

**Michael Wöhrmann**

---

**Darstellung von Cephalotaxin und Analoga durch  
zweifache Palladium-Katalyse  
und Untersuchungen zur Darstellung von  
Harringtonin-Analoga**

---



**Cuvillier Verlag Göttingen**

**Darstellung von Cephalotaxin und Analoga durch  
zweifache Palladium-Katalyse  
und Untersuchungen zur Darstellung von  
Harringtonin-Analoga**

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades

der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultäten

der Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von

**Michael Wöhrmann**

aus Hannover

Göttingen 2001

Die Deutsche Bibliothek - CIP-Einheitsaufnahme

**Wöhrmann, Michael:**

Darstellung von Cephalotaxin und Analoga durch zweifache Palladium-Katalyse und Untersuchungen zur Darstellung von Harringtonin-Analoga / vorgelegt von Michael Wöhrmann. -

1. Aufl. - Göttingen : Cuvillier, 2001

Zugl.: Göttingen, Univ., Diss., 2001

ISBN 3-89873-354-8

D 7

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

Korreferent: Prof. Dr. H. Lackner

Tag der mündlichen Prüfung: 01.11.2001

© CUVILLIER VERLAG, Göttingen 2002

Nonnenstieg 8, 37075 Göttingen

Telefon: 0551-54724-0

Telefax: 0551-54724-21

[www.cuvillier.de](http://www.cuvillier.de)

Alle Rechte vorbehalten. Ohne ausdrückliche Genehmigung des Verlages ist es nicht gestattet, das Buch oder Teile daraus auf fotomechanischem Weg (Fotokopie, Mikrokopie) zu vervielfältigen.

1. Auflage, 2001

Gedruckt auf säurefreiem Papier

ISBN 3-89873-354-8

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von September 1998 bis September 2001 am Institut für Organische Chemie der Georg-August-Universität zu Göttingen unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. Dr. h. c. L. F. Tietze angefertigt.

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. Dr. h. c. L. F. Tietze, für die interessante Themenstellung, das stete Interesse am Fortgang der Arbeit und vor allem für die vielen hilfreichen Diskussionen.



# Inhaltsverzeichnis

## A. Allgemeiner Teil

<b>1.</b>	<b>Einführung</b>	<b>1</b>
<b>2.</b>	<b>Die <i>Cephalotaxus</i> Alkaloide</b>	<b>3</b>
2.1.	Vorkommen und medizinische Bedeutung der Alkaloide	3
2.2.	Biosynthese von Cephalotaxin	6
2.3.	Biosynthese der Harringtonin-Seitenkette	7
2.4.	Ausgewählte Synthesen von Cephalotaxin	9
<b>3.</b>	<b>Palladium-katalysierte Reaktionen</b>	<b>18</b>
3.1.	Die <i>Heck</i> -Reaktion	18
3.1.1.	Mechanistische Betrachtungen und Reaktionsverlauf	18
3.2.	Die <i>Tsuji-Trost</i> -Reaktion	23
3.2.1.	Mechanistische Betrachtungen und Reaktionsverlauf	23
3.3.	Neue Katalysatoren für Pd-katalysierte C–C-Bindungsknüpfungen	25
3.4.	Palladium-katalysierte Reaktionen in der Naturstoffsynthese	26
<b>4.</b>	<b>Problemstellung und Planung der Arbeit</b>	<b>29</b>
<b>5.</b>	<b>Synthese der Alkylierungsbausteine</b>	<b>32</b>
5.1.	Synthese der Cycloalkenylverbindungen <b>108, 109, 114</b> und <b>115</b>	32
5.2.	Synthese der Arylbromide <b>66, 119</b> und <b>122</b>	34
<b>6.</b>	<b>Synthese der tertiären spirocyclischen Amine</b>	<b>36</b>
6.1.	Umsetzung von Cyclopentenyl-Verbindungen	36
6.1.1.	Diskussion der spektroskopischen Daten von <b>127</b> bis <b>130</b>	37
6.2.	Umsetzung von Cyclohexenyl-Verbindungen	40
6.2.1.	Diskussion der spektroskopischen Daten von <b>141</b> und <b>142</b>	41
<b>7.</b>	<b><i>Heck</i>-Reaktion zu den pentacyclischen Grundgerüsten</b>	<b>44</b>
7.1.	Intramolekulare <i>Heck</i> -Reaktion der Cyclopenten-Derivate	44
7.1.1.	Diskussion der spektroskopischen Daten von <b>52, 143, 144</b> und <b>145</b>	45
7.2.	Intramolekulare <i>Heck</i> -Reaktion der Cyclohexen-Derivate	46
7.2.1.	Diskussion der spektroskopischen Daten von <b>146</b> und <b>147</b>	47

<b>8.</b>	<b>Synthese von Oxo-Cephalotaxin-Analoga</b>	<b>49</b>
8.1.	Synthese der Aza-spirocyclen <b>137, 138, 150</b> und <b>151</b>	50
8.2.	Synthese der Benzo[1,3]dioxol-Carbonsäuren <b>148</b> und <b>149</b>	51
8.3.	Darstellung der Amide <b>170</b> bis <b>176</b>	53
8.3.1.	Diskussion der spektroskopischen Daten von <b>170–176</b>	54
8.4.	Intramolekulare <i>Heck</i> -Reaktion der Amide <b>170–176</b>	57
8.4.1.	Diskussion der spektroskopischen Daten von <b>179, 180</b> und <b>182</b>	59
<b>9.</b>	<b>Transformation zu den Cephalotaxin-Analoga</b>	<b>61</b>
9.1.	Bishydroxylierung zu den 1,2-Diolen <b>186–189</b>	61
9.1.1.	Diskussion der spektroskopischen Daten von <b>186–189</b>	63
9.2.	Oxidation zu den $\alpha$ -Diketonen <b>35, 191, 192</b> und <b>193</b>	66
9.2.1.	Diskussion der spektroskopischen Daten von <b>35</b>	66
9.3.	Überführung in die Methylenolether <b>36, 194, 195</b> und <b>196</b>	67
9.3.1.	Diskussion der spektroskopischen Daten von <b>36, 194, 195</b> und <b>196</b>	68
9.4.	Reduktion zu Cephalotaxin ( <b>1</b> ) und den Analoga <b>197–199</b>	69
9.4.1.	Diskussion der spektroskopischen Daten von <b>1, 197, 198</b> und <b>199</b>	70
<b>10.</b>	<b>Untersuchungen zur Darstellung von Harringtonin-Analoga</b>	<b>73</b>
10.1.	Synthese der Harringtonin-Seitenkette	73
10.2.	Aufbau des $\epsilon$ -Caprolacton-Gerüsts <b>222</b>	75
10.2.1.	Diskussion der spektroskopischen Daten von <b>222</b>	77
10.3.	Untersuchungen zur Darstellung von Harringtonin-Analoga	78
<b>11.</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>81</b>

## **B. Experimenteller Teil**

<b>1.</b>	<b>Allgemeine Methoden</b>	<b>92</b>
1.1.	Verwendete Geräte	92
1.2.	Chromatographische Methoden	93
1.3.	Palladium-Katalysatoren	94
<b>2.</b>	<b>Allgemeine Arbeitsvorschriften (AAV)</b>	<b>95</b>
2.1.	AAV 1: <i>Grignard</i> -Reaktion der vinylogenen Ester und Tosylierung	95
2.2.	AAV 2: DIBAH-Reduktion und Acetylierung von Enonen	96
2.3.	AAV 3: Alkylierung primärer Amine	96
2.4.	AAV 4: Spirocyclisierung sekundärer Amine	96

2.5.	AAV 5: Intramolekulare <i>Heck</i> -Reaktion tertiärer Amine	97
2.6.	AAV 6: Azid-Reduktion und Spirocyclisierung primärer Amine	97
2.7.	AAV 7: Acylierung von Aza-spirocyclen	98
2.8.	AAV 8: Bishydroxylierung von Cycloalken-Verbindungen	98
2.9.	AAV 9: Oxidation von Diolen zu $\alpha$ -Diketonen	99
2.10.	AAV 10: Überführung von Diketonen in Metylenolether	99
2.11.	AAV 11: NaBH <sub>4</sub> -Reduktion von Carbonylfunktionen	99
<b>3.</b>	<b>Synthese der Alkylierungsbausteine</b>	<b>100</b>
3.1.	Cyclopentenylacetate	100
3.1.1.	3-Ethoxy-2-cyclopenten-1-on ( <b>60</b> )	100
3.1.2.	4-Toluolsulfonsäure-3-(3-oxocyclopent-1-enyl)-propylester ( <b>62</b> )	100
3.1.3.	4-Toluolsulfonsäure-4-(3-oxocyclopent-1-enyl)-butylester ( <b>107</b> )	101
3.1.4.	Essigsäure-3-[3-(toluol-4-sulfonyloxy)-propyl]-cyclopent-2-enylester ( <b>108</b> )	102
3.1.5.	Essigsäure-3-[4-(toluol-4-sulfonyloxy)-butyl]-cyclopent-2-enylester ( <b>109</b> )	102
3.2.	Cyclohexenylacetate	103
3.2.1.	3-Ethoxy-2-cyclohexen-1-on ( <b>111</b> )	103
3.2.2.	4-Toluolsulfonsäure-3-(3-oxocyclohex-1-enyl)-propylester ( <b>112</b> )	104
3.2.3.	4-Toluolsulfonsäure-4-(3-oxocyclohex-1-enyl)-butylester ( <b>113</b> )	104
3.2.4.	Essigsäure-3-[3-(toluol-4-sulfonyloxy)-propyl]-cyclohex-2-enylester ( <b>114</b> )	105
3.2.5.	Essigsäure-3-[4-(toluol-4-sulfonyloxy)-butyl]-cyclohex-2-enylester ( <b>115</b> )	106
3.3.	Synthese der Arylbromide	106
3.3.1.	<i>C</i> -(6-Brom-benzo[1,3]dioxol-5-yl)-methylamin ( <b>119</b> )	106
3.3.2.	( <i>E</i> )-3,4-Methylenedioxy- $\beta$ -nitrostyren ( <b>117</b> )	107
3.3.3.	2-(Benzo[1,3]dioxol-5-yl)-ethylamin ( <b>38</b> )	108
3.3.4.	2-(6-Brom-benzo[1,3]dioxol-5-yl)-ethylamin ( <b>66</b> )	108
3.3.5.	5-Brom-6-brommethyl-benzo[1,3]dioxol ( <b>122</b> )	109
<b>4.</b>	<b>Synthese der spirocyclischen Amine</b>	<b>110</b>
4.1.	Sekundäre Amine	110
4.1.1.	Essigsäure-3-{3-[(6-brom-benzo[1,3]dioxol-5-ylmethyl)-amino]-propyl}-cyclopent-2-enylester ( <b>123</b> )	110
4.1.2.	Essigsäure-3-{4-[(6-brom-benzo[1,3]dioxol-5-ylmethyl)-amino]-butyl}-cyclopent-2-enylester ( <b>124</b> )	111

4.1.3.	Essigsäure-3-{3-[2-(6-brom-benzo[1,3]dioxol-5-yl)-ethylamino]-propyl}-cyclopent-2-enylester ( <b>125</b> )	111
4.1.4.	Essigsäure-3-{4-[2-(6-brom-benzo[1,3]dioxol-5-yl)-ethylamino]-butyl}-cyclopent-2-enylester ( <b>126</b> )	112
4.2.	Tertiäre Amine	113
4.2.1.	1-(6-Brom-benzo[1,3]dioxol-5-ylmethyl)-1-aza-spiro[4,4]-non-6-en ( <b>127</b> )	113
4.2.2.	6-(6-Brom-benzo[1,3]dioxol-5-ylmethyl)-6-aza-spiro[4,5]-dec-1-en ( <b>128</b> )	114
4.2.3.	1-[2-(6-Brom-benzo[1,3]dioxol-5-yl)-ethyl]-1-aza-spiro[4,4]-non-6-en ( <b>129</b> )	114
4.2.4.	6-[2-(6-Brom-benzo[1,3]dioxol-5-yl)-ethyl]-6-aza-spiro[4,5]-dec-1-en ( <b>130</b> )	115
4.2.5.	1-(6-Brom-benzo[1,3]dioxol-5-ylmethyl)-1-aza-spiro[4,5]-dec-6-en ( <b>141</b> )	116
4.2.6.	1-(6-Brom-benzo[1,3]dioxol-5-ylmethyl)-1-aza-spiro[5,5]-dec-6-en ( <b>142</b> )	117
<b>5.</b>	<b>Die Heck-Produkte der tertiären spirocyclischen Amine</b>	<b>118</b>
5.1.1.	3,5,6,8,9,14b-Hexahydro-4 <i>H</i> -cyclopenta[ <i>a</i> ][1,3]dioxolo[4,5- <i>h</i> ]-pyrrolo-[2,1- <i>b</i> ][3]benzazepin ( <b>52</b> )	118
5.1.2.	3,4,5,6,7,9,10,15b-Octahydro-cyclopenta[ <i>a</i> ][1,3]dioxolo[4,5- <i>h</i> ]-pyrido-[2,1- <i>b</i> ][3]benzazepin ( <b>143</b> )	119
5.1.3.	3,5,6,7,8,13b-Hexahydro-4 <i>H</i> -cyclopenta[ <i>c</i> ][1,3]dioxolo[4,5- <i>g</i> ]-pyrrolo-[1,2- <i>b</i> ]isochinolin ( <b>144</b> )	119
5.1.4.	3,4,5,6,7,8,9,14b-Octahydro-cyclopenta[ <i>c</i> ][1,3]dioxolo[4,5- <i>g</i> ]-pyrido-[1,2- <i>b</i> ]isochinolin ( <b>145</b> )	120
5.1.5.	3,4,6,7,8,9-Hexahydro-5 <i>H</i> ,15b <i>H</i> -[1,3]dioxolo[4,5- <i>j</i> ]pyrrolo-[2,1- <i>e</i> ]phenanthridin ( <b>146</b> )	121
5.1.6.	3,4,5,6,7,8,9,10-Octahydro-15b <i>H</i> -[1,3]dioxolo[4,5- <i>j</i> ]pyrido-[2,1- <i>e</i> ]phenanthridin ( <b>147</b> )	122
<b>6.</b>	<b>Synthese von Oxo-Cephalotaxin-Analoga</b>	<b>123</b>
6.1.	Synthese der Acylierungsbausteine	123
6.1.1.	6-Brom-benzo[1,3]dioxol-5-carbaldehyd ( <b>161</b> )	123
6.1.2.	6-Brom-benzo[1,3]dioxol-5-carbonsäure ( <b>148</b> )	123
6.1.3.	(6-Brom-benzo[1,3]dioxol-5-yl)-essigsäure ( <b>149</b> )	124
6.1.4.	2-Brom-4,5-dimethoxy-benzoesäure ( <b>164</b> )	125

6.1.5.	Essigsäure-3-(3-azidopropyl)-cyclopent-2-enylester ( <b>152</b> )	126
6.1.6.	Essigsäure-3-(4-azidobutyl)-cyclopent-2-enylester ( <b>153</b> )	127
6.1.7.	Essigsäure-3-(3-azidopropyl)-cyclohex-2-enylester ( <b>133</b> )	128
6.1.8.	Essigsäure-3-(4-azidobutyl)-cyclohex-2-enylester ( <b>134</b> )	128
6.1.9.	1-Aza-spiro[4.4]non-6-en ( <b>150</b> )	129
6.1.10.	6-Aza-spiro[4.5]dec-1-en ( <b>151</b> )	129
6.1.11.	1-Aza-spiro[4.5]dec-6-en ( <b>137</b> )	130
6.1.12.	1-Aza-spiro[5.5]undec-7-en ( <b>138</b> )	130
6.2.	Synthese der Amide	131
6.2.1.	(1-Aza-spiro[4,4]non-6-en-1-yl)-(6-brom-benzo[1,3]dioxol-5-yl)-methanon ( <b>170</b> )	131
6.2.2.	(1-Aza-spiro[4,5]dec-6-en-1-yl)-(6-brom-benzo[1,3]dioxol-5-yl)-methanon ( <b>171</b> )	132
6.2.3.	(6-Aza-spiro[4,5]dec-1-en-6-yl)-(6-brom-benzo[1,3]dioxolo-5-yl)-methanon ( <b>172</b> )	133
6.2.4.	(1-Aza-spiro[5,5]undec-7-en-1-yl)-(6-brom-benzo[1,3]dioxol-5-yl)-methanon ( <b>173</b> )	134
6.2.5.	1-(1-Aza-spiro[4.4]non-6-en-1-yl)-2-(6-brom-benzo[1,3]dioxol-5-yl)-ethanon ( <b>174</b> )	135
6.2.6.	1-(1-Aza-spiro[4.5]dec-6-en-1-yl)-2-(6-brom-benzo[1,3]dioxol-5-yl)-ethanon ( <b>175</b> )	135
6.2.7.	1-(6-Aza-spiro[4.5]dec-1-en-6-yl)-2-(6-brom-benzo[1,3]dioxol-5-yl)-ethanon ( <b>176</b> )	136
6.3.	Die <i>Heck</i> -Produkte der spirocyclischen Amide	137
6.3.1.	3,4,5,6,7,13b-Hexahydro-cyclopenta[ <i>c</i> ][1,3]dioxolo[4,5- <i>g</i> ]pyrrolo-[1,2- <i>b</i> ]isochinolin-8-on ( <b>177</b> )	137
6.3.2.	3,4,6,7,8,15b-Hexahydro-5 <i>H</i> -[1,3]dioxolo[4,5- <i>j</i> ]-pyrrolo-[2,1- <i>e</i> ]-phenanthridin-9-on ( <b>178</b> )	138
6.3.3.	3,4,5,6,7,8,9,15b-Octahydro-[1,3]dioxolo[4,5- <i>j</i> ]pyrido-[2,1- <i>e</i> ]-phenanthridin-10-on ( <b>179</b> )	139
6.3.4.	3,4,6,7-Tetrahydro-5 <i>H</i> ,15 <i>bH</i> -cyclohexa[ <i>a</i> ][1,3]dioxolo[4,5- <i>h</i> ]pyrrolo-[2,1- <i>b</i> ]benzazepin-9-(10 <i>H</i> )-on ( <b>180</b> )	140
6.3.5.	3,4,5,6,7,10-Hexahydro-15 <i>bH</i> -cyclopenta[ <i>a</i> ][1,3]dioxolo[4,5- <i>h</i> ]pyrido-[2,1- <i>b</i> ][3]benzazepin-9-on ( <b>181</b> )	141
<b>7.</b>	<b>Darstellung der Cephalotaxin-Analoga</b>	<b>142</b>
7.1.	Synthese der 1,2-Diole	142

7.1.1.	1,2,3,5,6,8,9,14b-Octahydro-4 <i>H</i> -cyclopenta[ <i>a</i> ][1,3]dioxolo[4,5- <i>h</i> ]-pyrrolo-[2,1- <i>b</i> ][3]benzazepin-1,2-diol ( <b>186</b> )	142
7.1.2.	1,2,3,4,5,6,7,9,10,15b-Decahydro-cyclopenta[ <i>a</i> ][1,3]dioxolo[4,5- <i>h</i> ]-pyrido-[2,1- <i>b</i> ][3]benzazepin-1,2-diol ( <b>187</b> )	143
7.1.3.	3,5,6,7,8,13b-Hexahydro-4 <i>H</i> -cyclopenta[ <i>c</i> ][1,3]dioxolo[4,5- <i>g</i> ]-pyrrolo-[1,2- <i>b</i> ]isochinolin ( <b>188</b> )	144
7.1.4.	3,4,5,6,7,8,9,14b-Octahydro-cyclopenta[ <i>c</i> ][1,3]dioxolo[4,5- <i>g</i> ]-pyrido-[1,2- <i>b</i> ]isochinolin-1,2-diol ( <b>189</b> )	145
7.2.	Synthese der $\alpha$ -Diketone	146
7.2.1.	5,6,8,9-Tetrahydro-1-hydroxy-4 <i>H</i> -cyclopenta[ <i>a</i> ][1,3]dioxolo[4,5- <i>h</i> ]pyrrolo[2,1- <i>b</i> ][3]benzazepin-2(3 <i>H</i> )-on ( <b>35</b> )	146
7.2.2.	5,6,7,8-Tetrahydro-1-hydroxy-4 <i>H</i> -cyclopenta[ <i>c</i> ][1,3]dioxolo[4,5- <i>g</i> ]pyrrolo[1,2- <i>b</i> ]isochinolin-2(3 <i>H</i> )-on ( <b>191</b> )	146
7.2.3.	4,5,6,7,8,9-Hexahydro-1-hydroxy-cyclopenta[ <i>c</i> ][1,3]dioxolo[4,5- <i>g</i> ]pyrido-[1,2- <i>b</i> ]isochinolin-2(3 <i>H</i> )-on ( <b>192</b> )	147
7.2.4.	4,5,6,7,9,10-Hexahydro-1-hydroxy-cyclopenta[ <i>a</i> ][1,3]dioxolo[4,5- <i>h</i> ]pyrrolo[2,1- <i>b</i> ][3]benzazepin-2(3 <i>H</i> )-on ( <b>193</b> )	148
7.3.	Synthese der Methylenolether	148
7.3.1.	2-Methoxy-5,6,8,9-tetrahydro-4 <i>H</i> ,14 <i>bH</i> -cyclopenta[ <i>a</i> ][1,3]dioxolo[4,5- <i>h</i> ]pyrrolo[2,1- <i>b</i> ][3]benzazepin-1-on ( <b>36</b> ) (Cephalotaxinon)	148
7.3.2.	2-Methoxy-5,6,7,8-tetrahydro-4 <i>H</i> ,13 <i>bH</i> -cyclopenta[ <i>c</i> ][1,3]dioxolo[4,5- <i>g</i> ]pyrrolo[1,2- <i>b</i> ]isochinolin-1-on ( <b>194</b> )	149
7.3.3.	2-Methoxy-4,5,6,7,8,9-hexahydro-14 <i>bH</i> -cyclopenta[ <i>c</i> ][1,3]dioxolo[4,5- <i>g</i> ]pyrido[1,2- <i>b</i> ]isochinolin-1-on ( <b>195</b> )	150
7.3.4.	2-Methoxy-4,5,6,7,9,10-hexahydro-15 <i>bH</i> -cyclopenta[ <i>a</i> ][1,3]dioxolo[4,5- <i>h</i> ]pyrido[2,1- <i>b</i> ][3]benzazepin-1-on ( <b>196</b> )	151
7.4.	Synthese der Cephalotaxin-Analoga	152
7.4.1.	2-Methoxy-1,5,6,8,9,14b-hexahydro-4 <i>H</i> -cyclopenta[ <i>a</i> ][1,3]dioxolo[4,5- <i>h</i> ]pyrrolo[2,1- <i>b</i> ][3]benzazepin-1-ol ( <b>1</b> ) (Cephalotaxin)	152
7.4.2.	2-Methoxy-1,5,6,7,8,13b-hexahydro-4 <i>H</i> -cyclopenta[ <i>c</i> ][1,3]dioxolo[4,5- <i>g</i> ]pyrrolo[1,2- <i>b</i> ]isochinolin-1-ol ( <b>197</b> )	152
7.4.3.	2-Methoxy-1,4,5,6,7,8,9,14b-Octahydro-cyclopenta[ <i>c</i> ][1,3]dioxolo[4,5- <i>g</i> ]pyrido[1,2- <i>b</i> ]isochinolin-1-ol ( <b>198</b> )	153
7.4.4.	2-Methoxy-1,4,5,6,7,9,10,15b-octahydro-cyclopenta[ <i>a</i> ][1,3]dioxolo[4,5- <i>h</i> ]pyrido[2,1- <i>b</i> ][3]benzazepin-1-ol ( <b>199</b> )	154
<b>8.</b>	<b>Darstellung der Harringtonin-Seitenkette</b>	<b>155</b>
8.1.1.	2-Acetoxy-propensäure-ethylester ( <b>212</b> )	155

8.1.2.	1-Acetoxy-4-methyl-cyclohex-3-encarbonsäure-ethylester (213)	156
8.1.3.	1-Hydroxy-4-methyl-cyclohex-3-encarbonsäure (215)	156
8.1.4.	1-Benzyloxy-4-methyl-cyclohex-3-encarbonsäure (216)	157
8.1.5.	1-Benzyloxy-4-methyl-cyclohex-3-encarbonsäure-benzylester (217)	158
8.1.6.	2-Benzyloxy-5-oxo-2-(2-oxo-ethyl)hexansäure-benzylester (218)	159
8.1.7.	2-Benzyloxy-2-(3-oxo-butyl)-bernsteinsäure-1-benzylester (219)	160
8.1.8.	2-Benzyloxy-2-(3,3-Hydroxy-methyl-butyl)-bernsteinsäure-1-benzylester (220)	161
8.1.9.	4-Benzyloxy-7,7-dimethyl-2-oxo-oxepan-4-carbonsäure-benzylester (222)	162
8.1.10.	4-Benzyloxy-7,7-dimethyl-2-oxo-oxepan-4-carbonsäure (223)	163
8.1.11.	Veresterung zu den Harringtonin-Analoga	163
<b>9.</b>	<b>Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen</b>	<b>164</b>
<b>10.</b>	<b>Anhang</b>	<b>165</b>
10.1.	Kristalldaten und Strukturverfeinerung für 182.	165
10.2.	Kristalldaten und Strukturverfeinerung für 147.	170
<b>11.</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>175</b>



---

# A. Allgemeiner Teil

## 1. Einführung

Kaum eine andere Naturwissenschaft ist in der heutigen Gesellschaft so allgegenwärtig und von immenser Bedeutung wie die Chemie. In allen Bereichen, wie beispielsweise Pharmazie, Pflanzenschutz, Lebensmittel-, Kunststoff- oder auch Farbchemie, prägt der technische Fortschritt der modernen Chemie den Alltag und trägt nicht zuletzt deshalb zur derzeitigen hohen Lebensqualität bei. Mit den Bedürfnissen der Gesellschaft und den globalen Veränderungen in den letzten Jahrzehnten steigen aber auch die Anforderungen an die chemische Forschung. Eine zentrale Rolle nimmt dabei die organische Synthesechemie ein, in dessen Mittelpunkt die effiziente Herstellung von wichtigen Substanzen wie modernen Werkstoffen oder Pharmazeutika steht. Neben dem hohen Maß an Chemo-, Regio- und Stereoselektivität bei der Synthese werden umweltschonende Aspekte und der rationelle Umgang mit natürlichen Ressourcen immer wichtiger.

