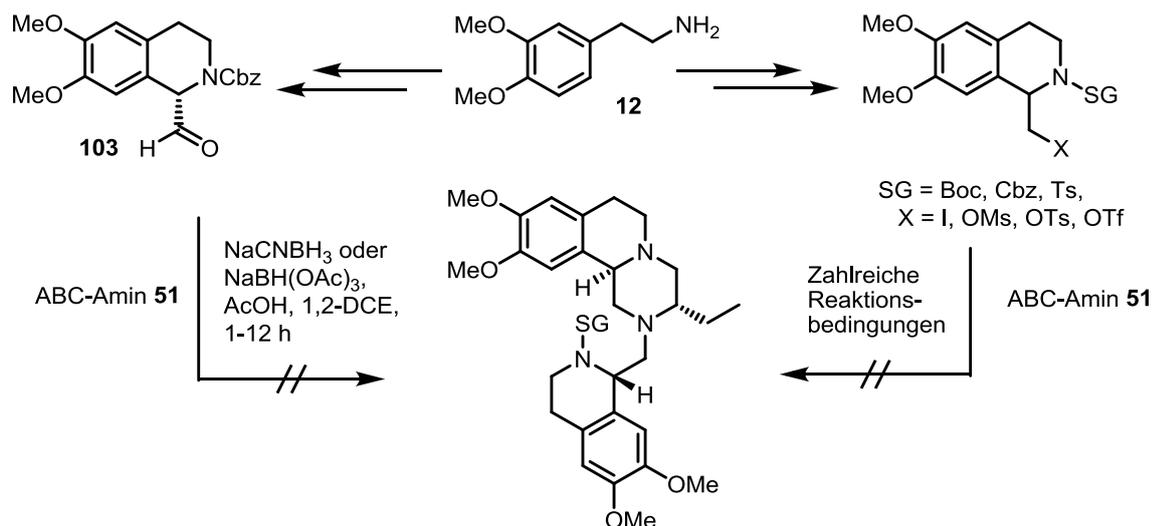
Praziquantel (**30**) ist ein wirksames Anthelminthikum. Da die synthetisierten Aza-Analoga der *Ipecac*- und *Alangium* Alkaloide eine ähnliche Teilstruktur beinhalten, könnten ausgehend von Piperazinon **50** erhaltene Praziquantel-Analoga ebenfalls biologische Wirkung gegen *T. brucei* aufweisen.



**Schema 72:** Darstellung der Praziquantel-Analoga **56** und **61**.

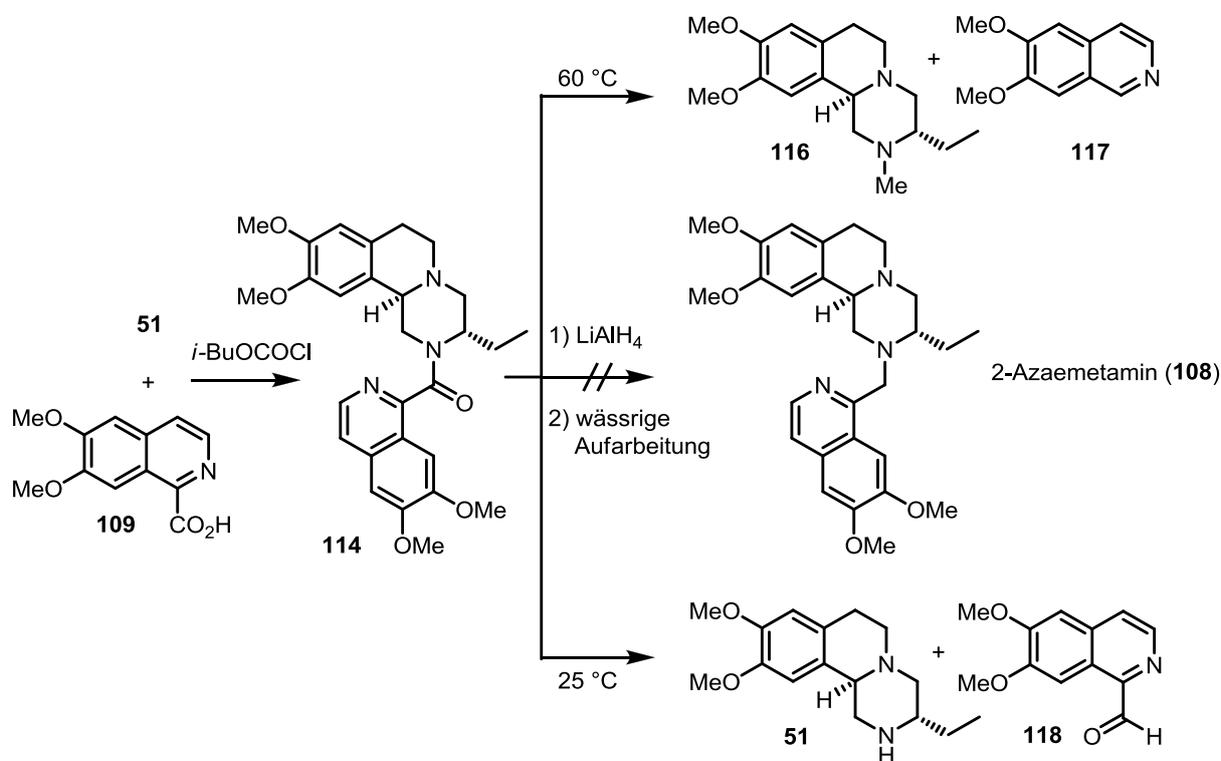
Das erhaltene wasserunlösliche Analogon **56** zeigte jedoch keine biologische Aktivität gegen *Trypanosoma brucei*. Um auszuschließen, daß die schlechte Löslichkeit für die fehlende Wirkung verantwortlich ist, wurde das wasserlösliche Mimetikum **61** dargestellt (Schema 72, siehe Kap. 3.2).<sup>[102]</sup> Dieses Analogon zeigte jedoch ebenfalls keinerlei biologische Aktivität gegen *T. brucei* (siehe auch Kap. 3.12.1).

Die Synthese der verschieden substituierten DE-Ringsysteme erfolgte ausgehend von Homoveratrylamin (**12**). Zahlreiche Versuche zur Verknüpfung von **51** mit einem geeigneten DE-Ringsystem über N-Alkylierung oder reduktive Aminierung verliefen ohne Erfolg (Schema 73, siehe auch Kap. 3.3.2).



**Schema 73:** Versuche zur Verknüpfung von Nord- und Südhalfte über N-Alkylierung und reduktive Aminierung.

Die Verknüpfung des ungesättigten DE-Bausteins **109** mit Tricyclus **51** gelang hingegen über ein gemischtes Anhydrid (Kap. 3.3.1).

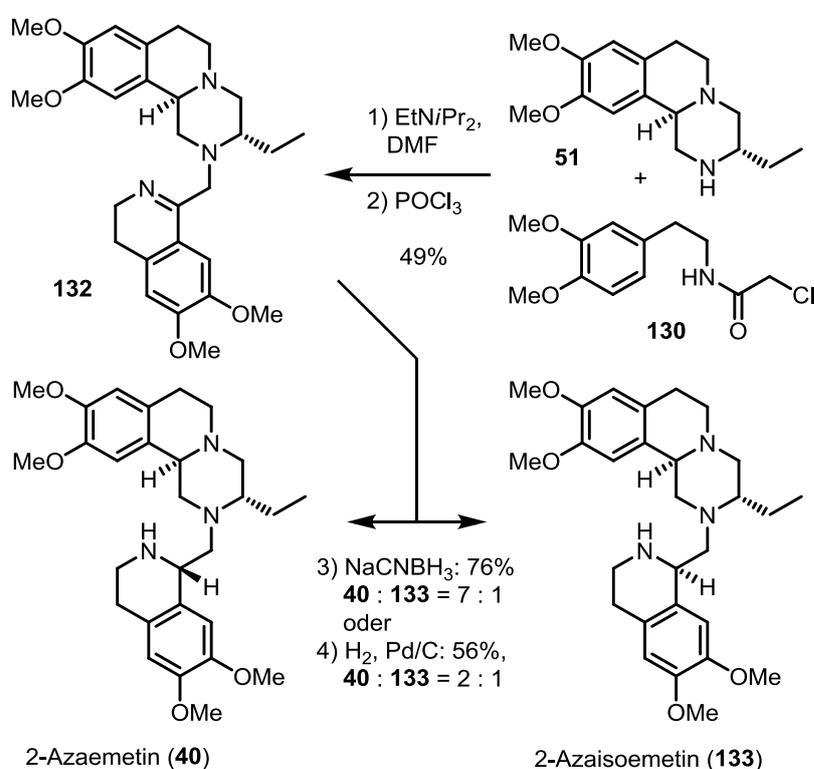


**Schema 74:** Verknüpfung und anschließende Spaltung beider Ringsysteme.

Versuche zur Reduktion der Amidfunktion des Kondensationsproduktes **114** zum 2-Azaemetamin (**108**) führten unter den gewählten Reaktionsbedingungen und unter Verwendung verschiedener Reduktionsmittel zur Spaltung beider Ringsysteme (Schema 74, siehe auch Kap. 3.4.1).

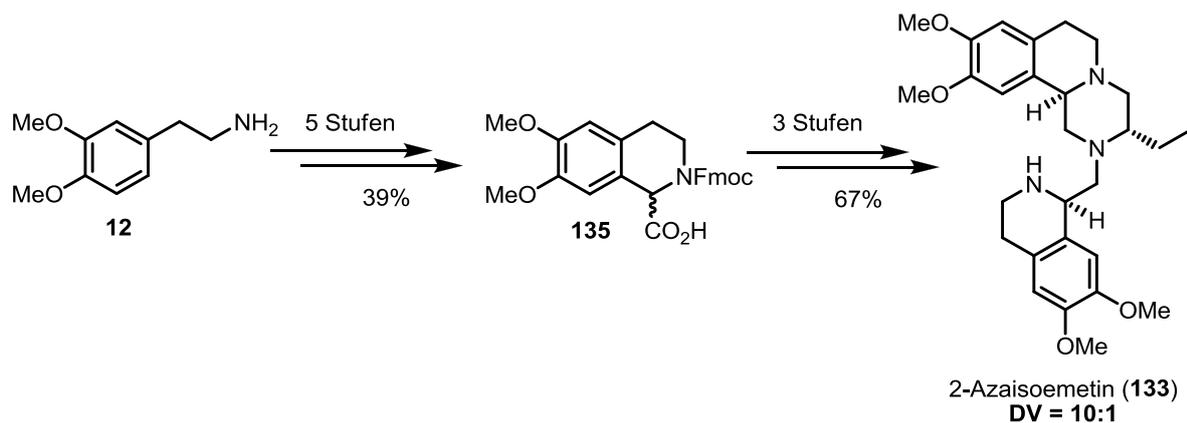
Die Darstellung von Dihydroisochinolin **132** erfolgte schließlich durch N-Alkylierung von Tricyclus **51** mit *N*-(Chloracetyl)homoveratrylamin (**130**) und anschließendem *Bischler-Napieralski*-Ringschluss.<sup>[108]</sup>

Nach katalytischer Druckhydrierung und nach Reduktion von Imin **132** wurden 2-Azaemetin (**40**) und 2-Azaisoemetin (**133**) in unterschiedlichen Diastereoselektivitäten erhalten. (Schema 75, siehe auch Kap. 3.6).



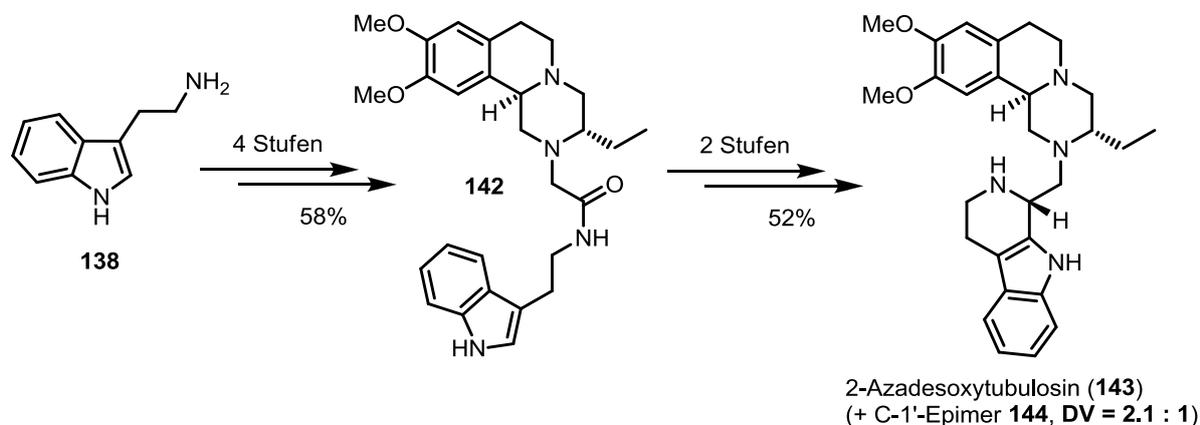
**Schema 75:** Darstellung von 2-Azaemetin (**40**).

In einer alternativen Syntheseroute, die sich wie beim 2-Azaemetamin (**108**) einer Amidbildung zur Verknüpfung von Nord- und Südhälfte bediente, wurde 2-Azaisoemetin (**133**) mit hoher Selektivität erhalten (Schema 76, siehe Kap. 3.7). Offenbar kam es in einer der vorangehenden Syntheseschritte zur Epimerisierung am C-1'-Zentrum.



**Schema 76:** Synthese von 2-Azaisoemetin (133).

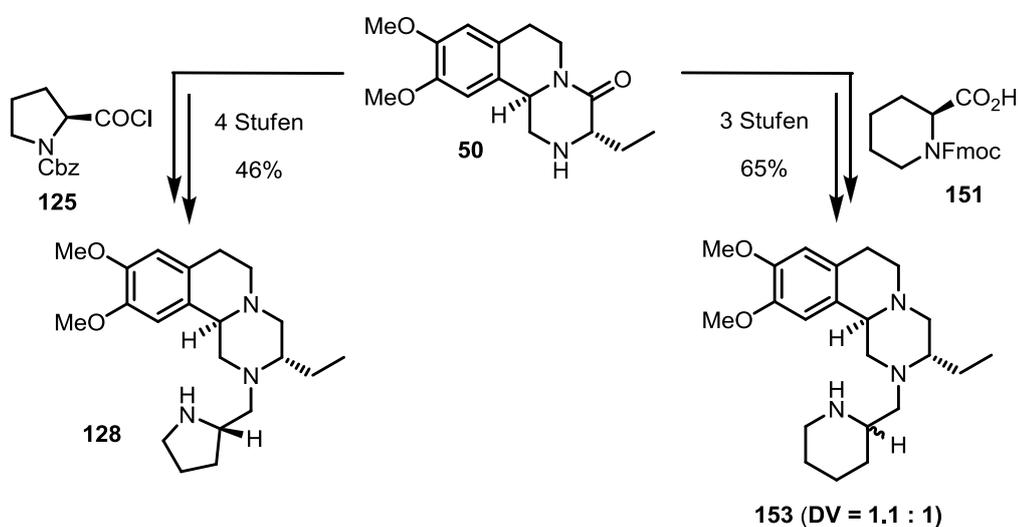
2-Azadesoxytubulosin (143) und sein C-1'-Epimer 2-Azadesoxyisotubulosin (144) konnten durch *Bischler-Napieralski*-Cyclisierung von 142 und anschließender Reduktion des resultierenden Dihydrocarbolins dargestellt werden (Schema 77, siehe auch Kap. 3.8).<sup>[62, 73]</sup>



**Schema 77:** Darstellung von 2-Azadesoxytubulosin (143).

Nach der Trennung der Diastereomerenpaare 40/133 und 143/144 mittels HPLC wurden die erhaltenen Reinsubstanzen hinsichtlich ihrer biologischen Wirkung gegen *T. brucei* untersucht. Während 2-Azaemetin (40) und 2-Azadesoxytubulosin (143) im Vergleich zu Emetin (1) geringere biologische Wirkung aufweisen, zeigten sie eine höhere Aktivität als ihre C-1'-Epimere 133 und 144. Ähnliche Verhältnisse zeigten auch die Resultate der Cytotoxizitätsstudien (siehe Kap. 3.12). Verglichen mit Emetin (1) zeigte 2-Azaemetin (40) *in vitro* ein höheres Wirkungs/Toxizitäts-Verhältnis.

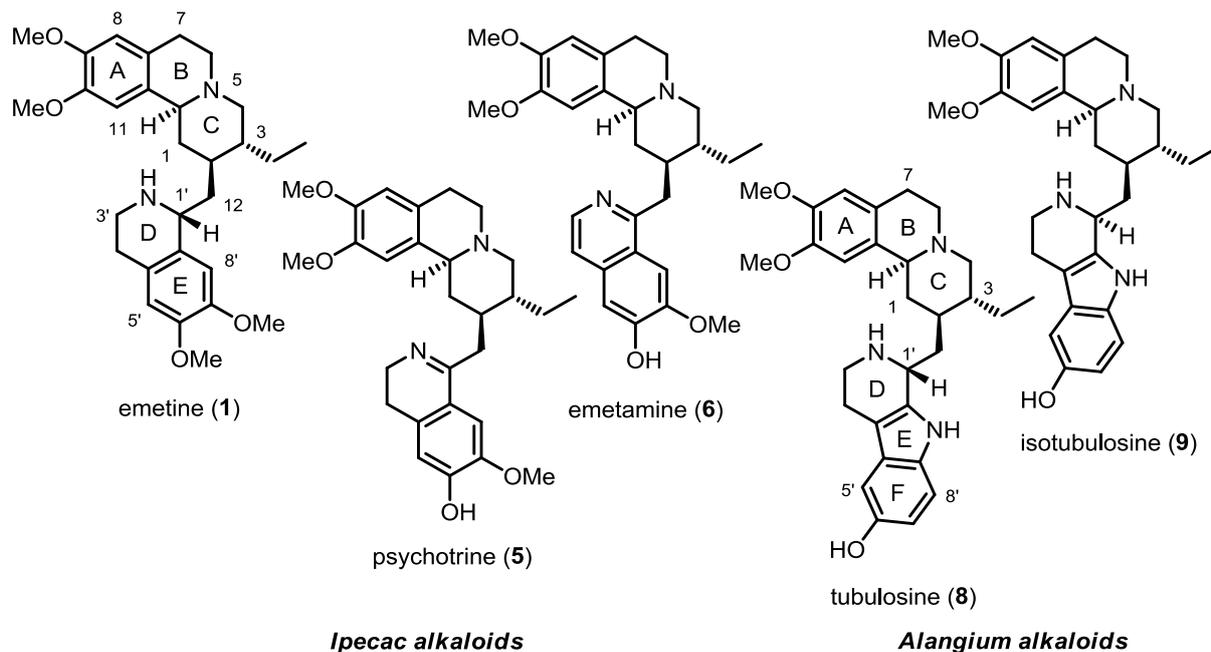
Um die Bedeutung der Südhälfte der Verbindung für ihre Bioaktivität zu untersuchen, wurden die Modellverbindungen **128** und **153** hergestellt (Schema 78, siehe auch Kap. 3.5 und 3.10). Nach Epimerisierung des eingeführten Stereozentrums von **153** wurde eine annähernd äquimolare Mischung von C-1'-Epimeren erhalten. Da das Epimerengemisch auch bei hohen Konzentrationen weder Aktivität gegen *T. brucei* zeigte, noch cytotoxisch war, ist zu vermuten, dass der E-Ring der *Ipecac*-Alkaloide bzw. der EF-Ring der *Alangium*-Alkaloide eine wichtige Rolle für die Wirkung der natürlichen Alkaloide spielt.<sup>[34, 35]</sup> Die ausgehend von L-Prolin dargestellte Modellverbindung **128** wies ebenfalls keinerlei biologische Aktivität gegen *T. brucei* auf.



**Schema 78:** Synthese der Modellverbindungen **128** und **153**.

## Summary

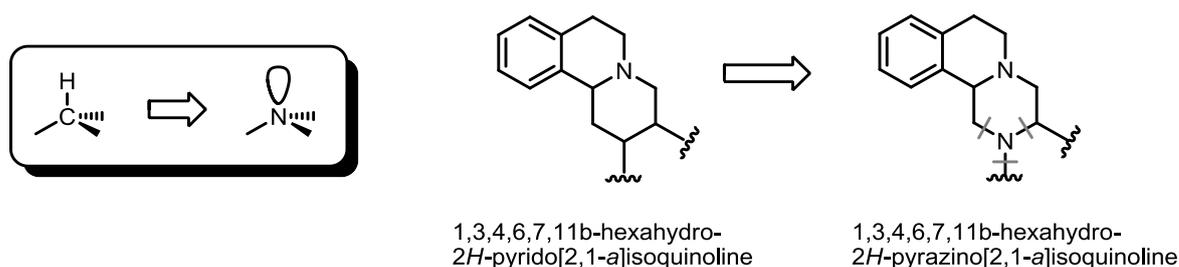
Some polycyclic alkaloids which have been isolated from the roots of *Cephaelis ipecacuanha* and *Alangium lamarckii* have been shown to inhibit the protein biosynthesis of the eukaryotic ribosome.<sup>[15, 19]</sup> Their skeleton consists of an invariable tricyclic northern part, which is linked to either a bi- or tricyclic southern unit by a methylene bridge (Figure 29).



**Figure 29:** Structures of some *Cephaelis ipecacuanha* and *Alangium lamarckii* alkaloids.

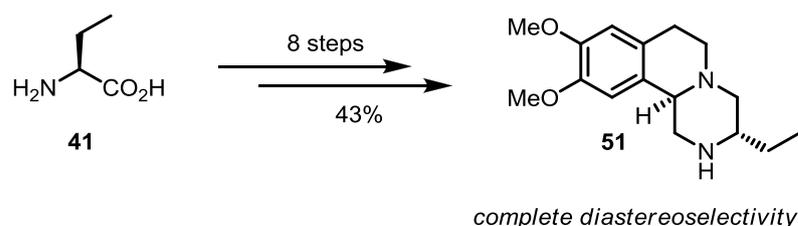
Due to its biological activity, emetine (**1**) has already been applied for the treatment of protozoal infections such as amoebiasis, trypanosomiasis as well as bilharziasis.<sup>[6, 33]</sup> Furthermore, emetine has recently proved to exhibit anti-cancer and antiviral properties.<sup>[36-38]</sup> Unfortunately, emetine produces severe side effects due to its acute cytotoxicity which creates a need for safer alternatives.

The replacement of the methine carbon C-2 by a pyramidal nitrogen atom should result in aza-analogs which resemble their natural counterparts with respect to their overall conformation and the charge distribution at physiological pH.<sup>[87]</sup> Moreover, the 2-aza-analogs can be prepared by coupling different DE- or DEF-ring systems to the ABC-ring building block **51** in a C–N-bond formation which simplifies the synthesis and may result in analogs with favorable properties (Scheme 79).



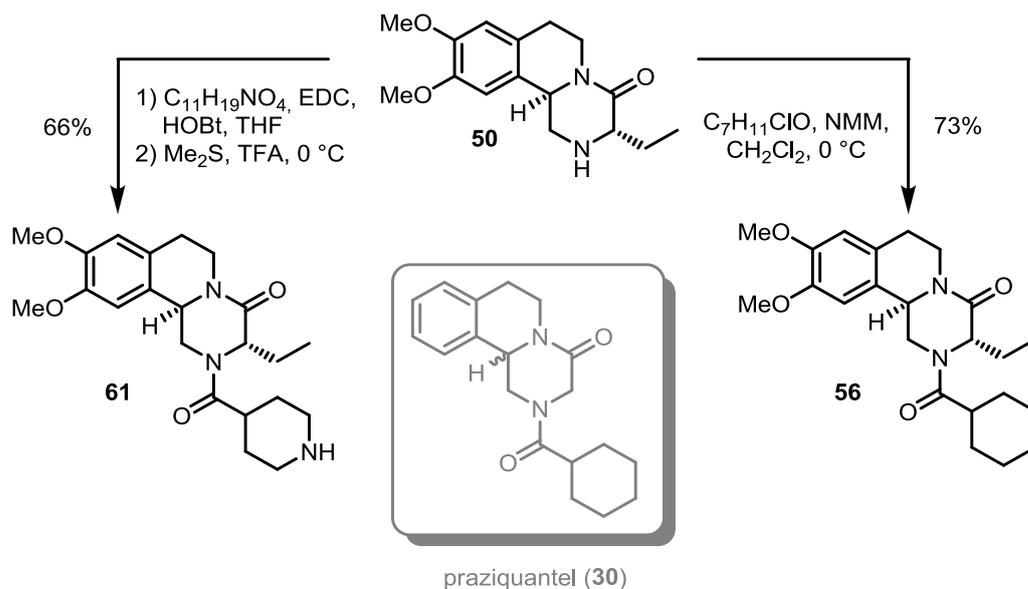
**Scheme 79:** Isosteric replacement of the methine carbon C-2 by a nitrogen atom.

The synthesis of the crucial pyrazinoisoquinoline building block **51** was accomplished in eight steps and complete diastereoselectivity from (*S*)-2-aminobutyric acid (**41**) (Scheme 80, see also chapter 3.1).



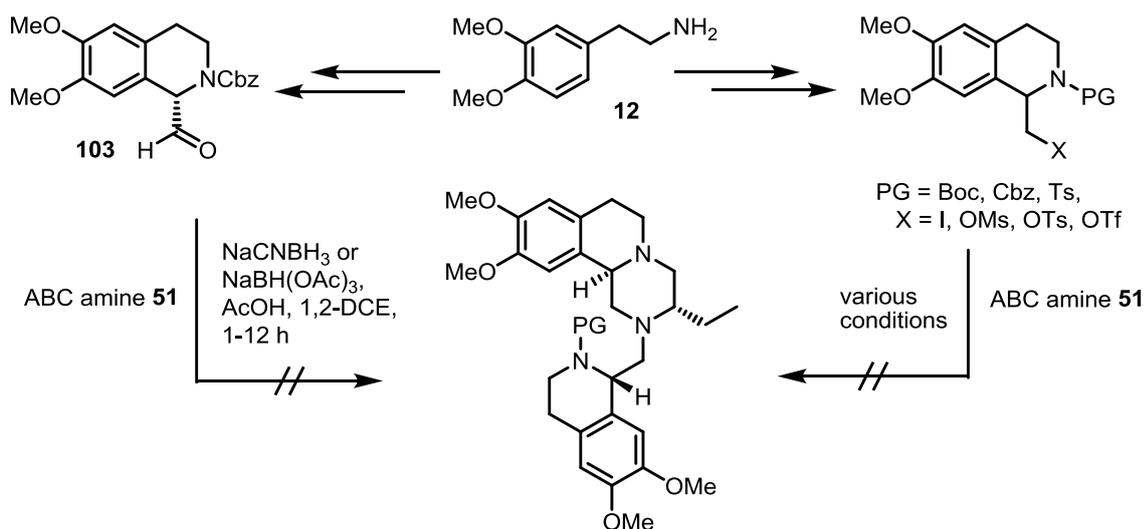
**Scheme 80:** Synthesis of ABC building block **51**.

Praziquantel (**30**) is an efficient anthelmintic compound. Its structure partially resembles the synthesized aza-analogs of the *Ipecac-* and *Alangium* alkaloids. Thus, praziquantel analogs derived from piperazinone **50** might provide biological activity against *T. brucei*.



**Scheme 81:** Preparation of the praziquantel analogs **56** and **61**.

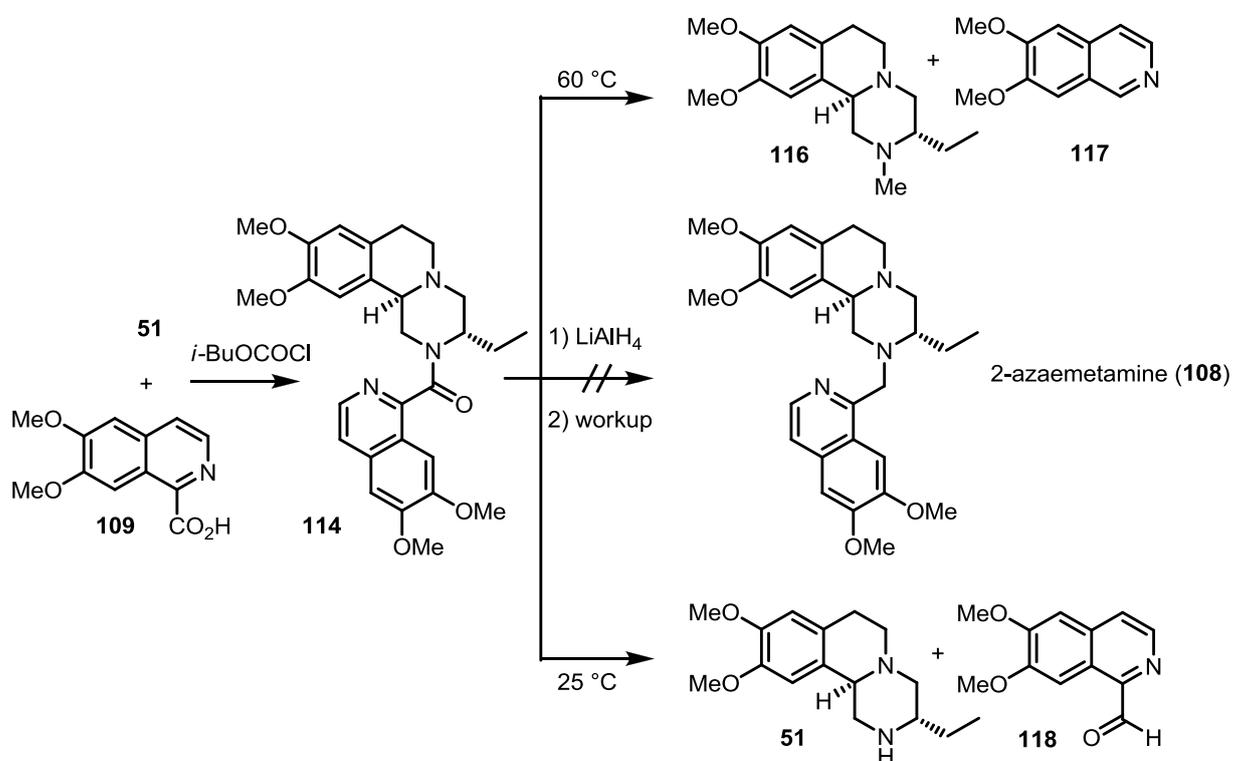
The synthesized analog **56** was found to be insoluble in water and exhibited no biological activity against *Trypanosoma brucei*. To ascertain whether or not the lack of activity was due to its insolubility, the water soluble mimetic **61** was prepared.<sup>[102]</sup> However, this mimetic also was devoid of biological activity (Scheme 81, see also chapter 3.2 and 3.12.1).



**Scheme 82:** Attempted elongation using N-alkylation and reductive amination.

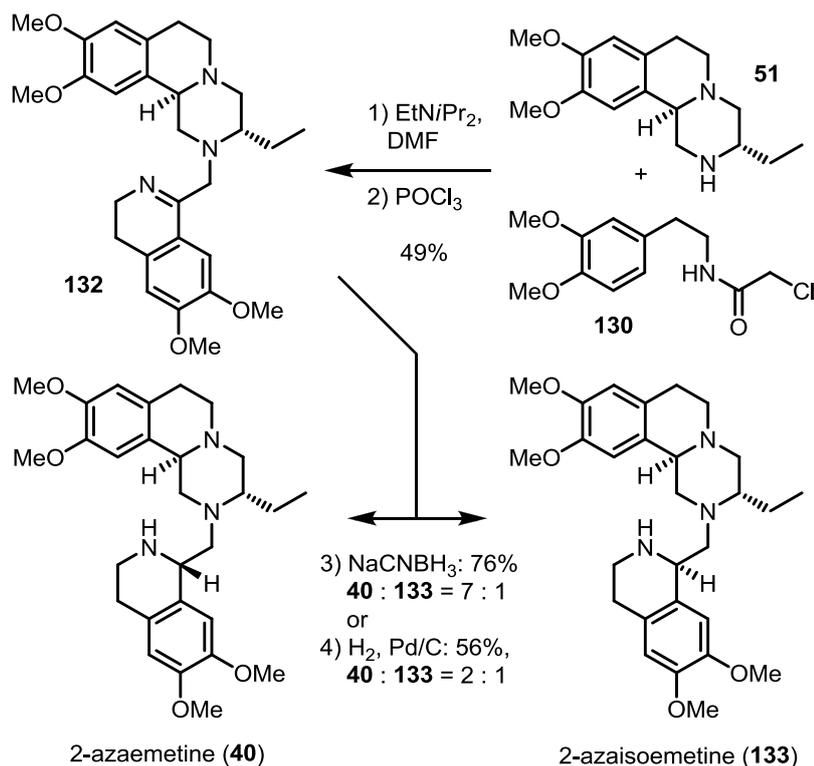
The synthesis of the various substituted DE-ring systems started from homoveratrylamine (**12**) (Scheme 82). Unfortunately, all attempts to couple pyrazinoisoquinoline **51** to a suitable DE- ring system via N-alkylation or reductive amination remained unsuccessful (see also chapter 3.3.2).

The first successful coupling of the ABC- and DE-ring systems was achieved by activation of carboxylic acid **109** as the mixed anhydride with isobutyl chloroformate (see also chapter 3.3.1). Attempts to reduce the resulting amide **114** to 2-azaemetamine (**108**) under various conditions resulted in the cleavage of both ring systems (Scheme 83, see also chapter 3.4.1).



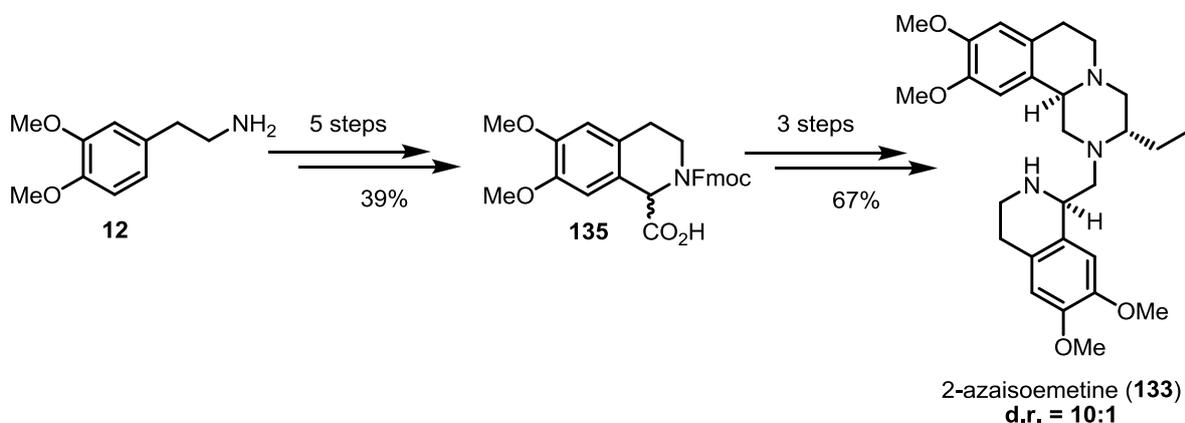
**Scheme 83:** Coupling of the ABC- and the DE-ring systems and subsequent cleavage.

The preparation of the desired dihydroisoquinoline **132** was achieved by N-alkylation of tricycle **51** with *N*-chloroacetyl homoveratrylamine (**130**) followed by a *Bischler-Napieralski* cyclization.<sup>[108]</sup> After catalytic hydrogenation or hydride reduction of imine **132**, 2-azaemetamine (**40**) and its C-1'-epimer 2-azaisoemetamine (**133**) were obtained with varying diastereoselectivities (Scheme 84, see also chapter 3.6).



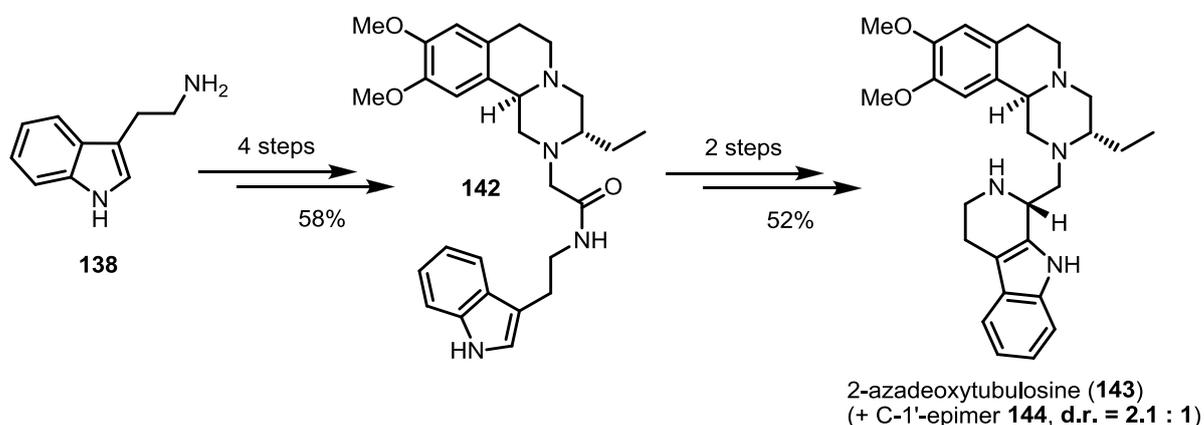
**Scheme 84:** Synthesis of 2-azaemetine (**40**).

In an alternative synthetic route, the formation of an amide was used to link the tricyclic northern part to the southern unit, yielding 2-azaisoemetine (**133**) in high diastereoselectivity. Apparently, the configurationally labile stereocenter C-1' appeared to have epimerized to the thermodynamically favored form during the last steps (Scheme 85, see also chapter 3.7).



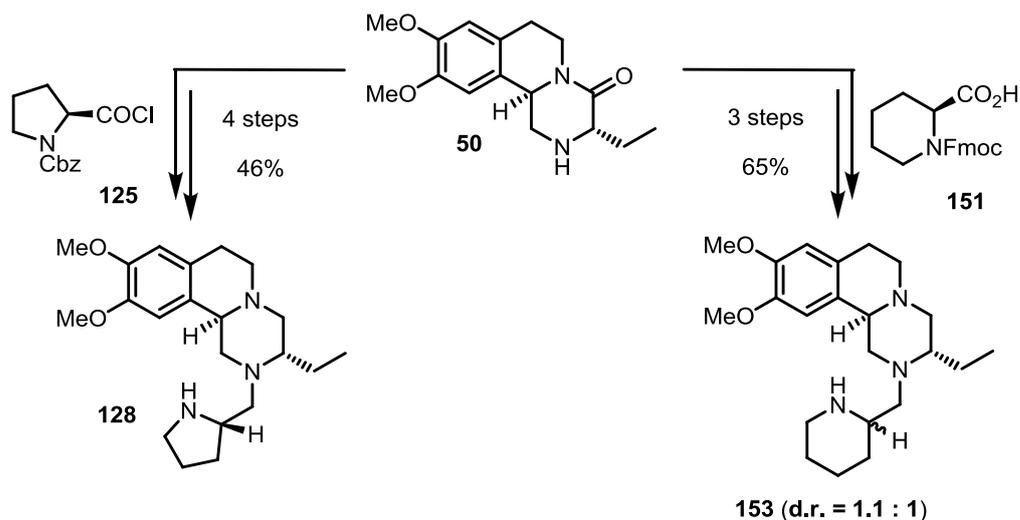
**Scheme 85:** Preparation of 2-azaisoemetine (**133**).

The preparation of 2-azadeoxytubulosine (**143**) and its C-1'-epimer 2-azadeoxyisotubulosine (**144**) was achieved by *Bischler-Napieralski*-cyclization of **142** and subsequent reduction of the resulting dihydrocarboline (Scheme 86, see also chapter 3.8).<sup>[62, 73]</sup>



**Scheme 86:** Synthesis of 2-azadeoxytubulosine (**143**).

After separation of the diastereomeric pairs **40/133** and **143/144** by preparative HPLC, the pure compounds were evaluated according to their antiprotozoal activity against *Trypanosoma brucei* (M. Brecht, K. Weitzel, Prof. H. U. Göringer, TU Darmstadt). While 2-azaemetine (**40**) and 2-azadeoxytubulosine (**143**) were less potent than emetine (**1**) in the *T. brucei* assay, they were more active than their C-1'-epimers **133** and **144**. The same trend was observed for the cytotoxicity. Nevertheless, compared to emetine (**1**), 2-azaemetine (**40**) exhibits an improved potency/toxicity ratio (see also chapter 3.12). To investigate the role of the southern unit of the synthesized 2-aza-analogs for their bioactivity, two truncated model compounds **128** and **153** were prepared (Scheme 87).



**Scheme 87:** Preparation of two truncated model compounds **128** and **153**.

Again, epimerization of the newly introduced stereocenter was observed which led to a nearly equimolar mixture of C-1'-epimers. Even at high concentrations, the diastereomeric mixture of **153** was neither active against trypanosomes nor cytotoxic. Thus, it can be assumed that the E-ring of the *ipecac* alkaloids and the EF-ring system of the *alangium* alkaloids play an important role in binding to the target.<sup>[34, 35]</sup> Likewise, the proline-based model compound **128** was inactive against *T. brucei* (see also chapter 3.5 and 3.10).

## 5 Experimenteller Teil

### 5.1 Allgemeine Arbeitstechniken und Messgeräte

#### 5.1.1 Lösungsmittel und Chemikalien

Ethylacetat und Dichlormethan wurden über Calciumhydrid, Cyclohexan und Petrolether über Phosphorpentoxid getrocknet und anschließend destilliert. Absolutes Tetrahydrofuran und absolutes Benzol wurden über einer Kalium-Natrium-Mischung oder nur über Natrium in Anwesenheit von Benzophenon als Indikator unter Argon mehrere Stunden bis zur Blaufärbung zum Rückfluss erhitzt und dann destilliert. Absolutes Acetonitril, sowie Aceton wurden über Phosphorpentoxid getrocknet, zum Sieden erhitzt und anschließend destilliert und über Molekularsieb aufbewahrt. Toluol wurde ebenfalls über Natrium getrocknet. Triethylamin wurde über KOH-Plätzchen mehrere Stunden zum Sieden erhitzt und dann destilliert.<sup>[190]</sup> Alle weiteren Chemikalien wurden, falls nicht anders vermerkt, ohne vorhergehende Reinigung eingesetzt.

#### 5.1.2 Chromatographie

Für analytische Zwecke wurden DC-Fertigfolien (Kieselgel 60 F<sub>254</sub>) oder DC-Glasplatten (Kieselgel 60 F<sub>254</sub>) der Firma Merck KGaA verwendet. Die Laufmittelgemische sind als Verhältnisse der zusammengegebenen Volumina (v/v) angegeben. Die Detektion erfolgte zunächst durch UV-Licht ( $\lambda = 254 \text{ nm}$ ), anschließend mittels folgender Anfärbereagenzien:

- „Kaliumpermanganat-Lösung“: Lösung von 0.5 g Kaliumpermanganat und 3 g Natriumcarbonat in 100 mL Wasser
- „Ninhydrin-Lösung“: Lösung von 0.3 g Ninhydrin in 3 mL Essigsäure und 100 mL *n*-Butanol
- „Seebach-Reagenz“: Lösung von 2.5 g Molybdätophosphorsäure und 1 g Cer-(IV)-sulfat in 6 mL konz. Schwefelsäure und 94 mL Wasser.<sup>[191]</sup>

- „Aldehyd-Anfärbereagenz“: 1 g 2,4-Dinitro-phenylhydrazin in einer Mischung von 25 mL Ethanol (ketonfrei), 8 mL Wasser und 5 mL Schwefelsäure.

Nach Eintauchen der DC-Platten in die entsprechenden Lösungen wurde durch Erhitzen mit einem Heißluftfön entwickelt.

- „Iodkammer“: Verschlossenes Gefäß gefüllt mit ca. 1 cm Kieselgel und elementarem Iod, so dass eine Sättigung der Kammer mit Ioddämpfen gewährleistet war.

Für die unter Stickstoffdruck durchgeführten Säulenchromatographien wurde Kieselgel (32 – 63  $\mu\text{m}$  Korngröße) der Firma ICN Biomedicals oder Kieselgel (35 – 70  $\mu\text{m}$  Korngröße) der Firma Acros eingesetzt.

### 5.1.3 HPLC-Chromatographie

- Die Konzentrationen der zu untersuchenden Substanzen betrug in der Regel 1 mg/mL. Chirale analytische HPLC wurde an der Johannes Gutenberg-Universität Mainz mit einer Merck Hitachi L-6200 Pumpe und einem Merck Hitachi L-4200 UV-VIS-Detektor und Lösungsmittelgemischen aus *n*-Hexan, Methanol und Isopropanol durchgeführt. Die Detektion erfolgte bei einer Wellenlänge von  $\lambda = 214$  nm. Es wurde eine Säule der Firma Chiral Technologies Europe (Chiralpak<sup>®</sup> AD-H, 5  $\mu\text{m}$ , Amylosetris(3,5-dimethylphenylcarbamate 250  $\times$  4.6 mm). Analytische RP-HPLC wurde an der Universität Hamburg mit Hilfe einer Knauer Smartline S 1000 Niederdruckgradientenpumpe, sowie einem Diodenarraydetektor S 2600 durchgeführt. Als Eluens dienen Acetonitril/Wasser bzw. Natriumphosphatpufferlösungen unterschiedlicher Konzentration. Es wurde eine Säule der Firma Macherey-Nagel (EC 250/4.6 Nucleosil 100-5 C18) verwendet und die Detektion erfolgte bei einer Wellenlänge von  $\lambda = 220$  nm. Präparative RP-HPLC wurde mit einer Hochdruck-gradientenpumpe K 1800 und einem Diodenarraydetektor S 2600 der Firma Knauer durchgeführt. Als Säule diente eine VP 250/40 Nucleosil 100-10 C18 der Firma Macherey-Nagel.

#### 5.1.4 Mikrowellenunterstützte Reaktionen

Reaktionen, welche mittels Mikrowellenstrahlung erhitzt wurden, wurden in einer Discover Monomode-Mikrowelle der Firma CEM durchgeführt. Zur Reaktionsführung wurden spezielle Mikrowellenreaktionsgefäße (15 mL, Außendurchmesser: 1.5 cm, Länge: 9 cm) mit druckbeständigem Septum verwendet. Temperatur und Druck wurden vom Gerät durch externe Infrarot-Messung am Gefäßboden bzw. durch einen Piezo-Drucksensor am abgedichteten Druckbehälter kontrolliert. Reaktionsspezifische Parameter wie Temperatur, Leistung, Druck und jeweilige Bestrahlungszeit sind zum jeweils durchgeführten Experiment angegeben.

#### 5.1.5 Schmelzpunkte

Die Messung der Schmelzpunkte erfolgte an einer Schmelzpunktbestimmungsapparatur nach Dr. Tottoli der Firma Büchi. Alle Schmelzpunkte sind unkorrigiert.

#### 5.1.6 NMR-Spektroskopie

NMR-Spektren wurden an folgenden Geräten gemessen:

- Bruker AC 300 (300 MHz  $^1\text{H}$ -NMR und 75.5 MHz  $^{13}\text{C}$ -NMR; Johannes Gutenberg Universität Mainz)
- Bruker AMX 400 / Avance-II 400 (400 MHz  $^1\text{H}$ -NMR und 100.6 MHz  $^{13}\text{C}$ -NMR; Johannes Gutenberg Universität Mainz)
- Bruker AMX 400 (400 MHz  $^1\text{H}$ -NMR und 100.6 MHz  $^{13}\text{C}$ -NMR, Universität Hamburg)
- Bruker AV 400 (400 MHz  $^1\text{H}$ -NMR und 100.6 MHz  $^{13}\text{C}$ -NMR, Universität Hamburg)
- Bruker DRX 500 (500 MHz  $^1\text{H}$ -NMR und 125.8 MHz  $^{13}\text{C}$ -NMR, Universität Hamburg)

2D-Spektren wurden entweder am Bruker AMX 400, am Bruker AV 400 oder am Bruker DRX 500 Spektrometer gemessen.

Die NMR-Signale der Probe wurden auf das entsprechende Lösungsmittelsignal referenziert.<sup>[192]</sup> Die dafür verwendeten Werte sind in folgender Tabelle aufgeführt. In Klammern ist die Multiplizität des Signals wiedergegeben. Die Kopplungskonstanten verbreiteter Signale wurden teilweise durch Gauß-Multiplikation als Apodisierungsfunktion ausgewertet.

**Tabelle 14:** Verwendete chemische Verschiebungen für das Signal nichtdeuterierten Lösungsmittels

Lösungsmittel	$\delta_{\text{H}}$ [ppm]	$\delta_{\text{C}}$ [ppm]
Chloroform- $d_1$	7.26 (s)	77.16 (t)
DMSO- $d_6$	2.50 (quin)	39.52 (sept)
Acetonitril- $d_6$	1.94 (quin)	1.32 (sept)

Zur Auswertung der Spektren wurde die NMR-Software MestRe-C bzw. MestReNova der Firma Mestrelab Research<sup>®</sup> verwendet.

### 5.1.7 Massenspektroskopie

- FD-Massenspektren wurden mit einem Finnigan MAT-95 an der Universität Mainz aufgenommen.
- ESI-Massenspektren wurden mit dem Navigator 1 ESI-Massenspektrometer (Fa. Thermo Quest) an der Universität Mainz in der Regel mit einer Cone Voltage von 25 V und einem  $\text{N}_2$ -Strom von 300 L/h gemessen. Zur Probeninjektion wurde ein Basic-Marathon Autosampler (Fa. Spark) mit einer 20  $\mu\text{L}$  Probenschleife (Probenkonzentration 0.1 mg/mL in Acetonitril) und einem HPLC-Pumpensystem (Fa. Knauer) mit einem nachgeschalteten Flußteiler (Splitverhältnis 10:1) verwendet.

- Hochaufgelöste ESI-Massenspektren (ESI-HRMS) wurden auf einem Waters Q-ToF-Ultima 3-Instrument mit Lockspray-Interface an der Universität Mainz aufgenommen. Die Proben wurden in Acetonitril gelöst ( $c \sim 0.01$  g/L). Als externer Standard wurde Leucin-Enkephalin ( $1 \text{ ng}/\mu\text{L}$  in  $\text{H}_2\text{O}/\text{Acetonitril}$  50:50 vol%) eingesetzt. Die Referenzmasse betrug somit  $[\text{M}+\text{H}]^+$ :  $m/z = 556.2771$ .
- FAB-Massenspektren wurden an der Universität Hamburg an einem VG70S – Gerät (Xe-FAB Ionisierung) aufgenommen. Als interner Standard wurde *m*-Nitrobenzylalkohol (*m*-NBA) zugesetzt. Für hochaufgelöste Massenspektren (FAB-HRMS) wurde PEG 300 oder 600 verwendet.
- EI-Massenspektren wurden an der Universität Hamburg an einem MS MAT 311A der Firma Varian MAT gemessen.

Bei den Massenspektren ist der angegebene Wert für  $m/z$  derjenige des intensitätsstärksten Signals des Isotopenmusters.

### 5.1.8 Elementaranalyse

Elementaranalysen wurden im Labor für Mikroanalyse des Instituts für Organische Chemie der Johannes Gutenberg-Universität Mainz an einem Vario Micro Cube (Fa. Elementar) durchgeführt. An der Universität Hamburg wurden die Proben mit einem Elementaranalysator CHN-O-Rapid (Fa. Heraeus) gemessen.

### 5.1.9 IR-Spektroskopie

An der Universität Mainz wurden die IR-Spektren an einem FT-IR-Spektrometer 1760X (He-Ne-Laser, 633 nm) der Firma Perkin Elmer aufgenommen. Zur Messung wurden ölige, harzige und flüssige Substanzen als Film auf NaCl-Platten aufgetragen. Von festen Proben wurde ein Pressling aus wasserfreiem Kaliumbromid und der Substanz angefertigt und dementsprechend die Messung durchgeführt.

Die Aufnahme von IR-Spektren an der Universität Hamburg erfolgte an einem FT-IR-Spektrometer ALPHA-P der Firma Bruker. Die Spektren wurden mit der

Software Opus 6.5 ausgewertet. Eine Probenpräparation war aufgrund der eingebauten Diamant-ATR-Einheit nicht notwendig.

Bei der Auflistung der Banden wurden jeweils nur die 10 bis 15 stärksten Banden des Spektrums angegeben.

#### 5.1.10 Drehwerte

Zur Bestimmung der spezifischen Drehwerte wurde an der Universität Mainz ein *Perkin-Elmer* Polarimeter 241 verwendet. Es wurde bei den Wellenlängen  $\lambda = 546$  nm und  $\lambda = 578$  nm mit einer Quecksilberdampfampe gemessen und entsprechend der *Drude*-Gleichung auf die Wellenlänge der Natrium-D-Linie extrapoliert ( $\lambda = 589$  nm). Die Messtemperatur, die verwendeten Lösungsmittel und Konzentrationen (g/ 100 mL, Lösungsmittel) sind bei den einzelnen Verbindungen vermerkt. Auf die Angabe der Einheit des spezifischen Drehwertes (deg mL / g dm) wird im Folgenden verzichtet. An der Universität Hamburg erfolgte die Bestimmung der Drehwerte an einem Kruss P800-Polarimeter bei einer Wellenlänge von  $\lambda = 589$  nm.

#### 5.1.11 Kristallstrukturanalyse

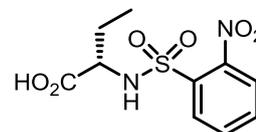
Kristallstrukturanalysen wurden an der Johannes Gutenberg-Universität Mainz von Herrn Dr. Dieter Schollmeyer durchgeführt. Es wurde ein Diffraktometer des Typs Turbo-CAD4-Enraf-Nonius mit Cu-K $_{\alpha}$ -Strahlung mit Graphitmonochromator verwendet. An der Universität Hamburg wurden die Analysen von Frau Isabelle Nevoigt unter Verwendung eines Bruker SMART APEX CCD Diffraktometers durchgeführt. Als Strahlungsquelle für die Messung der Halbwertsbreite der Röntgenreflexe diente eine Molybdänanode. Die Wellenlänge der charakteristischen Strahlung betrug  $K_{\alpha} = 0.71073$  Å. Die Messungen erfolgten bei 100 K mit einem Oxford Cryosystem (700 series Cryostream Cooler).

## 5.2 Versuchsvorschriften zur Synthese des ABC-Ringsystems

### (S)-2-(2-Nitrobenzolsulfonylamino)buttersäure (**43**)

(S)-2-Aminobuttersäure-Hydrochlorid (**41**) (500 mg, 3.58 mmol)

wird gemeinsam mit Natriumhydroxid (427 mg, 10.68 mmol, 3.0 Äq.) in destilliertem Wasser (8 mL) gelöst. Unter kräftigem



Rühren wird nach 5 Minuten eine Lösung von 2-Nitrobenzoylsulfonylchlorid (**42**) (867 mg, 3.91 mmol, 1.1 Äq.) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL) innerhalb von 20 Minuten eingetragen. Nach 12 Stunden Rühren bei Raumtemperatur wird die Reaktionsmischung für weitere 3 Stunden zum Rückfluss erhitzt. Anschließend wird die wässrige Phase abgetrennt, mit 7%-iger Schwefelsäure angesäuert (pH = 2) und mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 × 5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden zweimal mit gesättigter NaCl-Lösung (10 mL) gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Produkt i. Vak. vom Lösungsmittel befreit. Das erhaltene gelbe, zähe Öl kristallisiert nach kurzer Zeit in farblosen Nadeln aus.

**Ausbeute:** 740 mg (2.57 mmol, 71%).

M [C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>S]: 288.28 g/mol.

Farblose Nadelkristalle,  $R_f = 0.45$  (Ethylacetat + 1% AcOH).

**Schmp.:** 132 – 133 °C (aus CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 7.90\text{--}7.85$  (m, 1H, H3'), 7.68–7.63 (m, 1H, H6'), 7.56–7.50 (m, 2H, H4', H5'), 6.52 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H, SO<sub>2</sub>NH), 3.78 (dt,  $J_d = 5.1$  Hz,  $J_t = 7.9$  Hz, 1H, NCHCO), 1.73 (mc, 1H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>-a), 1.65 (mc, 1H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>-b), 0.74 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>) ppm.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta = 8.47$  (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H, SO<sub>2</sub>NH), 8.07–8.02 (m, 1H, H3'), 7.95–7.90 (m, 1H, H6'), 7.86–7.80 (m, 2H, H4', H5'), 3.80 (dt,  $J_d = 4.6$  Hz,  $J_t = 7.8$  Hz, 1H, NCHCO), 1.79–1.67 (m, 1H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>-a), 1.67–1.55 (m, 1H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>-b), 0.82 (t, 7.4 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (100.6 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 172.4 (CO), 147.3 (C2'), 133.9 (C4'), 133.4 (C1'), 132.4 (C5'), 129.9 (C6'), 124.1 (C3'), 57.2 (NCHCO), 25.2 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 10.0 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>) ppm.

**IR** (KBr):  $\tilde{\nu} = 3486, 3333, 2932, 1712, 1632, 1535, 1453, 1360, 1169, 1125, 1065, 789, 731$  cm<sup>-1</sup>.

**ESI-MS:**  $m/z$  (%) = 311.1 (100)  $[M+Na]^+$ .

**ESI-HRMS:**  $m/z$  (%) = Ber. für  $[C_{10}H_{12}N_2O_6S+Na]^+$ : 311.0308, gef.: 311.0299.

**Elementaranalyse:** Ber.: 41.66% C; 4.20% H; 9.72% N; 11.12% S.

Gef.: 41.66% C; 4.24% H; 9.78% N; 11.19% S.

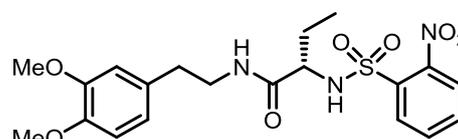
**Drehwert:**  $[\alpha]_D^{22} = -164.6^\circ$ , ( $c = 1$ ,  $CHCl_3$ ).

**(S)-N-[2-(3,4-Dimethoxyphenyl)ethyl]-2-(2-nitrobenzolsulfonylamino)buttersäureamid (44)**

(S)-2-(2-Nitrobenzolsulfonylamino)buttersäure

(43) (2.24 g, 7.77 mmol), Hydroxybenzotriazol-

Monohydrat (HOBt · H<sub>2</sub>O, 1.31 g, 8.55 mmol,



1.1 Äq.) und Homoveratrylamin (12) (1.55 g, 8.55 mmol, 1.1 Äq.) werden in absolutem THF (30 mL) suspendiert. Unter Rühren und Argonatmosphäre gibt man 1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimid-Hydrochlorid<sup>[90]</sup> (EDC · HCl, 1.64 g, 8.55 mmol, 1.1 Äq.) zu und rührt die Reaktionsmischung 5 Stunden bei Raumtemperatur. Das THF wird i. Vak. entfernt, der gelbe, ölige Rückstand zwischen Ethylacetat und 1N Salzsäure (je 100 mL) verteilt, nochmals Ethylacetat (100 mL) zugegeben und die wässrige Phase abgetrennt. Die organische Phase wird je dreimal mit 1N Salzsäure (35 mL) und gesättigter NaHCO<sub>3</sub>-Lösung (35 mL) gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Solvens i. Vak. entfernt. Man erhält ein gelbes, sehr viskoses Öl, welches nach einiger Zeit zu einer glasartigen Masse erstarrt.

**Ausbeute:** 3.31 g (7.33 mmol, 94%).

M  $[C_{20}H_{25}N_3O_7S]$ : 451.49 g/mol.

Gelbes Öl,  $R_f = 0.44$  (Ethylacetat + 3% AcOH), Seebach-Anfärbereagenz.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 8.10$ -8.05 (m, 1H, H6'), 7.89-7.86 (m, 1H, H3'), 7.74 (mc, 2H, H4', H5'), 6.80 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H, H5''), 6.70 (dd,  $J = 10.0, 2.0$ , Hz, 2H, H2'', H6''), 6.40 (br t,  $J = 5.7$  Hz, 1H, NHCO) 3.86 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.85 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.79 (dt,  $J_d = 3.3$  Hz,  $J_t = 7.6$  Hz, 1H, NCHCO), 3.46 (mc, 1H, ArCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-a), 3.36 (dtd,  $J_d = 13.1, 5.6$  Hz,  $J_t = 7.2$  Hz, 1H, ArCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-b), 2.70 (mc, 2H, ArCH<sub>2</sub>), 1.76

(mc, 1H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>a), 1.64 (ddd, *J* = 14.8, 11.1, 3.7 Hz, 1H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>-b), 0.77 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>) ppm.

<sup>13</sup>C-NMR (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 170.2 (CO), 149.3 (C3'), 148.0 (2C, C2', C4''), 134.1 (C4'), 133.5 (C1'), 133.0 (C5'), 131.2 (C1''), 131.0 (2C, C6', C1''), 125.7 (C3''), 120.9 (C6''), 112.1 (C2''), 111.7 (C5''), 59.5 (NCHCO), 56.1 (OCH<sub>3</sub>), 56.0 (OCH<sub>3</sub>), 41.0 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 35.4 (ArCH<sub>2</sub>), 26.3 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 9.6 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>) ppm.

Die Zuordnung der NMR-Signale wurde durch 2D-Experimente am Racemat der Verbindung vorgenommen.<sup>[89]</sup>

**IR** (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3342, 3156, 1665, 1543, 1517, 1467, 1367, 1265, 1236, 1160, 1142, 1027 cm<sup>-1</sup>.

**ESI-MS**: *m/z* (%) = 490.2 (28) [M+K]<sup>+</sup>, 474.2 (100) [M+Na]<sup>+</sup>, 469.2 (21) [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>, 452.2 (97) [M+H]<sup>+</sup>.

**ESI-HRMS**: *m/z* (%) = Ber. für [C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub>S+H]<sup>+</sup>: 452.1491, gef.: 452.1508.

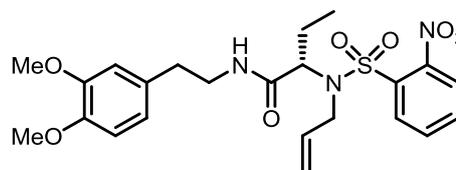
**Elementaranalyse**: Ber.: 53.20% C; 5.58% H; 9.31% N; 7.10% S.

Gef.: 53.07% C; 5.58% H; 9.21% N; 7.23% S.

**Drehwert**:  $[\alpha]_D^{22} = -59.3^\circ$ , (c = 0.5, CHCl<sub>3</sub>).

### (S)-2-[Allyl-(2-nitrobenzolsulfonyl)amino]-N-[2-(3,4-dimethoxyphenyl)ethyl]-buttersäureamid (45)

Nach einer abgewandelten Vorschrift von Albanese et al.<sup>[92]</sup> wird Verbindung **45** wie folgt dargestellt: Sulfonamid **44** (2.91 g, 6,44 mmol)



wird in abs. Acetonitril (30 mL) unter Argon gelöst und nacheinander fein gepulvertes K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.78 g, 12.9 mmol, 2.0 Äq. ), Allylbromid (1.68 mL, 19.3 mmol, 3.0 Äq.) und Benzyltriethylammoniumchlorid (147 mg, 10 mol-%) zugegeben. Die Mischung wird zunächst 2.5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und anschließend auf 50 °C erhitzt, bis das Dünnschichtchromatogramm den vollständigen Umsatz anzeigt (ca. 2 Stunden). Man verteilt die gelbe Reaktionsmischung zwischen Diethylether (30 mL) und Wasser (20 mL), wäscht die organische Phase mit Wasser (15 mL) und extrahiert die vereinigten wässrigen Phasen mit Ethylacetat (3 × 20 mL). Die vereinigten organischen Phasen werden dreimal mit je 15 mL Wasser gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und

das Solvens wird i. Vak. entfernt. Man erhält das Produkt in Form eines zähen gelblichen Öls, das keiner weiteren Aufreinigung bedarf.

**Ausbeute:** 3.02 g (6.14 mmol, 95%)

M [ $C_{23}H_{29}N_3O_7S$ ]: 491.56 g/mol.

Gelbes Öl,  $R_f = 0.35$  (Cyclohexan/Ethylacetat 1:1),  $KMnO_4$ -Anfärbereagens.

**$^1H$ -NMR** (500 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta = 8.03$  (dd,  $J = 7.7, 1.5$  Hz, 1H, H6'), 7.69 (mc, 2H, H4', H5'), 7.61 (dd,  $J = 7.6, 1.5$  Hz, 1H, H3'), 6.81 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H, H5''), 6.73 (m, 2H, H2'', H6''), 6.50 (br t,  $J = 5.5$  Hz, 1H, NHCO), 5.64 (ddt,  $J_t = 6.5, J_d = 17.0, 10.1$  Hz, 1H, =CH-), 5.17 (ddd,  $J = 17.0, 2.5, 1.4$  Hz, 1H, =CH<sub>2</sub>-syn), 5.04 (ddd,  $J = 10.1, 2.5, 1.4$  Hz, 1H, =CH<sub>2</sub>-anti), 4.13 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H, NCHCO), 4.09 (ddt,  $J_d = 16.2, 6.5, J_t = 1.4$  Hz, 1H, All-CH<sub>2</sub>-a), 3.91 (ddt,  $J_d = 16.2, 6.5, J_t = 1.4$  Hz, 1H, All-CH<sub>2</sub>-b), 3.87 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.86 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.44 (pseudo-q,  $J \approx 7$  Hz, 2H, ArCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2.73 (br t,  $J \approx 7$  Hz, 1H, ArCH<sub>2</sub>), 2.01 (d-pseudo-quin,  $J_d = 14.8$  Hz,  $J_{quin} = 7.4$  Hz, 1H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>-a), 1.61 (d-pseudo-quin,  $J_d = 14.8$  Hz,  $J_{quin} = 7.4$  Hz, 1H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>-b), 0.73 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) ppm.

**$^{13}C$ -NMR** (100.6 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta = 169.5$  (CO), 149.2 (C3''), 148.0 (C2'), 147.9 (C4''), 133.9 (2C, Allyl=CH-, C4'), 133.8 (C1'), 131.9 (C5'), 131.6 (C6'), 131.3 (C1''), 124.3 (C3'), 120.9 (C6''), 118.9 (Allyl=CH<sub>2</sub>), 112.1 (C2''), 111.7 (C5''), 61.5 (NCHCO), 56.1 (OCH<sub>3</sub>), 56.0 (OCH<sub>3</sub>), 47.9 (Allyl-CH<sub>2</sub>), 41.1 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 35.2 (ArCH<sub>2</sub>), 22.4 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 10.7 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>) ppm.

Die Zuordnung der NMR-Signale wurde durch 2D-Experimente am Racemat der Verbindung vorgenommen.<sup>[89]</sup>

**IR** (Film auf NaCl):  $\tilde{\nu} = 2937, 1675, 1545, 1516, 1466, 1372, 1263, 1237, 1158, 1028$  cm<sup>-1</sup>.

**ESI-MS:**  $m/z$  (%) = 514.2 (81)  $[M+Na]^+$ , 492.2 (70)  $[M+H]^+$ , 468.3 (100)  $[M - SO_2 + C_3H_5]^+$ , 428.3 (78)  $[M - SO_2 + H]^+$ .

**ESI-HRMS:**  $m/z$  (%) = Ber. für  $[C_{23}H_{29}N_3O_7S+H]^+$ : 492.1804, gef.: 492.1814.

**Elementaranalyse:** Ber.: 56.20% C; 5.95% H; 8.55% N; 6.52% S.

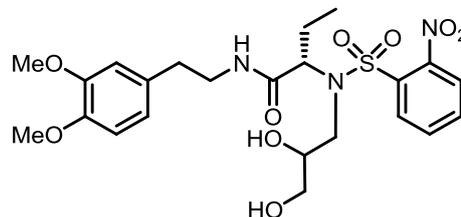
Gef.: 56.31% C; 5.95% H; 8.41% N; 6.34% S.

**Drehwert:**  $[\alpha]_D^{22} = -32.5^\circ$ , ( $c = 0.5, CDCl_3$ ).

**(2'*RS*,2*S*)-2-[2,3-Dihydroxypropyl-(2-nitrobenzolsulfonyl)amino]-*N*-[2-(3,4-dimethoxyphenyl)ethyl]buttersäureamid (46)**

Modifizierte Vorschrift nach Sharpless et al.<sup>[93, 94]</sup>

*N*-Allylsulfonamid **45** (8.80 g, 17.9 mmol) wird unter Schutzatmosphäre in *tert*-Butanol (50 mL) gelöst und unter Rühren zu einer Lösung von fein



gepulvertem  $K_2CO_3$  (7.43 g, 53.7 mmol, 3.0 Äq.) und frisch gemörserstem  $K_3[Fe(CN)_6]$  (13.6 g, 41.2 mmol, 2.3 Äq.) in Wasser (50 mL) gegeben. Die Mischung wird auf 0 °C gekühlt und nacheinander werden Hydrochinidin-1,4-phthalazindiyl-diether ((DHQD)<sub>2</sub>-PHAL, 140 mg, 1 mol-%) und  $K_2OsO_2(OH)_4$  (26.4 mg, 0.4 mol-%) zugegeben. Man rührt bei 0 °C bis das Dünnschichtchromatogramm vollständigen Umsatz anzeigt (12 Stunden). Die Reaktion wird durch Zugabe von festem  $Na_2SO_3$  (9.03 g, 71.6 mmol, 4.0 Äq.) abgebrochen und man rührt 45 Minuten bei Raumtemperatur nach. Anschließend wird die Mischung zwischen Ethylacetat (45 mL) und Wasser (45 mL) verteilt, die wässrige Phase nochmals mit Ethylacetat (20 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit 0.5 N Salzsäure (25 mL), gesättigter NaCl-Lösung (25 mL), ges.  $NaHCO_3$ -Lösung (25 mL) und nochmals mit ges. NaCl-Lösung (20 mL) gewaschen. Nach Trocknen über  $Na_2SO_4$  wird das Solvens i. Vak. entfernt und man erhält das Produkt nach rascher säulenchromatographischen Reinigung an Kieselgel (Eluens Ethylacetat) in Form eines gelben Schaums.

**Ausbeute:** 8.65 g (16.5 mmol, 92%).

M [ $C_{23}H_{31}N_3O_9S$ ]: 525.57 g/mol

Hellgelber Schaum,  $R_f = 0.18$  (Ethylacetat),  $KMnO_4$ -Anfärbereagenz.

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY, TOCSY, NOESY, HSQC, HMBC** (500 MHz,  $CDCl_3$ , liegt als Diastereomerenmisch A und B im Verhältnis 2:1 vor):  $\delta = 8.02$  (ddd,  $J = 5.7, 4.1, 1.7$  Hz, 1H, H6'), 7.73 (mc, 2H, H4', H5'), 7.63 (ddd,  $J = 7.4, 5.7, 1.7$  Hz, 1H, H3'), 6.83 (dd,  $J = 8.0, 3.8$  Hz, 1H, H5''), 6.79-6.73 (m, 2H, H2'', H6''), 6.60 (br t,  $J = 5.1$  Hz, 1H,  $NHCO^A$ ), 6.36 (br t,  $J = 5.6$  Hz, 1H,  $NHCO^B$ ), 4.16 (t,  $J = 7.6$  Hz, 0.5H,  $H\alpha^B$ ), 4.12 (t,  $J = 7.8$  Hz, 1H,  $H\alpha^A$ ), 3.88 (s, 3H,  $OCH_3$ ), 3.87 (s, 3H,  $OCH_3$ ), 3.75 (ddt,  $J_d = 14.9, 3.7$  Hz,  $J_t = 7.4$  Hz, 1H,  $CHOH$ ), 3.69-3.56 (m, 3H,  $NCH_2$ -a,  $HOCH_2$ -a,  $ArCH_2CH_2$ -a), 3.55-3.46 (m, 2H,  $HOCH_2$ -b,  $ArCH_2CH_2$ -b), 3.32 (dd,  $J = 15.6, 3.3$  Hz, 1H,  $NCH_2$ -a<sup>A</sup>), 3.21 (dd,  $J = 15.6, 7.9$  Hz, 1H,  $NCH_2$ -b<sup>B</sup>), 2.80 (t,  $J = 6.4$  Hz, 2H,  $ArCH_2CH_2$ ), 2.47 (br

s, 2H, OH<sup>A</sup>), 2.16 (br s, 2H, OH<sup>B</sup>), 1.99 (mc, 1H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>-a), 1.65 (mc, 1H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>-b) ppm.

<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC (125.8 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 171 (NCO), 149.19 (C3''<sup>B</sup>), 149.18 (C3''<sup>A</sup>), 148.15 (C2'<sup>A</sup>), 148.11 (C2'<sup>B</sup>), 147.91 (C4''<sup>B</sup>), 147.89 (C4''<sup>A</sup>), 134.3 (C4'<sup>A</sup>), 134.2 (C4'<sup>B</sup>), 132.8 (C1'<sup>B</sup>), 132.5 (C1'<sup>A</sup>), 132.1 (C5'<sup>B</sup>), 132.0 (C5'<sup>A</sup>), 131.5 (C6'<sup>A</sup>), 131.3 (C6'<sup>B</sup>), 131.1 (C1''<sup>A</sup>), 131.0 (C1''<sup>B</sup>), 124.48 (C3'<sup>B</sup>), 124.43 (C3'<sup>A</sup>), 120.93 (C6''<sup>B</sup>), 120.88 (C6''<sup>A</sup>), 112.1 (C2''), 111.66 (C5''<sup>A</sup>), 111.61 (C5''<sup>B</sup>), 71.7 (CHOH<sup>A</sup>), 70.0 (CHOH<sup>B</sup>), 64.6 (CH<sub>2</sub>OH<sup>B</sup>), 63.5 (CH<sub>2</sub>OH<sup>A</sup>), 61.79 (Cα), 56.1 (OCH<sub>3</sub>), 56.0 (OCH<sub>3</sub>), 48.8 (NCH<sub>2</sub><sup>B</sup>), 47.7 (NCH<sub>2</sub><sup>A</sup>), 41.3 (ArCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 35.1 (ArCH<sub>2</sub><sup>A</sup>), 35.0 (ArCH<sub>2</sub><sup>B</sup>), 22.4 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub><sup>B</sup>), 21.9 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub><sup>A</sup>), 10.6 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub><sup>A</sup>), 10.2 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub><sup>B</sup>) ppm.

IR (Film auf NaCl):  $\tilde{\nu}$  = 3355, 3094, 2939, 2838, 1657, 1591, 1544, 1516, 1466, 1373, 1263, 1237, 1159, 1028, 852, 736 cm<sup>-1</sup>.

ESI-MS:  $m/z$  (%) = 548.17 (100) [M+Na]<sup>+</sup>.

ESI-HRMS:  $m/z$  (%) = Ber. für [C<sub>23</sub>H<sub>31</sub>N<sub>3</sub>O<sub>9</sub>S+Na]<sup>+</sup>: 548.1679, gef.: 548.1691.

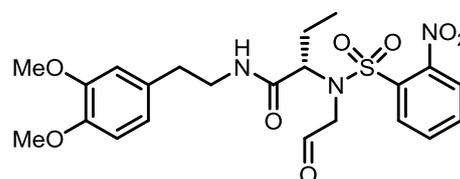
Elementaranalyse: Ber.: 52.56% C; 6.06% H; 7.98% N; 6.21% S.

Gef.: 52.63% C; 6.06% H; 7.95% N; 5.96% S.

Drehwert:  $[\alpha]_D^{22} = -35.0^\circ$ , (c = 1, CHCl<sub>3</sub>).

**(S)-2-[N'-(2-oxoethyl-(2-nitrobenzolsulfonyl)-amino)-N-[2-(3,4-dimethoxyphenyl)-ethyl]buttersäureamid (47)**

Diol **46** (2.80 g, 5.33 mmol) wird in THF (20 mL) gelöst. Anschließend gibt man zur gelben Reaktionslösung Wasser (40 mL) und fein pulverisiertes NaIO<sub>4</sub> (1.48 g, 6.93 mmol, 1.3 Äq.)



hinzu und läßt bis zur vollständigen Umsetzung gemäß Dünnschichtchromatogramm (ca. 1.5 Stunden) bei Raumtemperatur rühren. Die Mischung wird zwischen Wasser (10 mL) und Ethylacetat (20 mL) verteilt und die wässrige Phase nochmals mit Ethylacetat (2 × 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser (15 mL) und ges. NaCl-Lösung (20 mL) gewaschen und über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. erhält man den sehr

empfindlichen Aldehyd **47** in Form eines schwach gelben Schaums in für weitere Umsetzungen ausreichender Reinheit.

Der Drehwert der Substanz konnte aufgrund einer fortgeschrittenen Braunfärbung nicht bestimmt werden, da die optische Absorption der Verbindung auch nach mehrmaligem Verdünnen der Probe zu hoch war.

**Ausbeute:** 2.58 g (5.22 mmol, 98%).

M [C<sub>22</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>8</sub>S]: 493.53 g/mol

Gelber Schaum,  $R_f = 0.53$  (Ethylacetat), KMnO<sub>4</sub>-Anfärbereagenz, Iod.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 9.42$  (s, 1H, CHO), 8.01 (dd,  $J = 7.5, 1.8$  Hz, 1H, H6'), 7.72 (mc, 2H, H4', H5'), 7.65 (mc, 1H, H3'), 6.81 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H, H5''), 6.74 (m, 2H, H2'', H6''), 6.41 (br t,  $J = 5.6$  Hz, NHCO), 4.33-4.09 (m, 3H, CH<sub>2</sub>CHO, NCHCO), 3.86 (s, 6H, OCH<sub>3</sub>), 3.45 (mc, 2H, ArCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2.74 (t,  $J = 7.0$  Hz, 1H, ArCH<sub>2</sub>), 1.83 (mc, 1H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>-a), 1.51 (d-pseudo-quin,  $J_d = 14.5$  Hz,  $J_{\text{quin}} = 7.3$  Hz, 1H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>-b), 0.73 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) ppm.

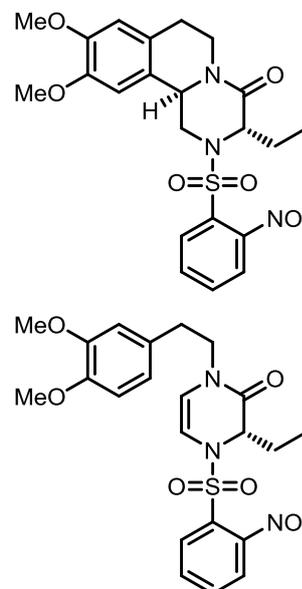
<sup>13</sup>C-NMR (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 196.9$  (CHO), 169.3 (NCO), 149.13 (C3''), 147.9 (C4''), 147.82 (C2'), 134.4 (C4'), 133.1 (C1'), 132.2 (C5'), 131.5 (C6'), 131.1 (C1''), 124.5 (C3'), 120.8 (C6''), 112.1 (C2''), 111.6 (C5''), 61.3 (NCHCO), 56.1 (OCH<sub>3</sub>), 56.0 (OCH<sub>3</sub>), 53.3 (CH<sub>2</sub>CHO), 41.0 (ArCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 35.0 (ArCH<sub>2</sub>), 23.0 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 10.2 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>) ppm.

**IR** (Film auf NaCl):  $\tilde{\nu} = 3355, 3094, 2938, 2837, 1733, 1671, 1591, 1544, 1516, 1465, 1372, 1354, 1263, 1237, 1160, 1028$  cm<sup>-1</sup>.

**(3*S*,11*bR*)-3-Ethyl-9,10-dimethoxy-2-(2-nitrobenzolsulfonyl)-1,2,3,6,7,11*b*-hexahydropyrazino[2,1-*a*]isochinolin-4-on (48)**

**(*S*)-1-(3,4-Dimethoxyphenethyl)-3-ethyl-4-(2-nitrophenylsulfonyl)-3,4-dihydropyrazin-2-(1*H*)-on (49)**

Nach einer abgewandelten Vorschrift von *Bischler et al.*<sup>[97, 108]</sup> Aldehyd **47** (2.41 g, 4.88 mmol) wird unter Luftausschluß in abs. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (25 mL) gelöst und bei Raumtemperatur mit frisch destilliertem POCl<sub>3</sub> (900 µL, 9.77 mmol, 2.0 Äq.) versetzt. Das zunächst gelbe Reaktionsgemisch färbt sich langsam braun und man rührt bei Umgebungstemperatur bis im Dünnschichtchromatogramm der vollständige Verbrauch des Eduktes nachgewiesen wird (ca. 2 Stunden). Man erkennt die Bildung zweier Produkte (Eluens Ethylacetat/Petrolether/Dichlormethan 1:1:1.5), *R<sub>f</sub>* (Nebenprodukt) = 0.37, *R<sub>f</sub>* (Hauptprodukt) = 0.19). Der Überschuss an POCl<sub>3</sub> wird destillativ entfernt (1 bar, 125 °C) bis nur noch wenig Lösungsmittel zurück bleibt. Man verteilt diese Mischung zwischen Ethylacetat (15 mL) und ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung (20 mL) und extrahiert die wässrige Phase dreimal mit je 10 mL Ethylacetat. Nach Trocknen über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> wird das Solvens i. Vak. entfernt und das verbleibende dunkelgelbe, zähe Öl säulenchromatographisch an Kieselgel (Ethylacetat/Petrolether/Dichlormethan 1:1:1.5) gereinigt.



**Hauptprodukt 48:**

**Ausbeute:** 2.04 g (4.31 mmol, 88%).

**M** [C<sub>22</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub>S]: 475.51 g/mol.

Gelber Schaum, *R<sub>f</sub>* = 0.19 (EE/PE/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 1:1:1.5), KMnO<sub>4</sub>-Anfärbereagenz, Iod.

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY, HSQC, HMBC** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.97-7.93 (m, 1H, H6'), 7.57-7.70 (m, 3H, H3', H4', H5'), 6.67 (s, 1H, H11), 6.56 (s, 1H, H8), 4.86 (dd, *J* = 7.8, 3.5 Hz, 1H, H11*b*), 4.73-4.77 (m, 1H, H6-*a*), 4.40 (t, *J* = 6.1 Hz, 1H, H3), 4.12 (dd, *J* = 12.6, 3.7 Hz, 1H, H1-*a*), 3.87 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.84 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.30 (dd, *J* = 12.6, 8.1 Hz, 1H, H1-*b*), 2.87 (dt, *J<sub>t</sub>* = 12.9 Hz, *J<sub>d</sub>* = 2.2, 1H, H6-*b*), 2.80 (br dt, *J<sub>t</sub>* = 11.8 Hz, *J<sub>d</sub>* =

2.2 Hz, 1H, H7-a), 2.55-2.65 (m, 1H, H7-b), 2.00-2.10 (m, 2H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 0.93 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 167.4$  (CO), 148.5 (C9), 148.2 (C10), 148.05 (C2'), 134.1 (C4'), 132.3 (C1'), 131.9 (C5'), 131.0 (C6'), 127.80 (C7a), 124.5 (C3'), 123.8 (C11a), 111.72 (C8), 108.78 (C11), 61.0 (C3), 56.2 (OCH<sub>3</sub>), 56.0 (OCH<sub>3</sub>), 54.3 (C11b), 48.9 (C1), 39.7 (C6), 28.31 (C7), 26.9 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 9.7 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>) ppm.

**IR** (Film auf NaCl):  $\tilde{\nu} = 2936, 1660, 1542, 1519, 1465, 1438, 1362, 1266, 1229, 1168, 1138, 852, 740$  cm<sup>-1</sup>.

**FD-MS**:  $m/z$  (%) = 475.2 (100) [M]<sup>+</sup>.

**ESI-HRMS**:  $m/z$  (%) = Ber. für [C<sub>22</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub>S+H]<sup>+</sup>: 476.1491, gef.: 476.1498.

**Elementaranalyse**: Ber.: 55.57% C; 5.30% H; 8.84% N; 6.74% S.

Gef.: 55.59% C; 5.26% H; 8.73% N; 6.84% S.

**Drehwert**:  $[\alpha]_D^{25} = -55.8^\circ$  ( $c = 1$ , CHCl<sub>3</sub>).

**HPLC-Analytik**: Zur Trennung der Enantiomere wurde eine chirale analytische Säule der Firma Chiral Technologies Europe verwendet (Chiralpak AD-H, Eluens *n*-Hexan/2-Propanol 70/30,  $\lambda = 214$  nm, 0.5 mL/min). Retentionszeiten: Hauptdiastereomer:  $t_R = 29.5$  min, Minderdiastereomer:  $t_R = 25.5$  min.