Innovative moderne Verfahren, die diesem Anspruch gerecht werden, sind sequentielle Transformationen und katalytische Prozesse. Bei der sequentiellen Transformation laufen mehrere Reaktionsschritte unter identischen Reaktionsbedingungen ohne Isolierung der Intermediate ab.<sup>[1]</sup> Domino-Prozesse sind darüber hinaus dadurch gekennzeichnet, daß jede Transformation an der jeweils zuvor gebildeten Funktionalität erfolgt. In bezug auf Ressourcenschonung, Lösungsmittelbedarf, Abfallvermeidung und Energieverbrauch stellen solche Umsetzungen damit einen großen Vorteil dar. Katalytische Prozesse besitzen, nicht zuletzt wegen atomökonomischer Gesichtspunkte,<sup>[2]</sup> gegenwärtig das größte Innovationspotential und verdrängen zunehmend die klassischen Synthesemethoden aus den Forschungslaboren und der industriellen Großproduktion. Einen Schwerpunkt chemischer Forschung stellen derzeit insbesondere Übergangsmetall-katalysierte Reaktionen dar, die sowohl bei den Funktionalisierungen als auch bei den bindungsknüpfenden Reaktionen eine herausragende Rolle eingenommen haben, wie die Vielzahl der Veröffentlichungen beweist.<sup>[3]</sup> In der chemischen Industrie werden derzeit noch überwiegend heterogen katalysierte Prozesse verwendet, da sie den Vorteil der einfacheren Katalysatorrückgewinnung und der besseren Produktabtrennung besitzen. Demgegenüber liegt die enorme Leistungsfähigkeit der homogenen Katalyse in der Verwendung von chiralen Liganden, die eine enantioselektive Reaktionsführung und auf diese Weise eine Kontrolle der absoluten Stereochemie ermöglichen. Dies stellt nach wie vor eine der größten

Herausforderungen an die moderne organische Synthesechemie dar und gewinnt zunehmend an Bedeutung, seit die Wirkstoff-Forschung gezeigt hat, daß die enantiomeren Formen eines Wirkstoffes oft zu unterschiedlichen pharmakologischen Wirkungen führen.<sup>[4]</sup>

Die Möglichkeiten der Synthesemethoden werden eindrucksvoll an einigen Naturstoffsynthesen komplexer Moleküle wie Taxol, Palytoxin, Brevetoxin oder Vancomycin deutlich,<sup>[5]</sup> wenn auch der Arbeitsaufwand für eine industrielle Produktion von z. B. Taxol zu groß ist, so daß solche Verbindungen immer noch aus natürlichen Quellen wie Mikroorganismen, Schwämmen oder Hefen isoliert werden.

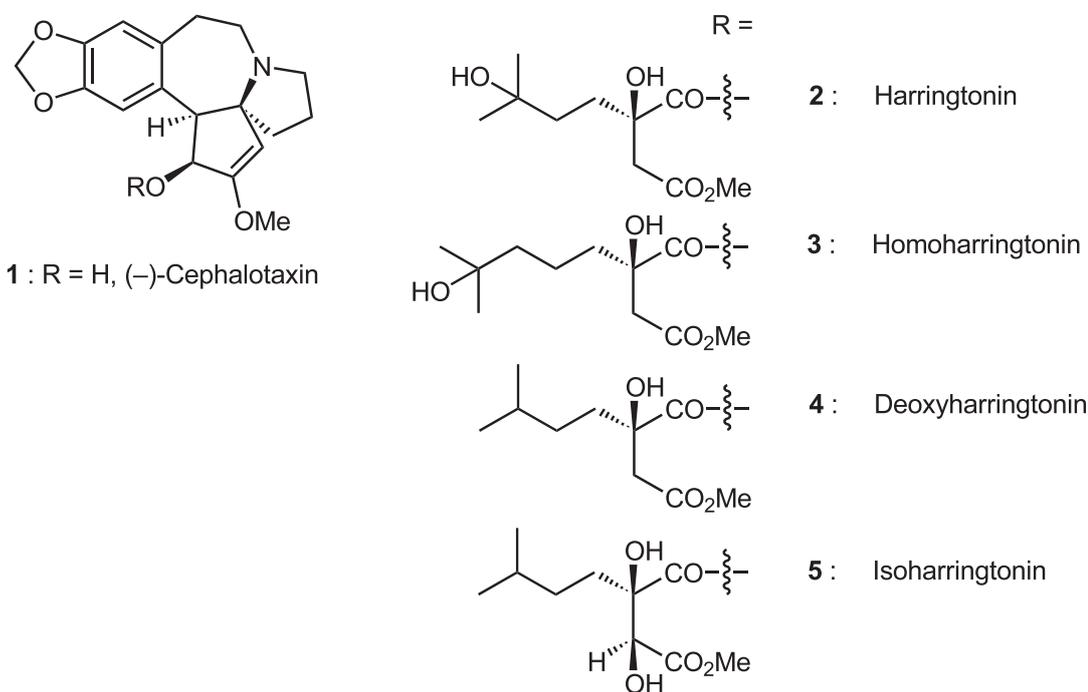
Eine treibende Kraft nimmt die organische Synthese auch bei der Entwicklung neuer Arzneimittel ein. Immer neu auftretende Krankheiten wie AIDS oder BSE sowie die zunehmende Resistenzentwicklung von Antibiotika und das ungelöste Problem der Krebstherapie stellen enorme Herausforderungen für die heutige Pharmaforschung dar und erfordern viele neue Substanzen, die auf ihre biologische Aktivität hin untersucht werden können. Große Hoffnungen bei der Suche nach Leitstrukturen für mögliche Wirkstoffe werden in das noch junge Konzept der kombinatorischen Chemie gesetzt, die es ermöglicht, eine Vielzahl von Screeningsubstanzen zu generieren.<sup>[6]</sup> Bisher allerdings gilt immer noch die Natur als effektivster Lieferant von Leitstrukturen. In vielen Fällen werden diese jedoch nur in sehr geringen Mengen isoliert. Zur Bereitstellung ausreichender Substanzmengen für umfangreiche Untersuchungen oder Anwendungen im medizinischen Bereich benötigt man daher effiziente und hochselektive Synthesekonzepte, die den Aufbau auch von komplexen Molekülen in hohen Ausbeuten erlauben. Darüber hinaus zeigen Derivate und Analoga von Naturstoffen in vielen Fällen eine höhere biologische Aktivität als der Naturstoff selbst oder ungünstige pharmakokinetische oder physikalische Eigenschaften, beispielsweise eine schlechte Bioverfügbarkeit, machen eine Derivatisierung notwendig.

Die vorliegende Arbeit möchte einen Beitrag auf diesem Gebiet leisten und beschäftigt sich mit der Synthese von Analoga der in der Krebstherapie eingesetzten Harringtonine. Im Mittelpunkt stehen dabei zwei Palladium-katalysierte Reaktionen, die einen effizienten Zugang zu den diversen Grundgerüsten ermöglichen sollen.

## 2. Die *Cephalotaxus* Alkaloide

### 2.1. Vorkommen und medizinische Bedeutung der Alkaloide

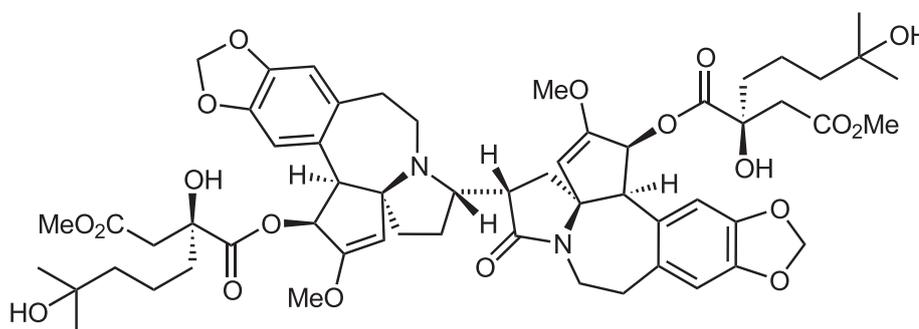
Die immergrünen Pflanzen der Gattung *Cephalotaxus* sind überwiegend in Südostasien beheimatet und werden in acht Spezies, namentlich *C. harringtonia* (Forbes) Koch, *C. fortunei* Hook. f., *C. hainanensis* Li, *C. wilsoniana* Hay., *C. mannii* Hook. f., *C. oliveri* Mast., *C. lanceolata* K. M. Feng, *C. sinensis* Li eingeteilt.<sup>[7]</sup> Der erste Nachweis, dass in den Pflanzen Alkaloide enthalten sind, konnte 1954 von *M. E. Wall* erbracht werden.<sup>[8]</sup> Etwa neun Jahre später isolierte *W. W. Paudler* eine kristalline Substanz aus *C. drupacea* (heute: *C. harringtonia* var. *drupacea*) und *C. fortunei* und nannte sie Cephalotaxin (**1**).<sup>[9]</sup> Die Struktur konnte sechs Jahre später durch eine Röntgenstrukturanalyse vollständig aufgeklärt werden.<sup>[10]</sup> Allerdings erwies sich das zunächst analysierte Methylammoniumsalz als racemisch, so daß die Bestimmung der absoluten Konfiguration erst 1974 mit dem *para*-Brombenzoat-Derivat von Cephalotaxin gelang.<sup>[11]</sup> Dieses einzigartige pentacyclische Alkaloid stellt die Stammverbindung der *Cephalotaxus* Alkaloide dar, die biosynthetisch mit der Gruppe der *Homoerythrina* Alkaloide verwandt sind.



1969 berichteten *R. G. Powell* und Mitarbeiter über die Isolierung und Strukturaufklärung von Cephalotaxin und drei weiteren strukturverwandten Alkaloiden aus dem Ethanol-extrakt von *C. harringtonia* var. *drupacea*. Ein Ester des Cephalotaxins, von ihnen Harringtonin (**2**) genannt, zeigte dabei sehr hohe

antileukämische Aktivität.<sup>[12]</sup> Dies war der Ausgangspunkt für sehr intensive Untersuchungen, welche schon kurze Zeit später zur Isolierung und Strukturaufklärung weiterer Ester wie Homoharringtonin (3),<sup>[13]</sup> Deoxyharringtonin (4)<sup>[14]</sup> und Isoharringtonin (5)<sup>[15]</sup> führte.

Noch heute ist das Interesse an den *Cephalotaxus* Alkaloiden sehr groß und es werden immer neue Strukturderivate entdeckt und publiziert, wenn auch meistens die beobachtete Variation sehr gering ist.<sup>[16]</sup> Eine Ausnahme war 1996 die Entdeckung von Cephalotaxidin (6), einem dimeren *Cephalotaxus* Alkaloid, das sich aus einer Homoharringtonin- und einer Homoharringtoninamid-Einheit zusammensetzt, die über eine C–C-Bindung miteinander verknüpft sind.<sup>[17]</sup>



6 : Cephalotaxidin

Während Cephalotaxin selber nur eine sehr geringe biologische Aktivität besitzt, so zeigen insbesondere die vier Cephalotaxinester Harringtonin (2), Homoharringtonin (3), Deoxyharringtonin (4) und Isoharringtonin (5) bei Mäusen eine ausgeprägte Antitumoraktivität gegenüber den Leukämiezellen P388 und L1210.

Verbindung	IC <sub>50</sub> (µg/ml) P388
Harringtonin (2)	0.032
Homoharringtonin (3)	0.017
Deoxyharringtonin (4)	0.0075
Isoharringtonin (5)	0.018
Cephalotaxidin (6)	1.8

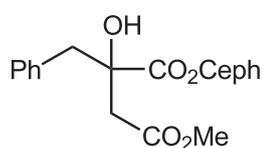
**Tabelle 1:** Biologische Aktivitäten gegenüber den Leukämiezellen P388.

Seit fast zwanzig Jahren werden deshalb Cephalotaxinester klinisch untersucht und befinden sich in den USA und China in der Phase II/III.<sup>[18]</sup> Die besten Ergebnisse wurden mit Harringtonin und Homoharringtonin bei der Behandlung der Leukämie erzielt, wobei die Therapie bei akuter myeloischer Leukämie am besten ansprach.<sup>[19]</sup> Zwar wurde auch über eine Wachstumshemmung bei Chloroquin-resistenten Malaria-Erregern berichtet,<sup>[20]</sup> jedoch konnten seither keine weiteren

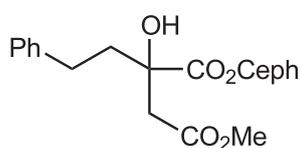
Veröffentlichungen zu diesem Thema gefunden werden, so daß die Wirkung gegen Malaria-Erreger nicht als gesichert angesehen werden kann.

Viele Anstrengungen wurden unternommen, um die biologische Aktivität durch Derivatisierung zu erhöhen. Bisher blieben diese Variationen auf die Bernsteinsäure-Seitenkette beschränkt und waren auch nur von mäßigem Erfolg. Nur bei einigen wenigen Verbindungen konnte überhaupt eine nennenswerte biologische Aktivität festgestellt werden. Die besten Ergebnisse mit vergleichbarer Aktivität wurden mit denen von *D. Z. Wang* beschriebenen phenylsubstituierten Äpfelsäureestern **7**, **8** und **9** erzielt.<sup>[21]</sup>

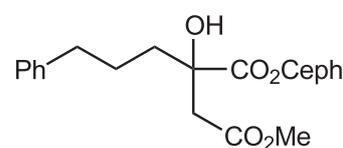
Ceph = Cephalotaxin



**7**



**8**



**9**

Verbindung	Wachstumshemmung in [%]		
	100 µg/ml	10 µg/ml	1 µg/ml
<b>7</b>	98.6	100	100
<b>8</b>	99.3	100	95.1
<b>9</b>	98.7	99.7	90.5
Homoharringtonin ( <b>3</b> )	100	99.3	99.3

**Tabelle 2:** Wachstumshemmung in [%] von P388 Leukämiezellen *in vitro*.

Desweiteren wurde der Wirkmechanismus von Harringtonin und Homoharringtonin intensiv untersucht. Es zeigte sich ein Zusammenhang zwischen der Zytotoxizität und der Fähigkeit die Proteinbiosynthese zu inhibieren.<sup>[22]</sup> Man nimmt an, daß die Polypeptid-Kettenverlängerung auf der Stufe der Peptidbindungsbildung verhindert wird. Außerdem wird zusätzlich eine Blockade der Aminoacyl-tRNS-Bindung vermutet.<sup>[23]</sup>

## 2.2. Biosynthese von Cephalotaxin

Die Tatsache, daß neben *Cephalotaxus* Alkaloiden auch *Homoerythrina* Alkaloide aus den Pflanzen der Gattung *Cephalotaxus* isoliert wurden, führte schnell zu der Vermutung eines ähnlichen Biosyntheseweges.

In Anlehnung an die Biosynthese der *Erythrina* Alkaloide<sup>[24]</sup> formulierte *J. S. Fitzgerald* einen Biosyntheseweg für *Homoerythrina* Alkaloide,<sup>[25]</sup> bei der aus zwei Tyrosin- oder Phenylalaninmolekülen gebildetes 1-Phenethyltetrahydroisochinolin als Vorläufer postuliert wurde. Aufbauend auf diesen Ergebnissen wurde die Biosynthese für die *Cephalotaxus* Alkaloide von *R. J. Parry* eingehend untersucht (siehe Abbildung 1).<sup>[26]</sup> Durch Verfütterungsexperimente mit radioaktiv markierten Vorläufern konnte gezeigt werden, daß der A-Ring aus Tyrosin und der Ring D aus Phenylalanin gebildet wird. So wurde die <sup>14</sup>C-markierte C-2- bzw. C-3-Position des Tyrosins **10** im Cephalotaxin an Position C-10 bzw. C-11 wiedergefunden. Mit C-1-markiertem Phenylalanin **11** konnte die Herkunft des C-8 in **1** ermittelt werden. Verfütterung von [<sup>3</sup>-<sup>3</sup>H, *p*-<sup>14</sup>C]Phenylalanin führte zu einem vollständigen Einbau des markierten C-Atoms in Position C-3 und einem 50%igen Verlust an Tritium, während [<sup>3</sup>-<sup>3</sup>H, *m*-<sup>14</sup>C]Phenylalanin zu einer Markierung der C-2-Position des Naturstoffs führte und das <sup>3</sup>H : <sup>14</sup>C-Verhältnis unverändert blieb. Der dadurch nachgewiesene Verlust eines *meta*-Kohlenstoffatoms wurde durch eine Benzilsäure-Umlagerung von **14** zu **16** und nachfolgender Decarboxylierung erklärt.

In Experimenten mit markiertem Cephalotaxin und Cephalotaxinon (3-Ketoverbindung) wurden beide Verbindungen in der Pflanze ineinander überführt, während mit markiertem Demethylcephalotaxin kein Cephalotaxin nachgewiesen werden konnte. Die Demethylierung ist demnach ein irreversibler kataboler Prozeß, woraus man auf die Anwesenheit der Methoxygruppe an C-2 des Cephalotaxins während der Umlagerung schloss.

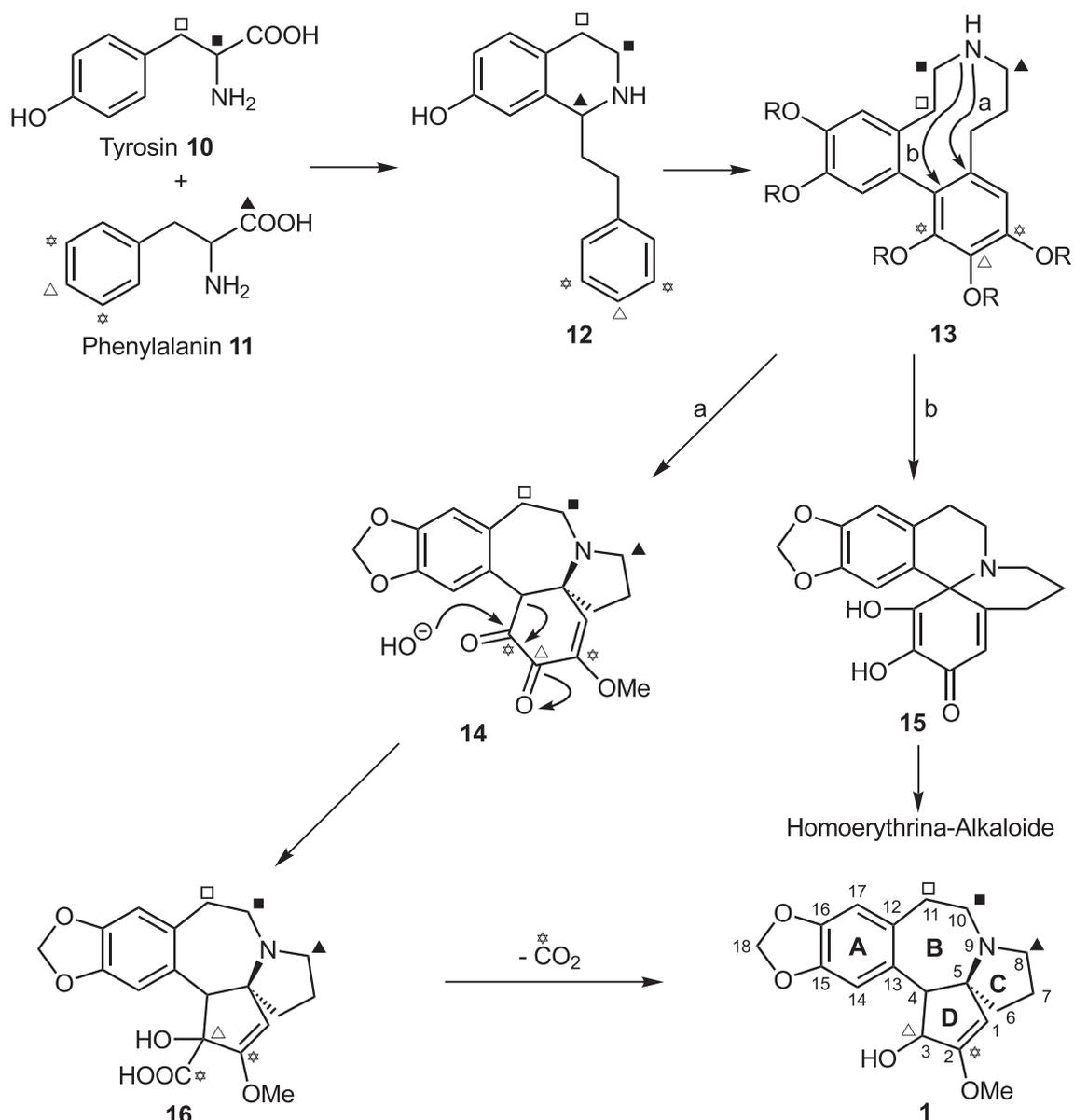
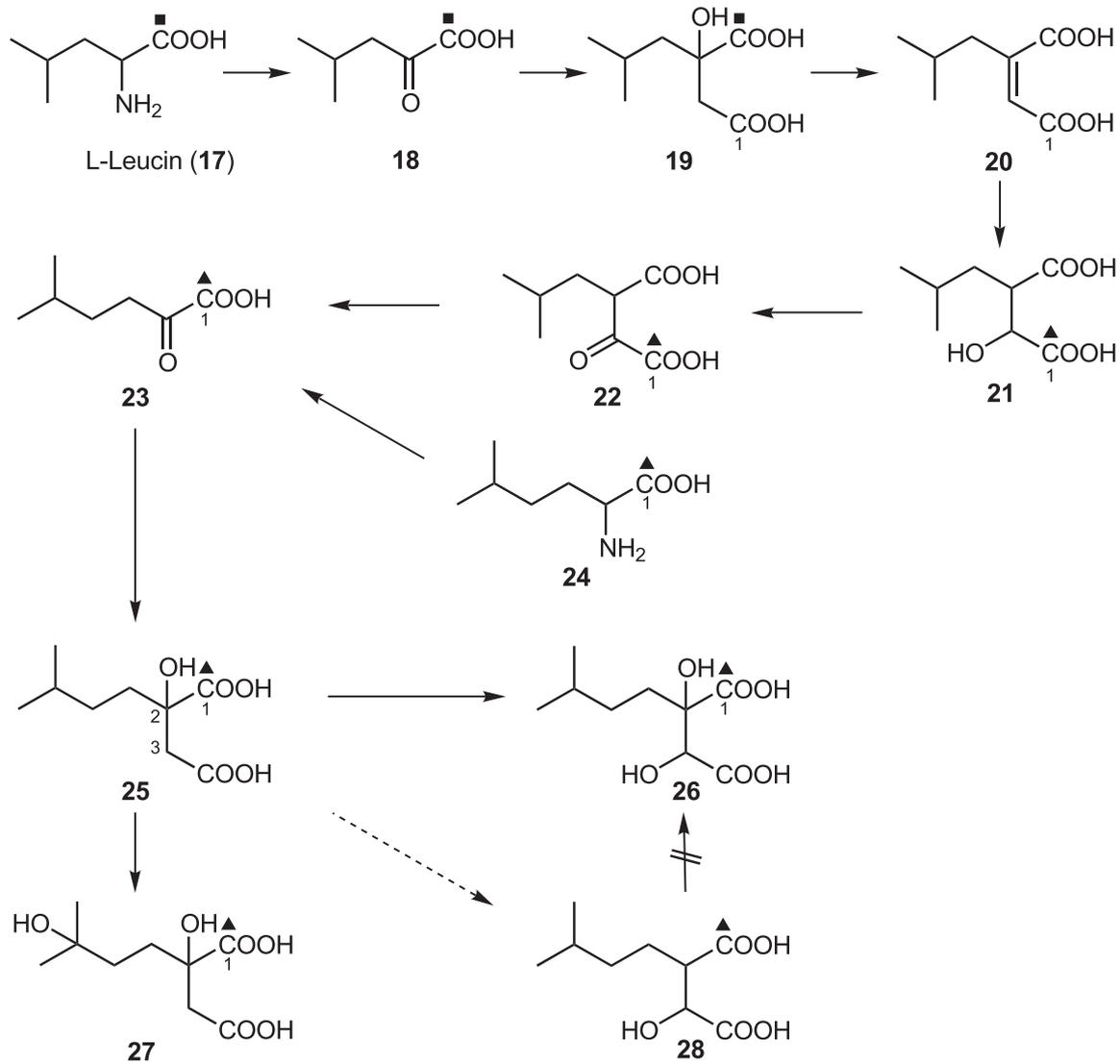


Abbildung 1: Biosynthese von Cephalotaxin.

### 2.3. Biosynthese der Harringtonin-Seitenkette

Die Biosynthese der Harringtonin-Seitenkette wurde ebenfalls von *R. J. Parry* untersucht und ist in Abbildung 2 aufgezeigt.<sup>[27]</sup> Da nach den Verfütterungsexperimenten die Pflanzenextrakte unter Bedingungen aufgearbeitet wurden, die eine Esterhydrolyse bewirkten, war bisher keine Aussage bezüglich der Anknüpfung an das Alkaloidgerüst möglich.



**Abbildung 2:** Biosynthese der Harringtonin-Esterseitenkette.

Der Biosyntheseweg von  $\alpha$ -Isopentyl-äpfelsäure **25** konnte durch Isolierung der markierten Verbindungen **19** und **25** aus den Vorläufern  $[1-^{14}\text{C}]$ Leucin **17** bzw.  $[1-^{14}\text{C}]$ -**21** bewiesen werden. Interessanterweise erhielt man das markierte Äpfelsäure-Derivat **25** auch durch Verfütterung von  $[1-^{14}\text{C}]$ Homoleucin **24**, was auf Homoleucin als effizienten und speziellen Vorläufer hindeutet. Durch Verabreichung von  $[1-^{14}\text{C}]$ -**25** an die Pflanze wurden die markierten Verbindungen **26** und **27** (Seitenkette von Isoharringtonin bzw. Harringtonin) erhalten, wohingegen  $[1-^{14}\text{C}]$ -**28** nicht eingebaut wurde und man somit auf eine direkte Hydroxylierung an C-3 von **25** zu **26** schloss. Für die Homoharringtonin-Seitenkette wird eine  $\text{CH}_2$ -Kettenverlängerung von **25** mit nachfolgender Hydroxylierung postuliert.

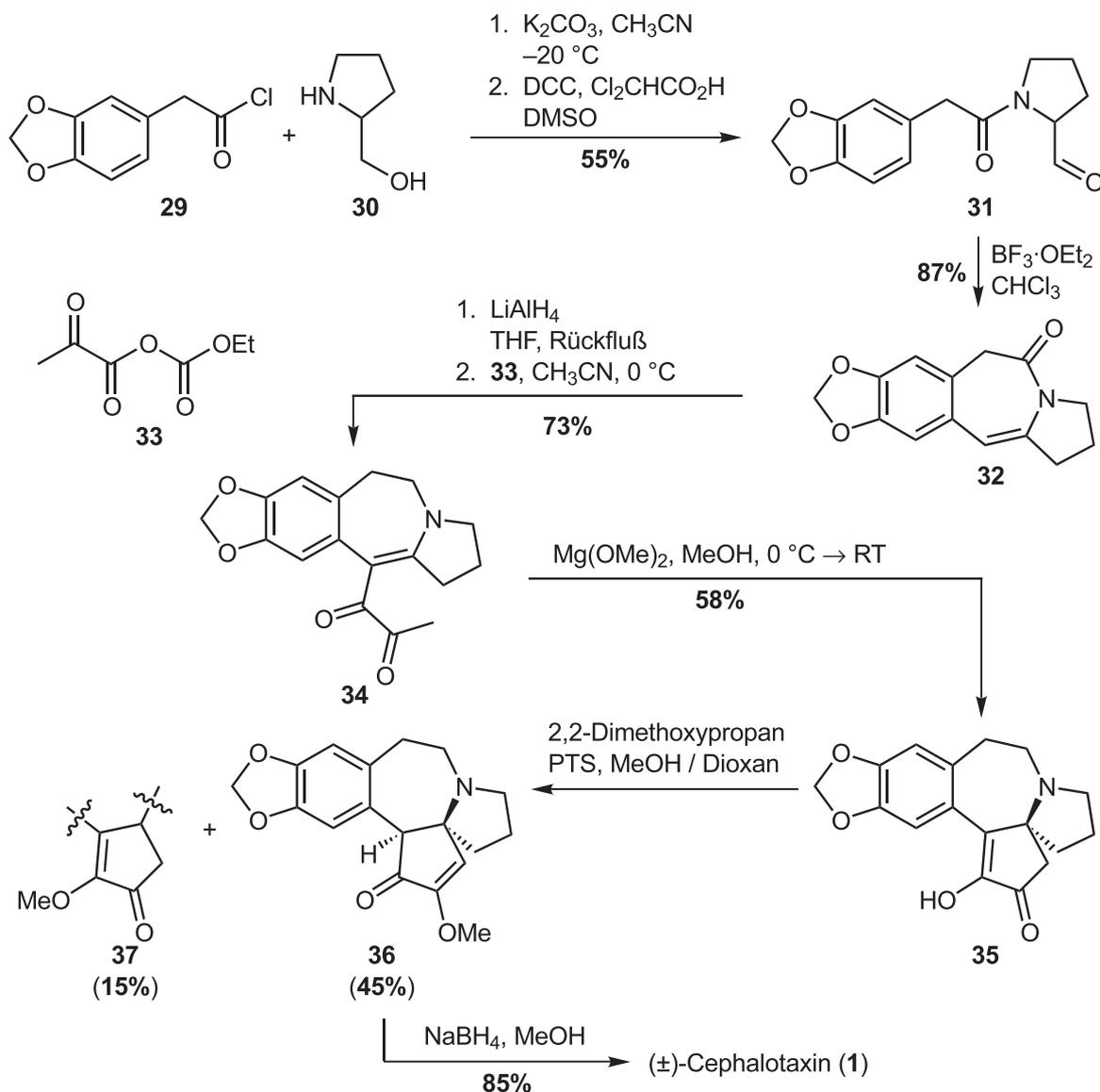
#### 2.4. Ausgewählte Synthesen von Cephalotaxin

Das einzigartige pentacyclische Gerüst des Cephalotaxins und die vielversprechende biologische Aktivität seiner Ester, insbesondere Harringtonin und Homoharringtonin, wecken seit fast dreißig Jahren das synthetische Interesse an dem Naturstoff.<sup>[28]</sup> Mit zunehmender Methodenentwicklung sind auch einige stereoselektive Totalsynthesen entwickelt worden, die neben einigen klassischen Zugängen zu racemischem Cephalotaxin im folgenden etwas genauer erläutert werden sollen.

Die erste und nach einigen Modifikationen immer noch sehr effiziente Totalsynthese von racemischem Cephalotaxin wurde 1972 von *S. M. Weinreb* publiziert (Abbildung 3).<sup>[29]</sup> Bei dem Ansatz entstammt der C-Ring des Cephalotaxins aus Prolinol (**30**), das im ersten Schritt mit dem Säurechlorid **29** und anschließender *Moffat*-Oxidation mit Dicyclohexylcarbodiimid (DCC) zum Aldehyd **31** umgesetzt wurde. In sehr guten Ausbeuten gelang der Aufbau des siebengliedrigen B-Ringes in **32** durch Säurekatalyse mit  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ . In der zuerst publizierten Fassung von 1972 wurde mit 2-Acetoxypropionylchlorid und anschließender *Bleidioxid*-Oxidation die Dicarbonylverbindung **34** in mäßigen Ausbeuten aufgebaut. Später wurde ein alternativer Zugang entwickelt, bei dem direkt durch Umsetzung mit dem gemischten Anhydrid **33**, welches aus Brenztraubensäure und Ethylchloroformat darstellbar ist, die Diketoverbindung **34** erhalten werden konnte.<sup>[30]</sup> Die Cyclisierung zum D-Fünfring in **35** erfolgte durch intramolekulare *Michael*-Addition mit den von *H. Muxfeldt* beschriebenen Bedingungen (Magnesiummethanolat / Methanol). Bei der Bildung des Enolethers mit 2,2-Dimethoxypropan in Methanol / Dioxan wurde nur eine Regioselektivität von 3 : 1 zugunsten der gewünschten Verbindung **36** erreicht. Die nachfolgende Reduktion zum Cephalotaxin (**1**) mit Natriumborhydrid verlief dagegen vollständig diastereoselektiv. Zwei Reaktionen konnten von den *Merck Sharp & Dohme Laboratories* noch deutlich verbessert werden und sollen hier kurz erwähnt werden.<sup>[31]</sup> Zum einen gelang es, die Ausbeute der *Michael*-Addition von **34** zu **35** auf 87% zu steigern und zum anderen konnte bei der Enoletherbildung mit 2,2-Dimethoxypropan zu **36** durch Weglassen von Methanol aus der Reaktionsmischung eine verbesserte Ausbeute von 99% und eine vollständige Regiokontrolle erreicht werden.

Nur kurze Zeit später erschien die Synthese von *M. F. Semmelhack*, bei der ebenfalls der C-Ring aus einem heterocyclischen Edukt entstammt. Im Gegensatz zu dem Ansatz von *S. M. Weinreb* wurde jedoch erst der D-Ring und zuletzt der siebengliedrige Ring B geschlossen.<sup>[32]</sup> Weitere Totalsynthesen mit den unterschiedlichsten Syntheseansätzen wurden seit der Zeit publiziert, die aber an

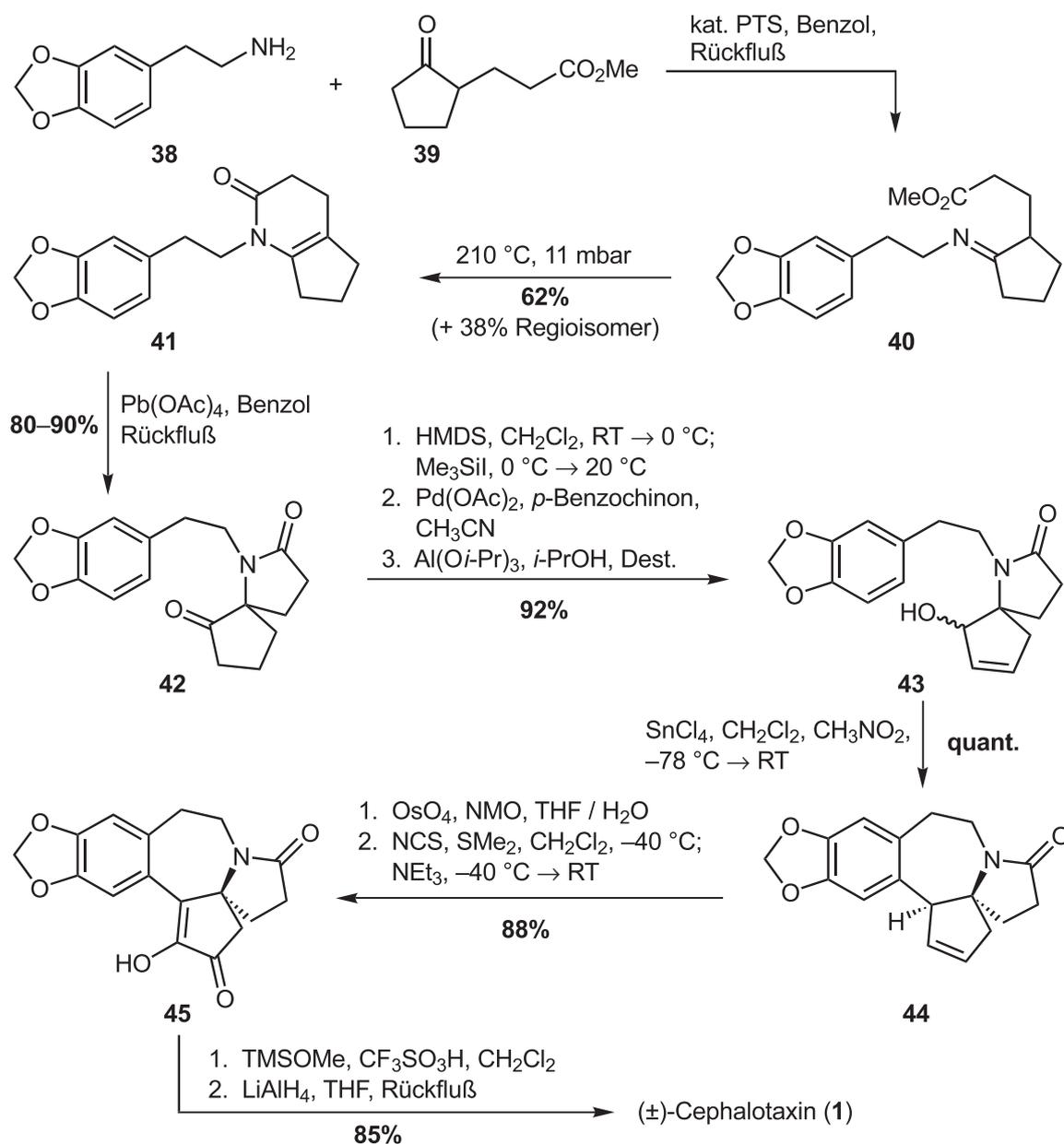
dieser Stelle nicht alle besprochen werden können. Hier sei auf die umfassende Literatur verwiesen.<sup>[28]</sup>



**Abbildung 3:** Cephalotaxin-Totalsynthese von *S. M. Weinreb* (1972 und 1975).

Eine weitere, im Hinblick auf spätere enantioselektive Ansätze, erwähnenswerte Totalsynthese wurde 1988 von *M. E. Kuehne* veröffentlicht (Abbildung 4).<sup>[33]</sup> Durch Kondensation des (2-Benzo[1,3]dioxol-5-yl)-ethylamins (**38**) mit dem Cyclopentanon **39** zum Imin **40** und nachfolgender Cyclisierung wurde das Enlactam **41** erhalten, allerdings im Gemisch mit seinem Doppelbindungsisomer. Das Spiroketoamid **42** erhielt man durch oxidative Umlagerung mit Bleitetraacetat, das nach Silylenoletherbildung durch eine *Saegusa*-Oxidation mit Palladiumacetat und *para*-Benzochinon in ein Enon überführt wurde. Die Reduktion zum Allylalkohol **43**

verlief nach der *Meerwein-Ponndorf*-Methode mit Aluminiumisopropoxid in quantitativer Ausbeute. Eine direkte Oxidation des Spiroketoamids **42** zum Enon konnte mit Bis(benzonitril)palladiumdichlorid erreicht werden, allerdings in schlechterer Gesamtausbeute von 68% gegenüber 92% bei der mehrstufigen Sequenz. Der B-Ringschluß zum tetracyclischen Lactam **44** gelang in einer *Friedel-Crafts*-Alkylierung mit Zinntetrachlorid in quantitativer Ausbeute.



**Abbildung 4:** Cephalotaxin-Synthese von *M. E. Kuehne* (1988).

Die Funktionalisierung des D-Ringes zum Cephalotaxin erfolgte in vier Stufen mit sehr guter Ausbeute. Zunächst wurde durch Osmiumtetroxid-katalysierte Bishydroxylierung und nachfolgender Oxidation mit *N*-Chlorsuccinimid (NCS) und

Dimethylsulfid das Diketon **45** erhalten. Durch säurekatalysierte Umsetzung mit Trimethylsilylmethylether wurde selektiv der Enolether gebildet. Abschließend gelang mit Lithiumaluminiumhydrid die Reduktion der Amidfunktion zum Amin und gleichzeitig die diastereoselektive Bildung der Alkoholfunktion im D-Ring.

Im Jahre 1994 gelang es *S. Zhong*, das nach der *S. M. Weinreb*-Synthese dargestellte racemische Cephalotaxinon **36** durch eine Racematspaltung mit L-Weinsäure in enantiomerenreines Cephalotaxin zu überführen.<sup>[34]</sup> Die erste enantioselektive Totalsynthese von (–)-Cephalotaxin wurde 1995 von *M. Mori* vorgestellt (Abbildung 5).<sup>[35]</sup> Die Synthese geht von unnatürlichem D-Prolin (**46**) aus, das nach einer Methode von *D. Seebach* durch Umsetzung mit Pivalaldehyd und anschließender Alkylierung Verbindung **47** lieferte.<sup>[36]</sup> Nach Umwandlung des (*E*)-Vinylsilans in das (*Z*)-Vinyljodid, gefolgt von Acetalspaltung und Boc-Schutzung desamins wurde die freigesetzte Säurefunktion mit Diazomethan zum Methyl ester **48** umgesetzt. Abspaltung der Boc-Schutzgruppe und nachfolgende Alkylierung des freienamins mit dem Nosylat **49** lieferte nach Umwandlung des Esters mit einer Reduktions-Oxidations-Sequenz den Aldehyd **50**. Das Azaspiro[4.4]nonan-Gerüst in **51** ließ sich durch eine von *M. Mori* und Mitarbeitern entwickelte Methode aufbauen, bei der ein Vinyl-Anion, generiert aus einem Zinnreagenz, die Carbonylgruppe angriff.<sup>[37]</sup> Für den anschließenden B-Ringschluß durch eine *Friedel-Crafts*-Alkylierung erwiesen sich die beiden Methoxygruppen am Aromaten als essentiell. In einem ersten Syntheseansatz mit Methylendioxygruppe erfolgte keinerlei Cyclisierung. Ähnliches wurde auch von *C.-K. Sha* beobachtet und auf eine zu geringe Elektronendichte am Aromaten zurückgeführt.<sup>[38]</sup> Die deshalb nötige zweistufige Transformation in das Benzodioxolderivat **52** verlief nur mit mäßiger Ausbeute. Allerdings gelang es *M. E. Kuehne* bei seiner Cephalotaxin-Synthese den analogen Ringschluß mit einem Zinnreagenz in quantitativer Ausbeute durchzuführen (siehe Abbildung 4). Nach Bishydroxylierung und *Swern*-Oxidation in Anlehnung an die Arbeiten von *M. E. Kuehne* und *P. L. Fuchs* wurde das Diketon **35** erhalten. Die Bildung des Enolethers nach der Methode von *S. M. Weinreb* führte dagegen zur Racemisierung, so daß andere Methoden versucht wurden. Die Darstellung gelang letztlich mit Ortho-ameisensäuretrimethylester in allerdings nur mäßiger Ausbeute. Der Enolether konnte dann mit Natriumborhydrid in (–)-Cephalotaxin überführt werden.

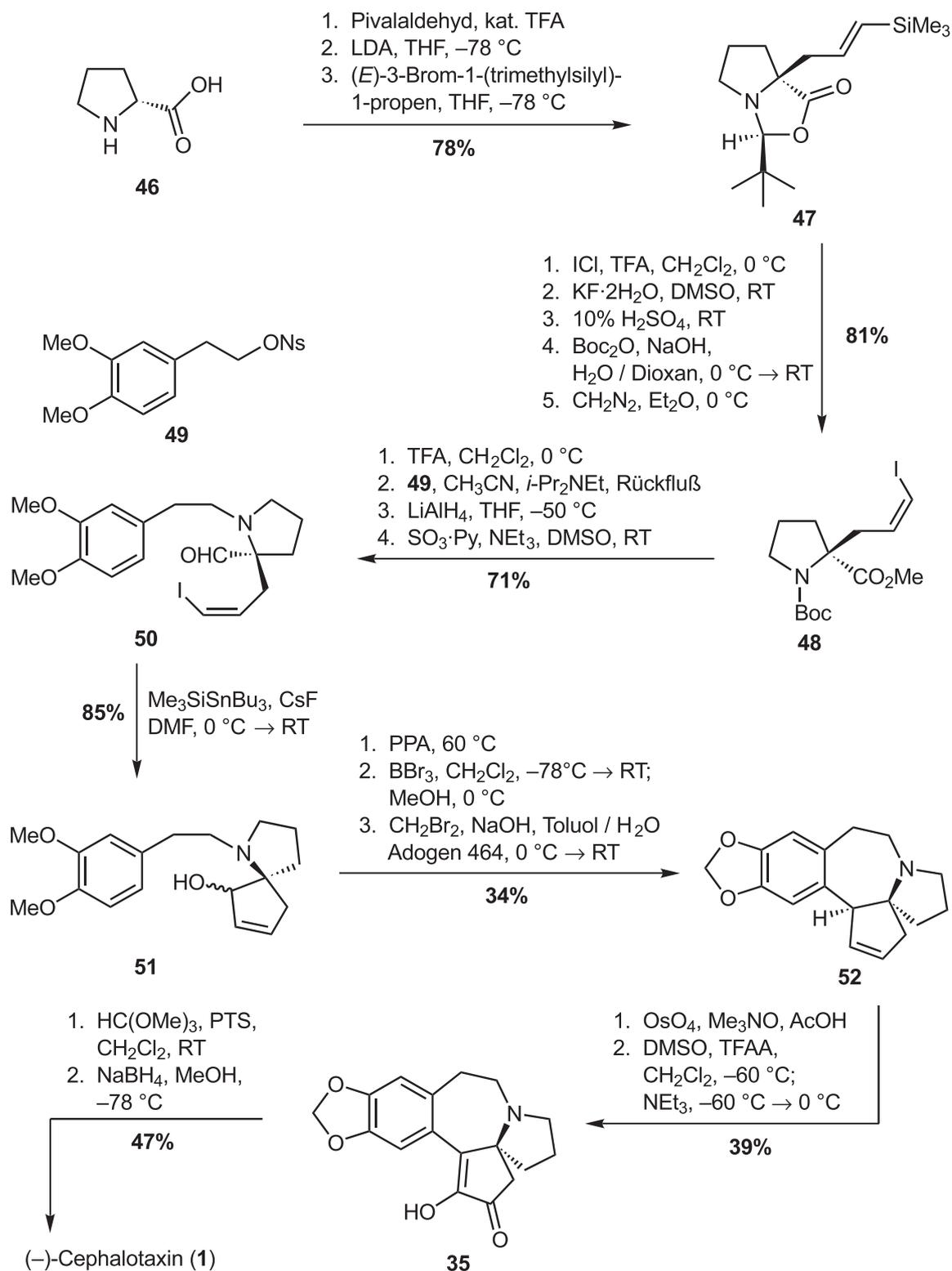
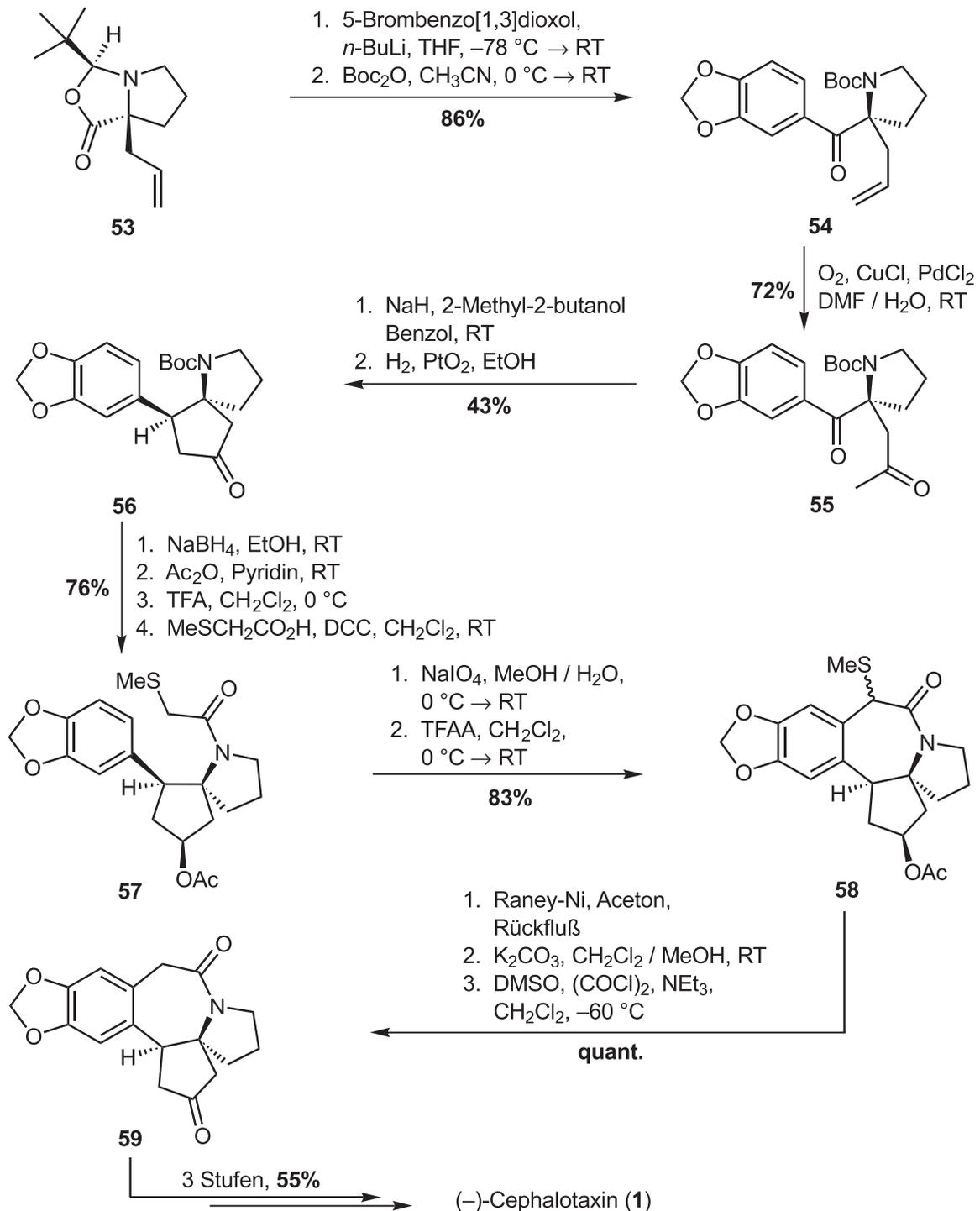


Abbildung 5: Enantioselektive Totalsynthese von *M. Mori* (1995).

Eine formale Totalsynthese von (-)-Cephalotaxin wurde 1999 von *M. Ikeda* vorgestellt (Abbildung 6).<sup>[39]</sup> In Analogie zu dem Ansatz von *M. Mori* wurde wieder von D-Prolin ausgegangen, das nach der *Seebach*-Methode zum Bicyclus **53**

transformiert wurde.<sup>[36]</sup> Umsetzung mit 3,4-Methylenedioxyphenyllithium und Boc-Schützung der freigesetzten Aminofunktion lieferte Verbindung **54**.



**Abbildung 6:** Totalsynthese von (-)-Cephalotaxin von *M. Ikeda* (1999).

Die Doppelbindung wurde durch eine *Wacker*-Oxidation zur Carbonylgruppe funktionalisiert und der D-Ring in **56** aus dem Diketon **55** durch eine Aldolreaktion aufgebaut. Nachdem andere Basen wie Kaliumhydroxid oder Kalium-*tert.*-butanolat nicht zum Erfolg führten, konnte die Cyclisierung mit Natriumhydrid und katalytischen Mengen 2-Methyl-2-butanol erreicht werden. Die Hydrierung des gebildeten Enons lieferte diastereoselektiv das Keton **56**. Alle Versuche, die Boc-Schutzgruppe in Gegenwart der Ketofunktion in die (Methylthio)acetyl-Gruppe zu überführen, blieben erfolglos. Daher wurde erst die Carbonylgruppe reduziert und acetyliert, bevor nach Abspaltung der Boc-Schutzgruppe das Amid **57** durch Umsetzung mit (Methylthio)essigsäure erhalten wurde. Die nachfolgenden Transformationen wurden bereits bei der racemischen Cephalotaxin-Synthese von *M. Ikeda* verwendet.<sup>[40]</sup> Zunächst wurde der B-Ring durch Oxidation des Thioethers zum Sulfoxid und anschließender *Pummerer*-Umlagerung zum Benzazepinon **58** geschlossen. Abspaltung des Thioethers und *Swern*-Oxidation der durch Esterhydrolyse freigelegten Alkoholfunktion lieferten das Ketolactam **59**. Die Überführung von **59** in (-)-Cephalotaxin (**1**) in drei Stufen wurde bereits von *M. Hanaoka* beschrieben.<sup>[41]</sup> *M. Ikeda* gelang es mit dieser Synthesesequenz, den Cephalotaxinvorläufer **59** in einem Enantiomerenüberschuß von 88% darzustellen.

Nachdem bereits 1997 ein racemischer Zugang zu Cephalotaxin von *L. F. Tietze* vorgestellt wurde,<sup>[42]</sup> folgte zwei Jahre später die formale Totalsynthese von (-)-Cephalotaxin (Abbildung 7).<sup>[43]</sup> Im Gegensatz zu allen vorhergehenden Ansätzen wurde nicht von einem enantiomerenreinen Substrat ausgegangen, sondern das stereogene Zentrum auf katalytischem Wege über eine enantioselective Reduktion eingeführt. Analog zur ersten vorgestellten, racemischen Cephalotaxin-Synthese wurde der vinyloge Ester **60** in einer *Grignard*-Reaktion in 3-Position alkyliert und anschließend die freigesetzte Alkoholfunktion zu Verbindung **62** tosyliert. Zur Erhöhung der Selektivität bei der Reduktion wurde in 2-Position ein Bromatom (als Dummy-Substituent) durch eine Additions-Eliminierungs-Sequenz eingeführt. Die enantioselective CBS-Reduktion<sup>[44]</sup> von **63** – benannt nach ihren Entdeckern *Corey*, *Bakshi* und *Shibata* – in Gegenwart des käuflichen Oxazaborolidins **64** führte nach Acetylierung mit 96% Ausbeute und 87% Enantiomerenüberschuß zum Allylacetat, das in einer Radikalreaktion mit Azobisisobutyronitril (AIBN) und Tributylzinnhydrid als Wasserstoffquelle zu **65** debromiert wurde. Die nachfolgenden Transformationen waren wieder analog der racemischen Cephalotaxin-Synthese und verliefen ohne Racemisierung des stereogenen Zentrums. Zunächst wurde das Amin **66** mit dem Tosylat **65** zum sekundären Amin **67** alkyliert, das sich in einer Palladium-katalysierten allylischen Aminierung in den Spirocyclus **68** überführen ließ. Anschließend erfolgte der

siebengliedrige B-Ringschluß durch eine *Heck*-Reaktion mit dem von *W. A. Herrmann* und *M. Beller* entwickelten Palladacyclus *trans*-Di( $\mu$ -acetato)-bis[*o*-(di-*o*-tolylphosphino)-benzyl]dipalladium[II] **74** (siehe Kapitel 3.3, Seite 25) zum Pentacyclus **52**. Die weiteren Transformationen zum (-)-Cephalotaxin (**1**) wurden bereits von *M. Mori* beschrieben, so daß die formale Totalsynthese damit abgeschlossen war.