**Nebenprodukt 49** (Dihydropyrazinon):

M [C<sub>23</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>S]: 475.51 g/mol.

Gelbes Öl  $R_f = 0.37$  (EE/PE/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 1:1:1.5), KMnO<sub>4</sub>-Anfärbereagenz, Iod.

**Ausbeute**: 209 mg (0.44 mmol, 9%).

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY, HSQC, HMBC** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 7.97$ -7.94 (m, 1H, H6'), 7.72-7.61 (m, 3H, H3', H4', H5'), 6.71 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H, H5''), 6.64-6.59 (m, 2H, H2'', H6''), 6.04 (dd,  $J = 5.5$  Hz, 1.7 Hz, 1H, H5), 5.68 (d,  $J = 5.5$  Hz, 1H, H6), 4.49 (ddd,  $J = 8.9, 6.0, 1.8$  Hz, 1H, H3), 3.84 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.83 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.61 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H, NCH<sub>2</sub>), 2.61 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.66 (mc, 2H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 0.98 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>) ppm.

**$^{13}\text{C}$ -NMR, HSQC, HMBC** (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 164.2$  (C2), 149.1 (C2'), 148.2 (C3''), 147.9 (C4''), 134.3 (C4'), 132 (C1'), 131.9 (C5'), 130.8 (C6'), 130.2 (C1''), 124.5 (C3'), 120.9 (C6''), 118.7 (C6), 111.9 (C2''), 111.4 (C5''), 106.6 (C5), 60.7 (C3), 56.03 (OCH<sub>3</sub>), 55.98 (OCH<sub>3</sub>), 47.6 (NCH<sub>2</sub>), 34.2 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 23.8 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 10.0 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>) ppm.

**IR** (Film auf NaCl):  $\tilde{\nu} = 2985, 2933, 1679, 1591, 1545, 1516, 1456, 1411, 1371, 1264, 1238, 1181, 1142, 1029, 852, 745 \text{ cm}^{-1}$ .

**ESI-MS**:  $m/z$  (%) = 498.1 (100) [M+Na]<sup>+</sup>.

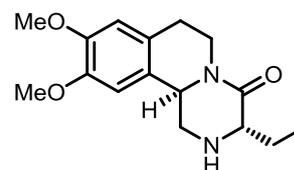
**ESI-HRMS**:  $m/z$  (%) = Ber. für [C<sub>22</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub>S+Na]<sup>+</sup>: 498.1311, gef.: 498.1326.

**Drehwert**:  $[\alpha]_D^{22} = +298.9^\circ$  (c = 1, CHCl<sub>3</sub>).

**(3*S*,11*bR*)-3-Ethyl-9,10-dimethoxy-1,2,3,6,7,11*b*-hexahydropyrazino[2,1-*a*]isochinolin-4-on (50)**

Nach einer modifizierten Vorschrift von *Fukuyama et al.*<sup>[99, 100]</sup>

Amid **48** (1.90 g, 3.99 mmol) wird in abs. DMF (20 mL) unter Ausschluss von Luft gelöst. Unter Rühren setzt man nacheinander 2-Mercaptoethanol (2.8 mL, 40 mmol, 10.0 Äq.)



und DBU (2.99 mL, 20 mmol, 5.0 Äq.) (Reaktionsmischung färbt sich dunkelgelb) bei Raumtemperatur zu. Man rührt 2 Stunden bei 50 °C bis kein Edukt mehr im Dünnschichtchromatogramm nachweisbar ist und entfernt anschließend das Lösungsmittel im Hochvakuum. Die zurückbleibende gelbe Flüssigkeit wird in wenig Laufmittel (Ethylacetat/Petrolether/Diethylamin 8:5:1) aufgenommen und säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt. Das zähflüssige Öl kristallisiert im Laufe mehrerer Monate in feinen Nadeln aus.

**Ausbeute**: 1.13 g (3.89 mmol, 97%).

M [C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>]: 290.36 g/mol.

Gelbe Kristallnadeln,  $R_f = 0.23$  (EE/PE/Et<sub>2</sub>NH 8:5:1). Seebach-Anfärbereagenz.

**Schmp.**: 97 °C (aus PE/EE).

**$^1\text{H}$ -NMR, COSY, HSQC, HMBC** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 6.63$  (s, 1H, H11), 6.57 (s, 1H, H8), 4.88 (ddd,  $J = 12.5, 4.9, 2.2 \text{ Hz}$ , 1H, H6-a), 4.74 (dd,  $J = 10.4, 4.3 \text{ Hz}$ , 1H,

H11b), 3.86 (s, 1H, OCH<sub>3</sub>), 3.85 (s, 1H, OCH<sub>3</sub>), 3.69 (dd,  $J = 12.6, 4.6$  Hz, 1H, H1-a), 3.39 (dd,  $J = 8.0, 3.6$  Hz, 1H, H3), 2.96-2.83 (m, 2H, H7-a, H1-b), 2.82-2.76 (m, 1H, H6-a), 2.62 (br dt,  $J_d \approx 15$  Hz,  $J_t \approx 3$ , Hz, 1H, H7-b), 2.07 (mc, 1H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>-a), 1.82 (br s, NH), 1.74 (mc, 1H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>-b), 1.01 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H). ppm.

<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 169.5$  (CO), 147.9 (C9), 147.8 (C10), 127.5 (C7a), 126.3 (C11a), 111.8 (C8), 107.9 (C11), 60.5 (C3), 57.0 (C11b), 56.2 (OCH<sub>3</sub>), 55.8 (OCH<sub>3</sub>), 50.1 (C1), 39.0 (C6), 28.4 (C7), 25.8 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 10.2 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>) ppm.

IR (Film auf NaCl):  $\tilde{\nu} = 3457, 3316, 2961, 2933, 2854, 1630, 1515, 1463, 1436, 1360, 1319, 1292, 1258, 1227, 1113, 1009, 848, 771$  cm<sup>-1</sup>.

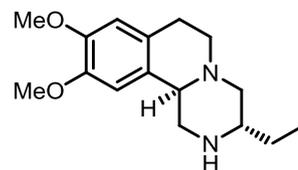
ESI-MS:  $m/z$  (%) = 291.2 (100) [M+H]<sup>+</sup>.

ESI-HRMS:  $m/z$  (%) = Ber. für [C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>+H]<sup>+</sup>: 291.1709, gef.: 291.1701.

Drehwert:  $[\alpha]_D^{22} = -212.4^\circ$  (c = 0.5, CHCl<sub>3</sub>).

### (3S,11bR)-3-Ethyl-9,10-dimethoxy-1,3,4,6,7,11b-hexahydro-pyrazino[2,1-a]isochinolin (51)

Modifizierte Synthesevorschrift von Thottathil et al.<sup>[193]</sup> Man löst das sekundäre Amin **50** (2.00 g, 6.88 mmol) unter Argon bei Raumtemperatur in abs. THF (15 mL). Die entstehende klare gelbe Lösung wird im Argongegenstrom rasch mit 2M LiAlH<sub>4</sub>-Lsg. (17.0 mL, 34.5 mmol, 5.0 Äq.) versetzt. Man rührt die leicht graue Suspension 2 Stunden bei 50 °C und läßt die Mischung auf Raumtemperatur abkühlen. Die Reaktion wird durch Zugabe von vorgekühlter 2N NaOH-Lösung (ca. 10 mL) bei 0 °C abgebrochen und der ausgefallene, farblose Niederschlag (unlösliche Aluminiumsalze) abgesaugt. Man wäscht mit Ethylacetat (25 mL) nach, wäscht die organische Phase mit Wasser (15 mL) und extrahiert die wässrigen Phasen dreimal mit je 20 mL Ethylacetat. Anschließend werden die vereinigten organischen Extrakte mit ges. NaCl-Lösung (20 mL) gewaschen und nach Trocknen über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> das Produkt i. Vak. vom Lösungsmittel befreit, wobei ein dunkelgelbes Öl erhalten wird. Man isoliert den reinen ABC-Baustein **51** nach Säulenchromatographie an Kieselgel (Eluens Ethylacetat/Petrolether/Diethylamin 2:2:0.4) in Form eines gelben Öls.



**Ausbeute:** 1.69 g (6.11 mmol, 89%).

M [ $C_{16}H_{24}N_2O_2$ ]: 276.37 g/mol.

Gelbes Öl,  $R_f = 0.22$  (Petrolether/Ethylacetat/ $Et_2NH$  2:2:0.4). Seebach-Tauchreagenz.

**$^1H$ -NMR, COSY, HSQC, HMBC** (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta = 6.61$  (s, 1H, H11), 6.59 (s, 1H, H8), 3.84 (OCH<sub>3</sub>), 3.83 (OCH<sub>3</sub>), 3.54 (dd,  $J = 11.6, 2.6$  Hz, 1H, H1-a), 3.21-3.05 (m, 2H, H11b, H7-a), 2.98-2.90 (m, 2H, H4-a, H6-a), 2.88-2.79 (m, 1H, H3), 2.74 (dd,  $J = 11.6, 10.3$  Hz, 1H, H1-b) 2.62 (dd,  $J = 16.0, 4.1$  Hz, 1H, H7-b), 2.54 (td,  $J_t = 11.5, J_d = 4.0$  Hz, 1H, H6-b), 2.10 (t,  $J = 10.6$  Hz, 1H, H4-b), 1.43 (mc, 2H,  $CH_3CH_2$ ), 0.97 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H,  $CH_3CH_2$ ) ppm.

**$^{13}C$ -NMR, HSQC, HMBC** (100.6 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta = 147.6$  (C10), 147.1 (C9), 127.2, 127.1 (C7a, C11a), 111.8 (C8), 107.7 (C11), 62.5 (C11b), 61.3 (C4), 56.3 (OCH<sub>3</sub>), 56.3 (C3), 56.2 (OCH<sub>3</sub>), 52.3 (C6), 50.7 (C1), 29.0 (C7), 27.1 ( $CH_3CH_2$ ), 10.3 ( $CH_3CH_2$ ) ppm.

**IR** (Film auf NaCl):  $\tilde{\nu} = 3457, 3317, 2962, 2933, 2854, 1630, 1515, 1463, 1436, 1360, 1318, 1291, 1257, 1226, 1113, 1009, 848, 771$   $cm^{-1}$ .

**ESI-MS:**  $m/z$  (%) = 277.2 (100)  $[M+H]^+$ .

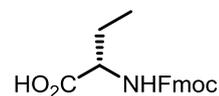
**ESI-HRMS:**  $m/z$  (%) = Ber. für  $[C_{16}H_{24}N_2O_2+H]^+$ : 277.1916, gef.: 277.1927.

**Drehwert:**  $[\alpha]_D^{23} = -51.3^\circ$  (c = 0.3,  $CDCl_3$ ).

### 5.3 Alternativer Zugang zu Sulfonamid 44

#### (S)-N-(9H-Fluoren-9-yl)methoxycarbonyl)-2-aminobuttersäure

Nach einer Versuchsvorschrift von *Kilburn et al.*<sup>[101]</sup> wird eine Lösung von Fmoc-OSu (2.66 g, 7.90 mmol, 1,1 Äq.) in 8 mL Dioxan bei Umgebungstemperatur und unter Rühren zu einer



9%igen wässrigen Natriumcarbonatlösung von (S)-2-Aminobuttersäure (**41**) (1.01 g, 7.21 mmol) gegeben. Das Reaktionsgemisch wird 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und der entstehende Niederschlag abfiltriert. Das Filtrat wird mit konz. HCl angesäuert (pH = 2) und der resultierende Feststoff isoliert und im Exsikkator über P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> getrocknet.

**Ausbeute:** 2.10 g (6.51 mmol, 90%).

M [C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>4</sub>]: 325.36 g/mol.

Farbloser Feststoff, *R<sub>f</sub>*: 0.29 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/<sup>o</sup>Hex/AcOH 10:1.5:0.3). Seebach-Tauchreagenz.

**Schmp.:** 160 – 161 °C (aus H<sub>2</sub>O). (**Lit.:** k. A.)<sup>[194]</sup>

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 12.58 (bs, 1H, CO<sub>2</sub>H), 7.89 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H, FmocH<sub>4,5</sub>), 7.73 (dd, *J* = 2.3, 7.3 Hz, 2H, FmocH<sub>1,8</sub>), 7.62 (d, *J* = 8.0, 1H, NH), 7.42 (td, *J* = 1.2, 7.5 Hz, 2H, FmocH<sub>3,6</sub>), 7.33 (td, *J* = 1.2, 7.4 Hz, 2H, FmocH<sub>2,7</sub>), 4.30-4.25 (m, 2H, CH<sub>2</sub>O), 4.22 (dd, *J* = 5.7, 8.1 Hz, 1H, CH-N), 3.86 (td, *J* = 5.0, 8.7 Hz, 1H, CH-9), 1.79-1.68 (m, 1H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>-b), 1.67-1.54 (m, 1H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>-a), 0.90 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (100.6 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 173.7 (CO<sub>2</sub>H), 156.1 (CONH), 143.8 (FmocC<sub>8a</sub>), 143.7 (FmocC<sub>9a</sub>), 140.7 (FmocC<sub>4a</sub>), 140.6 (FmocC<sub>5a</sub>), 127.6 (FmocC<sub>2,7</sub>), 127.02 (FmocC<sub>3,6</sub>), 125.3 (FmocC<sub>1,8</sub>), 120.0 (FmocC<sub>4,5</sub>), 65.6 (CH<sub>2</sub>O), 55.3 (CHCO<sub>2</sub>H), 46.7 (C<sub>9</sub>), 24.1 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 10.5 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>) ppm.

**IR** (Film auf NaCl):  $\tilde{\nu}$  = 3331, 2978, 1710, 1681, 1532, 1448, 1263, 1179, 1103, 1046, 981 cm<sup>-1</sup>.

**FAB-MS:** *m/z* (%) = 326.1 (100) [M+H]<sup>+</sup>, 348.1 (85) [M+Na]<sup>+</sup>.

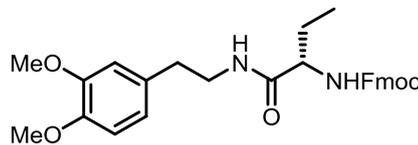
**ESI-MS:** *m/z* (%) = 348.12 (100) [M+Na]<sup>+</sup>.

**ESI-HRMS:**  $m/z$  (%) = Ber. für  $[C_{19}H_{19}NO_4+Na]^+$ : 348.1206, gef.: 348.1202.

**Drehwert:**  $[\alpha]_D^{24} = -10.0^\circ$  (c = 0.6, MeOH). (Lit.: k. A.).<sup>[194]</sup>

**(S)-N-(9H-Fluoren-9-yl)methoxycarbonyl-2-[1-(3,4-dimethoxyphenyl-ethylamino)buttersäureamid**

Eine Lösung von Homoveratraylamin (**12**) (2.73 g, 15.2 mmol, 1.1 Äq.) und Hydroxybenzotriazol (2.33 g, 17.2 mmol, 1.3 Äq.) in 75 mL abs. THF wird



in einer Argonatmosphäre zu einer Suspension von (S)-N-(9H-Fluoren-9-yl)methoxycarbonyl)-2-aminobuttersäure (4.50 g, 13.8 mmol, 1.0 Äq.) und EDC · HCl<sup>[90]</sup> (2.92 g, 15.2 mmol, 1.1 Äq.) in 75 mL abs. Acetonitril gegeben und bei Raumtemperatur 15 Stunden gerührt. Der entstehende farblose Niederschlag wird abfiltriert, mit kaltem THF (2 × 20 mL) gewaschen und über Phosphorpentoxid getrocknet.

**Ausbeute:** 4.51 g (9.21 mmol, 67%).

Farbloser Feststoff,  $R_f = 0.32$  ( $CH_2Cl_2/cHex/AcOH$  10:1.5:0.3). Seebach-Anfärbereagenz.

**Schmp.:** 177.5 – 179 °C (aus THF).

M  $[C_{29}H_{32}N_2O_5]$ : 488.57 g/mol.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 7.96$ -7.85 (m, 3H, FmocH4,5;NH), 7.74 (dd,  $J = 2.4, 7.2$  Hz, 2H, FmocH1,8), 7.46-7.38 (m, 3H, FmocH3,6; NH), 7.37-7.28 (m, 2H, FmocH2,7), 6.83-6.79 (m, 2H, ArH2,5), 6.69 (dd,  $J = 2.0, 8.1$  Hz, 1H, ArH6), 4.32-4.18 (m, 3H,  $CH_2O$ , C9), 3.85 (td,  $J = 5.6, 8.4$  Hz, 1H, H $\alpha$ ), 3.72 (s, 3H,  $OCH_3$ ), 3.68 (s, 3H,  $OCH_3$ ), 3.31-3.18 (m, 2H,  $CH_2NH$ ), 2.63 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H,  $ArCH_2$ ), 1.66-1.56 (m, 1H,  $CH_3CH_2$ -a), 1.54-1.45 (m, 1H,  $CH_3CH_2$ -b), 0.81 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H,  $CH_3CH_2$ ) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (100.6 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 171.6$  (CONH), 155.9 (OCONH), 148.6 (ArC3), 147.2 (ArC4), 143.9 (FmocC8a), 143.8 (FmocC9a), 140.1 (FmocC4a,4b), 131.9 (ArC1), 127.6 (FmocC2,7), 127.0 (FmocC3,6), 125.3 (FmocC1,8), 120.4 (ArC6), 120.0 (FmocC4,5), 112.6 (ArC2), 111.9 (ArC5), 65.6 ( $CH_2O$ ), 56.1 ( $CHCH_2CH_3$ ), 55.5 ( $OCH_3$ ), 55.3 ( $OCH_3$ ), 46.7 (C9), 40.3 ( $CH_2NH$ ), 34.6 ( $ArCH_2$ ), 25.2 ( $CH_3CH_2$ ), 10.4 ( $CH_3CH_2$ ) ppm.

**IR** (Film auf NaCl):  $\tilde{\nu}$  = 3296, 2934, 1688, 1633, 1565, 1537, 1478, 1451, 1266, 1234, 1160, 1138, 1094, 1027  $\text{cm}^{-1}$ .

**FAB-MS**  $m/z$  (%): = 489.2 (100)  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

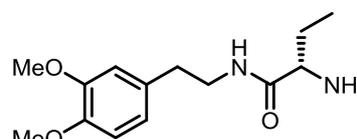
**ESI-MS**:  $m/z$  (%) = 489.24 (100)  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**ESI-HRMS**:  $m/z$  (%) Ber. für  $[\text{C}_{29}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_5+\text{H}]^+$ : 489.2384, gef.: 489.2389.

**Drehwert**:  $[\alpha]_D^{24} = +19.6^\circ$  ( $c = 0.4$ ,  $\text{CDCl}_3$ ).

### (S)-2-Amino-N-(3,4-dimethoxyphenylethyl)-buttersäureamid (52)

Modifizierte Versuchsvorschrift von *Udenfriend* und *Meienhofer*.<sup>[195]</sup> (S)-N-(9H-Fluoren-9-yl)methoxy-



carbonyl-2-[1-(3,4-dimethoxyphenylethylamino)butter-

säureamid (8.07 g, 17.1 mmol) wird mit 90 mL einer 20%-igen Piperidinlösung in abs. Acetonitril versetzt und 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Man entfernt alle flüchtigen Komponenten i. Vak. sobald im Dünnschichtchromatogramm kein Edukt mehr nachweisbar ist und nimmt den verbleibenden Feststoff in 75 mL Cyclohexan und 80 mL Acetonitril auf. Man trennt die Phasen und extrahiert die Acetonitrilphase mit Cyclohexan ( $10 \times 25$  mL). Nach dem Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. wird das Amin **52** in Form eines gelben Öls erhalten.

**Ausbeute**: 4.53 g (17.1 mmol, quant.).

M  $[\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3]$ : 266.34 g/mol.

Gelbes Öl,  $R_f$ : 0.2 (EE/PE/Et<sub>2</sub>NH 10:5:1). Ninhydrin-Anfärbereagenz.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.30 (bs, 1H, NH), 6.83-6.77 (m, 1H, ArH5), 6.75-6.72 (m, 2H, ArH2,6), 3.87 (s, 1H, OCH<sub>3</sub>), 3.86 (s, 1H, OCH<sub>3</sub>), 3.58-3.42 (m, 2H, ArCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 3.29 (dd,  $J = 4.4, 7.6$  Hz, 1H, H $\alpha$ ), 2.76 (t,  $J = 7.1$  Hz, 2H, ArCH<sub>2</sub>), 1.93-1.78 (m, 1H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>-a), 1.52 (m, 1H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>-b), 0.93 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 174.9 (CO), 149.2 (ArC3), 147.8 (ArC4), 131.8 (ArC1), 120.8 (ArC6), 112.0 (ArC2), 111.4 (ArC5), 56.5 (CH-NH<sub>2</sub>) 56.1 (OCH<sub>3</sub>), 56.0 (OCH<sub>3</sub>), 40.4 (CH<sub>2</sub>-NH), 35.6 (Ar-CH<sub>2</sub>), 28.1 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 10.1 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>) ppm.

**IR** (Film auf NaCl):  $\tilde{\nu}$  = 3356, 2933, 1651, 1515, 1463, 1262, 1236, 1141, 1027  $\text{cm}^{-1}$ .

**FAB-MS:**  $m/z$  (%) = 267.1 (100) [M+H]<sup>+</sup>.

**ESI-MS:**  $m/z$  (%) = 267.17 (100) [M+H]<sup>+</sup>.

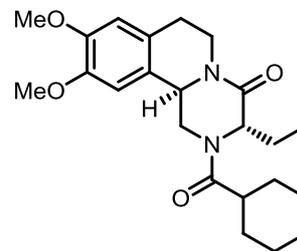
**ESI-HRMS:** Ber. für [C<sub>14</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>+H]<sup>+</sup>: 267.1703, gef.: 267.1705.

**Drehwert:**  $[\alpha]_D^{24} = -5.8^\circ$  (c = 0.7, CDCl<sub>3</sub>).

## 5.4 Versuchsvorschriften zur Synthese der Praziquantel-Analoga

### (3*S*,11*bR*)-2-(Cyclohexancarboxyl)-3-ethyl-9,10-dimethoxy-2,3,6,7-tetrahydro-1*H*-pyrazino[2,1-*a*]isochinolin-4-(11*bH*)-on (**56**)

Eine Lösung von Tricyclus **50** (49.0 mg, 169 μmol) in abs. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (300 μL) wird bei Raumtemperatur mit *N*-Methylmorpholin (28.0 μL, 249 μmol, 1.5 Äq.) unter Rühren und unter Argon versetzt. Man kühlt die Mischung auf 0 °C, gibt Cyclohexancarbonsäurechlorid (**54**) (29.0 μL, 219 μmol, 1.3 Äq.) in abs. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (300 μL) hinzu, entfernt das Kältebad und rührt 1.5 Stunden bei Raumtemperatur. Die Reaktionslösung wird mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL) verdünnt und zuerst mit 1N NaOH (2 × 10 mL), dann mit 0.25N HCl (2 × 10 mL) gewaschen. Die vereinigten wässrigen Phasen werden zweimal mit je 5 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert und die vereinigten organischen Phasen einmal mit ges. NaCl-Lösung (10 mL) gewaschen. Trocknen über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> und Entfernen des Solvens i. Vak. liefert ein gelbes Öl. Reinigung des Rohproduktes erfolgt mittels präparativer Dünnschichtchromatographie. Man erhält die Reinsubstanz in Form eines hellgelben Schaums.



**Ausbeute:** 49.7 mg (124 μmol, 73%).

M [C<sub>23</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>]: 400.51 g/mol.

Hellgelber Schaum,  $R_f = 0.45$  (Ethylacetat/Petrolether 7:3, 10% Isopropanol).

KMnO<sub>4</sub>-Anfärbereagenz, Iod.

<sup>1</sup>H-NMR, COSY, EXSY, HSQC, HMBC (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, liegt als Rotamerengemisch A und B im Verhältnis 3:1 vor, Zuordnung Hauptkomponente): δ = 6.84 (s, 1H, H11), 6.61 (s, 1H, H8), 4.68 (br t,  $J = 4.9$  Hz, 1H, H11b), 4.57 (ddd,  $J = 12.5, 5.4, 4.1$  Hz, 1H, H6-a), 4.42 (dd,  $J = 14.1, 4.7$  Hz, 1H, H1-a), 4.27 (t,  $J = 7.3$  Hz,

<sup>1</sup>H, H3), 3.87 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>-10), 3.84 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>-9), 3.66 (dd, *J* = 14.1, 4.7 Hz, 1H, H1-b), 3.06 (m, 1H, H6-b), 2.95 (m, 1H, H7-a), 2.70 (m, 1H, H7-b), 2.36 (br s, 1H, H $\alpha$ -cyc), 2.03 (mc, 1H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>-a), 1.90 (mc, 1H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>-b), 1.82-1.11 (m, 10H, cyc), 1.05 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>) ppm.

<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>, liegt als Rotamerengemisch A und B im Verhältnis 3:1 vor):  $\delta$  = 175.7 (CO<sup>A</sup>), 175.3 (CO<sup>B</sup>), 169.2 (C4<sup>B</sup>), 168.1 (C4<sup>A</sup>), 148.7 (C9<sup>B</sup>), 148.3 (C9<sup>A</sup>), 148.2 (C10<sup>B</sup>), 147.6 (C10<sup>A</sup>), (128.5 (C7a<sup>B</sup>), 127.7 (C7a<sup>A</sup>), 125.8 (C11a<sup>A</sup>), 124.0 (C11a<sup>B</sup>), 112.1 (C8<sup>B</sup>), 111.6 (C8<sup>A</sup>), 108.9 (C11<sup>B</sup>), 108.3 (C11<sup>A</sup>), 60.1 (C3), 57.7 (OCH<sub>3</sub>-10<sup>B</sup>), 56.4 (OCH<sub>3</sub>-9<sup>B</sup>), 56.2 (OCH<sub>3</sub>-10<sup>A</sup>), 56.0 (OCH<sub>3</sub>-9<sup>A</sup>), 54.3 (C11b<sup>A</sup>), 53.3 (C11b<sup>B</sup>), 49.7 (C1<sup>B</sup>), 41.52 (C1<sup>A</sup>), 41.2 (C6<sup>B</sup>), 40.9 (C6<sup>A</sup>), 40.6 (C $\alpha$ -cyc<sup>A</sup>), 39.2 (C $\alpha$ -cyc<sup>B</sup>), 31.9 (cyc), 30.1 (cyc), 28.9 (cyc), 28.7 (cyc), 27.7 (C7), 27.1 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 26.0 (cyc), 25.7 (cyc), 25.6 (cyc), 22.8 (cyc), 10.8 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>) ppm.

**IR** (Film auf NaCl):  $\tilde{\nu}$  = 2929, 2855, 1646, 1518, 1449, 1439, 1256, 1222, 1128, 1009 cm<sup>-1</sup>.

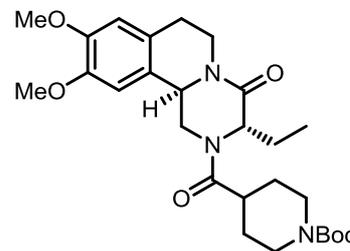
**ESI-MS**: *m/z* (%) = 423.2 (100) [M+Na]<sup>+</sup>.

**ESI-HRMS**: *m/z* (%) = Ber. für [C<sub>23</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>+Na]<sup>+</sup>: 423.2260, gef.: 423.2267.

**Drehwert**:  $[\alpha]_D^{22} = -69.2^\circ$  (c = 1, CDCl<sub>3</sub>).

***N*-(*tert*-Butyloxycarbonyl)-4-((3*S*,11*bR*)-3-ethyl-9,10-dimethoxy-4-oxo-2,3,4,6,7,11*b*-hexahydro-1*H*-pyrazino[2,1-*a*]isochinolin-2-carbonyl)piperidin (60)**

Unter Argon gibt man zu einer auf 0 °C gekühlten Suspension von *N*-Boc-piperidin-4-carbonsäure (**59**) (110 mg, 475  $\mu$ mol, 3.0 Äq.), 1-Hydroxybenzotriazol Monohydrat (HOBt · H<sub>2</sub>O, 74.0 mg, 480  $\mu$ mol, 3.0 Äq.) und 1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimid-



Hydrochlorid (EDC · HCl, 92.1 mg, 480  $\mu$ mol, 3.0 Äq.) in abs. THF (1.7 mL) unter Rühren tropfenweise eine Lösung von Amin **50** (46 mg, 160  $\mu$ mol, 1.0 Äq.) und Hünigs Base (DIPEA, 91.0  $\mu$ L, 530  $\mu$ mol, 3.25 Äq.) in 1 mL abs. THF. Nach Entfernen des Kältebades wird die Mischung über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die nun homogene Lösung zeigt im Dünnschichtchromatogramm vollständigen Umsatz. Aufarbeitung erfolgt durch Verteilen zwischen Dichlormethan (7.5 mL) und

0.5N KHSO<sub>4</sub>-Lösung (7.5 mL), Abtrennen der organischen Phase, Waschen mit ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung(7.5 mL) und Reextrahieren der wässrigen Phasen mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (je 2 × 5 mL). Die gesammelten organischen Extrakte werden einmal mit ges. NaCl-gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und i. Vak. eingengt. Man erhält das Rohprodukt als dunkelgelbes Öl. Reinigung des verunreinigten Materials erfolgt durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (Eluens Ethylacetat, 3% MeOH) und liefert **60** als gelbes Öl.

**Ausbeute:** 61.0 mg (122 μmol, 80%).

M [C<sub>27</sub>H<sub>39</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>]: 501.62 g/mol.

Gelbes Öl, *R<sub>f</sub>* = 0.5 (Ethylacetat, 3% MeOH), Seebach-Anfärbereagenz.

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY, HSQC, HMBC** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, liegt als Rotamerengemisch A und B im Verhältnis 3:2 vor, Zuordnung Hauptkomponente): δ = 6.82 (s, 1H, H11), 6.61 (s, 1H, H8), 4.69 (t, *J* = 4.9 Hz, 1H, H11b), 4.62-4.53 (m, 1H, H6-a), 4.45 (dd, *J* = 14.0, 4.4 Hz, 1H, H1-a), 4.25 (mc, 1H, H3), 4.18-3.95 (2H, H2'-a, H6'-a), 3.86 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>-10), 3.84 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>-9), 3.66 (dd, *J* = 14.0, 4.4 Hz, 1H, H1-b), 3.10-2.89 (m, 2H, H6-b, H7-a), 2.87-2.57 (m, 3H, H7-b, H2'-b, H6'-b), 2.49 (m, 1H, H4'), 2.06 (mc, 1H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>-a), 1.89 (mc, 3H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>-b, H3'-a, H5'-a), 1.59 (mc, 2H, H3'-b, H5'-b), 1.42 (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.05 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>, liegt als Rotamerengemisch A und B im Verhältnis 3:1 vor): δ = 174.42 (CO<sup>B</sup>), 174.0 (CO<sup>A</sup>), 168.9 (C<sup>4</sup><sup>B</sup>), 167.2 (C<sup>4</sup><sup>A</sup>), 154.8 (NCO<sup>B</sup>), 154.7 (NCO<sup>A</sup>), 148.8 (C<sup>9</sup><sup>B</sup>), 148.4 (C<sup>9</sup><sup>A</sup>), 148.2 (C<sup>10</sup><sup>B</sup>), 147.6 (C<sup>10</sup><sup>A</sup>), 128.6 (C<sup>11a</sup><sup>B</sup>), 127.3 (C<sup>11a</sup><sup>A</sup>), 125.5 (C<sup>7a</sup><sup>A</sup>), 123.7 (C<sup>7a</sup><sup>B</sup>), 112.1 (C<sup>8</sup><sup>B</sup>), 111.6 (C<sup>8</sup><sup>A</sup>), 109.1 (C<sup>11</sup><sup>B</sup>), 108.2 (C<sup>11</sup><sup>A</sup>), 79.7 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 61.87 (C<sup>3</sup><sup>B</sup>), 60.2 (C<sup>3</sup><sup>A</sup>), 57.8 (OCH<sub>3</sub>-10<sup>B</sup>), 56.5 (OCH<sub>3</sub>-9<sup>B</sup>), 56.2 (OCH<sub>3</sub>-10<sup>A</sup>), 56.0 (OCH<sub>3</sub>-9<sup>A</sup>), 54.3 (C<sup>11b</sup><sup>A</sup>), 53.3 (C<sup>11b</sup><sup>B</sup>), 43.1 (C<sup>2</sup><sup>'</sup>, C<sup>6</sup><sup>'</sup>), 41.5 (C1), 41.1 (C6), 39.1 (C<sup>4</sup><sup>'B</sup>), 38.6 (C<sup>4</sup><sup>'A</sup>), 29.0 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub><sup>B</sup>), 28.5 C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub><sup>A</sup>), 28.0 (C<sup>3</sup><sup>'</sup>, C<sup>5</sup><sup>'</sup>), 27.7 (C7), 27.0 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub><sup>A</sup>), 26.8 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub><sup>B</sup>), 10.9 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>) ppm.

**IR** (Film auf NaCl):  $\tilde{\nu}$  = 2929, 2857, 1731, 1686, 1646, 1518, 1423, 1366, 1320, 1258, 1227, 1168, 1127, 1035, 867, 733 cm<sup>-1</sup>.

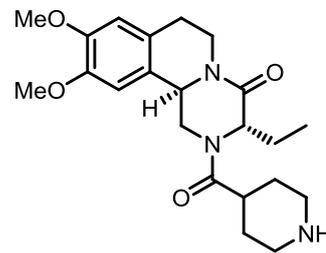
**ESI-MS:** *m/z* (%) = 524.27 (100) [M+Na]<sup>+</sup>.

**ESI-HRMS:** *m/z* (%) = Ber. für [C<sub>27</sub>H<sub>39</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>+Na]<sup>+</sup>: 524.2737, gef.: 524.2734.

**Drehwert:**  $[\alpha]_D^{22} = -42.8^\circ$ , (c = 1, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

**(3S,11bR)-3-Ethyl-9,10-dimethoxy-2-(piperidin-4-carbonyl)-2,3,6,7-tetrahydro-1H-pyrazino[2,1-a]isochinolin-4-(11bH)-on (61)**

Zu einer Lösung von **60** (29.0 mg, 58.2  $\mu\text{mol}$ ) in abs.  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (150  $\mu\text{L}$ ) wird unter Rühren und in Schutzgasatmosphäre eine Lösung von Dimethylsulfid (42.6  $\mu\text{L}$ , 582  $\mu\text{mol}$ , 10.0 Äq.) in abs.  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (150  $\mu\text{L}$ ) zugegeben. Man kühlt die Mischung auf 0 °C und trägt unter



Schaumbildung tropfenweise Trifluoressigsäure (108  $\mu\text{L}$ , 1.45 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (100  $\mu\text{L}$ ) ein. Die braune Mixtur wird 1.5 Stunden bei 0 °C gerührt, mit Dichlormethan (7.5 mL) verdünnt und die Reaktionlösung mit vergekühlter ges.  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung (10 mL) versetzt. Nach Kontrolle des pH-Wertes wird die basische wässrige Phase dreimal mit Dichlormethan ausgeschüttelt (je 7.5 mL). Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges.  $\text{NaCl}$ -Lösung behandelt, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und i. Vak. vom Solvens befreit. Reinigung des Rohproduktes durch Flash-Chromatographie an Kieselgel liefert **61** in Form eines Öls, welches nach kurzer Zeit zu einer glasartigen, gelblichen Masse erstarrt.

**Ausbeute:** 19.2 mg (47.8  $\mu\text{mol}$ , 82%).

M [ $\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_4$ ]: 401.50 g/mol.

Gelbliche, glasartige Masse,  $R_f = 0.08$  (Ethylacetat, 10% MeOH).

$\text{KMnO}_4$ -Anfärbereagenz.

**$^1\text{H-NMR}$ , COSY, HSQC, HMBC** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , liegt als Rotamerengemisch A und B im Verhältnis 3:2 vor, Zuordnung Hauptkomponente):  $\delta = 6.84$  (s, 1H, H8), 6.62 (s, 1H, H11), 4.69 (br t,  $J \approx 5$  Hz, 1H, 11b), 4.62-4.53 (m, 1H, H6-a), 4.44 (dd,  $J = 13.9$ , 4.5 Hz, 1H, H1-a), 4.26 (mc, 1H, H3), 3.88 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ -10), 3.85 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ -9), 3.67 (dd,  $J = 13.9$ , 4.5 Hz, 1H, H1-b), 3.14 (mc, 2H, H2'-a, H6'-a), 3.08-2.80 (m, 2H, H6-b, H7-a), 2.74-2.50 (m, 4H, H7-b, H2'-b, H6'-b, H4'), 2.23 (br s, 1H, NH), 2.07 (mc, 1H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ -a), 1.98-1.84 (m, 3H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ -b, H3'-a, H5'-a), 1.63 (mc, 2H, H3'-b, H5'-b), 1.06 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$ , HSQC, HMBC** (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , liegt als Rotamerengemisch A und B im Verhältnis 3:2 vor):  $\delta = 174.4$  (CO), 167.9 (C4), 148.4 (C9), 147.7 (C10), 127.3 (C7a), 125.7 (C11a), 112.1 (C8<sup>B</sup>), 111.6 (C8<sup>A</sup>), 109.1 (C11<sup>B</sup>), 108.3 (C11<sup>A</sup>), 60.2 (C3), 56.2 ( $\text{OCH}_3$ -10), 56.0 ( $\text{OCH}_3$ -9), 54.3 (C11b<sup>A</sup>), 53.4 (C11b<sup>B</sup>), 45.9 (C2'<sup>B</sup>, C6'<sup>B</sup>), 45.7

(C2'<sup>A</sup>, C6'<sup>A</sup>), 41.5 (C1), 41.0 (C6), 39.1 (C4'<sup>B</sup>), 38.9 (C4'<sup>A</sup>), 29.0 (C3'<sup>B</sup>, C5'<sup>B</sup>), 28.7 (C3'<sup>A</sup>, C5'<sup>A</sup>), 27.7 (C7), 27.1 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub><sup>A</sup>), 26.8 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub><sup>B</sup>), 10.9 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>) ppm.

**IR** (Film auf NaCl):  $\tilde{\nu}$  = 3435, 2928, 1721, 1636, 1518, 1451, 1258, 1215, 1124 cm<sup>-1</sup>.

**ESI-MS**  $m/z$  (%): = 402.24 (100) [M+H]<sup>+</sup>.

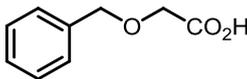
**ESI-HRMS**  $m/z$  (%): = Ber. für [C<sub>22</sub>H<sub>31</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>+H]<sup>+</sup>: 402.2393, gef.: 402.2393.

**Drehwert:**  $[\alpha]_D^{22} = -54.8^\circ$ , (c = 1.5, CDCl<sub>3</sub>).

## 5.5 Synthesevorschriften zum Aufbau des DE-Ringsystems

### 2-(Benzyloxy)essigsäure (65)

#### Methode A:

Modifizierte Versuchsvorschrift von *Kobayashi et al.*<sup>[106]</sup> Frisch destillierter Benzylalkohol (**63**) (40.0 mL, 0.37 mol, 3.7 Äq.) wird  unter Rühren in einer Schutzatmosphäre bei Raumtemperatur portionsweise mit Natrium (5.70 g, 0.25 mol, 2.5 Äq.) versetzt. Nach vollständiger Zugabe (ca. 20 Minuten) erhitzt man das schäumende Gemisch auf 110 °C bis sich alles Natrium gelöst hat und die Lösung homogen vorliegt. Man kühlt nach 2.5 Stunden auf Raumtemperatur, tropft über einen Zeitraum von 35 Minuten eine Lösung von Chloressigsäureethylester (**64**) (9.45 g, 0.10 mol, 1.0 Äq.) in Benzylalkohol (**63**) (10.0 mL, 92.0 mol, 0.92 Äq.) zu und erhitzt 2 Stunden zum Rückfluss. Anschließend wird bei Raumtemperatur Wasser eingetragen, die wässrige Phase mit Diethylether gewaschen und mit konz. Salzsäure unter Eiskühlung angesäuert (pH = 1). Die saure, wässrige Phase wird mit Diethylether extrahiert und die gesammelten org. Extrakte mit ges. Natriumchloridlösung (25 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Man erhält das Rohprodukt als gelbes Öl.

**Ausbeute:** 13.2 g (79.3 mmol, 79%). (**Lit.:**80%).<sup>[106]</sup>

#### Methode B:

Modifizierte Versuchsvorschrift von *Kukla et al.*<sup>[105]</sup> Natriumhydrid (60%ige Suspension in Paraffinöl, 4.00 g, 0.10 mol) wird portionsweise über einen Zeitraum von 30 Minuten im Argongegenstrom zu einer auf -10 °C gekühlten Lösung von frisch

destilliertem Benzylalkohol (**63**) (44.0 mL, 0.40 mol, 4.0 Äq.) gegeben. Es wird 1 Stunde bei 0 °C unter Argon gerührt und die heterogene Reaktionsmischung im Anschluss 2 Std. auf 65 °C erhitzt. Man versetzt die resultierende klare Lösung tropfenweise unter Eiskühlung mit Chloressigsäureethylester (**64**) (5.35 mL, 0.05 mol, 0.5 Äq., innerhalb von 30 Minuten). Es wird 45 Minuten bei Raumtemperatur nachgerührt und anschließend 2 Std. auf 60 °C erhitzt. Anschließend wird Methanol (30 mL), Wasser (25 mL) und Kaliumhydroxid (3.09 g, 55.0 mol, 0.51 Äq.) bei 0 °C zugegeben und man rührt 2 Std. bei 60 °C. Die Mischung wird auf Raumtemperatur gebracht und das Solvens im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird in Wasser (50 mL) aufgenommen und dreimal mit Ethylacetat (je 25 mL) extrahiert. Man stellt die wässrige Phase vorsichtig mit konz. Salzsäure (9.3 mL) sauer und extrahiert mit Ethylacetat (3 × 20 mL). Die vereinigten organischen Extrakte werden einmal mit gesättigter Natriumchloridlösung (20 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Produkt i. Vak. vom Solvens befreit. Das gelbe Rohprodukt weist ausreichende Reinheit zur weiteren Umsetzung auf.

**Ausbeute:** 7.29 g (44.0 mol, 88%). (**Lit.:** 93%).<sup>[105]</sup>

M [C<sub>9</sub>H<sub>10</sub>O<sub>3</sub>]: 166.17 g/mol.

Gelbes Öl, *R<sub>f</sub>*: 0.18 (Ethylacetat/ AcOH 10:0.3). Seebach-Anfärbereagenz.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 10.64 (br s, 1H, CO<sub>2</sub>H), 7.29-7.18 (m, 5H, ArH), 4.54 (s, 2H, ArCH<sub>2</sub>), 4.05 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>) ppm.

<sup>13</sup>C-NMR (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 175.4 (CO), 136.7 (ArC1), 128.5 (ArC3,5), 128.2 (ArC4), 128.1 (ArC2,6), 73.4 (ArCH<sub>2</sub>), 66.5 (CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H) ppm.

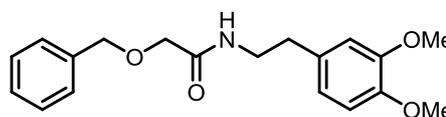
IR (Film auf NaCl):  $\tilde{\nu}$  = 3032, 1731, 1454, 1427, 1208, 1121, 1028, 741, 699 cm<sup>-1</sup>.

ESI-MS: *m/z* (%) = 189.1 (100) [M+Na]<sup>+</sup>.

ESI-HRMS: *m/z* (%) = Ber. für [C<sub>9</sub>H<sub>10</sub>O<sub>3</sub>+Na]<sup>+</sup>: 189.0522, gef.: 189.0522.

## 2-(Benzyloxy)-*N*-(3,4-dimethoxyphenylethyl)acetamid (**67**)

Modifizierte Synthesevorschrift von Opatz et al.<sup>[107]</sup> *N*-Methylmorpholin (396 mg, 3.91 mmol,



1.3 Äq.) wird unter Argon zu einer gerührten

Lösung von 2-(Benzyloxy)essigsäure (**65**) (498.3 mg, 2.99 mmol, 1.0 Äq.) in abs.

Dichlormethan (20 mL) gegeben und die resultierende Lösung auf  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  gekühlt. Anschließend trägt man Isobutylchlorformiat (391  $\mu\text{L}$ , 2.99 mmol, 1.0 Äq.) in die Lösung ein, rührt weitere 10 Minuten bei  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  und gibt Homovertrylamin (**12**) (663 mL, 3.91 mmol, 1.3 Äq.) hinzu und erwärmt das Reaktionsgemisch auf  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Die Mischung wird 3 Stunden bei dieser Temperatur gerührt bis das Dünnschichtchromatogramm die vollständige Umsetzung des Eduktes anzeigt. Die Reaktionslösung wird mit ges.  $\text{NaHCO}_3$ -Lsg. (20 mL) versetzt, dreimal mit Dichlormethan (je 15 mL) extrahiert und die organischen Phasen einmal mit ges.  $\text{NaCl}$ -Lösung (20 mL) gewaschen. Es wird über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Solvens unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wird über Kieselgel filtriert und in Form von farblosen Kristallnadeln erhalten.

**Ausbeute:** 736 mg, (2.23 mmol, 74%).

$M$  [ $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{NO}_4$ ]: 329.39 g/mol.

Farblose Kristallnadeln,  $R_f$ : 0.56 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ / $^{\circ}\text{Hex}$ /MeOH 10:2:1). Seebach-Tauchreagenz.

**Schmp.:** 64 – 65  $^{\circ}\text{C}$  (aus  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

**$^1\text{H-NMR}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.33-7.12 (m, 5H,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 6.73-6.63 (m, 3H, H2,5,6), 6.60 (br t,  $J \approx 5$  Hz, NH), 4.42 (s, 2H,  $\text{ArCH}_2\text{O}$ ), 3.90 (s, 2H,  $\text{OCH}_2$ ), 3.78 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.76 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.46 (dd,  $J = 13.3, 6.8$  Hz, 2H,  $\text{NHCH}_2$ ), 2.70 (t,  $J = 7.0$  Hz, 2H,  $\text{NHCH}_2\text{CH}_2$ ) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 169.5 (CO), 149.2 (C3), 147.9 (C4), 136.9 ( $\text{ArC1}'$ ), 131.5 (C1), 128.6 ( $\text{ArC3}'$ ,  $\text{C5}'$ ), 128.2 ( $\text{ArC4}'$ ), 127.8 ( $\text{ArC2}'$ ,  $\text{C6}'$ ), 120.7 (C6), 112.1 (C2), 111.6 (C5), 73.6 ( $\text{ArCH}_2$ ), 69.7 ( $\text{OCH}_2$ ), 56.0 ( $\text{OCH}_3$ ), 55.9 ( $\text{OCH}_3$ ), 40.1 ( $\text{ArCH}_2\text{CH}_2$ ), 35.3 ( $\text{ArCH}_2\text{CH}_2$ ) ppm.

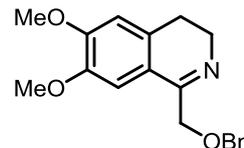
**IR** (Film auf NaCl):  $\tilde{\nu}$  = 2935, 1671, 1589, 1515, 1453, 1261, 1236, 1156, 1140, 1028  $\text{cm}^{-1}$ .

**ESI-MS:**  $m/z$  (%) = 352.2 (100) [ $\text{M}+\text{Na}$ ] $^+$ .

**ESI-HRMS:**  $m/z$  (%) = Ber. für [ $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{NO}_4+\text{H}$ ] $^+$ : 330.1700, gef.: 330.1697.

**1-(Benzyloxymethyl)-6,7-dimethoxy-3,4-dihydroisochinolin (62)**

Modifizierte Versuchsvorschrift von *Morimoto* et al.<sup>[103]</sup> Frisch destilliertes POCl<sub>3</sub> (4.00 mL, 43.6 mmol, 20.0 Äq.) wird bei Raumtemperatur und unter Argon zu einer Lösung von Amid **67** (737 mg, 2.23 mmol, 1.0 Äq.) in abs. Toluol (8 mL) gegeben. Die resultierende Lösung wird 3.5 Std. zum Rückfluss erhitzt und anschließend wird überschüssiges POCl<sub>3</sub> und Toluol destillativ entfernt. Der verbleibende braune, ölige Rückstand wird unter Eiskühlung mit 2N NaOH (20 mL) behandelt. Man extrahiert rasch mit Dichlormethan (3 × 15 mL), wäscht die organischen Extrakte mit Wasser (10 mL) und ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lsg. (10 mL), trocknet über Natriumsulfat, filtriert und entfernt das Lösungsmittel i. Vak. um das Rohprodukt als zähes, braunes Öl zu erhalten. Flash-Chromatographie an Kieselgel liefert schließlich die Reinsubstanz in Form eines bräunlichen Öls, welches im Dünnschichtchromatogramm (UV, λ = 254 nm) eine charakteristisch hellblaue Fluoreszenz aufweist.



**Ausbeute:** 694 mg (2.22 mmol, 76%). (**Lit.:** 77%).<sup>[103]</sup>

M [C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>3</sub>]: 311.38 g/mol.

Bräunliches Öl, *R<sub>f</sub>* = 0.29 (Dichlormethan/Methanol 10:1). Seebach-Anfärbereagenz.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.36-7.25 (m, 5H, ArH), 7.21 (s, 1H, H8), 6.67 (s, 1H, H5), 4.59, 4.56 (2 × s, 2H, ArCH<sub>2</sub>, OCH<sub>2</sub>), 3.91 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.82 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.71 (dd, *J* = 8.5, 7.1 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>-3), 2.66 (dd, *J* = 8.9, 6.6 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>-4) ppm.

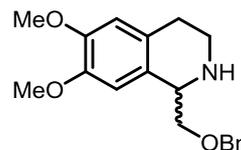
<sup>13</sup>C-NMR (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 163.5 (C1), 151.0 (C6), 147.3 (C7), 137.7 (ArC1), 131.2 (C4a), 128.2 (ArC3,5), 127.8 (ArC2,6), 127.5 (ArC4), 120.4 (C8a), 110.1 (C5), 109.8 (C8), 73.4 (CH<sub>2</sub>O), 72.4 (ArCH<sub>2</sub>), 55.9 (OCH<sub>3</sub>), 55.7 (OCH<sub>3</sub>), 46.9 (C3), 25.3 (C4) ppm.

**IR** (Film auf NaCl): = 2996, 2813, 1630, 1550, 1512, 1471, 1329, 1236, 1055, 837 cm<sup>-1</sup>.

**ESI-MS:** *m/z* (%) = 312.3 (100) [M+H]<sup>+</sup>.

### 1-(Benzyloxymethyl)-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin

Unter Argon wird Imin **62** (26 mg, 84  $\mu\text{mol}$ ) in abs. Benzol (1.5 mL) gelöst und unter Rühren mit Diphenylphosphat (25 mg, 100  $\mu\text{mol}$ ) und 2,6-dimethyl-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarbonsäureethylester (23 mg, 92  $\mu\text{mol}$ ) versetzt. Man erwärmt das braune Reaktionsgemisch auf 65 °C und rührt 15 Stunden bei Raumtemperatur. Die nun hellgrüne Lösung wird zwischen Dichlormethan (7.5 mL) und 1N NaOH (10 mL) verteilt, die wässrige Phase zweimal mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (je 5 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte einmal mit ges. NaCl-Lösung (10 mL) gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wird i. Vak. entfernt und das erhaltene Rohprodukt nicht weiter gereinigt.



**Ausbeute:** 22 mg (70  $\mu\text{mol}$ , 85%).

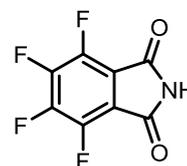
M [ $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{NO}_3$ ]: 313.39 g/mol.

Bräunliches Öl,  $R_f = 0.19$  (Dichlormethan/Methanol 15:1). Seebach-Anfärbereagenz.

**$^1\text{H-NMR}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.38\text{--}7.27$  (m, 5H, ArH), 6.59 (br s, 2H, H8, H5), 4.59 (q,  $J = 11.9$  Hz, 2H,  $\text{ArCH}_2$ ), 4.17 (dd,  $J = 8.1, 3.9$  Hz, 1H, CH-1), 3.84 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.80 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.76–3.63 (m, 2H,  $\text{OCH}_2$ ), 3.17 (dt,  $J = 12.0, 6.0$  Hz, 1H, H3-a), 2.97 (dt,  $J = 12.0, 6.0$  Hz, 1H, H3-b), 2.74 (t,  $J = 5.8$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ -4), 1.97 (br s, 1H, NH) ppm.

### 4,5,6,7-Tetrafluorphthalimid (74)

Tetrafluorphthalsäure (**73**) (209 mg, 878  $\mu\text{mol}$ ) wird in einem 100 mL Rundkolben mit wässriger Ammoniaklösung (25%, 4.0 mL) versetzt und die resultierende klare Lösung im offenen Gefäß unter Rühren auf 190 °C erhitzt, bis das komplette Lösungsmittel verdampft ist. Man löst den entstehenden dunkelgelben, kristallinen Feststoff in wenig destilliertem Wasser (10 mL) und rührt 10 Minuten bei 50 °C. Nach dem Abkühlen der Reaktionslösung wird das Produkt in Form hellgelber feiner Nadelkristalle abgesaugt, mit Wasser (25 mL) gewaschen und i. Vak. getrocknet.



**Ausbeute:** 123 mg (561  $\mu\text{mol}$ , 64%).

M [ $\text{C}_8\text{HF}_4\text{NO}_2$ ]: 219.09 g/mol.

Hellgelbe Kristallnadeln.

**Schmp.:** 215 – 217 °C (aus H<sub>2</sub>O). (**Lit.:** 220 – 222 °C (k. A.)).<sup>[196]</sup>

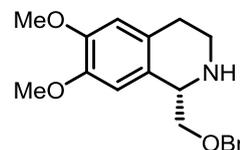
**IR** (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3451, 3236, 3093, 2731, 1787, 1728, 1643, 1503, 1499, 1407, 1300, 1142, 1056, 1040, 921, 757, 678, 653 cm<sup>-1</sup>.

## 5.6 Versuchsvorschriften zur katalytischen Transferhydrierung

### (S)-1-(Benzyloxymethyl)-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (68)

#### Methode A:

Nach einer Synthesevorschrift von *Morimoto et al.*<sup>[103]</sup> Unter Rühren und Luftausschluss wird **62** (42.0 mg, 130  $\mu$ mol) und Tetrafluorphthalimid (**74**) (1.18 mg, 5.40  $\mu$ mol) in einem entgasten Gemisch aus abs. Toluol und abs. Methanol (4 mL) in eine Katalysator-Lösung von (*R*)-Tol-BINAP (2.21 mg, 3.24  $\mu$ mol) und Bis-(1,5-cyclooctadien)Iridium(I)-tetrafluorborat (0.65 mg, 1.35  $\mu$ mol) in abs Toluol und abs. Methanol (entgast, 4 mL) bei Raumtemperatur eingetragen. Anschließend wird das Reaktionsgefäß im Autoklaven platziert, ein dreimaliger Gasaustausch (Stickstoff/Wasserstoff) vorgenommen, der Druckbehälter mit Wasserstoff (100 bar) befüllt und 3 Tage bei 2 °C (Kryostat) gerührt. Die Mischung wird zwischen K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Lösung (10 mL) und Ethylacetat (3  $\times$  10 mL) verteilt, mit ges. NaCl-Lösung (15 mL) gewaschen und die organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer bis zur Trockene eingeengt. Zur Reinigung des Rohproduktes wird mit Dichlormethan/Methanol (10:2) über eine kurze Filtersäule filtriert und das Produkt als braunes Öl isoliert.



**Ausbeute:** 32.6 mg (104  $\mu$ mol, 77%). (**Lit.:** 85%).<sup>[103]</sup>

#### Methode B:

Nach einer modifizierten Vorschrift von *Noyori et al.*<sup>[74]</sup> wird unter Argon eine Lösung von Dichlor-*p*-cumol-ruthenium(II)-dimer (15.8 mg, 25.8  $\mu$ mol, 2 mol-%), (1*S*,2*S*)-(+)-*N*-4-Toluolsulfonyl)-1,2-diphenylethylendiamin ((*S,S*)-TsDPEN 19.4 mg, 53.0  $\mu$ mol, 4.1 mol-%) und abs. Triethylamin (14.9  $\mu$ L, 0.11 mmol, 8 mol-%) in abs. DMF (5 mL) mit Hilfe eines Ultraschallbads entgast (15 Minuten) und anschließend 1 Stunde bei einer Temperatur von 80 °C gerührt. Man entfernt das Heizbad, gibt zu

dieser noch warmen, aktivierten Katalysator-Lösung eine ebenfalls zuvor unter Schutzatmosphäre entgaste Mischung von Imin **62** (403 mg, 1.29 mmol) in abs. DMF (5 mL) und rührt die braune Mixtur 10 Minuten. Das Reaktionsgemisch wird auf 0 °C gekühlt und mit einem frisch präparierten, azeotropen Gemisch von Ameisensäure/Triethylamin (5:2, 625 µL) versetzt. Nach Entfernen des Kältebades wird so lange bei Raumtemperatur gerührt bis dünnschichtchromatographisch kein Ausgangsmaterial mehr nachweisbar ist (ca. 1.5 Stunden). Die Reaktionsmischung wird mit gesättigter K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Lösung (20 mL) versetzt, dreimal mit Ethylacetat extrahiert (je 20 mL) und die vereinigten organischen Extrakte einmal mit ges. NaCl-Lösung (25 mL) gewaschen. Nach Trocknen über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, Filtrieren und Entfernen des Solvens i. Vak wird das Rohprodukt als dunkelbraunes Öl erhalten, welches durch rasche Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt wird.

**Ausbeute:** 329 mg (1.05 mmol, 81%).

M [C<sub>19</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>3</sub>]: 313.39 g/mol.

Braunes Öl,  $R_f = 0.30$  (PE/EE/Et<sub>3</sub>N 8:5:1). Seebach-Anfärbereagenz.

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 7.38-7.27$  (m, 5H, ArH), 6.59 (br s, 2H, H8, H5), 4.59 (q,  $J = 11.9$  Hz, 2H, ArCH<sub>2</sub>), 4.15 (dd,  $J = 8.4, 4.0$  Hz, 1H, H1), 3.84 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.80 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.75-3.63 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>), 3.17 (dt,  $J = 11.9, 5.3$  Hz, 1H, H3-a), 2.96 (dt,  $J = 11.9, 5.1$  Hz, 1H, H3-b), 2.73 (t,  $J = 5.7$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>-4), 2.07 (br s, 1H, NH) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 147.9$  (C6), 147.3 (C7), 138.2 (ArC1), 128.5 (ArC3,5), 127.9 (ArC2,6), 127.8 (ArC4), 112.1 (C5), 109.6 (C8), 73.3 (ArCH<sub>2</sub>), 73.1 (CH<sub>2</sub>O), 56.2 (OCH<sub>3</sub>), 55.9 (OCH<sub>3</sub>), 55.2 (C1), 40.2 (C3), 29.1 (C4) ppm.

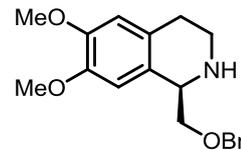
**IR** (Film auf NaCl): = 2993, 2836, 1643, 1615, 1556, 1516, 1473, 1423, 1327, 1307, 1256, 1223, 1143, 1045, 934 cm<sup>-1</sup>.

**ESI-MS:**  $m/z$  (%) = 314.3 (100) [M+H]<sup>+</sup>.

**Drehwert:**  $[\alpha]_D^{27} = +36.8^\circ$ , (c = 1, CDCl<sub>3</sub>).

**(R)-1-(Benzyloxymethyl)-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (78)**

Nach einer modifizierten von *Rüping* et al.<sup>[197]</sup> werden zu einer Lösung von Imin **62** (11.4 mg, 36.6  $\mu\text{mol}$ ) in abs. Benzol (400  $\mu\text{L}$ ) unter Rühren im Argongegenstrom Phosphorsäure-(R)-3,3'-di(phenanthren-9-yl)-1,1'-binaphthyl-2,2'-diylester (**76**)



(5.13 mg, 7.32  $\mu\text{mol}$ ) und 2,6-dimethyl-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarbonsäureethylester (**77**) (11.6 mg, 45.8  $\mu\text{mol}$ ) hinzugegeben. Man erwärmt die Reaktionsmischung auf 65 °C und rührt bis kein Edukt mehr im Dünnschichtchromatogramm nachweisbar ist (18 Stunden). Die Aufarbeitung erfolgt durch Verteilen zwischen Dichlormethan (2  $\times$  10 mL) und 1N NaOH (10 mL). Die vereinigten Dichlormethan-Phasen werden einmal mit ges. NaCl-Lösung gewaschen (7.5 mL), über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und das Rohprodukt vom Lösungsmittel befreit. Flash-Chromatographie an Kieselgel (Dichlormethan/Methanol 5:1) liefert das Produkt in Form eines braunen Öls.

**Ausbeute:** 3.2 mg (0.10  $\mu\text{mol}$ , 28%).

M [ $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{NO}_3$ ]: 313.39 g/mol.

Braunes Öl,  $R_f = 0.27$  (PE/EE/Et<sub>3</sub>N 8:5:1). Seebach-Anfärbereagenz.

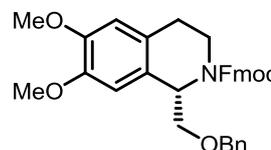
<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.37\text{-}7.25$  (m, 5H, ArH), 6.57 (br s, 2H, H8, H5), 4.59-4.55 (m, 2H, ArCH<sub>2</sub>), 4.13 (dd,  $J = 8.2, 3.9$  Hz, 1H, H1), 3.84 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.81 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.76-3.64 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>), 3.15 (dt,  $J = 11.8, 5.6$  Hz, 1H, H3-a), 2.96 (dt,  $J = 11.8, 5.3$  Hz, 1H, H3-b), 2.71 (t,  $J = 5.9$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>-4), 2.04 (br s, 1H, NH) ppm.

<sup>13</sup>C-NMR (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 147.7$  (C6), 147.4 (C7), 138.1 (ArC1), 128.4 (ArC3,5), 127.8 (ArC2,6), 127.7 (ArC4), 112.0 (C5), 109.5 (C8), 73.3 (ArCH<sub>2</sub>), 73.1 (CH<sub>2</sub>O), 56.2 (OCH<sub>3</sub>), 56.0 (OCH<sub>3</sub>), 55.1 (C1), 40.0 (C3), 29.3 (C4) ppm.

**Drehwert:**  $[\alpha]_D^{27} = -5.5^\circ$ , (c = 1,  $\text{CDCl}_3$ ).

**(S)-N-(9H-Fluoren-9-yl)methoxycarbonyl-1-(benzyloxymethyl)-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (72)**

Modifizierte Versuchsvorschrift von *Kilburn* et al.<sup>[101]</sup> Zu einer auf 0 °C gekühlten Lösung von Amin **68** (5.8 mg, 19  $\mu\text{mol}$ ) und Hünigs Base (3.5  $\mu\text{L}$ , 19  $\mu\text{mol}$ , 1.1 Äq.) in abs.  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (250  $\mu\text{L}$ )



wird unter Rühren in einer Argon-Schutz-atmosphäre eine Lösung, bestehend aus

Fmoc-OSu (6.2 mg, 19  $\mu\text{mol}$ , 1.0 Äq.) hinzugegeben. Das Eisbad wird entfernt und man rührt die Mischung 1.5 Stunden bei Raumtemperatur. Nach Zugabe von ges.  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung (5.0 mL) extrahiert man die wässrige Phase mit Dichlormethan ( $2 \times 7.5$  mL) und wäscht die vereinigten organischen Extrakte mit ges.  $\text{NaCl}$ -Lösung (5.0 mL). Man trocknet über Natriumsulfat, filtriert und befreit das Rohprodukt i. Vak. vom Lösemittel. Flash-Chromatographie an Kieselgel (Eluens MTBE/PE 1:1) liefert die Zielverbindung **72** als farbloses Öl.

**Ausbeute:** 7.0 mg (13  $\mu\text{mol}$ , 71%).

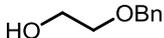
M [ $\text{C}_{34}\text{H}_{33}\text{NO}_5$ ]: 535.36 g/mol.

Farbloses Öl,  $R_f = 0.25$  (MTBE/PE 1:1). Seebach-Tauchreagenz.

**ESI-MS:**  $m/z$  (%) = 536.4 (100) [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$ .

**HPLC-Chromatographie:** Chiralpak<sup>®</sup> AD-H, 5  $\mu$ , Amylosetris(3,5-dimethylphenylcarbamate) 250  $\times$  4.6 mm, *n*-Hexan/2-Propanol (50/50), 2 mL/min., Hauptenantiomer:  $t_R = 48.4$  min., Minderenantiomer:  $t_R = 37.3$  min.,  $\lambda = 214$  nm, ee = 74%.

### 2-(Benzyloxy)ethanol (**84**)

Versuchsvorschrift von *Marshall* et al.<sup>[116]</sup> Zu einer Suspension von  Natriumhydrid (60% ige Suspension in Paraffinöl, 1.41 g, 35.0 mmol) in absolutem THF (30 mL) wird bei Umgebungstemperatur unter Rühren und Argon tropfenweise Ethylenglycol (**83**) (5.89 mL, 0.11 mol, 3.0 Äq.) innerhalb von 30 Minuten eingetragen. Anschließend wird unter Rückfluss Benzylbromid (4.06 mL, 34.0 mmol, 0.97 Äq.) zum Reaktionsgemisch zugetropft und bis zur vollständigen Umsetzung des Eduktes zum Rückfluss erhitzt (ca. 12 Stunden). Man verteilt die abgekühlte Mixtur zwischen Diethylether (25 mL) und ges.  $\text{NaHCO}_3$ -Lsg. (20 mL), trennt die Phasen und reextrahiert die wässrige Phase mit Diethylether ( $2 \times 20$  mL). Die vereinigten etherischen Extrakte werden mit ges.  $\text{NaCl}$ -Lsg. (20 mL) gewaschen und das Solvens i. Vak. entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Kieselgel getrennt (Eluens Ethylacetat/Petrolether 4:1) und man erhält das Produkt in Form eines gelben Öls.

**Ausbeute:** 4.55 g (29.9 mmol, 88%). (**Lit.:** 85%).<sup>[116]</sup>

M [ $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{O}_2$ ]: 152.19 g/mol.

Gelbes Öl,  $R_f$ : 0.42 (Ethylacetat/Petrolether 4:1). Seebach-Tauchreagenz.

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.38\text{-}7.26$  (m, 5H, ArH), 4.56 (s, 2H, ArCH<sub>2</sub>), 3.74 (br dd,  $J \approx 9$ , 5 Hz, 2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH), 3.59 (br dd,  $J \approx 4$ , 5 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH), 2.53 (br s, 1H, OH) ppm.

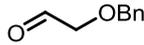
$^{13}\text{C-NMR}$  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 137.5$  (ArC1), 127.52 (ArC3,5), 127.0 (ArC2,6), 126.6 (ArC4), 72.1 (ArCH<sub>2</sub>), 70.8 (OCH<sub>2</sub>), 60.5 (CH<sub>2</sub>OH) ppm.

**ESI-MS**:  $m/z$  (%) = 175.1 (100) [M+Na]<sup>+</sup>.

**ESI-HRMS**:  $m/z$  (%) = Ber. für [C<sub>9</sub>H<sub>12</sub>O<sub>2</sub>+H]<sup>+</sup>: 152.0835, gef.: 152.0837.

**IR** (KBr): = 3416, 3030, 2925, 1862, 1955, 1495, 1453, 1357, 1206, 1114, 1067, 1027, 891, 835, 738, 698 cm<sup>-1</sup>.

### 2-(Benzyloxy)acetaldehyd (85)

In einem 50 mL Schlenkkolben wird in einer Argonatmosphäre eine  Lösung von Oxalylchlorid (472 µL, 5.50 mmol, 1.1 Äq.) in abs. Dichlormethan (15 mL) vorgelegt. Man kühlt die gerührte Lösung auf -78 °C und gibt eine Lösung von Dimethylsulfoxid (781 µL, 11.0 mmol, 2.2 Äq.) in abs. Dichlormethan (5 mL) hinzu. Nach 10-minütigem Rühren wird der zu oxidierende Alkohol **84** (761 mg, 5.00 mmol, 1.0 Äq.) in abs. Dichlormethan (2 mL) tropfenweise eingetragen. Man rührt weitere 15 Minuten und versetzt das Gemisch mit frisch destilliertem Triethylamin (3.51 mL, 25.0 mmol, 4.5 Äq.). Die resultierende Reaktionslösung wird weitere 10 Minuten bei -78 °C gerührt und anschließend das Kältebad entfernt. Nach 90-minütigem Rühren bei Raumtemperatur wird Wasser (20 mL) zum Reaktionsgemisch hinzugefügt. Man trennt die organische Phase ab, extrahiert die Wasserphase zweimal mit jeweils 10 mL Dichlormethan und wäscht die vereinigten Extrakte sukzessive mit ges. Natriumchloridlsg. (20 mL), 1%-iger Schwefelsäure (20 mL), Wasser (20 mL) und abschließend mit ges. Natriumhydrogencarbonatlösung (20 mL). Die org. Phase wird über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Solvens i. Vak. eingengt um das Produkt als hellgelbe Flüssigkeit zu erhalten.

**Ausbeute**: 723 mg (4.80 mmol, 96%).

M [C<sub>9</sub>H<sub>10</sub>O<sub>2</sub>]: 150.17 g/mol.

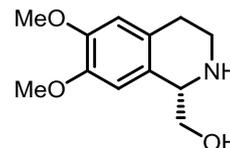
**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 9.73 (s, 1H, CHO), 7.40-7.28 (m, 5H, ArH), 4.64 (s, 2H, ArCH<sub>2</sub>), 4.11 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>CHO) ppm.

Hellgelbe Flüssigkeit, *R<sub>f</sub>* = 0.60 (PE/EE 1:1), 2,4-Dinitrophenylhydrazin-Tauchreagenz.

### (S)-1-(Hydroxymethyl)-6,7-Dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin

#### (S)-(+)-Calycotomin (87)

Modifizierte Synthesevorschrift von *Morimoto et al.*<sup>[103]</sup> Eine Suspension von **68** (21.5 mg, 68.6 μmol) und Palladiumhydroxid auf Aktivkohle (20% Pd(OH)<sub>2</sub>/C, 6.84 mg) wird in einem Lösungsmittelgemisch Ethanol/Essigsäure (10:1, 550 μL) nach dreimaligem Gasaustausch (Stickstoff/Wasserstoff) 12 Stunden bei Raumtemperatur in einer Wasserstoffatmosphäre gerührt. Wenn dünnschichtchromatographisch kein Edukt mehr nachweisbar ist wird das Reaktionsgemisch über Hyflo<sup>®</sup> abfiltriert und der Filterkuchen mit warmem Dichlormethan (75 mL) gewaschen. Man reduziert das Lösungsmittelvolumen am Rotationsverdampfer und wäscht mit 20%-iger KOH-Lösung (15 mL). Nach Trocknen über K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Filtrieren und Entfernen des Solvens i. Vak. wird (S)-(+)-Calycotomin (**87**) in Form eines leicht orangefarbenen Feststoffes erhalten. Nach Umkristallisation aus Toluol erhält man das Produkt in feinen, farblosen Prismen.



**Ausbeute:** 9.8 mg (44 μmol, 64%). (**Lit.:** 66%).<sup>[103]</sup>

M [C<sub>12</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>3</sub>]: 223.27 g/mol.

Farblose Prismen, *R<sub>f</sub>* = 0.06 (Ethylacetat/Methanol 10:1). Seebach-Tauchreagenz.

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 6.58 (s, 1H, H8), 6.57 (s, 1H, H5), 3.95 (dd, *J* = 9.2, 4.2 Hz, 1H, H1), 3.75 (dd, *J* = 10.8, 4.2 Hz, 1H, CHCH<sub>2</sub>-a), 3.65-3.57 (m, 1H, CHCH<sub>2</sub>-b) 3.05 (dd, *J* = 10.9, 5.3 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>-3), 2.67 (dd, *J* = 10.8, 5.7 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>-4) 2.04 (br s, 1H, NH) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 147.6 (C6), 147.2 (C7), 127.5 (C8a), 126.9 (C4a), 111.9 (C5), 111.8 (C5), 65.3 (CH<sub>2</sub>OH), 61.4 (C1), 56.3 (OCH<sub>3</sub>), 55.7 (OCH<sub>3</sub>), 39.6 (C3) 28.9 (C4) ppm.

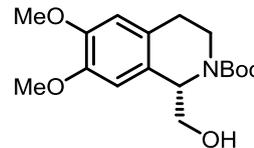
**FD-MS:** *m/z* (%) = 224.2 (100) [M+H]<sup>+</sup>.

**ESI-HRMS:** *m/z* (%) = Ber. für [C<sub>12</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>3</sub>+H]<sup>+</sup>: 224.1281, gef.: 224.1286.

**Drehwert:**  $[\alpha]_D^{22} = -55.0^\circ$ , (c = 1.5; CDCl<sub>3</sub>). (**Lit.:**  $[\alpha]_D^{29} = +33.7$ , c = 1.05, H<sub>2</sub>O).<sup>[103]</sup>

**(S)-N-(tert-Butyloxycarbonyl)-1-hydroxymethyl-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (89)**

Modifizierte Versuchsvorschrift von *Hartikka* et al.<sup>[118]</sup> Eine Lösung von Aminoalkohol **87** (59.0 mg, 0.26 mmol) in absolutem Dichlormethan (1.2 mL) wird unter Rühren und unter Argon mit einer Lösung von Di-*tert*-butyldicarbonat ((Boc)<sub>2</sub>O 57.7 mg, 0.26 mmol, 1.0 Äq.) in abs. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1.2 mL) versetzt. Man rührt das Reaktionsgemisch 1.5 Stunden bei Raumtemperatur bis zur vollständigen Umsetzung des Ausgangsmaterials und entfernt das Solvens unter vermindertem Druck. Der hellgelbe, ölige Rückstand wird säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt und liefert die Reinsubstanz in Form eines farblosen Schaums.



**Ausbeute:** 75.8 mg (0.23 mmol, 89%).

M [C<sub>17</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>5</sub>]: 323.38 g/mol.

Farbloser Schaum, *R<sub>f</sub>*: 0.66 (Ethylacetat/Methanol 10:1). Seebach-Anfärbereagenz.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 6.67 (s, 1H, H8), 6.62 (s, 1H, H5), 5.19-5.10 (m, 1H, H1), 3.86 (mc, 9H, 2 × OCH<sub>3</sub>, CHCH<sub>2</sub>, H3-a), 3.38-3.31 (m, 1H, H3-b), 2.79-2.73 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-4), 1.49 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) ppm.

<sup>13</sup>C-NMR (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 157.1 (NCO), 148.4 (C6), 147.9 (C7), 127.5 (C4a), 125.5 (C8a), 111.8 (C5), 110.5 (C8), 80.7 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 67.7 (C1), 66.5 (CH<sub>2</sub>OH), 56.3 (OCH<sub>3</sub>), 56.1 (OCH<sub>3</sub>), 39.9 (C3), 28.6 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 28.4 (C4) ppm.

**IR** (Film auf NaCl):  $\tilde{\nu}$  = 3440, 2932, 1687, 1611, 1519, 1423, 1365, 1259, 1164, 1127, 858 cm<sup>-1</sup>.

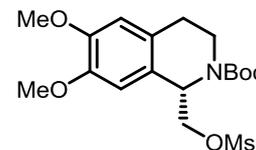
**ESI-MS:** *m/z* (%) = 346.2 (100) [M+Na]<sup>+</sup>.

**ESI-HRMS:** *m/z* (%) = Ber. für [C<sub>17</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>5</sub>+Na]<sup>+</sup>: 346.1625, gef.: 346.1622.

**Drehwert:**  $[\alpha]_D^{24} = -64.1^\circ$  (c = 0.5, CDCl<sub>3</sub>).

**(S)-N-(tert-Butyloxycarbonyl)-1-[(methansulfonyloxy)methyl]-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (90)**

Unter Argon gibt man zu einer auf 0 °C gekühlten und gerührten Lösung von **89** (23.5 mg, 72.7 µmol) in abs. Dichlormethan (250 µL) nacheinander abs. Triethylamin (30,6 µL, 0.22 mmol, 3.0 Äq.), sowie eine Lösung von Methansulfonylchlorid<sup>[119, 120]</sup> (6.0 µL, 78.1 µmol, 1.1 Äq.) in absolutem Dichlormethan. Man rührt bei 0 °C bis im Dünnschichtchromatogramm kein Ausgangsmaterial mehr nachweisbar ist (ca. 2 Stunden) und verteilt das Reaktionsgemisch zwischen gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung (10 mL) und Dichlormethan (5 mL). Nach dreimaligem Extrahieren der wässrigen Phase mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (je 7.5 mL) und Waschen der vereinigten organischen Phasen mit gesättigter Natriumchloridlösung (10 mL) wird über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösemittel i. Vak. entfernt. Das Produkt wird nach Flash-Chromatographie an Kieselgel in Form eines blassgelben, sich rasch zersetzenden Öls erhalten. Beim Zersetzungsprozess färbt sich das Produkt von blassgelb nach dunkelbraun.



M [C<sub>18</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>7</sub>S]: 401.48 g/mol.

Blassgelbes Öl,  $R_f = 0.21$  (Petrolether/Ethylacetat 1:1), Seebach-Tauchreagenz.

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, liegt als Rotamerengemisch A und B im Verhältnis 3:2 vor, Zuordnung Hauptkomponente):  $\delta = 6.66$  (s, 1H, H8), 6.62 (s, 1H, H5), 5.32 (dt,  $J_d = 12.6$  Hz,  $J_t = 6.8$  Hz, 1H, H1), 4.47-4.30 (m, 1H, CH<sub>2</sub>-a), 3.93 (m, 1H, CH<sub>2</sub>-b), 3.85 (s, 6H, 2×OCH<sub>3</sub>), 3.44-3.10 (m, 2, CH<sub>2</sub>-3), 2.93 (s, 3H, S-CH<sub>3</sub>), 2.80-2.65 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-4), 1.52 (m, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) ppm.

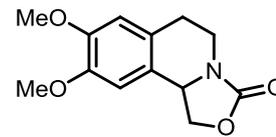
**IR** (Film auf NaCl):  $\tilde{\nu} = 2994, 2937, 1711, 1682, 1634, 1578, 1519, 1432, 1417, 1365, 1252, 1168, 1123, 808$  cm<sup>-1</sup>.

**ESI-MS**:  $m/z$  (%) = 425.3 (100) [M+Na]<sup>+</sup>.

**Drehwert**:  $[\alpha]_D^{24} = +4.9^\circ$  (c = 0.1, CDCl<sub>3</sub>).

**8,9-Dimethoxy-5,6-dihydro-1*H*-oxazolo[4,3-*a*]isochinolin-3(10*bH*)-on (88)**

Zu einer Lösung von Amin **51** (17.3 mg, 62.5  $\mu\text{mol}$ ) und *N,N*-Diisopropylethylamin (DIPEA 21  $\mu\text{L}$ , 0,13 mmol, 2.0 Äq.) in abs. DMF gibt man tropfenweise unter Argon eine Lösung von *o*-mesyliertem DE-Ring **90** (25.1 mg, 62.5  $\mu\text{mol}$ , 1.0 Äq.) in abs. DMF und erhitzt die resultierende gelbe Mischung unter Rühren auf 55 °C. Nach einer Reaktionsdauer von 12 Std. zeigt das Dünnschichtchromatogramm noch beide unumgesetzten Ausgangsmaterialien. Man versetzt die Mischung im leichtem Argongegenstrom mit fein gepulvertem Lithiumiodid (9.2 mg, 68.8  $\mu\text{mol}$ , 1.1 Äq.) und rührt weiter bei gegebener Temperatur. Nach ca. 2 Stunden sind beide Edukte im Dünnschichtchromatogramm nicht mehr nachweisbar und die Reaktionsmischung wird mit ges.  $\text{NaHCO}_3$ -Lsg. (10 mL) versetzt. Man extrahiert dreimal mit Ethylacetat (je 7.5 mL), wäscht einmal mit ges.  $\text{NaCl}$ -Lösung (10 mL) und trocknet die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat. Nach Filtration und Entfernen des Solvens i. Vak. wird das Rohprodukt in Form eines gelben Öls erhalten. Es wird über eine kurze Kieselgelsäule filtriert und man isoliert ein gelbliches, zähes Öl welches gemäß den NMR-spektroskopischen Rohdaten u.a. oben angegebenes Oxazolidinon (**88**) enthält.



**Ausbeute:** 17.1 mg (68.2  $\mu\text{mol}$ , 47%).

M [ $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{NO}_4$ ]: 249.26 g/mol.

Gelbliches Öl,  $R_f = 0.16$  (Ethylacetat/Methanol 1:1). Seebach-Anfärbereagenz.

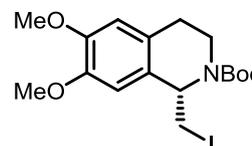
$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 6.61$  (s, 1H, ArH), 6.58 (s, 1H, ArH), 4.95 (t  $J = 8.0$  Hz, H- $\alpha$ ), 4.76 (td,  $J_t = 8.0$  Hz,  $J_d = 1.6$  Hz, 1H,  $\text{OCH}_2$ -a), 4.18-4.05 (m, 1H,  $\text{OCH}_2$ -b), 3.83 ( $\text{OCH}_3$ ), 3.82 ( $\text{OCH}_3$ ), 3.81-3.52 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ -3), 3.01-2.72 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ -3) ppm.

Zuordnung unsicher.

**FD-MS:**  $m/z$  (%) = 249.7 (100)  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**(*S*)-*N*--(*tert*-Butyloxycarbonyl)--1-(iodmethyl)-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (91)**

Eine Lösung von *o*-mesyliertem Aminoalkohol **90** (3.8 mg, 9.5  $\mu\text{mol}$ ) und Tetrabutylammoniumiodid (3.7 mg, 9.9  $\mu\text{mol}$ , 1.1 Äq.) in abs. Dichlormethan (300  $\mu\text{L}$ ) wird unter



Argon und Lichtausschluss 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach vollständiger Umsetzung des Eduktes wird das Reaktionsgemisch über Kieselgel filtriert und das erhaltene, instabile Produkt wird unverzüglich für folgende Reaktion eingesetzt.

**Ausbeute:** 3.8 mg (8.8  $\mu\text{mol}$ , 93%).

M [ $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{INO}_4$ ]: 433.28 g/mol.

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 6.67 (s, 1H, H8), 6.62 (s, 1H, H5), 5.19-5.12 (m, 1H, H1), 3.95-3.73 (mc, 9H,  $2 \times \text{OCH}_3$ ,  $\text{CHCH}_2$ , H3-a), 3.37-3.32 (m, 1H, H3-b), 2.97-2.59 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ -4), 1.50 (s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ) ppm.

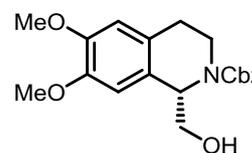
Dunkelgelbes Öl,  $R_f$  = 0.22 (Petrolether/Ethylacetat 1:1). Seebach-Anfärbereagenz.

**Drehwert:** Verbindung färbt sich rasch von gelb nach braun, so dass auch nach mehrmaliger Verdünnung keine Drehwertbestimmung möglich ist.

### **(S)-N-(Benzyloxycarbonyl)-1-(hydroxymethyl)-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin**

#### Methode A:

Eine Lösung von Aminoalkohol **87** (20 mg, 90  $\mu\text{mol}$ ) in THF (1 mL) wird unter Rühren zu einer Lösung von fein gepulvertem Kaliumcarbonat (6.8 mg, 49  $\mu\text{mol}$ , 0.5 Äq.) in dest. Wasser (0.45 mL) gegeben. Die resultierende Mischung wird auf  $-15^\circ\text{C}$  gekühlt und anschließend mit Benzylchlorformiat (13  $\mu\text{L}$ , 92  $\mu\text{mol}$ , 1.03 Äq.) versetzt. Man rührt 1.5 Std. bei  $0^\circ\text{C}$  bis kein Edukt mehr im Dünnschichtchromatogramm nachweisbar ist. Die Reaktionsmischung wird auf 30 g Eis gegeben und die wässrige Phase dreimal mit Ethylacetat (je 7.5 mL) extrahiert. Man wäscht die gesammelten org. Extrakte mit 1N Salzsäure ( $2 \times 10$  mL) und mit ges. NaCl-Lsg. (10 mL), trocknet über Natriumsulfat und engt nach dem Filtrieren das Solvens unter vermindertem Druck ein. Das Rohprodukt wird in Form eines gelblichen Öls erhalten und säulenchromatographisch an Kieselgel (Eluens Ethylacetat/Petrolether 3:1) gereinigt.