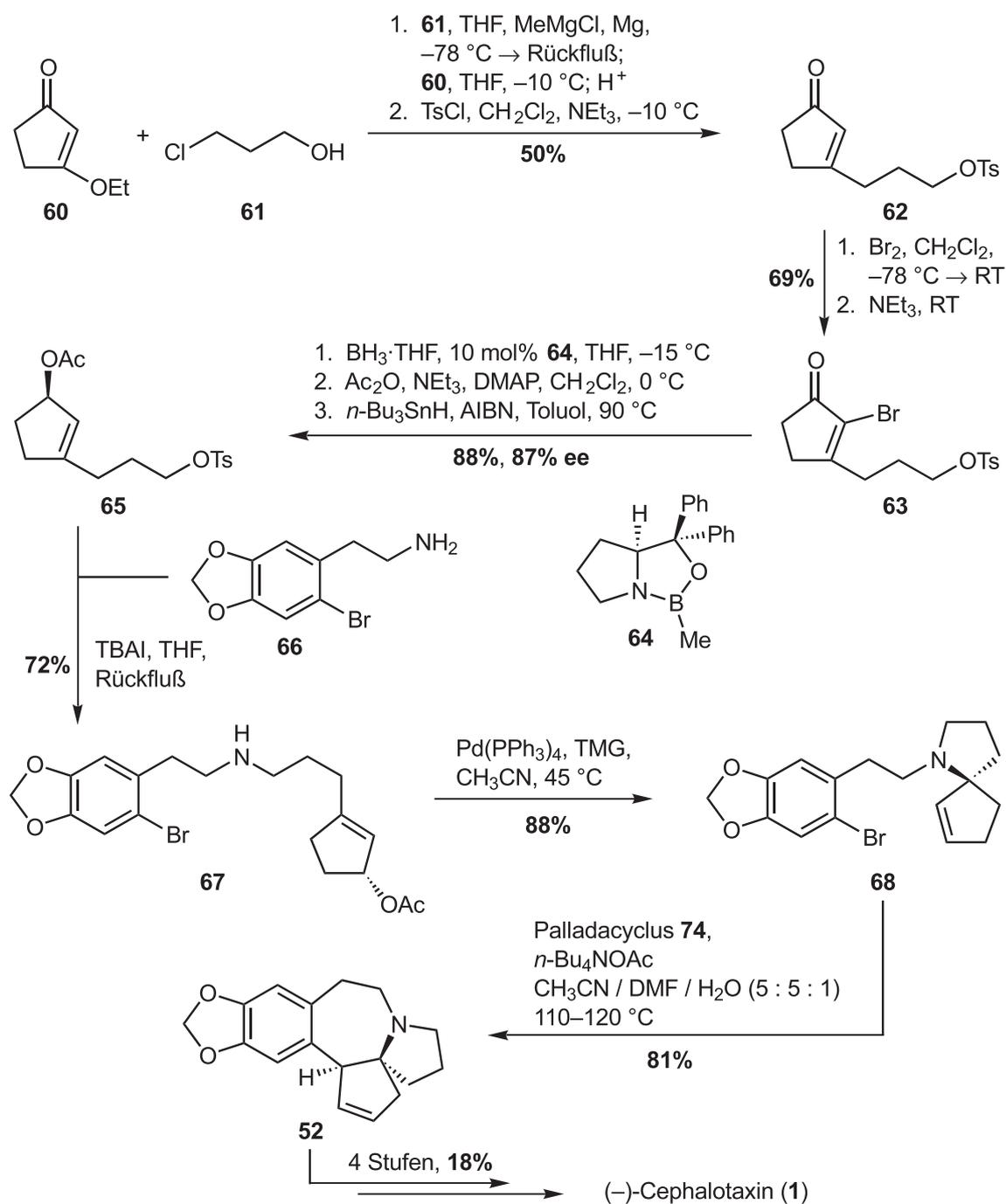


Abbildung 7: Totalsynthese von (-)-Cephalotaxin von *L. F. Tietze* (1999).

Rückblickend läßt sich sagen, daß der erste Syntheseansatz von *S. M. Weinreb*, insbesondere nach der Optimierung, noch immer zu den effizientesten Cephalotaxin-Zugängen gehört. Von den vielen synthetischen Ansätzen bieten nur wenige die Möglichkeit einer enantioselektiven Reaktionsführung und die von *S. Zhong*<sup>[34]</sup> und *T. Nagasaka*<sup>[45]</sup> durchgeführten Racematspaltungen sind unbefriedigend im Hinblick auf moderne asymmetrische Methoden. Die zwei enantioselektiven Ansätze von *M. Mori* und *M. Ikeda* gehen von optisch reinem D-Prolin aus, allerdings in der nicht natürlichen und damit sehr teuren<sup>[46]</sup> Form. Der einzige Ansatz, bei dem die chirale Information sehr elegant auf katalytischem Wege eingeführt wurde, stammt aus dem Arbeitskreis *Tietze*. Durch eine asymmetrische Reduktion gelang es, ein stereogenes Zentrum mit einem Enantiomerenüberschuß von 87% aufzubauen. Durch die Verknüpfung von zwei Palladium-katalysierten Reaktionen ist dieser Ansatz außerdem noch sehr effizient.

### 3. Palladium-katalysierte Reaktionen

Palladium-katalysierte C–C-Verknüpfungsreaktionen sind in den letzten Jahren zu einem unverzichtbaren Bestandteil der Organischen Synthesechemie geworden. Insbesondere Reaktionen, wie beispielsweise die *Heck*-, *Tsuji-Trost*-, *Stille*-, oder *Suzuki*-Reaktion, haben sich in der Naturstoffsynthese etabliert und ermöglichen effiziente und elegante Zugänge zu den komplexen Molekülen der Natur.<sup>[47]</sup>

Im folgenden sollen die *Heck*- und die *Tsuji-Trost*-Reaktion etwas genauer betrachtet werden, da beide Reaktionen wichtige Transformationen in der vorliegenden Arbeit darstellen.

#### 3.1. Die *Heck*-Reaktion

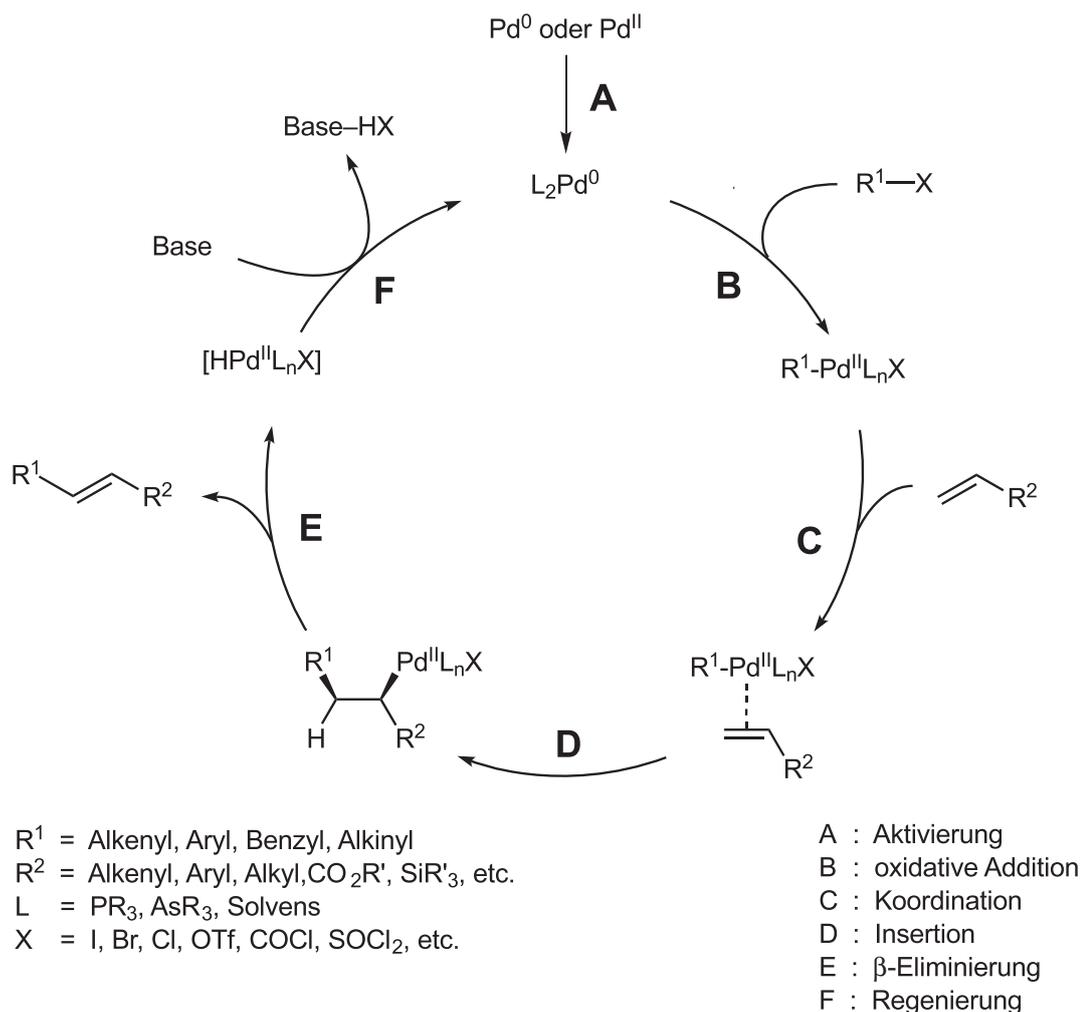


**Abbildung 8:** Die *Heck*-Reaktion.

Die als *Heck*-Reaktion bekannt gewordene Palladium-katalysierte Umsetzung von Aryl- oder Alkenylhalogeniden mit Olefinen, aufbauend auf den Ergebnissen von *R. F. Heck*<sup>[48]</sup> und *T. Mizoroki*<sup>[49]</sup>, hat sich den letzten Jahrzehnten zu einem außerordentlich vielseitigen Synthesewerkzeug für C–C-Verknüpfungen weiterentwickelt.<sup>[50]</sup> Das große Interesse an der Reaktion ist bedingt durch die Tolerierung einer Vielzahl von funktionellen Gruppen und den vielfältig variierbaren und milden Reaktionsbedingungen. Neuere Entwicklungen von hochreaktiven Katalysatorsystemen, die auch eine Umsetzung mit unreaktiven und früher als „unheckbar“ geltenden Substraten ermöglichen, und nicht zuletzt die Möglichkeit der enantioselektiven Reaktionsführung durch Einsatz chiraler Liganden geben der Palladium-Chemie immer neue Impulse und führen vielleicht in naher Zukunft zu einer industriellen Anwendung.

##### 3.1.1. Mechanistische Betrachtungen und Reaktionsverlauf

Trotz intensiver Forschungen zum Mechanismus der *Heck*-Reaktion ist der Reaktionsablauf noch nicht in allen Einzelheiten geklärt.<sup>[51]</sup> Postuliert wird der in Abbildung 9 dargestellte Katalysezyklus, auch wenn einige Beobachtungen damit nicht in Einklang gebracht werden können und noch einige wichtige Details zu klären sind, wie zum Beispiel die Frage nach dem geschwindigkeitsbestimmenden Schritt.



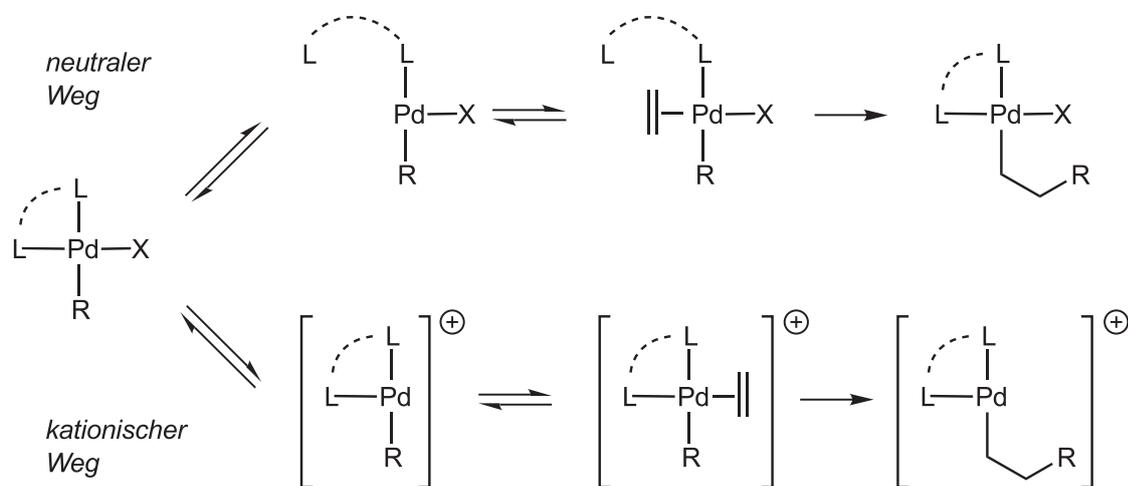
**Abbildung 9:** Postulierter Katalysezyklus der *Heck*-Reaktion.

Als katalytisch wirksamer Komplex wird heutzutage im allgemeinen eine koordinativ ungesättigte 14-Elektronen- $\text{Pd}^0$ -Spezies angenommen, die durch Liganden stabilisiert ist. Die Generierung dieser Spezies ist auf verschiedene Weise möglich. Die häufig eingesetzten Palladium(II)-Salze werden im Reaktionsmedium in situ durch Phosphane, Amine oder das Olefin selbst zu  $\text{Pd}^0$  reduziert und treten, durch Ligandenaustausch-Gleichgewichte stabilisiert und aktiviert, in den Katalysezyklus ein. Bei dem bereits in der Oxidationsstufe Null vorliegenden Tetrakis-(triphenylphosphan)palladium(0) führt der Verlust von zwei Liganden zu der katalytisch wirksamen und mittlerweile auch nachgewiesenen Bis(triphenylphosphan)palladium(0)-Spezies,<sup>[52]</sup> wobei auch hier Ligandenaustausch-Gleichgewichte auftreten. Entscheidend für den Eintritt der aktiven Spezies in den Katalysezyklus ist, daß sich in der Koordinationssphäre des Palladiums nicht mehr als zwei fest gebundene Liganden befinden.

Erster Schritt im Katalysezyklus ist die oxidative Addition der  $\text{Pd}^0$ -Spezies an

$R^1-X$  unter Ausbildung eines  $\sigma$ -Aryl- bzw.  $\sigma$ -Alkenyl-Pd<sup>II</sup>-Komplexes. In einer vermutlich konzertierten Reaktion wird zunächst ein *cis*- $\sigma$ -Komplex gebildet, der sich dann zum thermodynamisch stabileren *trans*- $\sigma$ -Komplex umwandelt.

Entscheidend für die Regio- und Stereochemie ist der folgende Koordinations-Insertionsprozeß. Zunächst muß durch Abspaltung eines Liganden eine freie Koordinationsstelle am Palladium geschaffen werden. Nach der Koordination folgt die Insertion des Olefins. Dabei handelt sich eigentlich um eine Wanderung des  $\sigma$ -Alkylrestes zum metallgebundenen Alken aus der *in-plane*-Geometrie. Gegenwärtig werden dafür in Abhängigkeit von den eingesetzten Substraten und den verwendeten Reaktionsbedingungen zwei mögliche Reaktionspfade formuliert, die in der Literatur als „neutraler“ und „kationischer“ Weg bezeichnet werden (Abbildung 10).<sup>[53]</sup>

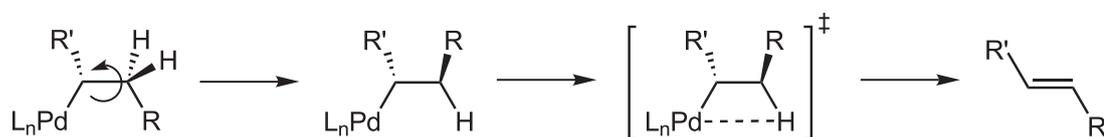


**Abbildung 10:** Koordinations-Insertions-Mechanismus.

Der neutrale Reaktionsweg wird durch Abspaltung eines neutralen Liganden initiiert und normalerweise für monodentale Phosphanliganden favorisiert. Insbesondere bei asymmetrischer Reaktionsführung unter Verwendung von bidentalen Liganden ist deren partielle Dissoziation eher unerwünscht. In diesem Fall ist die Verwendung von Triflaten oder Halogeniden in Gegenwart von Silber- oder Thalliumsalzen sinnvoll, da die schwache Pd-Triflat-Bindung oder die Bildung schwerlöslicher Schwermetallhalogenide die Bildung kationischer Spezies begünstigt und somit der kationische Weg durchlaufen wird. Trotz der guten Belege für den in Abbildung 10 vorgeschlagenen Mechanismus kann dieser jedoch nicht verallgemeinert werden, da *L. E. Overman* nicht nur bei *Heck*-Cyclisierungen von Aryliodiden höhere Enantioselektivitäten in Abwesenheit von Silbersalzen als in deren Anwesenheit erzielte, sondern auch den Enantiomerenüberschuß bei Umsetzungen von Triflaten durch Halogenid-Additive erhöhen konnte.<sup>[54]</sup>

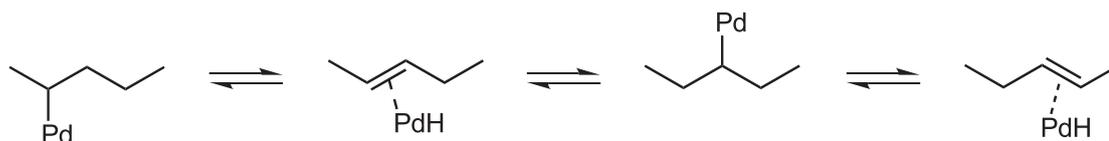
Die Regioselektivität der Olefininsertion wird bei elektronenarmen Alkenen eher durch sterische Faktoren bestimmt, d. h. der organische Rest wird an der geringer substituierten Position eingeführt. Bei elektronenreichen Olefinen bindet das Palladium bevorzugt an das Kohlenstoffatom mit der höheren Elektronendichte. Allerdings beeinflussen sich beide Faktoren gegensinnig, so daß eine Vorhersage daher sehr schwierig wird.

Im nächsten Schritt des Katalysezyklus, der  $\beta$ -Eliminierung, erfolgt die Bildung und Abspaltung des Produktalkens. Die häufigste und wichtigste Möglichkeit ist die  $\beta$ -Palladium-Hydrid-Eliminierung (Abbildung 11). Voraussetzung dafür ist eine synperiplanare Anordnung des Palladiumatoms mit einem  $\beta$ -ständigem Wasserstoff, die nach der *syn*-Insertion durch eine innere Rotation erreicht wird.



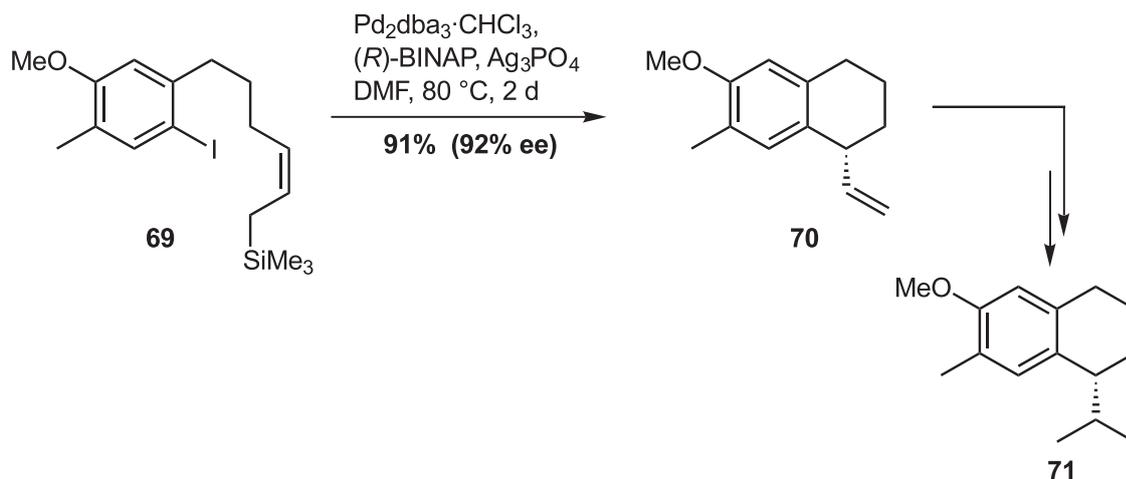
**Abbildung 11:** Konzertierte *syn*-Eliminierung.

Man geht von einer konzertierten *syn*-Eliminierung einer Pd-Hydrid-Spezies unter Beteiligung agostischer Palladium-Wasserstoff-Wechselwirkungen ohne direkten Einfluß einer Base aus. Der Schritt ist reversibel, so daß die entstandene Hydridopalladiumspezies an das Produktolefin addieren kann und die Bildung von Doppelbindungsisomeren ermöglicht (Abbildung 12).



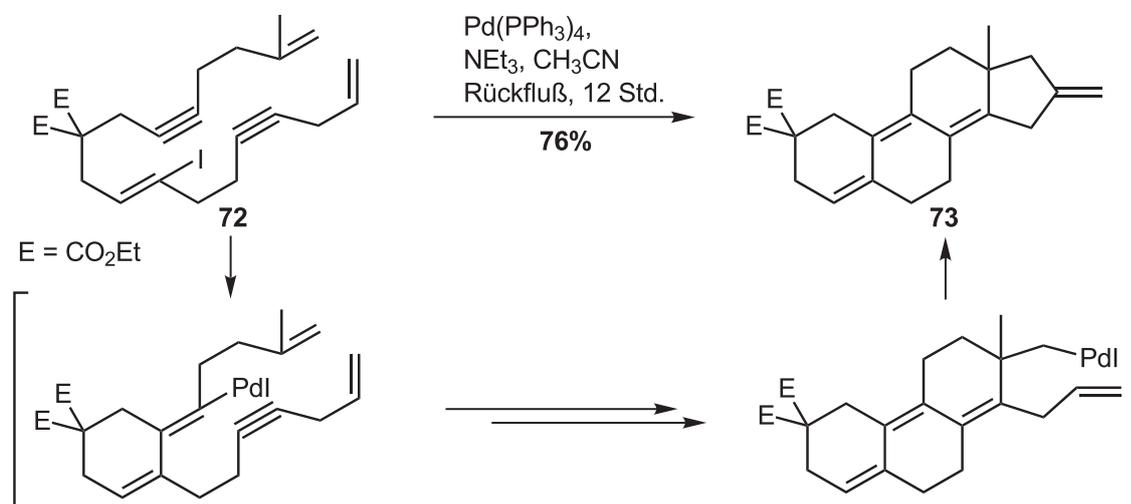
**Abbildung 12:** Eliminierungs-Additions-Gleichgewicht von Hydridopalladium.

Die Palladium-Hydrid-Spezies wird durch zugesetzte Base abgefangen und durch reduktive Eliminierung die aktive Palladium-Spezies regeneriert, die dann in einen neuen Katalysezyklus eintreten kann. Neben der Pd-H-Eliminierung kann analog auch eine Pd-Metall-Eliminierung erfolgen, wobei hier als wichtigstes Beispiel die Pd-SiX<sub>3</sub>-Eliminierung zu nennen ist. Eine Silicium-terminierte *Heck*-Reaktion wurde von *L. F. Tietze* zum stereoselektiven Aufbau des Norsesquiterpens **71** verwendet (Abbildung 13).<sup>[55]</sup> Der Vorläufer **70** konnte aus dem Allylsilan **69** in hohen Enantioselektivitäten und sehr guten Ausbeuten erhalten werden.



**Abbildung 13:** Beispiel für eine Silicium-terminierte *Heck*-Reaktion.

Kann keine Palladium-Hydrid-Eliminierung stattfinden, so kann unter bestimmten Umständen eine zweite Alken- oder Alkin-Insertion in die Pd-Alkyl- $\sigma$ -Bindung erfolgen. Mit dieser interessanten Möglichkeit können in einer sequentiellen Syntheseoperation sehr effizient komplexe Strukturen aufgebaut werden. Ein beeindruckendes Beispiel ist der Aufbau eines Steroid-Gerüsts **73** nach *E. Negishi*, bei der die vier Ringe in einer *Heck*-Reaktion nach dem „Reißverschlussprinzip“ aufgebaut wurden (Abbildung 14).<sup>[56]</sup>



**Abbildung 14:** Domino-*Heck*-Reaktion nach *E. Negishi*.

### 3.2. Die *Tsuji-Trost*-Reaktion

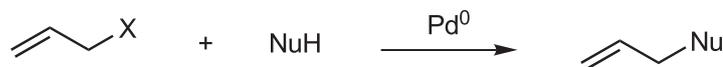


Abbildung 15: Die *Tsuji-Trost*-Reaktion.

Neben der *Heck*-Reaktion hat sich auch die Palladium-katalysierte Alkylierung allylischer Substrate zu einer wichtigen Methode für die C–C- und auch C–Heteroatom-Bindungsknüpfung entwickelt.<sup>[57]</sup> Die auf Arbeiten von *J. Tsuji*<sup>[58]</sup> und *B. M. Trost*<sup>[59]</sup> zurückgehende Umsetzung von  $\pi$ -Allyl-Palladium-Komplexen mit Nucleophilen gehört, nicht zuletzt wegen der derzeit intensiv erforschten enantioselektiven Reaktionsführung, zu den leistungsfähigsten Übergangsmetall-katalysierten Reaktionen der Organischen Synthese.<sup>[60]</sup>

#### 3.2.1. Mechanistische Betrachtungen und Reaktionsverlauf

Bei der allylischen Alkylierung werden aus allylischen Substraten mit Abgangsgruppe und  $\text{Pd}^0$ -Verbindungen  $\pi$ -Allyl-Palladium-Komplexe gebildet.