**Ausbeute:** 24 mg (68  $\mu\text{mol}$ , 76%).

#### Methode B:

Aminoalkohol **87**. (213 mg, 0.96 mmol) wird unter Argon bei Raumtemperatur in abs. Dichlormethan (2.5 mL) gelöst und unter Rühren mit abs. Triethylamin

(174  $\mu\text{L}$ , 1.24 mmol, 1.3 Äq.) versetzt. Man kühlt die Mischung auf 0 °C, fügt eine Lösung von Benzylchlorformiat<sup>[118]</sup> (146  $\mu\text{L}$ , 1.03 mmol, 1.1 Äq.) in absolutem Dichlormethan (2.5 mL) hinzu und rührt, bis das Edukt vollständig umgesetzt ist (ca. 1.5 Std.). Die Reaktionsmischung wird zwischen ges.  $\text{NaHCO}_3$ -Lsg. (15 mL) und  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  verteilt (15 mL) und man reextrahiert die wässrige Phase mit Dichlormethan ( $2 \times 10$  mL). Die org. Extrakte werden mit gesättigter Natriumchloridlösung (15 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und filtriert. Das Solvens wird am Rotationsverdampfer entfernt und man erhält das Rohprodukt in Form eines hellgelben Öls. Nach Säulenchromatographie an Kieselgel wird die Reinsubstanz als farbloses Öl isoliert.

**Ausbeute:** 292 mg (0.82 mmol, 85%).

M [ $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{NO}_5$ ]: 357.40 g/mol.

Farbloses Öl,  $R_f = 0.21$  (Petrolether/Ethylacetat 3:1). Seebach-Tauchreagenz.

**$^1\text{H-NMR}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , liegt als Rotamerengemisch A und B im Verhältnis 2:1 vor, Zuordnung Hauptkomponente):  $\delta = 7.42\text{--}7.28$  (m, 5H, ArH), 6.68 (br s, 1H, H8), 6.62 (s, 1H, H5), 5.29–5.19 (m, 3H, ArCH<sub>2</sub>, H1), 4.23–3.46 (m, 11H, CH<sub>2</sub>OH, 2 $\times$ OCH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>-3), 2.96–2.50 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-4) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , liegt als Rotamerengemisch A und B im Verhältnis 2:1 vor, Zuordnung Hauptkomponente):  $\delta = 157.1$  (CO), 148.3 (C6), 147.8 (C7), 136.6 (ArC1'), 128.6 (ArC3', ArC5'), 128.3 (ArC4'), 127.9 (ArC2', ArC6'), 127.0 (C4a), 125.2 (C8a), 111.6 (C5), 110.3 (C8), 67.5 (ArCH<sub>2</sub>), 66.9 (C1), 65.2 (CH<sub>2</sub>OH), 56.1 (OCH<sub>3</sub>), 56.0 (OCH<sub>3</sub>), 39.5 (C3), 28.2 (C4) ppm.

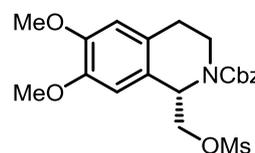
**IR** (Film auf NaCl):  $\tilde{\nu} = 3435, 2935, 2251, 1693, 1611, 1519, 1432, 1356, 1260, 1125, 1016, 911, 732$   $\text{cm}^{-1}$ .

**ESI-MS:**  $m/z$  (%) = 380.2 (100)  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .

**ESI-HRMS:**  $m/z$  (%) = Ber. für  $[\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{NO}_5+\text{H}]^+$ : 358.1649, gef.: 358.1651.

**(S)-N-(Benzyloxycarbonyl)-1-[(methansulfonyloxy)methyl]-6,7-dimethoxy-3,4-dihydroisochinolin (95)**

Unter Argon gibt man zu einer auf 0 °C gekühlten und gerührten Lösung von (S)-N-(Benzyloxycarbonyl)-1-(hydroxymethyl)-6,7-



dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin (77.0 mg, 0.22 mmol) in abs. Dichlormethan (700  $\mu\text{L}$ ) nacheinander abs. Triethylamin (90.8  $\mu\text{L}$ , 6.46 mmol, 3.0 Äq.), sowie eine Lösung von Methansulfonylchlorid<sup>[119, 120]</sup> (17.5  $\mu\text{L}$ , 0.23 mmol, 1.1 Äq.) in absolutem Dichlormethan. Man rührt das Gemisch bei 0 °C bis im Dünnschichtchromatogramm kein Ausgangsmaterial mehr zu erkennen ist und bricht die Reaktion durch Zugabe von 10 mL ges. Natriumhydrogencarbonatlösung ab. Man extrahiert die wässrige Phase dreimal mit Dichlormethan (je 10 mL), wäscht mit gesättigter Natriumchloridlösung (15 mL), trocknet über Natriumsulfat und entfernt das Lösungsmittel im Vakuum. Das erhaltene gelbe Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Kieselgel (Eluens Ethylacetat/Petrolether 1:1) gereinigt.

**Ausbeute:** 81.4 mg (0.19 mmol, 85%).

M [ $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{NO}_7\text{S}$ ]: 435.49 g/mol.

Gelbliches Öl,  $R_f = 0.27$  (Ethylacetat/Petrolether 1:1). Seebach-Anfärbereagenz.

**$^1\text{H-NMR}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , liegt als Rotamerengemisch A und B im Verhältnis 3:1 vor, Zuordnung Hauptkomponente):  $\delta = 7.44\text{-}7.30$  (m, 5H, Ph), 6.66 (s, 1H, H8), 6.62 (s, 1H, H5), 5.46-5.09 (m, 3H,  $\text{PhCH}_2$ , H1), 4.52-4.30 (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{-a}$ ), 4.11-4.03 (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{-b}$ ), 3.86 (s, 6H,  $2\times\text{OCH}_3$ ), 3.56-3.19 (m, 1H, H3-a), 2.96-2.61 (m, 6H, H3-b, S- $\text{CH}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{-4}$ ) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , liegt als Rotamerengemisch A und B im Verhältnis 1.5:1 vor):  $\delta = 155.7$  ( $\text{CO}^{\text{A}}$ ), 155.4 ( $\text{CO}^{\text{B}}$ ), 148.84 ( $\text{C6}^{\text{B}}$ ), 148.77 ( $\text{C6}^{\text{A}}$ ), 147.97 ( $\text{C7}^{\text{A+B}}$ ), 136.7 ( $\text{ArC1}^{\text{A}}$ ), 136.5 ( $\text{ArC1}^{\text{B}}$ ), 128.99 ( $\text{ArC3}^{\text{B*}}$ ), 128.93 ( $\text{ArC3}^{\text{A*}}$ ), 128.6 ( $\text{ArC5}^{\text{A+B*}}$ ), 128.5 ( $\text{ArC4}^{\text{A*}}$ ), 128.3 ( $\text{ArC4}^{\text{B*}}$ ), 128.2 ( $\text{ArC2}^{\text{B*}}$ ,  $\text{ArC6}^{\text{B*}}$ ), 128.0 ( $\text{ArC2}^{\text{A*}}$ ,  $\text{ArC6}^{\text{A*}}$ ), 127.6 ( $\text{C4a}^{\text{B*}}$ ), 127.4 ( $\text{C4a}^{\text{A*}}$ ), 123.5 ( $\text{C8a}^{\text{A*}}$ ), 122.9 ( $\text{C8a}^{\text{B*}}$ ), 111.9 ( $\text{C5}^{\text{B}}$ ), 111.8 ( $\text{C5}^{\text{A}}$ ), 110.3 ( $\text{C8}^{\text{A}}$ ), 110.2 ( $\text{C8}^{\text{B}}$ ), 70.4 ( $\text{CH}_2\text{Ms}^{\text{A}}$ ), 70.1 ( $\text{CH}_2\text{Ms}^{\text{B}}$ ), 67.7 ( $\text{ArCH}_2^{\text{B}}$ ), 67.5 ( $\text{ArCH}_2^{\text{A}}$ ), 56.3 ( $\text{OCH}_3$ ), 56.0 ( $\text{OCH}_3$ ), 53.6 ( $\text{C1}^{\text{A}}$ ), 53.5 ( $\text{C1}^{\text{B}}$ ), 39.2 ( $\text{C3}^{\text{A}}$ ), 38.4 ( $\text{C3}^{\text{B}}$ ), 37.8 ( $\text{S-CH}_3^{\text{A}}$ ), 37.5 ( $\text{S-CH}_3^{\text{B}}$ ), 28.2 ( $\text{C4}^{\text{A}}$ ), 27.9 ( $\text{C4}^{\text{B}}$ ) ppm.

\* Zuordnung unsicher!

**IR** (Film auf NaCl):  $\tilde{\nu} = 2998, 2937, 2367, 1753, 1697, 1611, 1519, 1429, 1355, 1240, 1173, 1102, 960, 732 \text{ cm}^{-1}$ .

**ESI-MS:**  $m/z$  (%) = 458.1 (100) [ $\text{M}+\text{Na}$ ]<sup>+</sup>.

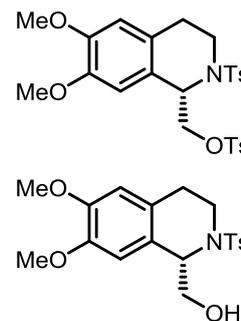
**ESI-HRMS:**  $m/z$  (%) = Ber. für [ $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{NO}_7\text{S} + \text{H}$ ]<sup>+</sup>: 436.1424, gef.: 436.1415.

**Drehwert:**  $[\alpha]_D^{24} = -2.8^\circ$  ( $c = 0.6$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

**(S)-N-(4-Toluolsulfonyl)-1-[(4-toluolsulfonyloxy)methyl]-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (100)**

**(S)-N-(4-Toluolsulfonyl)-1-(hydroxymethyl)-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (98)**

Aminoalkohol **87** (16.9 mg, 75.7  $\mu\text{mol}$ ) und eine katalytische Menge 4-(*N,N*-Dimethylamino)pyridin (DMAP 2.80 mg, 3 mol-%) werden in 150  $\mu\text{L}$  abs. Dichlormethan gelöst und unter Rühren, Eiskühlung und Ausschluss von Feuchtigkeit mit dest. Triethylamin (31.5  $\mu\text{L}$ , 0.22 mmol, 3.0 Äq.) und Tosylchlorid (37.5 mg, 0.19 mmol, 2.5 Äq.) verestert. Die resultierende Mischung wird eine Stunde bei 0 °C und anschließend eine Stunde



bei Umgebungstemperatur gerührt. Das Dünnschichtchromatogramm zeigt die Bildung zweier Produkte gleicher Intensität an. Zur Aufarbeitung wird die Mixtur zwischen Wasser (10 mL) und Dichlormethan (10 mL) verteilt, die Wasserphase zweimal mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (je 7.5 mL) reextrahiert und die vereinigten org. Phasen mit ges. NaCl-Lsg. (10 mL) gewaschen. Man trocknet über Natriumsulfat und befreit das Rohprodukt unter vermindertem Druck vom Lösungsmittel um das Produktgemisch als dunkelgelbes Öl zu erhalten. Säulenchromatographische Trennung an Kieselgel (Eluens Ethylacetat/Petrolether 1:2  $\rightarrow$  Ethylacetat) liefert Mono- und Bistosylat als hellgelbes Öl.

**Bistosylat 100:**

**Ausbeute:** 7.0 mg (13  $\mu\text{mol}$ , 17%).

$M$  [ $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{NO}_7\text{S}_2$ ]: 531.64 g/mol.

Hellgelbes Öl,  $R_f = 0.49$  (Ethylacetat/Petrolether 1:1). Seebach-Tauchbad.

**$^1\text{H-NMR}$**  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.64$  (ddd,  $J = 8.5, 5.9, 1.9$  Hz, 4H, ArH), 7.32-7.15 (m, 4H, ArH), 6.45 (s, 1H, H8), 6.44 (s, 1H, H5), 5.10 (t,  $J = 5.6$  Hz, 1H, H1), 4.21-4.18 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.81 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.76 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.69 (m, 1H, H3-a), 3.36 (d-pseudo-quin,  $J_d = 9.4$  Hz,  $J_{\text{quin}} = 5.0$  Hz, 1H, H3-b), 2.71-2.52 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ -4), 2.44 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.38 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ) ppm.

**Monotosylat 98:**

**Ausbeute:** 5.2 mg (14  $\mu\text{mol}$ , 19%).

**M** [ $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{NO}_5\text{S}$ ]: 377.46 g/mol.

Hellgelbes Öl,  $R_f = 0.24$  (Ethylacetat/Petrolether 1:1), Seebach-Tauchbad.

**$^1\text{H-NMR}$**  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.66$  (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H, ArH), 7.18 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H, ArH), 6.58 (s, 1H, H8), 6.42 (s, 1H, H5), 4.96 (dd,  $J = 7.7, 4.9$  Hz, 1H, H1), 3.90 (ddd,  $J = 13.9, 5.2, 3.5$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{-a}$ ), 3.84 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.81-3.76 (m, 5H,  $\text{CH}_2\text{-b}$ ,  $\text{OCH}_3$ , H3-a), 3.51 (ddd,  $J = 14.1, 10.4, 5.4$  Hz, 1H, H3-b), 2.56-2.49 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{-4}$ ), 2.35 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.95 (br s, 1H, OH) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 148.5$  (C6), 147.9 (C7), 143.6 (ArC4), 137.4 (ArC1), 129.8 (ArC3, 5), 127.2 (ArC2, 6), 126.2 (C8a), 1224.0 (C4a), 111.7 (C5), 110.0 (C8), 66.1 ( $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 58.4 (C1), 56.2 ( $\text{OCH}_3$ ), 56.0 ( $\text{OCH}_3$ ), 39.9 (C3), 26.6 (C4) ppm.

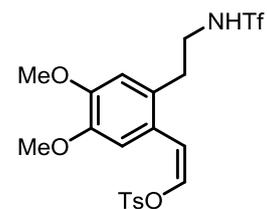
**IR** (Film auf NaCl):  $\tilde{\nu} = 2936, 1567, 1518, 1464, 1320, 1248, 1158, 1118$   $\text{cm}^{-1}$ .

**ESI-MS:**  $m/z$  (%) = 400.12 (100) [ $\text{M}+\text{Na}$ ] $^+$ .

**Drehwert:**  $[\alpha]_D^{24} = -49.3^\circ$  ( $c = 4.8, \text{CHCl}_3$ ).

**(Z)-4,5-Dimethoxy-2-(2-ethyl(trifluormethansulfonylamino))vinyltosylat (99)**

Unter Argon und Eiskühlung wird Monotosylat **98** (5.2 mg, 14  $\mu\text{mol}$ ) und Hünigs Base (3.7  $\mu\text{L}$ , 22  $\mu\text{mol}$ , 1.6 Äq.) in 250  $\mu\text{L}$  abs. Dichlormethan gelöst und das resultierende Gemisch 5 Minuten bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend erfolgt die Zugabe von Trifluormethansulfonsäureanhydrid<sup>[124]</sup> (2.5  $\mu\text{L}$ , 15  $\mu\text{mol}$ , 1.1 Äq.) in 150  $\mu\text{L}$  abs.  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Man kontrolliert den Reaktionsverlauf dünnschichtchromatographisch (Eluens Ethylacetat/Petrolether 1:1). Da nach 1.5 Stunden bei 0 °C noch Edukt nachweisbar ist, fügt man zusätzlich 1.6 Äquivalente Hünigs Base und 1 Äquivalent Trifluormethansulfonsäureanhydrid hinzu und rührt das Gemisch 12 Stunden bei Raumtemperatur. Zur Aufarbeitung wird die Reaktionslösung mit 5 mL Dichlormethan verdünnt und je dreimal mit 7 mL ges. Natriumhydrogencarbonatlsg. gewaschen. Man trocknet über Natriumsulfat, filtriert und entfernt das Solvens i. Vak. um das Rohprodukt in Form eines gelblichen Öls zu



erhalten. Das Rohspektrum zeigt die Bildung des oben dargestellten Produktes. Das gewünschte Triflat konnte nicht erhalten werden.

**Ausbeute:** 4.8 mg (9.4  $\mu\text{mol}$ , 96%).

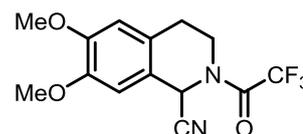
M [ $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{F}_3\text{NO}_7\text{S}_2$ ]: 509.52 g/mol.

Gelbliches Öl,  $R_f = 0.59$  (Ethylacetat/Petrolether 1:1). Seebach-Tauchreagenz.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 8.51$  (br s, 1H, NH), 7.74-7.64 (m, 2H, ArH), 7.21-7.16 (m, 3H, ArH, TsOCH), 6.57 (s, 1H, H6), 6.43 (s, 1H, H3), 4.95 (dd,  $J = 7.4, 2.3$  Hz, 1H, Ar=CH<sub>2</sub>), 3.84 (OCH<sub>3</sub>), 3.79 (OCH<sub>3</sub>), 3.68-3.43 (m, 2H, ArCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2.72-2.43 (m, 2H, ArCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2.35 (s, 3H, CH<sub>3</sub>) ppm.

### 6,7-Dimethoxy-2-(2,2,2-trifluoracetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-1-carbonitril (106b)

Zu einer Lösung von Aminonitril **106a** (1.10 g, 5.00 mmol) in abs. Dichlormethan (20 mL) gibt man unter Rühren und Argon abs. Triethylamin (850  $\mu\text{L}$ , 6.05 mmol, 1.2 Äq.). Man kühlt das resultierende, bräunliche Gemisch auf 0 °C und gibt tropfenweise Trifluoressigsäureanhydrid<sup>[126]</sup> (1.75 mL, 12.6 mmol, 2.5 Äq.) hinzu. Es wird zunächst 1.5 Stunden bei 0 °C, dann 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt bis kein Ausgangsmaterial mehr im Dünnschichtchromatogramm nachweisbar ist. Man verteilt die Reaktionslösung zwischen gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung (20 mL) und Dichlormethan (10 mL), extrahiert die wässrige Phase dreimal mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (je 10 mL) aus, wäscht mit ges. NaCl-Lösung (15 mL), trocknet über Natriumsulfat und entfernt nach Filtration das Solvens im Vakuum. Das Rohprodukt wird mit kaltem Diethylether (4  $\times$  7.5 mL) gewaschen und man erhält **106b** in Form bräunlicher Nadelkristalle nach Trocknen im Hochvakuum.



**Ausbeute:** 1.24 g (3.85 mmol, 79%).

M [ $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3$ ]: 314.26 g/mol.

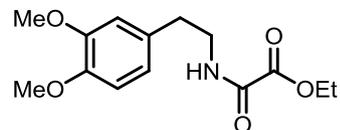
Bräunliche Nadelkristalle,  $R_f = 0.23$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  8:1). Seebach-Anfärbereagenz

**Schmp.:** 134 – 135 °C (aus Diethylether).

## 5.7 Synthesevorschriften zur Darstellung von 2-Azaemetamin

### *N*-[2-(3,4-Dimethoxyphenyl)ethyl]oxalsäureamidethylester (**111**)

Nach einer modifizierten Synthesevorschrift von *Battersby et al.*<sup>[198]</sup> wird unter Argon und sorgfältigem Feuchtigkeitsausschluss eine gerührte Lösung von 2-[3,4-



Dimethoxyphenyl)ethylamin (**12**) (10 g, 55 mmol) in absolutem Diethylether (75 mL) vorgelegt und unter Eiskühlung mit einer Lösung von Ethyloxalylchlorid (**110**) (3.8 g, 28 mmol, 0.5 Äq.) in abs. Diethylether (75 mL) versetzt. Die Zugabe erfolgt über einen Zeitraum von 1 Stunde. Der während der Zugabe ausfallende, farblose Feststoff wird durch Zugabe von abs. Diethylether (45 mL) wieder in Lösung gebracht. Man rührt 45 Minuten bei Raumtemperatur, fügt 50 mL Wasser hinzu und filtriert das ausfallende Nebenprodukt in Form von *N,N*-bis-(3,4-Dimethoxyphenylethyl)oxalamid ab. Die etherische Phase des Filtrats wird viermal mit jeweils 20 mL 2N Salzsäure gewaschen und die gesammelten Waschphasen werden mit der wässrigen Phase des Filtrats vereinigt. Die wässrige Phase wird viermal mit Ethylacetat (je 25 mL) extrahiert und die gesammelten Extrakte werden mit der etherischen Phase des Filtrats vereinigt. Nach Trocknen über Natriumsulfat wird das Lösemittel im Vakuum entfernt um **111** in Form eines gelben Harzes zu erhalten. Man behandelt das Rohprodukt vorsichtig mit kaltem Diethylether (4 × 12.5 mL) und isoliert die Reinsubstanz als farblose Kristallnadeln.

**Ausbeute:** 6.1 g (22 mmol, 78%). (**Lit.:** 69%).<sup>[198]</sup>

M [C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>5</sub>]: 281.30 g/mol.

Farblose Nadelkristalle, *R<sub>f</sub>*: 0.23 (Ethylacetat/Petrolether 3:1). Seebach-Tauchreagenz.

**Schmp.:** 71 °C (aus Diethylether). (**Lit.:** 71 – 72 °C (aus Diethylether)).<sup>[198]</sup>

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.17 (br s, 1H, NH), 6.82 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, H5), 6.77-6.67 (m, 2H, H2,6), 4.33 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 3.87 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.86 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.58 (q, *J* = 6.9 Hz, 2H, ArCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2.80 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H, ArCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.36 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 160.8 (CO<sub>2</sub>Et), 156.8 (NCO), 149.4 (C3), 148.1 (C4), 130.7 (C1), 120.8 (C6), 112.1 (C2), 111.8 (C5), 63.3 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 56.08 (OCH<sub>3</sub>), 56.04 (OCH<sub>3</sub>), 41.3 (ArCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 35.0 (ArCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 14.1 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>) ppm.

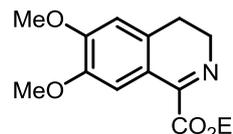
**IR** (Film auf NaCl):  $\tilde{\nu}$  = 3341, 2938, 2837, 1737, 1693, 1591, 1516, 1464, 1419, 1370, 1299, 1261, 1217, 1157, 1141, 1027, 860, 809, 764  $\text{cm}^{-1}$ .

**ESI-MS**:  $m/z$  (%) = 304.1 (100)  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , 282.1 (60)  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**ESI-HRMS**:  $m/z$  (%) = Ber. für  $[\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NO}_5+\text{H}]^+$ : 282.1336, gef.: 282.1333.

### 6,7-Dimethoxy-3,4-dihydroisochinolin-1-carbonsäureethylester (113)

Nach einer modifizierten Versuchsvorschrift von *Zalán* et al.<sup>[130]</sup> Zu einer gerührten Lösung von **111** (23.0 g, 82.0 mmol) in einem Gemisch von abs. Toluol und abs. Ethanol (10:1, 195 mL) wird unter Argon und Raumtemperatur frisch destilliertes Phosphorylchlorid (22.5 mL, 250 mmol, 3.0 Äq.) tropfenweise eingetragen. Die zunächst gelbe Reaktionsmischung färbt sich nach vollständiger Zugabe von  $\text{POCl}_3$  braun und wird im Anschluss 2 Stunden zum Rückfluss erhitzt. Zu diesem Zeitpunkt zeigt die dünnschichtchromatische Kontrolle nicht umgesetztes Ausgangsmaterial, so dass nach dem Abkühlen der Mixtur auf Raumtemperatur erneut Phosphorylchlorid (11.3 mL, 123 mmol, 1.5 Äq.) zugegeben wird. Die Lösung wird weitere 3 Stunden zum Rückfluss erhitzt bis kein Edukt mehr im Dünnschichtchromatogramm nachweisbar ist. Anschließend wird das Lösungsmittel und Phosphorylchlorid werden größtenteils destillativ entfernt. Die resultierende dunkelbraune, zähe Masse wird warmem Ethanol (ca. 15 mL) suspendiert und mit Hilfe im Ultraschallbad vollständig in Lösung gebracht. Zur Hydrolyse des verbleibenden Phosphorylchlorids wird die Lösung auf eine Eis/Ethylacetat-Mischung (250/50 m/v) geschüttet und geschwenkt. Unter Kühlung wird die wässrige Phase des Gemischs mit konzentrierter Ammoniaklösung (25 mL) alkalisch gestellt (pH = 12) und fünfmal mit jeweils 20 mL Ethylacetat extrahiert. Einengen der mit Natriumsulfat getrockneten Extrakte am Rotationsverdampfer ergibt ein dunkelbraunes Öl. Das Rohprodukt geringe Verunreinigungen in Form von Triethylphosphat und wird mehrmals mit kaltem Diethylether gewaschen. Man erhält die Reinsubstanz als karamellfarbenen Feststoff nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (Eluens Petrolether/Ethylacetat 2:1). Geringe Verunreinigungen in Form von Triethylphosphat konnten nicht vollständig entfernt werden!



**Ausbeute**: 14.7 g (55.8 mmol, 68%).

$M$   $[\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NO}_4]$ : 263.29 g/mol.

Karamellfarbener, amorpher Feststoff,  $R_f = 0.45$  (PE/EE 2:1). Seebach-Anfärbereagenz.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.37$  (s, 1H, H8), 6.68 (s, 1H, H5), 4.41 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 3.91 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.88 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.84 (mc, 2H,  $\text{ArCH}_2\text{CH}_2$ ), 2.68 (mc, 2H,  $\text{ArCH}_2\text{CH}_2$ ), 1.42 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 164.2$  (CO), 158.9 (C1), 152.7 (C6), 147.9 (C7), 132.3 (C4a), 118.6 (C8a), 111.0 (C8), 110.5 (C5), 62.5 ( $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 56.3 ( $\text{OCH}_3$ ), 56.2 ( $\text{OCH}_3$ ), 46.9 (C3), 25.3 (C4), 14.3 ( $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ) ppm.

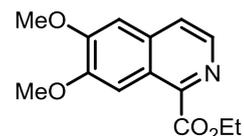
**IR** (Film auf NaCl):  $\tilde{\nu} = 3003, 2932, 2898, 1709, 1518, 1467, 1217, 1033, 914 \text{ cm}^{-1}$ .

**ESI-MS**:  $m/z$  (%) = 264.1 (100)  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**ESI-HRMS**:  $m/z$  (%) = Ber. für  $[\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NO}_4+\text{H}]^+$ : 264.1237, gef.: 264.1239.

### 6,7-Dimethoxyisochinolin-1-carbonsäureethylester (112)

Zu einer refluxierten Lösung von Imin **113** (2.09 g, 7.90 mmol) in abs. Benzol wird unter Rühren im Argongegenstrom aktiviertes Mangandioxid<sup>[131]</sup> (7.91 g, 9.10 mmol, 1.15 Äq.) portionsweise (3  $\times$  2.64 g im Abstand von jeweils 20 Minuten) zugegeben. Die siedende, schwarze Suspension wird 6.5 Stunden unter kräftigem Rühren gehalten und der Reaktionsverlauf im Dünnschichtchromatogramm (Eluens Ethylacetat/Petrolether 3:2) verfolgt. Das Produkt weist bei einer Wellenlänge von  $\lambda = 254 \text{ nm}$  eine charakteristisch hellblaue Fluoreszenz auf, welche sich deutlich von jener des Eduktes unterscheidet. Die heisse, schwarze Reaktionsmischung wird über eine kurze Schicht aus Celite filtriert, mit heißem Dichlormethan (300 mL) und heißem Ethylacetat (350 mL) gewaschen bis das Filtrat farblos eluiert wird. Die buttermilch gefärbten, vereinigten organischen Phasen werden am Rotationsverdampfer eingengt und man erhält das Rohprodukt in Form eines dunkelgelben Harzes. Man isoliert **112** nach säulenchromatographischer Reinigung (Eluens Ethylacetat/Petrolether 1:1,  $R_f = 0.19$ ) an Kieselgel als bernsteinfarbenes Öl.



**Ausbeute**: 1.49 g (5.70 mmol, 72%).

$M$   $[\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{NO}_4]$ : 261.27 g/mol.

Bernsteinfarbenes Öl,  $R_f = 0.19$  (Ethylacetat/Petrolether 1:1). Seebach-Tauchreagenz.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 8.52 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H, H3), 8.35 (s, 1H, H8), 7.68 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H, H4), 7.10 (s, 1H, H5), 4.56 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 4.06 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.04 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 1.52 (t, *J* = 7.1 Hz, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 166.6 (CO), 153.3 (C6), 151.7 (C1), 145.2 (C7), 140.8 (C3), 134.7 (C4a), 124.1 (C8a), 123.2 (C4), 105.0 (C8), 104.7 (C5), 62.1 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 56.25 (OCH<sub>3</sub>), 56.23 (OCH<sub>3</sub>), 14.6 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>) ppm.

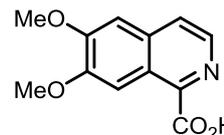
**ESI-MS:** *m/z* (%) = 262.1 (100) [M+H]<sup>+</sup>.

**ESI-HRMS:** *m/z* (%) = Ber. für [C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>4</sub>+Na]<sup>+</sup>: 284.0893, gef.: 284.0895.

**IR** (Film auf NaCl):  $\tilde{\nu}$  = 3015, 2945, 2896, 1712, 1504, 1482, 1265, 1233, 1147, 1013, 863 cm<sup>-1</sup>.

### 6,7-Dimethoxyisochinolin-1-carbonsäure (**109**)

Modifizierte Versuchsvorschrift von *Molina et al.*<sup>[133]</sup> Verbindung **112** (1.15 g, 4.40 mmol) wird in 30 mL destilliertem Tetrahydrofuran aufgenommen und unter Rühren bei Raumtemperatur mit einer Lösung von Lithiumhydroxid (317 g, 13.2 mmol, 3.0 Äq.) in 10 mL dest. Wasser versetzt. Sobald das Edukt im Dünnschichtchromatogramm vollständig umgesetzt ist, wird das Solvens am Rotationsverdampfer entfernt und die Wasserphase unter Eiskühlung mit 1N Salzsäure auf pH = 5 eingestellt. Nach Erreichen des isoelektrischen Punktes wird das Wasservolumen i. Vak. bis zum Ausfallen eines hellgelben Feststoffes reduziert (ca. 5-7 mL). Der feine Niederschlag wird zentrifugiert und viermal mit 5 mL Wasser (pH = 5) gewaschen. Nach Trocknen im Exsikkator und Trocknen im Hochvakuum wird die freie Carbonsäure **109** als hellgelber, amorpher Feststoff erhalten.



**Ausbeute:** 648 mg (2.78 mmol, 63%).

M [C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>4</sub>]: 233.22 g/mol.

Hellgelber, amorpher Feststoff, *R<sub>f</sub>*: 0.16 (Ethylacetat/Ethanol 1:1).

**Schmp.:** 204 – 206°C (aus H<sub>2</sub>O).

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 8.37 (d, *J* = 5.6, 1H, H3), 8.32 (s, 1H, H8), 7.95 (d, *J* = 5.7, 1H, H4), 7.51 (s, 1H, H5), 3.97 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.92 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 166.1$  (CO), 153.5 (C6), 151.3 (C1), 146.2 (C7), 137.9 (C4a), 134.9 (C3), 123.0 (C8a), 122.3 (C4), 105.6 (C8), 104.6 (C5), 56.1 ( $\text{OCH}_3$ ), 55.7 ( $\text{OCH}_3$ ) ppm.

**IR** (Film auf NaCl):  $\tilde{\nu} = 3386, 3072, 1660, 1609, 1579, 1501, 1487, 1464, 1289, 1160, 1025, 885 \text{ cm}^{-1}$ .

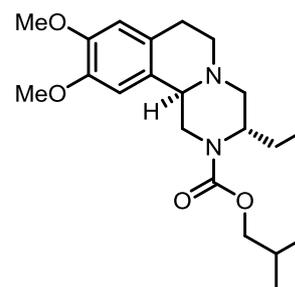
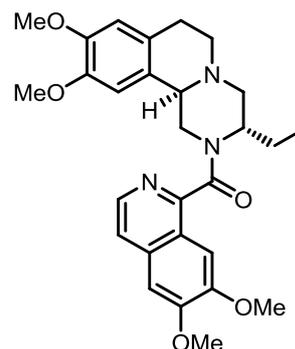
**ESI-MS**:  $m/z$  (%) = 234.1 (100)  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**ESI-HRMS**:  $m/z$  (%) = Ber. für  $[\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{NO}_4+\text{H}]^+$ : 234.0761, gef.: 234.0762.

**(6,7-Dimethoxyisochinolin-1-yl)carbonyl-((3S)-ethyl-9,10-dimethoxy-3,4,6,7-tetrahydro-1H-pyrazino[2,1-a]isochinolin (114)**

**2-Isobutylcarbonyl-(3S,11bR)-3-ethyl-9,10-dimethoxy-3,4,6,7-tetrahydro-1H-pyrazino[2,1-a]isochinolin (115)**

Carbonsäure **109** (158 mg, 0.68 mmol) wird unter Argon in abs. Dichlormethan (4 mL) suspendiert und unter Rühren mit abs. Triethylamin (108  $\mu\text{L}$ , 0.78 mmol, 1.2 Äq.) versetzt. Das Reaktionsgemisch wird auf  $-15 \text{ }^\circ\text{C}$  gekühlt und mit Isobutylchlorformiat<sup>[107]</sup> (92.5 mg, 0.68 mmol, 1.0 Äq.) versetzt, worauf sich die gelbe Suspension braun färbt und nach weiterem fünfminütigem Rühren eine homogene Lösung erhalten wird. Man rührt 30 Minuten bei gegebener Temperatur und gibt anschließend eine Lösung von Amin **51** (206 mg, 0.75 mg, 1.1 Äq.) in abs. Dichlormethan (4 mL) zum Reaktionsgemisch hinzu. Das Kältebad wird entfernt und man rührt bis zur vollständigen Umsetzung der Unterschlußkomponente. Das Dünnschichtchromatogramm zeigt die Bildung zweier Produkte (Eluens Ethylacetat/Isopropylalkohol 3:1,  $R_f$  (Nebenprodukt/Minderkomponente) = 0.49,  $R_f$  (Hauptprodukt) = 0.21). Zur Aufarbeitung wird die Mixtur nach dreistündigem Rühren zwischen gesättigter Natriumcarbonatlösung (10 mL) und Dichlormethan (10 mL) verteilt, die Phasen getrennt und die alkalische Phase zweimal mit jeweils 7.5 mL Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten Dichlormethan-Extrakte werden mit ges. Natriumchloridlsg. (15 mL)



behandelt, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Solvens im Vakuum eingeeengt um das Rohprodukt als braunes, zähes Öl zu erhalten. Säulenchromatographie an Kieselgel (Eluens Ethylacetat/Isopropylalkohol 3:1) liefert sowohl die Nebenkomponente (25 mg, 66.4  $\mu\text{mol}$ ), als auch die Zielverbindung (289 mg, 0.59 mmol) in Form eines hellgelben Schaums. Bei der Nebenkomponente handelt es sich um 2-Isobutylcarbonyl-(3*S*,11*bR*)-3-ethyl-9,10-dimethoxy-3,4,6,7-tetrahydro-1*H*-pyrazino[2,1-*a*]isochinolin **115**.

#### Hauptprodukt 114:

**Ausbeute:** 289 mg (0.59 mmol, 87%).

$M$  [ $\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_5$ ]: 491.58 g/mol.

Hellgelber Schaum,  $R_f = 0.21$  (Ethylacetat/Isopropylalkohol 3:1). Iod (gelb).

**$^1\text{H-NMR}$ , COSY, HSQC, HMBC** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 8.33$  (d,  $J = 5.6$  Hz, 1H, H3'), 7.45 (d,  $J = 5.6$  Hz, 1H, H4'), 7.35 (s, 1H, H11), 7.00 (s, 1H, H5'), 6.58 (s, 1H, H8'), 6.55 (s, 1H, H8), 5.45 (d,  $J = 14.0$  Hz, 1H, H1-a), 4.23 (br s, 1H, H11b), 3.97 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ -9), 3.96 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ -6'), 3.85 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ -10), 3.49 (dd,  $J = 14.0, 3.9$  Hz, H1-b), 3.39 (dd,  $J = 13.5, 6.3$  Hz, 1H, C6-a), 3.35 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ -7'), 3.11 (dd,  $J = 13.5, 6.3$  Hz, 1H, C6-b), 2.96 (m, 1H, H3), 2.91-2.85 (m, 1H, H7-a), 2.75 (dd,  $J = 11.2, 3.9$  Hz, 1H, H4-a), 2.50 (dd,  $J = 17.1, 5.6$  Hz, 1H, H7-b), 2.41 (d,  $J = 11.2$  Hz, 1H, H4-b), 2.00 (mc, 2H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 0.73 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$ , HSQC, HMBC** (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 167.6$  (CO), 153, 24 (C6'), 153.15 (C1'), 150.9 (C7'), 147.8 (C10), 147.7 (C9), 141.0 (C3'), 133.3 (C4a'), 126.7 (C7a), 125.4 (C11a), 121.4 (C8a'), 119.9 (C4'), 111.6 (C8), 109.7 (C11), 104.9 (C5'), 103.0 (C8'), 56.8 (C11b), 56.23 ( $\text{OCH}_3$ ), 56.22 ( $\text{OCH}_3$ ), 56.17 (C3), 55.8 ( $\text{OCH}_3$ -10), 55.6 ( $\text{OCH}_3$ -7'), 51.2 (C6), 46.5 (C4), 37.6 (C1), 22.7 (C7), 22.6 ( $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 11.3 ( $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ) ppm.

**ESI-MS:**  $m/z$  (%) = 492.13 (40)  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 514.11 (100)  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , 530.11 (17)  $[\text{M}+\text{K}]^+$ .

**ESI-HRMS:**  $m/z$  (%) = Ber. für  $[\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_5+\text{H}]^+$ : 492.2501, gef.: 492.2582.

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu} = 2998, 2936, 1736, 1627, 1566, 1505, 1479, 1435, 1353, 1316, 1260, 1200, 1079, 988, 914, 731$   $\text{cm}^{-1}$ .

**Drehwert:**  $[\alpha]_D^{25} = -71.3^\circ$  ( $c = 0.16, \text{CDCl}_3$ ).

**Nebenprodukt 115:**

**Ausbeute:** 25 mg (66  $\mu\text{mol}$ , 7.5%).

$M$  [ $\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_4$ ]: 376.49 g/mol.

Hellgelber Schaum,  $R_f = 0.49$  (Ethylacetat/Isopropylalkohol 3:1). Iod (violett).

**$^1\text{H-NMR}$ , COSY** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 6.90$  (s, 1H, H11), 6.56 (s, 1H, H8), 4.52 (dd,  $J = 14.1, 2.3$  Hz, 1H, H11b), 4.07–3.94 (m, 1H, H1-a), 3.87 (m, 1H, H3), 3.86 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.84 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.80 (d,  $J = 6.6$ , 2H,  $\text{OCH}_2$ ), 3.48 (dd,  $J = 14.0, 3.7$ , 1H, H1-b), 3.30–3.18 (m, 1H, H6-a), 3.10 (dd,  $J = 12.4, 6.2$ , 1H, H7-a), 3.03–2.91 (m, 1H, H6-b), 2.87 (dd,  $J = 11.4, 4.4$ , 1H, H4-a), 2.49 (br dd,  $J \approx 11, 5$  Hz, 1H, H4-b), 2.44 (dd,  $J = 12.4, 2.1$ , 1H, H7-b), 2.00–1.83 (m, 2H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ -a), 1.81–1.68 (m, 1H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ -b), 0.91 (t,  $J = 7.5$  Hz,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 0.89 (m, 6H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 155.9$  (NCO), 148.0 (C9), 147.7 (C10), 126.5 (C7a), 125.2 (C11a), 111.9 (C8), 109.6 (C11), 71.6 ( $\text{OCH}_2$ ), 56.8 (C3), 56.2 ( $\text{OCH}_3$ -10), 56.0 ( $\text{OCH}_3$ -9), 52.8 (C11b), 51.1 (C4), 47.7 (C6), 40.6 (C1), 28.2 ( $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 23.3 (C7), 23.1 ( $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 19.3 ( $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 11.0 ( $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ) ppm.

**IR** (Film auf NaCl):  $\tilde{\nu} = 2963, 1698, 1522, 1465, 1429, 1262, 1111, 1012, 917$   $\text{cm}^{-1}$ .

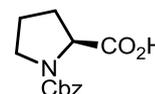
**ESI-MS:**  $m/z$  (%) = 377.24 (100) [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$ .

**ESI-HRMS:**  $m/z$  (%) = Ber. für [ $\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_4+\text{H}$ ] $^+$ : 377.2435, gef.: 377.2433.

**Drehwert:**  $[\alpha]_D^{23} = +10.3^\circ$  ( $c = 1.4, \text{CHCl}_3$ ).

**5.8 Versuchsvorschriften zur Darstellung von 128****(S)-N-(Benzyloxycarbonyl)pyrrolidin-2-carbonsäure (124)**

L-Prolin (**123**) (9.7 g, 84 mmol) wird in vorgekühlter 2N Natronlauge (40 mL) unter Eiskühlung gelöst. Man versetzt das Reaktionsgemisch portionsweise unter Rühren in alternierender Weise mit Benzylchlorformiat (15 mL, 105 mmol, 1.25 Äq.) und 2N NaOH (30 mL). Es wird 2.5 Stunden bei 0 °C gerührt und die Lösung im Anschluss zweimal mit jeweils 30 mL Diethylether gewaschen. Man acidifiziert die wässrige Phase behutsam unter Eiskühlung mit kalter konz. Salzsäure (pH 1-2) und extrahiert dreimal mit jeweils 20 mL Ethylacetat. Nach Trocknung über



Natriumsulfat und anschließender Filtration wird das Produkt in hoher Reinheit als farbloses Öl erhalten.

**Ausbeute:** 18.23 g (73.14 mmol, 89%). (**Lit.:** 90%).<sup>[118]</sup>

M [C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>4</sub>]: 249.26 g/mol.

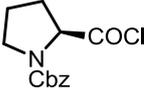
Farbloses Öl, *R<sub>f</sub>*: 0.19 (Ethylacetat/Ethanol 3:1).

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, liegt als Rotamerengemisch A und B im Verhältnis 3:2 vor, Zuordnung Hauptkomponente): δ = 10.57 (br s, 1H, CO<sub>2</sub>H), 7.39-7.28 (m, 5H, ArH), 5.17 (br s, 2H, ArCH<sub>2</sub>), 4.40 (m, 1H, CH), 3.67-3.43 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-5), 2.33-2.05 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-3), 2.03-1.86 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-4) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>, liegt als Rotamerengemisch A und B im Verhältnis 3:2 vor): δ = 178.2 (CO<sub>2</sub>H<sup>B</sup>), 176.7 (CO<sub>2</sub>H<sup>A</sup>), 155.8 (NCO<sup>A</sup>), 154.6 (NCO<sup>B</sup>), 136.6 (C1'<sup>B</sup>), 136.4 (C1'<sup>A</sup>), 128.6 (C3'<sup>A</sup>), 128.5 (C3'<sup>B</sup>), 128.2 (C4'<sup>B</sup>), 128.03 (C4'<sup>A</sup>), 127.98 (C2'<sup>B</sup>), 127.8 (C2'<sup>A</sup>), 67.6 (CH<sub>2</sub><sup>A</sup>), 67.3 (CH<sub>2</sub><sup>B</sup>), 59.4 (C2<sup>A</sup>), 58.8 (C2<sup>B</sup>), 47.0 (C5<sup>B</sup>), 46.7 (C5<sup>A</sup>), 31.0 (C3<sup>B</sup>), 29.5 (C3<sup>A</sup>), 24.4 (C4<sup>A</sup>), 23.6 (C4<sup>B</sup>) ppm.

**Drehwert:**  $[\alpha]_D^{22} = -33.4^\circ$  (c = 1, Ethanol). (**Lit.:**  $[\alpha]_D^{25} = -40.4^\circ$ , c = 1.03, Ethanol).<sup>[118]</sup>

### (S)-N-(Benzyloxycarbonyl)pyrrolidin-2-carbonsäurechlorid (125)

Zu einer gerührten, auf 0 °C gekühlten Lösung von Carbonsäure **124**  (2.50 g, 10.0 mmol) und einer katalytischen Menge *N,N*-Dimethylformamid (75 µL) in abs. Dichlormethan wird unter Argon eine Lösung von Oxalylchlorid<sup>[143]</sup> (1.49 mL, 17.1 mmol, 1.7 Äq.) in abs. Dichlormethan portionsweise eingetragen. Man rührt 30 Minuten bei 0 °C, entfernt das Kältebad und rührt weitere 5 Stunden bei Raumtemperatur. Das Lösungsmittel und der Überschuss an Oxalylchlorid werden destillativ entfernt und der Rückstand zweimal mit Dichlormethan codestilliert. Anschließend wird das orangene, intensiv riechende Öl im Vakuum getrocknet. Das erhaltene Säurechlorid **125** wird ohne weitere Reinigungsschritte für Folgereaktionen eingesetzt.

**Ausbeute:** 2.57 g (9.61 mmol, 96%). (**Lit.:** 97%).<sup>[143]</sup>

M [C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>NO<sub>2</sub>]: 267.71 g/mol.

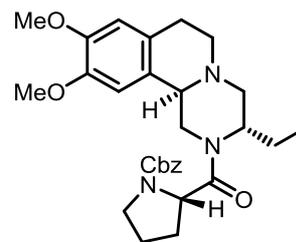
Orangefarbenes Öl.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, liegt als Rotamerengemisch A und B im Verhältnis 1:1 vor, Zuordnung Hauptkomponente):  $\delta$  = 7.40-7.30 (m, 5H, ArH), 5.17 (br dd,  $J \approx 15$  Hz, 11.6 Hz, 2H, ArCH<sub>2</sub>), 4.65 (m, 1H, CH), 3.68-3.49 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-5), 2.42-2.15 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-3), 2.05-1.90 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-4) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>, liegt als Rotamerengemisch A und B im Verhältnis 1:1 vor):  $\delta$  = 174.8 (COCl<sup>A</sup>), 174.4 (COCl<sup>B</sup>), 154.8 (NCO<sup>A</sup>), 153.8 (NCO<sup>B</sup>), 136.3 (C1<sup>'A</sup>), 136.0 (C1<sup>'B</sup>), 128.5 (C3<sup>'A+B</sup>), 128.2 (C4<sup>'A+B</sup>), 127.9 (C2<sup>'A+B</sup>), 68.0 (C2<sup>A</sup>), 67.6 (C2<sup>B</sup>), 67.51 (CH<sub>2</sub><sup>A</sup>), 67.45 (CH<sub>2</sub><sup>B</sup>), 47.2 (C5<sup>A</sup>), 46.7 (C5<sup>B</sup>), 30.5 (C3<sup>A</sup>), 29.4 (C3<sup>B</sup>), 24.0 (C4<sup>A</sup>), 23.2 (C4<sup>B</sup>) ppm.

**(S)-N-(Benzyloxycarbonyl)pyrrolidinyl-2-carbonyl-2-((3S,11bR)-3-ethyl-9,10-dimethoxy-2,3,4,6,7,11b-hexahydro-1H-pyrazino[2,1-a]isochinolin (126)**

Säurechlorid **125** (90.0 mg, 0.34 mmol) wird unter Argon in absolutem Dichlormethan (1 mL) vorgelegt und unter Rühren und Eiskühlung tropfenweise mit einer Mischung von Amin **51** (93.0 mg, 0.34 mmol, 1.0 Äq.) und dest. Pyridin (46.6  $\mu$ L, 0.57 mmol, 1.7 Äq.) in abs. Dichlormethan versetzt. Die



resultierende Mischung wird 20 Minuten bei gegebener Temperatur gerührt, anschließend das Kältebad entfernt und weitere 4 Stunden bei Umgebungstemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung verteilt man das Reaktionsgemisch zwischen dest. Wasser (10 mL) und Dichlormethan (10 mL), trennt die Phasen und extrahiert die Wasserphase erneut mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2  $\times$  10 mL). Man wäscht die gesammelten org. Phasen jeweils zweimal mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlsg. (7.5 mL), ges. 1N Salzsäure (7.5 mL) und mit ges. NaCl-Lsg. (7.5 mL). Man trocknet über Natriumsulfat, filtriert und engt das Solvens im Vakuum ein. Man reinigt das Rohprodukt durch Flash-Säulenchromatographie an Kieselgel (Eluens Ethylacetat/Ethanol 8:1) um die Reinsubstanz als gelbes Öl zu erhalten.

**Ausbeute:** 139 mg (0.27 mmol, 81%).

M [C<sub>29</sub>H<sub>37</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>]: 507.62 g/mol.

Gelbes Öl,  $R_f$  = 0.32 (Ethylacetat/Ethanol 8:1). Seebach-Anfärbereagenz.

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY, TOCSY, NOESY, HSQC, HMBC** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, liegt als Rotamerengemisch A und B im Verhältnis 3:2 vor, Zuordnung Hauptkomponente):  $\delta$

= 7.32 (m, 5H, ArH), 7.03 (br s, 1H, H11), 6.55 (br s, 1H, H8), 5.21-4.91 (m, 3H, H1-a, ArCH<sub>2</sub>), 4.57 (br s, 1H, H2'), 4.05 (m, 1H, H11b), 3.85 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>-10), 3.82 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>-9), 3.66 (m, 1H, H3), 3.57-3.44 (m, 3H, H5'-a, CH<sub>2</sub>-6), 3.37-3.18 (m, 2H, H5'-b, H1-b), 3.07 (br dd,  $J \approx 12, 6$  Hz, 1H, H4-a), 2.72 (m, 1H, H7-a), 2.56-2.43 (m, 2H, H4-b, H7-b), 2.10-2.00 (m, 3H, H3'-a, H4'-a, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>-a), 1.96-1.70 (m, 3H, H3'-b, H4'-b, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>-b), 0.92 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>) ppm.

<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>, liegt als Rotamerengemisch A und B im Verhältnis 3:2 vor):  $\delta = 171.9$  (NCO<sup>B</sup>), 171.3 (NCO<sup>A</sup>), 154.6 (CO<sup>B</sup>), 154.0 (CO<sup>A</sup>), 147.9 (C9<sup>A+B</sup>), 147.7 (C10<sup>A+B</sup>), 137.3 (C1''<sup>B</sup>), 137.0 (C1''<sup>A</sup>), 128.5 (Ar), 128.3 (Ar), 127.9 (Ar), 127.8 (Ar), 127.7 (Ar), 125.9 (Cq), 125.3 (Cq), 112.2 (C8), 110.0 (C11), 66.8 (ArCH<sub>2</sub><sup>A</sup>), 65.9 (ArCH<sub>2</sub><sup>B</sup>), 57.0 (C1<sup>B</sup>), 56.9 (C1<sup>A</sup>), 56.2 (C2'<sup>B</sup>), 55.9 (C2'<sup>A</sup>), 55.6 (C3<sup>A+B</sup>), 51.0 (C4<sup>B</sup>), 50.8 (C4<sup>A</sup>), 47.3 (C6<sup>A+B</sup>), 46.8 (C5'<sup>A+B</sup>), 46.1 (C7<sup>A+B</sup>), 37.9 (C1<sup>A+B</sup>), 31.3 (C3'<sup>A</sup>), 30.1 (C3'<sup>B</sup>), 24.8 (C4'<sup>A</sup>), 23.9 (C4'<sup>B</sup>), 23.7 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub><sup>A</sup>), 23.4 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub><sup>B</sup>), 11.5 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub><sup>A</sup>), 11.1 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub><sup>B</sup>) ppm.

IR (Film auf NaCl):  $\tilde{\nu} = 2934, 2856, 1704, 1642, 1517, 1451, 1415, 1354, 1250, 1238, 1122, 1101, 1013, 913, 856, 731$  cm<sup>-1</sup>.

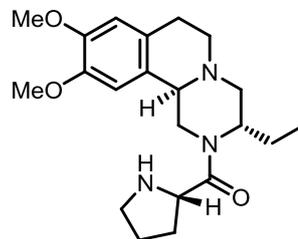
FD-MS:  $m/z$  (%) = 507.4 (100) [M+H]<sup>+</sup>.

ESI-HRMS:  $m/z$  (%) Ber. für [C<sub>29</sub>H<sub>37</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>+H]<sup>+</sup>: 508.2806, gef.: 508.2806.

Drehwert:  $[\alpha]_D^{23} = -2.8^\circ$  (c = 4.5, CDCl<sub>3</sub>).

### 2-(Pyrrolidinyloxycarbonyl)-2-((3*S*,11*B**R*)-3-Ethyl-9,10-dimethoxy-3,4,6,7-tetrahydro-1*H*-pyrazino[2,1-*a*]isochinolin (127)

Eine Mischung von Amid **126** (14.6 mg, 28.8  $\mu$ mol) und Palladium auf Aktivkohle (10%, 5.1 mg) wird in einem Methanol/Essigsäure-Lösemittelgemisch (1:1, 5 mL) aufgenommen und nach dreimaligem Atmosphären austausch (Stickstoff/Wasserstoff) in einer Wasserstoffatmosphäre bei



Raumtemperatur gerührt. Der Reaktionsverlauf wird dünnschichtchromatographisch kontrolliert und das Reaktionsgemisch nach vollständiger Umsetzung des Eduktes (ca. 18 Stunden) über Celite filtriert. Man wäscht den schwarz gefärbten Filterkuchen mit warmem Ethylacetat (100 mL) bis die Waschlösung farblos ist und engt das Filtrat i. Vak. ein. Der Rückstand wird in Ethylacetat (15 mL) gelöst, dreimal mit jeweils

10 mL einer 20%-iger Kaliumhydroxidlösung behandelt und die alkalische Phase mit Ethylacetat reextrahiert ( $2 \times 10$  mL). Die gesammelten org. Extrakte werden über Kaliumcarbonat getrocknet, filtriert und das Solvens im Vakuum entfernt. Das erhaltene braune Rohprodukt wird keiner weiteren Reinigung unterzogen. Eine Drehwertbestimmung war aufgrund der hohen optischen Absorption nicht möglich.

**Ausbeute:** 9.1 mg (24  $\mu$ mol, 84%).

M [ $C_{21}H_{31}N_3O_3$ ]: 373.49 g/mol.

Braunes Öl,  $R_f = 0.08$  (Ethylacetat/Ethanol 2:1), Iod.

**$^1H$ -NMR, COSY, TOCSY, NOESY, HSQC, HMBC** (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta = 6.85$  (s, 1H, H11), 6.57 (s, 1H, H8), 3.90 (s, 4H,  $OCH_3$ ,  $H2'$ ), 3.84 (s, 3H,  $OCH_3$ ), 3.67 (dd,  $J = 11.1, 2.5$  Hz, 1H, H1-a), 3.27 (d,  $J = 10.1$  Hz, 1H, H11b), 3.19-3.04 (m, 3H,  $H5'$ -a,  $H5'$ -b, H7-a), 2.96-2.91 (m, 2H, H4-a, H6-a), 2.62 (br dd,  $J \approx 14, 3$  Hz, 1H, H7-b), 2.53-2.42 (m, 2H, H6-b, H3), 2.30-2.18 (m, 1H, H4-b), 2.14-2.04 (m, 2H, H1-b,  $H3'$ -a), 2.01-1.85 (m, 2H,  $CH_2-4'$ ), 1.67 (mc, 1H,  $CH_3CH_2$ -a), 1.55-1.46 (m, 1H,  $H3'$ -b), 1.41-1.28 (m, 1H,  $CH_3CH_2$ -b), 0.92 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H,  $CH_3CH_2$ ) ppm.

**$^{13}C$ -NMR, HSQC, HMBC** (100.6 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta = 176.8$  (CO), 147.8 ( $C9^*$ ), 147.6 ( $C10^*$ ), 127.5 (C11a), 126.8 (C7a), 111.7 (C8), 108.4 (C11), 61.5 (C11b), 60.6 (C3), 60.1 (C4), 56.7 (C1), 56.6 ( $OCH_3$ ), 56.0 ( $OCH_3$ ), 54.2 ( $C2'$ ), 51.7 (C6), 44.6 ( $C5'$ ), 29.0 ( $C3'$ ), 24.6 ( $C4'$ ), 24.2 ( $CH_3CH_2$ ), 9.9 ( $CH_3CH_2$ ) ppm.

\* Können vertauscht sein!

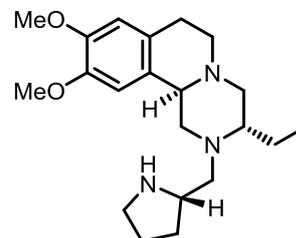
**IR** (ATR):  $\tilde{\nu} = 3362, 2991, 2936, 2834, 1721, 1645, 1523, 1478, 1356, 1314, 1276, 1243, 1132, 1112, 1043, 809$   $cm^{-1}$ .

**ESI-MS:**  $m/z$  (%) = 374.3 [ $M+H$ ] $^+$ .

**Drehwert:**  $[\alpha]_D^{23} = -10.6^\circ$  (c = 1.2,  $CDCl_3$ ).

**(3*S*,11*bR*)-3-Ethyl-9,10-dimethoxy-2-((*S*)-pyrrolidin-2-ylmethyl)-2,3,4,6,7,11*b*-hexahydro-1*H*-pyrazino[2,1-*a*]isochinolin (128)**

Verbindung **127** (8.0 mg, 21  $\mu$ mol) wird in einem ausgeheizten, mit Argon befüllten Mikrowellengefäß vorgelegt und bei 0 °C mit  $LiAlH_4$  (110  $\mu$ L, 2M in THF) versetzt. Die



resultierende Suspension wird 10 Minuten bei 80 °C unter Mikrowellenbestrahlung erhitzt (CEM Discover, Luftkühlung, IR-Temperaturkontrolle, maximale Leistung 150 W, maximaler Druck 15 bar). Nach Zugabe von vorgekühlter 4N Natronlauge (2 mL) unter Eiskühlung rührt man weitere 30 Minuten, verdünnt dann mit THF (2 mL) und filtriert die unlöslichen Aluminiumsalze ab. Die alkalische Wasserphase wird zweimal mit jeweils 5 mL Ethylacetat extrahiert, die organischen Extrakte mit ges. NaCl-Lösung (15 mL) gewaschen und über Kaliumcarbonat getrocknet. Man engt die vereinigten Filtrate im Vakuum ein und reinigt das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel (Eluens Petrolether/Ethylacetat/Diethylamin 5:5:1) um die Reinsubstanz **128** in Form eines gelben Öls in 78%-iger Ausbeute (6.0 mg, 17  $\mu$ mol) zu erhalten.

**Ausbeute:** 6.0 mg (17  $\mu$ mol, 78%).

M[ C<sub>21</sub>H<sub>33</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>]: 359.51 g/mol.

Gelbes Öl,  $R_f$  = 0.33 (Petrolether/Ethylacetat/Diethylamin 5:5:1). Seebach-Reagenz.

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY, TOCSY, NOESY, HSQC, HMBC** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 6.61 (s, 1H, H11), 6.59 (s, 1H, H8), 3.85 (OCH<sub>3</sub>), 3.84 (OCH<sub>3</sub>), 3.50 (dd,  $J$  = 11.0, 2.7 Hz, 1H, H1-a), 3.25 (d,  $J$  = 10.0 Hz, 1H, H11b), 3.15-3.03 (m, 2H, H7-a, NCH<sub>2</sub>-a), 2.98-2.90 (m, 2H, H6-a, H4-a), 2.63 (m, 1H, H7-b), 2.48 (m, 4H, H6-b, CH<sub>2</sub>-5', H2'), 2.37 (mc, 1H, H3), 2.18-2.07 (m, 2H, H1-b, H4-b), 2.07 (m, 1H, H3'-b), 1.80-1.65 (m, 4H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>-a, CH<sub>2</sub>-4', H3'-b), 1.45-1.33 (m, 1H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>-b), 0.94 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 147.9 (C10), 147.4 (C9), 127.2 (C7a, C11a), 127.1 (C7a, C11a), 112.1 (C8), 108.2 (C11), 61.8 (C3), 61.3 (C11b), 60.1 (C4), 58.6 (C1), 57.8 (NCH<sub>2</sub>), 56.3 (OCH<sub>3</sub>), 56.2 (OCH<sub>3</sub>), 53.5 (C5'), 51.9 (C6), 41.5 (C2'), 31.6 (C3'), 29.1 (C7), 24.4 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 22.6 (C4'), 10.2 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>) ppm.

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3385, 2960, 2935, 2809, 1771, 1515, 1457, 1255, 1211, 1162, 1002 cm<sup>-1</sup>.

**ESI-MS:**  $m/z$  (%) = 360.3 [M+H]<sup>+</sup>.

**ESI-HRMS:**  $m/z$  (%) Ber. für [C<sub>24</sub>H<sub>31</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>+H]<sup>+</sup>: 360.2651, gef.: 360.2647.

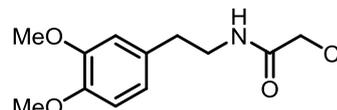
**Drehwert:**  $[\alpha]_D^{24}$  = -82.0° (c = 0.1, CHCl<sub>3</sub>).

## 5.9 Synthesevorschriften zur Darstellung von 2-Azaemetin (40)

### 2-Chloro-*N*-[2-(3,4-dimethoxyphenyl)ethyl]acetamid (130)

#### Methode A:

Nach einer modifizierten Synthesevorschrift von *Toda* und *Yoon* et al.<sup>[199, 200]</sup> Zu einer auf 0 °C gekühlten Suspension von 2-(3,4-Dimethoxyphenyl)ethylamin (**12**) (750 mg, 4.13 mmol) und fein gemörsertem, wasserfreien Kaliumcarbonat (658 mg, 4.75 mmol, 1.2 Äq.) in abs. Dichlormethan (20 mL) tropft man unter Rühren und Argon eine Lösung von Chloracetylchlorid (**129**) in abs. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL) hinzu. Nachdem die Gasentwicklung abgeklungen ist wird die intensiv gelbgefärbte Mischung 4 Stunden zum Rückfluss erhitzt und anschließend 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wird in Eiswasser (50 mL) eingetragen und dreimal mit Dichlormethan extrahiert (je 20 mL). Die vereinigten org. Extrakte werden mit Wasser (10 mL), 1N HCl (10 mL), ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lsg. (10 mL) und ges. NaCl-Lsg. (10 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Das Rohprodukt liegt für Folgereaktionen in ausreichender Reinheit vor.



**Ausbeute:** 1.01 g (3.92 mmol, 95%).

#### Methode B:

Nach einer leicht modifizierten Vorschrift von *Gao* et al.<sup>[144]</sup> wird unter Argon Homoveratrylamin (**12**) (1.00 g, 5.52 mmol) und *N,N*-Dimethylanilin (1.12 mL, 8.85 mmol, 1.6 Äq.) in absolutem Dichlormethan (34 mL) gelöst und die resultierende gelbe Lösung auf 0 °C gekühlt. Unter Rühren trägt man eine Lösung von Chloracetylchlorid (**129**) (460 µL, 5.81 mmol, 1.1 Äq.) in abs. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15 mL) ein, wobei sich das Reaktionsgemisch von gelb nach grün färbt. Der Reaktionsverlauf wird dünnschichtchromatographisch (Eluens Petrolether/Ethylacetat 1:1) verfolgt. Nach 2 Stunden bei 0 °C verteilt man die zwischen 1N Salzsäure (20 mL) und Dichlormethan (15 mL), trennt die organische Phase ab und wäscht diese dreimal mit 1N HCl (je 10 mL) und mit ges. NaCl-Lsg (10 mL). Trocknen über Natriumsulfat und Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. liefert das Produkt in Form eines grünlich-grauen Feststoffes.

**Ausbeute:** 1.39 g (5.41 mmol, 98%). (**Lit.:** 98%).<sup>[144]</sup>

M [C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>ClNO<sub>3</sub>]: 257.71 g/mol.

Grünlich-grauer Feststoff,  $R_f = 0.49$  (PE/EE 1:1). Seebach-Anfärbereagenz

**Schmp:** 95 °C (aus CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). (Lit.: k.A.).<sup>[144]</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 6.82$  (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H, H5), 6.76-6.69 (m, 2H, H2, H6), 6.64 (br s, 1H, NH), 4.03 (s, 2H, CH<sub>2</sub>Cl), 3.87 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.86 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.54 (td,  $J_t = 7.0$  Hz,  $J_d = 5.9$  Hz, 2H, ArCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2.79 (t,  $J = 7.0$  Hz, 2H, ArCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>) ppm.

<sup>13</sup>C-NMR (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 166.0$  (CO), 149.3 (C3), 148.0 (C4), 131.0 (C1), 120.8 (C6) 112.9 (C2), 111.7 (C5), 56.04 (OCH<sub>3</sub>), 55.98 (OCH<sub>3</sub>), 42.7 (CH<sub>2</sub>Cl), 41.2 (ArCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 35.1 (ArCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>) ppm.

**IR** (Film auf NaCl):  $\tilde{\nu} = 3424, 3313, 3282, 3082, 3000, 2940, 1662, 1642, 1589, 1555, 1518, 1464, 1419, 1262, 1238, 1158, 1139, 1027, 1037, 808$  cm<sup>-1</sup>.

**ESI-MS:**  $m/z$  (%) = 258.10 (100) [M+H]<sup>+</sup>.

**ESI-HRMS:**  $m/z$  (%) = Ber. für [C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>ClNO<sub>3</sub>+H]<sup>+</sup>: 258.0891, gef.: 258.0890.

**(3S,11bR)-N-[2-(3,4-Dimethoxyphenyl)ethyl]-2-[3-ethyl-9,10-dimethoxy-1,3,4,6,7,11b-hexahydro-2H-pyrazino[2,1-a]isochinolin-2-yl]acetamid (131)**

Methode A:

2-Chlor-N-(3,4-dimethoxyphenyl)acetamid (**130**)

(15.1 mg, 59.0  $\mu$ mol), ABC-Amin **51** (17.2 mg,

62.0  $\mu$ mol, 1.1 Äq.) und fein gepulvertes, wasserfreies

Kaliumcarbonat (25.0 mg, 0.18 mmol, 3.0 Äq.) werden

unter Argon in abs. DMF suspendiert und 3 Stunden

auf 60 °C erhitzt. Der Reaktionsverlauf wird

dünnschichtchromatographisch verfolgt (Eluens Isopropanol/Ethylacetat 1:1,  $R_f = 0.34$ )

verfolgt und bereits nach 30-minütiger Reaktionszeit kann entstehendes Produkt

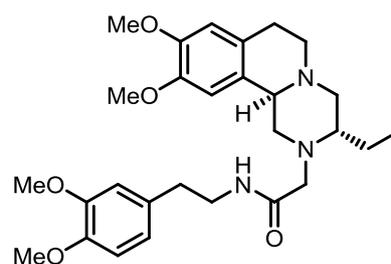
nachgewiesen werden. Die Intensität des Produktflecks im Dünnschichtchromatogramm

nimmt im weiteren Reaktionsverlauf nicht weiter zu und es können weiterhin beide

Edukte nachgewiesen werden. Zur Aufarbeitung wird das Gemisch mit gesättigter

Natriumhydrogencarbonatlösung (10 mL) versetzt und jeweils dreimal mit 10 mL

Ethylacetat extrahiert. Man wäscht die gesammelten Extrakte jeweils einmal mit 10 mL



dest. Wasser und 10 mL gesättigter Natriumchloridlösung und trocknet über Natriumsulfat. Das Rohmaterial wird i. Vak. vom Lösemittel befreit und einer säulenchromatographischen Reinigung an Kieselgel (Eluens Ethylacetat → Isopropanol/Ethylacetat 1:1) unterzogen um **131** als bräunliches Öl (8.3 mg, 17  $\mu$ mol, 29%) zu erhalten.

**Ausbeute:** 8.3 mg (17  $\mu$ mol, 29%).

#### Methode B:

2-Chlor-*N*-(3,4-dimethoxyphenethyl)acetamid (**130**) (18 mg, 70  $\mu$ mol), ABC-Amin **51** (21 mg, 74  $\mu$ mol, 1.1 Äq.) und fein gepulvertes, wasserfreies Kaliumcarbonat (29 mg, 0.21 mmol, 3.0 Äq.) werden unter Argon in abs. MeCN suspendiert und es wird nach analoger Prozedur wie in Methode A verfahren. Man rührt 2 Stunden bei 60 °C und isoliert das Produkt in Form eines bräunlichen Öls.

**Ausbeute:** 13 mg (27  $\mu$ mol, 38%).

#### Methode C:

2-Chlor-*N*-(3,4-dimethoxyphenethyl)acetamid (**130**) (107 mg, 0.42 mmol), ABC-Amin **51** (120 mg, 0.44 mmol, 1.1 Äq.) und fein gepulvertes Cäsiumcarbonat (436 mg, 1.34 mmol, 3.2 Äq.) werden unter Argon in abs. MeCN suspendiert und nach analoger Prozedur wie in Methode A verfahren. Da das Rohprodukt in lediglich 27%-iger Ausbeute erhalten werden kann, wird die Rohmischung (164 mg) gemeinsam mit 2-Chlor-*N*-(3,4-dimethoxyphenylethyl)acetamid (**130**) (137 mg, 0.53 mmol, 1.3 Äq.), frisch gemörsertem, wasserfreien Bariumoxid (67.0 mg, 0.43 mmol, 1.0 Äq.) und DIPEA (74.0  $\mu$ L, 0.43 mmol, 1.0 Äq.) in abs. Acetonitril suspendiert und 16 Stunden auf 60 °C erhitzt. Aufarbeitung und Säulenchromatographie an Kieselgel liefern das Produkt als bräunliches Öl in 41%-iger Ausbeute (85.0 mg, 0.17 mmol).

**Ausbeute:** 85.0 mg (0.17 mmol, 41%).

#### Methode D:

In einem mit Argon gefluteten Reaktionsgefäß wird eine Suspension von Amid **130** (410 mg, 1.59 mmol, 2.0 Äq.), Hünigs Base (545  $\mu$ L, 3.18 mmol, 4.0 Äq.) und gepulvertem BaO (122 mg, 0.80 mmol, 1.0 Äq.) in abs. Acetonitril (100  $\mu$ L) unter Rühren und Eiskühlung mit einer Lösung von Amin **51** (220 mg, 0.80 mmol) in abs. MeCN versetzt. Man erhitzt das Gemisch für 3 Stunden auf 60 °C und isoliert das Produkt in Form eines gelben Öls nach, in Methode A erwähnter Aufarbeitung und

anschließender Reinigung an Kieselgel (Eluens Ethylacetat → Ethanol/Ethylacetat 2:1) in 52%-iger Ausbeute.

**Ausbeute:** 207 mg (0.42 mmol, 52%).

Methode E:

Amin **51** (350 mg, 1.27 mmol) wird bei Raumtemperatur unter Argon in abs. DMF (4 mL) gelöst und die resultierende gelbe Lösung 10-15 Minuten im Ultraschallbad entgast. Man versetzt die Lösung im Argongegenstrom bei Raumtemperatur mit Hünigs Base (572 mg, 4.43 mmol, 3.5 Äq.) und nach 5-minütigem Rühren bei 0 °C mit einer Lösung von Amid **130** (326 mg, 1.27 mmol, 1.0 Äq.) in 1 mL abs. DMF. Das Gemisch wird anschließend 14 Stunden bei 90 °C gerührt. Die dünnschichtchromatographische Kontrolle zeigt nach dieser Reaktionszeit die vollständige Umsetzung des sekundärenamins **51** an und man entfernt das Lösungsmittel im Hochvakuum. Nach zweimaligem Codestillieren mit Toluol (2 × 10 mL) und Trocknen im Vakuum isoliert man die Reinsubstanz **131** nach Säulenchromatographie an Kieselgel (Eluens Ethylacetat/Ethanol 5:1) als bräunliches Öl in 70%-iger Ausbeute (439 mg, 0.88 mmol).

**Ausbeute:** 439 mg (0.88 mmol, 70%).

M [C<sub>28</sub>H<sub>39</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>]: 497.63 g/mol.

Bräunliches Öl, *R<sub>f</sub>*: 0.18 (Ethylacetat/Ethanol 5:1). Seebach-Tauchreagenz.

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY, TOCSY, NOESY, HSQC, HMBC** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.48 (t, *J* = 5,7 Hz, 1H, NH), 6.78-6.73 (m, 3H, H2', H5', H6'), 6.59 (s, 1H, H8), 6.45 (s, 1H, H11), 3.86 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>-4'), 3.84 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>-9), 3.83 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>-3'), 3.74 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>-10), 3.59 (mc, 2H, ArCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 3.37 (d, *J* = 17.3 Hz, 1H, NCH<sub>2</sub>-a), 3.15 (dd, *J* = 11.2, 2.7 Hz, 1H, H1-a), 3.06-3.01 (m, 2H, H7-a, H11b), 2.96-2.88 (m, 2H, H6-a, H4-a), 2.85 (d, *J* = 17.3 Hz, 1H, NCH<sub>2</sub>-b), 2.82 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H, ArCH<sub>2</sub>), 2.62 (dd, 15.8, 3.7 Hz, 1H, H7-b), 2.50-2.41 (m, 2H, H6-b, H3), 2.35 (t, *J* = 11.1 Hz, 1H, H1-b), 2.05 (dd, *J* = 11.4, 10.2 Hz, 1H, H4-b), 1.50 (d-pseudo-quin, *J<sub>d</sub>* = 14.7 Hz, *J<sub>quin</sub>* ≈ 7 Hz, 1H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>-a), 1.61 (d-pseudo-quin, *J<sub>d</sub>* = 14.7 Hz, *J<sub>quin</sub>* ≈ 7 Hz, 1H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>-b), 0.84 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 171.5(CO), 149.3 (C4'), 148 (C9), 147.9 (C3'), 147.4 (C10), 131.3 (C1'), 127.2 (C7a), 126.9 (C11a), 120.7 (C6'), 112.0, 111.9 (C2', C5'), 111.5 (C8), 107.6 (C11), 61.54 (C11b) 61.45(C3), 60.11 (C4), 59.3 (C1), 57.3 (NCH<sub>2</sub>), 56.3 (OCH<sub>3</sub>), 56.00 (OCH<sub>3</sub>), 55.99 (OCH<sub>3</sub>), 55.9 (OCH<sub>3</sub>), 51.9

(C6), 40.1 (ArCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 35.3 (ArCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 29.0 (C7), 24.2 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 10.1 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>) ppm.

**IR** (Film auf NaCl):  $\tilde{\nu}$  = 3456, 3333, 3097, 2975, 2932, 2874, 1712, 1593, 1536, 1453, 1422, 1360, 1291, 1266, 1169, 1125, 1065, 1009, 905, 789, 743, 731, 654, 597, 560, 501 cm<sup>-1</sup>.

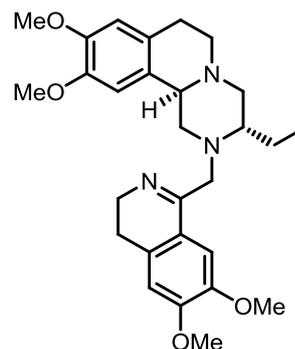
**ESI-MS**:  $m/z$  (%) = 498.30 (100) [M+H]<sup>+</sup>.

**ESI-HRMS**:  $m/z$  (%) = Ber. für [C<sub>28</sub>H<sub>39</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>+H]<sup>+</sup>: 498.2962, gef.: 498.2955.

**Drehwert**:  $[\alpha]_D^{20} = -2.8^\circ$ , (c = 0.5, CHCl<sub>3</sub>).

**(3*S*,11*bR*)-2-(6,7-Dimethoxy-3,4-dihydroisochinolin-1-ylmethyl)-3-ethyl-9,10-dimethoxy-1,3,4,6,7,11*b*-hexahydro-2*H*-pyrazino[2,1-*a*]isochinolin (132)**

Amid **131** (190 mg, 0.38 mmol) wird unter Argon in abs. Toluol (8 mL) gelöst und bei Raumtemperatur unter Rühren mit frisch destilliertem Phosphorylchlorid<sup>[108]</sup> (105  $\mu$ L, 1.15 mmol, 3.0 Äq.) versetzt. Man erhitzt das gelbe Reaktionsgemisch auf 130 °C, wobei sich die Lösung von gelb nach braun färbt. Es wird ca. 45 Minuten zum Rückfluss erhitzt bis im Dünnschichtchromatogramm kein Edukt mehr nachzuweisen ist. Toluol und POCl<sub>3</sub> werden größtenteils destillativ entfernt (1 bar, 125 °C) und der Rückstand in Form einer zähen, braunen Masse in warmem Dioxan (7.5 mL) suspendiert. Man behandelt die Suspension im Argongegenstrom im Ultraschallbad, bis ein Großteil des Rückstandes gelöst vorliegt. Zur Hydrolyse noch vorhandenen Phosphorylchlorids wird die Mischung auf 35 g Eis gegeben und geschwenkt. Anschließend stellt man die wässrige Phase durch Zugabe von 4*N* Natriumhydroxidlösung basisch und extrahiert sechsmal mit jeweils 10 mL Ethylacetat. Man wäscht die gesammelten Ethylacetatphasen mit gesättigter Natriumchloridlösung (20 mL), trocknet über Natriumsulfat und engt das Solvens i. Vak. ein um das Rohprodukt als braunes Öl zu erhalten. Rasche säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (Eluens Ethylacetat/Ethanol 1:1) liefert das instabile Imin **132** in Form eines viskosen, bräunlichen Öls.



**Ausbeute**: 128 mg (0.27 mmol, 70%).

Bräunliches Öl,  $R_f = 0.17$  (Ethylacetat/Ethanol 1:1), Ninhydrin-Anfärbereagenz, Iod.

M [ $C_{28}H_{37}N_3O_4$ ]: 479.61 g/mol.

**$^1H$ -NMR, COSY, HSQC, HMBC** (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 7.81 (s, 1H, H8'), 6.70 (s, 1H, H5'), 6.55 (s, 1H, H8), 6.34 (s, 1H, H11), 4.29 (d,  $J$  = 13.0 Hz, 1H, NCH<sub>2</sub>-a), 3.92 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>-6'), 3.90 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>-7'), 3.81 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>-9), 3.71 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>-10), 3.70 (s, 2H, CH<sub>2</sub>-3'), 3.27 (dd,  $J$  = 11.1, 2.4 Hz, 1H, H1-a), 3.18-3.03 (m, 3H, 1H, NCH<sub>2</sub>-b, H7-a, H11b), 3.02-2.92 (m, 2H, H4-a, H6-a), 2.70-2.57 (m, 3H, H4'-a, H4'-b, H7-b), 2.53-2.41 (m, 2H, H3, H6-b), 2.31 (t,  $J$  = 10.6 Hz, 1H, H4-b), 2.21 (t,  $J$  = 11.1 Hz, 1H, H1-b), 1.92 (tdd,  $J_t$  = 7.1 Hz,  $J_d$  = 14.7, 2.7 Hz, 1H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>-a), 1.52 (d-pseudo-quin,  $J_d$  = 15.0 Hz,  $J_{quin}$  = 7.3 Hz, 1H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>-b), 1.01 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>) ppm.

**$^{13}C$ -NMR, HSQC, HMBC** (100.6 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 164.9 (C1'), 151.1 (C6'), 147.7 (C9), 147.4 (C7'), 147.1 (C10), 131.5 (C4a'), 127.4 (C11a), 127.1 (C7a), 121.7 (C8a'), 111.9 (C8), 110.4 (C8'), 110.0 (C5'), 107.8 (C11), 62.3 (C3), 61.5 (C11b), 60.3 (NCH<sub>2</sub>), 60.1 (C4), 57.0 (C1), 56.3 (OCH<sub>3</sub>), 56.1 (OCH<sub>3</sub>), 55.94 (OCH<sub>3</sub>), 55.91 (OCH<sub>3</sub>), 51.8 (C6), 47.3 (C3'), 28.9 (C7), 25.9 (C4'), 24.0 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 10.3 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>) ppm.

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 2925, 2853, 1727, 1605, 1512, 1462, 1353, 1268, 1210, 1154, 1029, 857, 809, 732  $cm^{-1}$ .

**ESI-MS**:  $m/z$  (%) = 480.28 (100) [M+H]<sup>+</sup>.

**ESI-HRMS**:  $m/z$  (%) = Ber. für [ $C_{28}H_{37}N_3O_4+H$ ]<sup>+</sup>: 480.2862, gef.: 480.2849.

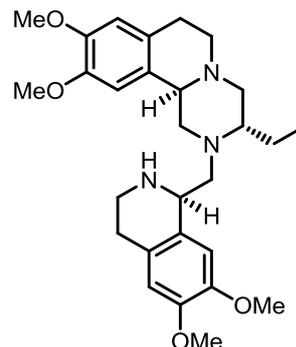
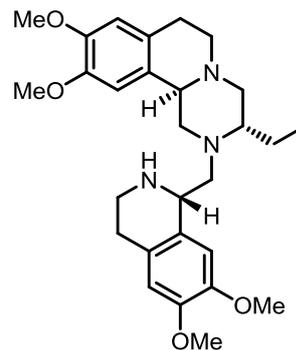
**Drehwert**:  $[\alpha]_D^{25} = +8.3^\circ$  (c = 0.2,  $CDCl_3$ ).

**(1'S,3S,11bR)-2-((6,7-Dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-1-yl)methyl)-3-ethyl-9,10-dimethoxy-1,3,4,6,7,11b-hexahydro-2H-pyrazino[2,1-a]isochinolin (2-Azaemetin) 40**

**(1'R,3S,11bR)-2-((6,7-Dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-1-yl)methyl)-3-ethyl-9,10-dimethoxy-1,3,4,6,7,11b-hexahydro-2H-pyrazino[2,1-a]isochinolin (2-Azaisoemetin) 133**

Methode A:

Eine Lösung von Imin **132** (19.2 mg, 42.0  $\mu\text{mol}$ ) und Natriumcyanoborhydrid (6.50 mg, 104  $\mu\text{mol}$ , 2.5 Äq.) in abs. Tetrahydrofuran (400  $\mu\text{L}$ ) wird bei Raumtemperatur unter Rühren in einer Argonatmosphäre nacheinander mit Essigsäure (7.20  $\mu\text{L}$ , 126  $\mu\text{mol}$ , 3.0 Äq.) und abs. Ethanol (123  $\mu\text{L}$ , 2.10 mmol, 50.0 Äq.) versetzt. Man erhitzt die Mischung für 2 Stunden auf 60 °C und rührt weitere 3 Stunden bei Raumtemperatur. Nach fünfstündiger Reaktionszeit setzt man zur Zerstörung der bei der Reaktion entstandener Borankomplexe 2 mL einer gesättigten Zitronensäurelösung zu und überführt die Mixtur in ein mit Argon geflutetes Mikrowellengefäß. Man rührt 10 Minuten bei 100°C unter Mikrowellenbestrahlung (CEM Discover, Luftkühlung, IR-Temperaturkontrolle, maximale Leistung 150 W, maximaler Druck 15 bar) und prüft dünnschichtchromatographisch auf Anwesenheit von Borankomplexen. Da größtenteils noch Borankomplexe vorhanden sind wird erneut nach gleicher Prozedur verfahren. Um die restlichen Borankomplexe zu zerstören rührt man 12 Stunden bei 60 °C. Man alkalifiziert die Lösung unter Eiskühlung durch Zusatz von kalter 4N NaOH (pH = 12-14) und extrahiert dreimal mit Ethylacetat (je 10 mL). Die vereinigten organischen Phasen wurden einmal mit gesättigter NaCl-Lösung (15 mL) gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, filtriert und i. Vak. eingengt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Kieselgel (Eluens Ethylacetat/Ethanol,  $R_f = 0.21$ ) gereinigt und man erhält die instabile Zielverbindung in Form eines gelben Öls. Das Produkt liegt als Diastereomerenmischung (2-Azaemetin **40**/2-Azaisoemetin **133**, DV = 7:1 (NMR)) vor.