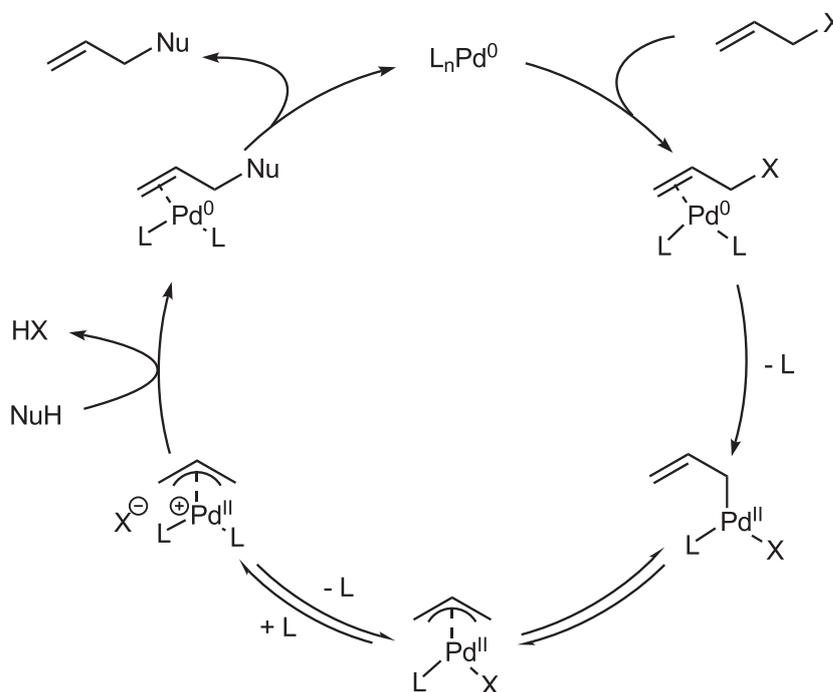
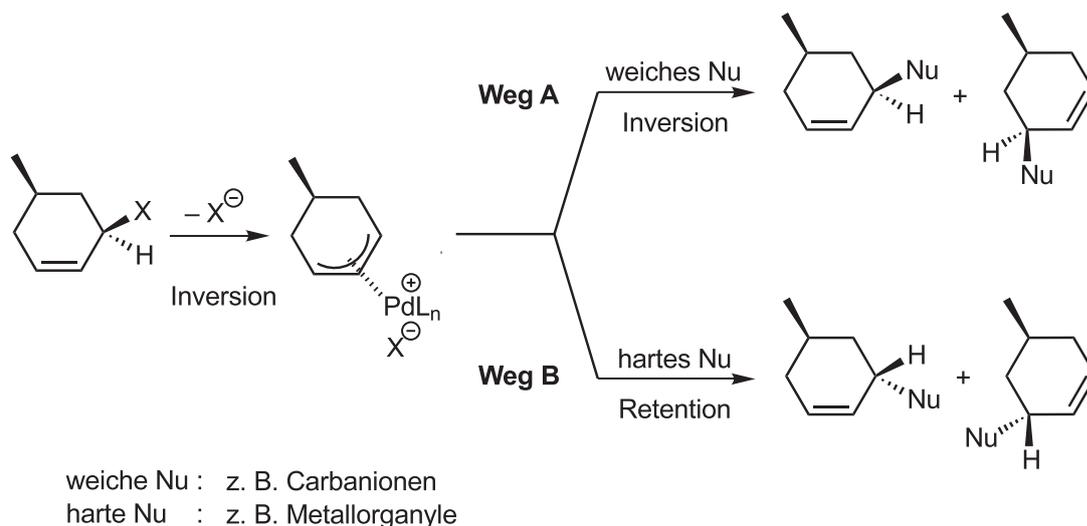


Abbildung 16: Katalysezyklus für weiche Nucleophile der *Tsuji-Trost*-Reaktion.

Geeignete Abgangsgruppen sind beispielsweise Acetate, Carbonate, Chloride, Sulfonate und Phosphonate. Im ersten Schritt des Katalysezyklus findet nach Komplexierung des Olefins eine oxidative Addition unter Inversion der

Konfiguration und Ausbildung eines  $\eta^1$ - $\sigma$ -Komplexes statt.<sup>[61]</sup> Dieser steht im Gleichgewicht mit den beiden  $\pi$ -Komplexen, die dann nucleophil angegriffen werden können, wobei zunächst der neutrale  $\eta^3$ -Allyl-Komplex durchlaufen wird, bevor der wesentlich reaktivere kationische  $\pi$ -Komplex entsteht.

Die eingesetzten Nucleophile unterteilt man, in Abhängigkeit von ihrem Angriffsort, in sogenannte harte und weiche Nucleophile. Als harte Nucleophile gelten Verbindungen, wenn der pKs-Wert der konjugierten Säure größer als 20 ist, wie dies beispielsweise für Metallorganyle zutrifft. In diesem Fall wird dem HSAB-Prinzip<sup>[62]</sup> (Hard and Soft Acids and Bases) folgend der kationische  $\pi$ -Komplex am Palladium angegriffen. Durch reduktive Eliminierung entsteht aus dem gebildeten  $\eta^3$ -Allyl- $\eta^1$ -Alkyl-Palladium-Komplex unter Rückbildung des Katalysators die alkylierte Verbindung. Da das Nucleophil zuerst auf das Palladium und dann auf das Allyl-Kohlenstoffatom übertragen wird, verläuft dieser Schritt unter Retention und die Gesamtreaktion damit unter Inversion der Konfiguration (Abbildung 17, Weg B).



**Abbildung 17:** Reaktionsverlauf für harte und weiche Nucleophile.

Am weitaus häufigsten werden weiche Kohlenstoff- oder Heteroatom-Nucleophile eingesetzt. Hierzu zählt man diejenigen, deren konjugierte Säure einen pKs-Wert kleiner 20 aufweist. Bei Kohlenstoff-Nucleophilen erfordert das die Anwesenheit elektronenziehender Gruppen wie Carbonyl-, Cyano- oder Nitrogruppen. Unter den Heteroatomen kommt den Stickstoff-Nucleophilen eine sehr große Bedeutung zu.

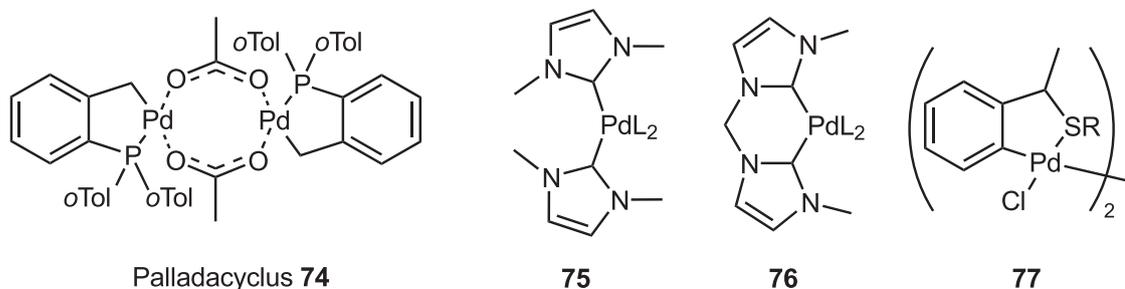
Der Angriff weicher Nucleophile erfolgt unter Inversion der Konfiguration an eines der beiden allylischen Kohlenstoffatome und zwar unabhängig von der vorherigen Position der Abgangsgruppe. Aus zwei Inversionen ergibt sich somit insgesamt eine Retention der Konfiguration am Substrat (Abbildung 17, Weg A). Zur Erklärung der Regioselektivität werden sterische und elektronische Faktoren

herangezogen und es lassen sich allgemein folgende Aussagen treffen. Bei sterischem Einfluß erfolgt der Angriff weicher Nucleophile bevorzugt an dem weniger substituierten Allylende. Dagegen begünstigt die Ladungsverteilung im  $\pi$ -Allyl-Palladium-Komplex bei Donorsubstituenten den Angriff auf das höher substituierte Allylende.

### 3.3. Neue Katalysatoren für Pd-katalysierte C–C-Bindungsknüpfungen

Aufgrund des großen Interesses an Palladium-katalysierten Reaktionen wurden auch die Katalysatorsysteme für solche Umsetzungen weiterentwickelt. Im folgenden sollen einige neuere Entwicklungen aus den letzten Jahren kurz vorgestellt werden, die besonders für die *Heck*-Reaktion bedeutende Verbesserungen darstellen. Im Hinblick auf eine industrielle Anwendung sind vor allem solche Katalysatoren interessant, die eine große Stabilität und höhere Turnover-Zahlen (TON)<sup>[63]</sup> auch für reaktionsträge Chlorarene besitzen.

Diesem Anspruch gerecht wird der von *W. A. Herrmann* und *M. Beller* vorgestellte Palladacyclus **74**, der die *Heck*-Reaktion von Chloraromaten mit hohen Umsätzen katalysiert, und auch bei Arylbromiden und -iodiden eine große Aktivität zeigt.<sup>[64]</sup> Er zeichnet sich besonders durch eine hohe Wärmestabilität aus, während die üblicherweise zugesetzten Phosphan-Liganden aufgrund der Spaltung der Kohlenstoff-Phosphor-Bindung oberhalb von 120 °C zur Zersetzung neigen.



**Abbildung 18:** Neuartige Katalysatorsysteme.

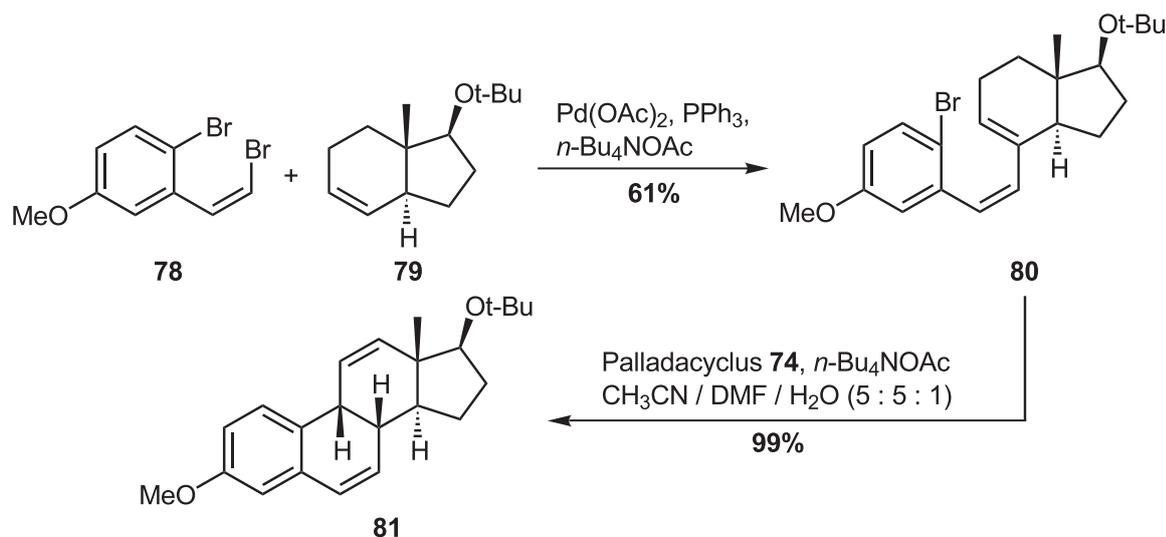
Ebenfalls von *W. A. Herrmann* wurden die Palladium-Carben-Komplexe **75** und **76** beschrieben, die aus zwei Imidazol-Einheiten bestehen.<sup>[65]</sup> Eine sehr vielversprechende Neuentwicklung scheinen Schwefel-haltige Palladacyclen wie **77** zu sein.<sup>[66]</sup> In einigen Fällen wurden Turnover-Raten (TON) von 1850000 beobachtet, damit stellen sie das aktivste derzeit bekannte Katalysatorsystem dar. Das von *M. T. Reetz* verwendete Katalysatorsystem  $[\text{Pd}(\text{CH}_3\text{CN})_2\text{Cl}_2] \cdot 6 \text{ Ph}_4\text{PCl}$  ermöglicht in Gegenwart von *N,N'*-Dimethylglycin ebenfalls den Einsatz von kostengünstigen Chlorarenen in *Heck*-Reaktionen.<sup>[67]</sup> Das Phosphoniumsalz als Ligand stabilisiert den

Katalysator, so daß auch bei hohen Temperaturen und langen Reaktionszeiten kein Pd-Niederschlag beobachtet wird. Beachtliche Erfolge wurden von *G. C. Fu* durch Verwendung des sterisch anspruchsvollen elektronenreichen Liganden Tri-*tert.*-butylphosphan (*t*-Bu<sub>3</sub>P) erzielt. Das optimierte System mit Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> als Katalysator, *t*-Bu<sub>3</sub>P als Ligand und Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> als Base erlaubt den effizienten Umsatz von Chloraromaten in *Heck*-, *Stille*- und *Suzuki*-Reaktionen.<sup>[68]</sup> *Stille*- und *Suzuki*-Kreuzkupplungen von Arylbromiden können damit sogar bei Raumtemperatur in ausgezeichneten Ausbeuten durchgeführt werden.

### 3.4. Palladium-katalysierte Reaktionen in der Naturstoffsynthese

Das enorme Leistungsvermögen der Palladium-katalysierten Reaktionen wird an den zahlreichen Naturstoffsynthesen deutlich, in denen der Aufbau selbst kompliziertester Verbindungen möglich war.<sup>[69]</sup> Einige Beispiele seien hier kurz vorgestellt.

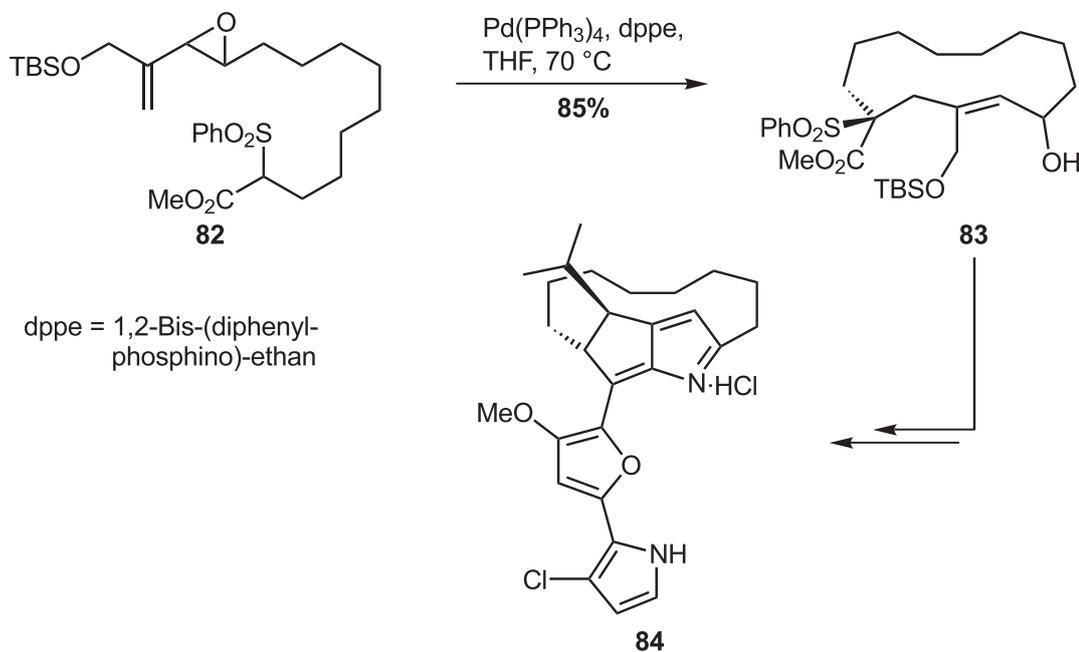
Ein sehr kurzer und eleganter Zugang zu Steroiden und Steroid-Analoga, bei dem zwei aufeinanderfolgende *Heck*-Reaktionen die Schlüsselschritte darstellen, wurde von *L. F. Tietze* entwickelt (Abbildung 19).<sup>[70]</sup> In einer ersten intermolekularen Reaktion konnte aufgrund der höheren Reaktivität von Vinylbromiden gegenüber Bromaromaten das (*Z*)-Vinylbromid **78** mit dem Hexahydro-1*H*-inden-Derivat **79** mit einer Diastereoselektivität von über 98% verknüpft werden. In der anschließenden intramolekularen *Heck*-Reaktion mit dem im letzten Abschnitt vorgestellten Palladacyclus **74** wurde das Steroidgerüst **81** in fast quantitativer Ausbeute erhalten.



**Abbildung 19:** Steroid-Synthese von *L. F. Tietze*.

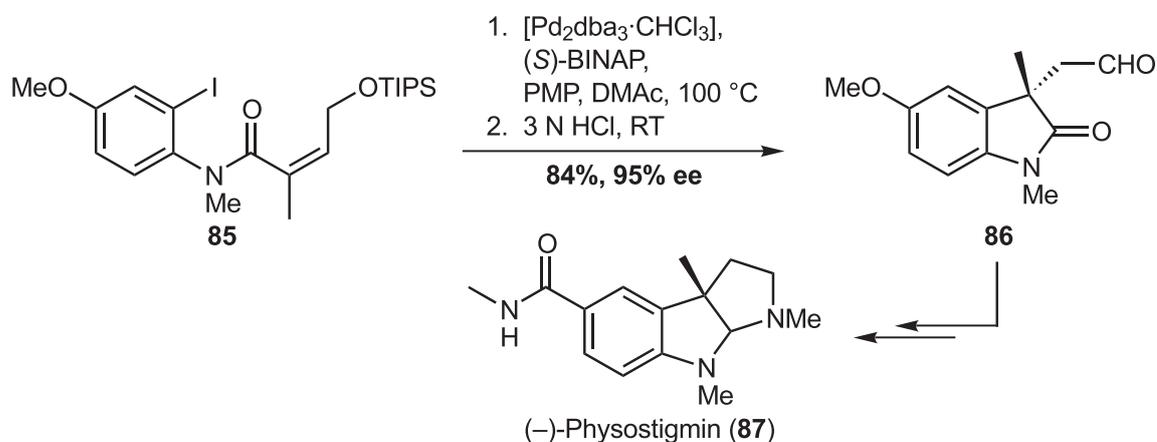
Bei der Totalsynthese des Roseophilins (**84**) von *A. Fürstner* gelang es durch eine

*Tsuji-Trost*-Reaktion, den im Molekül enthaltenen Makrocyclus in sehr guten Ausbeuten aufzubauen.<sup>[71]</sup> Dieser konnte dann in wenigen Stufen zum Naturstoff umgesetzt werden (Abbildung 20).



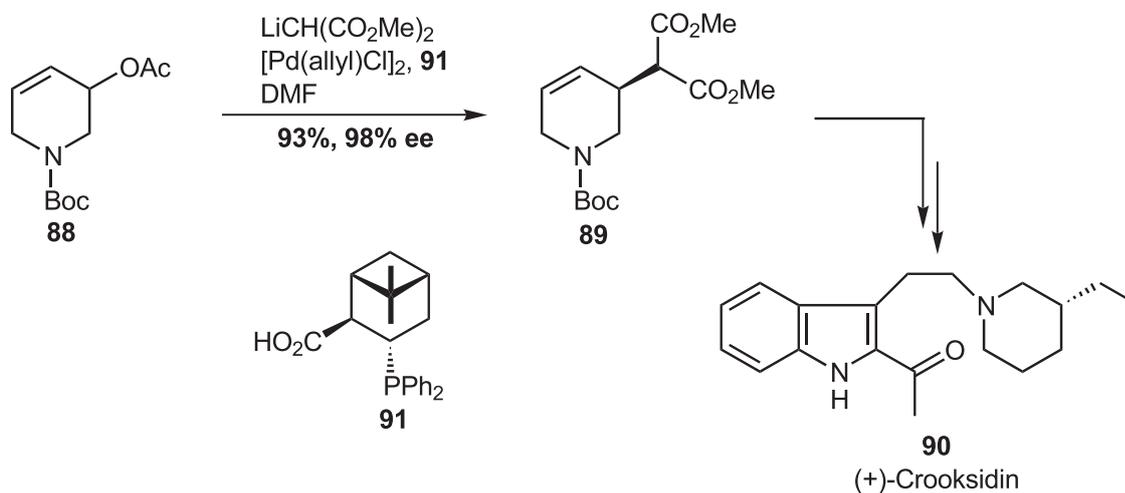
**Abbildung 20:** Totalsynthese von Roseophilin nach *A. Fürstner*.

Ende der 80er berichteten *L. E. Overman*<sup>[72]</sup> und *M. Shibasaki*<sup>[73]</sup> erstmals von asymmetrischen *Heck*-Reaktionen mit chiralen Liganden. Mittlerweile ist die Entwicklung chiraler Liganden für Palladium-katalysierte Reaktionen soweit ausgereift, daß auch Naturstoffe damit aufgebaut werden können. Eindrucksvoll wurde das von *L. E. Overman* bei der Synthese des (–)-Physostigmins (**87**) demonstriert (Abbildung 21).<sup>[74]</sup> Mit einem Enantiomerenüberschuß von 95% konnte der Vorläufer **86** durch eine *Heck*-Reaktion von **85** erhalten werden.



**Abbildung 21:** Enantioselektive *Heck*-Reaktion von *L. E. Overman*.

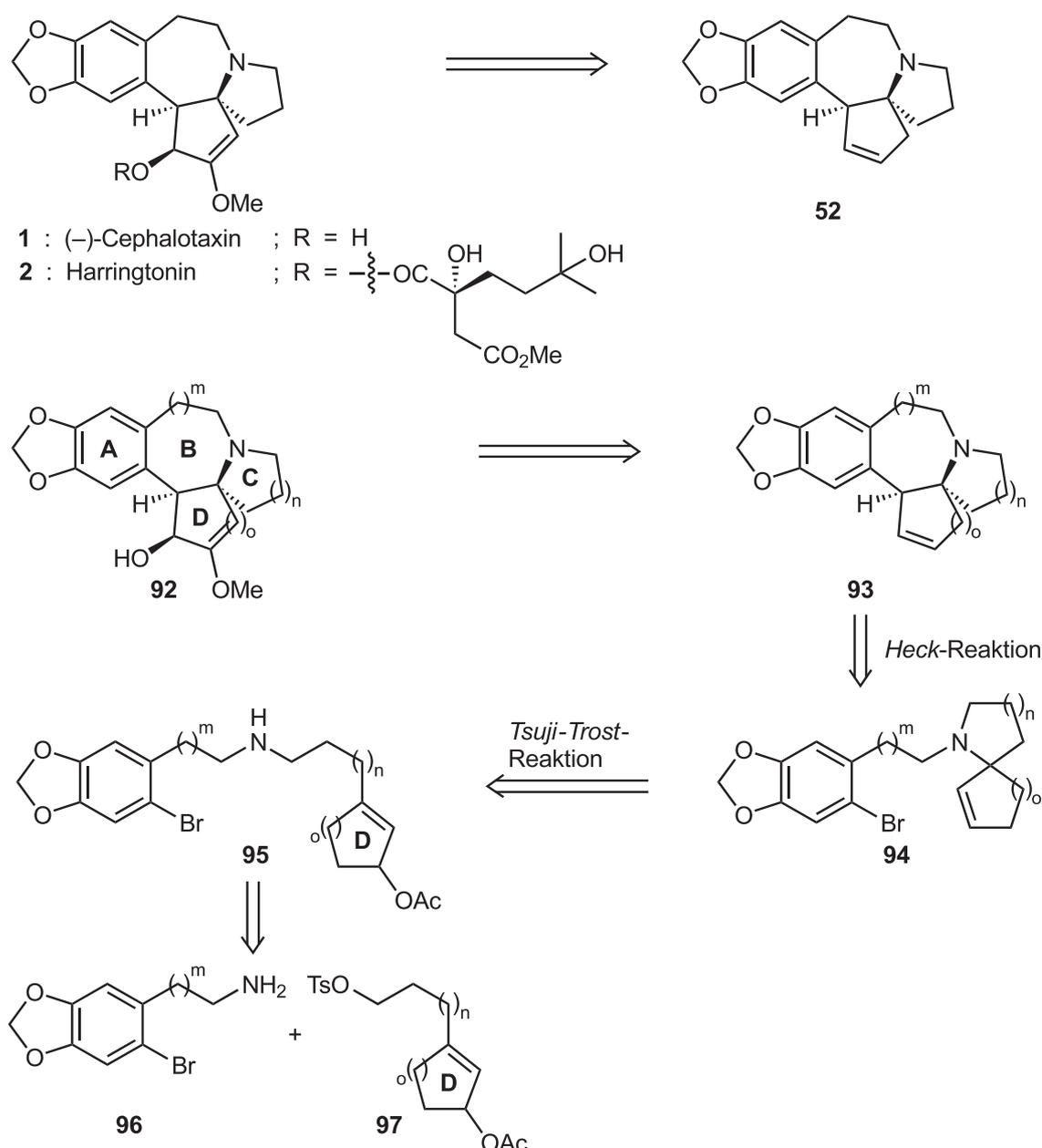
Ein Beispiel für eine asymmetrische *Tsuji-Trost*-Reaktion wurde 1999 von *G. Helmchen* publiziert.<sup>[75]</sup> In sehr guter Ausbeute und exzellenter Enantioselektivität konnte das Piperidinderivat **89** erhalten werden, das den chiralen Baustein und den Ausgangspunkt für die Synthese des Indolalkaloids (+)-Crooksidin (**90**) darstellt.