**Ausbeute:** 14.6 mg (30.1  $\mu\text{mol}$ , 76%).

Methode B:

In einem mit Argon gefluteten Mikrowellengefäß wird eine Mischung von Amin **137** (11.0 mg, 22.0  $\mu\text{mol}$ ) und festem Lithiumaluminiumhydrid (8.00 mg, 220  $\mu\text{mol}$ , 10 Äq.) in 100  $\mu\text{L}$  abs. THF suspendiert und das Gemisch 15 Minuten auf 65 °C unter Mikrowellenbestrahlung erhitzt (CEM Discover, Luftkühlung, IR-Temperaturkontrolle, maximale Leistung 150 W, maximaler Druck 15 bar). Nach Zugabe von kalter 4N Natronlauge (2 mL) bei 0 °C rührt man weitere 30 Minuten bei dieser Temperatur und verdünnt die Reaktionsmischung mit THF (2 mL). Die unlöslichen Aluminiumsalze werden filtriert, der Rückstand mit THF (10 mL) und Ethylacetat (15 mL) gewaschen und die Phasen getrennt. Die wässrige, alkalische Phase wird zweimal mit jeweils 5 mL Ethylacetat extrahiert und die organischen Extrakte mit ges. NaCl-Lösung (10 mL) gewaschen und über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet. Man engt die vereinigten Extrakte im Vakuum ein und reinigt das Rohprodukt rasch säulenchromatographisch an Kieselgel (Eluens Ethylacetat/Ethanol 1:1) um die Reinsubstanz in Form eines gelben Öls in 97%-iger Ausbeute (10.1 mg, 21.0  $\mu\text{mol}$ ) zu erhalten. Das Produkt liegt als Diastereomerenmischung (2-Azaemetin **40**/2-Azaisoemetin **133**, DV = 1:10 (NMR)) vor.

**Ausbeute:** 10.1 mg (21  $\mu\text{mol}$ , 97%).

Methode C:

Imin **132** (105 mg, 0.24 mmol) wird mit Pd/C (10%, 10 mg) in 8 mL abs. THF suspendiert und 28 Stunden bei Raumtemperatur in einer Wasserstoffatmosphäre gerührt. Nach vollständiger Umsetzung des Eduktes wird das schwarze Reaktionsgemisch über Celite filtriert, der Rückstand mit einer warmen Mischung von Ethylacetat (200 mL) und Ethanol (20 mL) gewaschen und das Filtrat i. Vak. eingengt. Das Rohprodukt wird in Form eines braunen Öls erhalten und säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Eluens Ethylacetat/Ethanol 1:1, Ausbeute: 73.8 mg (0.15 mmol, 70%)).

Ein Teil des Produktes (22.1 mg) besteht aus 2-Azaemetin (**40**) und ABC-Amin **51** (1:1). Die Trennung beider Komponenten gelingt mittels präparativer Dünnschichtchromatographie (Eluens Pyridin/Toluol/ $\text{Et}_2\text{NH}$  1:1.5:0.25, 2-Azaemetin (**40**) (6.4 mg),  $R_f = 0.43$ ; ABC-Amin **51** (8.9 mg),  $R_f = 0.25$ ). Ein weiterer Teil des

Produktes (34.0 mg) besteht aus einem Diastereomergemisch (2-Azaemetin **40**/2-Azaisoemetin **133**, DV = 1:1.8 (NMR)).

**Ausbeute:** 73.8 mg (nach Säulenchromatographie, 0.15 mmol, 70%; enthält oben beschriebene Verunreinigungen). Ausbeute nach präparativer Dünnschichtchromatographie und präparativer HPLC: 21% (49.8  $\mu$ mol, 24 mg).

Gelbes Öl,  $R_f = 0.21$  (Ethylacetat/Ethanol 1:1).

UV (Diastereomergemisch, MeCN):  $\lambda$  (log  $\epsilon$ ) = 285 (3.44), 225 (sh, 3.87) nm.

#### **HPLC-Chromatographie:**

Das Diastereomergemisch (27 mg) wird mittels präparativer Umkehrphasen-HPLC (mobile Phase: Acetonitril/Natriumhydrogenphosphatpufferlsg. 25 mM, pH = 7, 60:40, 100 mL/min.,  $\lambda = 220$  nm) getrennt. Es werden fünf Fraktionen erhalten, welche mittels NMR-Spektroskopie analysiert werden:

Fraktion 1: 4.99 mg, 2-Azaemetin (**40**) (Reinsubstanz).

Fraktion 2: 3.40 mg, 1:4.5-Diastereomerenmischung bestehend aus 2-Azaemetin (**40**) und 2-Azaisoemetin (**133**).

Fraktion 3: 6.02 mg, 2-Azaisoemetin (**133**) (Reinsubstanz).

Fraktion 4: 3.27 mg, 2-Azaisoemetin (**133**) (Reinsubstanz).

Fraktion 5: 3.91 mg, nicht identifizierte Nebenprodukte.

Ausbeute von 2-Azaemetin (**40**): 4.99 mg (Reinsubstanz), 5.58 mg (Gesamtausbeute).  
Ausbeute von 2-Azaisoemetin (**133**): 9.29 mg (Reinsubstanz), 12.0 mg (Gesamtausbeute). Gesamtausbeute von 2-Azaemetin (**40**) und 2-Azaisoemetin (**133**) (HPLC): 17.6 mg.

#### Methode D:

Imin **132** (10 mg, 21  $\mu$ mol) wird mit Pd/C (10%, 1.0 mg) in 400  $\mu$ L abs. THF suspendiert und 4 Tage bei einem Druck von 20 bar in einer Wasserstoffatmosphäre (Autoklav) gerührt. Das schwarze Reaktionsgemisch wird über Celite filtriert, der Rückstand mit einer warmen Mischung von Ethylacetat (20 mL) und Ethanol (10 mL) gewaschen und das Filtrat i. Vak. eingengt. Das Rohprodukt wird in Form eines bräunlichen Öls erhalten und säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Eluens

Ethylacetat/Ethanol 1:1). Die Reinsubstanz wird als gelbes Öl erhalten und liegt als Diastereomerenmischung (2-Azaemetin **40**/2-Azaisoemetin **133**, DV = 2:1 (NMR)) vor.

**Ausbeute:** 5.9 mg (12  $\mu$ mol, 56%).

**2-Azaemetin (40):**

M [C<sub>28</sub>H<sub>39</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>]: 481.63 g/mol.

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY, TOCSY, NOESY, HSQC, HMBC** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 6.74 (s, 1H, H11), 6.62 (s, 1H, H5'), 6.60 (s, 1H, H8), 6.60 (s, 1H, H8'), 4.37 (br d,  $J \approx 9.6$  Hz, 1H, H1'), 3.86 (2 $\times$ OCH<sub>3</sub>), 3.85 (2 $\times$ OCH<sub>3</sub>), 3.66 (mc, 1H, H1-a), 3.34 (d,  $J = 9.8$  Hz, 1H, H11b), 3.21-3.06 (m, 4H, NCH<sub>2</sub>-a, CH<sub>2</sub>-3', H7-a), 3.02-2.91 (m, 3H, H4-a, H6-a, H4'-a) 2.74 (t,  $J = 4.2$  Hz, H4'-b), 2.64 (br d,  $J \approx 12$  Hz, H7-b), 2.55-2.43 (m, 2H, H6-b, H3), 2.35-2.29 (m, 3H, NCH<sub>2</sub>-b, H1-b, H4-b), 2.22 (t,  $J = 10.8$  Hz, 1H, NH), 1.73 (tdd,  $J_t = 15.3$  Hz,  $J_d = 7.5, 2.5$  Hz, 1H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>-a), 1.34 (mc, 1H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>-b), 0.92 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 147.99 (C9\*), 147.89 (C10\*), 147.59 (C6'\*), 147.49 (C7'\*), 127.5 (C8a'\*), 127.3 (C4a'\*), 127.2 (C11a\*), 127.0 (C7a\*), 111.9 (C8, C5'), 109.7 (C8'), 108.3 (C11), 61.4 (11b), 61.0 (C3), 60.2 (C4), 57.08 (NCH<sub>2</sub>), 57.05 (C1), 56.6 (OCH<sub>3</sub>), 56.3 (OCH<sub>3</sub>), 56.01 (OCH<sub>3</sub>), 55.99 (OCH<sub>3</sub>), 51.6 (C6), 50.8 (C1'), 38.7 (C3'), 29.2 (C7), 28.6 (C4'), 24.4 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 10.2 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>) ppm.

\* Zuordnung unsicher!

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu} = 3420, 2925, 2853, 1663, 1610, 1516, 1463, 1357, 1330, 1258, 1225, 1114, 1033, 859, 772$  cm<sup>-1</sup>.

**ESI-MS:**  $m/z$  (%) = 482.30 (100) [M+H]<sup>+</sup>, 483.31 (20) [M+2H]<sup>+</sup>.

**ESI-HRMS:**  $m/z$  (%) = Ber. für [C<sub>28</sub>H<sub>40</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>+H]<sup>+</sup>: 482.3019, gef.: 482.3010.

**Drehwert:**  $[\alpha]_D^{27} = -3.7^\circ$  (c = 0.5, CDCl<sub>3</sub>).

**2-Azaisoemetin (133):**

M [C<sub>28</sub>H<sub>39</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>]: 481.63 g/mol.

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY, NOESY, HSQC, HMBC** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 6.84 (s, 1H, H8'), 6.59 (s, 1H, H5'), 6.56 (s, 1H, H8), 6.28 (s, 1H, H11), 4.09 (t,  $J = 5.4$  Hz, 1H, H1'), 3.84 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.84 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.82 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.73 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.36-

3.25 (m, 3H, H3'-a, NCH<sub>2</sub>-a, H1-a), 3.19 (d,  $J = 10.2$  Hz, H11b), 3.13-3.05 (m, 1H, H7-a), 3.04-2.92 (m, 3H, H3'-b, H4-a, H6-a), 2.85-2.76 (m, 1H, H4'-a), 2.72 (t,  $J = 4.2$  Hz, H4'-b), 2.63 (br d,  $J \approx 6$  Hz, H7-b), 2.61 (m, 1H, NCH<sub>2</sub>-b), 2.51-2.42 (m, 2H, H3, H6-b), 2.28-2.18 (m, 3H, H1-b, H4-b, NH), 1.82 (d-pseudo-quin,  $J_d = 15.1$  Hz,  $J_{\text{quin}} \approx 7$  Hz, 1H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>-a), 1.45-1.30 (m, 1H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>-b), 0.94 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>) ppm.

<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 147.8$  (C9\*), 147.6 (C10\*), 147.5 (C6\*), 147.4, (C7\*), 130.0 (C8a'), 127.7 (C4a'), 127.6 (C11a), 127.1 (C7a), 112.0 (C8, C5'), 109.5 (C8'), 107.7 (C11), 62.5 (C3), 61.5 (C11b), 60.3 (C4), 59.5 (C1), 58.3 (NCH<sub>2</sub>), 56.3 (OCH<sub>3</sub>), 56.2 (OCH<sub>3</sub>), 56.0 (OCH<sub>3</sub>), 55.9 (OCH<sub>3</sub>), 54.6 (C1'), 52.0 (C6), 41.8 (C3'), 29.8 (C4'), 29.0 (C7), 24.8 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 10.5 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>) ppm.

\* Zuordnung unsicher!

IR (ATR):  $\tilde{\nu} = 3432, 2927, 2823, 1665, 1610, 1515, 1463, 1355, 1331, 1256, 1225, 1160, 1114, 1028, 857, 773$  cm<sup>-1</sup>.

ESI-MS:  $m/z$  (%) = 482.30 (100) [M+H]<sup>+</sup>, 483.31 (10) [M+2H]<sup>+</sup>.

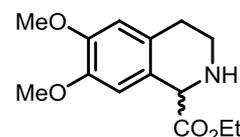
ESI-HRMS:  $m/z$  (%) = Ber. für [C<sub>28</sub>H<sub>40</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>+H]<sup>+</sup>: 482.3019, gef.: 482.3010.

Drehwert:  $[\alpha]_D^{27} = -13.4^\circ$  (c = 0.45, CDCl<sub>3</sub>).

## 5.10 Synthesevorschriften zur Darstellung von 2-Azaisoemetin (133)

### 6,7-Dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-1-carbonsäureethylester (134)

Nach einer abgewandelten Versuchsvorschrift von Li et al.<sup>[201]</sup> In einem ausgeheizten 50 mL Rundkolben wird unter Ausschluss von Feuchtigkeit eine Mischung von **113** (505 mg, 1.92 mmol) und Palladium auf Aktivkohle (10%, 25 mg) bei Raumtemperatur in absolutem Ethanol (10 mL) suspendiert. Man rührt die Mischung 12 Stunden in einer Wasserstoffatmosphäre bis im Dünnschichtchromatogramm kein Edukt mehr nachweisbar ist. Dann wird das Gemisch über Celite filtriert und der Filterkuchen dreimal mit jeweils 50 mL warmem Dichlormethan und dreimal mit 50 mL warmem Ethylacetat gewaschen. Das Solvens wird im Vakuum entfernt, um ein gelbes viskoses Öl zu erhalten, welches säulenchromatographisch (Eluens Petrolether/Ethylacetat 2:3,  $R_f = 0.15$ ) an Kieselgel gereinigt wird.



**Ausbeute:** 480 mg (1.81 mmol, 94%).

M [C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>4</sub>]: 265.30 g/mol.

Gelbliches Öl, *R<sub>f</sub>*: 0.15 (Petrolether/Ethylacetat 2:3). Seebach-Anfärbereagenz.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 6.89 (s, 1H, H8), 6.58 (s, 1H, H5), 4.64 (s, 1H, H1), 4.27-4.19 (m, 2H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 3.85 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.84 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.29 (ddd, *J* = 12.5, 7.6, 4.8 Hz, 1H, H3-a), 3.04 (dt, *J<sub>d</sub>* = 12.5 Hz, *J<sub>t</sub>* = 5.5 Hz, 1H, H3-b), 2.80-2.64 (m, 2H, H4), 2.17 (br s, 1H, NH), 1.30 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>) ppm.

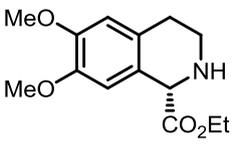
<sup>13</sup>C-NMR (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 172.9 (CO), 148.3 (C6), 147.2 (C7), 127.6 (C4a), 123.5 (C8a), 111.9 (C5), 110.9 (C8), 61.5 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 58.8 (C1), 56.1 (OCH<sub>3</sub>), 56.0 (OCH<sub>3</sub>), 41.0 (C3), 28.9 (C4), 14.3 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>) ppm.

**IR** (Film auf NaCl):  $\tilde{\nu}$  = 3431, 3340, 2996, 2939, 2835, 1734, 1613, 1567, 1517, 1464, 1391, 1268, 1225, 1113, 1031, 978 cm<sup>-1</sup>.

**ESI-MS:** *m/z* (%) = 266.17 (100) [M+H]<sup>+</sup>.

**ESI-HRMS:** *m/z* (%) = Ber. für [C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>4</sub>+H]<sup>+</sup>: 266.1387, gef.: 266.1389.

### (*S*)-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-1-carbonsäurediethylester

Unter Argon wird eine Lösung von Dichlor-*p*-cumol ruthenium(II) dimer (29.6 mg, 48.1 μmol, 2 mol-%), (1*S*,2*S*)-(+)-*N*-4-Toluolsulfonyl-1,2-diphenyl-ethylendiamin ((*S,S*)-TsDPEN ) 36.3 mg, 99.0 μmol, 4.1 mol-%) und abs. Triethylamin (27.8 μL, 198 μmol, 8.2 mol-%) in abs. DMF (5 mL) im Ultraschallbad entgast (15 Minuten) und anschließend 1 Stunde bei einer Temperatur von 80 °C gerührt. Man entfernt das Heizbad, gibt zu dieser noch warmen, aktivierten Katalysator-Lösung eine ebenfalls zuvor in Schutzatmosphäre entgaste Mischung von Imin **113** (636 mg, 2.40 mmol, 1.0 Äq.) in abs. DMF (5 mL) und rührt die braune Mixtur 10 Minuten bei gegebener Temperatur. Das Reaktionsgemisch wird auf 0 °C gekühlt und mit einer frisch preparierten, azeotropen Mischung von Ameisensäure/Triethylamin (5:2, 675 μL) versetzt. Nach Entfernen des Kältebades rührt man bei Raumtemperatur bis im Dünnschichtchromatogramm kein Edukt mehr nachweisbar ist (ca. 3 Stunden). Die Reaktion wird durch Zugabe gesättigter K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Lösung abgebrochen, die Mischung dreimal mit Ethylacetat extrahiert (je 20 mL) und die vereinigten organischen Extrakte mit ges. NaCl-Lösung

(25 mL) gewaschen. Nach Trocknen über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , Filtrieren und Entfernen des Solvens i. Vak wird das Rohprodukt als dunkelbraunes Öl erhalten und säulenchromatographisch (Eluens Ethylacetat/Petrolether 2:3  $\rightarrow$  Ethylacetat) an Kieselgel gereinigt.

**Ausbeute:** 507 mg (1.91 mmol, 79%).

M [ $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NO}_4$ ]: 265.30 g/mol.

Gelbliches Öl,  $R_f$ : 0.17 (Petrolether/Ethylacetat 2:3). Seebach-Tauchreagenz.

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 6.90 (s, 1H, H8), 6.58 (s, 1H, H5), 4.65 (s, 1H, H1), 4.23 (quin d,  $J_d$  = 0.6 Hz,  $J_{\text{quin}}$  = 7.1 Hz, 2H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 3.85 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.84 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.30 (ddd,  $J$  = 11.8, 6.9, 5.6 Hz, 1H, H3-a), 3.05 (dt,  $J_d$  = 11.8 Hz,  $J_t$  = 5.1 Hz, 1H, H3-b), 2.79-2.65 (m, 2H, H4), 2.25 (br s, 1H, NH), 1.32 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 3H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 173.0 (CO), 148.5 (C6), 147.4 (C7), 127.7 (C4a), 123.4 (C8a), 111.9 (C5), 110.8 (C8), 61.5 ( $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 58.6 (C1), 56.1 ( $\text{OCH}_3$ ), 56.0 ( $\text{OCH}_3$ ), 41.0 (C3), 28.7 (C4), 14.4 ( $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ) ppm.

**IR** (Film auf NaCl):  $\tilde{\nu}$  = 3435, 3342, 2996, 2937, 2835, 1732, 1610, 1567, 1517, 1464, 1391, 1264, 1225, 1135, 1112, 1031, 978, 863, 801  $\text{cm}^{-1}$ .

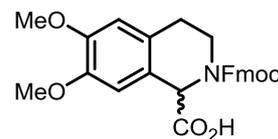
**ESI-MS:**  $m/z$  (%) = 266.14 (100)  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**ESI-HRMS:**  $m/z$  (%) = Ber. für  $[\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NO}_4+\text{H}]^+$ : 266.1387, gef.: 266.1388.

**Drehwert:**  $[\alpha]_D^{27} = -7.2^\circ$  ( $c = 0.5$ ,  $\text{CDCl}_3$ ).

## 2-[(9H-Fluoren-9-yl)methoxycarbonyl]-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-1-carbonsäure (135)

Nach modifizierten Synthesevorschriften von *Hershenson*<sup>[202]</sup> und *Kilburn et al.*<sup>[101]</sup> Carbonsäureethylester **134** (327 mg, 1.23 mmol) wird bei Raumtemperatur in THF (25 mL) gelöst und die resultierende gelbe Lösung mit  $\text{LiOH}$ <sup>[133]</sup> (88.6 mg, 3.70 mmol, 3.0 Äq.) in dest. Wasser (12.5 mL) versetzt. Nach vollständiger Umsetzung des Eduktes (45 Minuten) wird die, mit 1N HCl auf pH = 5 eingestellte wässrige Phase nach *Schotten-Baumann* Bedingungen mit 10 mL Dioxan versetzt. Anschließend fügt man portionsweise Fmoc-OSu (913 mg, 2.71 mmol, 2.2 Äq.) zum Gemisch hinzu und erhitzt



die Suspension 10 Minuten auf 60 °C. Man rührt 45 Minuten bei Raumtemperatur, entfernt den Überschuss an Dioxan am Rotationsverdampfer und säuert die zurückbleibende, wässrige Phase mit gesättigter Kaliumhydrogensulfatlösung (16 mL) an (pH = 1-2). Ausfallender, farbloser Feststoff wird filtriert, dreimal mit kalter gesättigter KHSO<sub>4</sub>-Lsg. (je 7.5 mL) gewaschen und im Exsikkator getrocknet. Reinigung des Rohproduktes an Kieselgel (Eluens Ethylacetat/Petrolether 1:1 → Ethylacetat) liefert **135** in Form eines farblosen Schaums.

**Ausbeute:** 442 mg (0.96 mmol, 78% 2 Stufen).

M [C<sub>27</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>6</sub>]: 459.49 g/mol.

Farbloser Schaum,  $R_f = 0.25$  (Ethylacetat). Seebach-Anfärbereagenz.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, liegt als Rotamerengemisch A und B im Verhältnis 3:2 vor):  $\delta = 7.77$  (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H, FmocH1,8<sup>A</sup>), 7.68 (dd,  $J = 7.4, 2.1$  Hz, 1H, FmocH1,8<sup>B</sup>), 7.61 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H, FmocH4<sup>A\*</sup>), 7.57 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H, FmocH5<sup>A\*</sup>), 7.52 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H, FmocH4,5<sup>B</sup>), 7.40 (td,  $J_t = 7.4$  Hz,  $J_d = 2.6$  Hz, 1H, FmocH3,6<sup>A</sup>), 7.34-7.27 (m, 2H, FmocH3,6<sup>B</sup>, FmocH2,7<sup>A</sup>), 7.23-7.18 (m, 1H, FmocH2,7<sup>B</sup>), 7.01 (s, 1H, H8<sup>A</sup>), 6.92 (s, 1H, H8<sup>B</sup>), 6.65 (s, 1H, H5<sup>A</sup>), 6.62 (s, 1H, H5<sup>B</sup>), 5.57 (s, 1H, H1<sup>A</sup>), 5.32 (s, 1H, H1<sup>B</sup>), 4.55-4.40 (m, 4H, CH<sub>2</sub><sup>A+B</sup>), 4.29 (t,  $J = 7.0$  Hz, 1H, FmocH9<sup>A</sup>), 4.21 (t,  $J = 6.2$  Hz, 1H, FmocH9<sup>B</sup>), 3.95-3.91 (m, 1H, H3-a<sup>A</sup>), 3.87 (s, 6H, 2×OCH<sub>3</sub><sup>A</sup>), 3.86 (s, 6H, 2×OCH<sub>3</sub><sup>B</sup>), 3.84-3.80 (m, 2H, H3-b<sup>A</sup>, H3-a<sup>B</sup>), 3.69-3.62 (H3-b<sup>B</sup>), 2.94-2.87 (m, 1H, H4-a<sup>A</sup>), 2.84-2.79 (m, 3H, H4-b<sup>A</sup>, H4-a<sup>B</sup>, H4-b<sup>B</sup>) ppm.

<sup>13</sup>C-NMR (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>, liegt als Rotamerengemisch A und B im Verhältnis 3:2 vor):  $\delta = 162.6$  (CO<sub>2</sub>H<sup>B</sup>), 162.5 (CO<sub>2</sub>H<sup>A</sup>), 156.3 (NCO<sup>A</sup>), 155.5 (NCO<sup>B</sup>), 149.1 (C6<sup>A</sup>), 148.1 (C6<sup>B</sup>), 147.9 (C7<sup>A</sup>), 146.9 (C7<sup>B</sup>), 144.1 (FmocC8a<sup>A\*</sup>), 143.9 (FmocC8a<sup>B\*</sup>), 143.09 (FmocC9a<sup>A\*</sup>), 143.07 (FmocC9a<sup>B\*</sup>), 141.57 (FmocC4b<sup>B\*</sup>), 141.52 (FmocC4b<sup>A\*</sup>), 141.5 (FmocC4a<sup>A+B\*</sup>), 134.8 (FmocC4<sup>A\*</sup>), 131.4 (FmocC4<sup>B\*</sup>), 128.31 (FmocC8<sup>A\*</sup>), 128.27 (FmocC8<sup>B\*</sup>), 127.9 (FmocC3<sup>A\*</sup>), 127.6 (FmocC3<sup>B\*</sup>), 127.2 (FmocC6<sup>A+B\*</sup>), 125.2 (FmocC2<sup>B\*</sup>), 125.1 (FmocC2<sup>A\*</sup>), 125.1 (FmocC7<sup>B\*</sup>), 124.6 (FmocC7<sup>A\*</sup>), 120.44 (FmocC5<sup>B\*</sup>), 120.41 (FmocC5<sup>A\*</sup>), 120.14 (FmocC1<sup>A\*</sup>), 120.07 (FmocC1<sup>A\*</sup>), 111.33 (C5<sup>A\*</sup>), 111.16 (C8<sup>A\*</sup>), 110.99 (C5<sup>B\*</sup>), 110.95 (C8<sup>B\*</sup>), 68.13 (CH<sub>2</sub>O<sup>A</sup>), 67.99 (CH<sub>2</sub>O<sup>B</sup>), 57.6 (C1<sup>B\*</sup>), 57.3 (C1<sup>A\*</sup>), 56.3 (OCH<sub>3</sub>), 56.3 (OCH<sub>3</sub>), 56.2 (OCH<sub>3</sub>), 56.1 (OCH<sub>3</sub>), 47.6 (FmocC9<sup>A</sup>), 47.1 (FmocC9<sup>B</sup>), 40.9 (C3<sup>A</sup>), 39.5 (C3<sup>B</sup>), 28.3 (C4<sup>A</sup>), 28.0 (C4<sup>B</sup>) ppm.

\* Zuordnung unsicher!

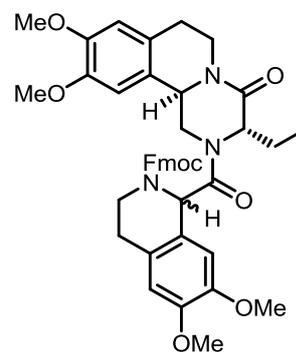
**IR (ATR):**  $\tilde{\nu}$  = 3474, 2995, 2939, 1700, 1586, 1518, 1452, 1355, 1264, 1130, 1097, 908, 759, 739  $\text{cm}^{-1}$ .

**ESI-MS:**  $m/z$  (%) = 482.16 (100)  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .

**ESI-HRMS:**  $m/z$  (%) = Ber. für  $[\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{NO}_6+\text{Na}]^+$ : 482.1574, gef.: 482.1569.

**(1'*RS*,3*S*,11*bR*)-3-Ethyl-2-[2-[(9*H*-fluoren-9-yl)methoxycarbonyl]-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-1-carbonyl]-9,10-dimethoxy-1,2,3,6,7,11*b*-hexahydro-pyrazino[2,1-*a*]isochinolin-4-on (136)**

Nach einer abgewandelten Synthesevorschrift von *Steglich* et al.<sup>[149]</sup> wird eine Lösung von **135** (155 mg, 0.34 mmol) in abs. Dichlormethan (250  $\mu\text{L}$ ) unter Rühren und Feuchtigkeitsausschluss im Argongegenstrom nacheinander mit 4-(*N,N*-Dimethylamino)pyridin (DMAP 4 mg, 10 mol-%) und einer Lösung von sekundärem Amin **50** (117 mg, 0.40 mmol, 1.2 Äq.) in 400  $\mu\text{L}$  abs. Dichlormethan versetzt. Man kühlt das resultierende Reaktionsgemisch auf 0 °C, gibt *N,N'*-Diisopropylcarbodiimid (DIC, 32.7  $\mu\text{L}$ , 0.37 mmol, 1.1 Äq.) hinzu und rührt 25 Minuten bei gegebener Temperatur. Nach Entfernen des Kältebades wird 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt und die Mischung nach vollständiger Umsetzung des Eduktes zwischen 0.5N Salzsäure (10 mL) und Dichlormethan (10 mL) verteilt und die Phasen getrennt. Es wird dreimal mit jeweils 10 mL  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert, die org. Phase mit 0.5N HCl gewaschen (10 mL) und mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  reextrahiert (7.5 mL). Man wäscht die gesammelten Dichlormethan-Phasen zweimal mit ges. Natriumhydrogencarbonatlösung (je 10 mL) und mit ges. NaCl-Lsg. (15 mL). Man trocknet über Natriumsulfat, filtriert und befreit das Rohprodukt am Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel. Reinigung durch Flash-Chromatographie (Eluens Ethylacetat/Petrolether 3:1) an Kieselgel liefert das Produkt in Form eines farblosen Schaums.



**Ausbeute:** 202 mg (0.28 mmol, 82%).

**M**  $[\text{C}_{43}\text{H}_{45}\text{N}_3\text{O}_8]$ : 731.83 g/mol.

Farbloser Schaum,  $R_f$  = 0.19 (Ethylacetat/Petrolether 3:1), Seebach-Färbereagenz.

**$^1\text{H-NMR}$ , COSY, TOCSY, NOESY, HSQC, HMBC** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = Keine genaue Zuordnung möglich. Die Verbindung liegt in Form beider Epimere und deren Rotamere vor.

**$^{13}\text{C-NMR}$ , HSQC, HMBC** (125.8 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = Keine genaue Zuordnung möglich. Die Verbindung liegt in Form beider Epimere und deren Rotamere vor.

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 2933, 2836, 1690, 1647, 1611, 1516, 1448, 1410, 1355, 1254, 1221, 1125, 1093, 1012, 980, 848, 759, 739  $\text{cm}^{-1}$ .

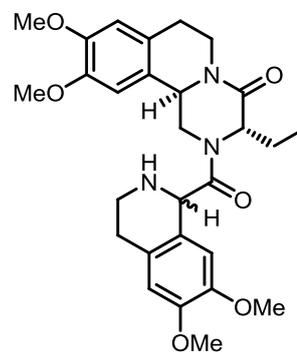
**ESI-MS**:  $m/z$  (%) = 754.3 (100)  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .

**ESI-HRMS**:  $m/z$  (%) Ber. für  $[\text{C}_{43}\text{H}_{45}\text{N}_3\text{O}_8+\text{Na}]^+$ : 754.3104, gef.: 754.3100.

**Drehwert**:  $[\alpha]_D^{24} = -57.6^\circ$  ( $c = 0.8$ ,  $\text{CDCl}_3$ ).

**(1'RS,3S,11bR)-3-Ethyl-2-(6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-1-carbonyl)-9,10-dimethoxy-4-oxo-1,2,3,6,7,11b-hexahydropyrazino[2,1-a]-isochinolin (137)**

Nach einer Versuchsvorschrift von *Tung et al.*<sup>[150, 151]</sup> wird Amid **136** (60 mg, 82  $\mu\text{mol}$ ) unter Argon in einem Gemisch aus dest. Diethylamin (750  $\mu\text{L}$ , 7.28 mmol, 88.8 Äq.) und abs. Acetonitril (750  $\mu\text{L}$ ) gelöst und die resultierende Lösung bei Raumtemperatur gerührt. Nach einer Reaktionszeit von 45 Minuten kann kein Edukt mehr dünnschichtchromatographisch nachgewiesen werden. Es werden alle flüchtigen



Komponenten im Vakuum entfernt und das zurückbleibende, farblose Öl säulenchromatographisch an Kieselgel (Eluens Ethylacetat  $\rightarrow$  Ethylacetat/Ethanol 1:1) gereinigt. Man erhält die Reinsubstanz **137** als farblosen Film am Gefäßrand.

**Ausbeute**: 35.1 mg (68.7  $\mu\text{mol}$ , 84%).

$M$   $[\text{C}_{28}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_6]$ : 509.59 g/mol.

Farbloser Film,  $R_f = 0.26$  (Ethylacetat/Ethanol 1:1). Seebach-Tauchreagenz.

**Hauptepimer:**

**$^1\text{H-NMR}$ , COSY, TOCSY, NOESY, HSQC, HMBC** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 6.87 (s, 1H, H11), 6.64 (s, 1H, H8), 6.55 (s, 1H, H5'), 6.05 (s, 1H, H8'), 4.88 (br s, 1H, H1'),

4.86-4.72 (m, 4H, H3, H3'-a, H4'-a, H11b), 4.67 (dd,  $J = 14.0, 5.0$  Hz, 1H, H1-a), 3.84 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>-9), 3.81 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>-6'), 3.74 (dd,  $J = 14.0, 4.4$  Hz, 1H, H1-b), 3.68 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>-10), 3.34 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>-7'), 3.32 (m, 1H, H6-a), 3.01-2.89 (m, 2H, H6-b, H7-a), 2.88-2.67 (m, 3H, H4'-b, H3'-b, H7-b), 2.08-1.96 (m, 1H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>-a), 1.91 (br s, 1H, NH), 1.85-1.75 (m, 1H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>-b), 1.00 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC** (125.8 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 172.2$  (NCO), 167.8 (C4), 148.7 (C9), 148.3 (C6'), 148.1 (C10), 147.7 (C7'), 127.6 (4a'), 127.5 (C7a), 126.4 (C11a), 125.3 (C8a'), 112.6 (C5'), 111.9 (C8), 108.3 (C11), 108.1 (C8'), 60.6 (C3), 58.2 (C1'), 56.2 (OCH<sub>3</sub>-9), 56.1 (OCH<sub>3</sub>-10, OCH<sub>3</sub>-6'), 55.6 (OCH<sub>3</sub>-7'), 54.0 (C11b), 50.7 (C3'), 42.4 (C6), 41.1 (C1), 38.5 (C4'), 28.7 (C7), 26.6 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 10.9 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>) ppm.

#### Minderepimer:

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY, TOCSY, NOESY, HSQC, HMBC** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 6.61$  (s, 1H, H11), 6.59 (s, 1H, H8), 6.49 (s, 1H, H5'), 6.48 (s, 1H, H8'), 4.95 (br s, 1H, H1'), 4.86-4.72 (m, 4H, H11b, H3, H3'-a, H4'-a), 4.44 (dt,  $J_d = 12.9$  Hz,  $J_t = 5.6$  Hz, 1H, H1-a), 3.87 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>-9), 3.86 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>-10), 3.79 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>-6'), 3.78 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>-7'), 3.29 (m, 1H, H6-a), 3.17 (ddd,  $J = 12.9, 8.9, 5.4$  Hz, 1H, H1-b), 3.01-2.89 (m, 2H, H6-b, H7-a), 2.83-2.57 (m, 3H, H4'-b, H3'-b, H7-b), 2.08-1.96 (m, 1H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>-a), 1.90 (br s, 1H, NH), 1.85-1.75 (m, 1H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>-b), 1.06 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC** (125.8 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 172.0$  (NCO), 168.8 (C4), 148.6 (C10), 148.3 (C9), 148.0 (C7'), 147.7 (C6'), 128.2 (C11a), 126.7 (4a'), 124.7 (C8a'), 123.9 (C7a), 112.3 (C5'), 111.9 (C10), 109.1 (C8), 108.1 (C8'), 62.4 (C1'), 59.1 (C3), 56.28 (OCH<sub>3</sub>-9), 56.24 (OCH<sub>3</sub>-10), 56.1 (OCH<sub>3</sub>-6'), 56.0 (OCH<sub>3</sub>-7'), 53.2 (C11b), 50.7 (C3'), 42.8 (C6), 40.9 (C1), 38.5 (C4'), 27.6 (C7), 26.8 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 10.6 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>) ppm.

#### Daten des Epimerengemisches:

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu} = 3320, 2936$  (m), 2834, 1644, 1516, 1463, 1421, 1357, 1256, 1229, 1213, 1108, 1015, 845, 803, 726 cm<sup>-1</sup>.

**ESI-MS**:  $m/z$  (%) = 510.26 (100) [M+H]<sup>+</sup>.

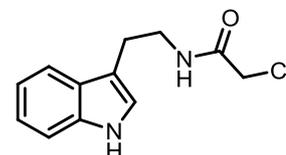
**ESI-HRMS**:  $m/z$  (%) Ber. für [C<sub>28</sub>H<sub>35</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>+H]<sup>+</sup>: 510.2604, gef.: 510.2596.

**Drehwert** :  $[\alpha]_D^{23} = -34.9^\circ$  (c = 0,3. CDCl<sub>3</sub>).

## 5.11 Versuchsvorschriften zur Darstellung von 2-Azadesoxytubulosin (143)

### 2-Chlor-N-[2-(1H-indol-3-yl)ethyl]acetamid (139)

Versuchsvorschrift von *Laronze et al.*<sup>[152]</sup> Zu einer Lösung von Tryptamin (138) (572 mg, 3.57 mmol) und abs. Triethylamin (520  $\mu$ L, 3.75 mmol, 1.1 Äq.) in abs. Dichlormethan (2 mL)



wird unter Rühren und Argon bei 0 °C Chloracetylchlorid (129) (298  $\mu$ L, 3.75 mmol, 1.1 Äq.) tropfenweise eingetragen. Man rührt bei gegebener Temperatur bis im Dünnschichtchromatogramm keine Ausgangsverbindung mehr nachgewiesen werden kann. Nach 45-minütiger Reaktionszeit erfolgt die extractive Aufarbeitung durch Verteilen der Mischung zwischen Wasser (15 mL) und Dichlormethan (15 mL). Man extrahiert zweimal mit jeweils 10 mL  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , wäscht die vereinigten org. Phasen mit ges. Natriumchloridlösung (15 mL), trocknet über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  und befreit das Rohmaterial nach Filtration vom Solvens. Nach Flash-Chromatographie an Kieselgel (Eluens Ethylacetat/Cyclohexan 1:1) wird das Produkt in Form eines gelben Öls in 89%-iger Ausbeute (748 mg, 3.17 mmol) erhalten.

**Ausbeute:** 748 mg (3.17 mmol, 89%). (**Lit.:** 84%).

M [ $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{ClN}_2\text{O}$ ]: 236.07 g/mol.

Gelbes Öl,  $R_f$ : 0.23 (Ethylacetat/Cyclohexan 1:1). Seebach-Tauchreagenz.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 8.13 (br s, 1H, NH), 7.62 (br ddd,  $J \approx 8, 2, 1$  Hz, 1H, H4), 7.39 (dt,  $J_d = 8.2, J_t = 0.8$  Hz, 1H, H7), 7.23 (ddd,  $J = 8.0, 7.0, 1.0$  Hz, 1H, H6), 7.15 (ddd,  $J = 8.0, 7.0, 1.0$ , 1H, H5), 7.06 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H, H2), 6.67 (br s, 1H, NHCO), 4.02 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{Cl}$ ), 3.65 (td,  $J_t = 6.7$  Hz,  $J_d = 5.8$  Hz, 2H,  $\text{ArCH}_2\text{CH}_2$ ), 3.03 (td,  $J_t = 6.7$  Hz,  $J_d = 0.5$  Hz, 2H,  $\text{ArCH}_2\text{CH}_2$ ) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 165.9 (CO), 136.6 (C7a), 127.4 (C3a), 122.5 (C2), 122.2 (C6), 119.8 (C5), 118.8 (C4), 112.8 (C3), 111.4 (C7), 42.9 ( $\text{CH}_2\text{Cl}$ ), 40.2 ( $\text{ArCH}_2\text{CH}_2$ ), 25.3 ( $\text{ArCH}_2\text{CH}_2$ ) ppm.

**IR** (Film auf NaCl):  $\tilde{\nu}$  = 3392, 3304, 2950, 1656, 1537, 1456, 1433, 1380, 1259, 1096, 1013, 909, 740  $\text{cm}^{-1}$ .

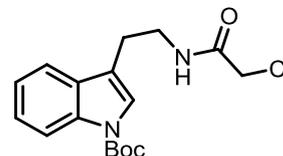
**ESI-MS:**  $m/z$  (%) = 259.1 (100)  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .

**ESI-HRMS:**  $m/z$  (%) = Ber. für  $[C_{12}H_{13}ClN_2O+Na]^+$ : 259.0609, gef.: 259.0609.

### 2-Chlor-*N*-[2-(1-*tert*-butyloxycarbonyl-1*H*-indol-3-yl)ethyl]acetamid (**140**)

Modifizierte Synthesevorschrift nach Schultz et al.<sup>[153]</sup> Amid

**139** (1.01 g, 4.22 mmol) wird in einem 50 mL Schlenkkolben in einer Argonatmosphäre in absolutem Dichlormethan (10 mL)



gelöst und unter Eiskühlung und Rühren im Schutzgasgegenstrom mit 4-(*N,N*-Dimethylamino)pyridin (DMAP 51.6 mg, 10 mol-%) und Di-*tert*-butyldicarbonat ((Boc)<sub>2</sub>O 1.01 g, 4.65 mmol, 1.1 Äq.) versetzt. Die gelbe Lösung wird nach Entfernen des Eisbades 45 Minuten bei Umgebungstemperatur gerührt bis kein Edukt mehr dünnschichtchromatographisch nachzuweisen ist. Man bricht die Reaktion durch Zugabe von dest. Wasser (15 mL) ab und extrahiert dreimal mit jeweils 10 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit ges. NaCl-Lsg. (10 mL) gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel i. Vak. eingengt. Die zurückbleibende bräunliche, gummiartige Masse wird durch rasche Filtration an Kieselgel (Eluens Ethylacetat/Cyclohexan 1:2) gereinigt um 1.19 g (3.53 mmol, 84%) eines farblosen Feststoffes zu erhalten.

**Ausbeute:** 1.19 g (3.53 mmol, 84%).

$M [C_{17}H_{21}ClN_2O_3]$ : 336.81 g/mol.

Farbloser Feststoff,  $R_f = 0.24$  (<sup>c</sup>Hex/EE 2:1). Seebach-Tauchreagenz.

**Schmp.:** 125 °C (aus <sup>c</sup>Hex/EE).

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 8.15$  (d,  $J = 7.2$  Hz, NH), 7.56 (br ddd,  $J = 7.8, 1.5, 1.0$  Hz, 1H, H4), 7.44 (br s, 1H, H7), 7.34 (ddd,  $J = 8.4, 7.2, 0.8$  Hz, 1H, H6), 7.26 (ddd,  $J = 7.8, 7.2, 1.1$ , 1H, H5), 6.70 (br s, 1H, H2), .4.04 (s, 2H, CH<sub>2</sub>Cl), 3.64 (td,  $J_t = 7.0$  Hz,  $J_d = 5.8$  Hz, 2H, ArCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2.96 (td,  $J_t = 7.0$  Hz,  $J_d = 0.8$  Hz, 2H, ArCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.67 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 166.1$  (NHCO), 149.9 (NCO<sub>2</sub>), 135.8 (C7a), 130.3 (C3a), 124.8 (C2), 123.4 (C6), 122.8 (C5), 118.9 (C4), 117.3 (C3), 115.6 (C7), 83.8 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 42.8 (CH<sub>2</sub>Cl), 39.7 (ArCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 28.4 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 25.1 (ArCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>) ppm.

**IR** (Film auf NaCl):  $\tilde{\nu} = 3432, 3249, 3076, 2995, 2950, 1724, 1661, 1569, 1458, 1449, 1381, 1360, 1258, 1226, 1158, 1091, 1056, 1014, 754$  cm<sup>-1</sup>.

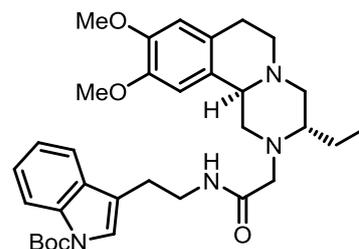
**ESI-MS:**  $m/z$  (%) = 359.11 (100)  $[M+Na]^+$ .

**ESI-HRMS:**  $m/z$  (%) = Ber. für  $[C_{17}H_{21}ClN_2O_3+Na]^+$ : 359.1133, gef.: 359.1132.

**(3*S*,11*bR*)-*N*-[2-(1-*tert*-Butyloxycarbonyl-1*H*-indol-3-yl)ethyl]-2-[3-ethyl-9,10-dimethoxy-1,3,4,6,7,11*b*-hexahydro-2*H*-pyrazino[2,1-*a*]isochinolin-2-yl]acetamid (141)**

Method A:

In einem mit Argon gefluteten, ausgeheizten Mikrowellengefäß (10 mL) wird eine Mischung von Amin **51** (5.8 mg, 21  $\mu$ mol), Amid **140** (7.0 mg, 21  $\mu$ mol, 1.0 Äq.) und Hünigs Base (7.2  $\mu$ L, 42  $\mu$ mol, 2.0 Äq.) bei Umgebungstemperatur in abs. Acetonitril (100  $\mu$ L) gelöst



und unter Rühren und Mikrowellenbestrahlung 15 Minuten auf 75 °C erhitzt (CEM Discover, Luftkühlung, IR-Temperaturkontrolle, maximale Leistung 100 W, maximaler Druck 15 bar). Nach Druckausgleich und dünnschichtchromatographischer Kontrolle (Eluens Ethylacetat/Isopropylalkohol 2:1) wird nach Behandlung mit Seebach-Reagenz und anschließender thermischer Entwicklung ein schwacher Produktfleck bei einem  $R_f$ -Wert von 0.57 erhalten. Nach erneuter Zugabe von Amin **51** (1.16 mg, 4.20  $\mu$ mol, 0.20 Äq.) und fein gepulvertem wasserfreiem Bariumoxid (1.61 mg, 10.5  $\mu$ mol, 0.50 Äq.) wird die Suspension erneut für 15 Minuten unter Mikrowellenbestrahlung erhitzt (100 °C, 15 bar, 150 W). Nach Entwickeln des Dünnschichtchromatogramms wird eine Vermehrung des Produktes festgestellt. Das Gemisch wird erneut unter Mikrowellenbestrahlung erhitzt (15 Minuten, 15 bar, 100 °C). Nachdem im Dünnschichtchromatogramm ein Stagnieren der Reaktion zu beobachten ist, wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, der Rückstand in 10 mL Dichlormethan aufgenommen, filtriert und das Solvens i. Vak. eingengt. Das Rohprodukt wird an Kieselgel (Eluens Ethylacetat/Isopropanol 5:1,  $R_f$  = 0.22) gereinigt und das Produkt in Form eines gelben Öls isoliert.

**Ausbeute:** 9.8 mg (17  $\mu$ mol, 81%)

Method B:

Man suspendiert Amin **51** (98.3 mg, 0.36 mmol), Amid **140** (144 mg, 0.43 mmol, 1.2 Äq.), fein gemörsertes wasserfreies Bariumoxid (109 mg, 0.71 mmol, 2.0 Äq.) und

DIPEA (144  $\mu$ L, 0.71 mmol, 2.0 Äq.) in einem ausgeheizten Mikrowellengefäß unter Argon in abs. MeCN und erhitzt das Gemisch 15 Minuten unter Mikrowellenbestrahlung (100 °C, 150 W, 15 bar). Das Dünnschichtchromatogramm zeigt neben gebildetem Produkt noch beide Edukte in schwacher Intensität. Der Prozess wird wiederholt und man stellt ein Stagnieren der Reaktion fest. Nach Entfernen des Acetonitrils i. Vak. wird das Gemisch zwischen Wasser (5 mL) und Dichlormethan (5 mL) verteilt und zweimal mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert (je 5 mL). Man behandelt die vereinigten org. Phasen mit ges. NaCl-Lsg. (10 mL) und trocknet über Natriumsulfat. Nach Filtration und Entfernen des Solvens i. Vak. wird das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel (Eluens Ethylacetat/Ethanol 15:1,  $R_f = 0.20$ ) gereinigt.

**Ausbeute:** 97.6 mg (0.17 mmol, 47%).

#### Methode C:

Amin **51** (65.1 mg, 0.24 mmol) wird bei Raumtemperatur unter Argon in abs. DMF (2 mL) gelöst und die resultierende gelbe Lösung 10-15 Minuten im Ultraschallbad entgast. Man versetzt die Lösung im Argongegenstrom mit **140** (83.0 mg, 0.25 mmol, 1.1 Äq.) und rührt 15 Stunden bei einer Temperatur von 95 °C. Das Lösungsmittel wird im Hochvakuum entfernt und der Rückstand mit Toluol ( $2 \times 5$  mL) codestilliert. Man erhält die Reinsubstanz nach Säulenchromatographie an Kieselgel (Eluens Ethylacetat/Ethanol 5:1) als gelbes Öl in 72%-iger Ausbeute (97.6 mg, 0.17 mmol).

**Ausbeute:** 97.6 mg (0.17 mmol, 72%).

M [ $\text{C}_{33}\text{H}_{44}\text{N}_4\text{O}_5$ ]: 576.73 g/mol.

Gelbes Öl,  $R_f = 0.20$  (Ethylacetat/Ethanol 15:1). Seebach-Anfärbereagenz.

**$^1\text{H-NMR}$ , COSY, TOCSY, NOESY, HSQC, HMBC** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 8.07$  (br d,  $J \approx 6$  Hz, 1H, H7'), 7.57 (m, 1H, H4'), 7.47 (br s, 1H, H2'), 7.29 (ddd,  $J = 8.3, 7.3, 1.4$  Hz, 1H, H6'), 7.23 (td,  $J = 7.3, 1.1$  Hz, 1H, H5'), 6.56 (s, 1H, H8), 6.34 (s, 1H, H11), 3.83 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ -9), 3.75 (m, 4H,  $\text{OCH}_3$ -10, Indol $\text{CH}_2\text{CH}_2$ -a), 3.63 (mc, 1H, Indol $\text{CH}_2\text{CH}_2$ -b), 3.36 (d,  $J = 17.3$  Hz, 1H,  $\text{NCH}_2$ -a), 3.11 (dd,  $J = 11.0, 2.7$  Hz, 1H, H1-a), 3.08-2.83 (m, 7H, H7-a, H11b, Indol $\text{CH}_2\text{CH}_2$ , H6-a, H4-a,  $\text{NCH}_2$ -b), 2.61 (dd,  $J = 15.9, 2.8$  Hz, 1H, H7-b), 2.51-2.41 (m, 2H, H6-b, H3), 2.33 (t,  $J = 11.0$  Hz, 1H, H1-

b), 2.01 (t,  $J = 10.8$  Hz, 1H, H4-b), 1.60 (s, 10H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_3$ ), 1.52-1.42 (m, 1H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ -a), 1.14-1.01 (m, 1H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ -b), 0.80 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ , **HSQC**, **HMBC** (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 171.6$  (NCO), 149.7 (NCOO), 147.9 (C9), 147.3 (C10), 135.7 (C7a'), 130.4 (C3a'), 126.9 (C7a), 126.7 (C11a), 124.8 (C6'), 123.4 (C2'), 122.7 (C5'), 119.0 (C4'), 117.7 (C3'), 115.5 (C7'), 111.8 (C8), 107.4 (C11), 83.8 ( $\text{CH}(\text{CH}_3)_3$ ), 61.5 (C3), 61.4 (C11b), 59.9 (C4), 59.3 (C1), 57.4 ( $\text{NCH}_2$ ), 56.2 ( $\text{OCH}_3$ -10), 55.9 ( $\text{OCH}_3$ -9), 51.7 (C6), 38.5 ( $\text{IndolCH}_2\text{CH}_2$ ), 28.9 (C7), 28.3 ( $\text{CH}(\text{CH}_3)_3$ ), 25.0 ( $\text{IndolCH}_2\text{CH}_2$ ), 24.1 ( $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 10.2 ( $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ) ppm.

**IR** (Film auf NaCl):  $\tilde{\nu} = 3346, 2995, 2933, 1729, 1649, 1514, 1452, 1371, 1256, 1159, 1089, 730 \text{ cm}^{-1}$ .

**ESI-MS**:  $m/z$  (%) = 599.3 (100)  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .

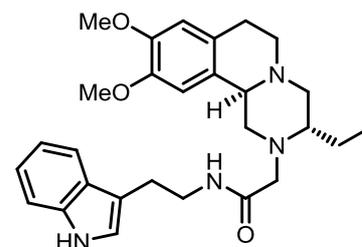
**ESI-HRMS**:  $m/z$  (%) = Ber. für  $[\text{C}_{33}\text{H}_{44}\text{N}_4\text{O}_5+\text{Na}]^+$ : 599.3210, gef.: 599.3212.

**Drehwert**:  $[\alpha]_D^{24} = -104^\circ$  ( $c = 0.2, \text{CDCl}_3$ ).

**(3S,11bR)-N-[2-(1*H*-indol-3-yl)ethyl]-2-[3-ethyl-9,10-dimethoxy-1,3,4,6,7,11b-hexahydro-2*H*-pyrazino[2,1-*a*]isochinolin-2-yl]acetamid (**142**)**

Method A:

In einem mit Argon gefluteten, ausgeheizten Mikrowellengefäß (10 mL) wird eine Mischung von **141** (4.1 mg, 6.9  $\mu\text{mol}$ ) und Tetrabutylammoniumfluorid (27  $\mu\text{L}$ , 1M in THF) bei Umgebungstemperatur in frisch getrocknetem THF (100  $\mu\text{L}$ ) gelöst und unter Rühren und



10-minütiger Mikrowellenbestrahlung auf 100 °C erhitzt (CEM Discover, Luftkühlung, IR-Temperaturkontrolle, maximale Leistung 100 W, maximaler Druck 15 bar). Die dünnschichtchromatographische Kontrolle (Eluens Ethylacetat/Ethanol 2:1) zeigt nach Behandlung mit Seebach-Reagenz und anschließender thermischer Entwicklung den Produktfleck in schwacher Intensität an. Nach erneuter Mikrowellenbestrahlung unter oben genannten Bedingungen wird die Mischung zwischen Wasser (5 mL) und Ethylacetat (3  $\times$  5 mL) verteilt. Nach Trocknen über Natriumsulfat und Entfernen des Solvens i. Vak. erhält man das Produkt in Form eines braunen Öls nach

säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (Eluens Ethylacetat/Ethanol 3:0.3,  $R_f = 0.5$ ).

**Ausbeute:** 2.1 mg (4.3  $\mu\text{mol}$ , 63%).

#### Methode B:

Amid **141** (300 mg, 0.52 mmol) wird unter Argon in absolutem Dichlormethan (10 mL) gelöst und die resultierende Mischung bei Umgebungstemperatur mit Dimethylsulfid (382  $\mu\text{L}$ , 5.20 mmol, 10.0 Äq.) versetzt. Man rührt 10 Minuten bei Raumtemperatur und gibt dann tropfenweise unter Eiskühlung Trifluoressigsäure (394  $\mu\text{L}$ , 5.20 mmol, 10.0 Äq.) zur Mischung hinzu. Es wird eine Stunde bei 0 °C gerührt, das Kältebad entfernt und bis zur vollständigen Umsetzung des Eduktes (12 Stunden) bei Raumtemperatur gerührt. Das Solvens wird am Rotationsverdampfer eingengt, der Rückstand zwischen Dichlormethan (10 mL) und ges. Natriumhydrogencarbonat (10 mL) verteilt, dreimal mit Ethylacetat ( $3 \times 10$  mL) extrahiert und die gesammelten org. Extrakte mit ges. NaCl-Lsg. (10 mL) gewaschen. Man trocknet über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtriert und entfernt das Lösungsmittel i. Vak. um das Rohprodukt in Form eines hellbraunen Öls zu erhalten. Rasche Filtration an Kieselgel (Eluens Ethylacetat/Ethanol 5:1) liefert die Reinsubstanz **142** als gelbes Öl in 98%-iger Ausbeute (244 mg, 0.5 mmol).

**Ausbeute:** 244 mg (0.50 mmol, 98%).

M [ $\text{C}_{28}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}_3$ ]: 476.61 g/mol.

Gelbes Öl,  $R_f = 0.21$  (Ethylacetat/Ethanol 5:1). Seebach-Tauchreagenz.

**$^1\text{H-NMR}$ , COSY, TOCSY, HSQC, HMBC** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 8.12$  (br s, 1H, NH-1'), 7.64 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H, H4'), 7.49 (br t,  $J = 5.5$  Hz, 1H, NHCO), 7.31 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H, H7'), 7.17 (ddd,  $J = 8.2, 7.1, 1.3$  Hz, 1H, H6'), 7.11 (ddd,  $J = 8.0, 7.1, 1.1$  Hz, 1H, H5'), 7.08 (br d,  $J = 2.3$  Hz, 1H, H2'), 6.58 (s, 1H, H8), 6.36 (s, 1H, H11), 3.84 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ -9), 3.77 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ -10), 3.69 (mc, 2H,  $\text{IndolCH}_2\text{CH}_2$ ), 3.36 (d,  $J = 17.2$  Hz, 1H,  $\text{NCH}_2$ -a), 3.06 (mc, 4H, H1-a, H7-a,  $\text{IndolCH}_2\text{CH}_2$ ), 2.94 (br s, 2H, H11b, H6-a), 2.87 (dd,  $J = 11.8, 2.6$  Hz, 1H, H4-a), 2.83 (d,  $J = 17.2$  Hz, 1H,  $\text{NCH}_2$ -b), 2.64 (br d,  $J \approx 15$  Hz, 1H, H7-b), 2.47-2.39 (mc, 2H, H6-b, H3), 2.30 (t,  $J = 10.8$  Hz, 1H, H1-b), 1.99 (br s, 1H, H4-b), 1.47 (tdd,  $J_t = 7.4$  Hz,  $J_d = 14.9, 2.8$  Hz, 1H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ -a), 1.08 (mc, 1H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ -b), 0.79 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ) ppm.

**$^{13}\text{C}$ -NMR, HSQC, HMBC** (125.8 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 171.5$  (CO), 148.0 (C9), 147.4 (C10), 136.8 (C7a'), 127.5 (C3a'), 127.1 (C7a), 126.9 (C11a), 122.5 (C6'), 122.0 (C2'), 119.8 (C5'), 118.8 (C4'), 113.1 (C3'), 111.9 (C8), 111.5 (C7'), 107.9 (C11), 61.23 (C11b), 61.22 (C3), 59.9 (C4), 59.1 (C1), 57.3 (NCH<sub>2</sub>), 56.4 (OCH<sub>3</sub>-10), 56.0 (OCH<sub>3</sub>-9), 51.7 (C6), 39.3 (IndolCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 28.9 (C7), 25.2 (IndolCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 24.1 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 10.1 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>) ppm.

**IR** (Film auf NaCl):  $\tilde{\nu} = 3353, 2934, 2833, 1661, 1521, 1463, 1333, 1255, 1102, 1027, 909, 731 \text{ cm}^{-1}$ .

**ESI-MS**:  $m/z$  (%) = 477.29 (100) [M+H]<sup>+</sup>.

**ESI-HRMS**:  $m/z$  (%) = Ber. für [C<sub>28</sub>H<sub>36</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>+H]<sup>+</sup>: 477.2859, gef.: 477.2860.

**Drehwert**:  $[\alpha]_D^{24} = +3.7^\circ$  (c = 1.9,  $\text{CDCl}_3$ ).

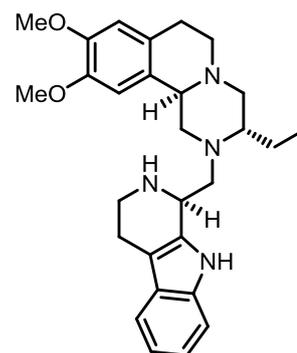
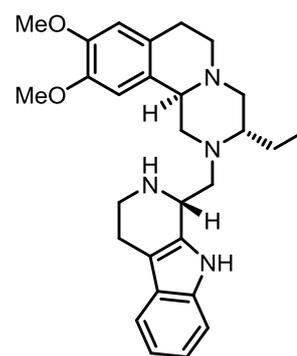
**(1'R,3S,11bR)-3-Ethyl-9,10-dimethoxy-2-[(2,3,4,9-tetrahydro-1H-pyrido[3,4-b]-indol-1-yl)-methyl]-1,3,4,6,7,11b-hexahydro-2H-pyrazino[2,1-a]isochinolin**

**(2-Azadesoxytubulosin) 143**

**(1'S,3S,11bR)-3-Ethyl-9,10-dimethoxy-2-[(2,3,4,9-tetrahydro-1H-pyrido[3,4-b]-indol-1-yl)-methyl]-1,3,4,6,7,11b-hexahydro-2H-pyrazino[2,1-a]isochinolin**

**(2-Azadesoxyisotubulosin) 144**

Modifizierte Synthesevorschrift von *Bischler et al.*<sup>[108]</sup> Amid **142** (40.0 mg, 84.0  $\mu\text{mol}$ ) wird unter Argon in abs. Toluol (2 mL) gelöst und die resultierende, dunkelgelbe Lösung nach Zugabe von frisch destilliertem  $\text{POCl}_3$  (31.0  $\mu\text{L}$ , 336  $\mu\text{mol}$ , 4.0 Äq.) zum Rückfluss erhitzt. Nach einer Reaktionszeit von 60 Minuten ist im Dünnschichtchromatogramm kein Edukt mehr nachweisbar und der Überschuss an  $\text{POCl}_3$  und Toluol wird destillativ entfernt. Der verbleibende braune, ölige Rückstand wird mit warmem Dioxan (7 mL) im Ultraschallbad behandelt, bis ein Großteil der zähen Masse gelöst vorliegt. Die Suspension wird auf eine Mischung von Eis und Ethylacetat (25 g/20 mL) gegeben, die wässrige Phase durch Zugabe von 4N Natriumhydroxidlösung alkalifiziert



(pH = 11) und fünfmal mit jeweils 10 mL Ethylacetat extrahiert. Man wäscht die organischen Extrakte mit ges. Natriumchloridlsg. (10 mL), trocknet über Natriumsulfat, filtriert und engt die vereinigten Extrakte i. Vak. ein, um das Rohprodukt als zähes braunes Öl zu erhalten, welches im Dünnschichtchromatogramm (UV,  $\lambda = 254$  nm) eine charakteristisch hellblaue Fluoreszenz aufweist. Das Rohprodukt wird rasch über eine Kieselgelschicht filtriert (Eluens Ethylacetat/Ethanol 1:1) und ein Teil des Produktes wird sofort umgesetzt.

**Ausbeute:** 21.1 mg (46.0  $\mu\text{mol}$ , 55%).

Eine Lösung von Dihydrocarbolin (11 mg, 24  $\mu\text{mol}$ ) und Natriumcyanoborhydrid (3.7 mg, 60  $\mu\text{mol}$ , 2.5 Äq.) in abs. Tetrahydrofuran (2 mL) wird unter Rühren in einer Argonatmosphäre sukzessive mit Essigsäure (5.5  $\mu\text{L}$ , 96 mmol, 4.0 Äq.) und abs. Ethanol (70  $\mu\text{L}$ , 1.2 mmol, 50.0 Äq.) versetzt. Man rührt 12 Stunden bei Umgebungstemperatur bis zur kompletten Umsetzung des Eduktes. Um bei der Reaktion entstandene Borankomplexe zu zerstören wird 500  $\mu\text{L}$  einer gesättigten Zitronensäurelösung zum Reaktionsgemisch hinzugegeben. Es wird 3 Stunden bei 60 °C gerührt, das Heizbad entfernt und die Mischung unter Eiskühlung tropfenweise mit kalter 4N NaOH (10 mL) alkalifiziert (pH = 12) und mit Ethylacetat ( $3 \times 10$  mL) extrahiert. Die vereinigten org. Extrakte werden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und i. Vak. vom Lösungsmittel befreit. Das erhaltene gelbe Öl wird über eine kurze Kieselgelschicht gereinigt (Eluens Ethylacetat/Ethanol 1:1) und die Reinsubstanz als Diastereomerenmischung (2-Azadesoxytubulosin **143**/2-Azadesoxyisotubulosin **144**, DV = 2.1:1) in Form eines hellgelben Öls erhalten. Das Diastereomerenmischung wird mittels präparativer Umkehrphasen-HPLC (mobile Phase: Acetonitril/Natriumhydrogen-phosphatpufferlsg. 10 mM, pH = 7.0, 70:30, 100 mL/min.,  $\lambda = 220$  nm) getrennt.

**Ausbeute:** 10.4 mg (22.6  $\mu\text{mol}$ , 94%).

M [ $\text{C}_{28}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}_2$ ]: 460.61 g/mol.

Hellgelbes Öl,  $R_f$ : 0.15 (Ethylacetat/Ethanol 1:1). Ninhydrin-Tauchbad.

**2-Azadesoxytubulosin (143):**

**$^1\text{H-NMR}$ , COSY, TOCSY, NOESY, HSQC, HMBC** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 9.10$  (s, 1H, NH9'), 7.50 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H, H5'), 7.32 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H, H8'), 7.12 (mc, 1H, H7'), 7.08 (mc, 1H, H6'), 6.57 (s, 1H, H8), 6.28 (s, 1H, H11), 4.30 (br t,  $J \approx 7$  Hz, 1H,

H1'), 3.82 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>-9), 3.51 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>-10), 3.39-3.29 (m, 2H, H11b, H3'-a), 3.24-2.96 (m, 6H, H1-a, NCH<sub>2</sub>-a, H3'-b, H7-a, H4-a, H6-a), 2.81 (t,  $J = 5.2$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>-4'), 2.64 (dd,  $J = 15.9, 3.6$  Hz, 1H, H7-b), 2.60-2.47 (m, 3H, H6-b, H3, NCH<sub>2</sub>-b), 2.44-2.31 (m, 2H, H1-b, H4-b), 1.89-1.80 (m, 1H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>-a), 1.52-1.40 (m, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>-b), 0.98 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 147.8$  (C9), 147.4 (C10), 135.8 (C8a'), 135.4 (C10'), 127.2 (C4b'), 126.98, 126.94 (C7a, C11a), 121.7 (C7'), 119.4 (C6'), 118.2 (C5'), 111.8 (C8), 111.0 (C8'), 108.6 (C4a'), 107.6 (C11), 63.1 (C3), 61.9 (C11b), 59.98 (C4), 59.95 (C1), 59.3 (NCH<sub>2</sub>), 56.03 (OCH<sub>3</sub>-10), 55.95 (OCH<sub>3</sub>-9), 51.7 (C6), 51.4 (C1'), 42.2 (C3'), 29.0 (C7), 24.9 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 22.5 (C4'), 10.4 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>) ppm.

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu} = 3363, 3347, 2955, 2926, 2852, 1667, 1610, 1513, 1463, 1329, 1258, 1159, 1108, 1019, 795, 740$  cm<sup>-1</sup>.

**ESI-MS**:  $m/z$  (%) = 461.25 (100) [M+H]<sup>+</sup>, 462.29 (54) [M+2H]<sup>+</sup>.

**ESI-HRMS**:  $m/z$  (%) = Ber. für [C<sub>28</sub>H<sub>36</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>+H]<sup>+</sup>: 461.2917, gef.: 461.2916.

**Drehwert**:  $[\alpha]_D^{29} = +25.8^\circ$  (c = 0.64, CDCl<sub>3</sub>).

#### 2-Azadesoxyisotubulosin (144):

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY, TOCSY, NOESY, HSQC, HMBC** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 9.55$  (s, 1H, NH-9'), 7.51 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H, H5'), 7.36 (dt,  $J_d = 8.1$  Hz,  $J_t = 1.0$  Hz, 1H, H8'), 7.16 (ddd,  $J = 8.1, 7.1, 1.3$  Hz, 1H, H7'), 7.10 (ddd,  $J = 7.8, 7.1, 1.1$  Hz, 1H, H6'), 6.60 (s, 1H, H8), 6.50 (s, 1H, H11), 4.50 (br d,  $J \approx 9$  Hz, 1H, H1'), 3.84 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>-9), 3.74 (m, 1H, H1-a), 3.71 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>-10), 3.50 (m, 1H, H3'-a), 3.39 (d,  $J = 10.5$  Hz, 1H, H11b), 3.23 (br t,  $J \approx 10$  Hz, 1H, NCH<sub>2</sub>-a), 3.19-3.06 (m, 3H, H3'-b, H7-a, H4-a), 3.01 (dd,  $J = 13.9, 3.9$  Hz, 1H, H6-a), 2.84 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-4'), 2.67 (dd,  $J = 15.2, 3.4$  Hz, 1H, H7-b), 2.59-2.51 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>-b, H6-b), 2.41 (mc, 2H, H3, H4-b), 2.28 (mc, 1H, H1-b), 1.69 (mc, 1H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>-a), 1.30 (mc, 1H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>-b), 0.85 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 147.9$  (C9), 147.4 (C10), 135.56 (C8a'), 135.52 (C10'), 127.3 (C4b', C7a, C11a), 126.94 (C7a/C11a), 121.7 (C7'), 119.4

(C6'), 118.3 (C5'), 111.9 (C8), 111.2 (C8'), 108.2 (C4a'), 107.6 (C11), 62.2 (C3), 61.7 (C11b), 60.7 (C4), 58.1 (C1), 57.8 (NCH<sub>2</sub>), 56.3 (OCH<sub>3</sub>-10), 56.0 (OCH<sub>3</sub>-9), 51.8 (C6), 49.6 (C1'), 43.8 (C3'), 29.1 (C7), 24.2 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 22.8 (C4'), 10.5 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>) ppm.

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3357, 3164, 2958, 2927, 2161, 2043, 1744, 1515, 1453, 1370, 1254, 1226, 1159, 1129, 1037, 744 cm<sup>-1</sup>.

**ESI-MS:**  $m/z$  (%) = 461.26 (100) [M+H]<sup>+</sup>.

**ESI-HRMS:**  $m/z$  (%) = Ber. für [C<sub>28</sub>H<sub>36</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>+H]<sup>+</sup>: 461.2917, gef.: 461.2919.

**Drehwert:**  $[\alpha]_D^{29} = +6.5^\circ$  (c = 0.1, CDCl<sub>3</sub>).

## 5.12 Versuchsvorschriften zur Darstellung von 153

### (S)-1-[(9H-Fluoren-9-yl)methoxycarbonyl]piperidin-2-carbonsäure (151)

Abgewandelte Versuchsvorschrift von *Bodor et al.*<sup>[157]</sup> Zu einer gekühlten und gerührten Lösung von L-Pipecolinsäure (**150**) (278 mg, 2.20 mmol) in 9%-iger Natriumcarbonatlösung (6 mL) wird eine Lösung von Fmoc-OSu (742 mg, 2.20 mmol, 1.0 Äq.) in DMF (2 mL) zugegeben und weitere 10 Minuten bei 0 °C gerührt. Anschließend entfernt man das Kältebad und rührt bis zur vollständigen Umsetzung des Eduktes bei Umgebungstemperatur (ca. 1.5 Stunden). Es wird mit 25 mL Wasser verdünnt, einmal mit 10 mL Diethylether und zweimal mit 10 mL Ethylacetat gewaschen und im Anschluss die wässrige Phase mit 1N HCl unter Eiskühlung angesäuert (pH = 2). Man extrahiert die saure wässrige Phase viermal mit je 20 mL Ethylacetat, wäscht die gesammelten Extrakte dreimal mit ges. Natriumchloridlg. (je 10 mL), trocknet über Natriumsulfat und entfernt das Solvens i. Vak., um das Produkt in Form eines farblosen Feststoffes zu erhalten.



**Ausbeute:** 695 mg (1.98 mmol, 90%). (**Lit.:** 83%).<sup>[157]</sup>

M [C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>4</sub>]: 351.40 g/mol.

Farbloser Feststoff,  $R_f = 0.27$  (Ethylacetat/Petrolether 3:2). Seebach-Tauchbad.

**Schmp.:** 161 – 162.5 °C (aus EE). (**Lit.:** 161 – 164 °C (k. A.)).<sup>[157]</sup>

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, liegt als Rotamerengemisch A und B im Verhältnis 3:2 vor):  $\delta$  = 8.62 (s, 2H, CO<sub>2</sub>H<sup>A+B</sup>), 7.75 (dd,  $J = 10.9, 7.6$  Hz, 4H, FmocH<sub>4,5</sub><sup>A+B</sup>), 7.60 (t,

$J = 6.6$  Hz, 2H, FmocH1,8<sup>A</sup>), 7.54 (t,  $J = 6.6$  Hz, 2H, FmocH1,8<sup>B</sup>), 7.43-7.26 (m, 8H, FmocH2,3,6,7<sup>A+B</sup>), 5.00 (d,  $J = 4.9$  Hz, 1H, H9<sup>A</sup>), 4.76 (d,  $J = 4.9$  Hz, 1H, H9<sup>B</sup>), 4.51-4.33 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-b<sup>A+B</sup>), 4.28 (t,  $J = 7.2$  Hz, 1H, CH<sub>2</sub>-a<sup>A</sup>), 4.23 (t,  $J = 6.6$  Hz, CH<sub>2</sub>-a<sup>B</sup>), 4.09 (br t,  $J = 14.8$  Hz, 2H, H2<sup>A+B</sup>), 3.15 (td,  $J = 13.0, 2.9$  Hz, 1H, H6-a<sup>A</sup>), 2.99 (td,  $J = 13.0, 2.7$  Hz, 1H, H6-b<sup>A</sup>), 2.31 (d,  $J = 13.4$  Hz, 1H, H6-a<sup>B</sup>), 2.24 (,  $J = 13.4$  Hz, 1H, H6-b<sup>B</sup>), 1.72-1.32 (m, 12H, CH<sub>2</sub>-3', 4', 5'<sup>A+B</sup>) ppm.

<sup>13</sup>C-NMR (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>, liegt als Rotamerengemisch A und B im Verhältnis 3:2 vor):  $\delta = 176.7$  (COOH), 156.7 (NCO<sup>A</sup>), 156.1 (NCO<sup>B</sup>), 144.2 (FmocC8a), 144.1 (FmocC9a), 141.5 (FmocC4a,b), 127.8 (FmocC3<sup>B</sup>), 127.2 (FmocC3<sup>A</sup>), 125.2 (FmocC2<sup>A</sup>), 125.1 (FmocC2<sup>B</sup>), 120.1 (FmocC1), 67.9 (CH<sub>2</sub>O<sup>A</sup>), 67.8 (CH<sub>2</sub>O<sup>B</sup>), 54.5 (C1), 47.4 (C9), 42.1 (C6<sup>A</sup>), 41.9 (C6<sup>B</sup>), 30.0 (C3<sup>B</sup>), 26.7 (C3<sup>A</sup>), 24.9 (C5<sup>A</sup>), 24.7 (C5<sup>B</sup>), 20.9 (C4<sup>A</sup>), 20.8 (C4<sup>B</sup>) ppm.

IR (Film auf NaCl):  $\tilde{\nu} = 2943, 1701, 1449, 1352, 1319, 1258, 1167, 1125, 1092, 959, 864, 759, 734$  cm<sup>-1</sup>.

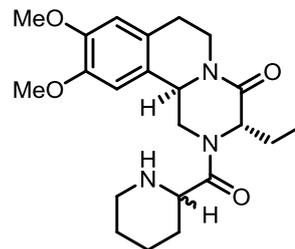
FAB-MS:  $m/z$  (%) = 352.2 (100) [M+H]<sup>+</sup>, 307.1 (30) [M - CO<sub>2</sub>H]<sup>+</sup>.

ESI-HRMS:  $m/z$  (%) = Ber. für [C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>4</sub>+Na]<sup>+</sup>: 374.1369, gef.: 374.1368.

Drehwert:  $[\alpha]_D^{25} = -22.4^\circ$ , (c = 1, MeOH). (Lit.:  $[\alpha]_D^{25} = -24^\circ$ , (c = 1, MeOH).

**(1'*RS*,3*S*,11*bR*)-3-Ethyl-9,10-dimethoxy-2-(piperidin-2-carbonyl)-2,3,6,7-tetrahydro-1*H*-pyrazino[2,1-*a*]isochinolin-4-(11*bH*)-on (152)**

Nach modifizierten Versuchsvorschriften von Steglich<sup>[149]</sup> und Li et al.<sup>[151]</sup> Eine Lösung von **151** (49.8 mg, 0.14 mmol) in abs. Dichlormethan (500  $\mu$ L) wird unter Rühren und Feuchtigkeitsausschluss im Argongegenstrom bei Raumtemperatur nacheinander mit 4-(*N,N*-Dimethylamino)-pyridin (DMAP 1.8 mg, 10 mol-%) und einer Lösung von Amid **50** (40.0 mg, 0.14 mmol) in abs. Dichlormethan versetzt. Man kühlt das resultierende Reaktionsgemisch auf 0 °C, gibt *N,N'*-Diisopropylcarbodiimid (DIC, 15  $\mu$ L, 0.174 mmol, 1.3 Äq.) hinzu und rührt 25 Minuten bei dieser Temperatur. Nach Entfernen des Kältebades wird 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt und die Mischung nach vollständiger Umsetzung des Eduktes zwischen 0.5*N* Salzsäure (10 mL) und Dichlormethan (10 mL) verteilt. Die wässrige Phase wird dreimal mit jeweils 10 mL



CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert, die vereinigten org. Phasen mit 0.5N HCl gewaschen (10 mL) und mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 × 7.5 mL) reextrahiert. Man wäscht die gesammelten Extrakte zweimal mit ges. Natriumhydrogencarbonatlösung (je 10 mL) und wäscht die vereinigten org. Extrakte mit ges. NaCl-Lsg. (15 mL). Man trocknet über Natriumsulfat, filtriert und befreit das Rohprodukt am Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel. Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (Eluens Ethylacetat/Petrolether 3:1) liefert das Produkt in Form eines farblosen Schaums.

Zum Entfernen der Schutzgruppe wird das Produkt (70.0 mg, 0.11 mmol) in einem Gemisch von Acetonitril (1.00 mL, 19.2 mmol) und Diethylamin (1.00 mL, 9.60 mmol) gelöst und bis zur vollständigen Umsetzung bei Umgebungstemperatur gerührt (ca. 45 Minuten). Man evaporiert alle flüchtigen Komponenten und erhält das Rohprodukt in Form eines gelblichen Schaums. Säulenchromatographie an Kieselgel (Eluens Ethylacetat → Ethylacetat/Ethanol (1:1)) liefert die Reinsubstanz **152** in Form eines farblosen Films.

**Ausbeute** (über 2 Stufen): 37.5 mg (93.4 μmol, 68%).

M [C<sub>22</sub>H<sub>31</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>]: 401.50 g/mol.

Farbloser Film, *R<sub>f</sub>*: 0.10 (Ethylacetat/Ethanol 1:1). Ninhydrin-Tauchbad.

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY, TOCSY, NOESY, HSQC, HMBC** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, liegt als Rotamerengemisch A und B im Verhältnis 1:1 vor): δ = 6.83 (s, 1H, H11<sup>A</sup>), 6.72 (br s, 1H, H11<sup>B</sup>), 6.65 (br s, 1H, H8<sup>B</sup>), 6.61 (s, 1H, H8<sup>A</sup>), 4.97-4.89 (m, 1H, H11b<sup>B</sup>), 4.83-4.78 (m, 1H, H6-a<sup>B</sup>), 4.70 (mc, 2H, H3<sup>B</sup>, H11b<sup>A</sup>), 4.62-4.56 (m, 1H, H6-a<sup>A</sup>), 4.43 (dd, *J* = 13.9, 5.9 Hz, 1H, H1-a<sup>A</sup>), 4.25 (br d, *J* ≈ 9 Hz, H1-a<sup>B</sup>), 4.15 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H, H3<sup>A</sup>), 3.89 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>-10<sup>B</sup>), 3.87 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>-10<sup>A</sup>), 3.86 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>-9<sup>B</sup>), 3.84 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>-9<sup>A</sup>), 3.68 (dd, *J* = 13.9, 4.1 Hz, 1H, H1-b<sup>A</sup>), 3.53 (br s, 1H, H2<sup>B</sup>), 3.44 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H, H2<sup>A</sup>), 3.24 (t, *J* = 10.6 Hz, 1H, H1-b<sup>B</sup>), 3.17-3.11 (m, 1H, H6'-a<sup>A</sup>), 3.07-3.00 (m, 1H, H6-b<sup>A</sup>), 2.99-2.92 (m, 2H, H6'-a<sup>B</sup>, H7-a<sup>A</sup>), 2.82 (d, *J* = 9.4 Hz, 2H, H6-b<sup>B</sup>, H7-a<sup>B</sup>), 2.71-2.65 (m, 3H, H6'-b<sup>B</sup>, H7-b<sup>B</sup>, H7-b<sup>A</sup>), 2.60 (br t, *J* = 12.8 Hz, 1H, H6'-b<sup>A</sup>), 2.17 (br s, 2H, NH<sup>A+B</sup>), 2.04-1.98 (m, 2H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>-a<sup>A</sup>, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>-a<sup>B</sup>), 1.91-1.82 (mc, 3H, H4'-a<sup>B</sup>, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>-b<sup>A</sup>, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>-b<sup>B</sup>), 1.74 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H, H4'-a<sup>A</sup>), 1.54-1.23 (m, 10H, CH<sub>2</sub>-3<sup>A+B</sup>, CH<sub>2</sub>-5<sup>A+B</sup>, H4'-b<sup>A+B</sup>), 1.07 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 173.0 (NCO<sup>A</sup>), 172.5 (NCO<sup>B</sup>), 168.7 (C4<sup>B</sup>), 167.8 (C4<sup>A</sup>), 148.7 (C9<sup>B</sup>), 148.5 (C9<sup>A</sup>), 148.2 (C10<sup>B</sup>), 147.8 (C10<sup>A</sup>), 128.0

(C7a<sup>B</sup>), 127.3 (C7a<sup>A</sup>), 125.7 (C11a<sup>A</sup>), 123.8 (C11a<sup>B</sup>), 111.9 (C8<sup>A</sup>), 111.8 (C8<sup>B</sup>), 109.4 (C11<sup>B</sup>), 108.4 (C11<sup>A</sup>), 60.0 (C3<sup>A</sup>), 58.8 (C3<sup>B</sup>), 56.9 (C2<sup>'B</sup>), 56.6 (C2<sup>'A</sup>), 56.4 (OCH<sub>3</sub><sup>A</sup>), 56.3 (OCH<sub>3</sub><sup>B</sup>), 56.09 (OCH<sub>3</sub><sup>A</sup>), 56.06 (OCH<sub>3</sub><sup>B</sup>), 54.3 (C11b<sup>A</sup>), 53.0 (C11b<sup>B</sup>), 50.7 (C1<sup>B</sup>), 45.9 (C6<sup>'B</sup>), 45.7 (C6<sup>'A</sup>), 41.5 (C1<sup>A</sup>), 41.1 (C6<sup>A</sup>), 38.7 (C6<sup>B</sup>), 30.4 (C3<sup>'A</sup>), 29.1 (C3<sup>'B</sup>), 28.7 (C7<sup>B</sup>), 27.8 (C7<sup>A</sup>), 26.9 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub><sup>A+B</sup>), 26.6 (C5<sup>'A+B</sup>), 24.4 (C4<sup>'A</sup>), 24.0 (C4<sup>'B</sup>), 10.85 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub><sup>A+B</sup>) ppm.

**IR** (Film auf NaCl):  $\tilde{\nu}$  = 3430, 2935, 1650, 1518, 1444, 1257, 1228 cm<sup>-1</sup>.

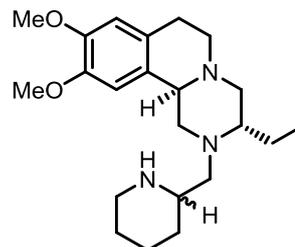
**FAB-MS**:  $m/z$  (%) = 402.3 (100) [M+H]<sup>+</sup>.

**FAB-HRMS**:  $m/z$  (%) = Ber. für [C<sub>22</sub>H<sub>31</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>+H]<sup>+</sup>: 402.2393, gef.: 402.2403.

**Drehwert**:  $[\alpha]_D^{24}$  = -55.9° (c = 0.4, CDCl<sub>3</sub>).

**(1'S,3S,11bR)-3-Ethyl-9,10-dimethoxy-2-(piperidin-2-ylmethyl)-1,3,4,6,7,11b-hexahydro-1H-pyrazino[2,1-a]isochinolin (153)**

Abgewandelte Synthesevorschrift von *Bosch* et al.<sup>[203]</sup> Eine Mischung von Amid **152** (20.1 mg, 49.8 μmol) und Lithiumaluminiumhydrid (8.50 mg, 224 μmol, 4.5 Äq.) wird unter Feuchtigkeitsausschluss in abs. THF (1 mL) suspendiert und unter Rühren 2 Stunden auf 55 °C erhitzt. Nach vollständiger Umsetzung wird die Reaktion durch Zugabe von kalter 2N Natronlauge bei 0 °C abgebrochen. Entstehende Aluminiumsalze werden abfiltriert und man extrahiert das Filtrat mit Ethylacetat (3 × 10 mL). Die gesammelten Extrakte werden mit gesättigter Natriumchloridlösung behandelt (15 mL), über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und i. Vak. vom Solvens befreit um das Produkt in Form eines leicht gelblichen Öls zu erhalten. Das Produkt liegt als Diastereomerenmischung (DV ≥ 1:1) vor.



**Ausbeute**: 17.7 mg (47.4 μmol, 95%).

M [C<sub>22</sub>H<sub>35</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>]: 373.53 g/mol.

Gelbliches Öl,  $R_f$ : 0.19 (Ethylacetat/Ethanol 1:1, 3% Et<sub>3</sub>N). Ninhydrin-Färbereagenz.

**Epimer A:**

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY, TOCSY, NOESY, HSQC, HMBC** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 6.63 (s, 1H, H11), 6.59 (s, 1H, H8), 3.86 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.82 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.40 (dd,  $J$  = 11.0,

2.1 Hz, 1H, H1-a), 3.20 (d,  $J = 10.4$  Hz, 1H, H11b), 3.17-2.95 (m, 4H, H6'-a, H7-a, H6-a, H4-a), 2.71-2.66 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>-a, H6'-b), 2.63 (dd,  $J = 4.6, 2.3$  Hz, 1H, H7-b), 2.56 (mc, 1H, H2'), 2.45 (td,  $J_t = 11.5$  Hz,  $J_d = 4.1$  Hz, 1H, H6-b), 2.39 (d,  $J = 10.6$  Hz, 1H, H1-b), 2.34-2.27 (mc, 2H, H3, NCH<sub>2</sub>-b), 2.23-2.19 (m, 1H, H4-b), 1.82-1.78 (m, 1H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>-a), 1.69 (ddd,  $J = 13.9, 7.7, 3.4$ , 1H, H4'-a), 1.67-1.59 (m, 2H, H3'-a, H5'-a), 1.58-1.53 (m, 2H, H5'-b, H3'-b), 1.38-1.26 (m, 2H, H4'-b, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>-b) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC** (125.8 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 147.8$  (C9), 147.3 (C10), 127.9 (C11a), 127.1 (C7a), 111.9 (C8), 108.2 (C11), 61.43 (C11b), 61.35 (C3), 61.2 (NCH<sub>2</sub>), 60.6 (C1), 60.3 (C4), 57.9 (C2'), 56.6 (OCH<sub>3</sub>-10), 56.0 (OCH<sub>3</sub>-9), 51.8 (C6), 47.0 (C6'), 30.5 (C3'), 29.1 (C7), 26.1 (C5'), 24.9 (C4'), 24.7 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 10.15 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>) ppm.

#### Epimer B:

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY, TOCSY, NOESY, HSQC, HMBC** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 6.61$  (s, 1H, H11), 6.56 (s, 1H, H8), 3.85 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.83 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.44 (dd,  $J = 11.3, 2.5$  Hz, 1H, H1-a), 3.24 (d,  $J = 9.9$  Hz, 1H, H11b), 3.17-3.05 (m, 2H, H6'-a, H7-a), 2.95-2.88 (m, 2H, H6-a, H4-a), 2.81 (dd,  $J = 12.6, 6.5$  Hz, 1H, NCH<sub>2</sub>-a), 2.72-2.66 (m, 1H, H2'), 2.64 (dd,  $J = 2.3, 4.6$  Hz, 1H, H6'-b), 2.61 (dd,  $J = 5.1, 10.9$  Hz, 1H, H7-b), 2.46 (td,  $J_t = 11.5$  Hz,  $J_d = 4.1$  Hz, 1H, H6-b), 2.40 (d,  $J = 10.6$  Hz, 1H, H3), 2.18-2.11 (m, 1H, H4-b), 2.09 (t,  $J = 10.8$  Hz, 1H, H1-b), 2.03 (dd,  $J = 12.6, 6.5$ , Hz, 1H, NCH<sub>2</sub>-b), 1.82-1.78 (m, 1H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>-a), 1.76 (dd,  $J = 7.6, 2.9$  Hz, 1H, H4'-a), 1.65-1.61 (m, 2H, H5'-a, H3'-a), 1.53-1.51 (m, 2H, H5'-b, H3'-b), 1.38-1.26 (m, 2H, H4'-b, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>-b) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC** (125.8 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 148.0$  (C9), 147.5 (C10), 127.8 (C11a), 127.5 (C7a), 112.2 (C8), 108.6 (C11), 63.3 (C3), 61.6 (C11b), 60.0 (C4), 59.2 (NCH<sub>2</sub>), 58.1 (C1), 54.4 (C2'), 51.9 (C6), 47.1 (C6'), 30.8 (C3'), 29.1 (C7), 26.3 (C5'), 25.0 (C4'), 24.6 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 10.4 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>) ppm.

**IR** (Film auf NaCl):  $\tilde{\nu} = 3424, 2913, 1578, 1611, 1513, 1462, 1326, 1254, 1160, 984$  cm<sup>-1</sup>.

**EI-MS:**  $m/z$  (%) = 373.5 (30) [M]<sup>+</sup>, 289.4 (65) [M - C<sub>5</sub>H<sub>10</sub>N<sup>+</sup>], 191.2 (100).

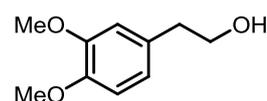
**FAB-HRMS:**  $m/z$  (%) = Ber. für [C<sub>22</sub>H<sub>35</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>+H]<sup>+</sup>: 374.2808, gef.: 374.2809.

**Drehwert:**  $[\alpha]_D^{24} = +6.0^\circ$  (c = 1.5, CDCl<sub>3</sub>).

### 5.13 Versuchsvorschriften zur Darstellung eines kettenverlängerten 2-Azaemetin-Analogons

#### 2-(3,4-Dimethoxyphenyl)ethanol (159)

Synthesevorschrift von *Barash* et al.<sup>[48]</sup> Eine Lösung von 2-(3,4-Dimethoxyphenyl)essigsäure (**158**) (151 mg, 0.77 mmol) in abs. THF (2 mL) wird unter Argon in eine gerührte Suspension



von Lithiumaluminiumhydrid (36.5 mg, 0.96 mmol, 1.3 Äq.) eingetragen. Das resultierende, graue Gemisch wird 30 Minuten zum Rückfluss erhitzt. Man läßt die Mischung auf Raumtemperatur abkühlen und bricht die Reaktion durch Zugabe von kalter 4N NaOH-Lösung (ca. 10 mL) bei 0 °C ab. Unlösliche Aluminiumsalze werden abfiltriert und mit Ethylacetat (20 mL) gewaschen. Man wäscht die organische Phase mit Wasser (15 mL) und extrahiert die Wasserphase mit Ethylacetat (3 × 10 mL). Anschließend werden die vereinigten organischen Extrakte mit ges. NaCl-Lösung (15 mL) gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Produkt i. Vak. vom Lösungsmittel befreit. Man erhält die Reinsubstanz nach Säulenchromatographie (Eluens Ethylacetat) an Kieselgel als farblosen Feststoff.

**Ausbeute:** 129 mg (0.71 mmol, 91%). (**Lit.:** 96%).<sup>[48]</sup>

M [C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>O<sub>3</sub>]: 182.22 g/mol.

Farbloser Feststoff, *R<sub>f</sub>* = 0.25 (Ethylacetat). Seebach-Tauchreagenz.

**Schmp:** 47 °C (aus EE). (**Lit.:** 47 – 48 °C (aus PE)).<sup>[48]</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 6.82 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, H5), 6.79-6.74 (m, 2H, H2, H6), 3.87 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.86 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.83 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H, ArCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2.81 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H, ArCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>) ppm.

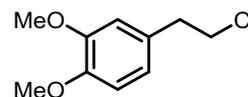
<sup>13</sup>C-NMR (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 148.9 (C3), 147.6 (C4), 131.0 (C1), 121.2 (C6), 112.2 (C2), 111.3 (C5), 63.6 (ArCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 55.92 (OCH<sub>3</sub>), 55.83 (OCH<sub>3</sub>), 38.7 (ArCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>) ppm.

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3486, 3388, 2998, 2935, 2835, 1590, 1513, 1463, 1416, 1257, 1231, 1137, 1022, 804, 763 cm<sup>-1</sup>.

**EI-MS:** *m/z* (%) = 182 (100) [M]<sup>+</sup>.

**2-(3,4-Dimethoxyphenyl)ethylchlorid (160)**

Alkohol **159** (1.62 g, 8.90 mmol) wird unter Argon in 10 mL abs. Benzol gelöst und die resultierende Lösung bei Raumtemperatur mit *N,N*-Dimethylanilin (1.13 mL, 8.90 mmol, 1.0 Äq.) versetzt.



Man kühlt das Gemisch auf 0 °C und fügt über einen Zeitraum von 30 Minuten eine Lösung von frisch destilliertem Thionylchlorid<sup>[48]</sup> (970 µL, 13.4 mmol, 1.5 Äq.) in abs. Benzol (3 mL) hinzu. Es wird 1.5 Stunden bei Umgebungstemperatur gerührt, dann 30 Minuten zum Rückfluss erhitzt wobei sich die Lösung von gelb nach braun färbt. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt, der Rückstand in warmem Dichlormethan aufgenommen (10 mL) und zweimal je 10 mL Natriumhydrogencarbonatlösung und Natriumchloridlösung gewaschen. Man trocknet über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtriert und engt das Solvens i. Vak. ein. Das Rohprodukt wird an Kieselgel gereinigt (Eluens Cyclohexan/Ethylacetat 10:1 → Cyclohexan/Ethylacetat 3:1) und in Form eines farblosen Feststoffes erhalten.

**Ausbeute:** 1.35 g (6.73 mmol, 76%). (**Lit.:** 94%).<sup>[48]</sup>

M [C<sub>10</sub>H<sub>13</sub>ClO<sub>2</sub>]: 200,66 g/mol.

Farbloser Feststoff, *R<sub>f</sub>* = 0.22 (EE/PE 3:1). Seebach-Anfärbereagenz.

**Schmp.:** 37 °C (aus EE/<sup>c</sup>Hex). **Lit.:** (37.5 – 39.5 °C (aus Diethylether)).<sup>[48]</sup>

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 6.82 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, H5), 6.79-6.72 (m, 2H, H2, H6), 3.88 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.86 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.69 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H, ArCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 3.01 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H, ArCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>) ppm.

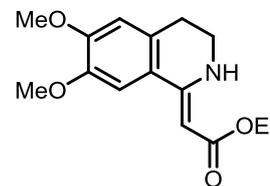
**<sup>13</sup>C-NMR** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 149.2 (C3), 148.2 (C4), 131.7 (C1), 120.8 (C6), 112.1 (C2), 111.5 (C5), 56.05 (OCH<sub>3</sub>), 56.02 (OCH<sub>3</sub>), 43.7 (ArCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 37.3 (ArCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>) ppm.

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 2956, 2830, 1590, 1511, 1446, 1229, 1127, 1024, 802, 763 cm<sup>-1</sup>.

**FAB-MS:** *m/z* (%) = 201.6 (100) [M+H]<sup>+</sup>.

**(Z)-(6,7-dimethoxy-3,4-dihydroisochinolin-1-(2H)-yliden)essigsäureethylester (161)**Methode A:

Synthesevorschrift von Tietze et al.<sup>[160]</sup> Unter Argon wird eine Mischung von 2-(3,4-Dimethoxyphenyl)ethylchlorid (**160**) (2.23 g, 11.1 mmol, 1.1 Äq.), Cyanessigsäureethylester (**155**) (1.14 g, 10.1 mmol, 1.0 Äq.) und Zinn(IV)-chlorid (2.63 g, 10.1 mmol, 1.0 Äq.) unter Rühren 3 Stunden auf 110 °C erhitzt. Die resultierende schwarze Masse wird unter Eiskühlung mit 20%-iger Natronlauge versetzt (pH = 10), im Ultraschallbad behandelt und dreimal mit je 25 mL Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten org. Extrakte werden mit 15 mL ges. Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Säulenchromatographie an Kieselgel (Eluens Cyclohexan 5:1 → 2:1) liefert Enamin **161** in Form eines gelben Öls.



**Ausbeute:** 364 mg (1.30 mmol, 13%). (**Lit.:** 92%).<sup>[160]</sup>

Methode B:

Unter Argon wird Cyanessigsäureethylester (**155**) (257 mg, 2.27 mmol, 1.0 Äq.) in einem 25 mL Schlenk Kolben vorgelegt und anschließend bei Umgebungstemperatur mit Zinn(IV)-chlorid (266 µL, 2.27 mmol, 1.0 Äq.) versetzt. Der gebildete, farblose Komplex wird mit 2-(3,4-Dimethoxyphenyl)ethylchlorid (**160**) (502 mg, 2.50 mmol, 1.1 Äq.) behandelt und man erhitzt das Feststoffgemisch auf 110 °C. Nach 3-stündiger Reaktionszeit ist das Gemisch zu einer festen schwarzen Masse erstarrt, welche mit 20%-iger Natronlauge im Ultraschallbad behandelt und anschließend dreimal mit je 20 mL Diethylether extrahiert wird. Das Solvens wird i. Vak. entfernt und liefert das Produkt in Form eines gelben Öls.

**Ausbeute:** 113 mg (0.41 mmol, 18%).

M [C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>4</sub>]: 277,32 g/mol.

Gelbes Öl, *R<sub>f</sub>* = 0.24 (EE/PE 2:1). Seebach-Anfärbereagenz.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 9.03 (br s, 1H, NH), 7.12 (s, 1H, H5), 6.65 (s, 1H, H8), 5.05 (s, 1H, =CH), 4.16 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 3.91 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.89 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.46-3.36 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-4), 2.86-2.76 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-3), 1.30 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 171.3$  (CO), 151.1 (C1), 149.6 (C6), 147.3 (C7), 130.0 (C4a), 121.7 (C8a), 110.8 (C5), 108.2 (C8), 77.1 (=CH), 58.7 ( $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 56.2 ( $\text{OCH}_3$ ), 56.1 ( $\text{OCH}_3$ ), 39.0 (C3), 28.1 (C4), 14.5 ( $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ) ppm.

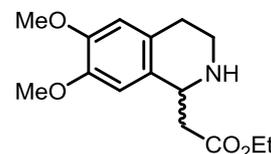
**IR** (Film auf NaCl):  $\tilde{\nu} = 3297, 2937, 1645, 1569, 1571, 1499, 1463, 1410, 1350, 1278, 1175, 1056, 945 \text{ cm}^{-1}$ .

**ESI-MS**:  $m/z$  (%) = 278.1 (100)  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**ESI-HRMS**:  $m/z$  (%) = Ber. für  $[\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NO}_4+\text{H}]^+$ : 278.1387, gef.: 278.1389.

### 6,7-Dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-1-yllessigsäureethylester (162)

**161** (53.0 mg, 0.19 mmol) und Pd/C (10%, 10 mg) werden in einem Lösungsmittelgemisch von Methanol/Essigsäure (5 mL) suspendiert und 24 Stunden bei Raumtemperatur in einer Wasserstoffatmosphäre gerührt. Der Reaktionsverlauf wird dünnschichtchromatographisch verfolgt (Fließmittel Ethylacetat/Ethanol 2:1,  $R_f = 0.24$ ) und die Mixtur nach vollständiger Umsetzung über Celite filtriert. Man entfernt das Solvens i. Vak. und reinigt das Rohprodukt an Kieselgel (Ethylacetat  $\rightarrow$  Ethylacetat/Ethanol 2:1), um Amin **162** in Form eines gelblichen Öls in 11%-iger Ausbeute zu erhalten.



**Ausbeute**: 5.80 mg (20.8  $\mu\text{mol}$ , 11%).

M  $[\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{NO}_4]$ : 279.33 g/mol.

Gelbes Öl,  $R_f = 0.24$  (Ethylacetat/Ethanol 2:1). Seebach-Anfärbereagenz.

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 6.58$  (s, 1H,  $\text{H5}^*$ ), 6.57 (s, 1H,  $\text{H8}^*$ ), 4.47 (dd,  $J = 8.7, 3.7$  Hz, 1H, H1), 4.17 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 3.85 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.84 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.28-3.08 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ -3), 2.92-2.69 (m, 4H,  $\text{CH}_2$ -4,  $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$ ), 2.04 (s, 1H, NH), 1.26 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ) ppm.

\* Können vertauscht sein!

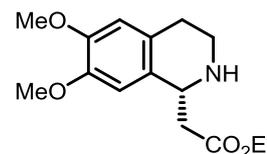
**$^{13}\text{C-NMR}$**  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 172.3$  (CO), 148.1 (C6), 147.7 (C7), 128.4 (C4a), 127.7 (C8a), 112.1 (C5), 109.1 (C8), 61.0 ( $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 56.2 ( $\text{OCH}_3$ ), 56.0 ( $\text{OCH}_3$ ), 52.4 (C1), 40.8 (C3), 40.7 ( $\text{CH}_2\text{COEt}$ ), 28.8 (C4), 14.3 ( $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ) ppm.

**IR** (Film auf NaCl):  $\tilde{\nu} = 3428, 3332, 2989, 2934, 2845, 1724, 1611, 1557, 1513, 1391, 1273, 1040, 967 \text{ cm}^{-1}$ .

**FAB-MS**:  $m/z$  (%) = 279.3 (100)  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**(R)-6,7-Dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-1-yllessigsäureethylester (165)**

Nach einer modifizierten Versuchsvorschrift von *Noyori et al.*<sup>[74]</sup> wird unter Argon eine Lösung von Dichlor-*p*-cumolruthenium(II) dimer (6.0 mg, 9.0  $\mu$ mol, 2 mol-%), (1*S*,2*S*)-(+)-*N*-4-Toluolsulfonyl)-1,2-diphenylethylendiamin ((*S,S*)-TsDPEN 7.1 mg, 20  $\mu$ mol, 4.1 mol-%) und abs. Triethylamin (10  $\mu$ L, 38  $\mu$ mol, 8 mol-%) in abs. DMF (200  $\mu$ L) im Ultraschallbad entgast (15 Minuten) und anschließend 1 Stunde bei 80 °C gerührt. Man entfernt das Heizbad, gibt zur warmen, aktivierten Katalysator-Lösung eine entgaste Lösung von Enamin **161** (130 mg, 0.47 mmol, 1.0 Äq.) in abs. DMF (500  $\mu$ L) und rührt die braune Mischung 10 Minuten. Das Reaktionsgemisch wird auf 0 °C gekühlt und mit einem frisch preparierten, azeotropen Gemisch von Ameisensäure/Triethylamin (5:2, 200  $\mu$ L) versetzt. Nach Entfernen des Kältebades rührt man bei Raumtemperatur, bis im Dünnschichtchromatogramm kein Edukt mehr nachweisbar ist (ca. 3 Stunden). Die Reaktion wird durch Zugabe gesättigter K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Lösung abgebrochen, die Mischung dreimal mit Ethylacetat extrahiert (je 20 mL) und die vereinigten organischen Extrakte mit ges. NaCl-Lösung (25 mL) gewaschen. Nach Trocknen über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, Filtrieren und Entfernen des Solvens i. Vak wird das Rohprodukt als dunkelbraunes Öl erhalten. Säulenchromatographie an Kieselgel (Eluens Ethylacetat → Ethylacetat/Ethanol 1:1) liefert das Produkt in Form eines gelben Öls.



**Ausbeute:** 37.1 mg (0.13 mmol, 28%).

M [C<sub>15</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>4</sub>]: 279.33 g/mol.

Gelbes Öl, *R<sub>f</sub>* = 0.23 (Ethylacetat/Ethanol 2:1). Seebach-Anfärbereagenz.

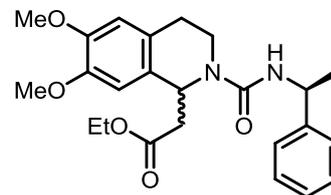
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 6.57 (s, 1H, H5\*), 6.56 (s, 1H, H8\*), 4.42 (dd, *J* = 8.8, 2.4 Hz, 1H, H1), 4.17 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 3.84 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.83 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.24-3.15 (m, 1H, H3-a), 3.08-2.98 (m, 1H, H3-b), 2.85-2.67 (m, 5H, CH<sub>2</sub>-4, CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Et, NH), 1.26 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>) ppm.

\* Können vertauscht sein!

<sup>13</sup>C-NMR (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 172.4 (CO), 147.9 (C6), 147.5 (C7), 128.9 (C4a), 127.4 (C8a), 112.0 (C5), 109.0 (C8), 60.8 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 56.1 (OCH<sub>3</sub>), 56.0 (OCH<sub>3</sub>), 52.5 (C1), 41.3 (C3), 40.8 (CH<sub>2</sub>COEt), 29.1 (C4), 14.4 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>) ppm.

**(6,7-Dimethoxy-2-((S)-1-phenylethylcarbamoyl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-****1-yl)essigsäureethylester (164)**

**162** wird (5.1 mg, 18  $\mu\text{mol}$ ) unter Argon in abs. Dichlormethan (200  $\mu\text{L}$ ) gelöst und unter Rühren bei 0 °C mit (–)-(S)-( $\alpha$ )-Phenylethylisocyanat (**163**) (5.0  $\mu\text{L}$ , 36  $\mu\text{mol}$ , 2.0 Äq.) versetzt. Die Mischung wird langsam auf Raumtemperatur erwärmt und 4 Stunden bei dieser



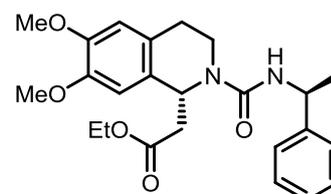
Temperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wird die Lösung mit 1N HCl angesäuert (pH = 5) und dreimal mit je 10 mL Dichlormethan extrahiert. Man wäscht die gesammelten Extrakte mit ges. NaCl-Lsg. (10 mL), trocknet über Natriumsulfat und engt das Solvens i Vak. ein, um das Rohmaterial als dunkelgelbes Öl zu erhalten. Reinigung an Kieselgel (Eluens Cyclohexan/Ethylacetat 10:1  $\rightarrow$  1:1) liefert die Reinsubstanz **164** in Form eines hellgelben Öls.

**Ausbeute:** 1.1 mg (2.3  $\mu\text{mol}$ , 13%).

Hellgelbes Öl,  $R_f = 0.27$  ( $^{\circ}\text{Hex/EE}$ ). Seebach-Anfärbereagenz.

**(R)-6,7-Dimethoxy-2-((S)-1-phenylethylcarbamoyl)-1,2,3,4-dihydroisochinolin-****1-yl)essigsäureethylester (166)**

Nach analoger Versuchsvorschrift wird **165** (21.1 mg, 75.0  $\mu\text{mol}$ ) in 300  $\mu\text{L}$   $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  gelöst und bei 0 °C mit (–)-(S)-( $\alpha$ )-Phenylethylisocyanat (**163**) (21.0  $\mu\text{L}$ , 150  $\mu\text{mol}$ , 2.0 Äq.) versetzt. Das Reaktionsgemisch wird



3.5 Stunden bei Umgebungstemperatur gerührt und nach kompletter Umsetzung des Eduktes aufgearbeitet. Man erhält das Produkt in Form eines hellgelben Öls nach Säulenchromatographie an Kieselgel.

**Ausbeute:** 26.3 mg (61.7  $\mu\text{mol}$ , 82%).

M [ $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_5$ ]: 426.51 g/mol.

Hellgelbes Öl,  $R_f = 0.26$  ( $^{\circ}\text{Hex/EE}$ ). Seebach-Anfärbereagenz.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.36\text{--}7.19$  (m, 5H, ArH), 6.59 (s, 1H, H5\*), 6.56 (s, 1H, H8\*), 6.20 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H, NH), 5.30 (dd,  $J = 10.0, 3.2$  Hz, 1H, H1), 4.16 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 3.852 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.851 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.83 (d,  $J = 2.4$ , 1H,

H3-a), 3.03–2.88 (m, 3H, H3-b, CH<sub>2</sub>-4), 2.76 (dd,  $J = 14.5, 3.4$  Hz, 1H, CH<sub>2</sub>-aCO<sub>2</sub>Et), 2.54 (dd,  $J = 14.5, 2.0$  Hz, 1H, CH<sub>2</sub>-bCO<sub>2</sub>Et), 1.48 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.24 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>) ppm.

\* Können vertauscht sein!

<sup>1</sup>C-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ):  $\delta = 173.3$  (CO<sub>2</sub>Et), 157.5 (NCNH), 148.3 (C6), 147.8 (C7), 145.4 (ArC1), 128.5 (ArC3,5\*), 127.8 (C8a\*), 127.6 (C4a\*), 126.9 (ArC4\*), 126.2 (ArC2,6\*), 111.9 (C5), 109.6 (C8), 61.5 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 56.2 (OCH<sub>3</sub>), 56.1 (OCH<sub>3</sub>), 52.9 (C1), 50.6 (NHCHCH<sub>3</sub>), 42.1 (C3), 37.2 (CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Et), 27.4 (C4), 23.4 (CH<sub>3</sub>), 14.3 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>) ppm.

\* Können vertauscht sein!

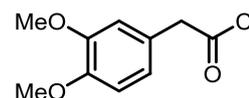
**FAB-MS:**  $m/z$  (%) = 427.3 (100) [M+H]<sup>+</sup>.

**Drehwert:**  $[\alpha]_D^{24} = -17.8^\circ$  (c = 1.9, CDCl<sub>3</sub>).

## 5.14 Versuchsvorschriften zur Darstellung von Dihydroisochinoliniumsalzen

### 2-(3,4-Dimethoxyphenyl)acetylchlorid (168)

Die Reaktion wird unter Argon und unter Verwendung von absoluten Lösungsmitteln durchgeführt.



2-(3,4-Dimethoxyphenyl)essigsäure (**158**) (2.00 g, 10.1 mmol)

wird in 20 mL abs. Dichlormethan gelöst und unter Eiskühlung tropfenweise mit Oxalylchlorid (1.00 mL, 11.6 mmol, 1.1 Äq.) versetzt. Danach werden 3 Tropfen (ca. 20  $\mu$ L) abs. DMF als Katalysator zugefügt und das Reaktionsgemisch 1.6 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird Dichlormethan und überschüssiges Oxalylchlorid destillativ i. Vak. entfernt und die resultierende gelbe, viskose Flüssigkeit im Hochvakuum getrocknet. Das erhaltene gelbe Öl wird unmittelbar und ohne weitere Reinigung für die nächste Synthesestufe eingesetzt

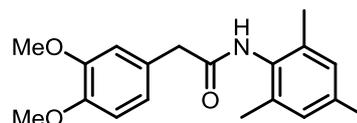
**Ausbeute:** 2.07 g (9.96 mmol, 98%).

$M$  [C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>ClO<sub>3</sub>] = 214.65 g/mol.

Hellgelbes Öl,  $R_f = 0.18$  (Ethylacetat). Seebach-Tauchreagenz.

**2-(3,4-Dimethoxyphenyl)-*N*-mesitylacetamid (169)**

**168** (1.07 g, 4.98 mmol) wird unter Argon in 25 mL abs. Dichlormethan gelöst und unter Eiskühlung tropfenweise mit einer Lösung von abs. Pyridin (1.20 mL, 14.9 mmol,



3.0 Äq.), DMAP (90.0 mg, 0.80 mmol, 10 mol%) und 2,4,6-Trimethylanilin (0.70 mL, 5.00 mmol, 1.0 Äq.) in 20 mL abs. Dichlormethan versetzt, wobei sich die Mischung von gelb nach orange färbt. Es wird 2.5 Stunden bei 0 °C gerührt und der Reaktionsverlauf dünnschichtchromatographisch verfolgt (Eluens Petrolether/Ethylacetat 1:1,  $R_f = 0.34$ ). Nach vollständiger Umsetzung wird die Reaktionslösung mit 25 mL 1N Salzsäure versetzt, die Phasen getrennt und die wässrige Phase dreimal mit je 30 mL Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 50 mL einer gesättigten Natriumhydrogencarbonatlösung und anschließend mit 50 mL Wasser gewaschen. Nach Trocknung über Natriumsulfat und Filtration wird das Solvens i. Vak. entfernt. Der erhaltene hellgelbe Feststoff wird säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Fließmittel Petrolether/Ethylacetat; 1:1 → Ethylacetat). In der Folge wird das Produkt im Vakuum getrocknet.

**Ausbeute:** 1.20 g (3.84 mmol; 75% über 2 Stufen).

M [ $C_{19}N_{23}NO_3$ ]: 313.39 g/mol.

Beiger Feststoff,  $R_f = 0.34$  (Petrolether/Ethylacetat, 1:1). Seebach-Anfärbereagenz.

**Schmp.:** 183 °C (aus PE/EE).

**$^1H$ -NMR** (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta = 6.94$ - $6.90$  (m, 3H, H2, H5, H6), 6.84 (s, 2H, H3', H5'), 6.57 (bs, 1H, NH), 3.90 (s, 6H, 2×OCH<sub>3</sub>), 3.71 (s, 2H, ArCH<sub>2</sub>), 2.23 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-4'), 2.08 (s, 6H, CH<sub>3</sub>-2', CH<sub>3</sub>-6') ppm.

**$^{13}C$ -NMR** (100.6 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta = 175.1$  (CO), 149.6 (C3, C4), 137.0 (C1'), 135.0 (C2', C4', C6'), 128.9 (C3', C5'), 127.6 (C1), 121.7 (C6), 112.5 (C5), 111.8 (C2), 56.0 (2×OCH<sub>3</sub>), 43.7 (ArCH<sub>2</sub>), 20.9 (CH<sub>3</sub>-4'), 18.2 (CH<sub>3</sub>-2', CH<sub>3</sub>-6') ppm.

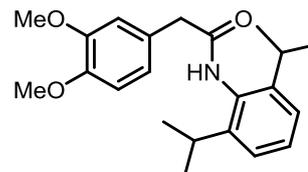
**IR** (ATR):  $\tilde{\nu} = 3207, 2999, 2933, 1643, 1608, 1512, 1461, 1261, 1244, 1147, 1024, 791, 760$  cm<sup>-1</sup>.

**FAB-MS:**  $m/z$  (%) = 314.2 (100) [M+H]<sup>+</sup>.

**FAB-HRMS:**  $m/z$  (%) = Ber. für [ $C_{19}N_{23}NO_3+H$ ]<sup>+</sup>: 314.1756, gef.: 314.1764.

***N*-(2,6-Diisopropylphenyl)-2-(3,4-dimethoxyphenyl)acetamid (170)**

**168** (931 mg, 4.3 mmol) wird unter Argon in 25 mL abs. Dichlormethan gelöst und unter Eiskühlung tropfenweise mit einer Lösung von abs. Pyridin (1.20 mL, 14.9 mmol, 3.5 Äq.), DMAP (90.0 mg, 0.80 mmol, 10-mol%) und 2,6-



Diisopropylanilin (0.95 mL 5.0 mmol, 1.15 Äq.) in 20 mL abs. Dichlormethan versetzt, wobei sich die Mischung von gelb nach orange färbt. Es wird 2.7 Stunden bei 0 °C gerührt und der Reaktionsverlauf dünnschichtchromatographisch verfolgt (Eluens Petrolether/Ethylacetat 1:1,  $R_f = 0.41$ ). Nach vollständiger Umsetzung des Eduktes wird die Reaktionslösung mit 25 mL 1N Salzsäure versetzt, die Phasen getrennt und die wässrige Phase dreimal mit je 30 mL Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 50 mL einer gesättigten Natriumhydrogencarbonatlösung und anschließend mit 50 mL Wasser gewaschen. Nach Trocknung über Natriumsulfat und Filtration wird das Solvens i. Vak. entfernt. Der erhaltene hellgelbe Feststoff wird säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Fließmittel Petrolether/Ethylacetat; 2:1 → Ethylacetat). In der Folge wird das Produkt im Vakuum getrocknet.

**Ausbeute:** 1.49 g (4.19 mmol; 82% über 2 Stufen).

$M [C_{22}H_{29}NO_3]$ : 355.47 g/mol.

Beiger Feststoff,  $R_f = 0.41$  (Petrolether/Ethylacetat). Seebach-Tauchreagenz.

**Schmp.:** 130 °C (aus PE/EE).

**$^1H$ -NMR** (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta = 7.25$  (dd,  $J = 7.8, 7.7$  Hz, 1H, H4'), 7.12 (d,  $J = 7.7$  Hz, 2H, H3', H5'), 6.96-6.89 (m, 3H, H2, H5, H6), 6.56 (bs, 1H, NH), 3.91 (s, 3H,  $OCH_3$ ), 3.90 (s, 3H,  $OCH_3$ ), 3.74 (s, 2H,  $ArCH_2$ ), 2.90 (td,  $J_t = 13.7$  Hz,  $J_d = 6.8$  Hz, 2H,  $2 \times CH(CH_3)_2$ ), 1.13 (s, 6H,  $CH(CH_3)_2$ ), 1.11 (s, 6H,  $CH(CH_3)_2$ ) ppm.

**$^{13}C$ -NMR** (100.6 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta = 170.6$  (CO), 145.9 (C3, C4), 136.9 (C2', C6'), 128.4 (C4'), 127.6 (C1, C1'), 123.4 (C3', C5'), 121.7 (C6), 112.3 (C5), 111.8 (C2), 55.9 ( $2 \times OCH_3$ ), 43.9 ( $ArCH_2$ ), 28.8 ( $2 \times CH(CH_3)_2$ ), 23.5 ( $2 \times CH(CH_3)_2$ ) ppm.

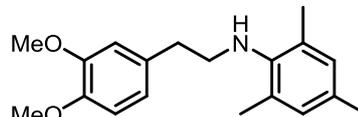
**IR** (ATR):  $\tilde{\nu} = 3251, 3067, 2958, 1651, 1591, 1510, 1461, 1383, 1262, 1138, 1027, 796, 761$   $cm^{-1}$ .

**FAB-MS:**  $m/z$  (%) = 356.3 (100)  $[M+H]^+$ .

**FAB-HRMS:**  $m/z$  (%) = Ber. für  $[C_{22}H_{29}NO_3+H]^+$ : 356.2226, gef.: 356.2229.

***N*-(3,4-Dimethoxyphenylethyl)-2,4,6-trimethylanilin (171)**

Amid **169** (1.10 g 3.52 mmol) wird unter Ausschluss von Luftfeuchtigkeit in abs. THF gelöst (47 mL) und unter Rühren und Eiskühlung mit Lithiumaluminiumhydrid



(0.17 g 4.40 mmol, 1.25 Äq.) versetzt. Man erhitzt die graue Suspension unter Schaumbildung auf 86 °C, wobei sich die Mischung grün färbt. Man rührt unter dünnschichtchromatographischer Kontrolle (Fließmittel Petrolether/Ethylacetat 1:1,  $R_f$  = 0.71) zunächst 2.5 Stunden bei dieser Temperatur. Aufgrund unvollständiger Umsetzung wird erneut  $LiAlH_4$  (0.89 g, 24.0 mmol, 6.8 Äq.) bei 0 °C zugegeben und man rührt weitere 19.5 Stunden bei 86 °C. Die Reaktion wird unter Eiskühlung mit kalter 4N NaOH (17 mL) versetzt (pH = 12) und der entstehende Niederschlag in Form unlöslicher Aluminiumsalze abfiltriert. Man wäscht mit warmem Ethylacetat (65 mL) bis das Filtrat farblos erscheint, trennt die Phasen und extrahiert die wässrige Phase dreimal mit je 15 mL Ethylacetat. Die gesammelten Extrakte werden mit 50 mL einer gesättigten Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und filtriert. Das Solvens wird am Rotationsverdampfer entfernt und das erhaltene gelbe Öl säulenchromatographisch an Kieselgel (Eluens Petrolether/Ethylacetat 2:1) gereinigt.

**Ausbeute:** 0.49 g (1.61 mmol; 46%).

M  $[C_{19}H_{25}NO_2]$ : 299.41 g/mol.

Gelbes Öl,  $R_f$  = 0.71 (Petrolether/Ethylacetat 1:1). Seebach-Reagenz.

**$^1H$ -NMR** (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 6.92 (bs, 1H, NH), 6.82-6.75 (m, 5H, H2, H5, H6, H3', H5'), 3.87 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.86 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.20 (t,  $J$  = 6.9 Hz, 2H ArCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2.85 (t,  $J$  = 6.8 Hz, 2H, ArCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2.19 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-4'), 2.13 (s, 6H, CH<sub>3</sub>-2', CH<sub>3</sub>-6') ppm.

**$^{13}C$ -NMR** (100.6 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 149.1 (C3), 147.7 (C4), 132.1 (C1'), 130.9 (C1), 129.5 (C3', C5'), 126.5 (C2', C4', C6'), 120.8 (C6), 112.1 (C5), 111.5 (C2), 56.0 (OCH<sub>3</sub>), 55.9 (OCH<sub>3</sub>), 49.9 (ArCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 36.3 (ArCH<sub>2</sub>), 20.5 (CH<sub>3</sub>-4'), 18.2 (CH<sub>3</sub>-2', CH<sub>3</sub>-6') ppm.

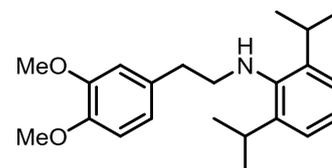
**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3376, 2914, 1637, 1590, 1513, 1463, 1374, 1261, 1024, 804, 765  $cm^{-1}$ .

**FAB-MS:**  $m/z$  (%) = 300.3 (100)  $[M+H]^+$ .

**FAB-HRMS:**  $m/z$  (%) = Ber. für  $[C_{19}H_{25}NO_2+H]^+$ : 300.1964, gef.: 300.1972.

### ***N*-(3,4-Dimethoxyphenylethyl)-2,6-diisopropylanilin (172)**

Nach analoger Versuchsvorschrift wird eine Suspension von Amid **170** (1.49 g, 4.19 mmol) in abs. THF (47 mL) mit  $LiAlH_4$  (1.27 g, 33.5 mmol, 8.0 Äq.) versetzt und 22 Stunden auf 86 °C erhitzt. Nach dieser Zeit wird nochmals  $LiAlH_4$  (0.40 g, 11.1 mmol, 2.6 Äq.) zugegeben und weitere 3 Stunden auf 80 °C erhitzt. Nach extraktiver Aufarbeitung und Säulenchromatographie an Kieselgel wird das Produkt als gelbes Öl in 15%-iger Ausbeute erhalten.



**Ausbeute:** 0.21 g (0.61 mmol, 15%).

$M [C_{22}H_{31}NO_2]$ : 341.49 g/mol.

Gelbes Öl,  $R_f$  = 0.80 (Petrolether/Ethylacetat 1:1). Seebach-Anfärbereagenz.

**$^1H$ -NMR** (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 7.19 (bs, 1H, NH), 7.07-7.03 (m, 3H, H3', H4', H5'), 6.85-6.75 (m, 3H, H2, H5, H6), 3.89 (s, 3H,  $OCH_3$ ), 3.88 (s, 3H,  $OCH_3$ ), 3.15-3.09 (m, 2H,  $ArCH_2CH_2$ ), 3.00 (td,  $J_t$  = 13.5 Hz,  $J_d$  = 6.7 Hz, 2H,  $2 \times CH(CH_3)_2$ ), 2.94-2.88 (m, 2H,  $ArCH_2$ ), 1.16 (s, 6H,  $CH(CH_3)_2$ ), 1.14 (s, 6H,  $CH(CH_3)_2$ ) ppm.

**$^{13}C$ -NMR** (100.6 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 142.4 (C3, C4), 134.3 (C2', C6'), 129.4 (C1, C1'), 123.5 (C3', C5'), 122.8 (C4'), 120.9 (C6), 112.0 (C5), 111.5 (C2), 55.9 ( $2 \times OCH_3$ ), 53.0 ( $ArCH_2CH_2$ ), 36.6 ( $ArCH_2$ ), 27.6 ( $2 \times CH(CH_3)_2$ ), 24.2 ( $2 \times CH(CH_3)_2$ ) ppm.

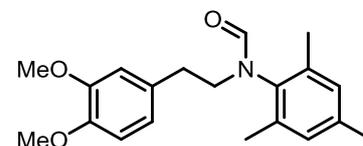
**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3055, 2960, 1591, 1461, 1383, 1263, 1028, 800, 758  $cm^{-1}$ .

**FAB-MS:**  $m/z$  (%) = 342.3 (100)  $[M+H]^+$ .

**FAB-HRMS:**  $m/z$  (%) = Ber. für  $[C_{22}H_{31}NO_2+H]^+$ : 342.2433, gef.: 342.2437.

### ***N*-(3,4-Dimethoxyphenylethyl)-*N*-mesitylformamid (173)**

Amin **171** (0.16 g, 0.55 mmol) wird unter Argon mit Ameisensäure (0.62 mL, 16.0 mmol, 30.0 Äq.) und Essigsäureanhydrid (0.60 mL, 6.30 mmol, 11.5 Äq.)



versetzt und die resultierende Lösung zwei Stunden bei 70 °C gerührt. Die Reaktion

wird alle 30 Minuten dünnschichtchromatographisch verfolgt (Fließmittel PE/EE 1:1,  $R_f = 0.41$ ). Die Reaktion wird durch Zugabe von 20 mL einer 4N Natronlauge (pH = 10) abgebrochen und die wässrige Phase mit Dichlormethan ( $2 \times 10$  mL) extrahiert. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird fünfmal mit je 10 mL Dichlormethan reextrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 50 mL einer gesättigten Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und filtriert. Das Solvens wird i. Vak. entfernt und das erhaltene Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Eluens PE/EE; 4:1  $\rightarrow$  EE).

**Ausbeute:** 60.1 mg (0.20 mmol; 36%).

M [ $C_{20}H_{25}NO_3$ ]: 327.42 g/mol.

Gelbes Öl,  $R_f = 0.41$  (PE/EE 1:1). Seebach-Tauchbad, 2,4-Dinitrophenylhydrazin.

**$^1H$ -NMR** (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta = 8.03$  (s, 1H, CHO), 6.97 (bs, 2H, H3', H5'), 6.78 (dd, 1H,  $J = 5.8, 2.8$  Hz, H2), 6.73 (dd, 2H,  $J = 5.9, 1.9$  Hz, H5, H6), 3.86 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>) 3.85 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.78-3.74 (m, 2H, ArCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2.86-2.81 (m, 2H, ArCH<sub>2</sub>), 2.32 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-4'), 2.20 (s, 6H, CH<sub>3</sub>-2', CH<sub>3</sub>-6') ppm.

**$^{13}C$ -NMR** (100.6 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta = 164.9$  (CHO), 138.3 (C3, C4), 136.6 (C2', C4', C6'), 131.2 (C1, C1'), 129.7 (C3', C5'), 120.6 (C6), 112.1 (C5), 111.4 (C2), 56.0 (OCH<sub>3</sub>), 55.9 (OCH<sub>3</sub>), 48.1 (ArCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 33.7 (ArCH<sub>2</sub>), 20.9 (CH<sub>3</sub>-4'), 18.5 (CH<sub>3</sub>-2', CH<sub>3</sub>-6') ppm.

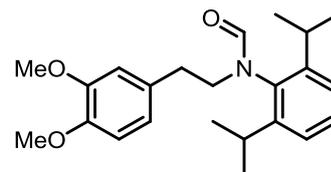
**IR** (ATR):  $\tilde{\nu} = 2929, 1675, 1591, 1464, 1264, 1237, 1029, 804, 767$  cm<sup>-1</sup>.

**FAB-MS:**  $m/z$  (%) = 328.3 (100) [M+H]<sup>+</sup>.

**FAB-HRMS:**  $m/z$  (%) = Ber. für [ $C_{20}H_{25}NO_3+H$ ]<sup>+</sup>: 328.1913, gef.: 328.1903.

#### ***N*-(2,6-Diisopropylphenyl)-*N*-(3,4-Dimethoxyphenylethyl)formamid (174)**

Nach analoger Versuchsvorschrift wird Amin **172** (0.21 g, 0.60 mmol) mit Ameisensäure (0.68 mL, 18.0 mmol, 3.0 Äq.) und Essigsäureanhydrid (0.57 mL, 6.00 mmol, 1.0 Äq.) versetzt und das resultierende Gemisch 2.5 Stunden bei



70 °C gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von 30 mL einer ges. Natriumhydrogencarbonatlsg. (pH = 8) abgebrochen und die wässrige Phase mit Dichlormethan ( $2 \times 15$  mL) extrahiert. Die Phasen werden getrennt und die wässrige

Phase wird dreimal mit je 10 mL Dichlormethan reextrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 30 mL einer gesättigten Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und filtriert. Das Solvens wird i. Vak. entfernt und das erhaltene Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (PE/EE; 3:1).

**Ausbeute:** 0.17 g (0.47 mmol; 79%).

**M** [C<sub>23</sub>H<sub>31</sub>NO<sub>3</sub>]: 369.50 g/mol.

Orangefarbener Feststoff,  $R_f = 0.67$  (PE/EE 1:1). 2,4-Dinitrophenylhydrazin.

**Schmp.:** 101 °C (aus PE/EE).

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 8.08$  (s, 1H, CHO), 7.40 (dd, 1H,  $J = 7.7, 6.5$  Hz, H4'), 7.26-7.25 (m, 2H, H3', H5'), 6.78 (d, 1H,  $J = 8.0$  Hz, H2), 6.72 (m, 2H, H5, H6), 3.86 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.85 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.77-3.74 (m, 2H, ArCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 3.03 (td,  $J_t = 13.7$  Hz,  $J_d = 6.8$  Hz, 2H, 2×CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.87-2.83 (m, 2H, ArCH<sub>2</sub>), 1.28 (s, 3H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-6'), 1.27 (s, 3H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-6'), 1.17 (s, 3H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-2'), 1.16 (s, 3H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-2') ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (125.8 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 163.3$  (CHO), 147.7 (C3, C4), 135.3 (C2', C6'), 131.0 (C1, C1'), 129.4 (C4'), 124.5 (C3', C5'), 120.6 (C6), 111.9 (C5), 111.3 (C2), 55.9 (2×OCH<sub>3</sub>), 49.8 (ArCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 33.1 (ArCH<sub>2</sub>), 28.3 (2×CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 25.3 (CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-2'), 23.7 (CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-6') ppm.

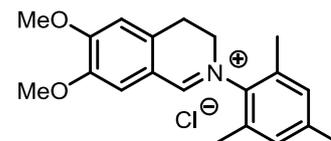
**IR** (ATR):  $\tilde{\nu} = 2963, 1667, 1589, 1461, 1234, 1146, 1029, 810, 762$  cm<sup>-1</sup>.

**FAB-MS:**  $m/z$  (%) = 370.4 (100) [M+H]<sup>+</sup>.

**FAB-HRMS:**  $m/z$  (%) = Ber. für [C<sub>23</sub>H<sub>31</sub>NO<sub>3</sub>+H]<sup>+</sup>: 370.2382, gef.: 370.2384.

### 2-Mesityl-6,7-dimethoxy-3,4-dihydroisochinoliniumchlorid (175)

Formamid **173** (23,7 mg, 72.4  $\mu$ mol) wird unter Argon in 15 mL abs. Toluol gelöst und mit frisch destilliertem Phosphorylchlorid (0.30 mL, 3.20 mmol, 45.0 Äq.) versetzt.



Die resultierende Lösung wird für 1.5 Stunden bei einer Temperatur von 125 °C gerührt. Die Reaktion wird dünnschichtchromatographisch verfolgt (Fließmittel Dichlormethan/Methanol 6:1,  $R_f = 0.32$ ) und nach vollständiger Umsetzung des Eduktes wird Toluol und überschüssiges Phosphorylchlorid destillativ entfernt. Das erhaltene

braune zähe Öl wird in 15 mL warmem Dioxan (10 mL) aufgenommen und 30 Minuten im Ultraschallbad behandelt. Anschließend wird die braune Lösung bei 0 °C auf 20 mL 1N Natronlauge (25 mL) gekippt, geschwenkt und zwischen 30 mL Ethylacetat verteilt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase dreimal mit je 30 mL Ethylacetat extrahiert. Ungelöstes Material wird erneut mit 10 mL eisgekühlter 1N Natronlauge und 10 mL Ethylacetat versetzt, eine Stunde im Ultraschallbad behandelt und anschließend mit Ethylacetat (2 × 15 mL) extrahiert. Man wäscht die vereinigten organischen Phasen mit 200 mL einer gesättigten Natriumchloridlösung (15 mL), trocknet über Natriumsulfat und filtriert. Das Rohprodukt wird i. Vak. vom Lösungsmittel befreit und in Form eines braunen Feststoffes erhalten. Zur Reinigung digeriert man den Feststoff zweimal mit je 10 mL eines Gemisches von Ethylacetat/Petrolether (1:1) um die Reinsubstanz **175** als ockerfarbenen Feststoff zu erhalten.

**Ausbeute:** 9.5 mg (31 µmol, 42 %).

M [ $C_{20}H_{24}NO_2^+$ ]: 310.41 g/mol.

Ockerfarbener Feststoff,  $R_f = 0.32$  ( $CH_2Cl_2/MeOH$  6:1), Seebach-Anfärbereagenz.

**Schmp.:** 141 °C (aus PE/EE).

**$^1H$ -NMR** (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta = 8.82$  (bs, 1 H, H1), 8.35 (d,  $J = 6.8$  Hz, 1H, H8), 7.91 (dd,  $J = 6.8, 0.9$  Hz, 1H, H-5), 7.07 (s, 2H, H3', H5'), 4.21 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.19 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.05 (bs, 2H, H3), 2.38 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-4'), 2.36 (bs, 2H, H4), 2.04 (s, 6H, CH<sub>3</sub>-2', CH<sub>3</sub>-6') ppm.

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu} = 3012, 2921, 1628, 1607, 1516, 1487, 1424, 1372, 1280, 749$   $cm^{-1}$ .

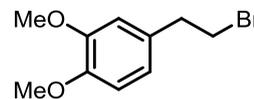
**FAB-MS:**  $m/z$  (%) = 310.2 (100)  $[M]^+$ .

**FAB-HRMS:**  $m/z$  (%) = Ber. für  $[C_{20}H_{24}NO_2]^+$ : 310.1807, gef.: 310.1794.

## 5.15 Alternativer Zugang zu Dihydroisochinoliniumsalzen

### 2-(3,4-Dimethoxyphenyl)ethylbromid (178)

Alkohol **159** (1.26 g, 6.93 mmol) wird bei Raumtemperatur unter Argon in 30 mL abs. Dichlormethan gelöst und die resultierende Lösung auf 0 °C gekühlt. Anschließend gibt man nacheinander Triphenylphosphin (2.73 g, 10.4 mmol, 1.5 Äq.), sowie *N*-Bromsuccinimid zur Mischung hinzu, entfernt das Eisbad und rührt weitere 45 Minuten bei Umgebungstemperatur. Sobald kein Edukt mehr im Dünnschichtchromatogramm nachweisbar ist wird durch Zugabe von 20 mL Wasser abgebrochen und dreimal mit je 15 mL Ethylacetat extrahiert. Die organischen Extrakte werden zunächst mit 15 mL 4N NaOH-Lsg. sowie ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lsg. gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und zur Trockene eingeeengt, um einen hellgelben Feststoff zu erhalten. Dieser wird rasch an Kieselgel gereinigt (Laufmittel Ethylacetat/Cyclohexan 1:3, *R<sub>f</sub>* = 0.32). Das Produkt wird in Form eines farblosen Feststoffes in 94%-iger Ausbeute (1.58 g, 6.45 mmol) isoliert.



**Ausbeute:** 1.58 g (6.45 mmol, 94%). (**Lit.:** 91%).<sup>[178]</sup>

**M** [C<sub>10</sub>H<sub>19</sub>BrO<sub>2</sub>]: 245.11 g/mol.

Farbloser Feststoff, *R<sub>f</sub>* = 0.32 (Ethylacetat/Cyclohexan 1:3), Seebach-Tauchbad.

**Schmp.:** 51 °C (aus EE/<sup>c</sup>Hex). (**Lit.:** 51 – 52 °C (k. A.)).<sup>[178]</sup>

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 6.82 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, H5), 6.78-6.71 (m, 2H, H2, H6), 3.88 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.86 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.54 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H, ArCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 3.10 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H, ArCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>) ppm.

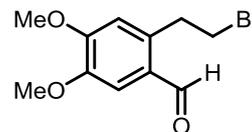
**<sup>13</sup>C-NMR** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 149.2 (C3), 148.2 (C4), 131.7 (C1), 120.8 (C6), 112.1 (C2), 111.5 (C5), 56.05 (OCH<sub>3</sub>), 56.02 (OCH<sub>3</sub>), 39.2 (ArCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 33.3 (ArCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>) ppm.

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 2995, 2935, 2838, 1591, 1511, 1462, 1418, 1256, 1234, 1209, 1141, 1025, 804, 763 cm<sup>-1</sup>.

**EI-MS:** *m/z* (%) = 246 (42) [M]<sup>+</sup>, 165 (23) [M - Br]<sup>+</sup>, 151 (100) [M - CH<sub>2</sub>Br]<sup>+</sup>.

### 2-(2-Bromethyl)-4,5-dimethoxybenzaldehyd (**179**)

Modifizierte Synthesevorschrift von *Vilsmeier et al.*<sup>[180]</sup> **178** (330 mg, 1.35 mmol) wird unter Argon bei Raumtemperatur in abs. Dimethylformamid (1.00 mL, 14.4 mmol, 5.3 Äq.) gelöst und bei 0 °C unter Rühren mit frisch destilliertem POCl<sub>3</sub> (400 µL, 2.74 mmol, 2.0 Äq.) versetzt. Die resultierende Mischung wird 15 Stunden auf 95 °C erhitzt. Zur Hydrolyse wird die erhaltene schwarze Masse bei 0 °C mit 10 g Eis versetzt und mit 2N NaOH auf pH = 8 gebracht. Man extrahiert mit je dreimal 15 mL Diethylether und wäscht die etherischen Extrakte mit je 10 mL ges. Natriumhydrogencarbonatlösung und ges. Natriumchloridlösung. Anschließende Trocknung über Natriumsulfat und Entfernen des Lösemittels liefert das Rohprodukt in Form eines orangefarbenen Schaumes. Nach rascher säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (Eluens Cyclohexan/Ethylacetat 2:1, *R<sub>f</sub>* = 0.34) wird der Aldehyd **179** als gelbes Öl erhalten und zeitnah umgesetzt.



**Ausbeute:** 84.1 mg (0.31 mmol, 23%).

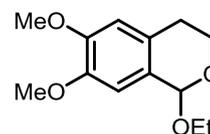
M [C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>BrO<sub>3</sub>]: 273.12 g/mol.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 10.11 (s, 1H, CHO), 7.35 (s, 1H, H<sub>6</sub>), 6.78 (s, 1H, H<sub>3</sub>), 3.97 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.94 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.75 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H, ArCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 3.44 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H, ArCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>) ppm.

Gelbes Öl, *R<sub>f</sub>* = 0.34 (Cyclohexan/Ethylacetat 2:1). 2,4-Dinitrophenylhydrazin.

### 6,7-Dimethoxy-1-ethoxyisochroman (**176**)

Zu einer Lösung von Alkohol **159** (637 mg, 3.50 mmol) in Triethylorthoformiat (5.82 mL, 35.0 mmol, 10.0 Äq.) wird bei 0 °C unter Rühren Bortrifluorid-Etherat (439 µL, 3.50 mmol, 1.0 Äq.) zugegeben. Das resultierende Reaktionsgemisch wird 3 Stunden bei Umgebungstemperatur gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von ges. Natriumhydrogencarbonatlösung (10 mL) unter Eiskühlung abgebrochen. Man extrahiert mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 × 10 mL) und wäscht die gesammelten org. Phasen je einmal mit 10 mL Wasser und ges. NaCl-Lsg. Trocken über Natriumsulfat und Entfernen des Solvens i. Vak. liefert das Rohprodukt als zähes gelbes Öl. Nach säulenchromatographischer Reinigung an



Kieslgel (Eluens Petrolether/Ethylacetat 8:1) wird das Produkt in Form farbloser Kristallnadeln erhalten.

**Ausbeute:** 180 mg (0.76 mmol, 22%). (**Lit.:** 47%).<sup>[184]</sup>

M [C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>O<sub>4</sub>]: 238.28 g/mol.

Farblose Nadelkristalle,  $R_f = 0.25$  (Petrolether/Ethylacetat 8:1). Seebach-Tauchreagenz.

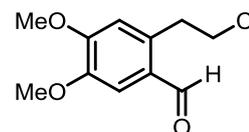
**Schmp.:** 61 – 63 °C (aus PE/EE). (**Lit.:** 64 – 66 °C (k. A.)).<sup>[184]</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 6.71$  (s, 1H, H8), 6.59 (s, 1H, H5), 5.50 (s, 1H, H1), 4.15-4.09 (m, 2H CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 3.87 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.85 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.73-3.64 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-3), 2.95-2.86 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-4), 1.30 (t,  $J = 7.1$  Hz, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>) ppm.

**FAB-MS**  $m/z$  (%): = 239.2 (100) [M+H]<sup>+</sup>.

### 2-(2-Chlorethyl)-4,5-dimethoxybenzaldehyd (**177**)

Eine Lösung von Isochroman **176** (160 mg, 0.67 mmol) in Acetylchlorid (1 mL, 14 mmol) wird unter Rühren und Argon 2 Stunden zum Rückfluss erhitzt. Das violette Reaktionsgemisch färbt sich in der Siedehitze braun. Nach vollständiger Umsetzung des Eduktes wird der Überschuss an Acetylchlorid destillativ entfernt und der Rückstand 1 Stunde auf 90 °C erhitzt. Das erhaltene braune Rohprodukt wird über eine Kieselschicht (Laufmittel Petrolether/Ethylacetat 4:1,  $R_f = 0.28$ ) gereinigt und die Reinsubstanz **177** in Form eines farblosen Films erhalten.



**Ausbeute:** 86.2 mg (0.38 mmol, 56%). (**Lit.:** 70%).<sup>[184]</sup>

M [C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>ClO<sub>3</sub>]: 228.67 g/mol.

Farbloser Film,  $R_f = 0.28$  (Petrolether/ Ethylacetat 4:1). 2,4-Dinitrophenylhydrazin.

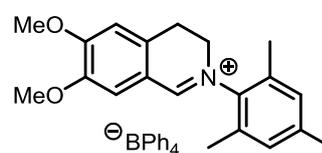
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 10.11$  (s, 1H, CHO), 7.39 (s, 1H, H6), 6.78 (s, 1H, H3), 3.95 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.94 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.77 (t,  $J = 7.1$  Hz, 2H, ArCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 3.42 (t,  $J = 7.3$  Hz, 2H, ArCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>) ppm.

**FAB-MS:**  $m/z$  (%) = 229.6 (100) [M+H]<sup>+</sup>.

**N-Mesityl-6,7-dimethoxy-3,4-dihydroisochinoliniumtetraphenylborat (180)**Methode A:

2-(2-Chlorethyl)-4,5-dimethoxybenzaldehyd (177)

(74.1 mg, 0.32 mmol) wird in 500  $\mu$ L abs. Ethanol gelöst und unter Rühren und Argon mit einer Lösung von 2,4,6-Trimethylanilin (44.0 mg, 0.32 mmol, 1.0 Äq.) in abs.



Ethanol (500  $\mu$ L) versetzt. Das resultierende gelbe Reaktionsgemisch wird 18 Stunden bei Umgebungstemperatur gerührt. Man fügt eine Lösung von Natriumtetraphenylborat (121 mg, 0.35 mmol, 1.1 Äq.) in abs. Acetonitril (300  $\mu$ L) hinzu, rührt eine Stunde bei Raumtemperatur und entfernt entstehendes NaBr. Man entfernt das Solvens im Vakuum und reinigt das Produkt säulenchromatographisch an Kieselgel (Fließmittel Dichlormethan  $\rightarrow$  Dichlormethan/Methanol 7:1), um das Produkt in Form eines gelblichen Feststoffes zu erhalten.

**Ausbeute:** 47.0 mg (74.7  $\mu$ mol, 23%).

Methode B:

Modifizierte Versuchsvorschrift von *Bulman Page et al.*<sup>[187]</sup> Eine Lösung von frisch präpariertem Aldehyd **179** (100 mg, 0.37 mmol) in abs. Ethanol (1 mL) wird unter Argon und Rühren bei einer Temperatur von 0 °C mit einer Lösung von 2,4,6-Trimethylanilin (51.0  $\mu$ L, 0.37 mmol, 1.0 Äq.) in abs. Ethanol (1 mL) versetzt. Das resultierende gelbe Reaktionsgemisch wird 60 Stunden bei Umgebungstemperatur gerührt. Man fügt eine Lösung von Natriumtetraphenylborat (139 mg, 0.41 mmol, 1.1 Äq.) in abs. Acetonitril (1 mL) hinzu und rührt eine Stunde bei 50 °C. Unlösliches Natriumbromid wird abfiltriert, das Solvens im Vakuum entfernt und das Produkt säulenchromatographisch an Kieselgel (Fließmittel Dichlormethan  $\rightarrow$  Dichlormethan/Methanol 7:1) gereinigt.

**Ausbeute:** 159 mg (0.20 mmol, 68%).

M [C<sub>44</sub>H<sub>44</sub>BNO<sub>2</sub>]: 629.64 g/mol.

Hellgelber Feststoff,  $R_f = 0.28$  (Dichlormethan/Methanol 7:1). Seebach-Reagenz.

**Schmp:** 192 °C (aus CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH).

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY, HSQC, HMBC** (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN)  $\delta = 8.52$  (s, 1H, H1), 7.30 (s, 1H, H8), 7.29-7.25 (m, 8H, BPh<sub>4</sub>), 7.13 (br s, 3H, H5, H3', 5'), 6.98 (pseudo-t,  $J = 7.4$

Hz, 8H, BPh<sub>4</sub>), 6.83 (pseudo-t,  $J = 7.2$  Hz, 4H, BPh<sub>4</sub>), 4.09 (ddd,  $J = 8.6, 7.8, 1.0$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>-3), 4.01 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>-6), 3.86 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>-7), 3.34 (ddd,  $J = 9.1, 7.8, 0.9$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>-4), 2.35 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-4'), 2.26 (s, 6H, CH<sub>3</sub>-2', CH<sub>3</sub>-6') ppm.

<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, CD<sub>3</sub>CN)  $\delta = 168.4$  (C1\*), 160.3 (C6\*), 150.0 (C7\*), 142.0 (C4'), 140.3 (C8a\*), 136.8 (BPh<sub>4</sub>), 135.4 (C4a), 133.8 (C2', 6'), 130.97 (C3', 5'), 126.6 (BPh<sub>4</sub>), 126.61 (BPh<sub>4</sub>), 126.58 (BPh<sub>4</sub>), 122.8 (BPh<sub>4</sub>), 116.8 (C8), 112.7 (C5), 57.8 (OCH<sub>3</sub>-6), 56.9 (OCH<sub>3</sub>-7), 51.8 (C3), 26.3 (C4), 21.1 (CH<sub>3</sub>-4'), 2.26 (CH<sub>3</sub>-2', CH<sub>3</sub>-6') ppm.

\* Zuordnung unsicher!

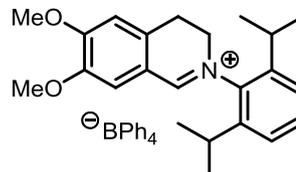
IR (ATR):  $\tilde{\nu} = 3053, 1603, 1521, 1459, 1293, 1238, 1131, 983, 860, 609$  cm<sup>-1</sup>.

FAB-MS:  $m/z$  (%) = 310.2 (100) [M]<sup>+</sup>.

FAB-HRMS:  $m/z$  (%) = Ber. für [C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>NO<sub>2</sub>]<sup>+</sup>: 310.1802, gef.: 310.1808 [M]<sup>+</sup>.

### 2-(2,6-Diisopropylphenyl)-6,7-dimethoxy-3,4-dihydroisochinolinium-tetraphenylborat (181)

Eine Lösung von frisch präpariertem Aldehyd **179** (100 mg, 0.37 mmol) in abs. Ethanol (2 mL) wird unter Argon und Rühren bei 0 °C mit einer Lösung von 2,6-Diisopropylanilin (70.0  $\mu$ L, 0.37 mmol, 1.0 Äq.) in abs. Ethanol (1 mL) versetzt.



Das resultierende gelbe Reaktionsgemisch wird 60 Stunden bei Umgebungstemperatur gerührt bis im Dünnschichtchromatogramm (Eluens Dichlormethan/Methanol 7:1,  $R_f = 0.28$ ) kein Edukt mehr nachweisbar ist. Man fügt eine Lösung von Natriumtetraphenylborat (139 mg, 0.41 mmol, 1.1 Äq.) in abs. Acetonitril (1 mL) hinzu, rührt eine Stunde bei 50 °C und filtriert entstehendes Natriumbromid ab. Das Solvens wird im Vakuum entfernt und das Produkt säulenchromatographisch an Kieselgel (Fließmittel Dichlormethan  $\rightarrow$  Dichlormethan/Methanol 7:1) gereinigt.

**Ausbeute:** 215 mg (0.35 mmol, 86%).

M [C<sub>47</sub>H<sub>50</sub>BNO<sub>2</sub>]: 671.72 g/mol.

Hellgelber Feststoff.  $R_f = 0.27$  (Dichlormethan/Methanol 7:1). Seebach-Tauchreagenz.

**Schmp:** 186 °C (aus CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH).

**$^1\text{H-NMR}$ , COSY, HSQC, HMBC** (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ )  $\delta$  = 8.81 (s, 1H, H1), 7.50 (s, 1H, H8), 7.18 (s, 1H, H5), 6.69 (dd,  $J$  = 11.4, 5.0 Hz, 2H, H3', 5'), 6.55 (dd,  $J$  = 8.0, 2.1 Hz, 1H, H4'), 4.16 (t,  $J$  = 8.3 Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ -3), 4.03 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ -6), 3.88 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ -7), 3.42 (t,  $J$  = 8.3 Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ -4), 2.90-2.86 (m, 2H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.29, 1.27, 1.24, 1.23 (s, 3H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$ , HSQC, HMBC** (100.6 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ )  $\delta$  = 168.2 (C1), 160.5 (C6\*), 150.1 (C7\*), 144.6 (C2', 6'), 139.8 (C8a\*), 135.5 (C4a), 131.7 (C1'\*), 121.3 (C3'\*, 5'\*), 117.5 (C4'\*), 117.3 (C8), 112.8 (C5), 53.8 (C3), 29.8 ( $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 26.2 (C4), 24.8 ( $2 \times \text{CH}_3$ ), 24.3 ( $2 \times \text{CH}_3$ ) ppm.

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 2965, 1603, 1523, 1459, 1371, 1291, 1133, 1014, 986, 704  $\text{cm}^{-1}$ .

**ESI-MS**:  $m/z$  (%) = 352.3 (100)  $[\text{M}]^+$ .

**ESI-HRMS**:  $m/z$  (%) = Ber. für  $[\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{NO}_2]^+$ : 352.2271, gef.: 352.2265  $[\text{M}]^+$ .

## 5.16 Versuchsvorschriften zur Darstellung von (190)

### 1-Brom-2-(triisopropylsilyl)acetylen (187)

Zu einer Lösung von **186** (835 mg, 4.58 mmol) und *N*-Bromsuccinimid  $\text{Br}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{TIPS}$  (896 mg, 5.00 mmol, 1.1 Äq.) in abs. Aceton (20 mL) wird unter Rühren und in einer Argonatmosphäre  $\text{AgNO}_3$  (7,78 mg, 45.8  $\mu\text{mol}$ , 1 mol-%) zugefügt und das resultierende Reaktionsgemisch 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach vollständiger Umsetzung des Eduktes wird die Mixtur auf eine Eis/*n*-Hexan-Mischung (25 g/25 mL) gegeben und geschwenkt. Anschließend werden die Phasen getrennt, die wässrige Fraktion mit *n*-Hexan ( $2 \times 15$  mL) extrahiert und die gesammelten org. Extrakte mit 15 mL Natriumchlorid (10 mL) gewaschen. Nach Trocknen über Natriumsulfat und entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck erhält man das Produkt in Form einer farblosen Flüssigkeit mit fruchtigem Geruch.

**Ausbeute**: 1.17 g (4.49 mmol, 98%).

$M$  [ $\text{C}_{11}\text{H}_{21}\text{BrSi}$ ]: 261.27 g/mol

Farblose Flüssigkeit,  $R_f$  = 0.33 (Petrolether/ Ethylacetat 1:1).

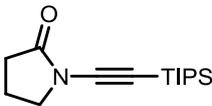
**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.10 (s, 21H, (CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 83.5 (C-Si), 61.9 (C-Br), 18.6 ((CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 11.5 (CH) ppm.

**IR** (Film auf NaCl):  $\tilde{\nu}$  = 2944, 2892, 2866, 2726, 2121, 1463, 1383, 1249, 1071, 1017, 883, 804, 677 cm<sup>-1</sup>.

**ESI-MS**:  $m/z$  (%) = 262.2 (100) [M+H]<sup>+</sup>.

### ***N*-(Triisopropylsilyl)ethinyl-2-pyrrolidinon (189)**

Eine Suspension von 2-Pyrrolidinon (**188**) (1.83 g, 21.5 mmol), CuSO<sub>4</sub> · 5H<sub>2</sub>O (805 mg, 23.1 mmol, 0.15 Äq.), 1,10-Phenanthrolin  (1.16 g, 6.45 mmol, 0.3 Äq.) und wasserfreiem K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (9.13 g, 43.0 mmol, 2.0 Äq.) in abs. Toluol (60 mL) wird unter Argon 15 Minuten im Ultraschallbad entgast und unter Rühren auf 80 °C erhitzt. Dann gibt man tropfenweise eine ebenfalls im Ultraschallbad behandelte Lösung von frisch präpariertem Acetylen **187** (5.90 g, 22.6 mmol, 1.05 Äq.) in abs. Toluol (30 mL) zur gerührten Suspension. Das blaue Reaktionsgemisch färbt sich braun und wird 12 Stunden bei 80 °C erhitzt, bis im Dünnschichtchromatogramm kein Edukt mehr nachweisbar ist. Die abgekühlte Mixtur wird mit Ethylacetat (20 mL) verdünnt und über Celite flitriert. Man wäscht den Filtrerrückstand mit 150 mL warmem Ethylacetat bis das Filtrat farblos ist und engt das Lösungsmittel im Vakuum ein. Das resultierende braune Öl wird an Kieselgel gereinigt (Eluens Petrolether/Ethylacetat 4:1,  $R_f$  = 0.37) und man erhält die Reinsubstanz **189** als gelbes Öl.

**Ausbeute**: 2.63 g (9.90 mmol, 46%).

M [C<sub>15</sub>H<sub>27</sub>NOSi]: 265.47 g/mol

Gelbes Öl,  $R_f$  = 0.37 (PE/ EE 4:1). Ninhydrin-Tauchreagenz.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 3.69 (pseudo-t,  $J$  = 7.1 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>-N), 2.40 (pseudo-t,  $J$  = 8.1 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>-CO), 2.15-2.06 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.07 (s, 21H, (CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 175.8 (CO), 94.9 (NC≡), 71.0 (≡C-Si), 50.2 (CH<sub>2</sub>N), 29.8 (CH<sub>2</sub>CO), 18.9 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 18.8 ((CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 11.4 (CH) ppm.

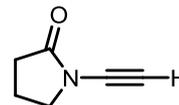
**IR** (Film auf NaCl):  $\tilde{\nu}$  = 2940, 2868, 2171, 1721, 1460, 1385, 1296, 1193, 883 cm<sup>-1</sup>.

**FAB-MS:**  $m/z$  (%) = 266.2 (100)  $[M+H]^+$ .

**FAB-HRMS:**  $m/z$  (%) = Ber. für  $[C_{15}H_{27}NOSi+H]^+$ : 266.1940, gef.: 266.1952.

### **N-Ethynyl-2-pyrrolidinon (190)**

Zu einer Lösung von **189** (920 mg, 3.47 mmol) in abs. THF (35 mL) wird unter Rühren und Argon bei einer Temperatur von  $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$  eine Lösung von Tetrabutylammoniumfluorid (6.93 mL, 6.93 mmol) in abs. THF tropfenweise eingetragen. Man rührt 1 h bei dieser Temperatur bis kein Edukt mehr im Dünnschichtchromatogramm nachweisbar ist. Die Reaktion wird mit ges. Ammoniumchloridlösung (15 mL) abgebrochen und weitere 15 Minuten bei Umgebungstemperatur gerührt. Man extrahiert die wässrige Phase mit Dichlormethan ( $3 \times 15\text{ mL}$ ), wäscht die vereinigten org. Extrakte mit 10 mL ges. Natriumchloridlg., trocknet über Natriumsulfat und entfernt das Solvens i. Vak. Das erhaltene gelbe Öl kristallisiert rasch in Form farbloser Kristallnadeln aus. Das kristalline Produkt wird mit einem kalten Gemisch von Petrolether/Diethylether (1:1,  $3 \times 1.5\text{ mL}$ ) gewaschen.



**Ausbeute:** 195 mg (0.18 mmol, 51%).

M  $[C_6H_7NO]$ : 109.13 g/mol

Farblose Nadelkristalle,  $R_f = 0.09$  (PE/EE 4:1). Ninhydrin-Anfärbereagenz.

**Schmp.:**  $81\text{ }^{\circ}\text{C}$  (aus PE/Diethylether).

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 3.68$  (pseudo-t,  $J = 7.5\text{ Hz}$ , 2H,  $\text{CH}_2\text{-NH}$ ), 2.90 (s, 1H, CH), 2.48-2.35 (mc, 2H,  $\text{CH}_2\text{-CO}$ ), 2.21-2.02 (mc, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 176.6$  (CO), 74.1 ( $\text{NC}\equiv$ ), 61.0 ( $\equiv\text{CH}$ ), 49.6 ( $\text{CH}_2\text{N}$ ), 29.6 ( $\text{CH}_2\text{CO}$ ), 18.9 ( $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ) ppm.

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu} = 3218, 2915, 2901, 2137, 1706, 1458, 1390, 1267, 1197, 731, 637\text{ cm}^{-1}$ .

**FD-MS:**  $m/z$  (%) = 108.8 (100)  $[M]^+$ .

## 6 Gefahrstoffverzeichnis

Substanz	Symbole	R-Sätze	S-Sätze
(S,S)-TsDPEN	Xi	36/37/38	26-36
(S)-2,2'-Binaphthol	T	25-36	26-45
[RuCl <sub>2</sub> (p-cumol)] <sub>2</sub>	Xn	22-36-52/53	26-61
1,2-Dichlorethan	F, T	45-11-22-36/37/38	53-45
18-Krone-6	Xn	22-36/37/38	26-36
Acetonitril	F, X <sub>n</sub>	11-20/21/22-36	16-36/37
Allylbromid	T, F, N	11-23/25- 36/37/38-50	16-26-37/37/38- 45-60-61
Aluminiumtrichlorid	C	34	(1/2)-7/8-28-45
Ammoniak-Lösung	F, X <sub>n</sub>	11-19-20- 36/37/38-40-66	26-36/37
Ammoniumchlorid	X <sub>n</sub>	22-36	22
Anilin	T, N	23/24/25-40-41- 43-48/23/24/25- 68-50	26-27-36/37/39- 45-46-61-63
Bariumoxid	T	20-25-34	26-36/37/39-45
Benzol	F, T	45-46-11-36/38- 48/23/24/25-65	53-45
Bortrifluoridetherat	T	10-14-20/22-35- 48/23	16-23-26- 36/37/39-45
Cäsiumcarbonat	Xi	36/37/38	26
Cäsiumhydroxidmonohydrat	C	22-35	26-36/37/39-45
Celite	-	48/20	22

Substanz	Symbole	R-Sätze	S-Sätze
Chinolin	X <sub>n</sub>	21/22-38-41	26-36/37/39
Chloracetylchlorid	T, C, N	14-23/24/25-35- 48/23-50	7-/8-9-26- 36/37/39-45-61
Cyanessigsäureethylester	X <sub>i</sub>	36/38	26-37/39
Cyclohexan	F, X <sub>n</sub> , N	11-38-50/53-65-67	9-16-25-33-60- 61-62
1,4-Dioxan	F, X <sub>n</sub>	11-19-36/37-40-66	9-16-36/37-46
1,2-Dimethoxyethan	F, T	60-61-11-19-20	53-9-16-33-45
DDQ (2,3-Dichlor-5,6-dicyanobenzochinon)	T	25-29	7/8-20-36-45
Dicyclohexylcarbodiimid (DCC)	T	22-24-41-43	(1/2)-24-26- 37/39-45
Diisopropylcarbodiimid (DIC)	T	22-24-41-43	(1/2)-24-26- 37/39-45
1,8-Diazabicyclo[5.4.0]-undec-7-en (DBU)	C	22-34-52/53	26-36/37/39-45
Diethylether	F <sup>+</sup> , X <sub>n</sub>	12-19-22-66-67	9-16-29-33
4-(Dimethylamino)pyridin (DMAP)	T <sup>+</sup>	25-27-36/37/38	26-28-36/37/39- 45
<i>N,N</i> -Dimethylformamid (DMF)	T	61-20/21-36	53-45
Dimethylsulfoxid (DMSO)	-	36/37/38	23-26-36
Essigsäure	C	10-35	23-26-45
Essigsäureanhydrid	C	10-20/22-34	26-36/37/39-45
Ethanol	F	11	7-16
Ethylacetat	F, X <sub>i</sub>	11-36-66-67	16-26-33

Substanz	Symbole	R-Sätze	S-Sätze
Ethylformiat	F, Xn	11-20/22-36/37	9-16-24-26-33
<i>N</i> -Ethyldiisopropylamin (DIPEA)	F, C	11-22-34-52/53	16-26-36/37/39- 45-60
Isopropanol	F, Xi	11-36-67	(2)-7-16-24/25-
Kaliumfluorid	T	23/24/25	26-45
Kaliumhexamethyldisilazid (KHMDS)	C	14-34	26-36/37/39-43- 45
Kaliumhydroxid	C	22-35	(1/2)-26- 36/37/39-45
Kalium- <i>tert</i> -butanolat	F, C	11-14-35	16-26-36/37/39- 43-45-7/9
Kieselgel	Xn	-	22
Lithiumhydroxid	C	22-35	26-36/37/39-45
Lithiumaluminiumhydrid	F, C	14/15-35	7/8-26-36/37/39- 43.6-45
2-Mercaptoethanol	T, N	23/24/25-38-41- 50/53	26-36/37/39-45- 61
Magnesiumsulfat	-	-	22-24/25
Methanol	F, T	11-23/24/25- 39/23/24/25	7-16-36/37-45
Natriumborhydrid	F, T	15-24/25-35	14.2-26- 36/37/39-43.6-45
Natriumcyanoborhydrid	F, T <sup>+</sup> , N	11-26/27/28-32- 34-50/53	26-28-36/37/39- 45-60-61
Natriumhydrid	F, C	15-34	7/8-26-36/37/39- 43.6-45

Substanz	Symbole	R-Sätze	S-Sätze
Natriumhydroxid	C	35	26-36/37/39-45
Natriumsulfat	-	-	24/25
Natriumtetraphenylborat	Xn	22	-
Oxalylchlorid	T	14-23-29-34-37	26-36/37/39-45
<i>p</i> -Toluolsulfonsäure	Xi	36/37/38	26
Phosphorylchlorid	T+,C	14-22-26-35-48/23	7/8-26-36/37/39-45
Petrolether	F, Xn, N	11-51/53-65-66-67	9-16-23.2-24-33-61-62
Pyridin	F, Xn	11-20/21/22	26-28.1
Salzsäure	C	34-37	26-36/37/39-45
Tetrabutylammoniumfluorid	F, C	11-19-34	16-26-36/37/39-45
Tetrahydrofuran	F, Xi	11-19-36/37	16-29-33
Thionylchlorid	C	14-20/22-29-35	26-36/37/39-45
Titantetrachlorid	C	14-34	(1/2)-7/8-26-36/37/39-45
<i>p</i> -Toluolsulfonylchlorid	Xi	38-41	23.2-26-39
Triethylamin	F, C	11-20/21/22-35	3-16-26-29-36/37/39-45
2,4,6-Trimethylanilin	Xn	22-36	24
2,6-Diisopropylanilin	T	61-20/21-36	53-45
Triformamid	T	61-20/21-36	53-45
Trifluormethansulfonsäureanhydrid	C	35	26-36/37/39-45
Wasserstoff	F <sup>+</sup>	12	9-16-33

<b>Substanz</b>	<b>Symbole</b>	<b>R-Sätze</b>	<b>S-Sätze</b>
Zink	F	15-17	(2)-7/8-43
Zinkchlorid	C, N	22-34-50/53	26-36/37/39-45- 60-61
Zinn(IV)-chlorid	C	34-52/53	7/8-26-45-61
Zitronensäure	Xi	36/37/38	-

## Verwendete KMR-Stoffe

Folgende KMR-Stoffe (EG Richtlinie 91/155/EWG) wurden in Experimenten der vorliegenden Doktorarbeit im Zeitraum von April 2006 bis April 2010 verwendet:

CAS-Nr.	Substanz	Verfahren/ Menge	Kategorie/ EG-Nr.
71-43-2	Benzol	Solvens, 300 mL	I / 200-753-7
865-49-6	Chloroform (deuteriert)	Solvens, 300 mL (NMR)	II / 212-742-4
107-06-2	1,2-Dichlorethan	Solvens, 15 mL	II / 203-458-1

\_\_\_\_\_ (Michael Kölzer)

\_\_\_\_\_ (Prof. Dr. Till Opatz)

## 7 Literaturverzeichnis

- [1] P. J. Pelletier, F. Magandie, *Ann. Chim. Phys.* **1817**, 4, 172.
- [2] R. P. Evstigneeva, N. A. Preobrazhenskii, *Tetrahedron* **1958**, 4, 223-240.
- [3] O. Hesse, *Feuerbach. Ann.* **1914**, 405, 1-57.
- [4] G. E. Foster, G. W. Norgrove, *J. Pharm. Pharmacol.* **1953**, 5, 480.
- [5] A. P. Grollman, *J. Biol. Chem.* **1968**, 243, 4089-4094.
- [6] J. Samuelson, P. Ayala, E. Orozco, D. Wirth, *Mol. Biochem. Parasitol.* **1990**, 38, 281-290.
- [7] S. K. Ghosh, A. Lohia, A. Kumar, J. Samuelson, *Mol. Biochem. Parasitol.* **1996**, 82, 257-260.
- [8] Y. F. Liou, I. H. Hall, K. H. Lee, *J. Pharm. Sci.* **1982**, 71, 745-749.
- [9] M. Moeller, M. Wink, *Planta Med.* **2007**, 73, 1389-1396.
- [10] Y.-D. Zhou, Y.-P. Kim, K. A. Mohammed, D. K. Jones, I. Muhammad, D. C. Dunbar, D. G. Nagle, *J. Nat. Prod.* **2005**, 68, 947-950.
- [11] E. Graf, W. Roensberg, *Arch. Pharm.* **1970**, 303, 209-217.
- [12] M. Shamma, *The Alkaloids, Vol. 3*, Academic Press, London, **1973**.
- [13] M. Shamma, *The Isoquinoline Alkaloids*, Academic Press, New York, **1972**.
- [14] M. M. Janot, *Alkaloids: Chem. Biol. Perspect.* **1953**, 3, 363-394.
- [15] A. Itoh, Y. Ikuta, Y. Baba, T. Tanahashi, N. Nagakura, *Phytochemistry* **1999**, 52, 1169-1176.
- [16] L. F. Tietze, N. Rackelmann, I. Müller, *Chem. Eur. J.* **2004**, 10, 2722-2731.
- [17] A. Itoh, Y. Ikuta, T. Tanahashi, N. Nagakura, *J. Nat. Prod.* **2000**, 63, 723-725.
- [18] T. Kametani, Y. Suzuki, M. Ihara, *Can. J. Chem.* **1979**, 57, 1679-1681.
- [19] A. Ito, Y.-H. Lee, H.-B. Chai, M. P. Gupta, N. R. Farnsworth, G. A. Cordell, J. M. Pezzuto, A. D. Kinghorn, *J. Nat. Prod.* **1999**, 62, 1346-1348.
- [20] W. W. Ma, J. E. Anderson, A. T. McKenzie, S. R. Byrn, J. L. McLaughlin, M. S. Hudson, *J. Nat. Prod.* **1990**, 53, 1009-1014.
- [21] A. D. Kinghorn, N. R. Farnsworth, D. D. Soejarto, G. A. Cordell, J. M. Pezzuto, G. O. Udeani, M. C. Wani, M. E. Wall, H. A. Navarro, R. A. Kramer, A. T. Menendez, C. R. Fairchild, K. E. Lane, S. Forenza, D. M. Vyas, K. S. Lam, Y.-Z. Shu, *Pure Appl. Chem.* **1999**, 71, 1611-1618.
- [22] I. Marin, J. P. Abad, D. Urena, R. Amils, *Biochemistry* **1995**, 34, 16519-16523.
- [23] G. T. Tan, J. M. Pezzuto, A. D. Kinghorn, S. H. Hughes, *J. Nat. Prod.* **1991**, 54, 143-154.
- [24] S. Andreopoulos, *Science* **2003**, 300, 430-431.