**Abbildung 22:** Asymmetrische *Tsuji-Trost*-Reaktion von *G. Helmchen*.

#### 4. Problemstellung und Planung der Arbeit

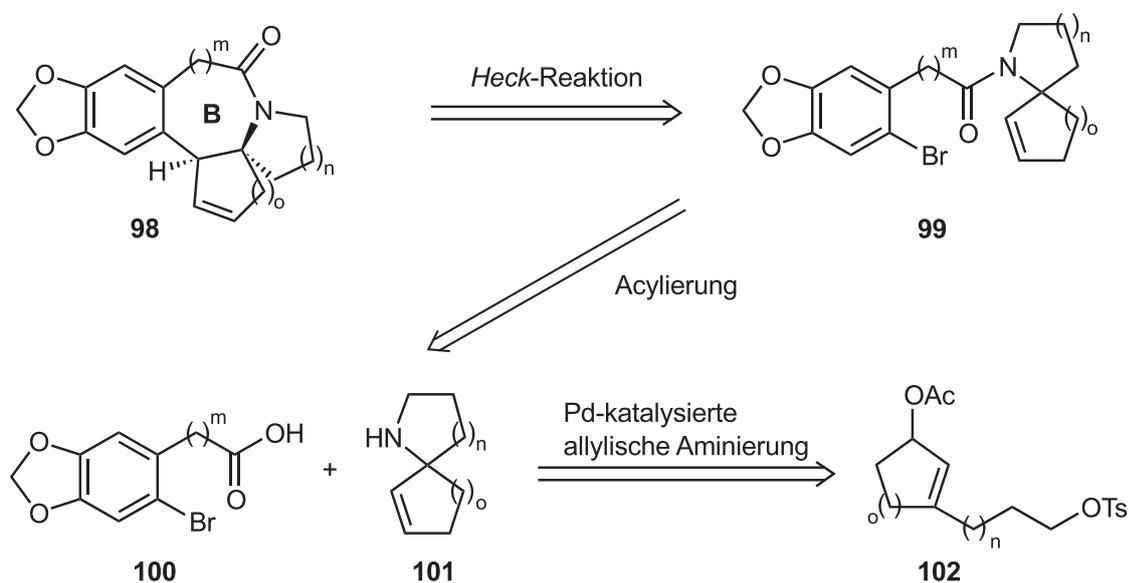
Das große Interesse an Cephalotaxin (**1**) als Stammverbindung der antileukämisch wirksamen Harringtonine ist bis heute ungebrochen (siehe Kapitel 2.4). Ein sehr effizienter und kurzer Synthesansatz zum Aufbau des pentacyclischen Grundgerüsts **52** wurde in der Arbeitsgruppe *Tietze* entwickelt.<sup>[42]</sup> Schlüsselschritte der Synthese sind zwei aufeinanderfolgende Palladium-katalysierte Reaktionen, eine *Tsuji-Trost*-Reaktion gefolgt von einer *Heck*-Reaktion.



Aufbauend auf den Arbeiten von *H. Schirok*<sup>[76]</sup> war das Ziel der vorliegenden Arbeit,

gemäß dem obigen Retrosyntheschema zahlreiche Strukturanaloga des Cephalotaxin-Vorläufer **93** mit verschiedenen B, C und D-Ringgrößen aufzubauen. In Anlehnung an Arbeiten von *M. Mori* und *M. E. Kuehne* sollten diese dann in die entsprechenden Cephalotaxin-Analoga **92** überführt werden.

Eine neue Substanzklasse von Oxo-Cephalotaxin-Analoga **98** mit einer Lactam-Struktur im B-Ring sollten durch Acylierung von Aza-spirocyclen **101** mit Benzodioxolcarbonsäuren **100** und *Heck*-Cyclisierung der daraus erhältlichen Amide **99** zugänglich sein. Durch eine Umstellung des Syntheseablaufs können die spirocyclischen Amine **101** aus den Allylacetaten **102** aufgebaut werden.



Im Hinblick auf eine spätere biologische Testung der Cephalotaxin-Analoga ist es notwendig, sie in die entsprechenden Harringtonin-Analoga zu überführen, da Cephalotaxin und damit vermutlich auch die Cephalotaxin-Analoga keine nennenswerte biologische Aktivität besitzen.

Dazu war die derivatisierte Bernsteinsäure-Seitenkette der Harringtonine nach einer literaturbekannten Vorschrift von *T. R. Kelly* aufzubauen und mit den darzustellenden Cephalotaxin-Analoga zu verknüpfen. Auf diesem Wege sollten die Harringtonin-Analoga erhalten werden.

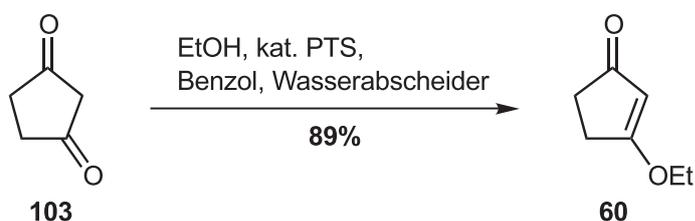
Zusammengefaßt ergaben sich im Rahmen dieser Arbeit folgende Aufgaben:

- I. Synthese von Strukturanaloga des pentacyclischen Grundgerüsts **52**
  1. Synthese verschiedener Allylacetate **97** und primärer Amine **96**.
  2. Aufbau von sekundären Aminen **95** durch Kombination von **96** und **97**.
  3. Cyclisierung zu den pentacyclischen Analoga **93** durch zwei Palladium-katalysierte Reaktionen.
- II. Synthese von Cephalotaxin-Analoga  
Überführung der unter I. hergestellten Grundgerüste **93** in die Cephalotaxin-Analoga **92** durch Funktionalisierung des D-Ringes.
- III. Synthese von Oxo-Cephalotaxin-Analoga mit Lactam-Struktur
  1. Synthese von diversen Aza-spirocyclen **101** und Benzodioxol-carbonsäuren **100** mit unterschiedlichen Ringgrößen bzw. Seitenketten.
  2. Acylierung zu Amidien **99** durch Kombination von **100** und **101**.
  3. *Heck*-Reaktion der Amide **99** zu Oxo-Cephalotaxin-Analoga **98**.
- IV. Überführung der Cephalotaxin-Analoga in die Harringtonin-Analoga
  1. Synthese der Harringtonin-Seitenkette.
  2. Veresterung der Bernsteinsäure-Seitenkette mit den unter II. hergestellten Cephalotaxin-Analoga **92** und weiterführende Transformation in die Harringtonin-Analoga.

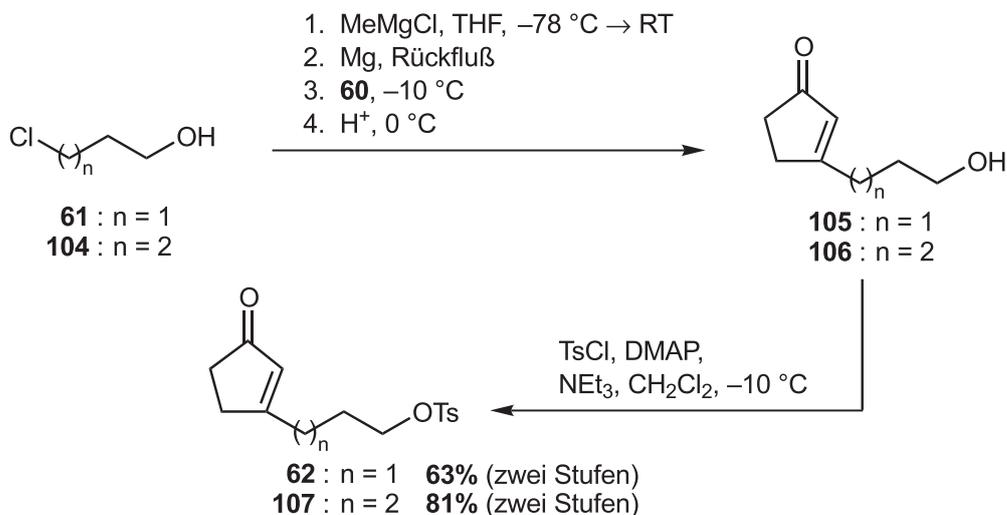
## 5. Synthese der Alkylierungsbausteine

### 5.1. Synthese der Cycloalkenylverbindungen **108**, **109**, **114** und **115**

Die Darstellung der Cycloalkenylverbindungen erfolgte in Anlehnung an die Arbeiten von *H. Schirok*.<sup>[76]</sup> Ausgehend von käuflichem Cyclopentan-1,3-dion<sup>[77]</sup> (**103**), erhielt man nach einem literaturbekanntem Verfahren mit Ethanol und katalytischen Mengen *para*-Toluolsulfonsäure durch Erhitzen am Wasserabscheider 3-Ethoxy-2-cyclopenten-1-on (**60**) in 89% Ausbeute.<sup>[78]</sup>



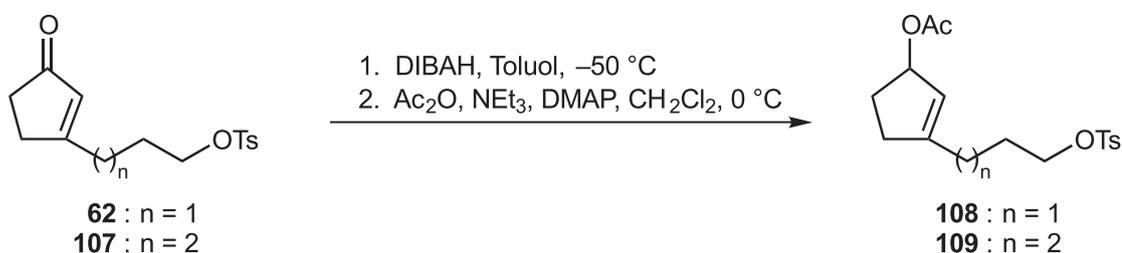
Die Alkylierung in 3-Position eines vinylogenen Esters durch eine *Grignard*-Reaktion wurde bereits von *S. A. Godleski* beschrieben.<sup>[79]</sup> Die Alkoholfunktion der Chloralkanole **61** bzw. **104** schützte man zunächst durch Deprotonierung mit einem Äquivalent Methylmagnesiumchlorid. Weitere Umsetzung mit Magnesium und einigen Tropfen 1,2-Dibromethan zur Aktivierung ergaben, wie erstmals von *J. F. Normant* publiziert,<sup>[80]</sup> das dunkelgefärbte *Grignard*-Reagenz. Zu dieser Lösung wurde der vinyloge Ester **60** bei  $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$  zugegeben und das alkylierte Produkt **105** bzw. **106** mit freier Alkoholfunktion durch salzsaure Aufarbeitung erhalten. Aufgrund der geringen Stabilität der Alkohole **105** bzw. **106** wurde die Hydroxyfunktion sofort tosyliert.



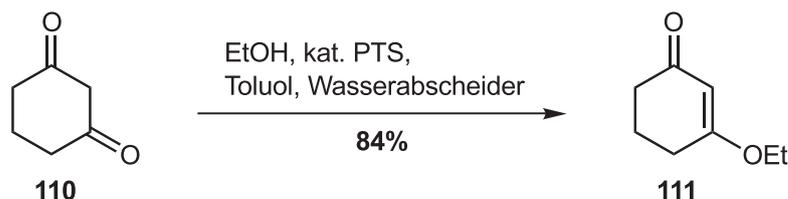
Umsetzung von **105** bzw. **106** mit Tosylchlorid und Triethylamin in Gegenwart von

katalytischen Mengen 4-*N,N*-Dimethylaminopyridin (DMAP) lieferte die Tosylate **62** bzw. **107**. Im Falle von Verbindung **62** waren im Dünnschichtchromatogramm eine Vielzahl von Nebenkomponenten erkennbar, so daß erst nach zweimaliger säulenchromatographischer Reinigung das tosylierte Produkt in ansprechender Reinheit erhalten werden konnte. Auffällig war die mit weniger Nebenprodukten und mit größerer Ausbeute verlaufende Umsetzung von 4-Chlorbutanol (**104**) mit dem vinylogenen Ester **60** zur tosylierten Verbindung **107**.

Eine selektive 1,2-Reduktion der Carbonylfunktion erfolgte mit Diisobutylaluminiumhydrid (DIBAH) bei tiefen Temperaturen in Toluol. Um Säurespuren abzufangen, die zu einer autokatalytischen Zersetzung des labilen Allylalkohols führen, wurde vor der Aufarbeitung mit wenigen Tropfen Triethylamin versetzt und das verwendete Celite gründlich mit 2%  $\text{NEt}_3$  in Essigester gewaschen. Die bei der Reduktion entstehenden Allylalkohole wurden sofort mit Acetanhydrid, Triethylamin und katalytischen Mengen DMAP in die etwas stabileren Allylacetate **108** bzw. **109** überführt. Insbesondere bei größeren Ansätzen zeigte sich eine zunehmende Empfindlichkeit der Substanzen, so daß auf eine säulenchromatographische Reinigung der Cyclopentenylacetate verzichtet wurde und man diese als Rohprodukte in die nachfolgende Reaktion einsetzte. Bei sorgfältiger Desaktivierung des Kieselgels ist eine Reinigung durch Säulenchromatographie ohne Zersetzung problemlos möglich, ergab aber insgesamt keine höheren Ausbeuten.

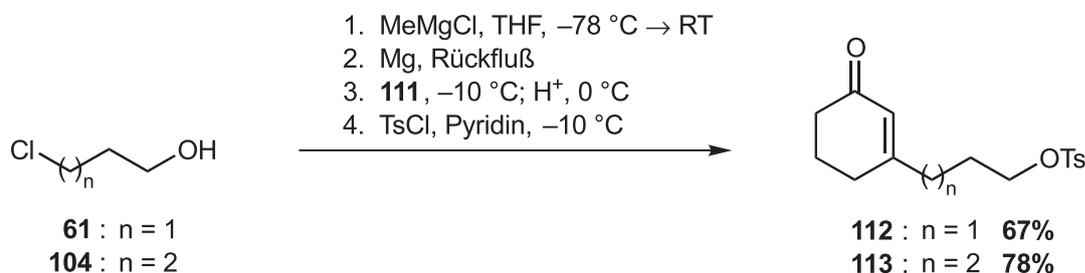


In Analogie zu den eben beschriebenen Fünfring-Verbindungen wurden die Cyclohexenylacetate **114** und **115** dargestellt. Die säurekatalysierte Veresterung von Cyclohexan-1,3-dion (**110**) mit Ethanol lieferte mit Toluol anstatt Benzol als Azeotropbildner die besseren Ergebnisse und man erhielt so 3-Ethoxy-cyclohexen-2-on (**111**) in 84% Ausbeute.

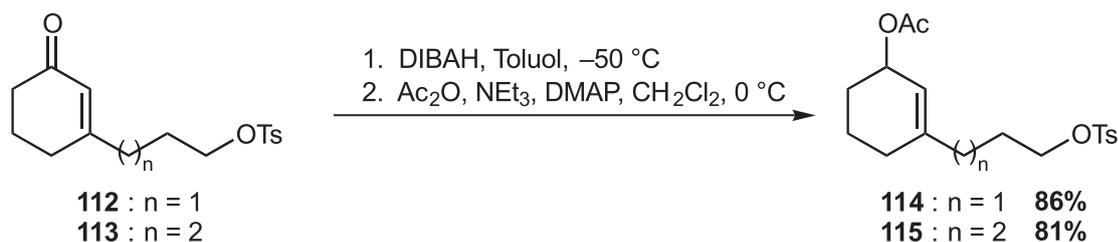


Die anschließende *Grignard*-Reaktion der Chloralkanole **61** bzw. **104** mit dem

vinylgen Ester **111** und nachfolgende Umsetzung mit Tosylchlorid in Pyridin lieferte die Tosylate **112** und **113** in 67 bzw. 78% Ausbeute. Wie bei den entsprechenden 5-Ring-Verbindungen war die erhaltene Ausbeute von 78% bei der Alkylierung des vinylgen Esters **111** mit 4-Chlorbutanol (**104**) deutlich besser.

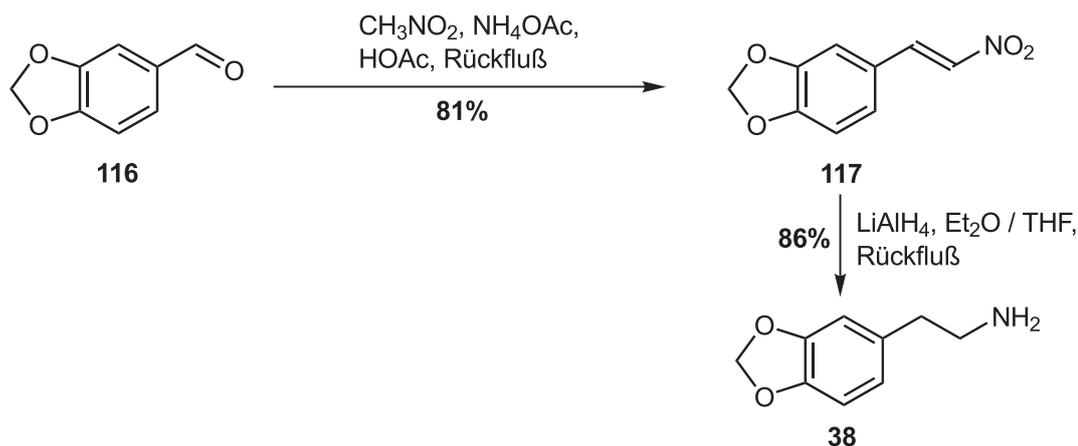


1,2-Reduktion der Enone **112** bzw. **113** mit DIBAH und nachfolgende Acetylierung mit Essigsäureanhydrid, Triethylamin und katalytischen Mengen DMAP führte zu den Cyclohexenylacetaten **114** und **115**. Diese erwiesen sich als wesentlich stabiler als ihre analogen Cyclopentenylacetate und konnten problemlos säulen-chromatographisch gereinigt werden und sind ohne Zersetzung auch längere Zeit lagerbar.

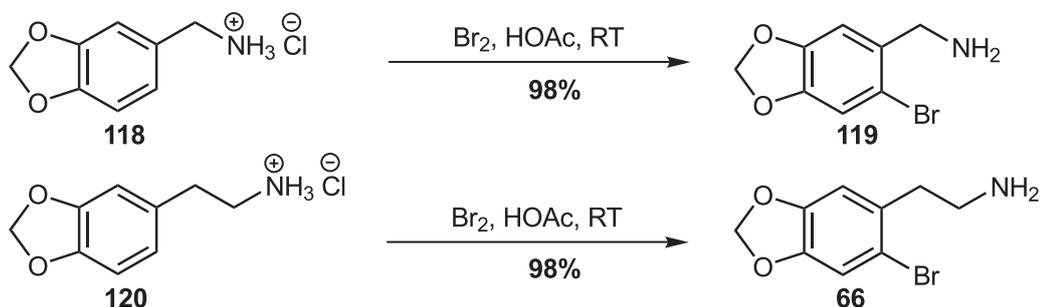


## 5.2. Synthese der Arylbromide **66**, **119** und **122**

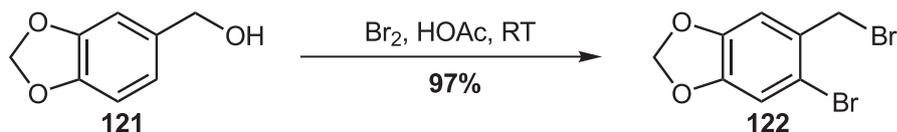
Als zweiter Baustein für die Synthese der Cephalotaxin-Analoga waren verschiedene Arylbromide mit Benzodioxoleinheit zu synthetisieren. Die Darstellung des Homopiperonylamins **38** gelang in zwei literaturbekannten Schritten, ausgehend von käuflichem Piperonal (**116**). Dieses wurde in einer *Henry*-Reaktion mit Nitromethan in das Nitrostyrol **117** überführt.<sup>[81]</sup> Durch anschließende Reduktion mit Lithium-aluminiumhydrid wurde das primäre Amin **38** in guter Ausbeute erhalten.<sup>[82]</sup>



In sehr guter Ausbeute ließen sich die Arylbromide nach einer Methode von *L. Castedo* und *D. Domínguez* darstellen.<sup>[83]</sup> Dazu schützte man die primäre Aminofunktion unter Verwendung etherischer Chlorwasserstoff-Lösung quantitativ als Hydrochlorid. Die erhaltenen Salze **118** und **120** sind bei tiefen Temperaturen lange lagerbar und lassen sich mit Brom in konzentrierter Essigsäure in hohen Ausbeuten zu den gewünschten Bromaromaten umsetzen. Die nach der Aufarbeitung erhaltenen bromierten Verbindungen **119** und **66** konnten ohne weitere Aufreinigung eingesetzt werden.



Das Dibromid **122** konnte in einem Schritt aus käuflichem Piperonylalkohol (**121**) erhalten werden. Analog zu den Bromierungen der primären Amine wurde das Dibromid **122** durch Umsetzung mit Brom in Eisessig in fast quantitativer Ausbeute als weißer Feststoff isoliert. Für die nucleophile Substitution der Hydroxyfunktion in benzylicher Position dient vermutlich der bei der aromatischen Bromierung gebildete Bromwasserstoff.

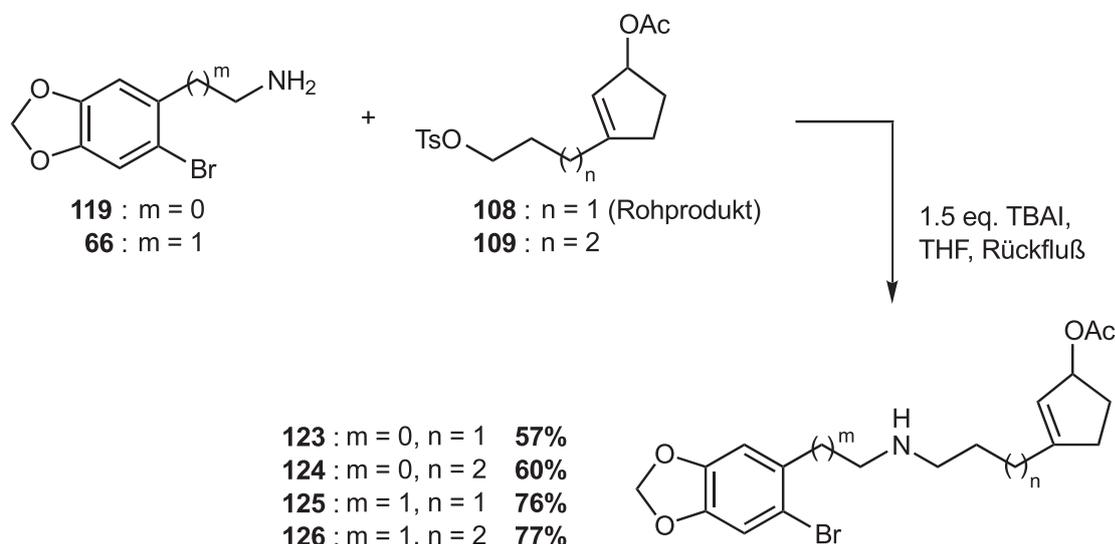


Eine Reinigung war wie bei den Bromierungen der Amine ebenfalls nicht nötig, so daß das Dibromid direkt in die nächste Reaktion eingesetzt werden konnte.

## 6. Synthese der tertiären spirocyclischen Amine

### 6.1. Umsetzung von Cyclopentenyl-Verbindungen

Die Synthese der sekundären Amine als Vorstufen für die *Tsuji-Trost*-Reaktion erfolgte durch Alkylierung der im letzten Kapitel beschriebenen primären Amine mit den dargestellten Cyclopentenylacetaten in Gegenwart von Tetra-*n*-butylammoniumiodid (TBAI). Hierzu legte man TBAI und 2 Äquivalente des Amins **119** bzw. **66** in siedendem THF vor und gab das Tosylat **108** oder **109** als Lösung in THF über mehrere Stunden mit Hilfe einer Spritzenpumpe dazu. Die Ausbeuten für die Alkylierung der Amine mit dem Tosylat **108** sind über drei Stufen, ausgehend vom Cyclopentenon **62**, angegeben.

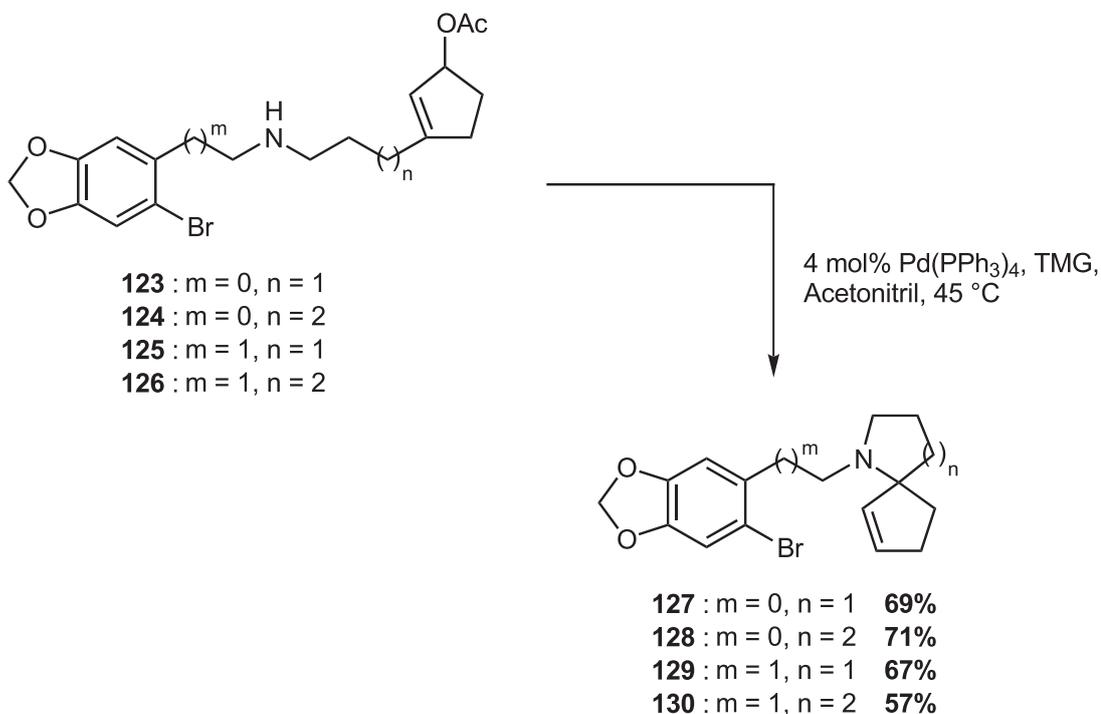


Nr	m	Amin	n	Tosylat	Produkt	Ausbeute
1	0	<b>119</b>	1	<b>108</b>	<b>123</b>	57%
2	0	<b>119</b>	2	<b>109</b>	<b>124</b>	60%
3	1	<b>66</b>	1	<b>108</b>	<b>125</b>	76%
4	1	<b>66</b>	2	<b>109</b>	<b>126</b>	77%

**Tabelle 3:** Alkylierung zu den sekundären Aminen **123–126**.

Die Palladium-katalysierte Spirocyclisierung erfolgte in Anlehnung an Arbeiten von *S. A. Godleski*, der analoge sekundäre Amine mit nicht halogenierten Benzodioxoleinheiten erfolgreich mit Tetrakis(triphenylphosphan)palladium(0) cyclisieren konnte.<sup>[79]</sup>

Die besten Ergebnisse bei der allylischen Aminierung wurden mit 1.5 Äquivalenten 1,1,3,3-Tetramethylguanidin (TMG) als Base in Acetonitril bei Temperaturen von 45 °C erzielt. Höhere Temperaturen führten zu deutlich geringeren Ausbeuten, da eine konkurrierende oxidative Addition des Palladium-Katalysators in die Aryl-Brom-Bindung erfolgt, und die Reaktion zum Stillstand kommt.