- [25] A. Capron, M. Capron, G. Riveau, *Br. Med. Bull.* **2002**, 62, 139-148.
- [26] J. C. Dias, A. C. Silveira, C. J. Schofield, *Mem. Inst. Oswaldo Cruz* **2002**, 97, 603-612.
- [27] B. Pecoul, C. P., P. Trouiller, J. Pinel, *J. Amer. Med. Assoc.* **1999**, 281, 361-367.
- [28] P. Trouiller, E. Torreele, P. Olliaro, N. White, S. Foster, D. Wirth, B. Pecoul, *Trop. Med. Int. Health* **2001**, 6, 945-951.
- [29] A. Kaiser, A. Gottwald, C. Wiersch, W. Maier, H. M. Seitz, *Pharmazie* **2002**, 57, 723-728.
- [30] M. R. Reich, R. Govindaraj, *Health Policy* **1998**, 44, 1-18.
- [31] A. P. Grollman, *Proc. Natl. Acad. Sci.* **1966**, 56, 1867-1874.
- [32] N. Entner, A. P. Grollman, *J. Protozool.* **1973**, 20, 160-163.
- [33] C. J. Flickinger, *Exp. Cell Res.* **1972**, 74, 541-546.
- [34] H. Dölz, D. Vázquez, A. Jiménez, *Biochemistry* **1982**, 21, 3181-3187.
- [35] S. W. Fewell, J. L. Woolford, Jr., *Mol. Cell. Biol.* **1999**, 19, 826-834.
- [36] K. Boon-Unge, Q. Yu, T. Zou, A. Zhou, P. Govitrapong, J. Zhou, *Chem. Biol.* **2007**, 14, 1386-1392.
- [37] S. C. Miller, R. Huang, S. Sakamuru, S. J. Shukla, M. S. Attene-Ramos, P. Shinn, D. Van Leer, W. Leister, C. P. Austin, M. Xia, *Biochem. Pharmacol.* **2010**, 79, 1272-1280.
- [38] J. S. Y. Low, K. C. Chen, K. X. Wu, M. M.-L. Ng, J. J. H. Chu, *Journal of Antivirals & Antiretrovirals* **2009**, 1, 62-71.
- [39] A. R. Battersby, J. C. Turner, *J. Chem. Soc.* **1960**, 717-725.
- [40] M. Pailer, *Monatsh. Chem.* **1949**, 79, 127-134.
- [41] M. Pailer, K. Porschinski, *Monatsh. Chem.* **1949**, 80, 94-100.
- [42] M. Pailer, K. Porschinski, *Monatsh. Chem.* **1949**, 80, 101-106.
- [43] A. R. Battersby, H. T. Openshaw, *J. Chem. Soc.* **1949**, 3207-3213.
- [44] A. R. Battersby, H. T. Openshaw, H. C. S. Wood, *Experientia* **1949**, 5, 114-115.
- [45] R. P. Evstigneeva, R. S. Livshits, L. I. Zakharkin, M. S. Bainova, N. A. Preobrazhenskii, *Dokl. Akad. Nauk SSSR* **1950**, 75, 539-542.
- [46] E. E. Van Tamelen, P. E. Aldrich, J. B. Hester, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, 79, 4817-4818.
- [47] A. R. Battersby, B. J. T. Harper, *J. Chem. Soc.* **1959**, 1748-1753.
- [48] M. Barash, J. M. Osbond, *J. Chem. Soc.* **1959**, 2157-2168.
- [49] J. M. Osbond, *Chem. Ind.* **1959**, 257.
- [50] A. Brossi, A. Cohen, J. M. Osbond, P. Plattner, O. Schnider, J. C. Wickens, *J. Chem. Soc.* **1959**, 3620-3622.
- [51] A. Brossi, M. Baumann, O. Schnider, *Helv. Chim. Acta* **1959**, 42, 1515-1522.
- [52] A. Brossi, M. Baumann, L. H. Chopard-dit-Jean, J. Wursch, F. Schneider, O. Schnider, *Helv. Chim. Acta* **1959**, 42, 772-788.

- [53] A. Brossi, Z. Brener, J. Pellegrino, H. Stohler, J. R. Frey, *Experientia* **1960**, *16*, 64-65.
- [54] A. R. Battersby, H. T. Openshaw, H. C. S. Wood, *J. Chem. Soc.* **1953**, 2463-2470.
- [55] A. R. Battersby, G. C. Davidson, J. C. Turner, *J. Chem. Soc.* **1961**, 3899-3907.
- [56] P. Brauchli, V. Deulofeu, H. Budzikiewicz, C. Djerassi, *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 1895-1896.
- [57] T. Fujii, M. Ohba, O. Yonemitsu, Y. Ban, *Chem. Pharm. Bull.* **1982**, *30*, 598-609.
- [58] T. Fujii, K. Yamada, S. Minami, S. Yoshifuji, M. Ohba, *Chem. Pharm. Bull.* **1983**, *31*, 2583-2592.
- [59] T. Fujii, M. Ohba, *Chem. Pharm. Bull.* **1985**, *33*, 144-151.
- [60] T. Fujii, M. Ohba, *Chem. Pharm. Bull.* **1985**, *33*, 583-590.
- [61] H. T. Openshaw, N. C. Robson, N. Whittaker, *J. Chem. Soc. C* **1969**, 101-105.
- [62] H. T. Openshaw, N. Whittaker, *J. Chem. Soc. C* **1969**, 91-94.
- [63] H. T. Openshaw, N. Whittaker, *J. Chem. Soc.* **1963**, 1449-1460.
- [64] H. T. Openshaw, N. Whittaker, *J. Chem. Soc.* **1963**, 1461-1471.
- [65] S. Takano, M. Sasaki, H. Kanno, K. Shishido, K. Ogasawara, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 4169-4172.
- [66] T. Fujii, S. Yoshifuji, *Chem. Pharm. Bull.* **1979**, *27*, 1486-1490.
- [67] T. Kametani, S. A. Surgenor, K. Fukumoto, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1981**, 920-925.
- [68] T. Naito, N. Kojima, O. Miyata, I. Ninomiya, *Chem. Pharm. Bull.* **1986**, *34*, 3530-3533.
- [69] M. Ihara, K. Yasui, N. Taniguchi, K. Fukumoto, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1990**, 1469-1476.
- [70] L. F. Tietze, N. Rackelmann, *Z. Naturforsch., B: Chem. Sci.* **2004**, *59b*, 468-477.
- [71] L. F. Tietze, N. Rackelmann, G. Sekar, *Angew. Chem.* **2003**, *42*, 4254-4257.
- [72] S. Teitel, A. Brossi, *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 4068-4071.
- [73] T. Fujii, H. Kogen, S. Yoshifuji, M. Ohba, *Chem. Pharm. Bull.* **1985**, *33*, 1946-1954.
- [74] N. Uematsu, A. Fujii, S. Hashiguchi, T. Ikariya, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 4916-4917.
- [75] T. Itoh, M. Miyazaki, H. Fukuoka, K. Nagata, A. Ohsawa, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1295-1297.
- [76] R. E. Reeves, H. E. Meleney, W. W. Frye, *Am. J. Hyg.* **1957**, *66*, 56-62.
- [77] J. G. Shaffer, I. Key, *Am. J. Trop. Med. Hyg.* **1960**, *9*, 175-179.
- [78] W. W. Smith, J. Cornfield, *Science* **1958**, *128*, 473-474.
- [79] J. Cornfield, *Science* **1977**, *198*, 693-699.

- [80] T. A. Henry, *The Plant Alkaloids, Vol. 4*, J. & A. Churchill, London, **1949**.
- [81] R. S. Gupta, J. J. Krepinsky, L. Siminovitch, *Mol. Pharmacol.* **1980**, *18*, 136-143.
- [82] M. Troconis, W. Ma, D. E. Nichols, J. McLaughlin, *J. Comput.-Aided Mol. Des.* **1998**, *12*, 411-418.
- [83] E. Mutschler, G. Geisslinger, H. K. Kroemer, P. Ruth, M. Schäfer-Korting, *Arzneimittelwirkungen, Vol. 9*, Wiss. Verl.-Ges. mbH, Stuttgart, **2008**.
- [84] J. Seubert, R. Pohlke, F. Loebich, *Experientia* **1977**, *33*, 1036-1037.
- [85] J. W. Morzycki, Z. Lotowski, A. Z. Wilczewska, J. D. Stuart, *Bioorg. Med. Chem.* **1996**, *4*, 1209-1215.
- [86] Q. Zhang, C. S. Shi, H. R. Zhang, K. K. Wang, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 7977-7983.
- [87] J. Yperman, J. Mullens, J.-P. François, L. C. V. Poucke, *J. Phys. Chem.* **1982**, *86*, 298-303.
- [88] J. Gilbert, C. Gansser, C. Viel, R. Cavier, E. Chenu, M. Hayat, *Farmaco, Ed. Sci.* **1978**, *33*, 237-252.
- [89] T. Opatz, *Habilitationsschrift*, Universität Mainz, **2006**.
- [90] J. C. Sheehan, P. A. Cruickshank, G. L. Boshart, *J. Org. Chem.* **1961**, *26*, 2525-2528.
- [91] F. Weygand, A. Prox, L. Schmidhammer, W. Koenig, *Angew. Chem.* **1963**, *75*, 282-287.
- [92] D. Albanese, D. Landini, V. Lupi, M. Penso, *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 1443-1449.
- [93] E. N. Jacobsen, I. Marko, W. S. Mungall, G. Schroeder, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 1968-1970.
- [94] K. B. Sharpless, W. Amberg, Y. L. Bennani, G. A. Crispino, J. Hartung, K. S. Jeong, H. L. Kwong, K. Morikawa, Z. M. Wang, et al., *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 2768-2771.
- [95] A. Zawadzka, A. Leniewski, J. K. Maurin, K. Wojtasiewicz, Z. Czarnocki, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 997-999.
- [96] A. Zawadzka, A. Leniewski, J. K. Maurin, K. Wojtasiewicz, A. Siwicka, Z. Czarnocki, *Pol. J. Chem.* **2003**, *77*, 565-576.
- [97] W. N. Speckamp, H. Hiemstra, *Tetrahedron* **1985**, *41*, 4367-4416.
- [98] M. Ziolkowski, Z. Czarnocki, A. Leniewski, J. K. Maurin, *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 3371-3380.
- [99] T. Fukuyama, C.-K. Jow, M. Cheung, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 6373-6374.
- [100] T. Fukuyama, M. Cheung, C.-K. Jow, Y. Hidai, T. Kan, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 5831-5834.
- [101] S. Booth, E. N. K. Wallace, K. Singhal, P. N. Bartlett, J. D. Kilburn, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1998**, 1467-1474.

- [102] J. Seubert, H. Thomas, P. Andrews, (Merck Patent GmbH, Darmstadt), DE2362539, **1975**.
- [103] T. Morimoto, N. Suzuki, K. Achiwa, *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 183-187.
- [104] F. Bennington, R. D. Morin, *J. Org. Chem.* **1961**, *26*, 194-197.
- [105] M. J. Kukla, J. M. Fortunato, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 5003-5006.
- [106] Y. Yamashita, S. Saito, H. Ishitani, S. Kobayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 3793-3798.
- [107] T. Opatz, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 4113-4118.
- [108] A. Bischler, B. Napieralski, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1893**, *26*, 1903-1908.
- [109] T. Suzuki, A. Tomino, K. Unno, T. Kametani, *Chem. Pharm. Bull.* **1981**, *29*, 76-81.
- [110] R. Noyori, S. Hashiguchi, *Acc. Chem. Res.* **1997**, *30*, 97-102.
- [111] D. G. Blackmond, M. Ropic, M. Stefinovic, *Org. Process Res. Dev.* **2006**, *10*, 457-463.
- [112] M. Rueping, T. Theissmann, A. P. Antonchick, *Synlett* **2006**, 1071-1074.
- [113] M. Rueping, A. P. Antonchick, T. Theissmann, *Angew. Chem.* **2006**, *45*, 3683-3686.
- [114] J. Seayad, A. M. Seayad, B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 1086-1087.
- [115] D. Takano, T. Nagamitsu, H. Ui, K. Shiomi, Y. Yamaguchi, R. Masuma, I. Kuwajima, S. Omura, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 3017-3020.
- [116] J. A. Marshall, J. D. Trometer, B. E. Blough, T. D. Crute, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 4274-4282.
- [117] S. H. Park, H. J. Kang, S. Ko, S. Park, S. Chang, *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 2621-2624.
- [118] A. Hartikka, P. I. Arvidsson, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 4287-4295.
- [119] G. T. Anderson, M. D. Alexander, S. D. Taylor, D. B. Smithrud, S. J. Benkovic, S. M. Weinreb, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 125-132.
- [120] D. Y. Chi, J. P. O'Neil, C. J. Anderson, M. J. Welch, J. A. Katzenellenbogen, *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 928-937.
- [121] Z. Czarnocki, D. B. Maclean, W. A. Szarek, *Can. J. Chem.* **1986**, *64*, 2205-2210.
- [122] F. Sternfeld, A. R. Guiblin, R. A. Jelley, V. G. Matassa, A. J. Reeve, P. A. Hunt, M. S. Beer, A. Heald, J. A. Stanton, B. Sohal, A. P. Watt, L. J. Street, *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 677-690.
- [123] P. J. Garegg, R. Johansson, C. Ortega, B. Samuelsson, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1982**, 681-683.
- [124] T. A. Lyle, C. A. Magill, S. M. Pitzenberger, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 7890-7891.
- [125] D. B. Dess, J. C. Martin, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7277-7287.
- [126] M. S. Sigman, P. Vachal, E. N. Jacobsen, *Angew. Chem.* **2000**, *39*, 1279-1281.

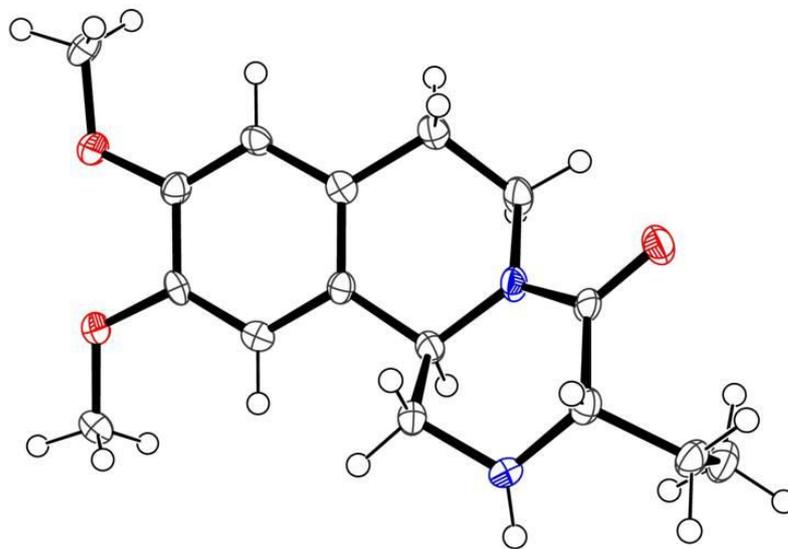
- [127] T. Kanemitsu, Y. Yamashita, K. Nagata, T. Itoh, *Synlett* **2006**, 1595-1597.
- [128] P. B. Anzeveno, L. J. Creemer, J. K. Daniel, C. H. R. King, P. S. Liu, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 2539-2542.
- [129] W. Bradley, K. H. Shah, *J. Chem. Soc.* **1959**, 1908-1909.
- [130] Z. Zalan, T. A. Martinek, L. Lazar, R. Sillanpaae, F. Fülöp, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 2883-2891.
- [131] F. von Nussbaum, B. Miller, S. Wild, C. S. Hilger, S. Schumann, H. Zorbas, W. Beck, W. Steglich, *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 3478-3485.
- [132] S. C. Zimmerman, C. M. VanZyl, G. S. Hamilton, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 1373-1381.
- [133] P. Molina, A. Vidal, I. Barquero, *Synthesis* **1996**, 1199-1202.
- [134] H. C. Brown, N. M. Yoon, *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 1464-1472.
- [135] H. C. Brown, A. Tsukamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 4549-4552.
- [136] P. O'Brien, D. Towers Timothy, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 304-307.
- [137] M. L. Richmond, C. T. Seto, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 7505-7508.
- [138] M. L. Richmond, C. M. Sprout, C. T. Seto, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 8835-8840.
- [139] H. C. Brown, Y. M. Choi, S. Narasimhan, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 3153-3163.
- [140] S. Kano, Y. Tanaka, E. Sugino, S. Hibino, *Synthesis* **1980**, 695-697.
- [141] N. M. Yoon, H. C. Brown, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 2927-2938.
- [142] K. Stingl, J. Martens, *Liebigs Ann. Chem.* **1994**, 243-250.
- [143] J. D. Scott, R. M. Williams, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2951-2956.
- [144] S. Gao, Q. Tu Yong, X. Hu, S. Wang, R. Hua, Y. Jiang, Y. Zhao, X. Fan, S. Zhang, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2373-2376.
- [145] J. Kaur, N. N. Ghosh, A. Talwar, R. Chandra, *Chem. Pharm. Bull.* **2002**, *50*, 1223-1228.
- [146] J. K. Gallos, V. C. Sarli, Z. S. Massen, A. C. Varvogli, C. Z. Papadoyanni, S. D. Papaspyrou, N. G. Argyropoulos, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 565-574.
- [147] S. R. Gilbertson, R. V. Pawlick, *Angew. Chem.* **1996**, *35*, 902-904.
- [148] J. K. Kretsinger, J. P. Schneider, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 7907-7913.
- [149] B. Neises, W. Steglich, *Angew. Chem.* **1978**, *90*, 556-557.
- [150] R. D. Tung, M. K. Dhaon, D. H. Rich, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 3350-3354.
- [151] P. Li, J. C. Xu, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 2951-2958.
- [152] J. Henin, E. Noe, J.-Y. Laronze, *Synthesis* **2001**, 1693-1703.
- [153] A. G. Schultz, W. P. Malachowski, Y. Pan, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 1223-1229.
- [154] S. Routier, L. Sauge, N. Ayerbe, G. Coudert, J.-Y. Merour, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 589-591.
- [155] U. Jacquemard, V. Beneteau, M. Lefoix, S. Routier, J.-Y. Merour, G. Coudert, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 10039-10047.

- [156] C. Schuijt, G. M. J. Beijersbergen van Henegouwen, K. W. Gerritsma, *Pharm. Weekbl., Sci. Ed.* **1979**, *1*, 186-195.
- [157] S. H. Yoon, J. Wu, W. M. Wu, L. Prokai, N. Bodor, *Bioorg. Med. Chem.* **2000**, *8*, 1059-1063.
- [158] A. Popelak, E. Haack, H. Spingler, *Tetrahedron Lett.* **1966**, 5077-5080.
- [159] A. Popelak, E. Haack, H. Spingler, *Tetrahedron Lett.* **1966**, 1081-1085.
- [160] L. F. Tietze, Y. Zhou, E. Topken, *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 2247-2252.
- [161] Y. Kato, M. Takemoto, K. Achiwa, *Chem. Pharm. Bull.* **1993**, *41*, 2003-2006.
- [162] M. Lora-Tamayo, R. Madronero, G. G. Munoz, J. M. Marzal, M. Stud, *Chem. Ber.* **1961**, *94*, 199-207.
- [163] M. Lora-Tamayo, R. Madronero, G. G. Munoz, *Chem. Ber.* **1960**, *93*, 289-297.
- [164] D. Bourissou, O. Guerret, F. P. Gabbai, G. Bertrand, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 39-91.
- [165] W. Kirmse, *Angew. Chem.* **2004**, *43*, 1767-1769.
- [166] V. Lavallo, Y. Canac, C. Prasang, B. Donnadiou, G. Bertrand, *Angew. Chem.* **2005**, *44*, 5705-5709.
- [167] A. J. Arduengo, R. L. Harlow, M. Kline, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 361-363.
- [168] N. Marion, S. Diez-Gonzalez, S. P. Nolan, *Angew. Chem.* **2007**, *46*, 2988-3000.
- [169] D. Enders, O. Niemeier, A. Henseler, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5606-5655.
- [170] G. D. Frey, R. D. Dewhurst, S. Kousar, B. Donnadiou, G. Bertrand, *J. Organomet. Chem.* **2008**, *693*, 1674-1682.
- [171] D. Masuda Jason, W. Schoeller Wolfgang, B. Donnadiou, G. Bertrand, *Angew. Chem.* **2007**, *46*, 7052-7055.
- [172] R. H. Grubbs, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 7117-7140.
- [173] J. Huang, E. D. Stevens, S. P. Nolan, J. L. Petersen, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 2674-2678.
- [174] A. Fürstner, O. R. Thiel, L. Ackermann, H.-J. Schanz, S. P. Nolan, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 2204-2207.
- [175] W. A. Herrmann, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 1342-1363.
- [176] C. W. K. Gstottmayr, V. P. W. Bohm, E. Herdtweck, M. Grosche, W. A. Herrmann, *Angew. Chem.* **2002**, *41*, 1363-1365.
- [177] F. K. Zinn, M. S. Viciu, S. P. Nolan, *Annu. Rep. Prog. Chem., Sect. B: Org. Chem.* **2004**, *100*, 231-249.
- [178] S. Yamaguchi, N. Tsuchida, M. Miyazawa, Y. Hirai, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 7505-7511.
- [179] P.-Y. Yang, Y.-G. Zhou, *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 1145-1149.
- [180] T. Kazembe, D. A. Taylor, *Tetrahedron* **1980**, *36*, 2125-2132.
- [181] A. Bagno, W. Kantlehner, O. Scherr, J. Vetter, G. Ziegler, *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 2947-2954.

- [182] W. Kantlehner, M. Wezstein, R. Kress, F. Zschach, J. Vetter, G. Ziegler, J. Mezger, E. V. Stoyanov, A. Goepfert, J. Sommer, *Z. Naturforsch.* **2006**, *61b*, 448-463.
- [183] W. Kantlehner, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 2530-2546.
- [184] M. Yamato, K. Hashigaki, N. Qais, S. Ishikawa, *Tetrahedron* **1990**, *46*, 5909-5920.
- [185] W. Schneider, E. Kaemmerer, *Arch. Pharm.* **1966**, *299*, 817-833.
- [186] P. C. B. Page, G. A. Rassias, D. Bethell, M. B. Schilling, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2774-2777.
- [187] P. C. B. Page, B. R. Buckley, L. F. Appleby, P. A. Alsters, *Synthesis* **2005**, 3405-3411.
- [188] C. Kison, *Doktorarbeit*, Universität Mainz, **2008**.
- [189] K. Dooleweerd, T. Ruhland, T. Skrydstrup, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 221-224.
- [190] D. D. Perrin, W. L. F. Armarego, *Purification of Laboratory Chemicals. 3rd Ed.*, Pergamon, New York, **1988**.
- [191] D. Seebach, A. K. Beck, B. Schmidt, Y. M. Wang, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 4363-4384.
- [192] H. E. Gottlieb, V. Kotlyar, A. Nudelman, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7512-7515.
- [193] J. K. Thottathil, J. L. Moniot, R. H. Mueller, M. K. Y. Wong, T. P. Kissick, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 3140-3143.
- [194] M. S. Plummer, E. A. Lunney, K. S. Para, A. Shahripour, C. J. Stankovic, C. Humblet, J. H. Fergus, J. S. Marks, R. Herrera, S. Hubbell, A. Saltiel, T. K. Sawyer, *Bioorg. & Med. Chem.* **1997**, *5*, 41-47.
- [195] S. Udenfriend, J. Meienhofer, *The Peptides*, **1987**.
- [196] R. S. Iglesias, C. G. Claessens, M. H. T. Torres, V. R. Ferro, J. M. G. d. l. Vega, *J. Org. Chem.* **2007**, *8*, 2967-2977.
- [197] M. Rueping, A. P. Antonchik, T. Theissmann, *Angew. Chem.* **2006**, *45*, 6751-6755.
- [198] A. R. Battersby, T. P. Edwards, *J. Chem. Soc.* **1959**, 1909-1910.
- [199] N. Toda, K. Tago, S. Marumoto, K. Takami, M. Ori, N. Yamada, K. Koyama, S. Naruto, K. Abe, R. Yamazaki, T. Hara, A. Aoyagi, Y. Abe, T. Kaneko, H. Kogen, *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, *11*, 4389-4415.
- [200] S.-D. Cho, Y.-D. Park, J.-J. Kim, S.-G. Lee, C. Ma, S.-Y. Song, W.-H. Joo, J. R. Falck, M. Shiro, D.-S. Shin, Y.-J. Yoon, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 7918-7920.
- [201] W.-D. Z. Li, Y.-Q. Wang, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2931-2934.
- [202] F. M. Hershenson, *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 740-743.
- [203] N. Valls, V. M. Segarra, L. C. Maillo, J. Bosch, *Tetrahedron* **1991**, *47*, 1065-1074.

## 8 Anhang

### 8.1 Kristallstrukturen



Kristallstruktur von **50**.

Kristalldaten für 50

Summenformel	$C_{16}H_{22}N_2O_3$
Molgewicht	290.36 $g\text{mol}^{-1}$
Raumgruppe	P 2 <sub>1</sub> (monoklin)
Absorption	$\mu = 0.09\text{ mm}^{-1}$
Kristallgröße	0.1 x 0.24 x 0.5 $\text{mm}^3$ gelbe Platte
Gitterkonstanten	a = 4.9811(11) Å
(berechnet aus 1558	b = 11.293(3) Å $\beta = 98.070(4)^\circ$
Reflexen mit	c = 13.711(3) Å
2.34 $^\circ < \theta < 27.5^\circ$ )	V = 763.6(3) Å <sup>3</sup> z = 2 F(000) = 312
Temperatur	-173°C
Dichte	$d_{\text{rön}} = 1.263\text{ gcm}^{-3}$

Datensammlung

Diffraktometer	SMART CCD
Strahlung	Mo-K $\alpha$ Graphitmonochromator
Scan – Typ	$\omega, \varphi$ scans
Scan – Breite	0.5°
Meßbereich	2° $\leq \theta \leq 25^\circ$ -5 $\leq h \leq 5$ -13 $\leq k \leq 13$ -13 $\leq l \leq 16$
Reflexzahl: gemessen	4818
unabhängige	1412 ( $R_{\text{int}} = 0.04$ )
beobachtete	1228 ( $ F /\sigma(F) > 4.0$ )

Datenkorrektur, Strukturlösung und -verfeinerung

Korrekturen	Lorentz- und Polarisationskorrektur.
Lösung	Programm: SIR-97 (Direkte Methoden)
Verfeinerung	Programm: SHELXL-97 (Vollmatrixverfahren). 193 verfeinerte Parameter, gewichtete Verfeinerung: $w = 1/[\sigma^2(F_o^2) + (0.0 * P)^2 + *P]$ wobei $P = (\text{Max}(F_o^2, 0) + 2 * F_o^2) / 3$ . Wasserstoffatome geometrisch eingefügt und reitend verfeinert, Nichtwasserstoffatome anisotrop verfeinert.

---

Diskrepanzfaktor	wR2 = 0.1107 (R1= 0.0442 für beobachtete Reflexe, 0.0504 für alle Reflexe)
Fitgüte	S = 1.057
maximale Änderung der Parameter	0.001 * e.s.d
maximale Peakhöhe in diff. Fouriersynthese	0.35, -0.29 eÅ <sup>-3</sup>

Endkoordinaten und äquivalente Auslenkungsparameter ( $\text{\AA}^2$ )

$$U_{\text{äq}} = (1/3) * \sum_{ij} a_i^* a_j^* \mathbf{a}_i \mathbf{a}_j$$

Atom	X	Y	Z	$U_{\text{äq}}$
O20	-0.4095(5)	-0.1035(2)	0.0236(2)	0.0247(8)
O17	0.6521(5)	0.2434(2)	0.4551(2)	0.0254(8)
O18	-0.1357(5)	0.0133(2)	-0.0911(2)	0.0279(8)
N3	0.2887(6)	0.1754(3)	0.3533(2)	0.0211(9)
N14	0.2239(6)	-0.0101(3)	0.4780(2)	0.0227(9)
C11	0.0276(6)	0.0738(3)	0.2115(2)	0.0181(10)
C1	0.4649(7)	0.0631(3)	0.5032(2)	0.021(1)
C9	-0.2219(7)	-0.0256(3)	0.0700(3)	0.019(1)
C5	0.3548(7)	0.2391(3)	0.1902(2)	0.022(1)
C8	-0.0742(6)	0.0392(3)	0.0075(3)	0.021(1)
C7	0.1107(7)	0.1215(3)	0.0471(3)	0.019(1)
C6	0.1641(7)	0.1420(3)	0.1492(2)	0.019(1)
C10	-0.1688(7)	-0.0084(3)	0.1706(3)	0.020(1)
C12	0.0795(7)	0.0854(3)	0.3232(2)	0.020(1)
C21	-0.5723(7)	-0.1671(3)	0.0843(3)	0.024(1)
C4	0.2870(8)	0.2781(3)	0.2888(2)	0.024(1)
C2	0.4732(7)	0.1676(3)	0.4352(2)	0.019(1)
C15	0.4789(7)	0.1080(3)	0.6099(2)	0.024(1)
C13	0.1709(7)	-0.0306(3)	0.3727(2)	0.022(1)
C19	0.0347(8)	0.0651(4)	-0.1552(3)	0.031(1)
C16	0.2686(7)	0.2013(4)	0.6214(3)	0.029(1)

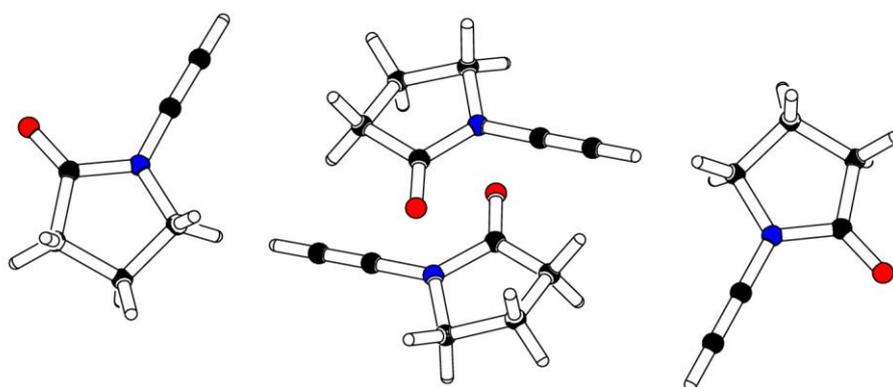
## anisotrope Auslenkungsparameter

Atom	$U_{11}$ $U_{23}$	$U_{22}$	$U_{33}$	$U_{12}$	$U_{13}$	
O20	0.027(1)	0.026(1)	0.021(1)	-0.009(1)	0.003(1)	-0.005(1)
O17	0.028(1)	0.020(1)	0.026(1)	-0.005(1)	0.000(1)	-0.003(1)
O18	0.035(1)	0.033(1)	0.014(1)	-0.011(1)	0.001(1)	-0.002(1)
N3	0.031(2)	0.016(1)	0.015(2)	-0.002(1)	-0.004(1)	0.000(1)
N14	0.030(2)	0.023(2)	0.016(2)	-0.005(1)	0.006(1)	0.001(1)
C11	0.020(2)	0.016(2)	0.018(2)	0.003(1)	0.003(1)	-0.003(1)
C1	0.028(2)	0.018(2)	0.017(2)	0.003(2)	0.001(1)	-0.001(2)
C9	0.019(2)	0.012(2)	0.024(2)	0.000(1)	0.000(1)	-0.004(1)
C5	0.027(2)	0.016(2)	0.021(2)	-0.001(2)	-0.002(1)	0.003(1)
C8	0.024(2)	0.021(2)	0.016(2)	0.001(1)	0.000(1)	0.001(1)
C7	0.023(2)	0.015(2)	0.020(2)	-0.001(1)	0.002(1)	0.003(1)
C6	0.018(2)	0.017(2)	0.022(2)	0.002(1)	0.000(1)	0.001(1)
C10	0.019(2)	0.019(2)	0.023(2)	-0.001(1)	0.004(1)	0.002(1)
C12	0.023(2)	0.016(2)	0.020(2)	-0.002(1)	0.001(1)	-0.001(1)
C21	0.022(2)	0.021(2)	0.030(2)	-0.004(2)	0.003(2)	0.000(2)
C4	0.038(2)	0.013(2)	0.020(2)	-0.001(2)	-0.004(2)	0.001(1)
C2	0.028(2)	0.014(2)	0.016(2)	0.000(2)	0.005(1)	-0.005(1)

C15	0.032(2)	0.025(2)	0.014(2)	0.001(2)	-0.001(1)	0.002(1)
C13	0.029(2)	0.019(2)	0.018(2)	-0.003(2)	0.002(1)	-0.003(1)
C19	0.043(2)	0.040(2)	0.011(2)	-0.009(2)	0.004(2)	-0.001(2)
C16	0.033(2)	0.035(2)	0.019(2)	0.000(2)	0.004(2)	-0.008(2)

Endkoordinaten und isotrope Auslenkungsparameter der Wasserstoffatome(Å<sup>2</sup>)

Atom	X	Y	Z	U <sub>iso</sub>
H14	0.12414	-0.03808	0.52085	0.027
H1	0.62818	0.01295	0.49893	0.025
H5A	0.54401	0.20991	0.19746	0.026
H5B	0.33890	0.30709	0.14417	0.026
H7	0.20604	0.16624	0.00433	0.023
H10	-0.26631	-0.05292	0.21281	0.024
H12	-0.09272	0.11062	0.34682	0.024
H21A	-0.45570	-0.21800	0.13009	0.037
H21B	-0.70477	-0.21591	0.04260	0.037
H21C	-0.66768	-0.11073	0.12157	0.037
H4A	0.42186	0.33690	0.31842	0.029
H4B	0.10580	0.31585	0.28059	0.029
H15A	0.45298	0.04021	0.65339	0.029
H15B	0.66144	0.14127	0.63143	0.029
H13A	0.02787	-0.09137	0.35762	0.026
H13B	0.33733	-0.05913	0.34837	0.026
H19A	0.01530	0.15146	-0.15451	0.047
H19B	-0.01829	0.03560	-0.22234	0.047
H19C	0.22401	0.04380	-0.13264	0.047
H16A	0.30941	0.27333	0.58642	0.043
H16B	0.27118	0.21925	0.69148	0.043
H16C	0.08877	0.17192	0.59386	0.043



Kristallstruktur von **190**.

Kristalldaten für 190

Summenformel	C <sub>6</sub> H <sub>7</sub> NO		
Molgewicht	109.13 g mol <sup>-1</sup>		
Absorption	$\mu = 0.7 \text{ mm}^{-1}$		
Kristallgröße	0.03 x 0.06 x 0.64 mm <sup>3</sup> farblose Nadel		
Raumgruppe	P 2 <sub>1</sub> /c (monoklin)		
Gitterkonstanten	a = 13.5316(10) Å		
(berechnet aus	b = 6.8040(4) Å	$\beta = 89.995(3)^\circ$	
25 Reflexen mit	c = 25.419(2) Å		
15° < $\theta$ < 27°)	V = 2340.3(3) Å <sup>3</sup>	z = 16	F(000) =
928			
Temperatur	-80°C		
Dichte	$d_{\text{rön}} = 1.239 \text{ g cm}^{-3}$		

Datensammlung

Diffraktometer	Turbo Cad4
Strahlung	Cu-K $\alpha$ Graphitmonochromator
Scan – Typ	$\omega/2\theta$ -scans
Scan – Breite	0.9° + 0.14 * tan( $\theta$ )
Meßbereich	2° ≤ $\theta$ < 70°
	0 ≤ h ≤ 16 -8 ≤ k ≤ 0 -30 ≤ l ≤ 30
Reflexzahl:	
gemessen	5056
unabhängige	4437 (R <sub>int</sub> = 0.0786)
beobachtete	1594 ( $ F /\sigma(F) > 4.0$ )

Datenkorrektur, Strukturlösung und -verfeinerung

Korrekturen	Lorentz- und Polarisationskorrektur. Intensitätsschwankungen mit kubischen Splines korrigiert
Lösung	Programm: SIR-97 (Direkte Methoden)
Verfeinerung	Programm: SHELXL-97 (Vollmatrixverfahren). 290 verfeinerte Parameter, gewichtete Verfeinerung: $w = 1/[\sigma^2(F_o^2) + (0.13 * P)^2]$ wobei $P = (\text{Max}(F_o^2, 0) + 2 * F_o^2) / 3$ . Wasserstoffatome geometrisch eingefügt und reitend verfeinert. Nichtwasserstoffatome anisotrop verfeinert.

Diskrepanzfaktor	wR2 = 0.2541 (R1=0.0729 für beobachtete Reflexe, 0.2083 für alle Reflexe)
Fitgüte	S = 0.901
maximale Änderung der Parameter	0.001 * e.s.d
maximale Peakhöhe in diff. Fouriersynthese	0.45, -0.38 eÅ <sup>-3</sup>
Bemerkung Zwillling	Kristallisiert mit 4 unabhängigen Molekülen als

Endkoordinaten und äquivalente Auslenkungsparameter (Å<sup>2</sup>)

$$U_{\text{äq}} = (1/3) * \sum_{ij} a_i * a_j * \mathbf{a}_i \cdot \mathbf{a}_j$$

Atom	X	Y	Z	U <sub>äq</sub>
N1A	0.0425(7)	0.714(1)	0.0400(4)	0.033(3)
C2A	0.0201(8)	0.764(2)	-0.0102(5)	0.030(3)
C3A	0.1147(9)	0.766(2)	-0.0410(5)	0.038(4)
C4A	0.1873(9)	0.656(2)	-0.0083(5)	0.047(4)
C5A	0.1504(8)	0.680(2)	0.0473(5)	0.044(4)
C6A	-0.0228(10)	0.710(2)	0.0795(5)	0.039(4)
C7A	-0.079(1)	0.711(2)	0.1145(5)	0.047(4)
O8A	-0.0621(5)	0.807(1)	-0.0257(3)	0.035(2)
N1B	0.4573(7)	0.291(1)	0.4601(4)	0.030(3)
C2B	0.4797(7)	0.233(2)	0.5106(4)	0.026(3)
C3B	0.3833(8)	0.224(2)	0.5420(5)	0.035(4)
C4B	0.3126(8)	0.345(2)	0.5075(5)	0.039(4)
C5B	0.3500(8)	0.313(2)	0.4519(4)	0.036(3)
C6B	0.5217(8)	0.291(2)	0.4210(4)	0.032(3)
C7B	0.579(1)	0.305(2)	0.3855(5)	0.046(4)
O8B	0.5621(6)	0.195(1)	0.5254(4)	0.048(3)
N1C	0.2079(6)	0.724(1)	0.2912(3)	0.030(3)
C2C	0.226(1)	0.761(2)	0.2379(5)	0.040(4)
C3C	0.1373(9)	0.737(2)	0.2091(5)	0.037(4)
C4C	0.0659(8)	0.628(2)	0.2455(5)	0.047(4)
C5C	0.1018(8)	0.686(2)	0.3006(5)	0.040(4)
C6C	0.2756(9)	0.761(2)	0.3315(5)	0.040(4)
C7C	0.3305(8)	0.784(2)	0.3661(4)	0.056(5)
O8C	0.3105(6)	0.812(1)	0.2232(3)	0.036(2)
N1D	0.2921(7)	0.280(1)	0.2089(3)	0.031(3)
C2D	0.2691(8)	0.239(2)	0.2603(5)	0.030(3)
C3D	0.3642(9)	0.266(2)	0.2907(5)	0.037(4)
C4D	0.4333(7)	0.374(1)	0.2530(5)	0.036(3)
C5D	0.3951(8)	0.318(2)	0.1987(5)	0.036(4)
C6D	0.2258(9)	0.253(1)	0.1686(5)	0.027(3)
C7D	0.1692(9)	0.222(1)	0.1343(5)	0.040(4)
O8D	0.1887(6)	0.194(1)	0.2767(3)	0.039(3)

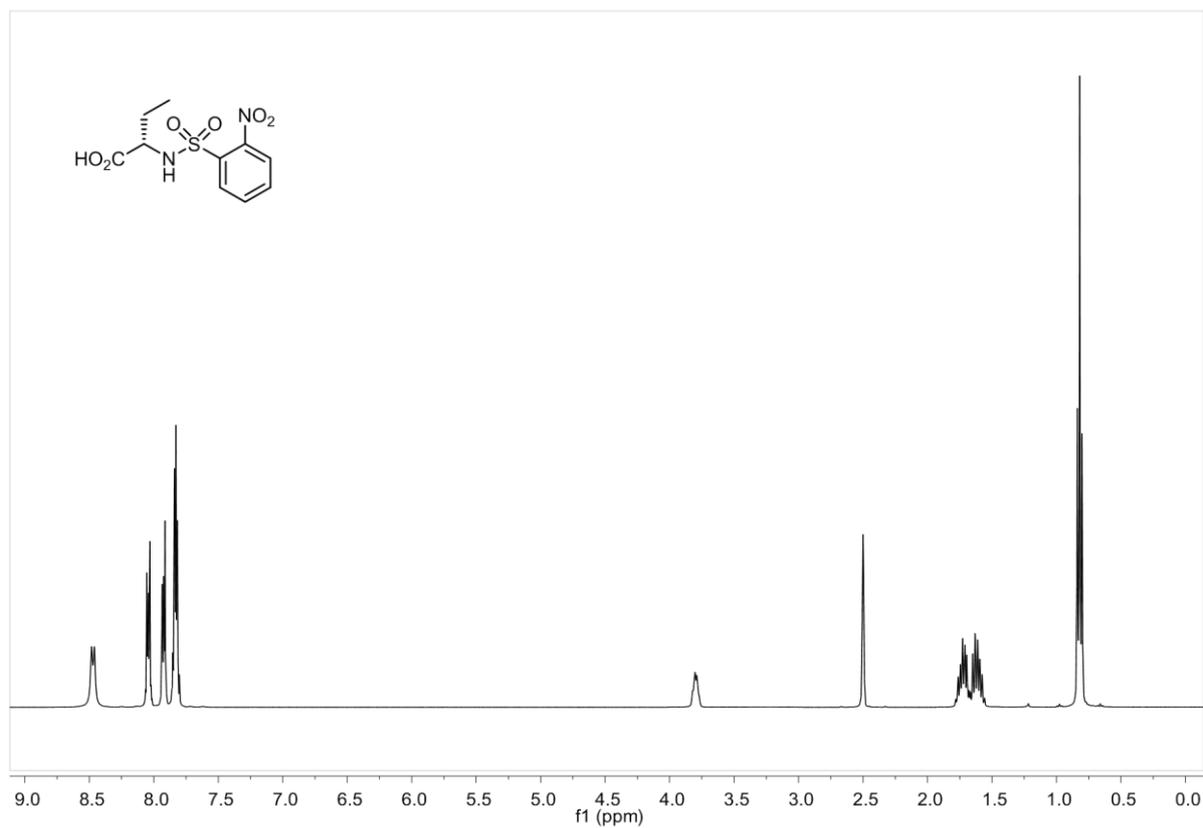
Atom	anisotrope Auslenkungsparameter					
	U <sub>11</sub> U <sub>23</sub>	U <sub>22</sub>	U <sub>33</sub>	U <sub>12</sub>	U <sub>13</sub>	
N1A	0.028(5)	0.041(5)	0.030(5)	-0.004(5)	0.005(4)	0.002(4)
C2A	0.023(5)	0.034(6)	0.032(6)	0.000(5)	0.004(5)	-0.002(5)
C3A	0.040(7)	0.040(6)	0.035(7)	-0.013(6)	0.010(6)	0.000(5)
C4A	0.033(6)	0.046(7)	0.061(9)	-0.002(6)	0.014(6)	-0.013(6)
C5A	0.022(6)	0.048(7)	0.061(8)	0.002(6)	-0.003(5)	-0.003(6)
C6A	0.039(7)	0.055(7)	0.022(6)	-0.008(7)	0.001(5)	-0.004(6)
C7A	0.045(7)	0.063(8)	0.032(7)	-0.012(6)	0.005(6)	-0.021(6)
O8A	0.035(5)	0.034(4)	0.035(5)	-0.002(4)	-0.002(3)	0.003(4)
N1B	0.034(5)	0.034(5)	0.022(5)	0.002(5)	0.000(4)	0.005(4)
C2B	0.019(5)	0.040(6)	0.018(5)	0.000(5)	-0.005(4)	-0.005(5)
C3B	0.021(5)	0.049(7)	0.034(7)	0.006(5)	0.010(4)	0.000(5)
C4B	0.024(5)	0.045(7)	0.049(8)	0.008(5)	-0.005(5)	0.006(6)
C5B	0.033(6)	0.053(7)	0.023(5)	0.005(6)	-0.007(4)	0.011(5)
C6B	0.029(6)	0.038(6)	0.030(6)	0.008(5)	0.011(5)	-0.008(5)
C7B	0.060(7)	0.039(6)	0.038(7)	0.002(6)	0.011(6)	0.017(5)
O8B	0.029(4)	0.078(6)	0.036(5)	0.003(5)	-0.009(4)	-0.003(5)
N1C	0.011(4)	0.052(5)	0.026(5)	-0.009(4)	0.002(4)	-0.001(4)
C2C	0.065(8)	0.034(5)	0.021(5)	0.011(6)	0.020(6)	0.012(4)
C3C	0.043(7)	0.038(6)	0.031(7)	0.006(6)	0.006(5)	0.002(5)
C4C	0.035(6)	0.075(8)	0.033(6)	-0.017(6)	-0.018(5)	-0.011(6)
C5C	0.027(6)	0.050(7)	0.042(7)	-0.004(6)	0.001(5)	0.020(6)
C6C	0.036(6)	0.063(7)	0.021(5)	0.010(6)	0.010(5)	0.007(5)
C7C	0.023(5)	0.12(1)	0.025(6)	-0.008(6)	-0.011(5)	0.006(6)
O8C	0.031(4)	0.044(4)	0.032(4)	-0.004(4)	0.013(3)	0.008(4)
N1D	0.038(5)	0.027(4)	0.027(5)	0.006(5)	0.003(4)	0.004(4)
C2D	0.025(5)	0.029(5)	0.036(6)	0.009(4)	-0.017(5)	-0.013(4)
C3D	0.037(7)	0.045(7)	0.029(6)	0.005(6)	-0.016(6)	-0.006(5)
C4D	0.022(5)	0.025(4)	0.062(8)	0.010(4)	-0.003(5)	0.008(5)
C5D	0.031(6)	0.041(6)	0.035(7)	0.005(6)	0.007(5)	-0.004(5)
C6D	0.037(6)	0.016(4)	0.028(5)	-0.004(4)	-0.003(5)	-0.002(4)
C7D	0.063(8)	0.025(5)	0.033(6)	0.006(5)	-0.006(6)	0.000(4)
O8D	0.023(4)	0.066(5)	0.029(4)	0.000(4)	0.003(3)	-0.007(4)

Endkoordinaten und isotrope Auslenkungsparameter der Wasserstoffatome( $\text{\AA}^2$ )

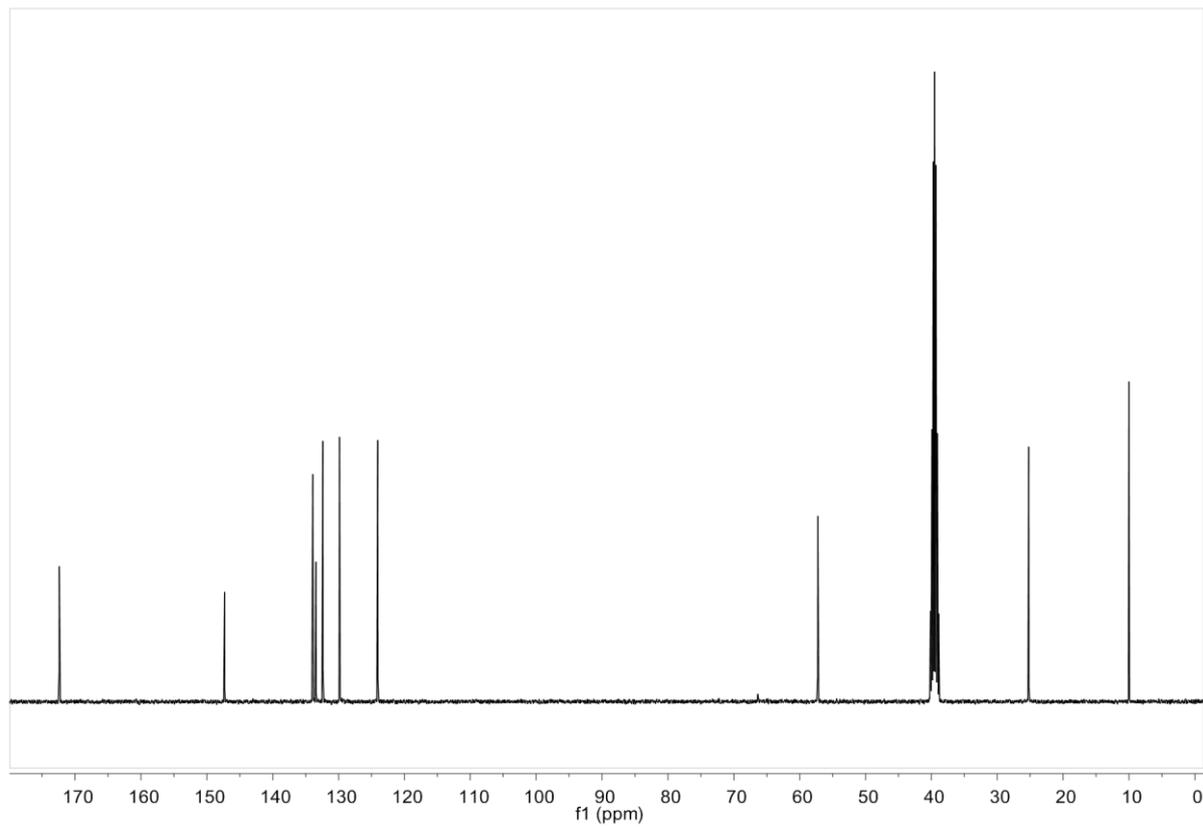
Atom	X	Y	Z	$U_{\text{iso}}$
H3A	0.10567	0.70135	-0.07555	0.046
H3B	0.13737	0.90282	-0.04696	0.046
H4A	0.25444	0.71240	-0.01211	0.056
H4B	0.18920	0.51580	-0.01845	0.056
H5A	0.16260	0.55941	0.06823	0.053
H5B	0.18231	0.79288	0.06488	0.053
H7A	-0.12490	0.71235	0.14288	0.071
H3C	0.39111	0.28342	0.57731	0.042
H3D	0.35990	0.08667	0.54596	0.042
H4C	0.24374	0.29769	0.51122	0.047
H4D	0.31517	0.48587	0.51709	0.047
H5C	0.32092	0.19333	0.43603	0.044
H5D	0.33509	0.42747	0.42912	0.044
H7B	0.62410	0.31592	0.35715	0.069
H3E	0.14948	0.66005	0.17666	0.045
H3F	0.10975	0.86653	0.19908	0.045
H4E	0.07030	0.48363	0.24016	0.057
H4F	-0.00311	0.67037	0.23960	0.057
H5E	0.06741	0.80460	0.31349	0.047
H5F	0.09220	0.57732	0.32608	0.047
H7C	0.37535	0.80275	0.39442	0.084
H3G	0.39235	0.13662	0.30078	0.044
H3H	0.35283	0.34393	0.32297	0.044
H4G	0.42966	0.51775	0.25856	0.043
H4H	0.50249	0.33038	0.25777	0.043
H5G	0.40346	0.42791	0.17337	0.043
H5H	0.42904	0.20022	0.18492	0.043
H7D	0.12362	0.19791	0.10670	0.061

## 8.2 Spektrenanhang

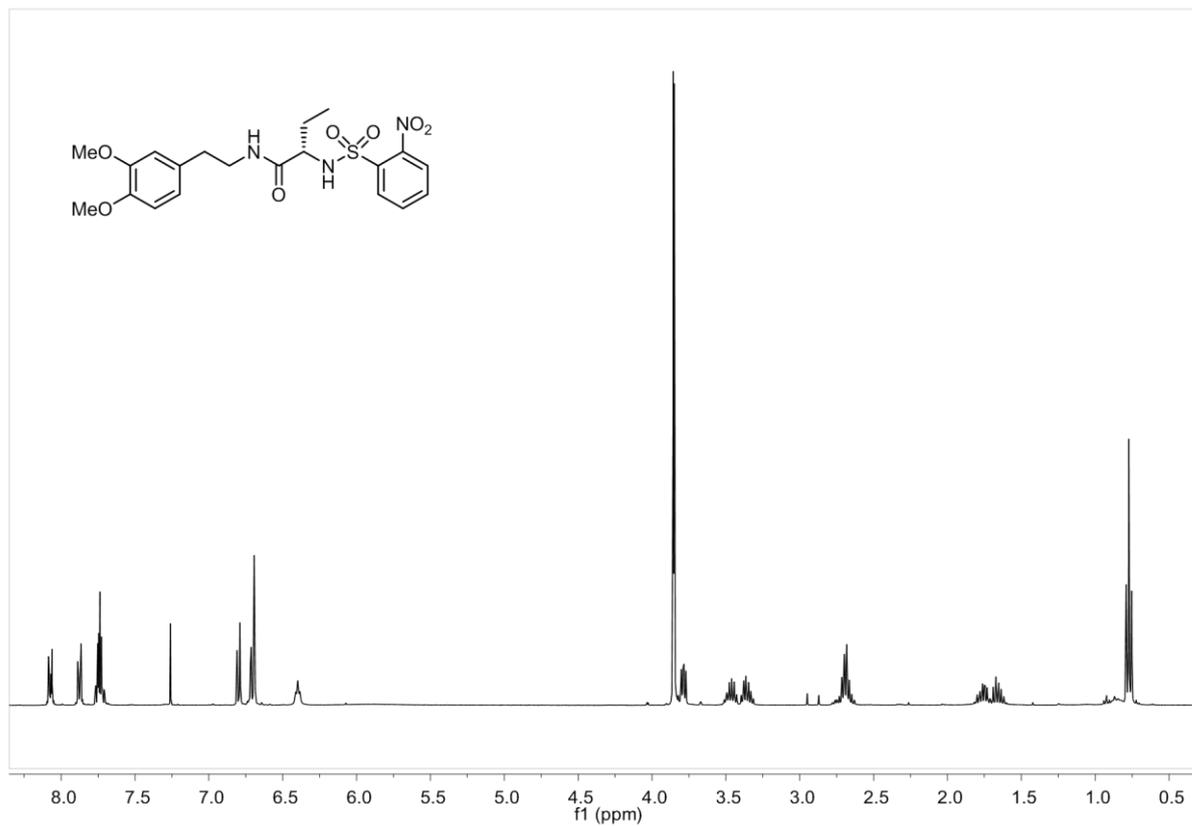
Im folgenden Spektrenanhang ist eine Auswahl an  $^1\text{H}$ -NMR-,  $^{13}\text{C}$ -NMR- und 2D-Spektren abgebildet.



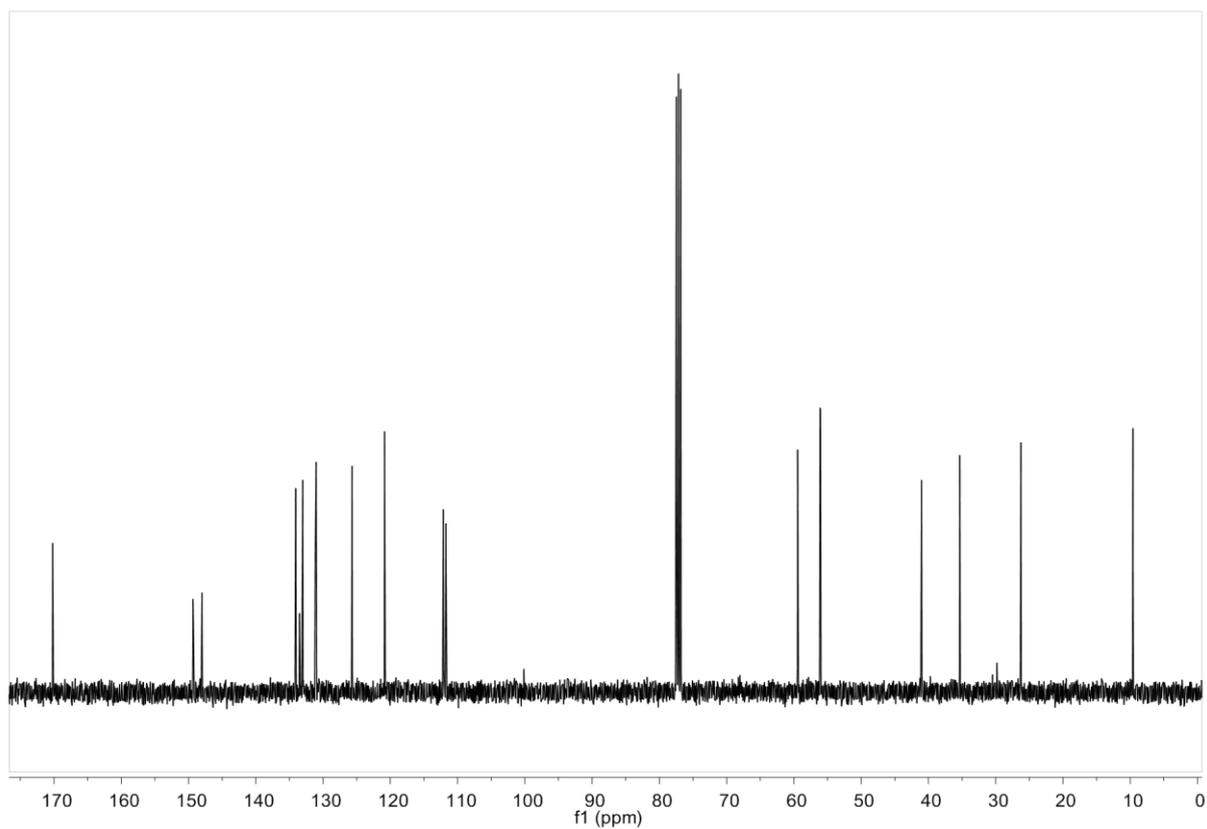
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ). 43



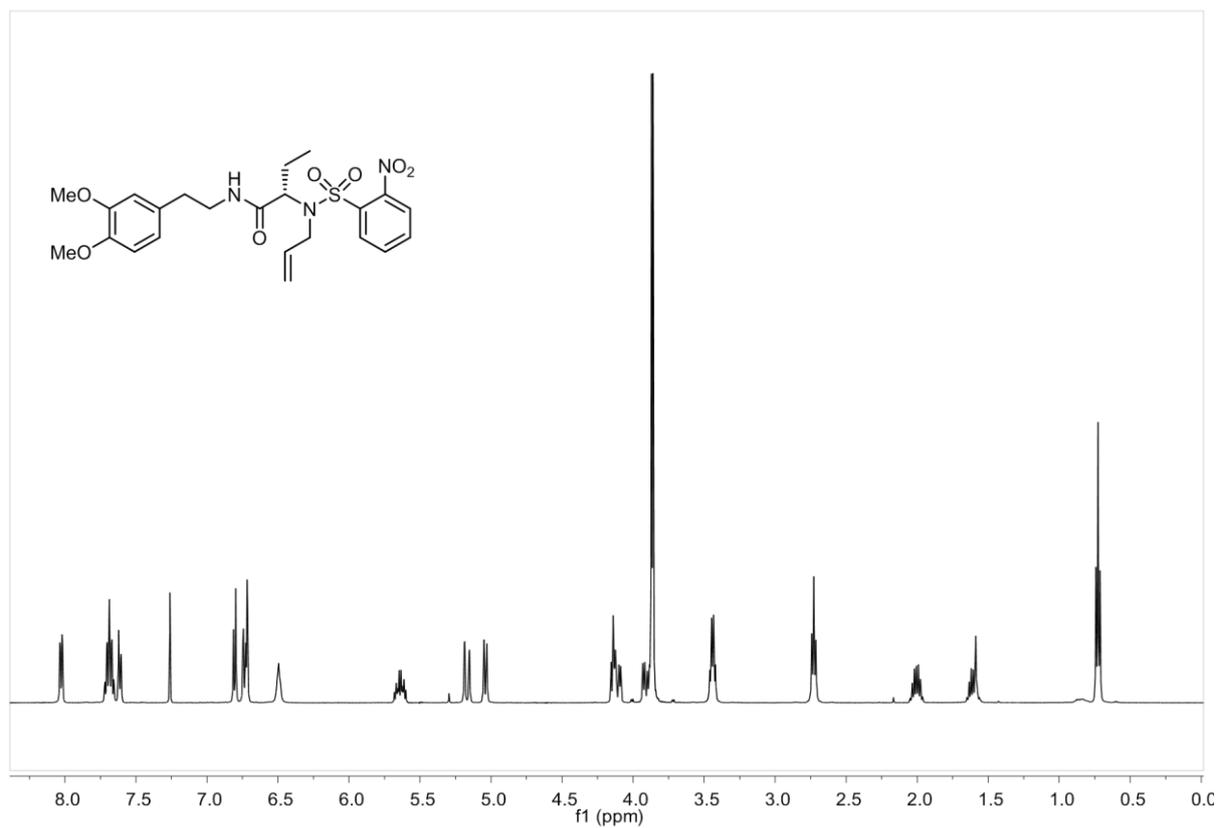
$^{13}\text{C-NMR}$  (100.6 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ). 43



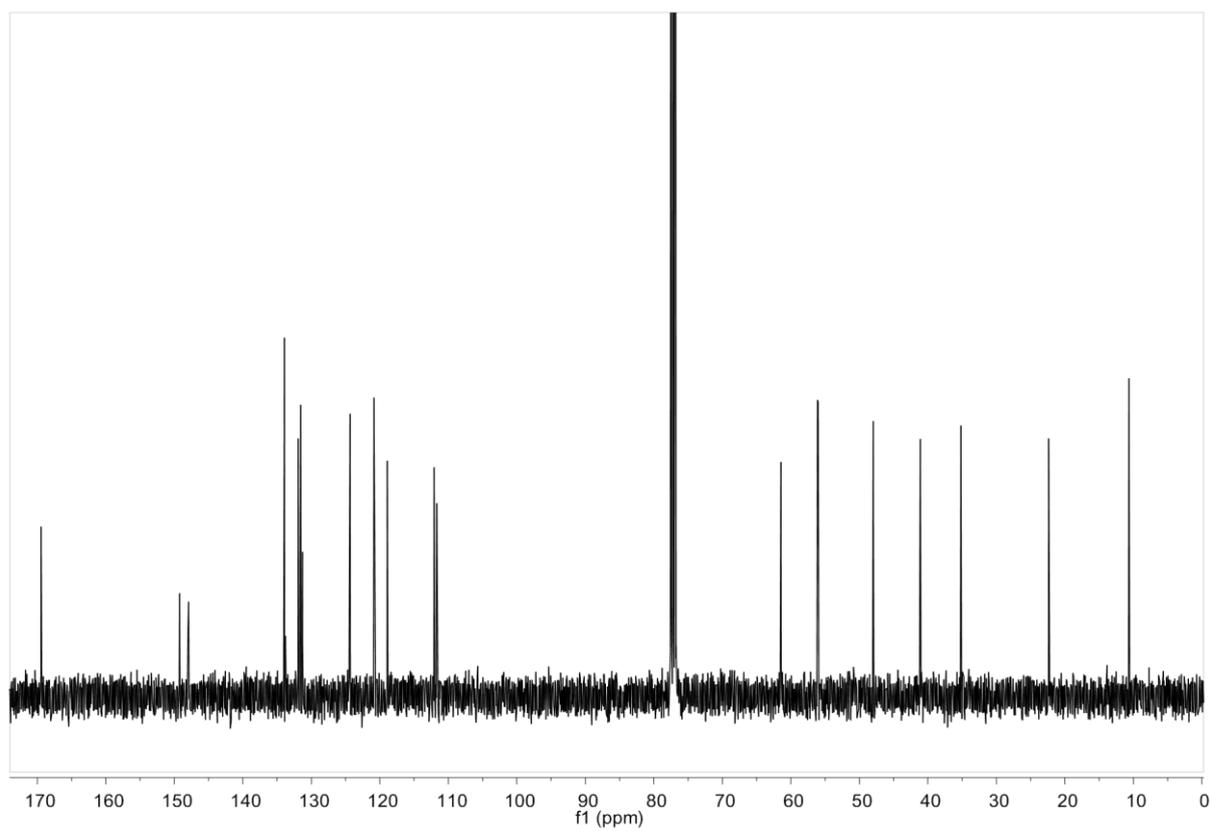
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ). 44



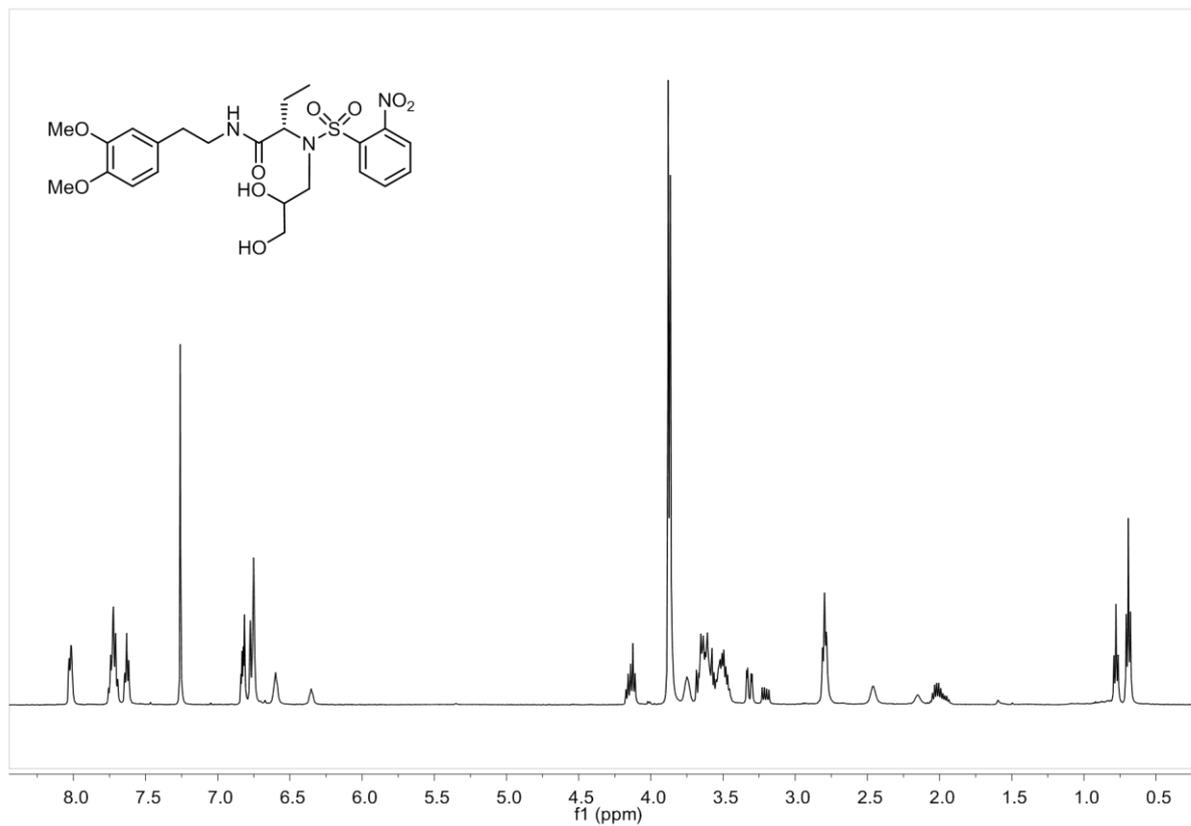
$^{13}\text{C-NMR}$  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ). 44



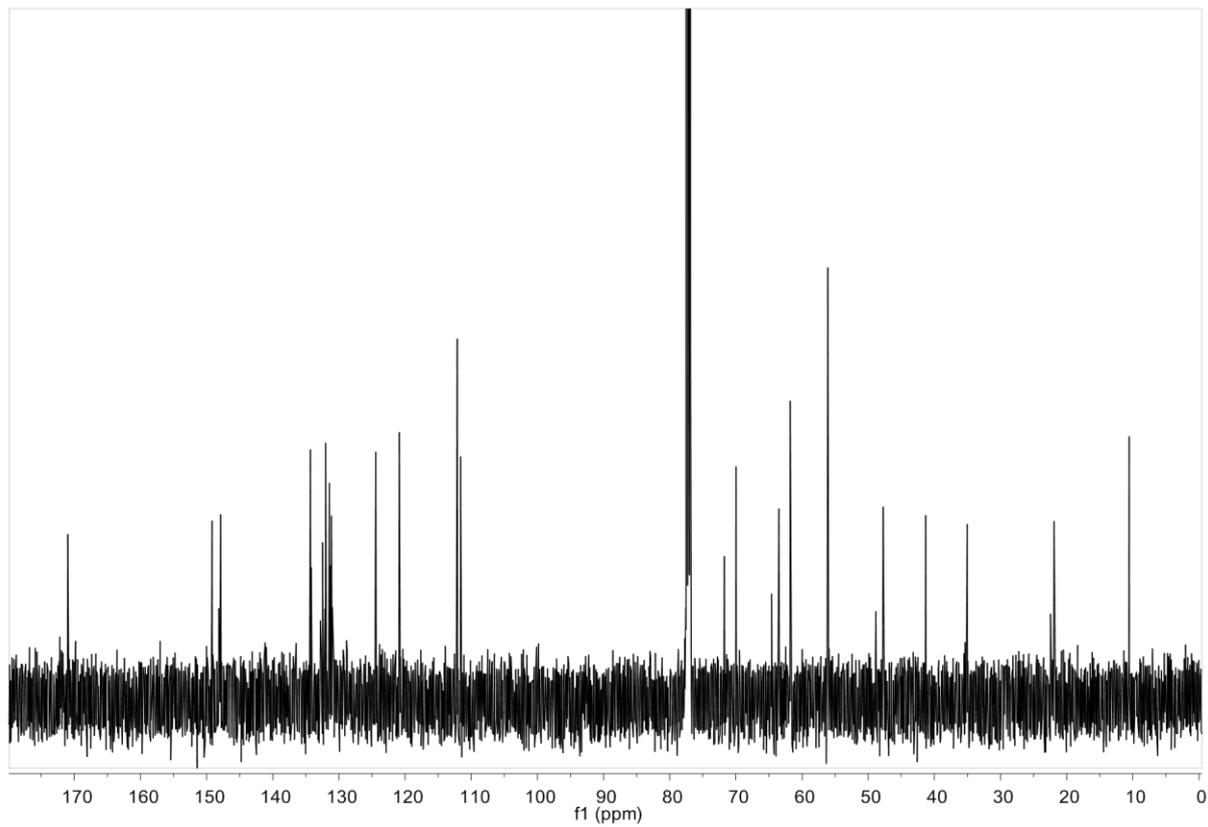
$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ). 45



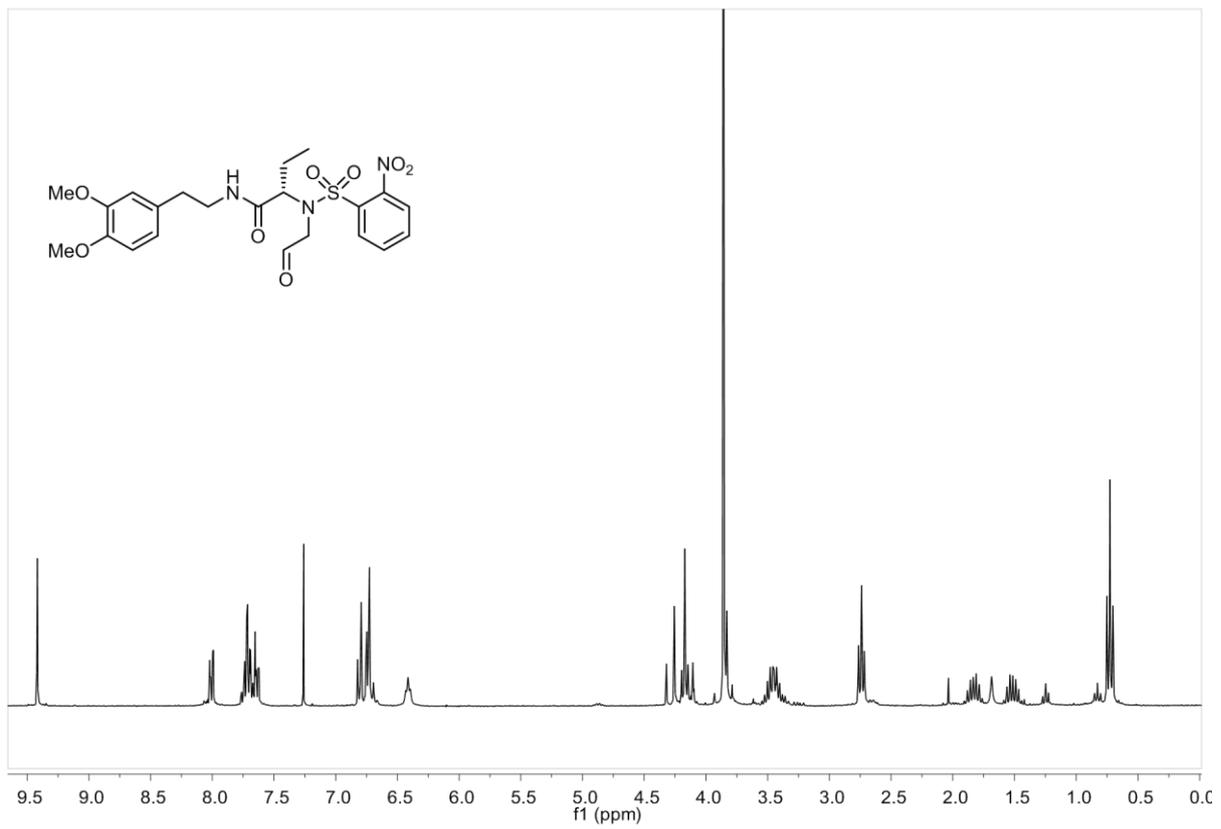
$^{13}\text{C-NMR}$  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ). 45



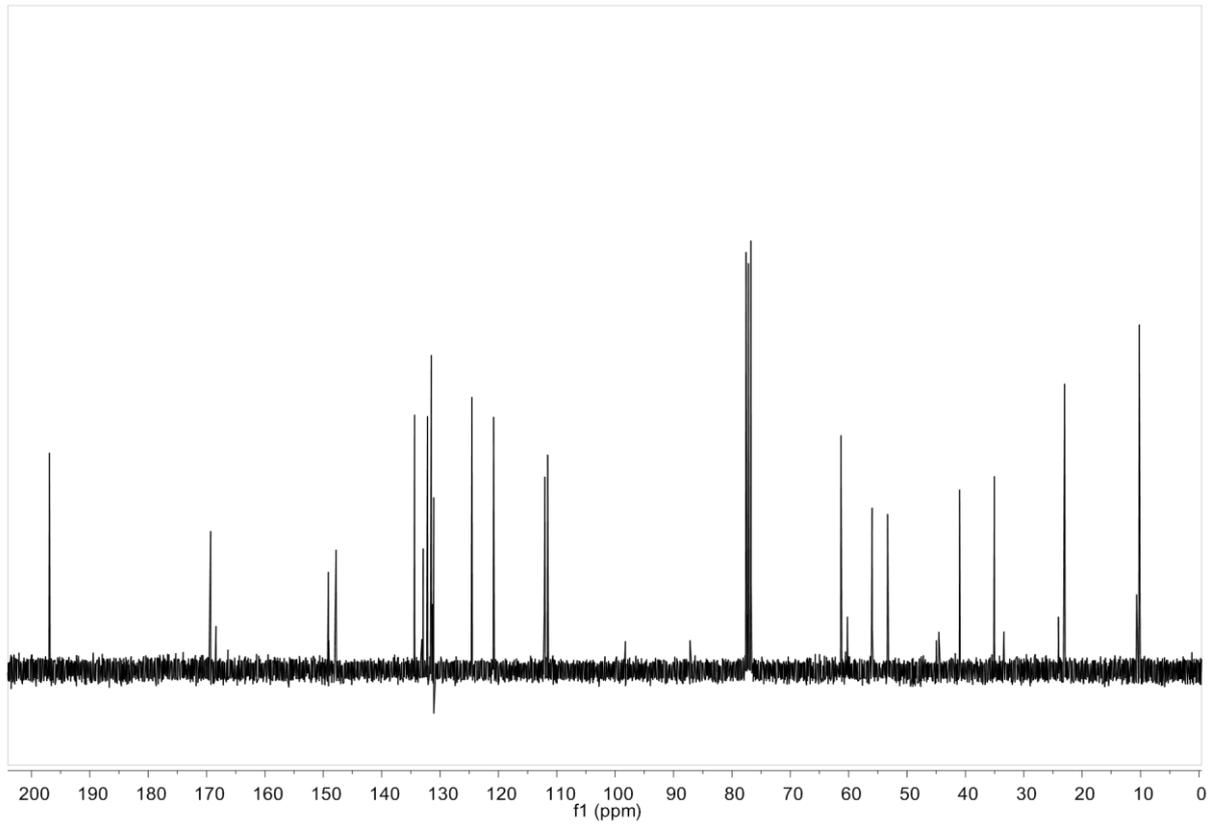
$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , liegt als Rotamerengemisch im Verhältnis 2:1 vor). **46**



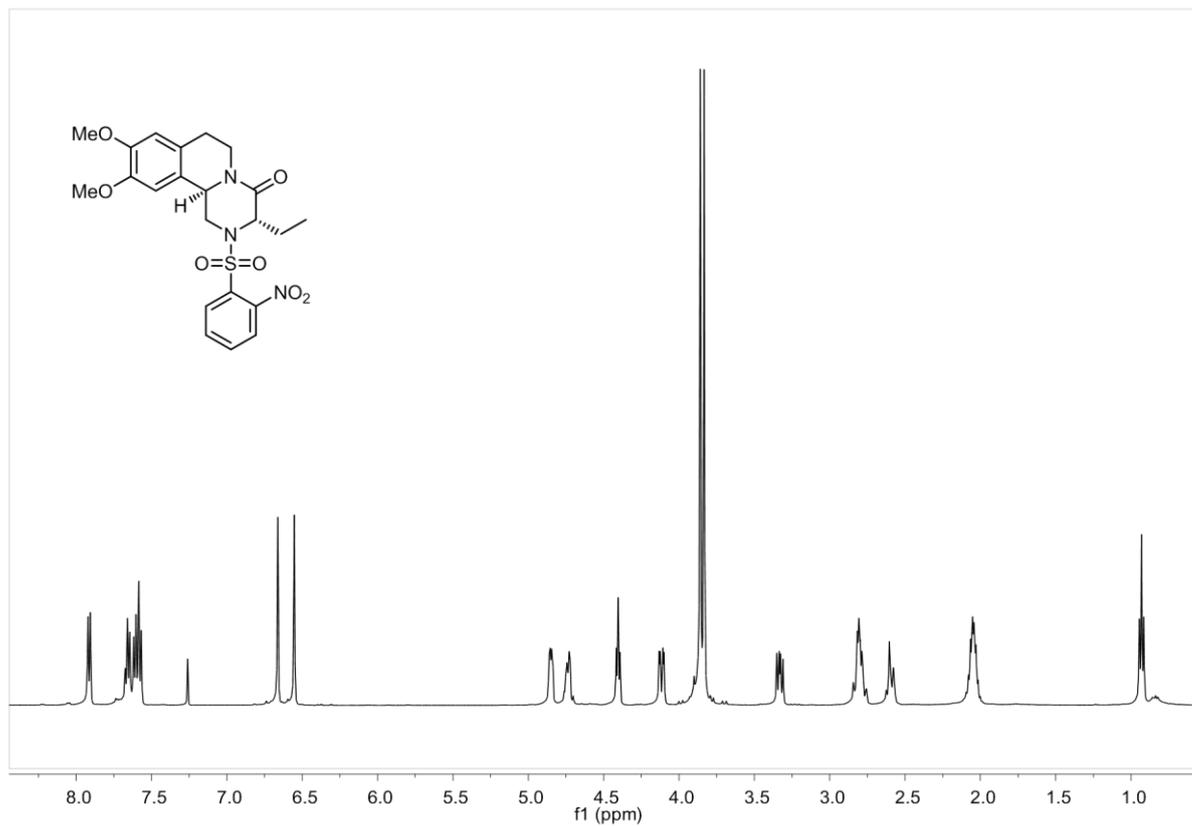
$^{13}\text{C-NMR}$  (125.8 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , liegt als Rotamerengemisch im Verhältnis 2:1 vor). **46**



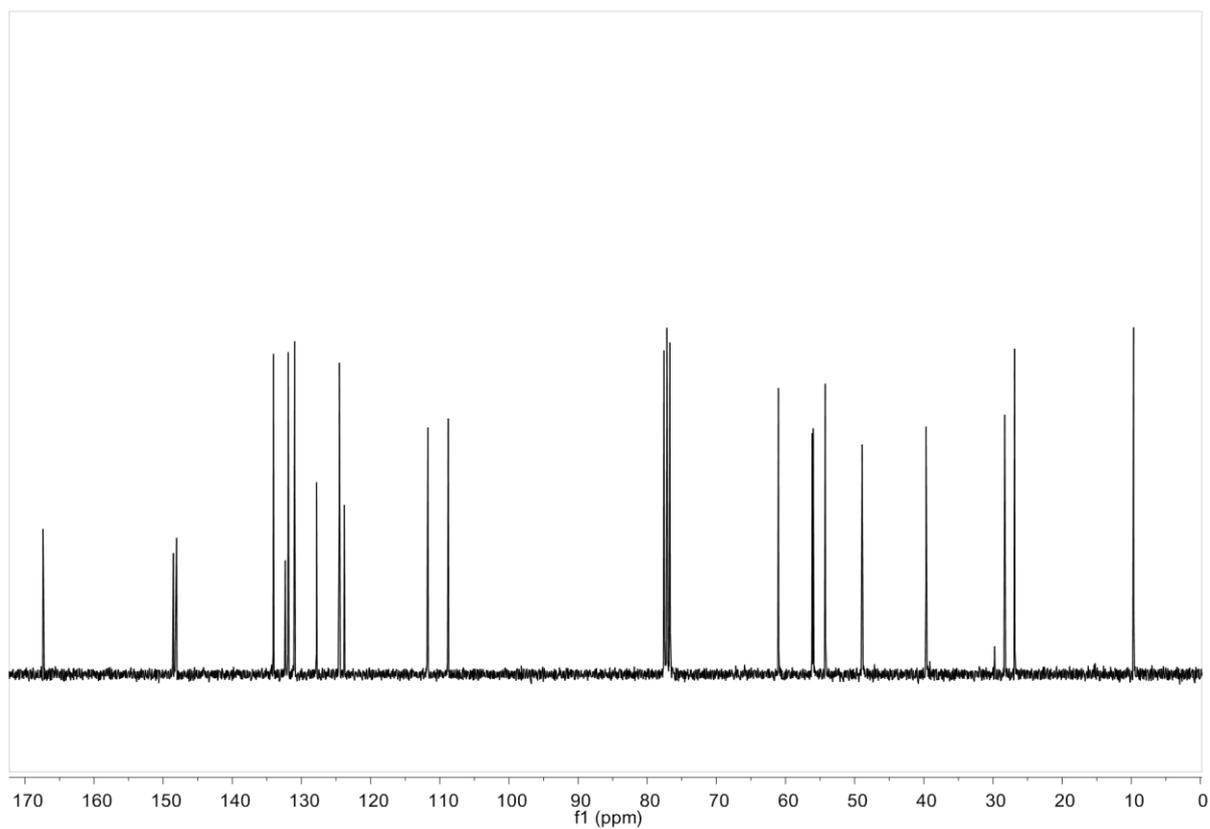
$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ). **47**



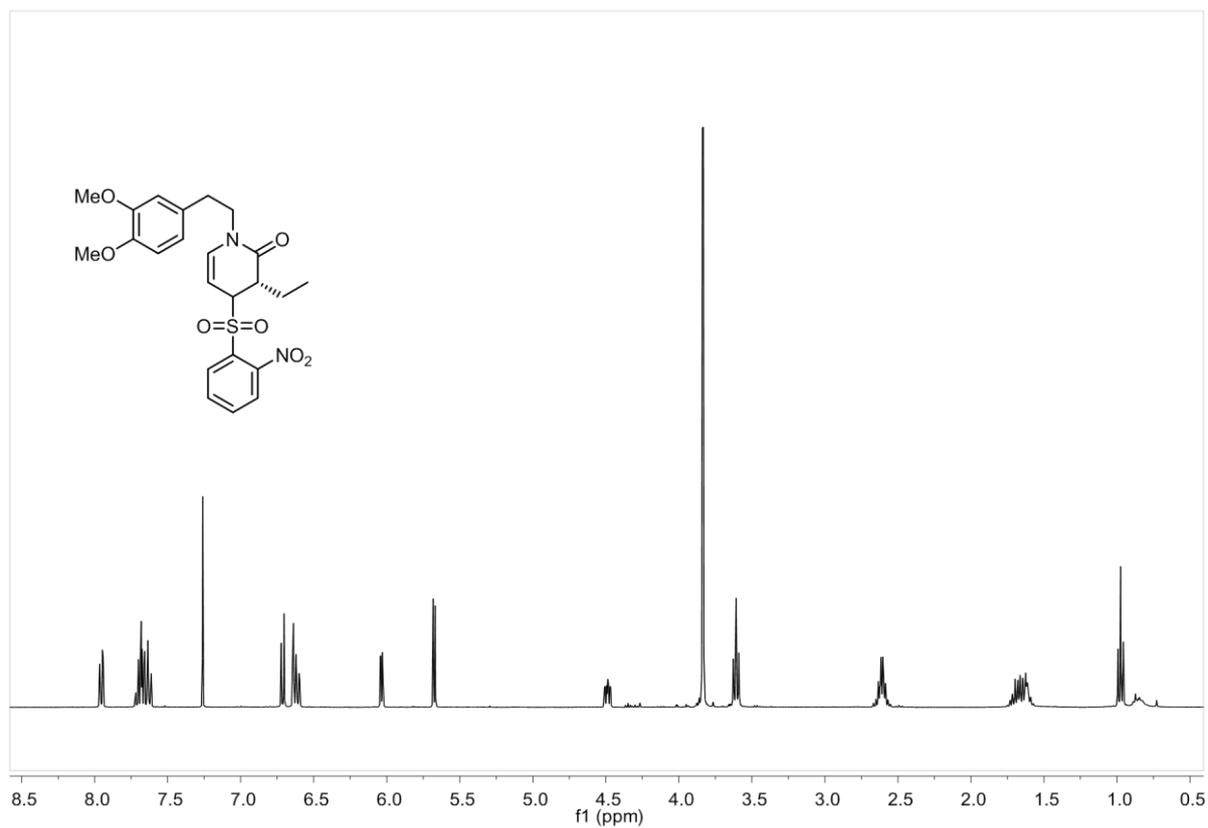
$^{13}\text{C-NMR}$  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , liegt teilweise cyclisiert vor). **47**



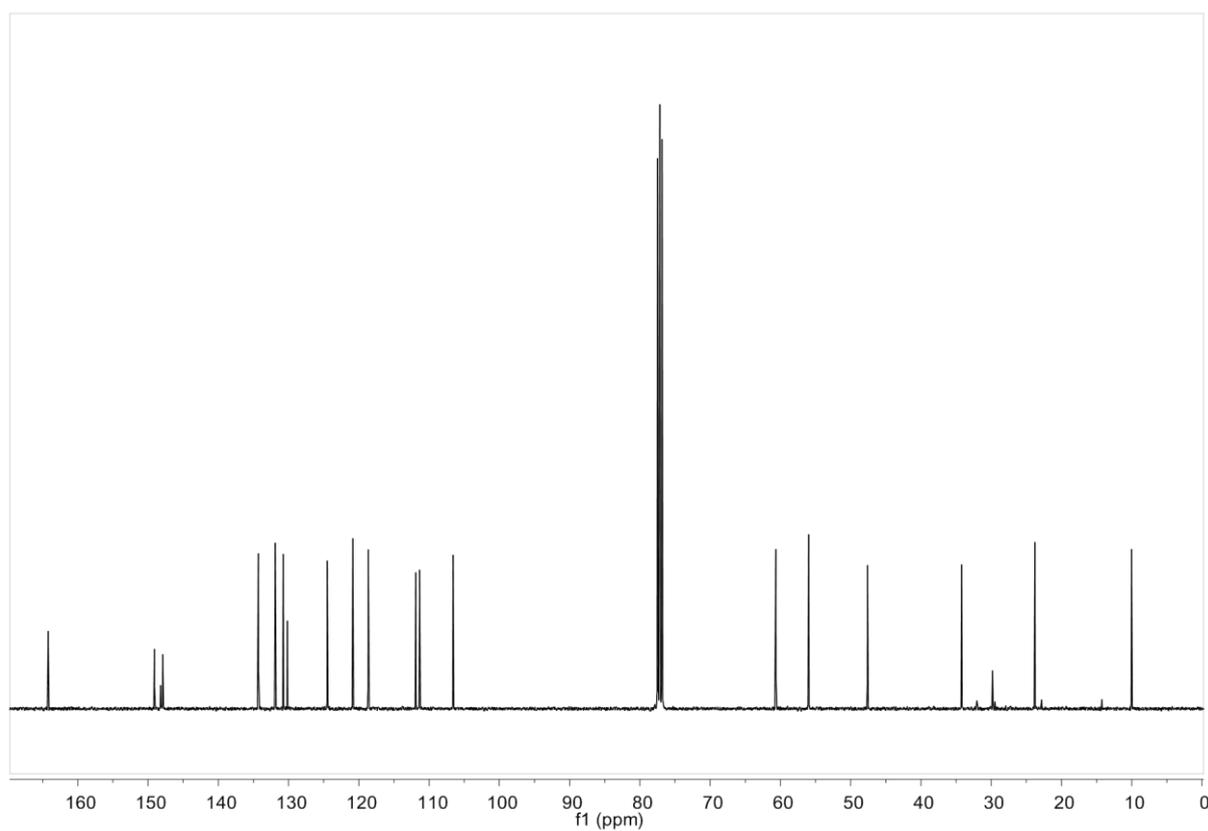
$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ). **48**



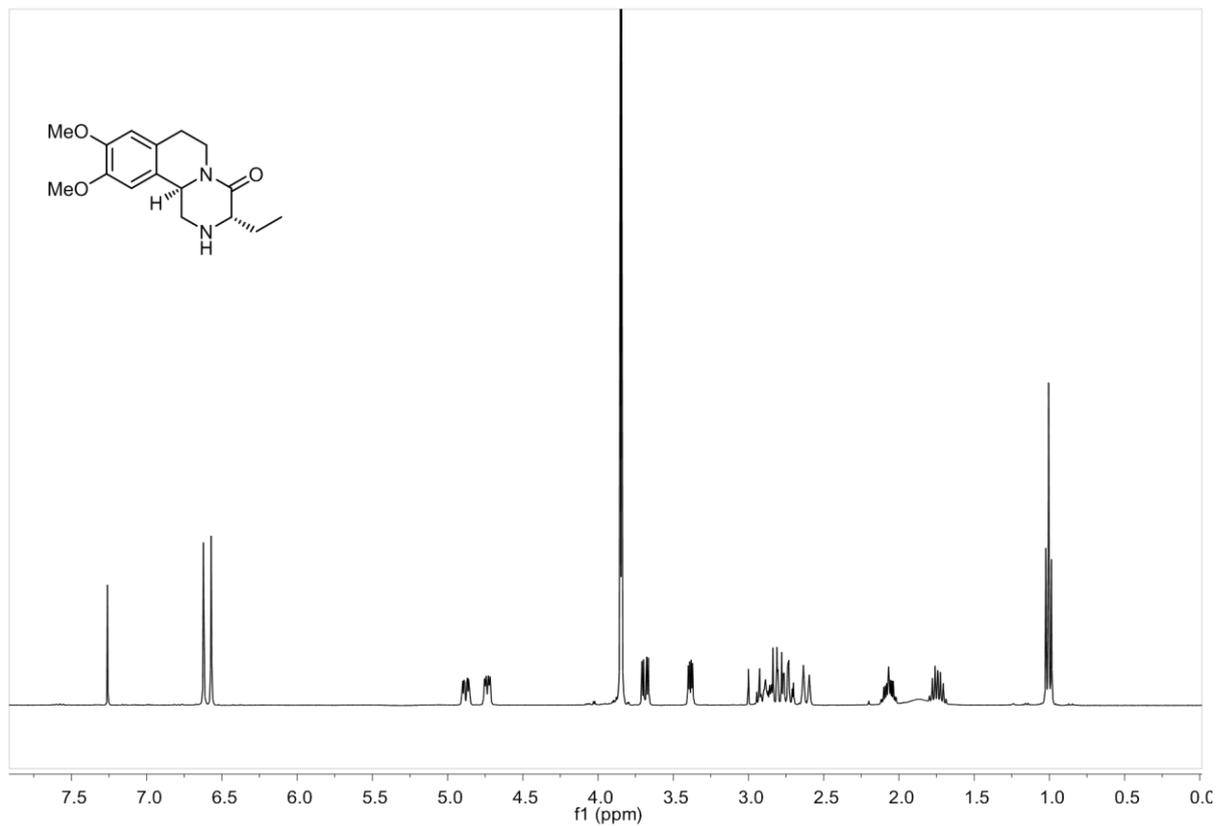
$^{13}\text{C-NMR}$  (Hauptprodukt, 100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ). **48**



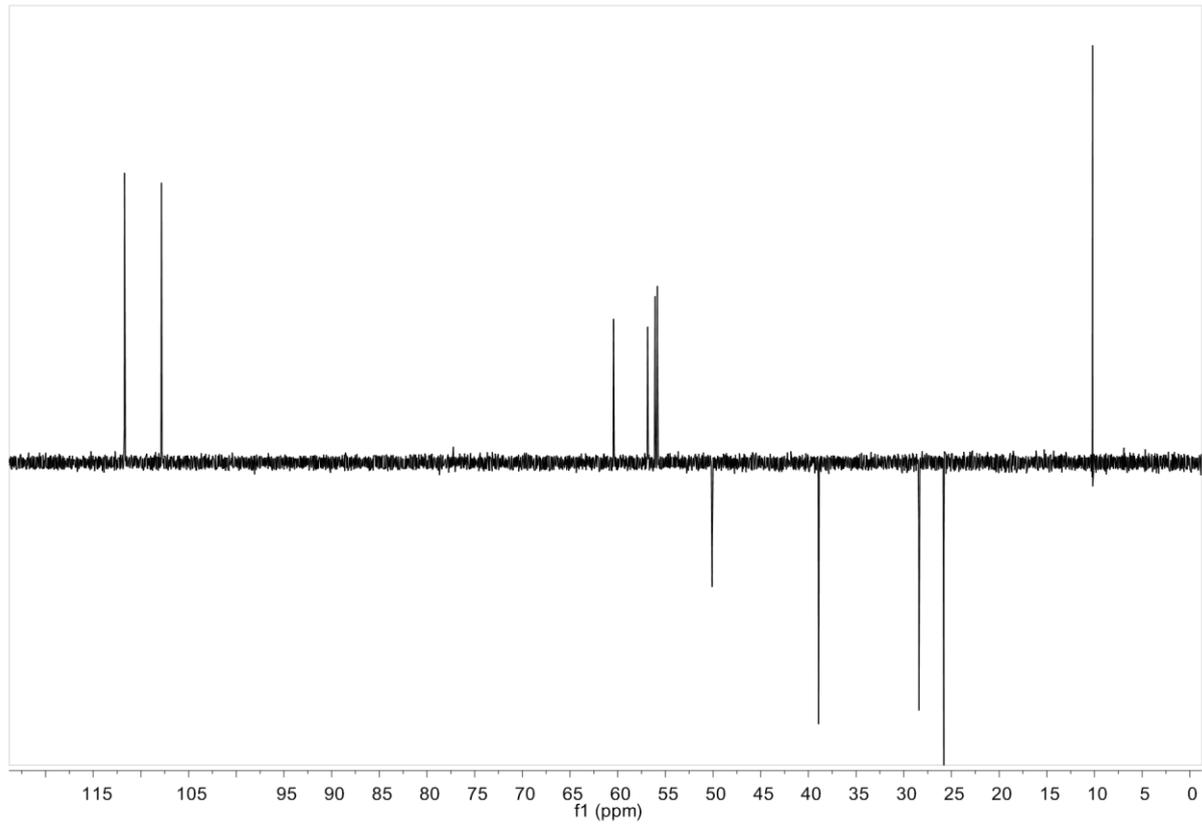
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ). 49



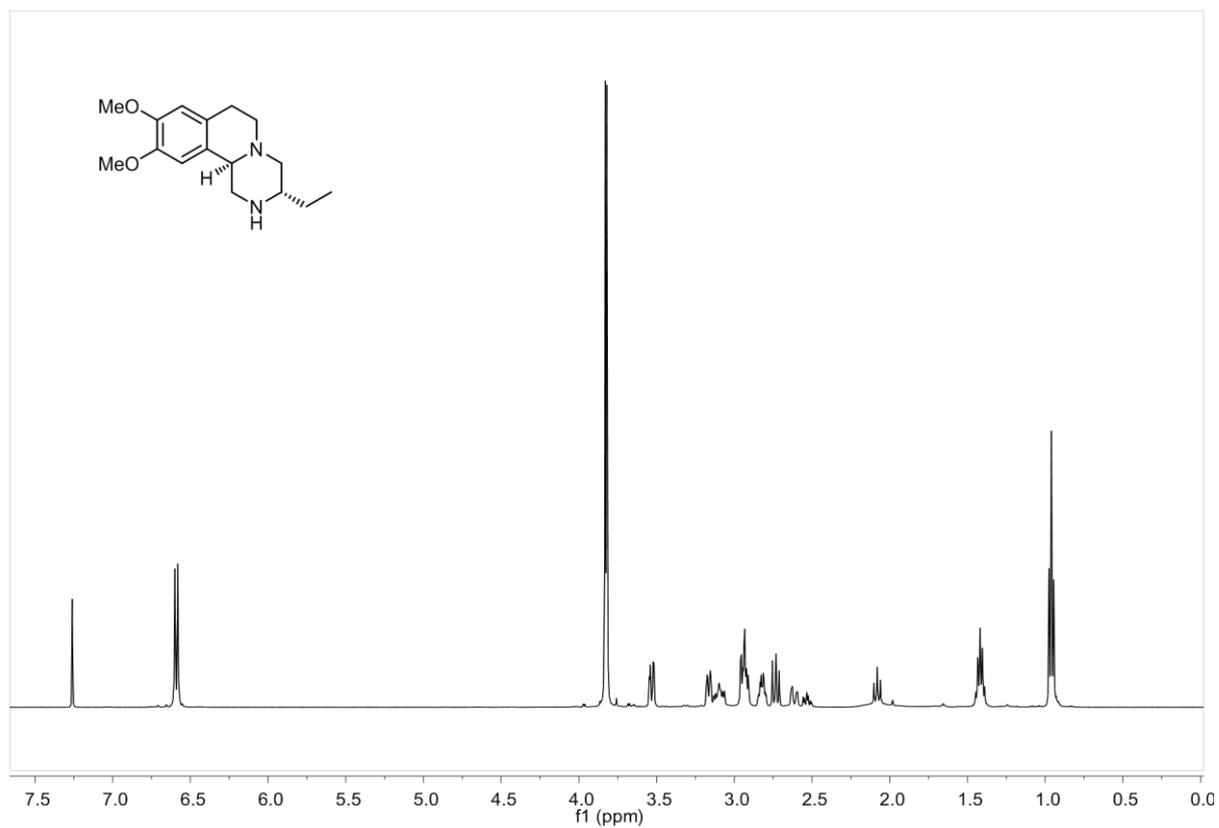
$^{13}\text{C-NMR}$  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ). 49



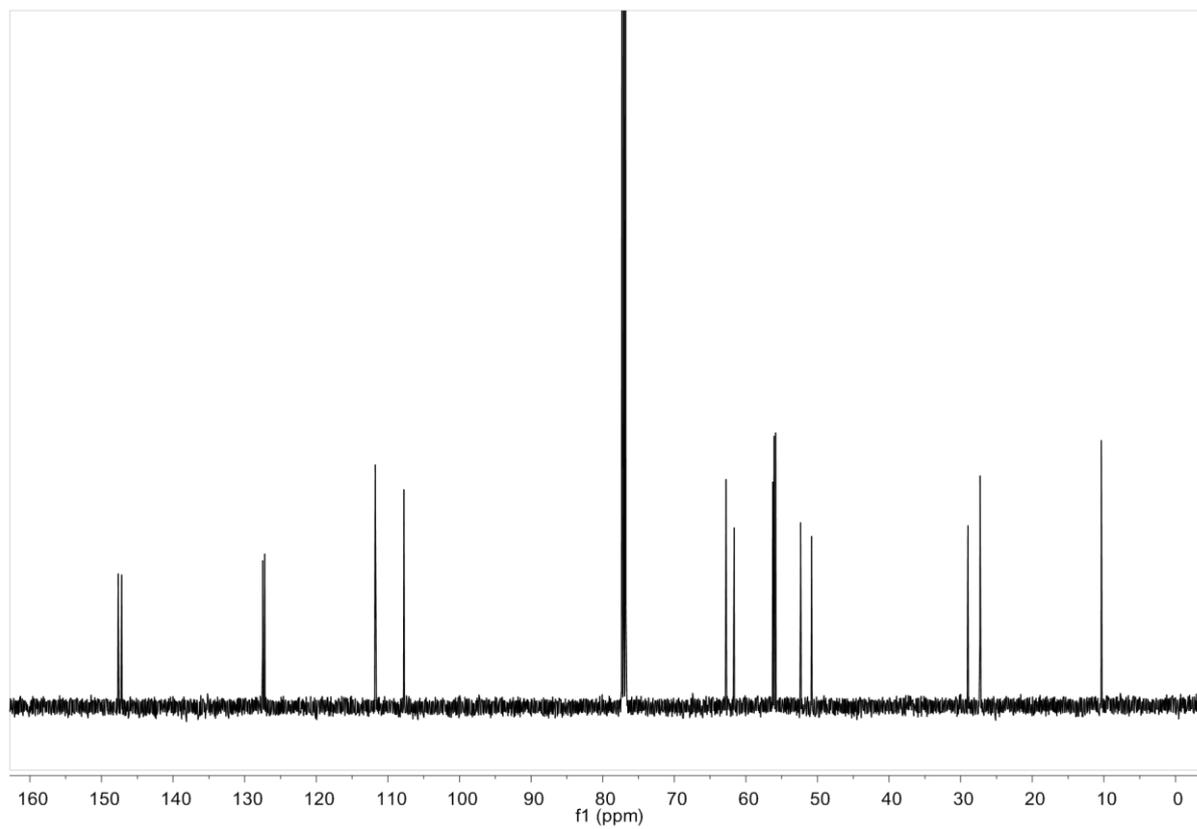
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ). **50**



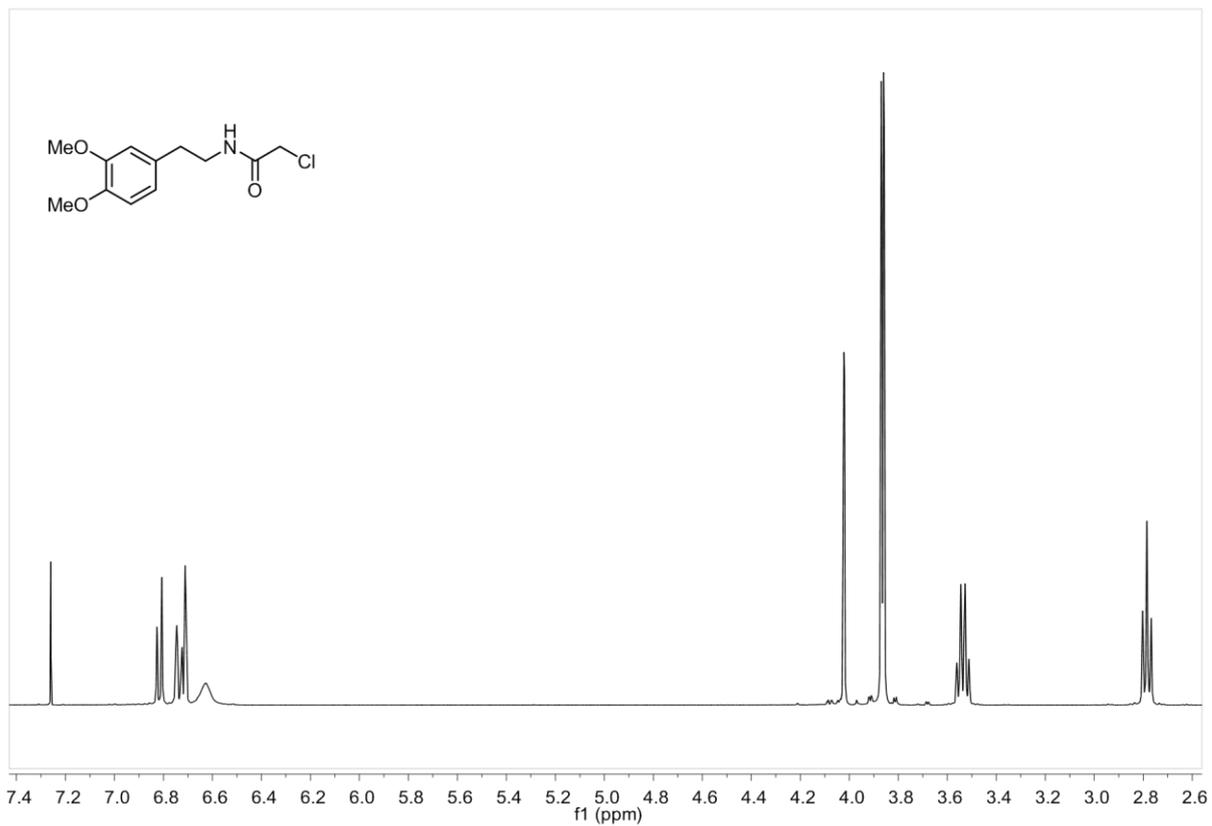
DEPT-135 (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ). **50**



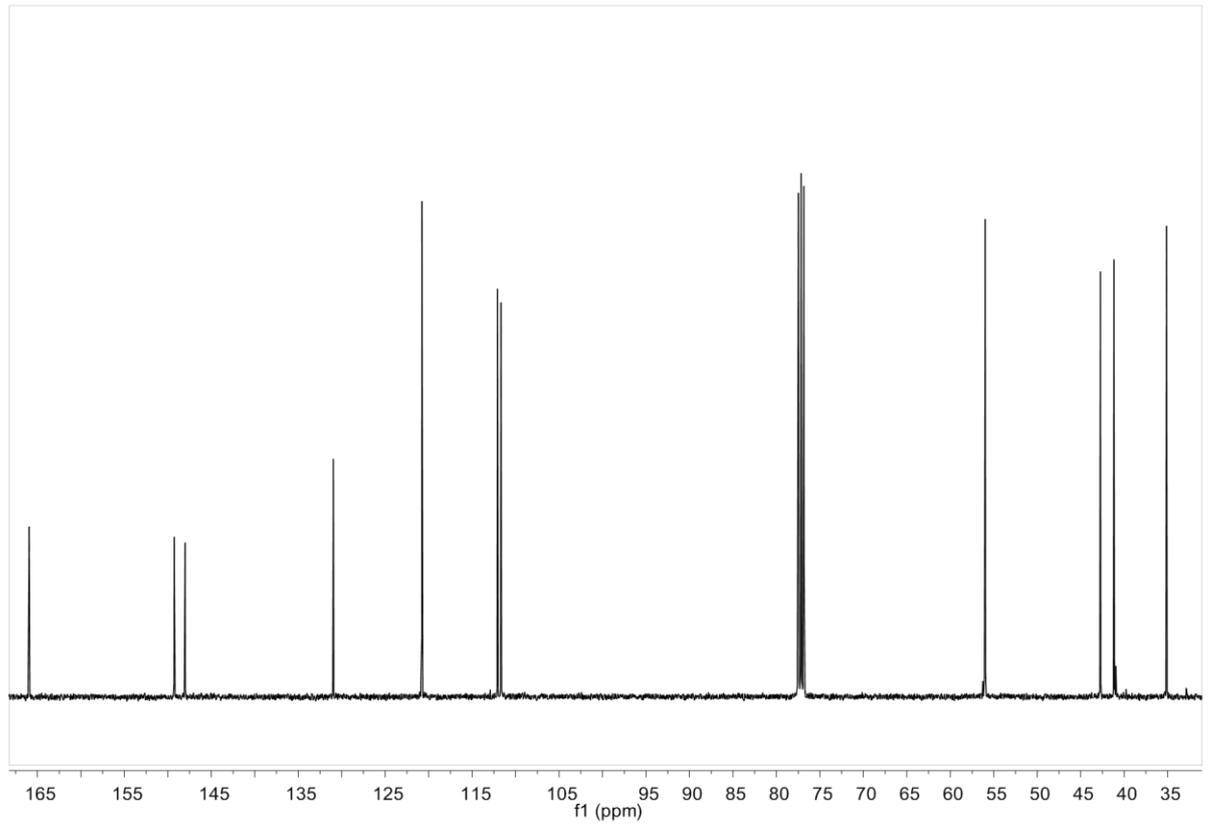
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ). **51**



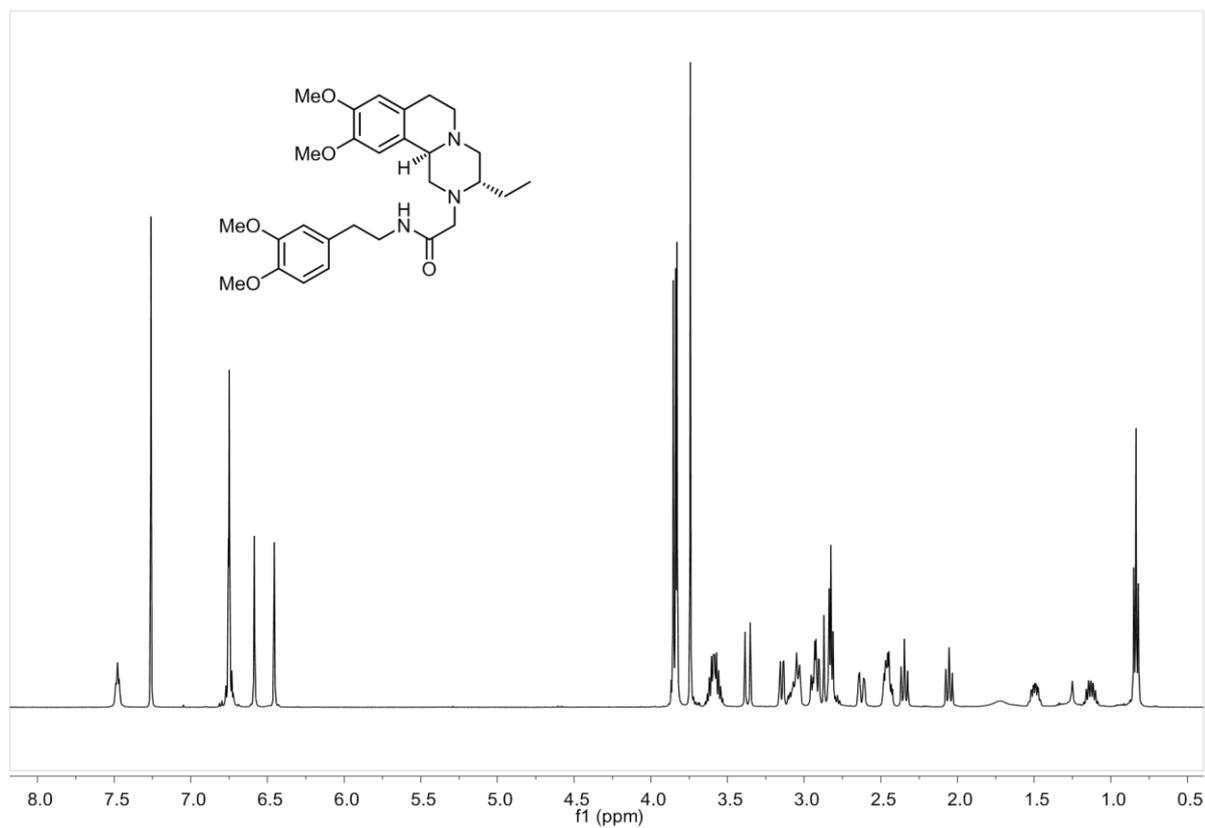
$^{13}\text{C-NMR}$  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ). **51**



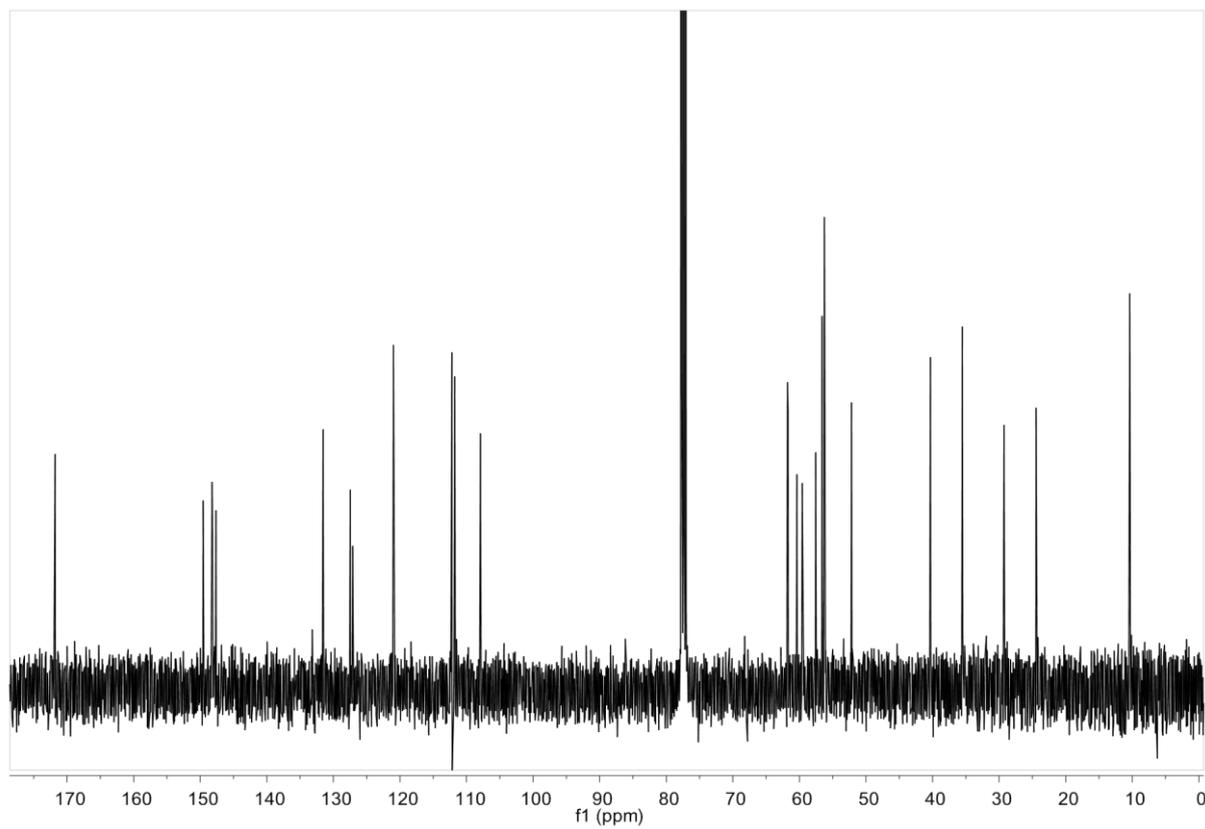
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ). **130**



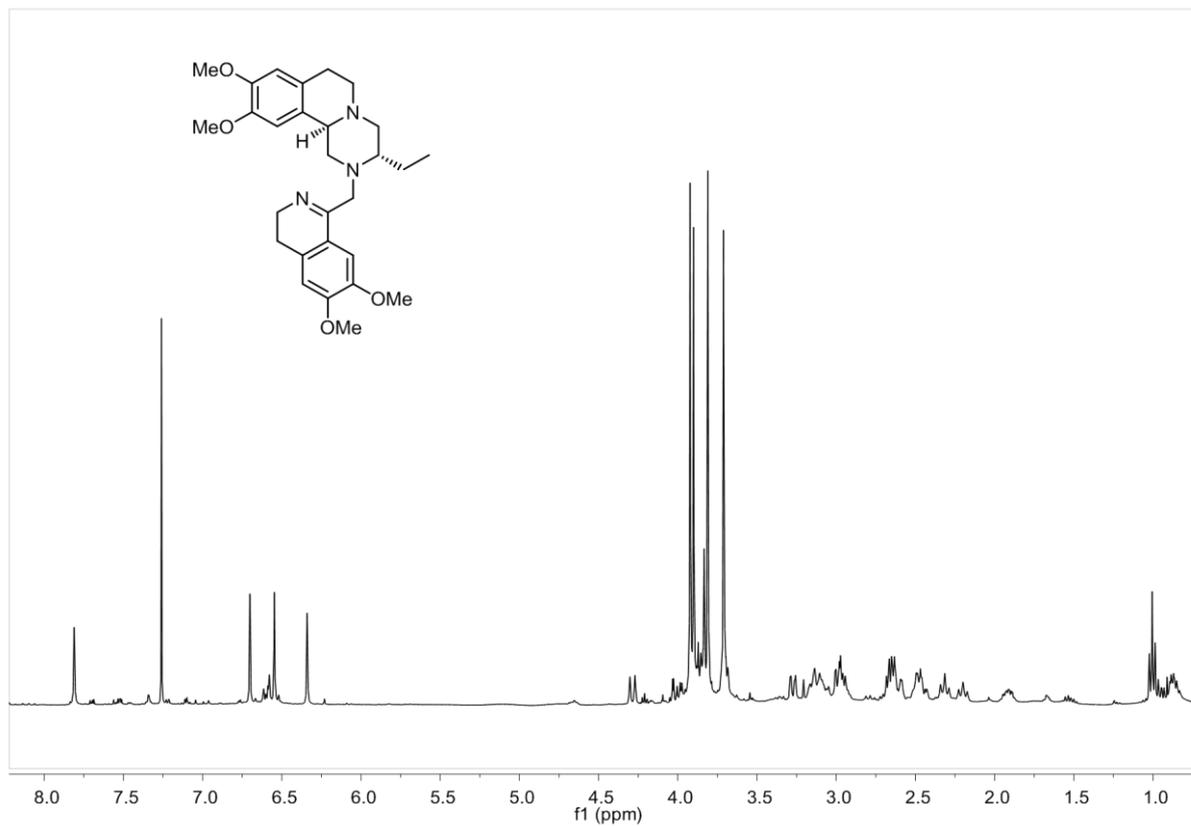
$^{13}\text{C-NMR}$  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ). **130**



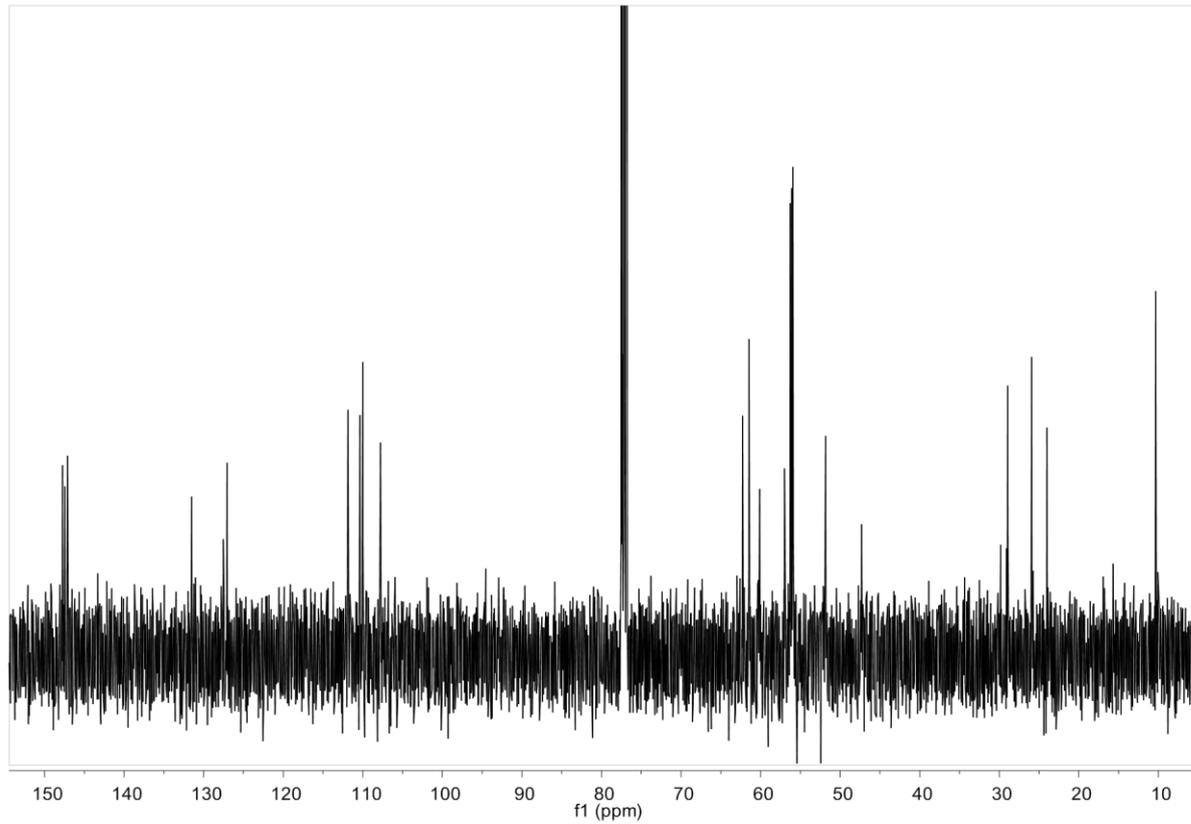
$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ). **131**



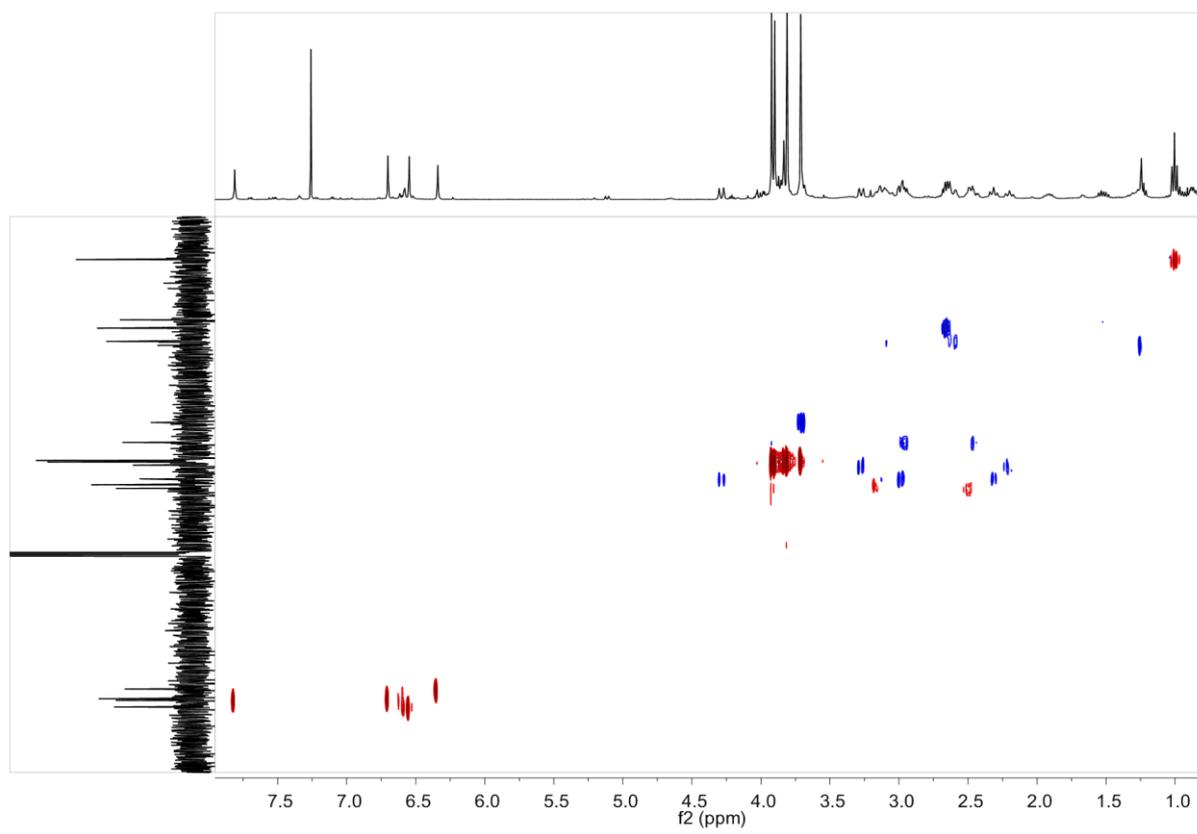
$^{13}\text{C-NMR}$  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ). **131**



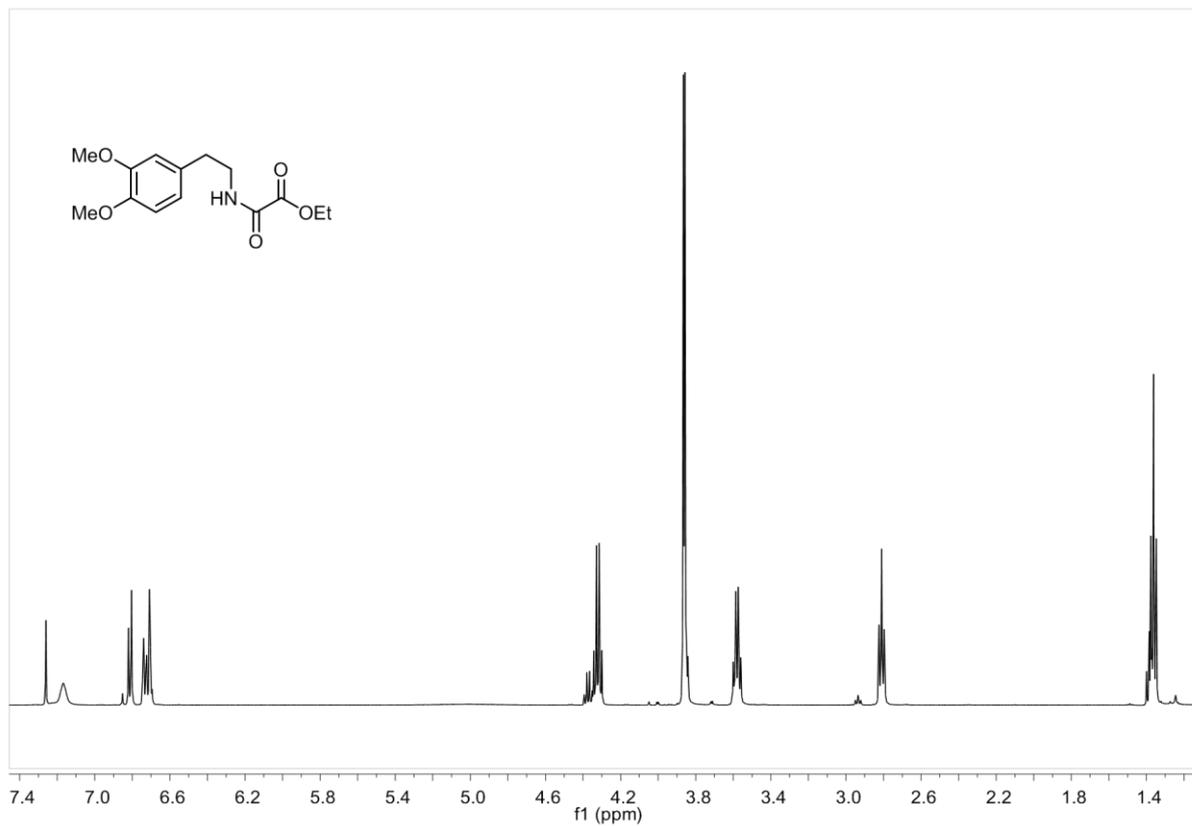
$^1\text{H-NMR}$ , (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ). **132**



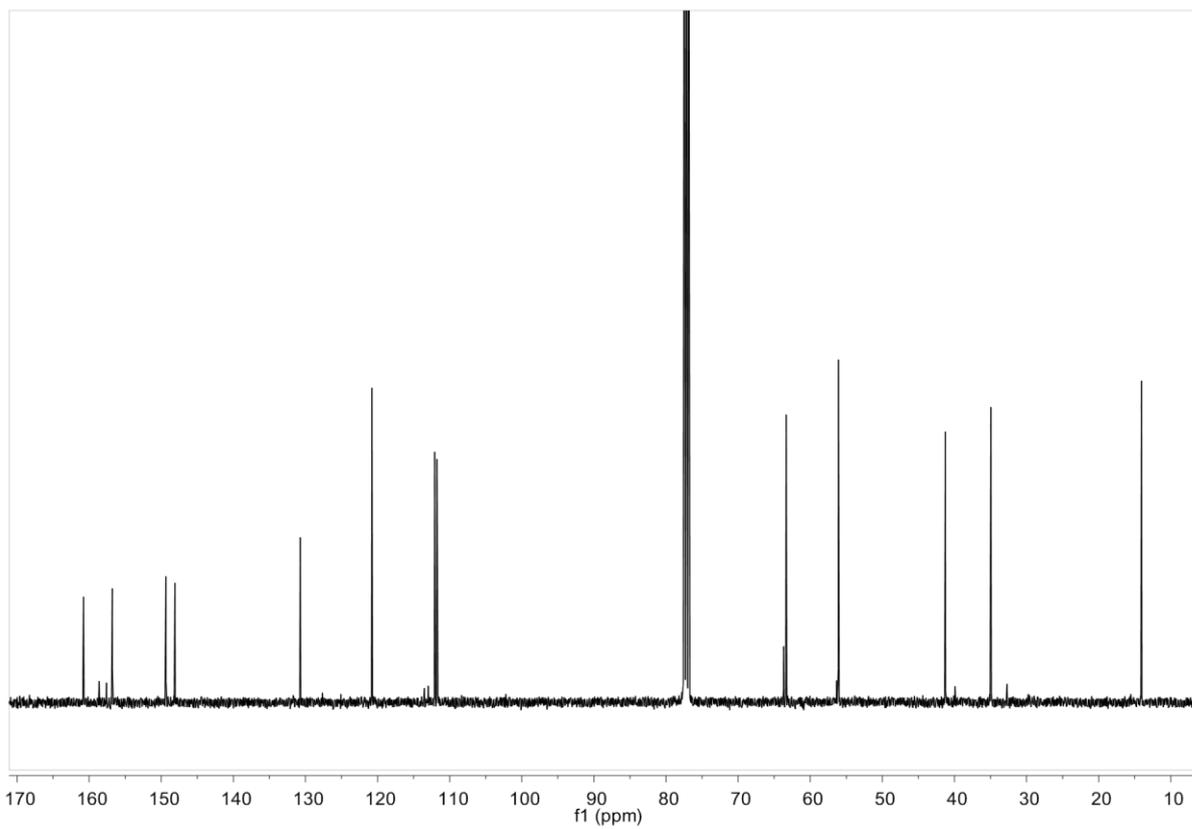
$^{13}\text{C-NMR}$ , (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ). **132**



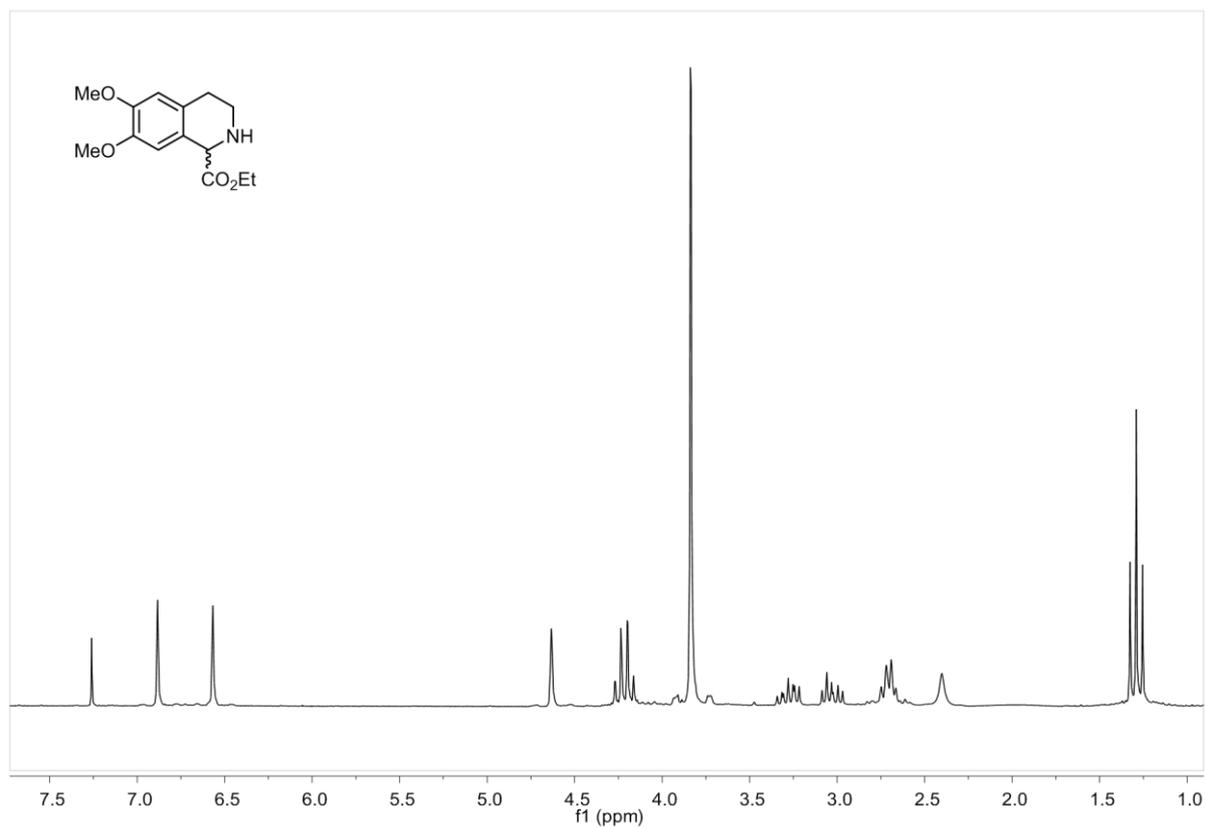
**HSQC (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ). 132**



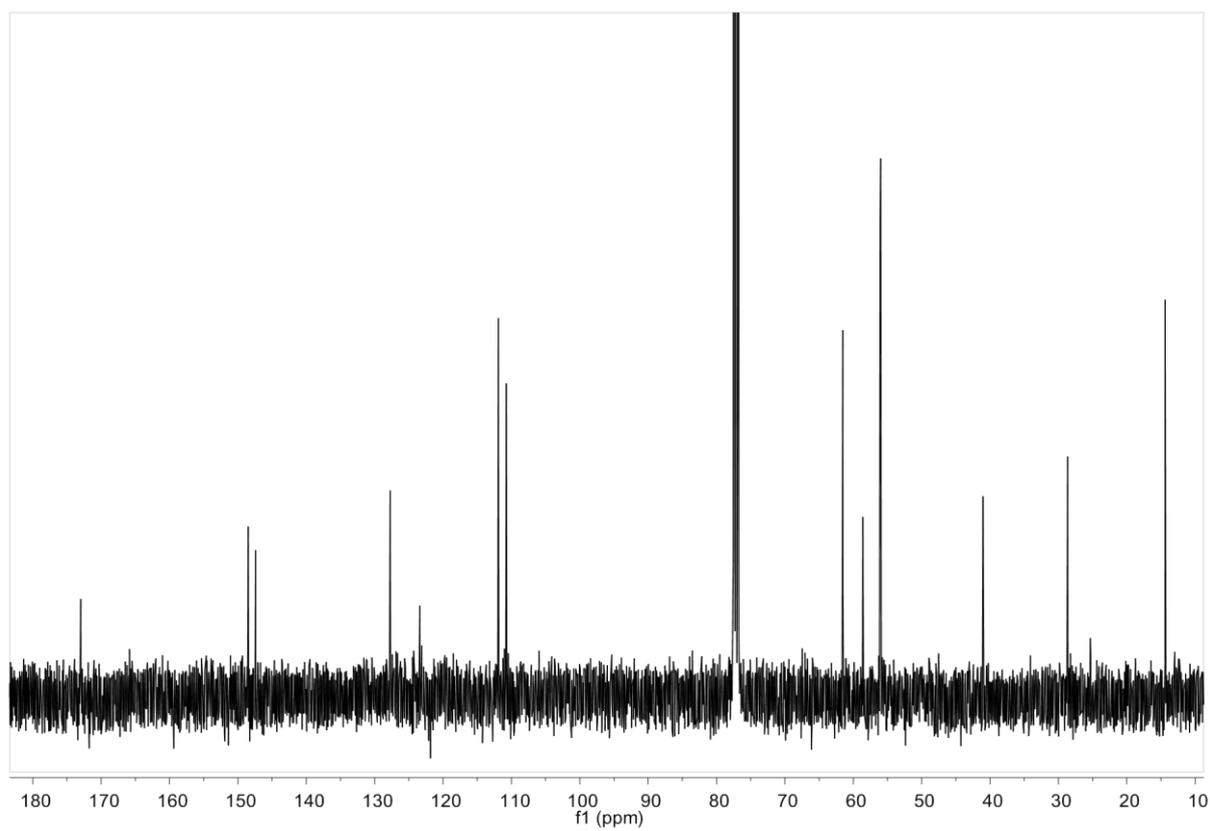
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ). **111**



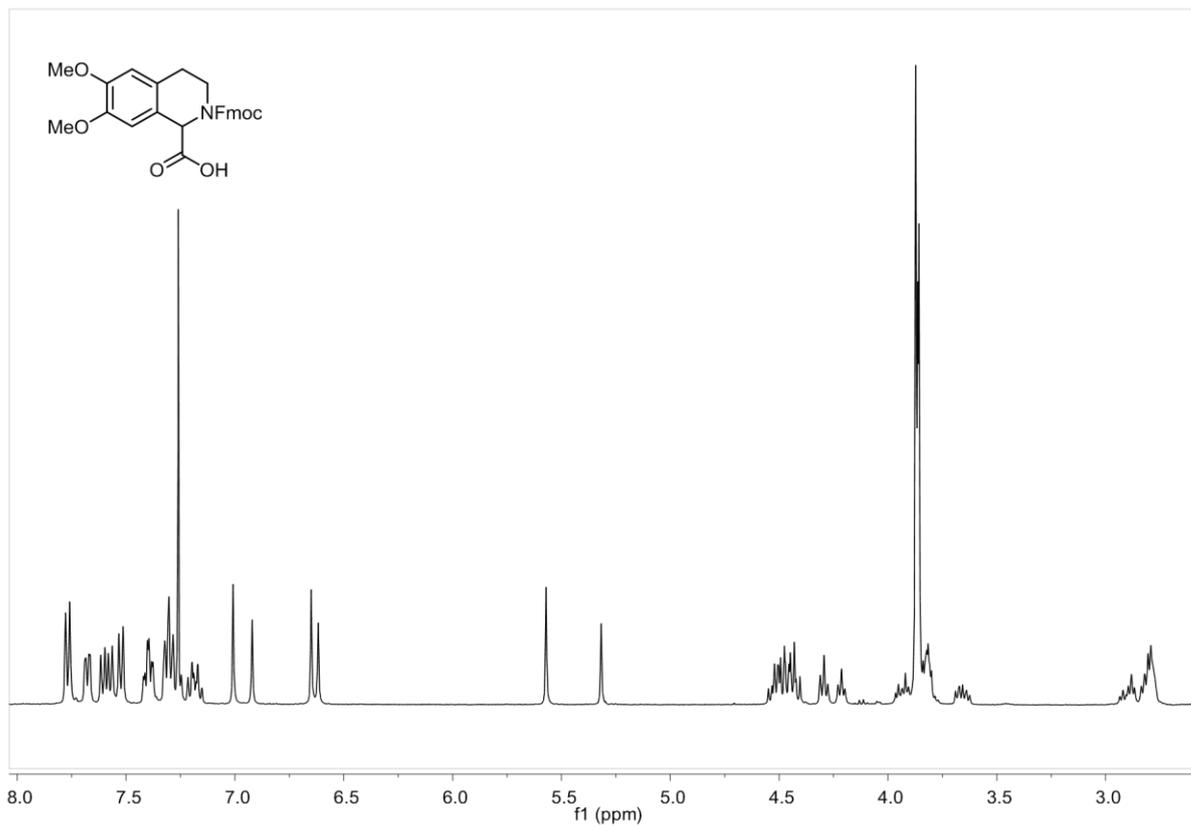
$^{13}\text{C-NMR}$  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ). **111**



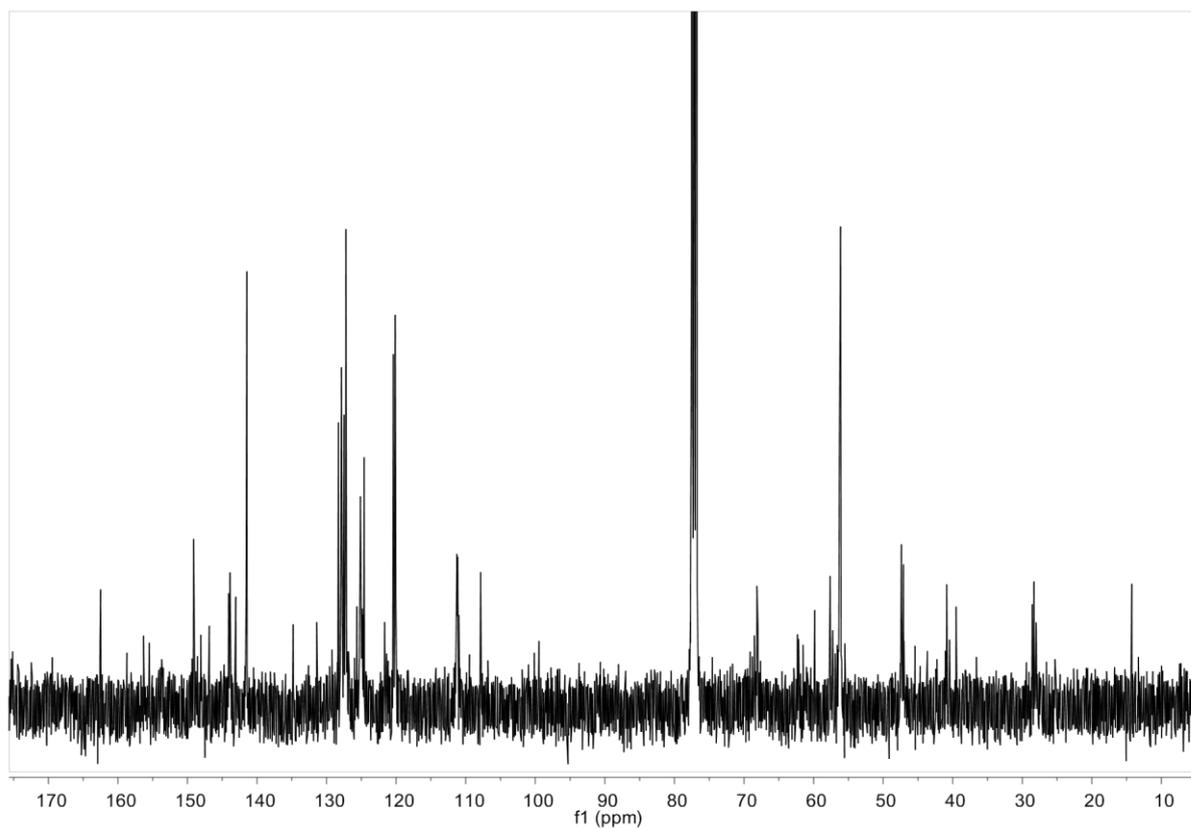
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ). **134**



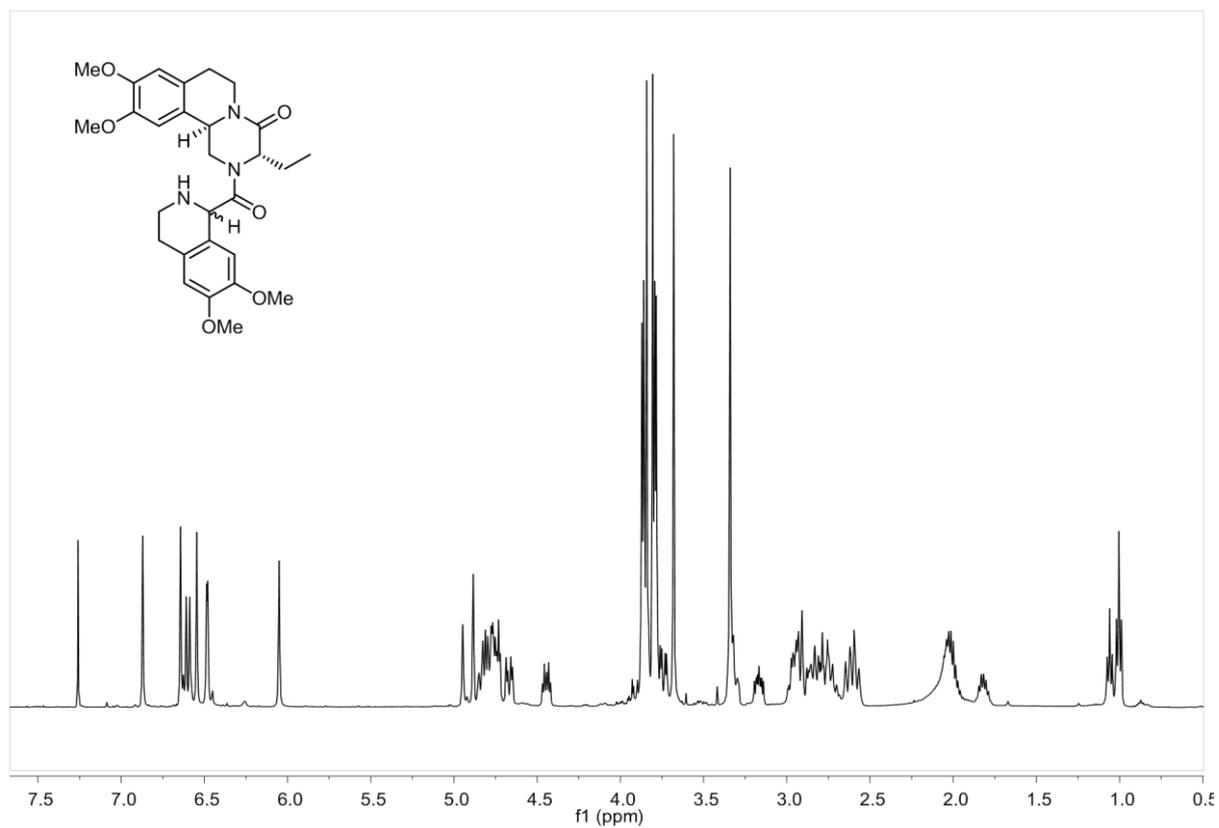
$^{13}\text{C-NMR}$  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ). **134**



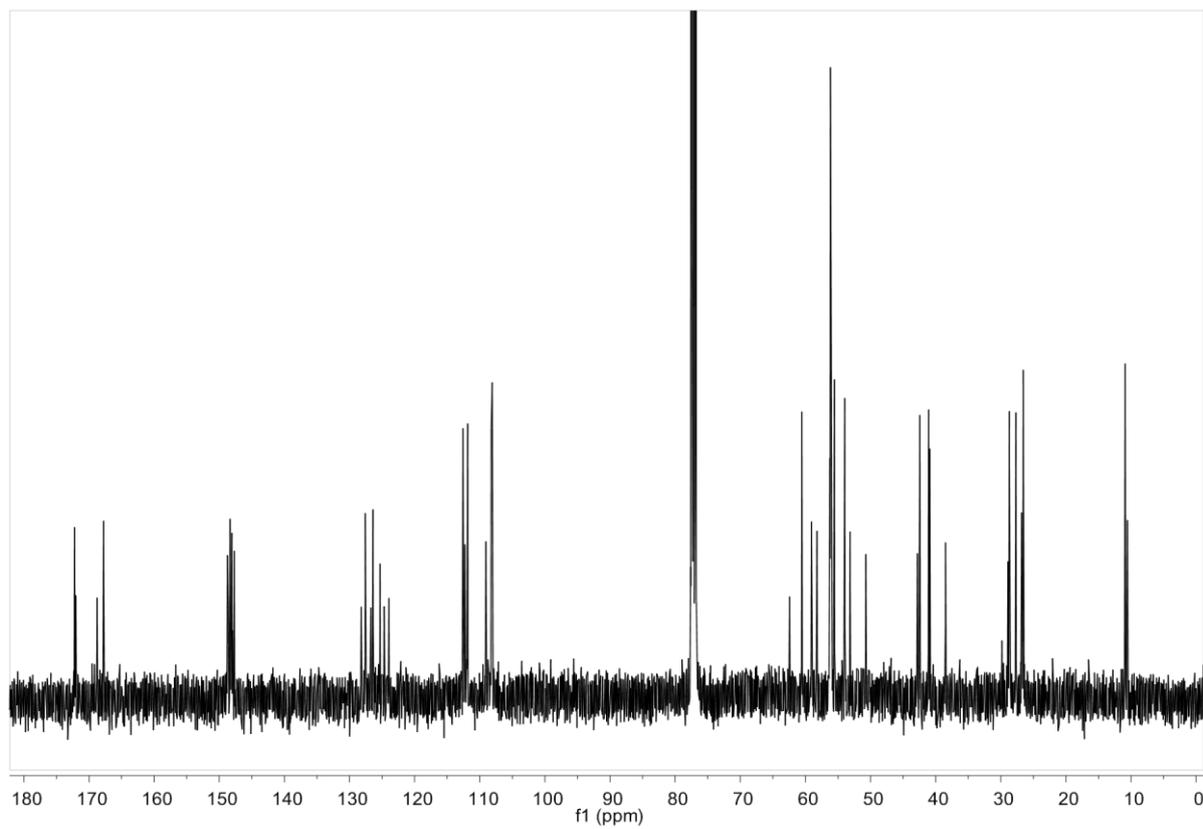
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, liegt als Rotamerengemisch im Verhältnis 3:2 vor). **135**



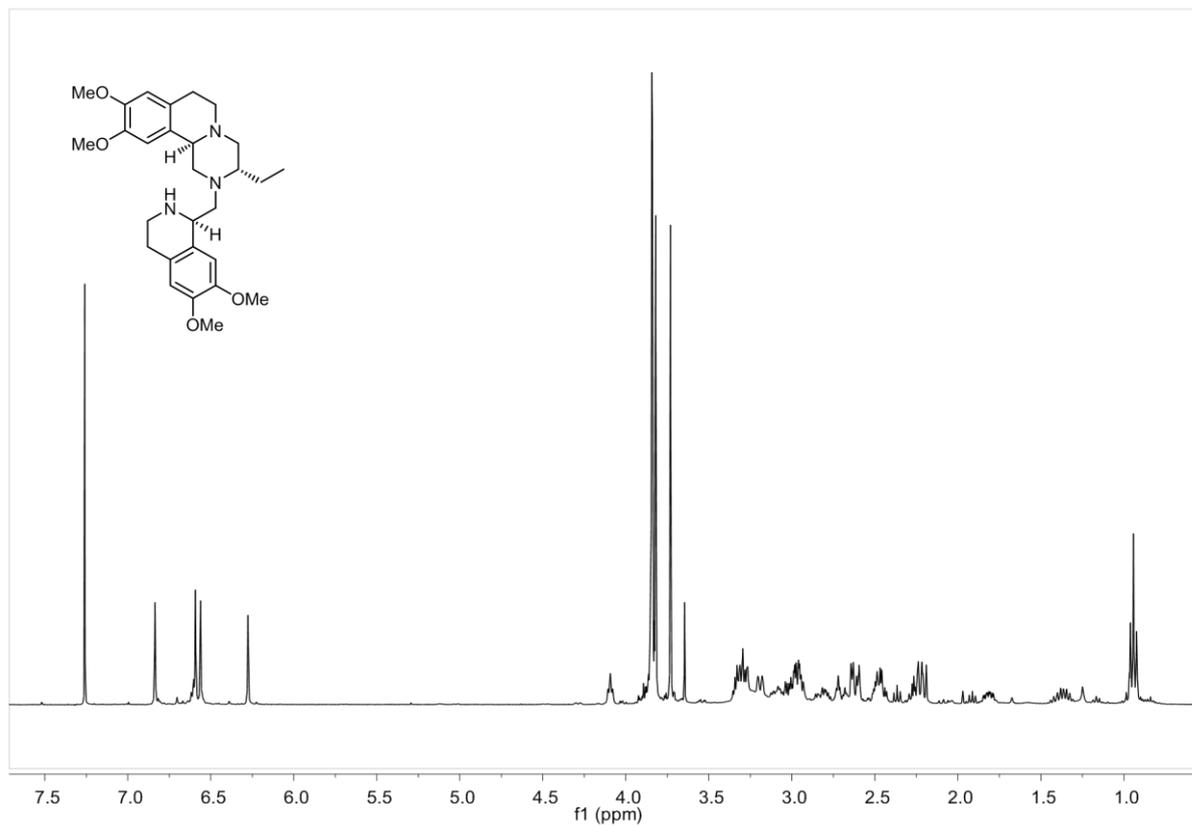
<sup>13</sup>C-NMR (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>, liegt als Rotamerengemisch im Verhältnis 3:2 vor). **135**



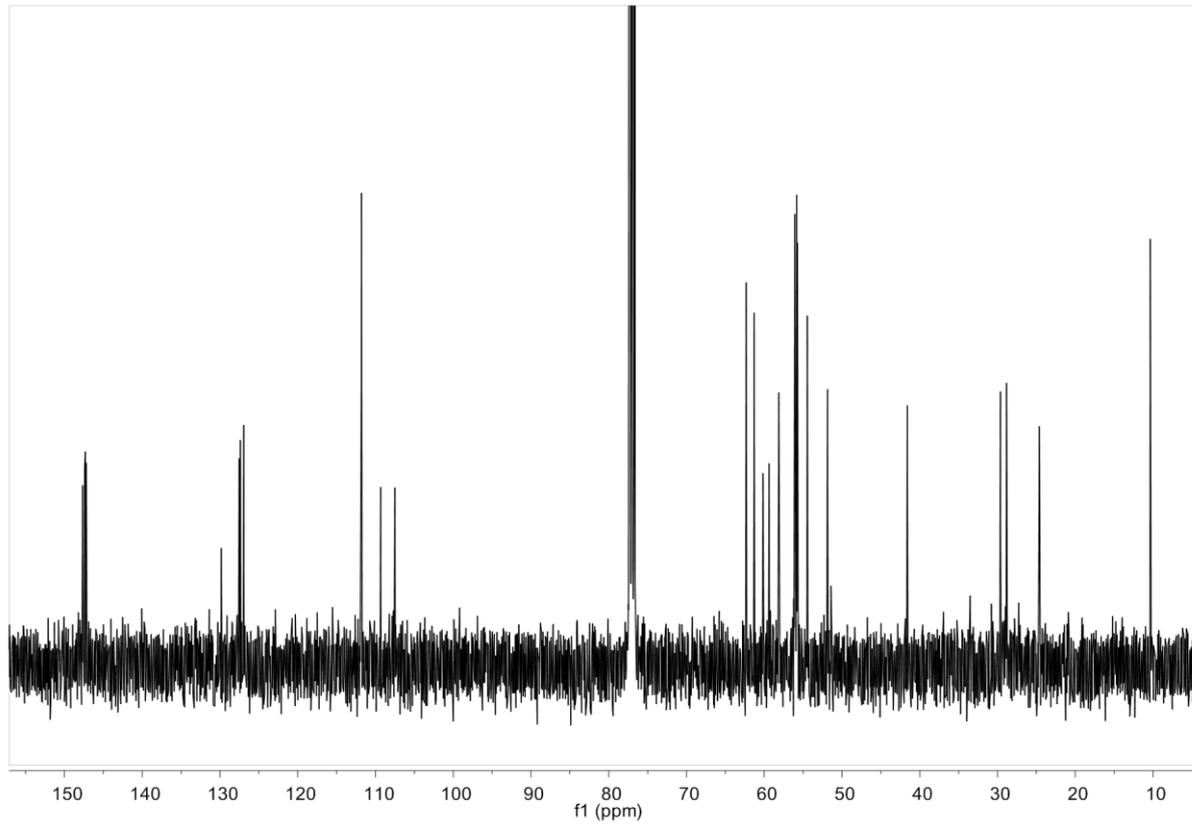
$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ). **137**



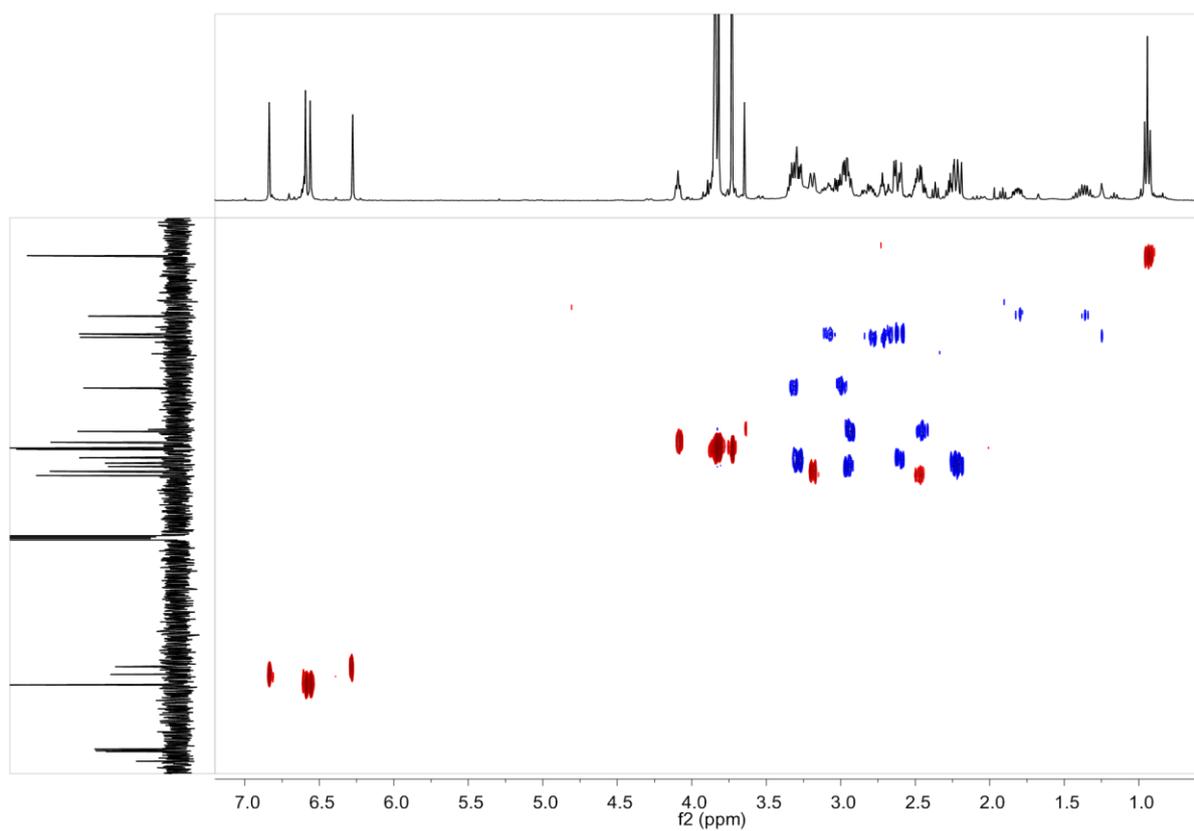
$^{13}\text{C-NMR}$ , (125.8 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ). **137**



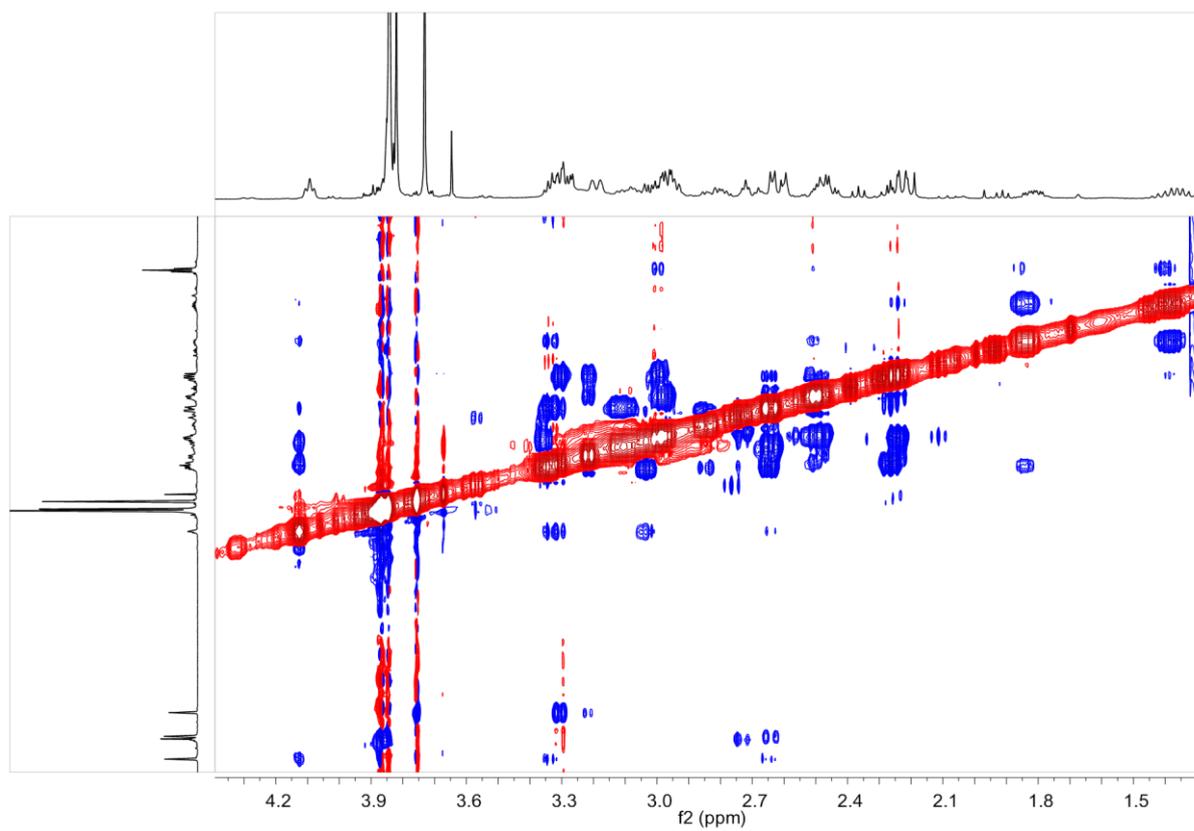
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ). **133**



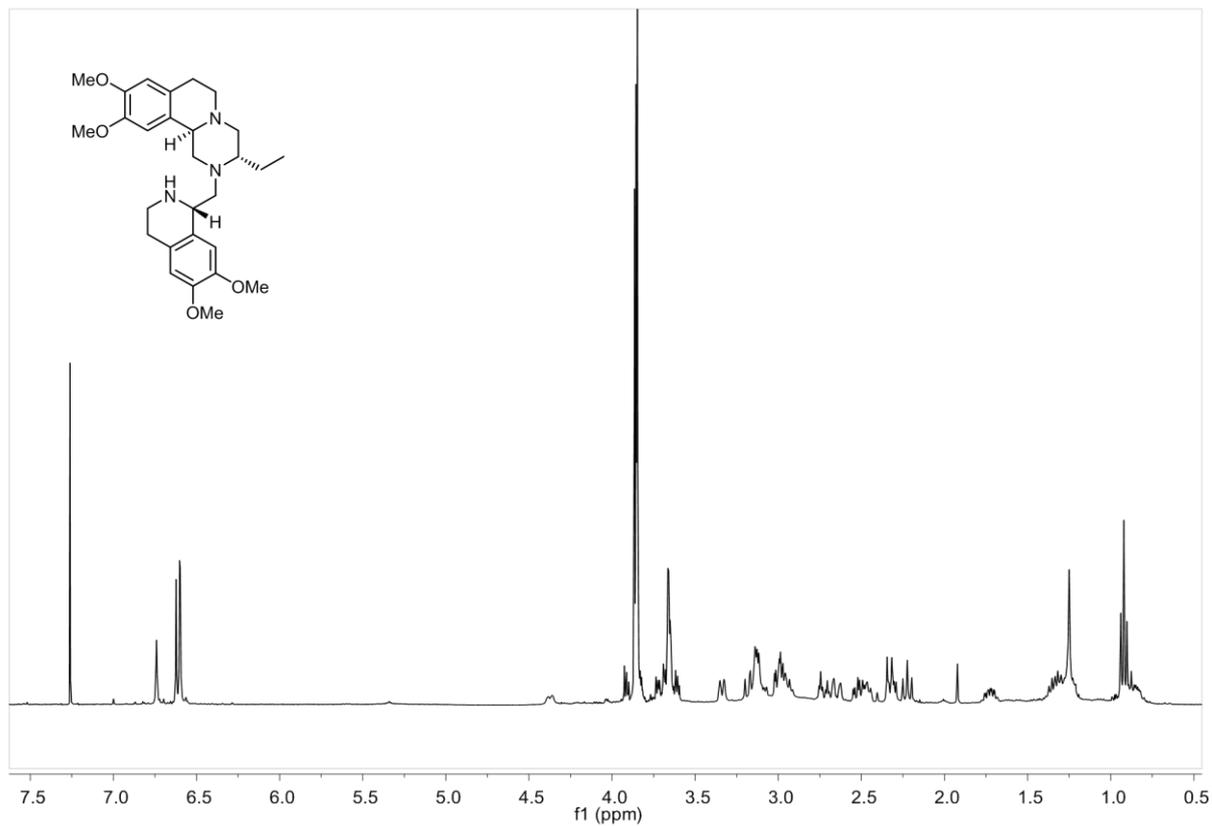
$^{13}\text{C-NMR}$ , (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ). **133**



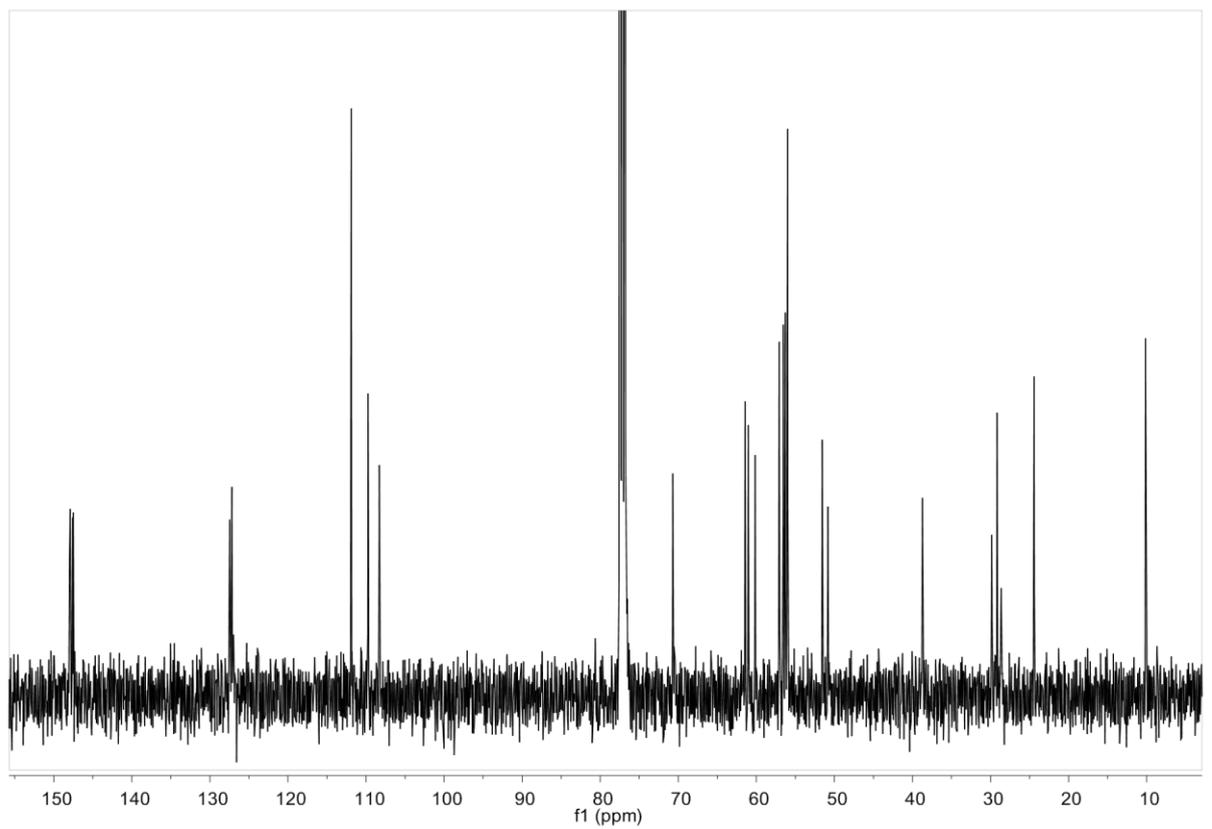
HSQC (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>). 133