### 6.1.1. Diskussion der spektroskopischen Daten von 127 bis 130

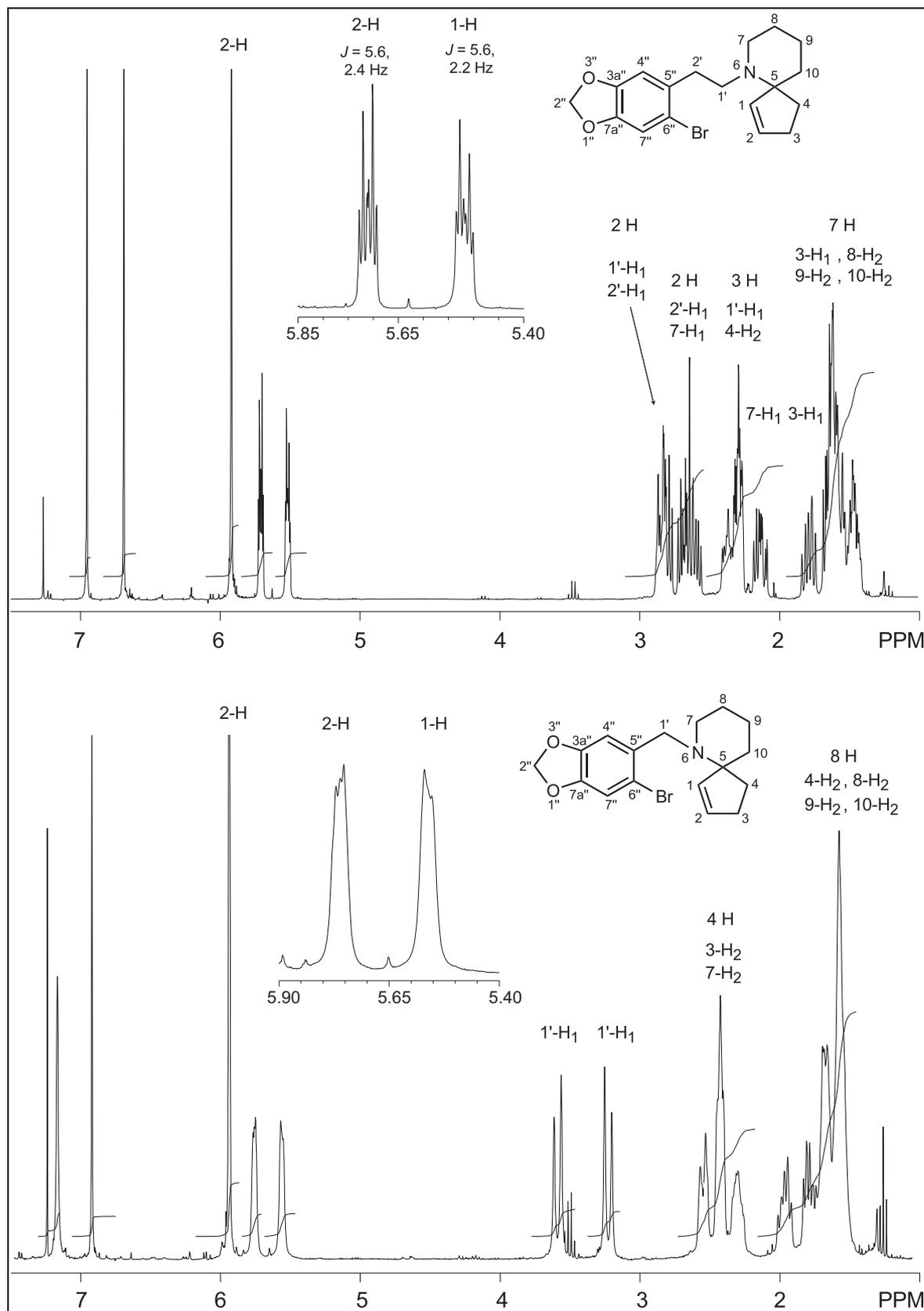
Eine kurze Erklärung zu der Bezifferung von spirocyclischen Systemen: Bei der Benennung spirocyclischer Systeme besitzt der kleinere Ring ungeachtet von vorhandenen Heteroatomen die größere Priorität. Bei gleicher Ringgröße wird dem heterocyclischen Ring die größere Priorität zugewiesen. Aus diesem Grund werden die Doppelbindungsprotonen des Spiro[4.5]decens **130** mit 1-H und 2-H bezeichnet, wohingegen bei dem Spiro[4.4]nonen **129** das Stickstoffatom die größere Priorität besitzt und demzufolge als 1-Position beziffert wird.<sup>[84]</sup>

Die Auflösung der <sup>1</sup>H-NMR-Spektren steht in direktem Zusammenhang mit der Länge der Alkylkette zwischen dem Aza-spirocyclus und der Benzodioxoleinheit. Bei einer Methylengruppe wie bei Verbindung **127** und **128** sind die Signale verbreitert, während bei einer Ethylengruppe (**129** und **130**) alle Signale gut aufgelöst erscheinen (siehe Abbildung 23). Die verbreiterten Signale sind vermutlich auf eine stärkere Rotationshinderung im Falle der Methylengruppe zurückzuführen. Charakteristisch für die spirocyclischen Verbindungen sind Lage und Gestalt der

Signale für die olefinischen Protonen, die bei allen Verbindungen um  $\delta = 5.6$  und  $5.8$  auftreten. Bei der Phenylethyl-Verbindung **129** erscheinen sie als Dublett vom Triplet mit einer Kopplungskonstanten von  $5.6$  Hz zwischen den beiden Doppelbindungsprotonen und einer allylischen von  $J = 2.1$  Hz (6-H) bzw. vicinalen Kopplung von  $J = 2.3$  Hz (7-H). Fast identische Kopplungskonstanten von  $5.6$  und  $2.2$  Hz (1-H) bzw.  $2.4$  Hz (2-H) werden bei der zweiten Phenylethyl-Verbindung **130** gefunden, wie in Abbildung 23 erkennbar ist. Bemerkenswert ist noch die unterschiedlich starke diastereotopie Aufspaltung der benzyllischen Protonen der Verbindungen **127** und **128**. Bei der Phenylmethyl-Verbindung **128** mit C-6-Ring resonieren die Protonen bei  $\delta = 3.20$  und  $3.57$  mit einer geminalen Kopplung von  $J = 15.4$  Hz. Im Falle der C-5-Ring-Verbindung **127** liegen die Signale wesentlich dichter zusammen und erscheinen bei  $\delta = 3.42$  und  $3.50$  mit einer Kopplungskonstanten von  $14.3$  Hz.

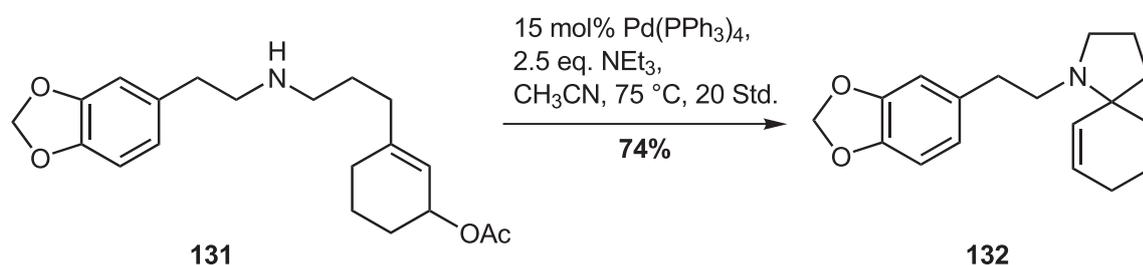
In den Kohlenstoffspektren resonieren die C-Atome der Doppelbindung um  $\delta = 137$  und zwischen  $\delta = 131$  und  $133$ , wobei das Signal im tieferen Feld dem Spirozentrum benachbarten Kohlenstoffatom (C-1 bzw. C-6) zuzuordnen ist. Das Signal des Spiro-C-Atoms ist nur für die Verbindungen **128** und **130** mit einem C-6-Ring bei  $\delta = 72.90$  (**130**) bzw.  $72.63$  (**128**) erkennbar. Bei den Spiro[4.4]nonenen **127** und **129** ist es interessanterweise nicht zu beobachten.

In den Infrarotspektren der Cyclisierungsprodukte ist die charakteristische Carbonyl-Schwingungsbande der Vorläufer-Allylacetate verschwunden. Typische Banden der tertiären Amine sind bei  $1235$  und  $935$   $\text{cm}^{-1}$  (C–O–C) für die Methylendioxygruppe und bei  $720$   $\text{cm}^{-1}$  für die Schwingung der Doppelbindung zu finden. In den Massenspektren von **129** und **130** mit einer Phenylethyleinheit ist der Molpeak kaum sichtbar (Intensität  $\leq 1$ ). Das vorherrschende Fragmention ist bei  $m/z = 136$  ( $[\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{N}]^+$ , **129**) bzw.  $m/z = 150$  ( $[\text{C}_9\text{H}_{14}\text{N}]^+$ , **130**) zu finden, und wird durch Spaltung der  $\text{CH}_2\text{--CH}_2$ -Bindung gebildet. Bei den Verbindungen **127** und **128** tritt der Molpeak mit wesentlich größerer Intensität ( $\approx 20\%$ ) auf. Basispeak ist das durch Brom-Abspaltung entstehende Fragmention  $[\text{M-Br}]^+$ .


 Abbildung 23:  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren von **128** und **130** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).

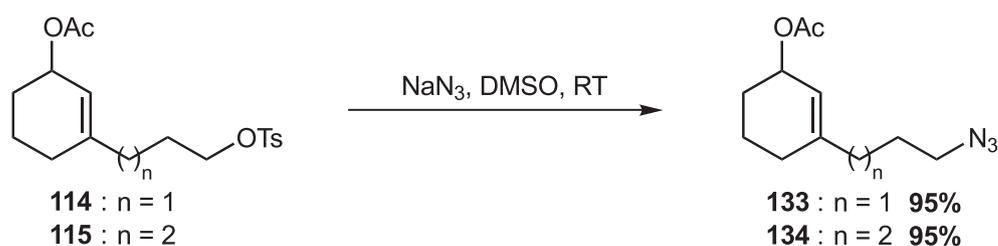
## 6.2. Umsetzung von Cyclohexenyl-Verbindungen

Im Arbeitskreis *Tietze* wurde bereits gezeigt, daß sich die zu **123–126** analogen Cyclohexenylacetate mit einem Bromatom am Aromaten aufgrund ihrer geringeren Reaktivität bei Temperaturen unter 50 °C nicht mehr Palladium-katalysiert spirocyclisieren lassen.<sup>[85]</sup> Bei höheren Temperaturen erfolgt die im Abschnitt 6.1 beschriebene konkurrierende Nebenreaktion am Bromaromaten. Die Vermutung ließ sich durch erfolgreiche Cyclisierung von **131** zum Spirocyclus **132** bestätigen. In Abwesenheit des Bromatoms und bei höheren Temperaturen von 75 °C konnte das gewünschte Produkt **132** in guten Ausbeuten isoliert werden.

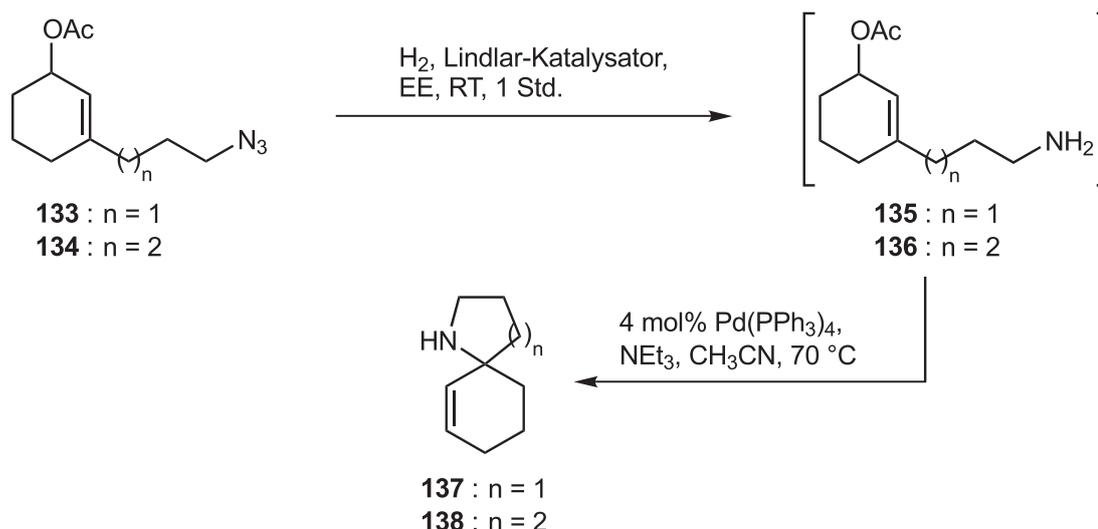


Durch eine Umstellung der Reaktionsabfolge gelang es jedoch, auch die entsprechenden bromierten Cyclohexenyl-Verbindungen **139** und **140** herzustellen. Hierbei erfolgte zuerst die Palladium-katalysierte Spirocyclisierung zu den Aza-spirocyclen und anschließend die Alkylierung der gebildeten sekundären Amine.

Dazu wurden die Tosylate **114** und **115** mit Natriumazid in DMSO in sehr guter Ausbeute in die Azide **133** bzw. **134** überführt. Die Verbindungen erwiesen sich als sehr stabil und konnten ohne Schwierigkeiten durch Säulenchromatographie gereinigt werden.

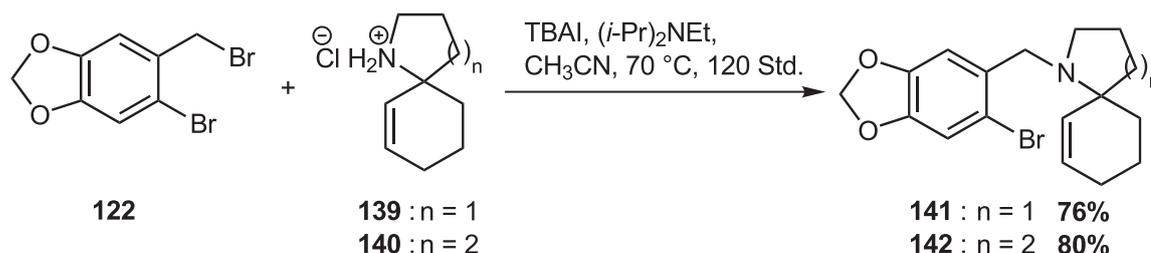


Eine selektive Reduktion der Azidfunktionalität zur Aminofunktion unter Wasserstoff-Atmosphäre gelang durch Verwendung des Lindlar-Katalysators. Dieser abgeschwächte Hydrierungs-Katalysator besteht aus 5% Palladium auf Calciumcarbonat und ist zur Desaktivierung mit Blei vergiftet. Durch DC-Kontrolle des Reaktionsverlaufs und rechtzeitigem Abbruch der Reaktion wurde die Doppelbindung nicht hydriert und man erhielt die wenig stabilen primären Amine **135** und **136**, welche als Rohprodukte direkt in die Palladium-katalysierte Cyclisierungsreaktion eingesetzt wurden.



Die Umsetzung erfolgte analog zu den sekundären Aminen der Cyclopentenyl-Verbindungen. Bei höheren Temperaturen von 70 °C und in Gegenwart von 4 mol% Tetrakis(triphenylphosphan)palladium(0) konnten die primären Amine **135** und **136** erfolgreich zu den Aza-spirocyclen **137** und **138** cyclisiert werden. Die erhaltenen spirocyclischen Amine waren unempfindlich gegen Säure oder Base und wurden mit etherischer HCl-Lösung als Hydrochloride gefällt und direkt in der folgenden Reaktion eingesetzt.

Die Alkylierung erfolgte durch Umsetzung der Hydrochloride **139** bzw. **140** mit dem Dibromid **122** in Gegenwart von Tetra-*n*-butylammoniumiodid und Diisopropylethylamin als Base. Auf diese Weise erhielt man die tertiären Amine **141** und **142** in guten Ausbeuten von 76 und 80%.



Als letzter Reaktionsschritt verblieb nur noch die Palladium-katalysierte *Heck*-Reaktion der dargestellten tertiären Amine, um pentacyclische Cephalotaxin-Vorläufer mit einem D-6-Ring zu erhalten.

### 6.2.1. Diskussion der spektroskopischen Daten von **141** und **142**

Die <sup>1</sup>H-NMR-Spektren der Verbindungen **141** und **142** weisen viele Gemeinsamkeiten auf und unterscheiden sich, abgesehen von den geringfügigen Verschiebungsdifferenzen, nur in der diastereotopen Aufspaltung der benzylichen

Protonen (1'-H). Im Falle der 5,6-Spirocyclus-Verbindung **141** ist keine Aufspaltung vorhanden und das Signal erscheint als Singulett bei  $\delta = 3.58$  (siehe Abbildung 24). Bei der 6,6-Ring-Verbindung **142** resonieren die Protonen an C-1' als Dublett bei  $\delta = 3.33$  und  $3.64$  mit einer geminalen Kopplungskonstante von  $15.6$  Hz. Die olefinischen Protonen an C-6 und C-7 sind nicht überlagert und können bei beiden Verbindungen aufgrund der unterschiedlichen Kopplungsmuster eindeutig zugeordnet werden. Bei **142** resoniert das dem Spirozentrum nähergelegene olefinische Proton (7-H) bei  $\delta = 5.40$  als mit einer Allylkopplung von  $J = 1.4$  Hz verbreitertes Dublett mit einer Kopplungskonstanten von  $10.0$  Hz, während das andere olefinische Signal bei  $\delta = 5.71$  (8-H) als Dublett ( $J = 10.0$  Hz) vom Triplet ( $J = 3.6$  Hz) aufgespalten ist. Die gleichen Kopplungen sind bei Verbindung **141** zu beobachten, wo die Signale bei  $\delta = 5.56$  (br. d,  $J = 10.2$  Hz, 6-H) und  $5.81$  (dt,  $J = 10.2$  Hz,  $3.5$  Hz, 7-H) erscheinen (siehe Abbildung 24).

Im  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum von Verbindung **141** sind alle Signale mit guter Intensität erkennbar, wohingegen bei **142** das Signal für das Spiro-C-Atom (C-6) nicht sichtbar ist. Ansonsten weisen die chemischen Verschiebungen beider Verbindungen wie schon bei den Protonenspektren große Ähnlichkeiten auf. Die markanten Signale für den 5,6-Spirocyclus **141** finden sich bei  $\delta = 133.69$  (C-6) und  $129.16$  (C-7) für die Doppelbindungs-C-Atome, bei  $63.62$  ppm (C-5) für das Spiro-C-Atom und bei  $50.46$  ppm (C-2) für die Stickstoff-benachbarte Methylengruppe in 2-Position. Bei der Spiro[5,5]undecen-Verbindung **142** erscheinen die Signale kaum unterschiedlich bei  $\delta = 136.66$  (C-7),  $128.57$  (C-8) für die Kohlenstoffatome der Doppelbindung und bei  $54.64$  (C-2) für die Methylengruppe in Nachbarschaft zum Stickstoffatom. Die Resonanzfrequenzen der benzyllischen  $\text{CH}_2$ -Gruppe sind bei  $\delta = 52.65$  (**141**, C-1') bzw.  $56.73$  (C-1') für die 6,6-Ring-Verbindung **142** erkennbar.

In den Infrarotspektren beider Verbindungen ist eine Bande mittlerer Intensität bei  $935\text{ cm}^{-1}$  vorhanden, die auf die Acetalstruktur des Benzodioxols (C–O–C) zurückzuführen ist. Eine weitere Bande bei  $735\text{ cm}^{-1}$  ist vermutlich der Alken-Deformationsschwingung zuzuschreiben. Das EI-Massenspektrum von **141** zeigt starke Fragmentierung, und der Molpeak tritt nur in geringer Intensität (12%) auf. Die durch Brom-Abspaltung bei  $m/z = 270$   $[\text{M}-\text{Br}]^+$  und durch Eliminierung von Ethen in der für Cyclohexen typischen Retro-Diels-Alder-Reaktion bei  $m/z = 321$   $[\text{M}-\text{C}_2\text{H}_4]^+$  erhaltenen Fragmentationen treten ebenfalls nur mit geringer Intensität auf. Der absolut vorherrschende Basispeak bei  $m/z = 242$   $[\text{M}-\text{Br}-\text{C}_2\text{H}_4]^+$  entsteht durch Abspaltung von Brom und Ethen. Das von Verbindung **142** aufgenommene DCI-Massenspektrum liefert wie erwartet zwei protonierte Molpeaks  $[\text{M}+\text{H}]^+$  mit fast identischer Intensität, die durch die zwei Brom-Isotope zu erklären sind.

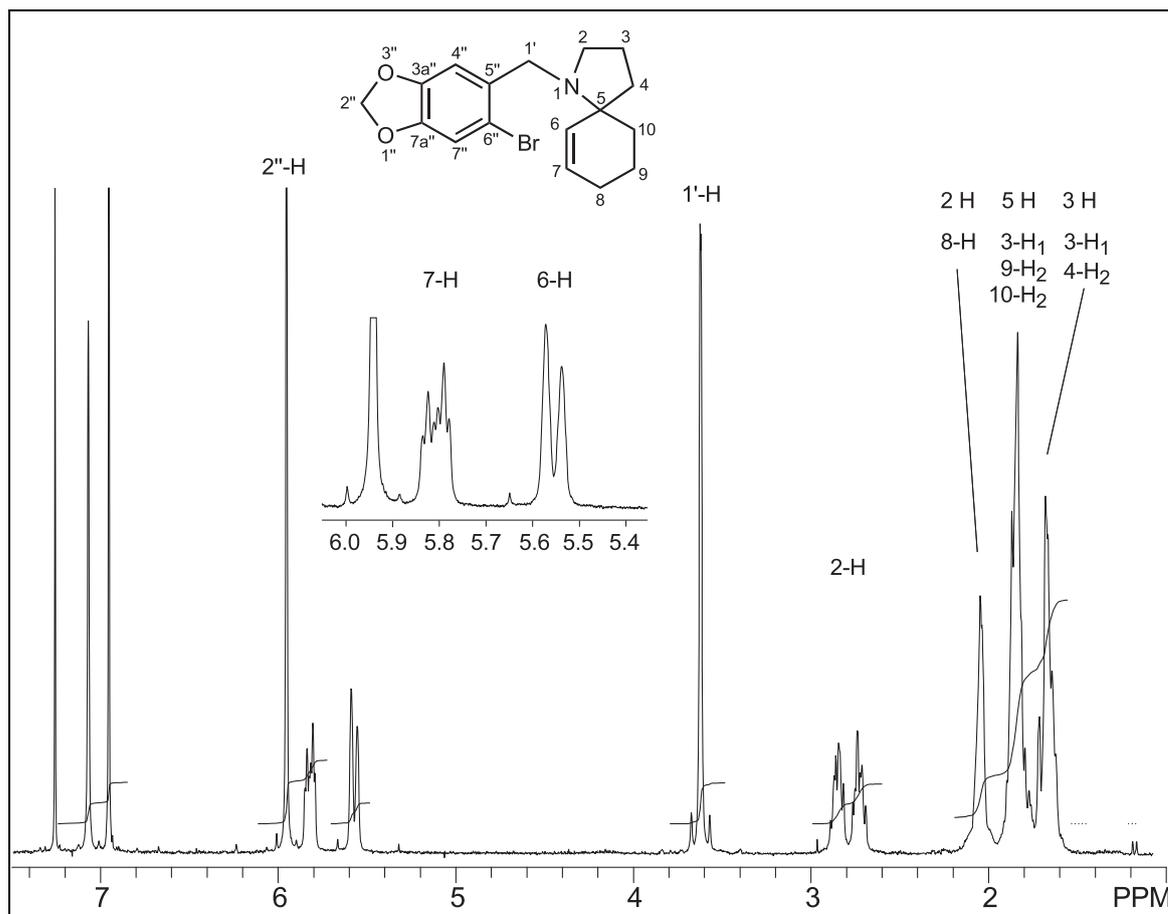
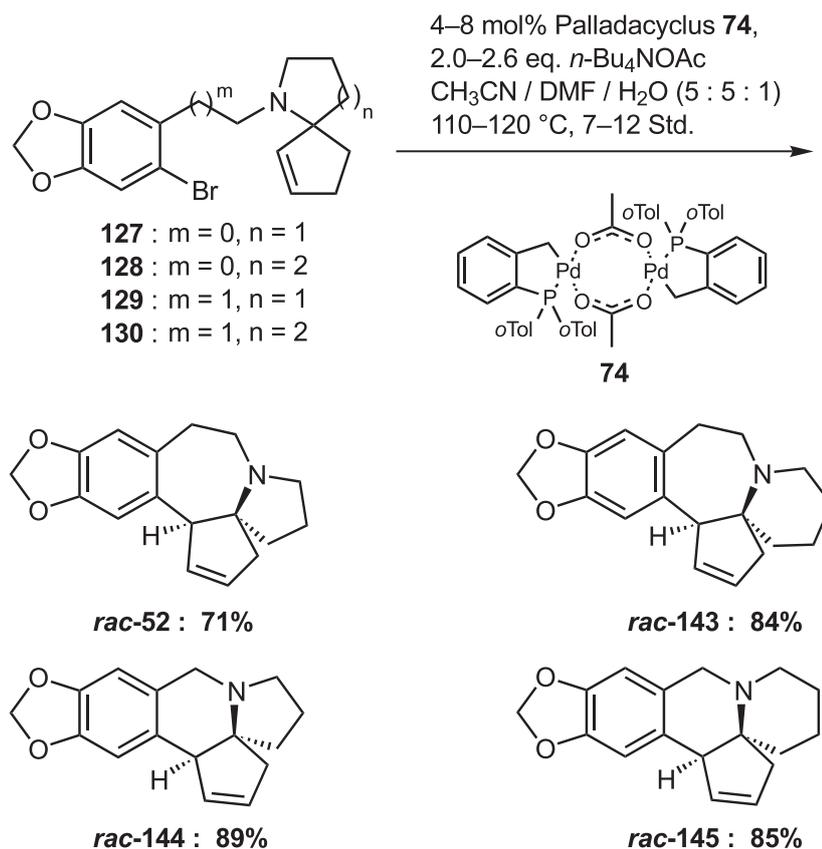


Abbildung 24:  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **141** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).