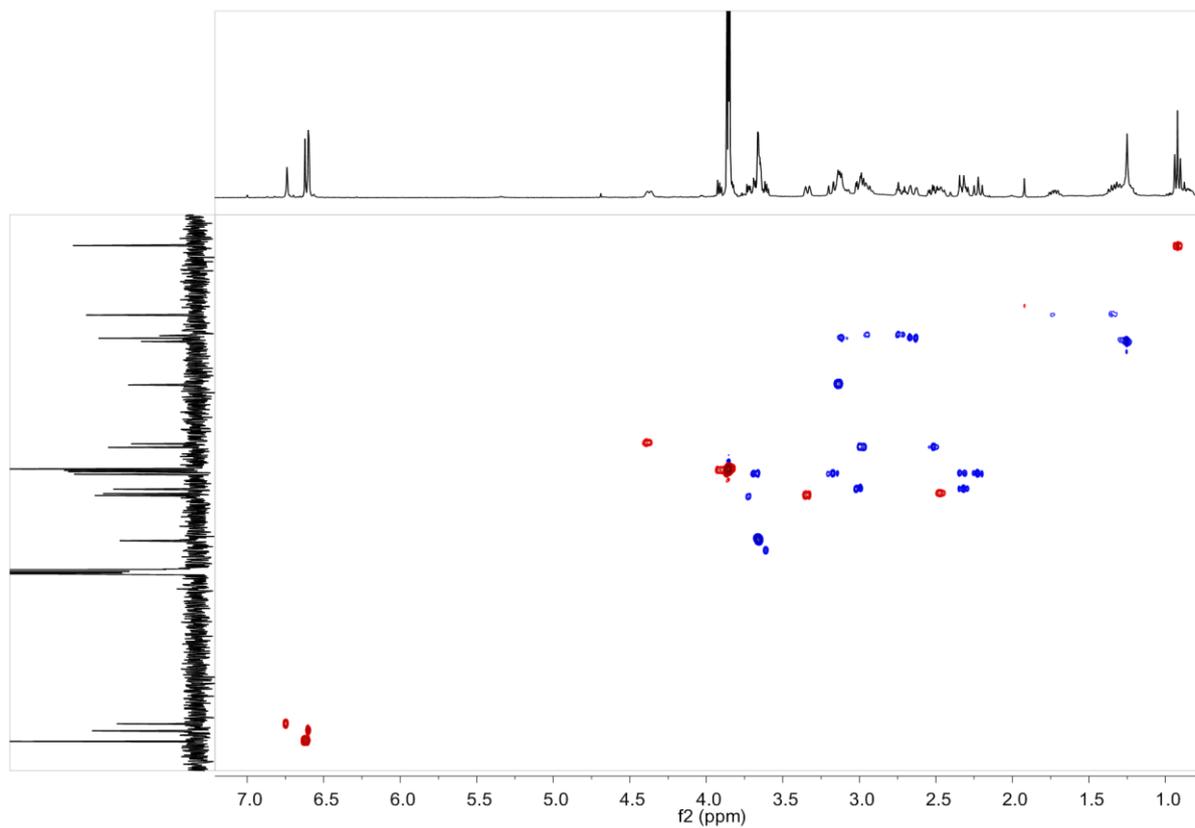
NOESY (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>). 133



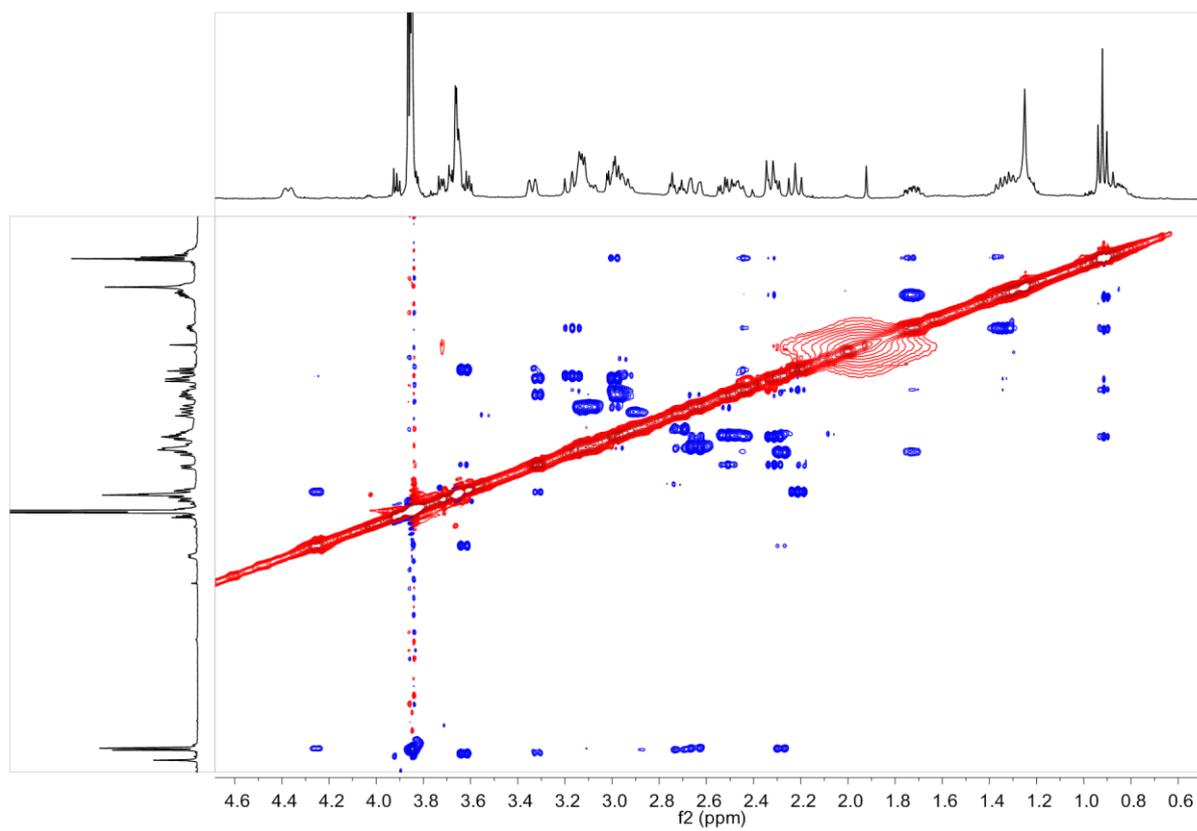
$^1\text{H-NMR}$ , (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ). **40**



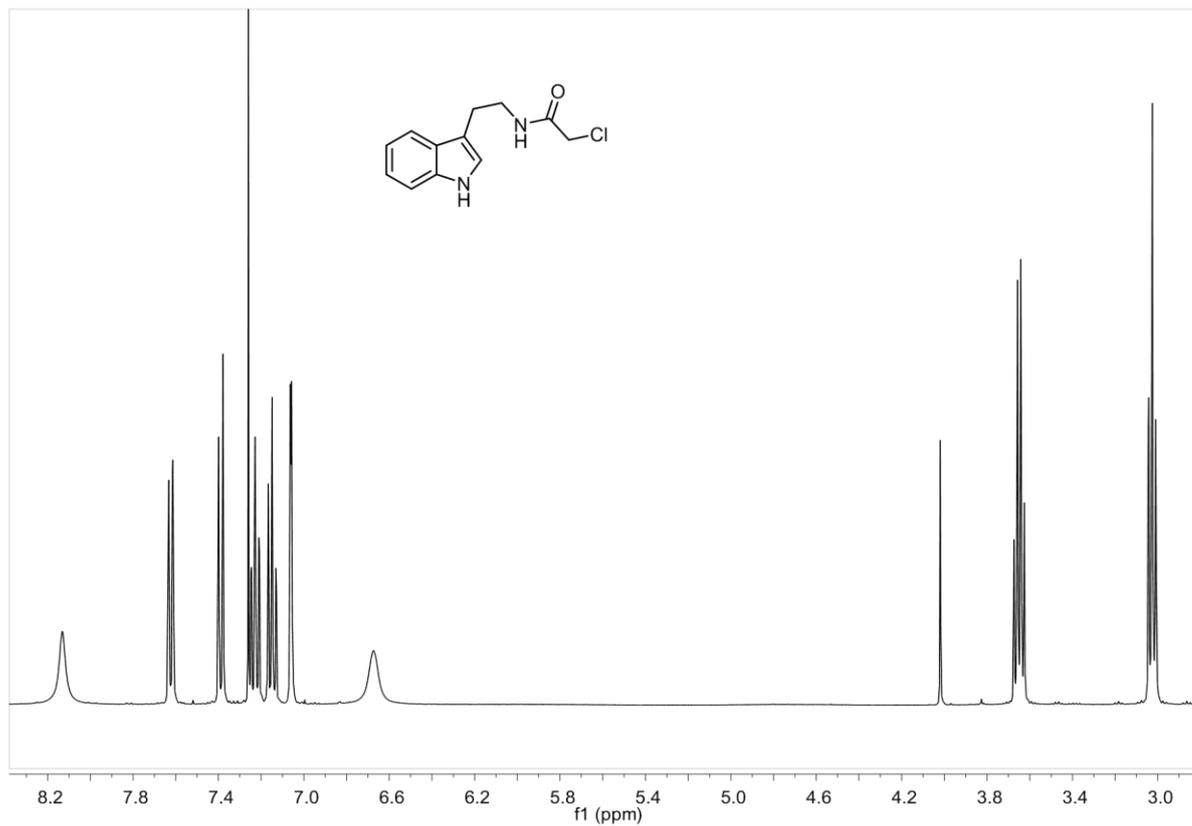
$^{13}\text{C-NMR}$ , (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ). **40**



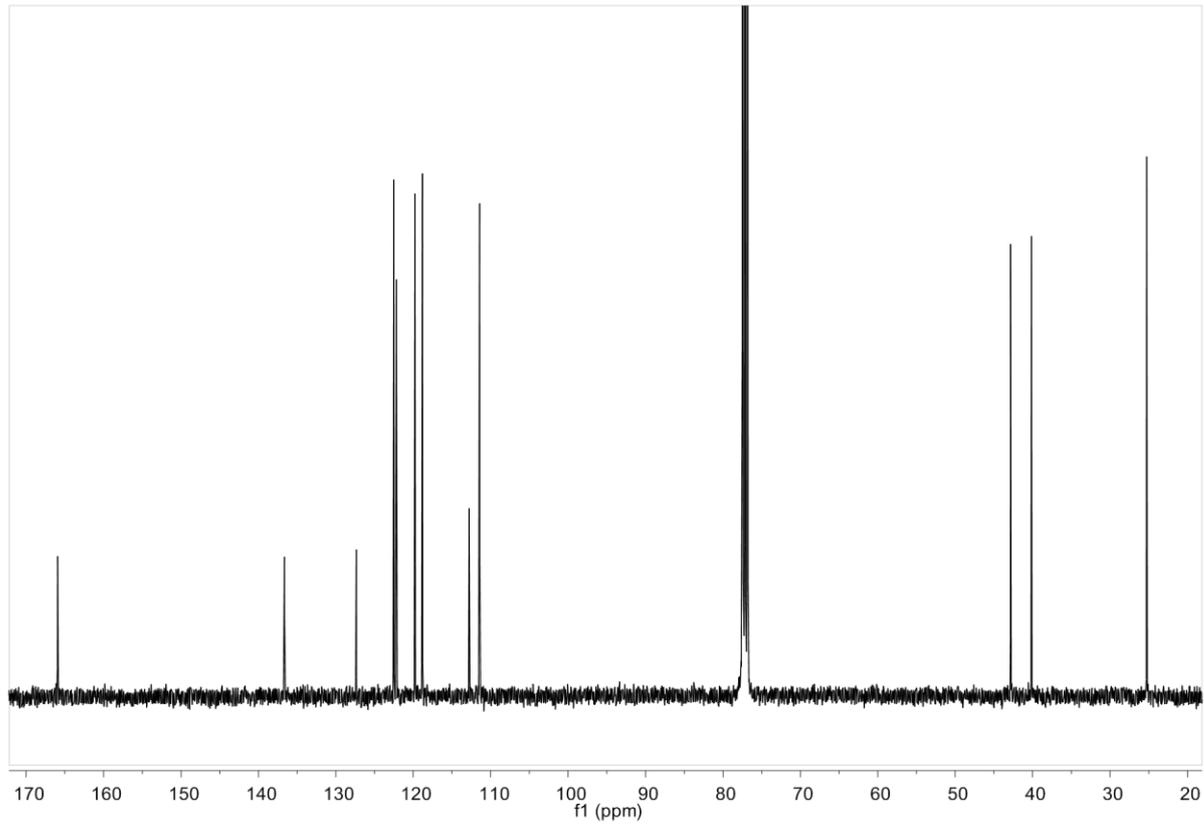
HSQC (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>). 40



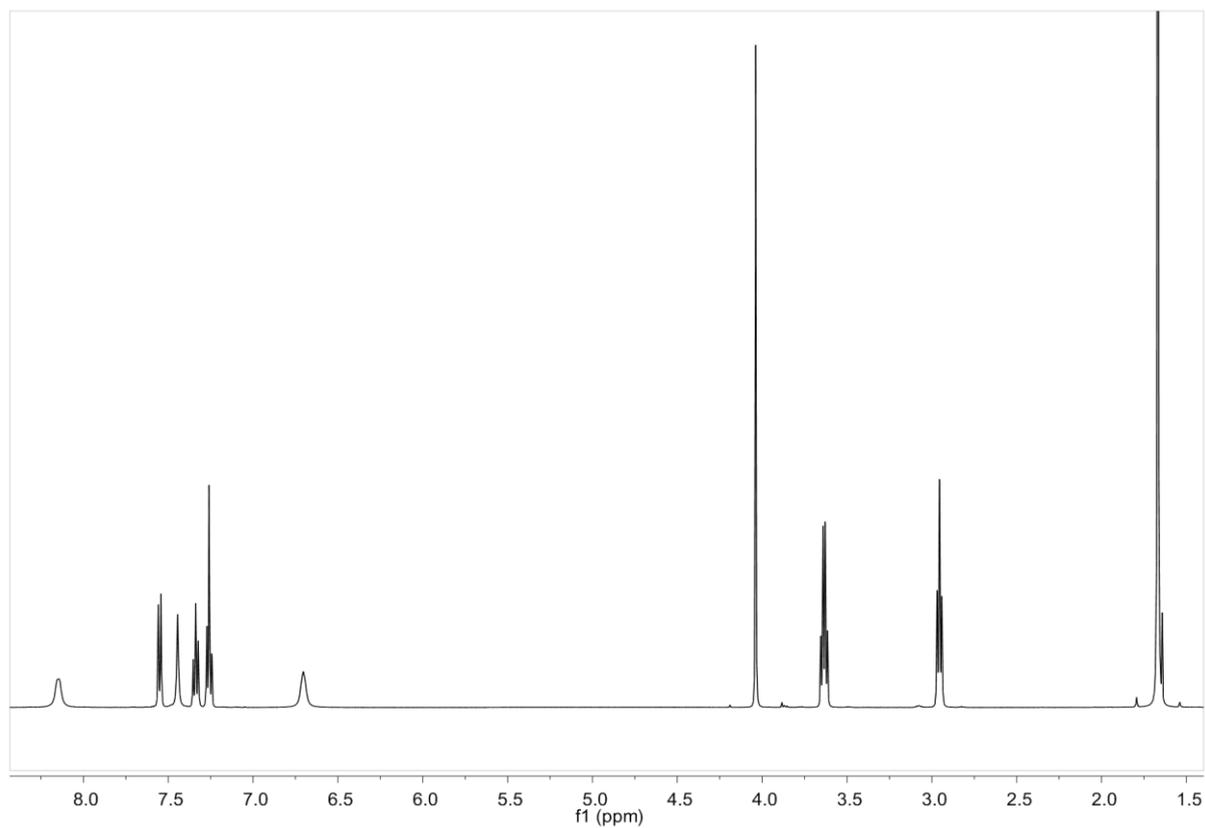
NOESY (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>). 40



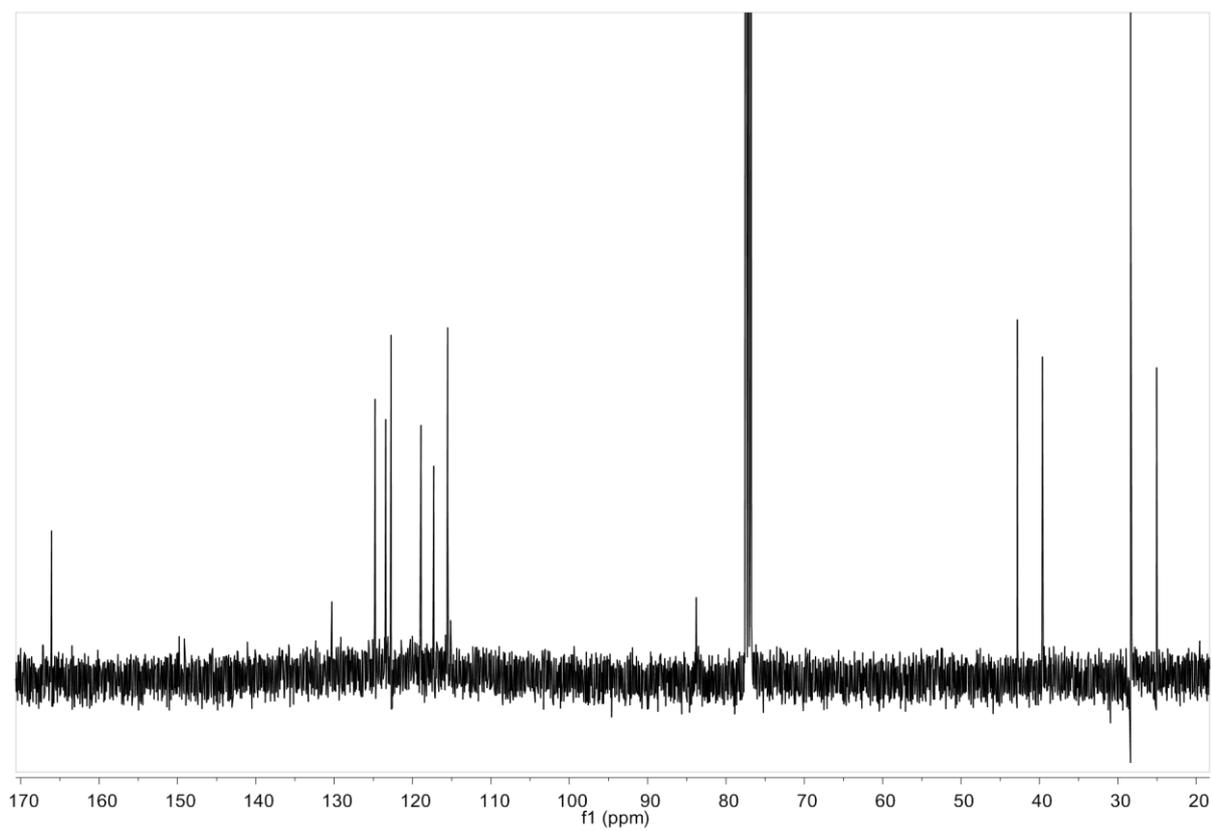
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ). **139**



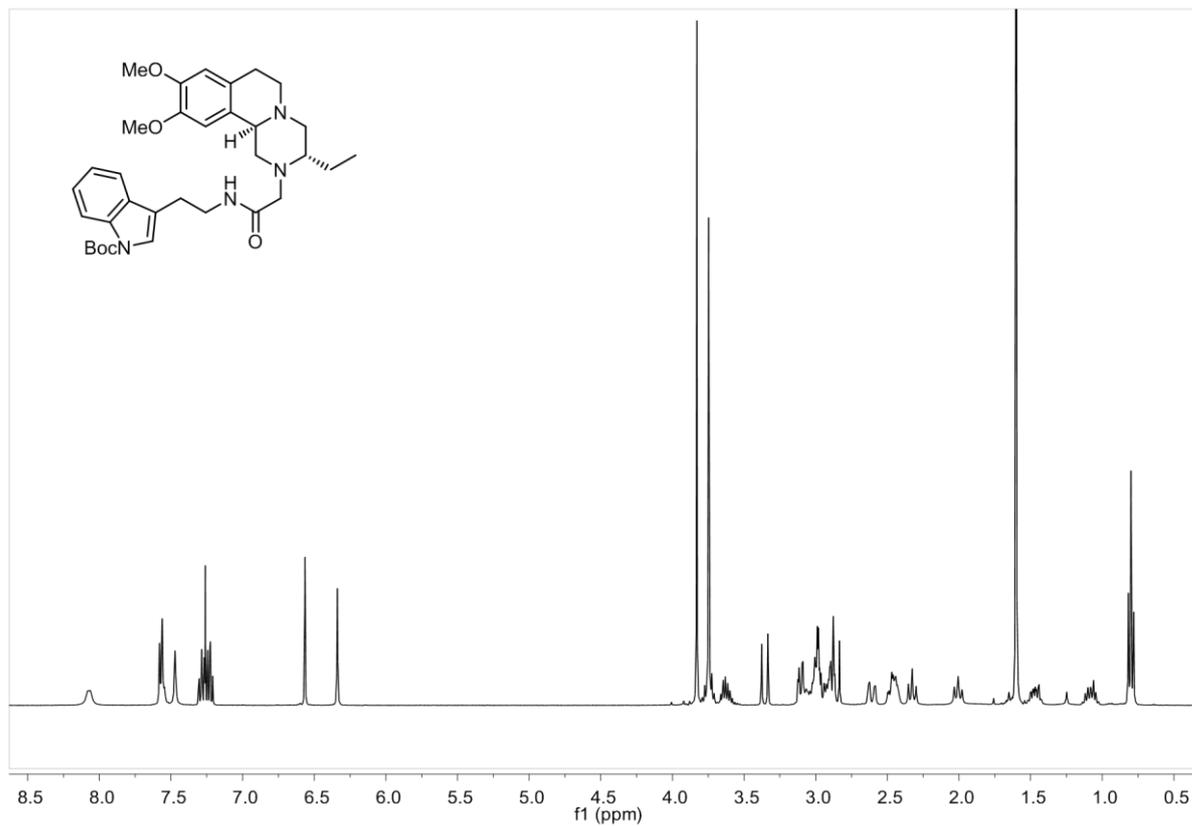
$^{13}\text{C-NMR}$  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ). **139**



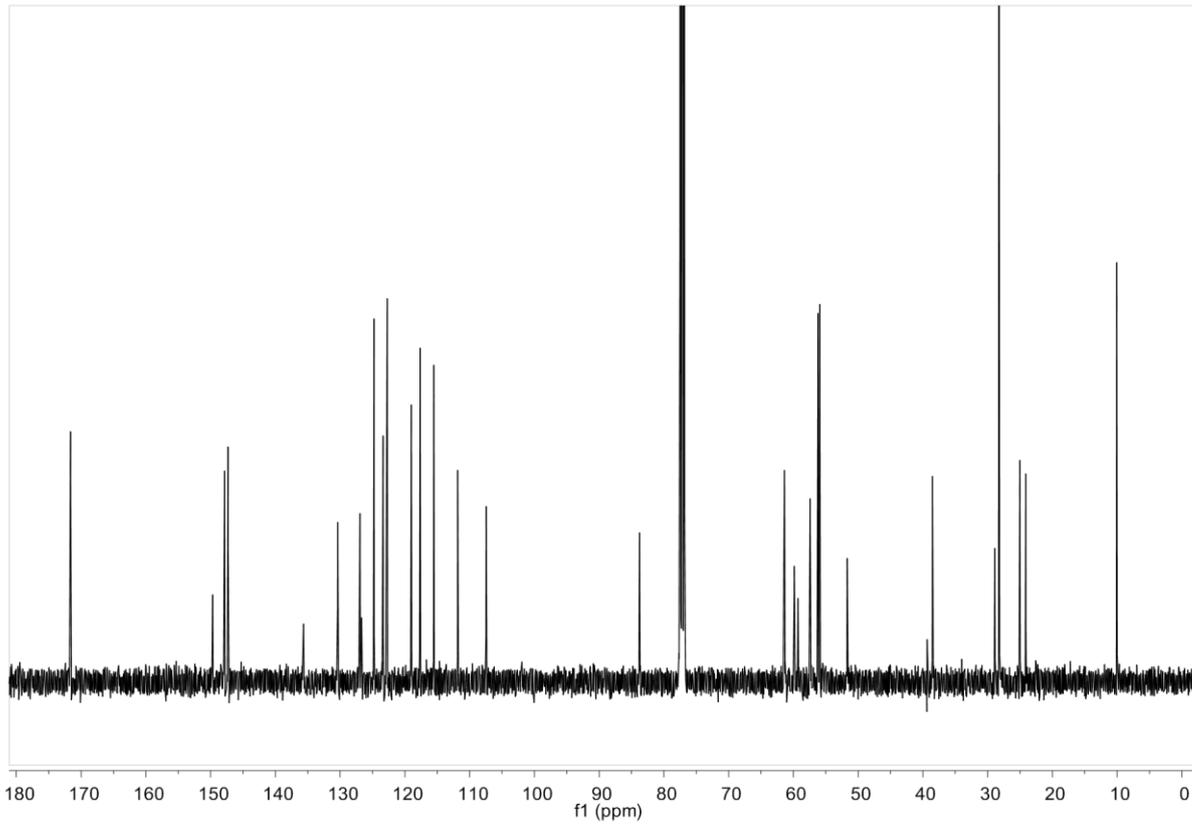
$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ). **140**



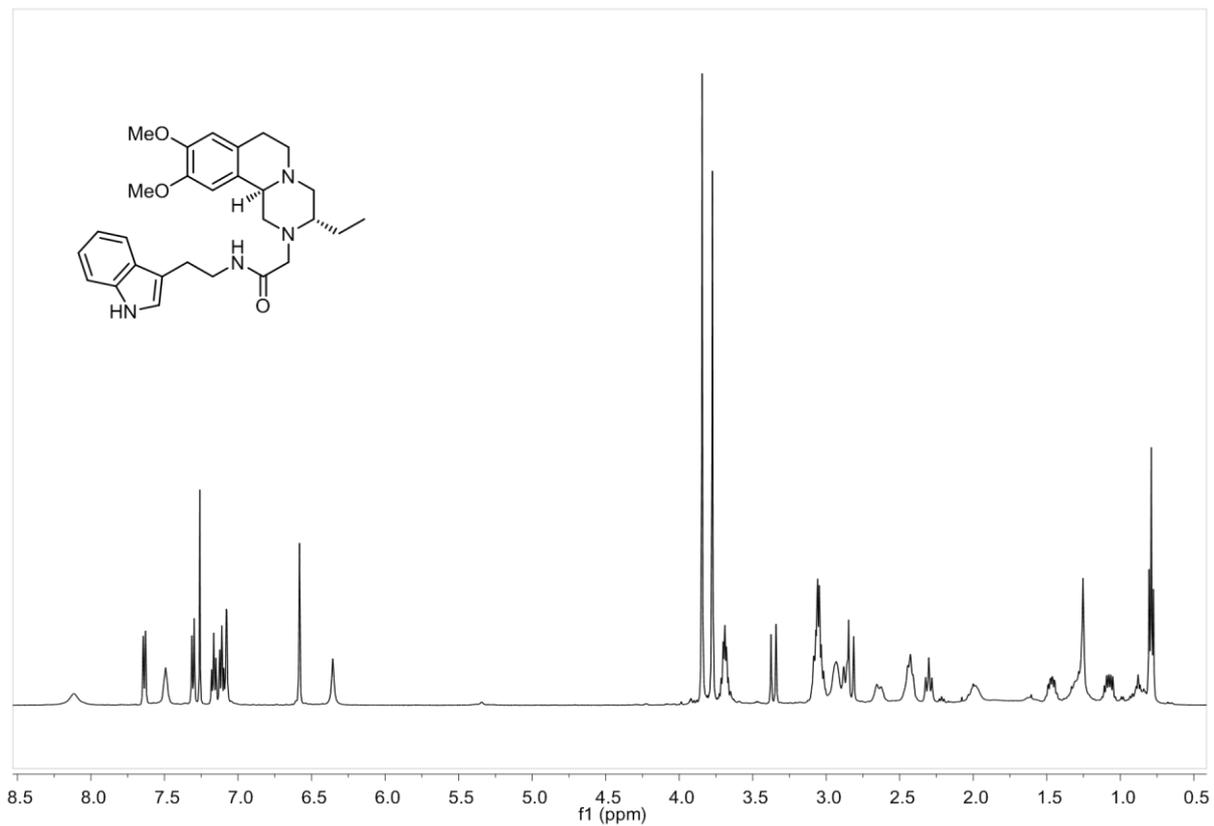
$^{13}\text{C-NMR}$  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ). **140**



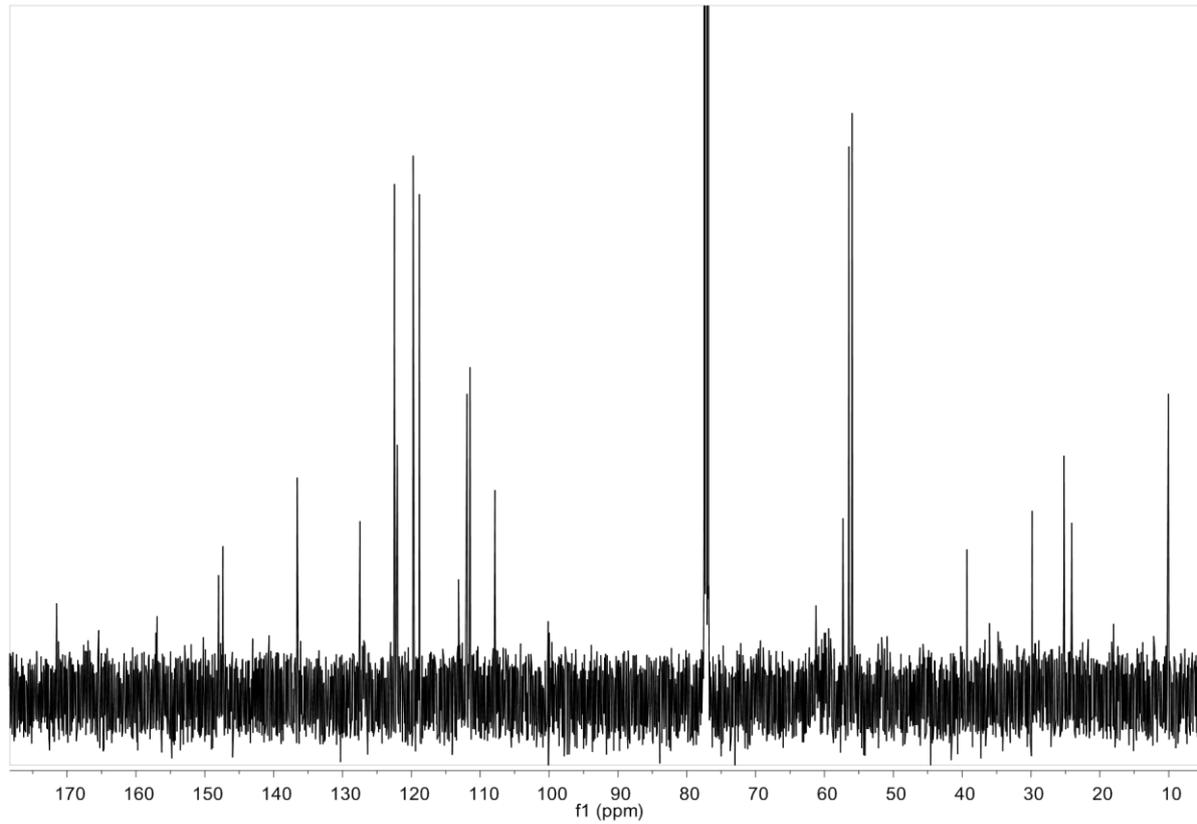
$^1\text{H-NMR}$ , (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ). **141**



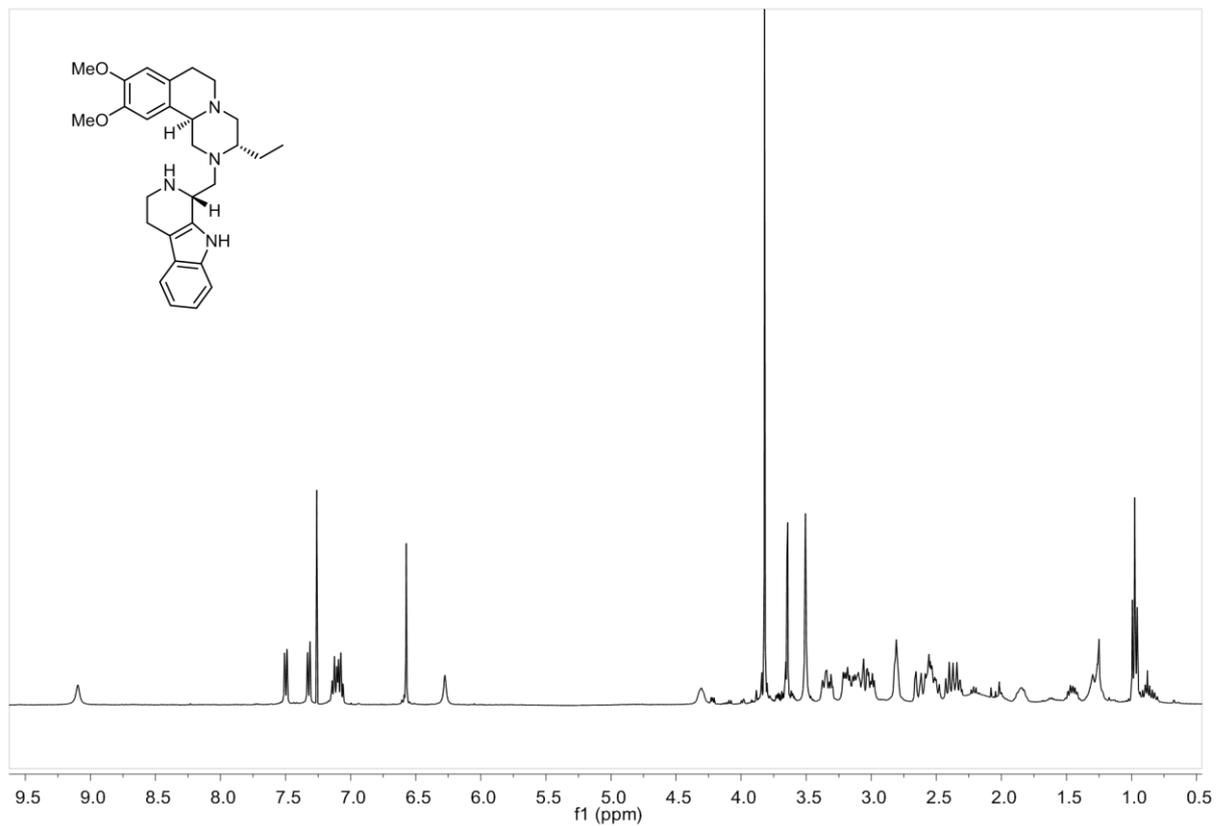
$^{13}\text{C-NMR}$ , (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ). **141**



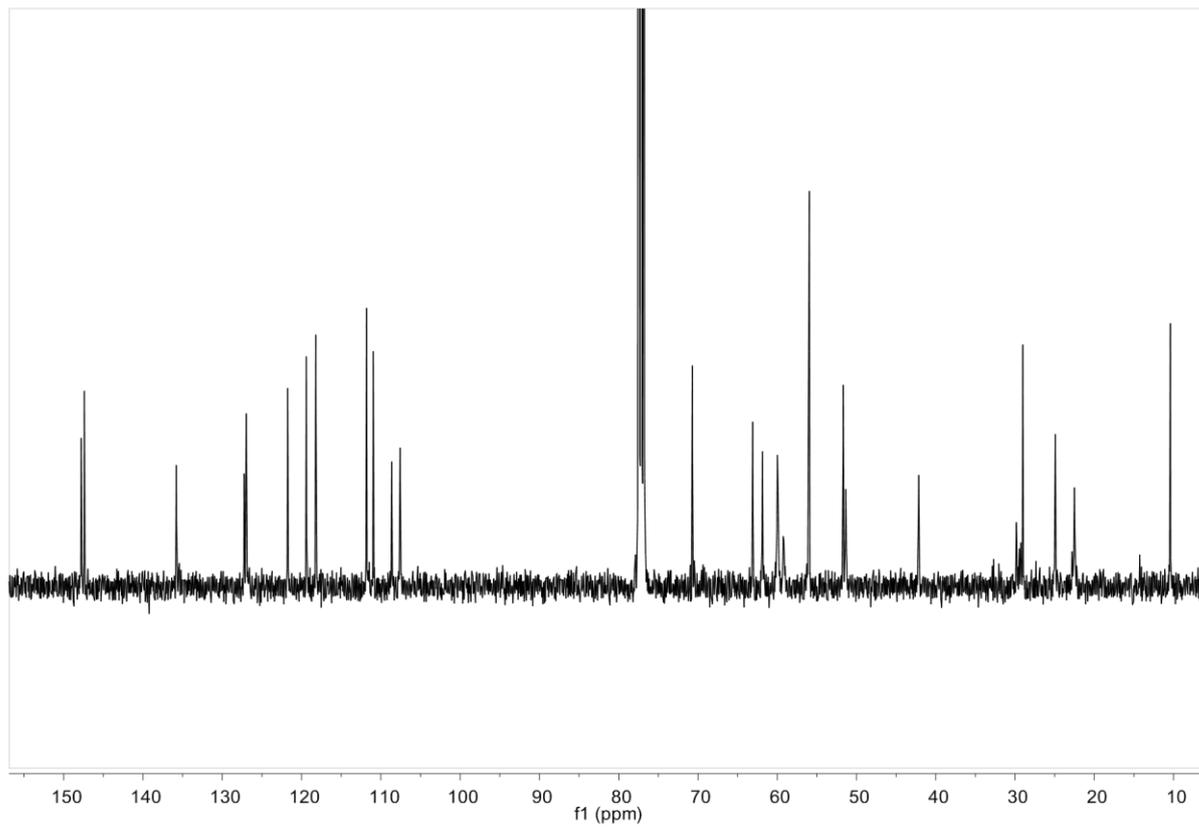
$^1\text{H-NMR}$ , (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ). **142**



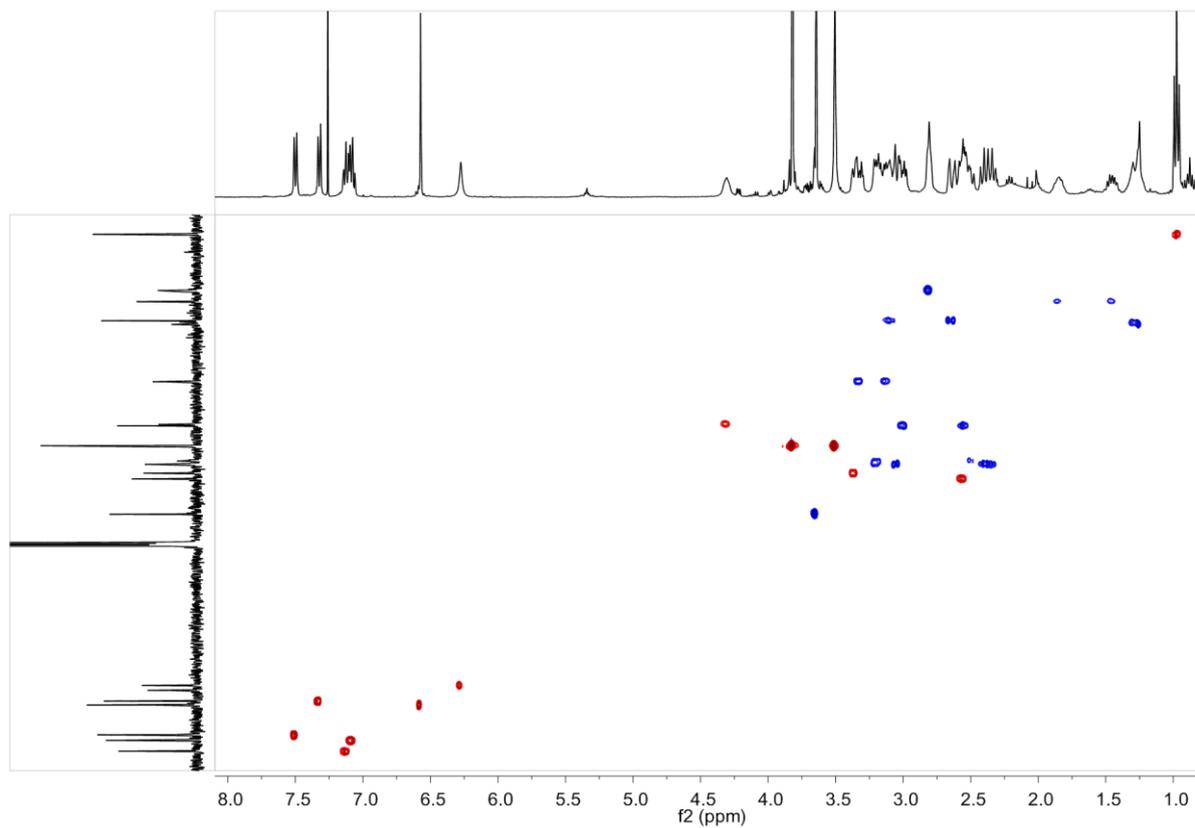
$^{13}\text{C-NMR}$ , (125.8 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ). **142**



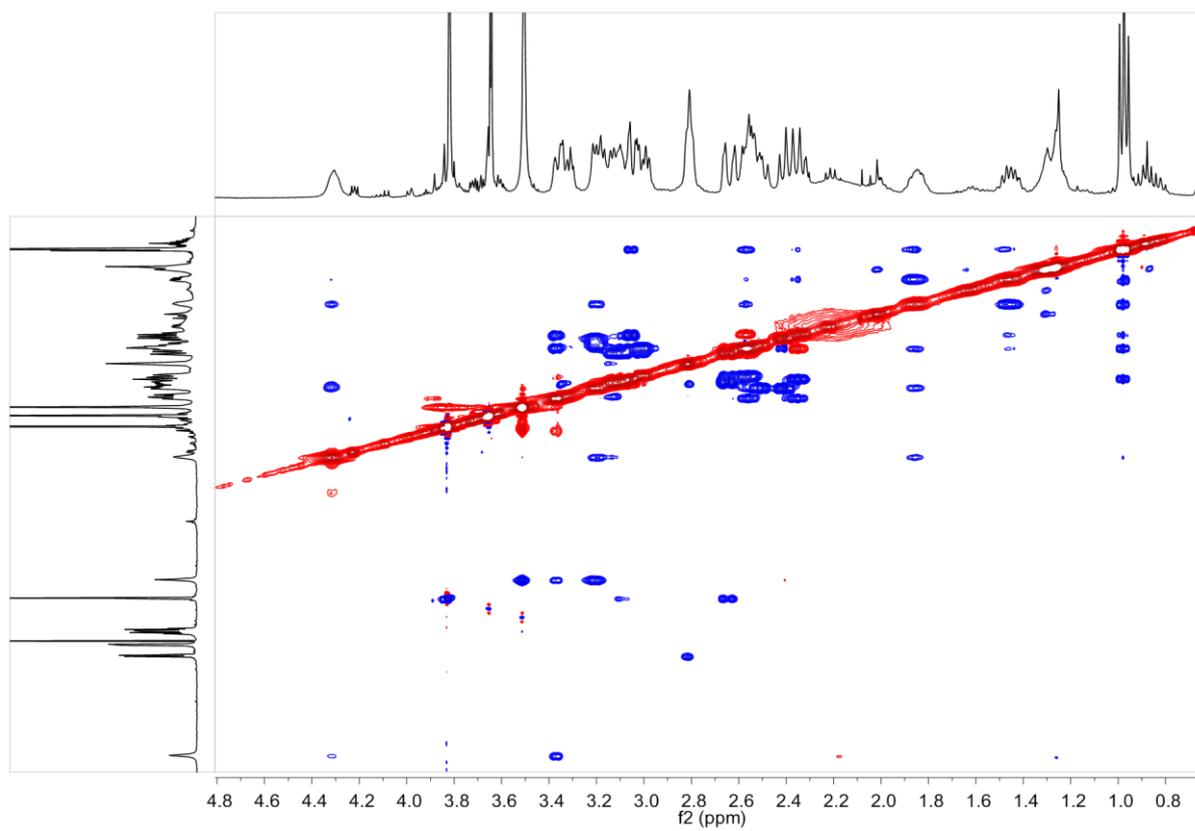
$^1\text{H-NMR}$ , (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ). **143**



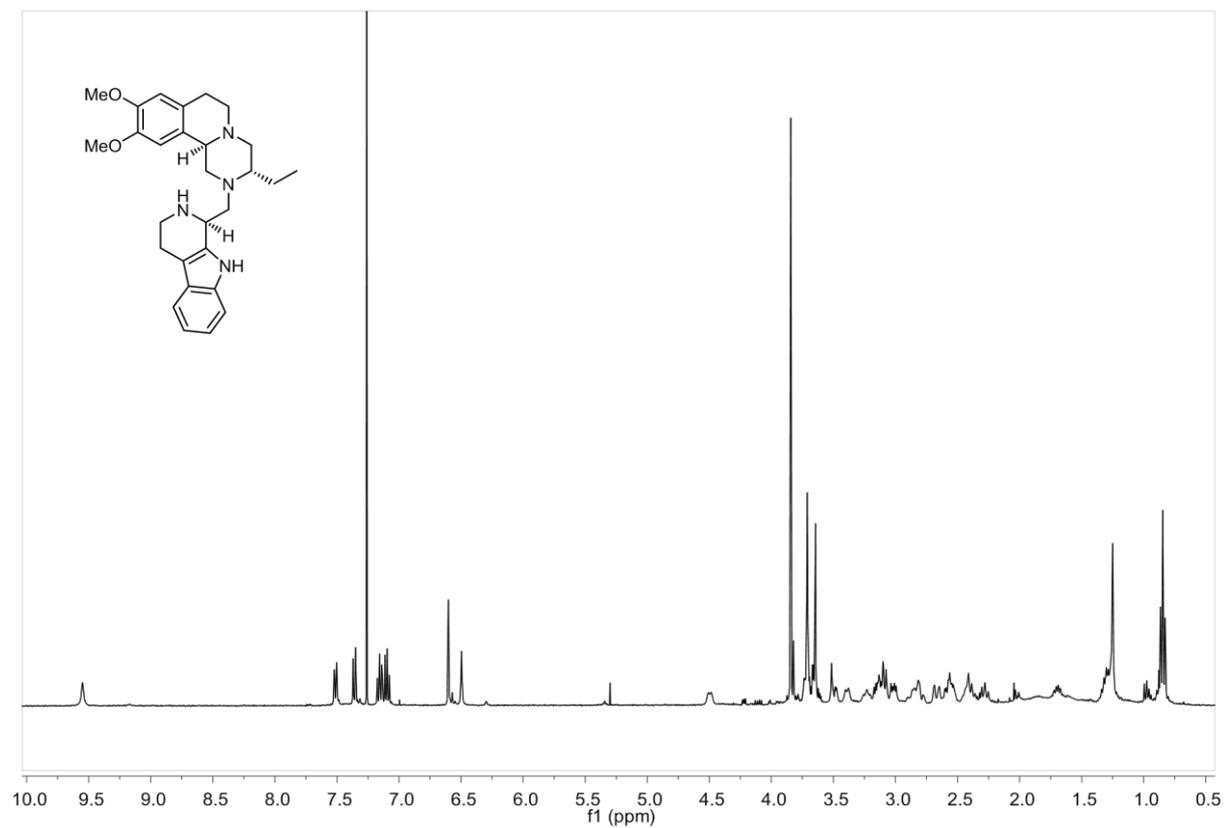
$^{13}\text{C-NMR}$ , (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ). **143**



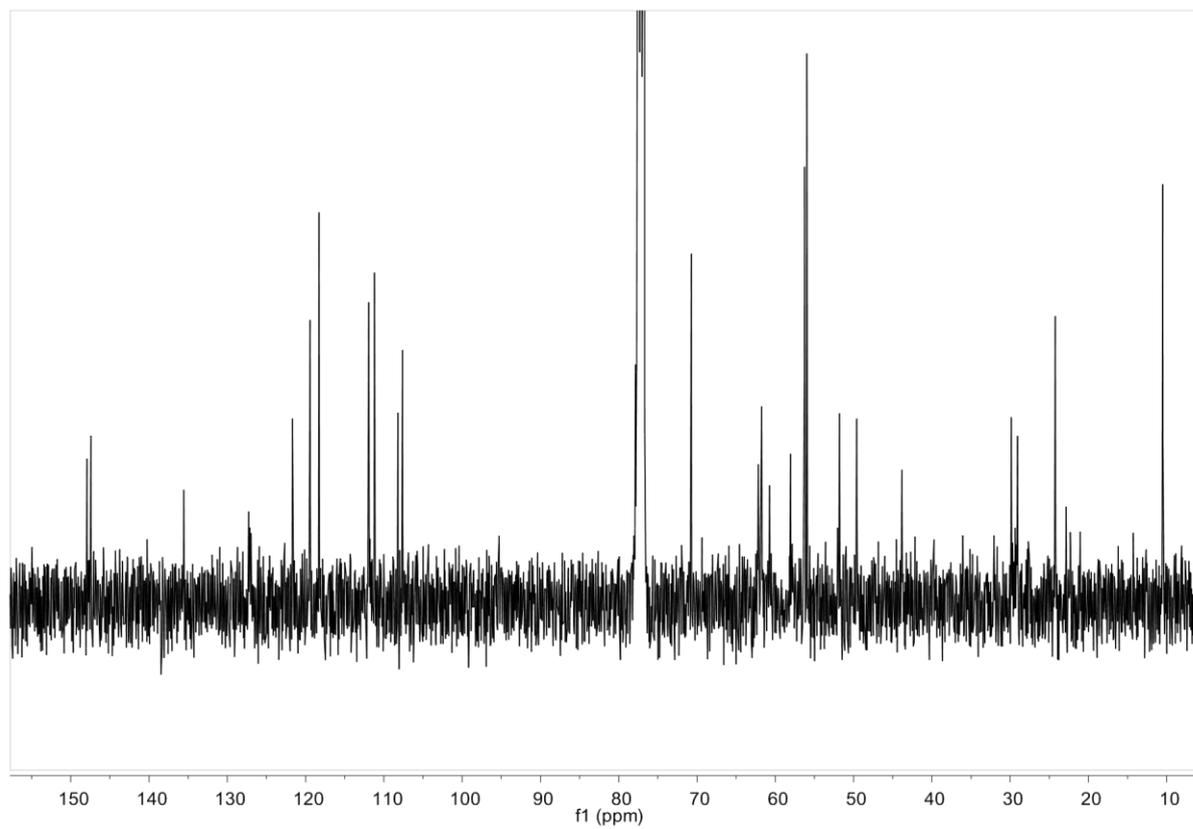
HSQC (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>). 143



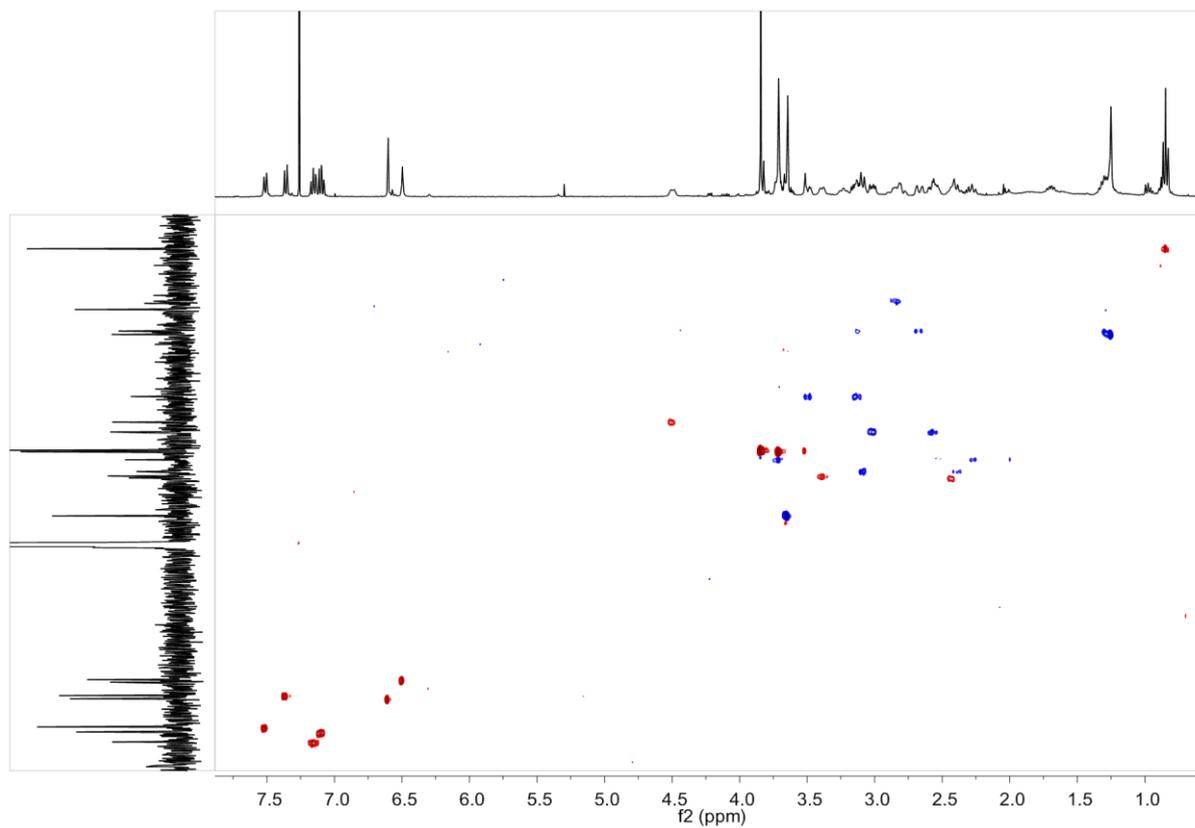
NOESY (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>). 143



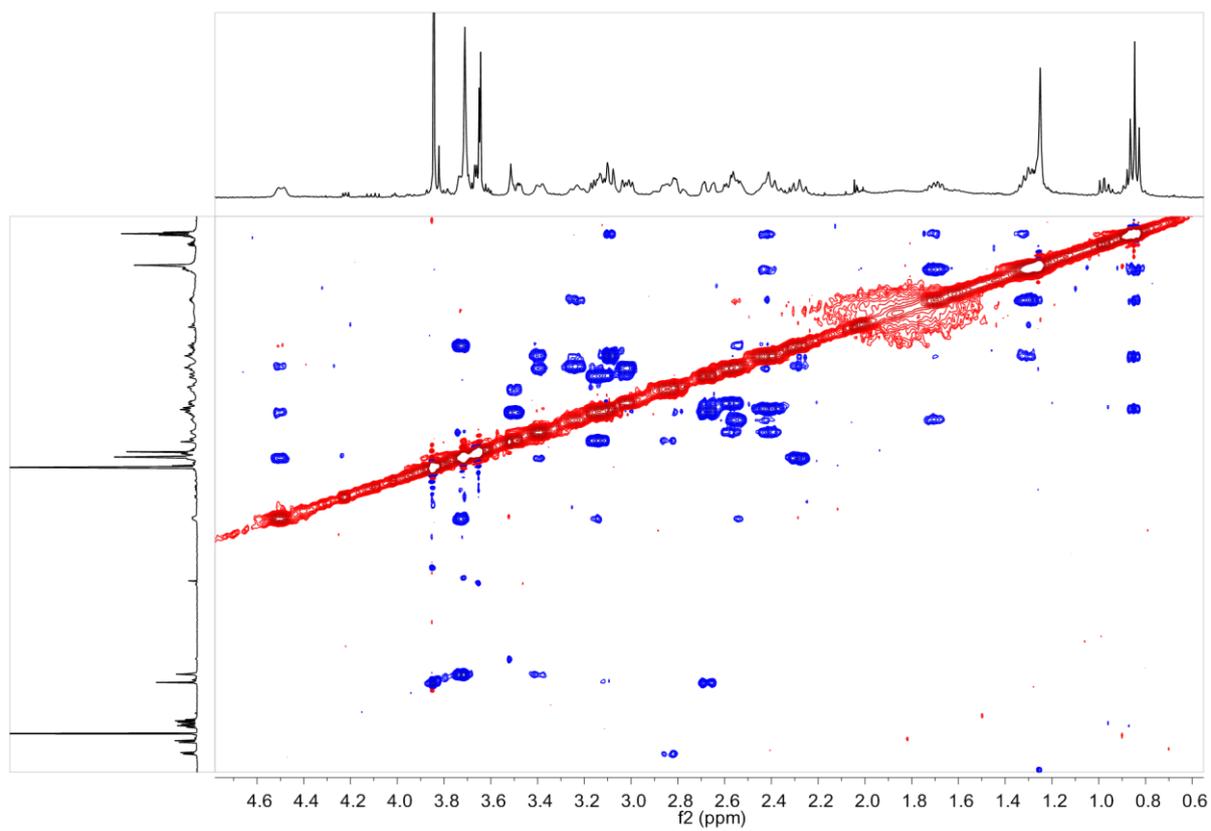
$^1\text{H-NMR}$ , (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ). **144**



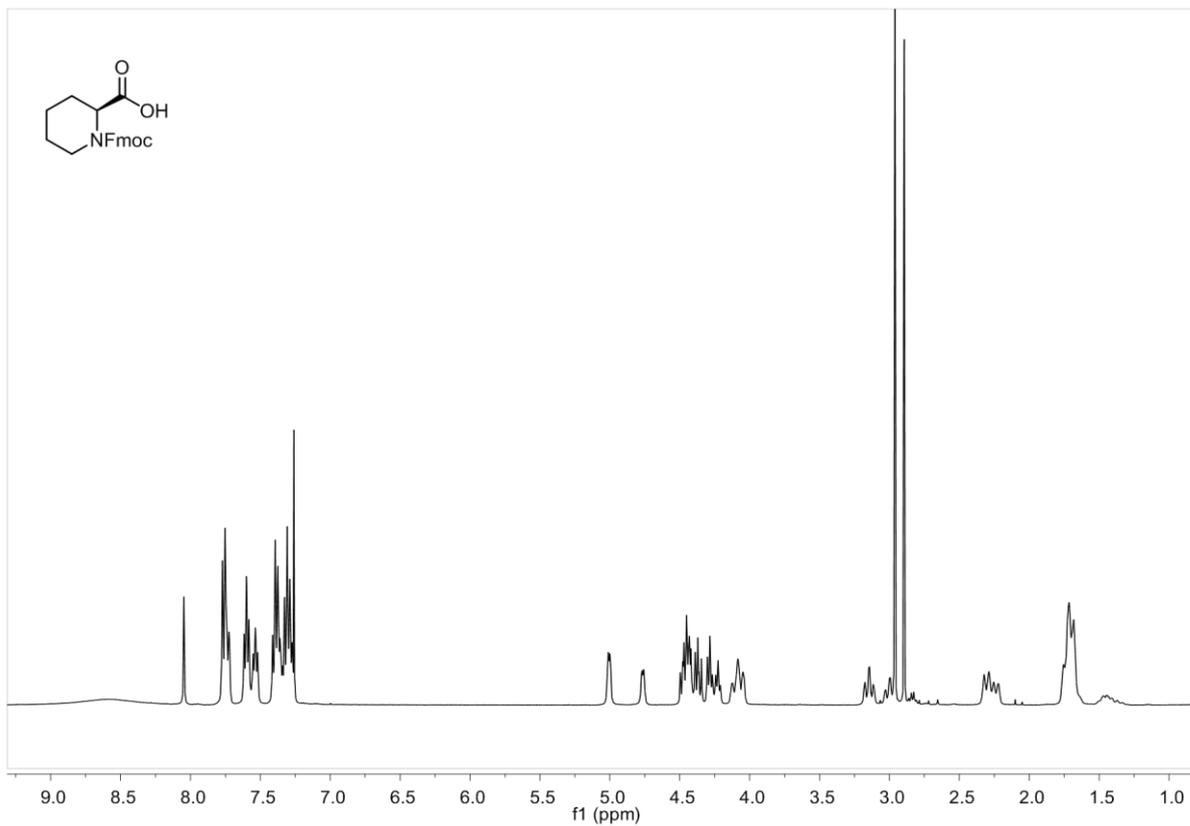
$^{13}\text{C-NMR}$ , (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ). **143**



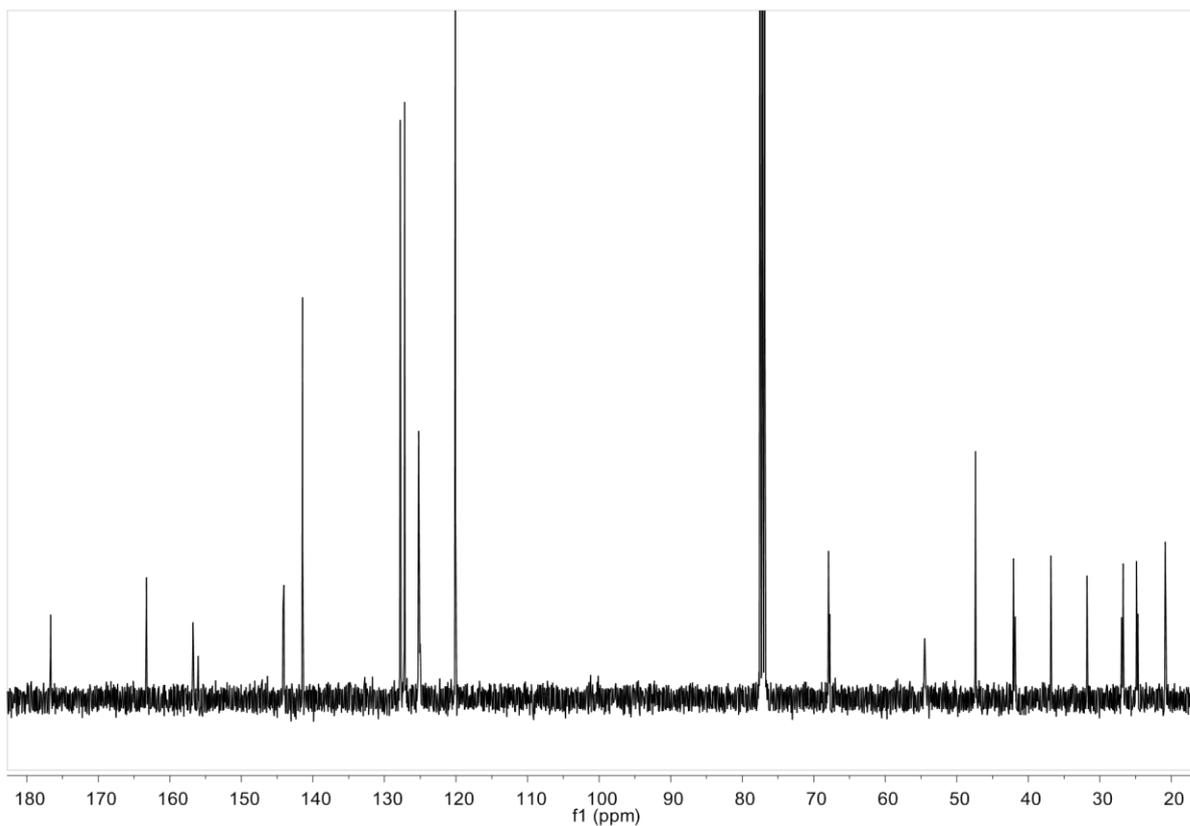
HSQC (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>). 143



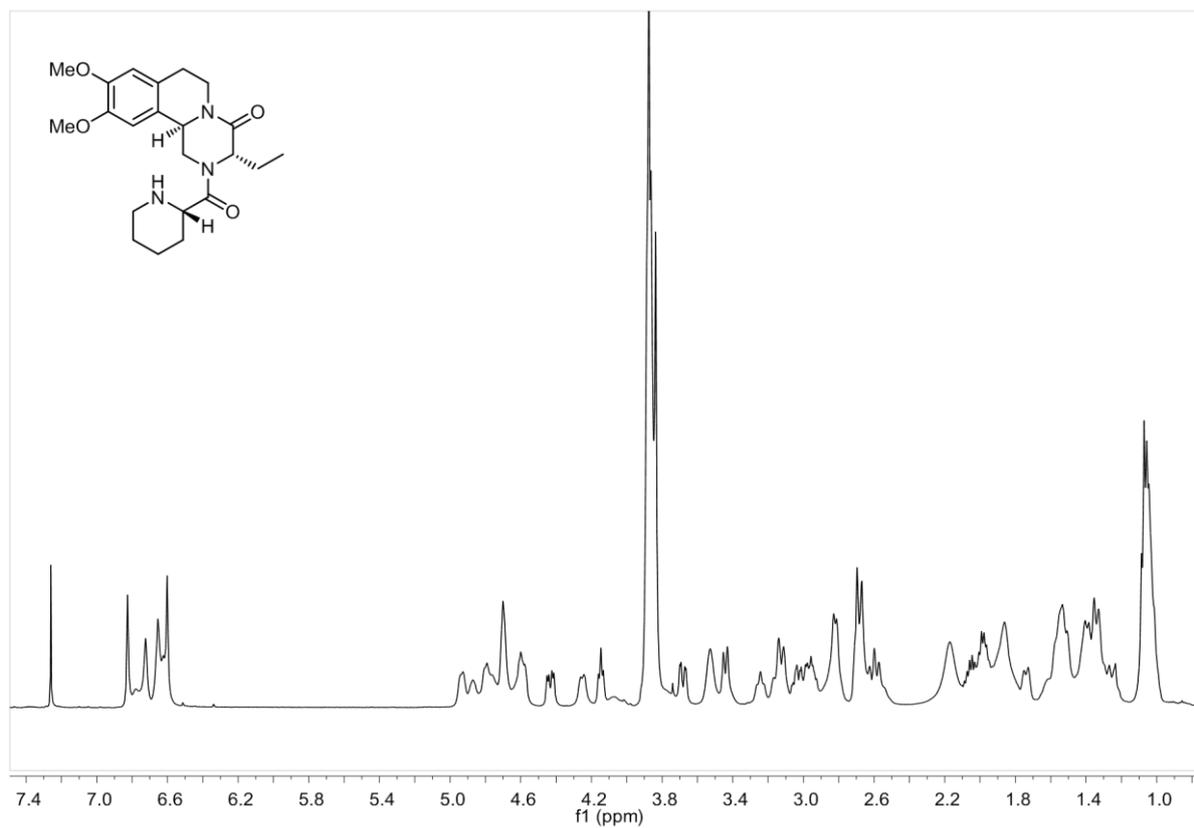
NOESY (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>). 143



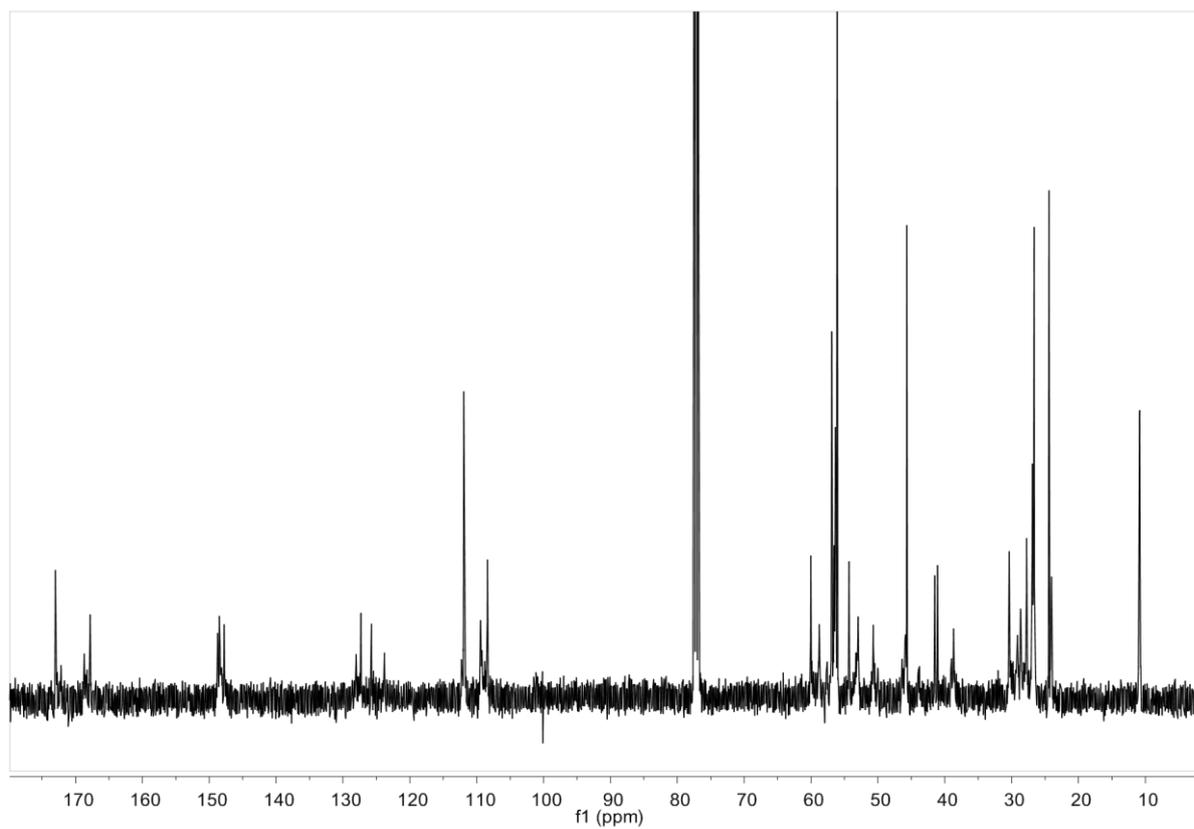
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , liegt als Rotamerengemisch im Verhältnis 3:2 vor). **151**



$^{13}\text{C-NMR}$  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , liegt als Rotamerengemisch im Verhältnis 3:2 vor). **151**

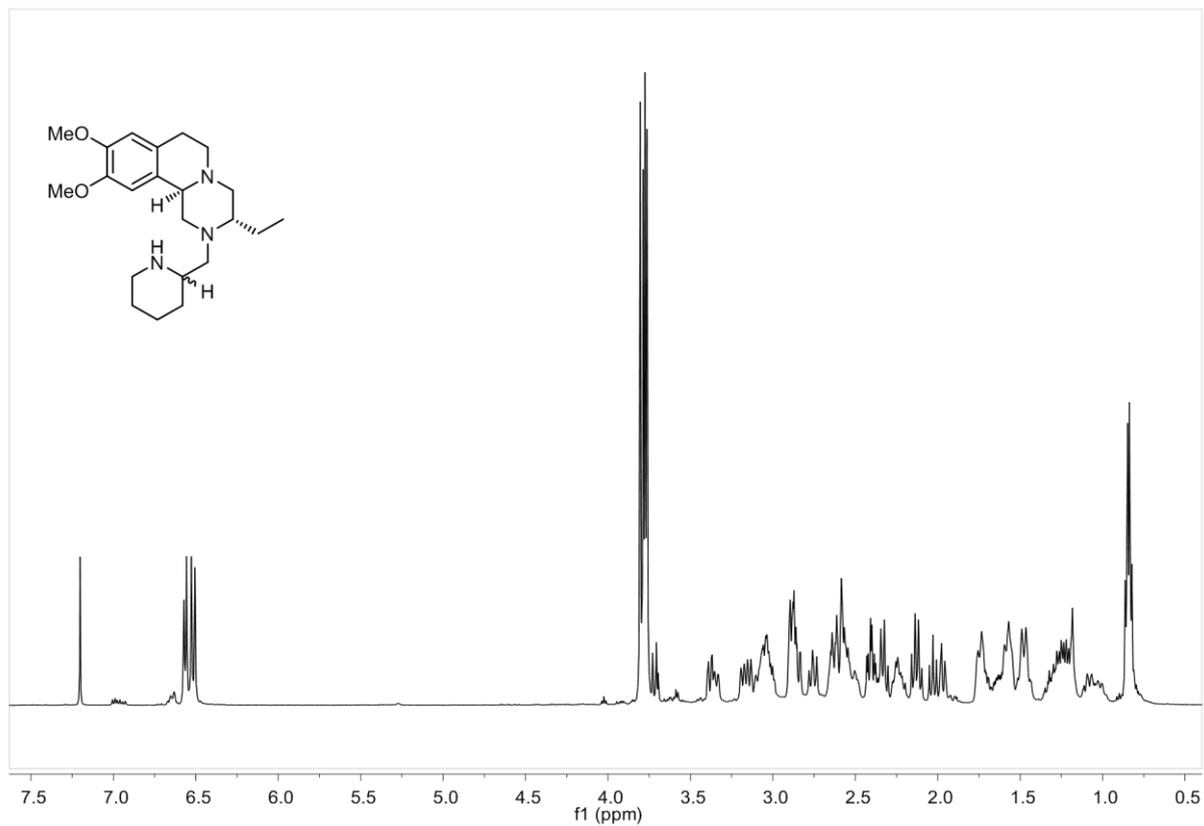


$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , liegt als Rotameren- und Diastereomerenmischung vor). **152**

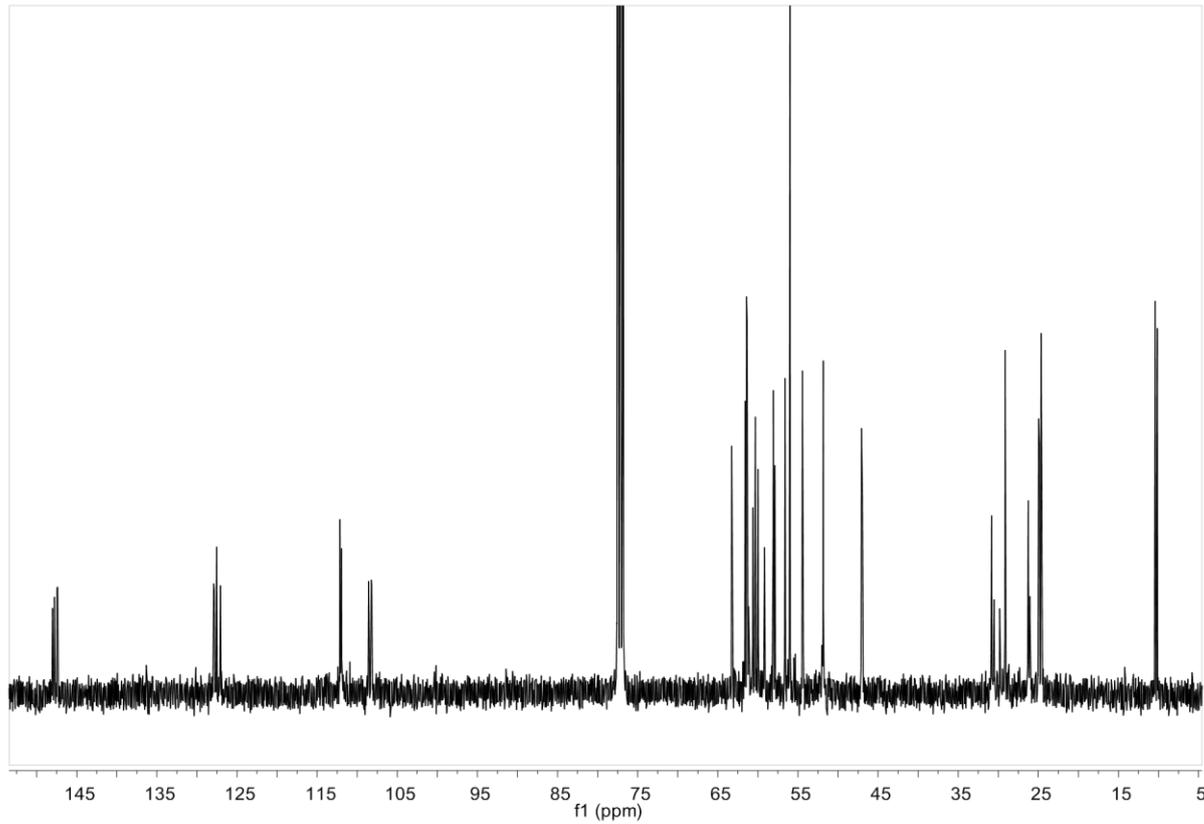


$^{13}\text{C-NMR}$  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , liegt als Rotameren- und Diastereomerenmischung vor).

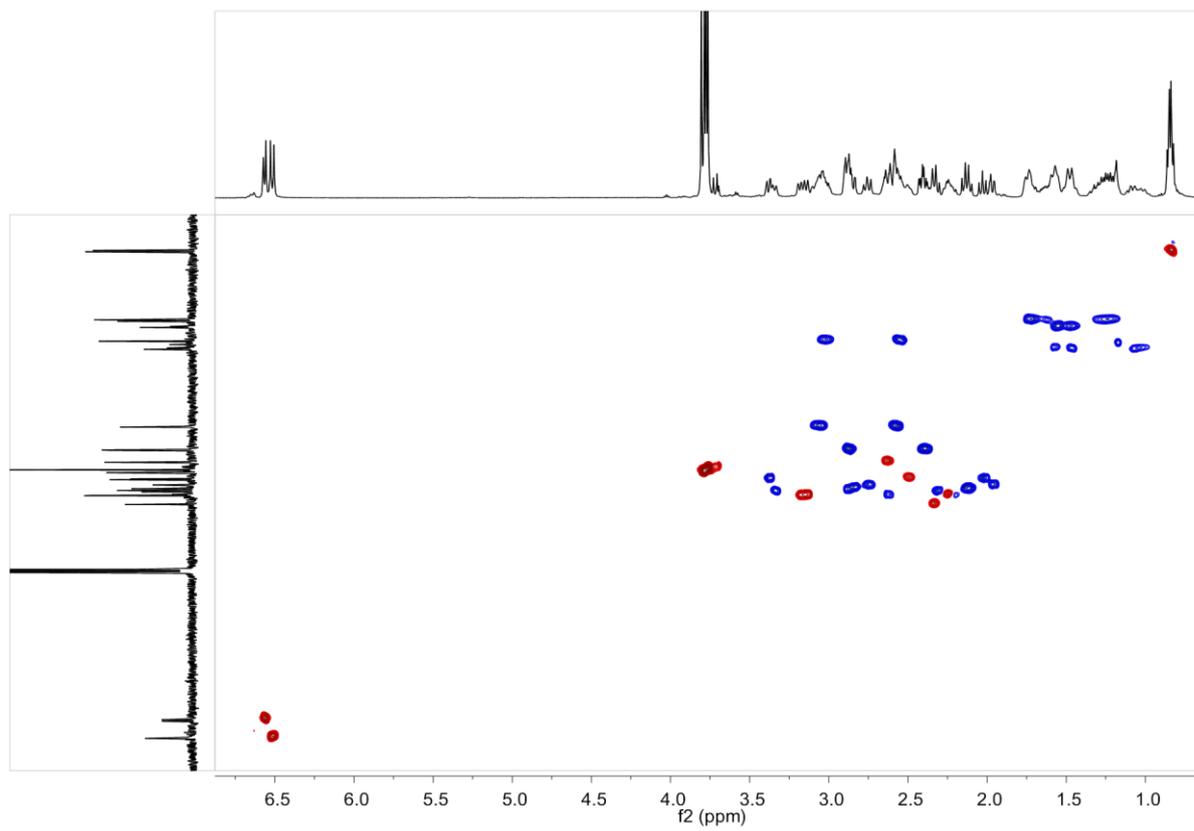
**152**



$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 1:1 Diastereomergemisch). **153**



$^{13}\text{C-NMR}$  (125.8 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 1:1 Diastereomergemisch). **153**



HSQC (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 1:1 Diastereomerenmischung). **153**

## 9 Persönliches

### Angaben zur Person

Name: Michael Kölzer  
Geburtsdatum/-ort: 28.09.1979 in Mainz

### Berufserfahrung und Qualifikation

10/2007 – 04/2010      Wissenschaftlicher Mitarbeiter an der Universität Hamburg.  
  
04/2006 - 09/2007      Wissenschaftlicher Mitarbeiter an der Johannes Gutenberg-Universität Mainz.

### Promotion

10/2007 - 04/2010      Promotion am Institut für Organische Chemie, Universität Hamburg, Arbeitskreis Prof. Dr. Till Opatz.  
  
04/2006 - 09/2007      Promotion am Institut für Organische Chemie, Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Arbeitskreis Prof. Dr. Horst Kunz, Betreuung Dr. habil. Till Opatz.  
  
Thema: *Synthese biologisch aktiver 2-Aza-Analoga der Ipecac- und Alangium Alkaloide.*

### Studium

10/2000 - 03/2006      Studium der Chemie an der Johannes Gutenberg-Universität Mainz. Diplomarbeit im Institut für Kernchemie, Arbeitskreis Prof. Dr. Frank Rösch.  
  
Thema: *<sup>68</sup>Ga-Markierung und Evaluierung von phosphonathaltigen Chelatoren zur nicht-invasiven Skelettdiagnostik mittels PET.*  
  
Abschluss: **Diplom-Chemiker.**

08/2003 - 03/2004      Auslandssemester (DAAD Stipendium) an der Universität von Nagoya, (Japan), Arbeitskreis Prof. Dr. K. Tatsumi.  
Thema: *Nickel(II)-Thiolate Complexes with a Flexible Cyclo- $\{Ni_{10}S_{20}\}$  Framework.*

### Allgemeine Hochschulreife

Gustav-Stresemann-Wirtschaftsgymnasium Mainz,  
Rheinland-Pfalz. Durchschnittsnote: 1,7.

### Publikationen

C. Zhang, S. Takada, M. Kölzer, T. Matsumoto, K. Tatsumi: *Nickel(II)-Thiolate Complexes with a Flexible Cyclo- $\{Ni_{10}S_{20}\}$  Framework.* *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3768–3772.

### Posterbeiträge und Konferenzen

12/2009      Kurzvortrag: *DECHEMA 2009*, 6th Status Seminar of Chemical Biology, Frankfurt.

03/2009      Posterpräsentation: *Synthesefest 2009*, München.

09/2008      Posterpräsentation: *ORCHEM 2008*, Weimar.

09/2007      Posterpräsentation: International Symposium of *RNA-Ligand-Interactions* SFB 579, Frankfurt.

09/2007      Posterpräsentation: *Symposium on Chemistry and Biology of Bioactive Natural Products*, Kaiserslautern.

11/2006      Posterpräsentation: *Intensive Course on Medicinal Chemistry*, Ho-Chi-Minh-City, Vietnam.

10/2006      Forschungsvortrag im Rahmen des SFB 579, Frankfurt.

09/2006      Posterpräsentation: *ORCHEM 2006*, Bad Nauheim.

10/2005      *European Symposium on Radiopharmacy and Radiopharmaceuticals* (ESRR), Seefeld, Österreich.

**Eidesstattliches Erklärung**

Hiermit erkläre ich an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation selbständig angefertigt habe und keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwandt habe.

Ich erkläre außerdem, dass diese Dissertation weder in gleicher noch in anderer Form bereits in einem anderen Prüfungsverfahren vorgelegen hat.

Ich habe früher außer mit den im Zulassungsversuch urkundlich vorgelegten Graden keine weiteren akademischen Grade erworben oder zu erwerben versucht.

Hamburg, den 30. April 2010