## 7. Heck-Reaktion zu den pentacyclischen Grundgerüsten

### 7.1. Intramolekulare Heck-Reaktion der Cyclopenten-Derivate

Die intramolekulare Heck-Reaktion der tertiären spirocyclischen Amine zu den Pentacyclen erfolgte mit dem von *L. F. Tietze* bei der Steroid- und Cephalotaxin-Synthese eingesetzten Palladacyclus **74**.<sup>[42,70]</sup> Dieser von *W. A. Herrmann* und *M. Beller* entwickelte Katalysator ist einfach aus Palladium(II)acetat und Tri-*o*-tolylphosphan darstellbar und kann problemlos an der Luft gelagert werden. Die besten Ergebnisse wurden mit einem ternären Lösungsmittelgemisch, bestehend aus Dimethylformamid, Acetonitril und Wasser, in Gegenwart von 2 Äquivalenten Tetra-*n*-butylammoniumacetat erzielt. Bei einer Reaktionstemperatur zwischen 110 und 120 °C und dem Einsatz von 4 mol% des Katalysators **74** konnten die Cyclopenten-Verbindungen **127**, **128**, **129** und **130** in einer sehr sauber verlaufenden Reaktion zu den Pentacyclen **52**, **143**, **144** und **145** cyclisiert werden.



Bei allen Heck-Reaktionen wurde die Doppelbindung von der intermediär gebildeten Palladium-Aryl-Verbindung vollständig *syn*-selektiv zum Stickstoffatom angegriffen.

### 7.1.1. Diskussion der spektroskopischen Daten von **52**, **143**, **144** und **145**

In den  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren der Verbindungen **143**, **144** und **145** findet man zwischen 3.4 und 3.5 ppm bzw. bei  $\delta = 3.86$  (14b-H) für **52** ein verbreitertes Signal, das der Resonanz des Methinprotons in benzylicher Position zuzuordnen ist. Die Signale der Doppelbindungsprotonen an 1- und 2-Position erscheinen deutlich voneinander getrennt bei etwa  $\delta = 5.5$  und 5.8 mit einer ähnlichen Signalform für alle erhaltenen Heck-Produkte, die aus einer Kopplung der Olefinprotonen untereinander mit ca.  $J = 6$  Hz und der vicinalen bzw. allylischen Kopplung mit dem Methinproton und der Methylengruppe in 3-Position resultiert (siehe Abbildung 25). Allerdings sind bei einer Meßfrequenz von 300 MHz die vicinale und allylische Kopplung mit Kopplungskonstanten von 2 bis 3 Hz nicht mehr scharf aufgelöst. Bei Verbindung **144** mit einem 6,5,5-BCD-Ringsystem sind die Doppelbindungsprotonen an C-1 und C-2 zufällig isochron und resonieren überlagert als Multiplett bei  $\delta = 5.65$ –5.76. Mit Ausnahme von **143** sind die Signale der Methylendioxygruppe diastereotop aufgespalten und resonieren zwischen 5.8 und 5.9 ppm mit einer geminalen Kopplungskonstanten von 1.5 Hz.

Wie in den Protonenspektren ist auch in den Kohlenstoffspektren der Cyclisierungsprodukte das Signal des benzylichen Methin-C-Atoms leicht zu erkennen. Es resoniert im  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum mit APT-Pulsfolge als einziges Signal im Hochfeld mit ungerader Multiplizität (nach oben), wobei die chemischen Verschiebungen bei den Verbindungen etwas unterschiedlich sind. So ist das Signal bei den B-7-Ring-Verbindungen bei  $\delta = 62.28$  (**52**) bzw. 64.85 (**143**) zu finden, während es bei den B-6-Ring-Analoga im höheren Feld bei  $\delta = 50.37$  (**144**) bzw. 54.90 (**145**) erscheint. Kaum verändert im Vergleich zu den Cyclisierungsvorläufern sind die Signale der olefinischen Kohlenstoffatome, die zwischen 128 und 134 ppm resonieren. Im Gegensatz zu anderen Signalen, die bei geringerer Intensität etwas verbreitert erscheinen, tritt das Spiro-C-Atom bei einer Meßfrequenz von 50.3 MHz bei allen Verbindungen als scharfes Signal um  $\delta = 64$ –65 (**143**, **145**) und 68–69 ppm (**52**, **144**) auf.

Die Schwingungsbanden in den Infrarotspektren der Verbindungen sind sehr ähnlich zu den Vorläufer-Verbindungen und sollen deshalb nicht erneut diskutiert werden. In denen durch Elektronenstoß-Ionisation aufgenommenen Massenspektren ergeben sich zwei charakteristische Fragmentierungsmuster. Bei den B-7-Ring-Verbindungen **52** und **143** ist der Molpeak gleichzeitig der Basispeak. Als weitere Fragmentierung mit einer Intensität von ca. 70% tritt der Verlust eines Allylradikals  $[\text{M}-\text{C}_3\text{H}_5]^+$  auf, das vermutlich aus der Spaltung des D-Ringes stammt. Bei den Verbindungen mit B-6-Ring (**144** und **145**) ist das Fragmentation  $[\text{M}-\text{H}]^+$  der

Basispeak. Allerdings ist auch der Molpeak noch mit großer Intensität (70%) vertreten, wohingegen die Allylradikal-Abspaltung  $[M-C_3H_5]^+$  nur eine untergeordnete Rolle spielt.

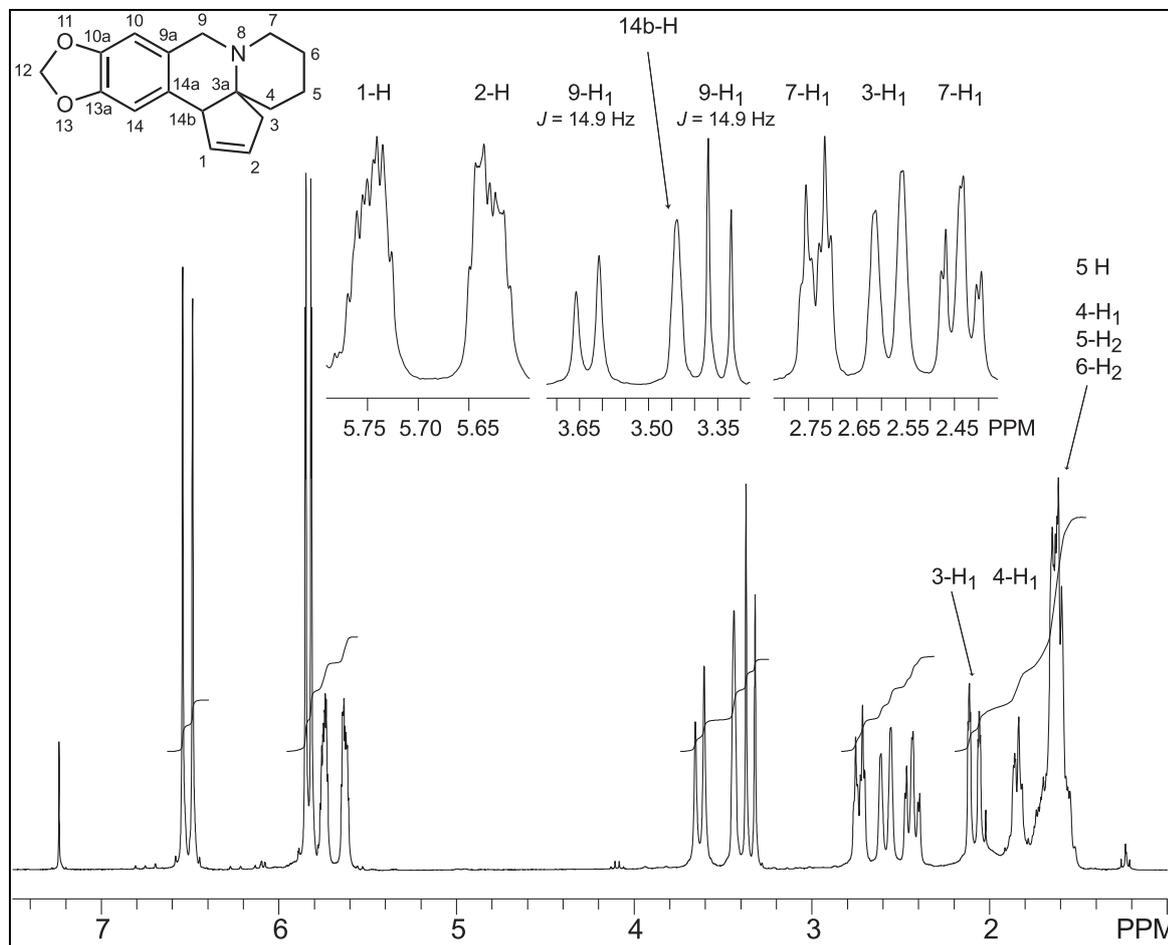
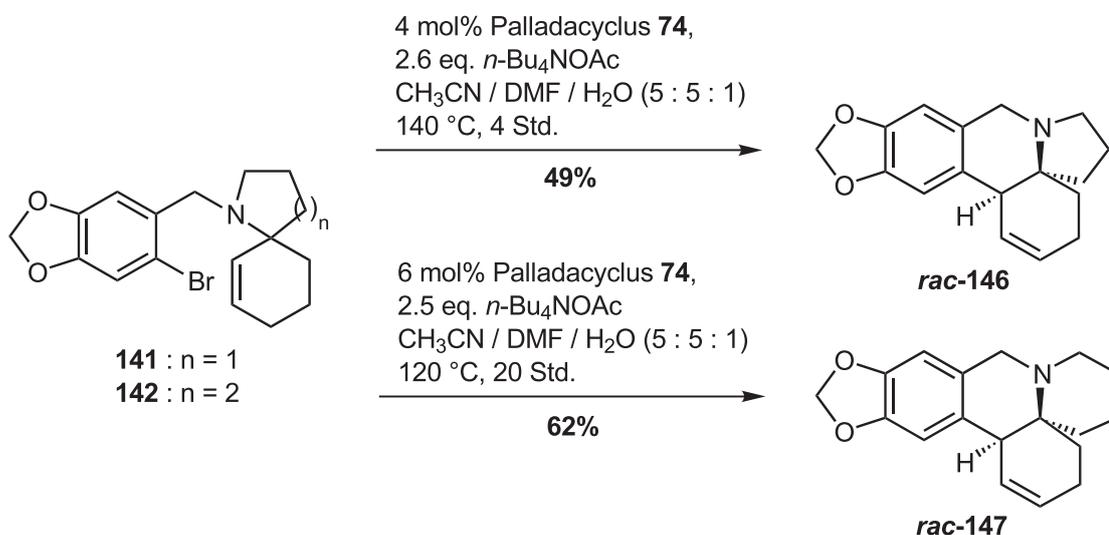


Abbildung 25:  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum von **145** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).

## 7.2. Intramolekulare Heck-Reaktion der Cyclohexen-Derivate

Im Falle der Umsetzung der Cyclohexen-Verbindungen **141** und **142** konnte ein deutlicher Reaktivitätsunterschied gegenüber den im letzten Abschnitt diskutierten Cyclopenten-Derivaten festgestellt werden. So erhielt man aus **142** das gewünschte Heck-Produkt **147** bei 110–120 °C erst nach deutlich längerer Reaktionszeit von über 20 Stunden; bei der Umsetzung des spirocyclischen Amins **141** wurde bei einer Temperatur von 110 bis 120 °C sogar kein bzw. nur ein sehr geringer Umsatz beobachtet. Durch Erhöhung der Reaktionstemperatur auf 140 °C gelang es schließlich, aus **141** das gewünschte Produkt **146** in 49% Ausbeute zu erhalten. Allerdings wurde nach ca. 4 Stunden die Abscheidung von elementarem Palladium

(Pd-Black) beobachtet und die Reaktion deshalb abgebrochen; dies erklärt die schlechtere Ausbeute.

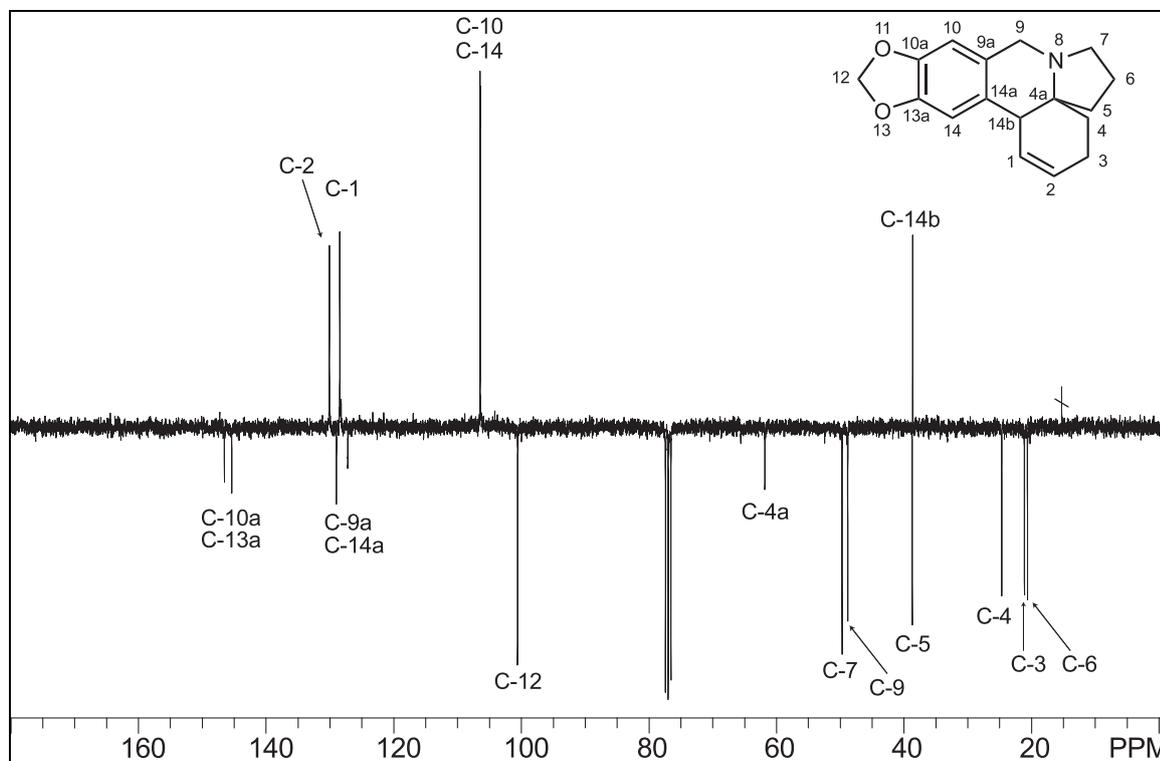


### 7.2.1. Diskussion der spektroskopischen Daten von **146** und **147**

Wie schon bei den Cyclisierungsprodukten der Cyclopenten-Derivate tritt das Signal des Methinprotons etwas verbreitert auf. Es resoniert im Vergleich zu den D-5-Ring-Verbindungen im etwas höherem Feld bei  $\delta = 3.16$  (**147**) bzw. sogar  $\delta = 2.85$  für **146** mit einer Kopplung von etwa  $J = 5$  Hz. Erwähnenswert sind die Unterschiede in den Resonanzverschiebungen der Doppelbindungsprotonen an 1- und 2-Position. Während das 1-H-Signal in beiden Verbindungen bei etwa  $\delta = 5.6$  als verbreitertes Dublett ( $J = 10\text{--}11$  Hz) erscheint, ist bei Verbindung **147** das zweite olefinische Protonensignal im tieferem Feld bei  $\delta = 6.07$  (2-H) als Dublett vom Dublett vom Triplet mit Kopplungskonstanten von 10.0, 5.7 und 2.0 Hz zu finden. Bei **146** resoniert das Proton an C-2 dagegen als breites Dublett bei  $\delta = 5.63\text{--}5.74$ , wo es etwa auch bei den zuvor diskutierten D-5-Ring-Verbindungen auftritt. Ein weiteres Merkmal beider Verbindungen ist die diastereotope Aufspaltung der benzylichen Methylenprotonen, deren Signale bei  $\delta = 3.67$  und 3.84 mit einer geminalen Kopplung von  $J = 15.2$  Hz (**146**) bzw.  $\delta = 3.52$  und 3.83 mit  $J = 16.0$  Hz für das 6,6,6-BCD-Ringsystem **147** erscheinen.

Im Kohlenstoffspektrum mit APT-Pulsfolge beider Verbindungen fällt sofort das Signal des benzylichen Methin-C-Atoms auf, das als einziges mit ungerader Multiplizität (nach oben) im hohen Feld bei  $\delta = 38.69$  (C-14b, **146**) bzw. 42.63 (C-15b, **147**) resoniert (Abbildung 26). Es ist damit mehr als 20 ppm gegenüber den im letzten Abschnitt diskutierten D-5-Ring-Verbindungen hochfeldverschoben. Ebenfalls etwas weiter im höheren Feld gegenüber den anderen Pentacyclen findet

sich das Signal für das Spirokohlenstoffatom (C-4a) bei  $\delta = 53.59$  (**147**) bzw. 61.85 (**146**). Kaum verändert dagegen sind die Resonanzfrequenzen der Doppelbindungs-atome an 1- und 2-Position, die zwischen 126 und 130 ppm liegen.



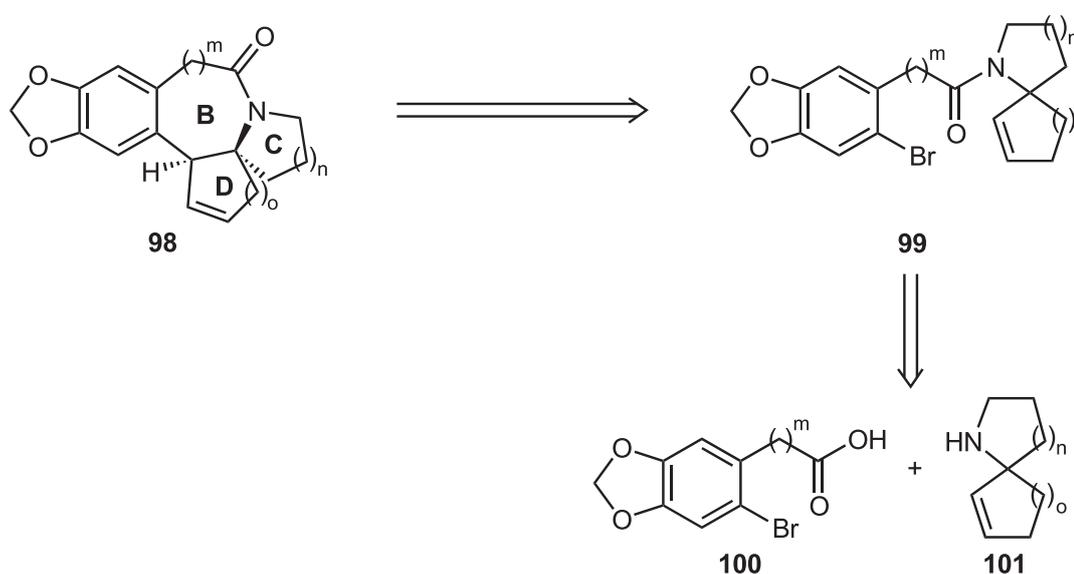
**Abbildung 26:**  $^{13}\text{C}$ -NMR Spektrum von Verbindung **146** (50.3 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).

In den Infrarotspektren beider Verbindungen sind kaum Unterschiede zu den Cyclisierungs-Vorläufern auszumachen, weshalb auf die Diskussion der tertiären spirocyclischen Amine **141** und **142** verwiesen wird (Kapitel 6.2.1, S. 41). In beiden EI-Massenspektren sind mit hoher Intensität der Molpeak und das durch Abspaltung eines H-Atoms gebildete Fragmentation  $[\text{M}-\text{H}]^+$  vertreten. Von Verbindung **147** konnte eine Röntgenstruktur erhalten werden, dessen Strukturplot in Abbildung 29 abgebildet ist (Kapitel 9.1, Seite 64).

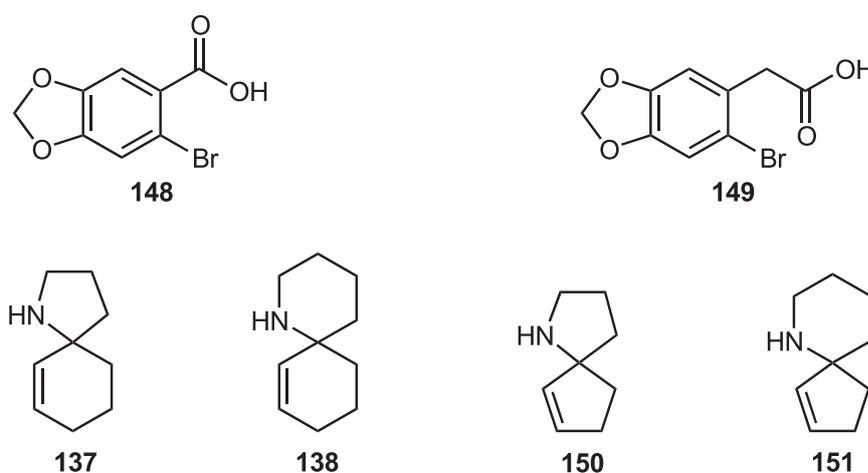
## 8. Synthese von Oxo-Cephalotaxin-Analoga

Die im letzten Kapitel zur Synthese der D-6-Ring-Verbindungen dargestellten Aza-spirocyclen eröffnen durch Acylierung mit einem Säurechlorid den einfachen Zugang zu einer neuen Substanzklasse von Cephalotaxin-Analoga mit einer Lactam-Struktur im B-Ring.

Aus diesem Grund wurden verschiedene Benzodioxolcarbonsäuren **100** und Aza-spirocyclen **101** synthetisiert und durch Kombination zu Amiden **99** umgesetzt, die zu Oxo-Cephalotaxin-Vorläufern **98** cyclisiert werden sollten.

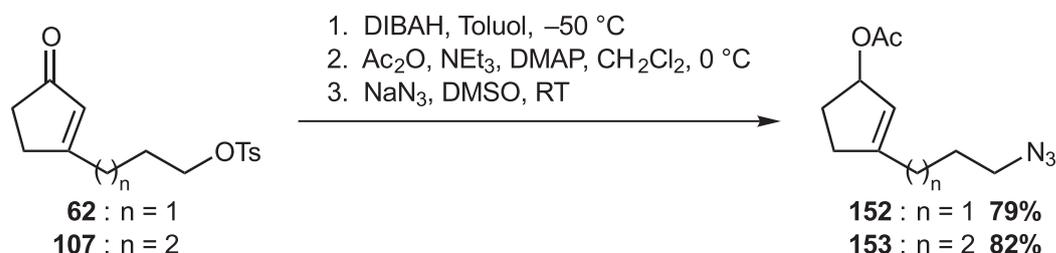


Kombiniert wurden die Benzodioxolcarbonsäuren **148** und **149** mit den Aza-spirocyclen **137**, **138**, **150** und **151**.

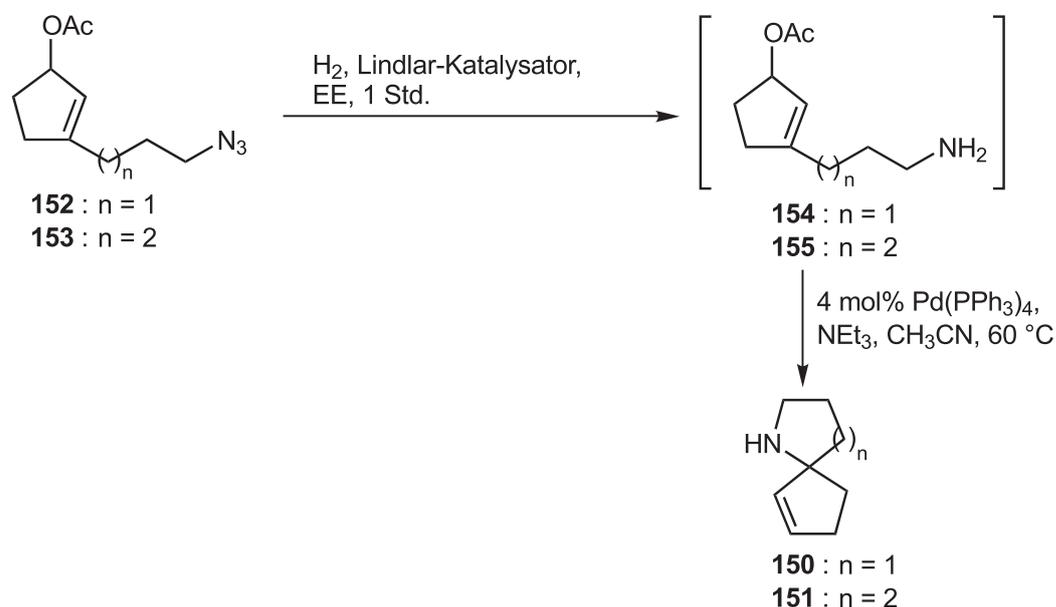


### 8.1. Synthese der Aza-spirocyclen **137**, **138**, **150** und **151**

Die Cyclopentenyltosylate wurden in Analogie zur Umsetzung der Cyclohexenyl-Derivate mit Natriumazid in DMSO in die Azide **152** und **153** überführt. Die Transformation erfolgte ausgehend von den Cyclopentenonen **62** bzw. **107** ohne zwischenzeitliche Aufreinigung in sehr guten Ausbeuten von  $\approx 80\%$  über 3 Stufen.



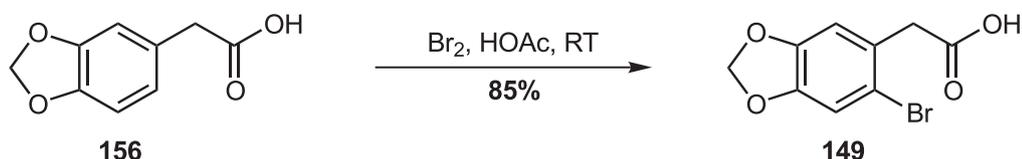
Reduktion der Azide **152** und **153** mit Wasserstoff und Lindlar-Katalysator lieferte bei genauer Kontrolle des Reaktionsverlaufs und rechtzeitigem Abbruch die primären Amine **154** bzw. **155**, die sofort in der nachfolgenden Palladium-katalysierten Spirocyclisierung eingesetzt wurden. Unter den für die Cyclohexenyl-Verbindungen optimierten Reaktionsbedingungen, aber bei etwas niedriger Temperatur von  $60\text{ }^\circ\text{C}$ , wurden die Aza-spirocyclen **150** und **151** erhalten, die als Rohprodukte in der Acylierungsreaktion eingesetzt wurden.



Die Synthese der 6-Ring-Aza-spirocyclen **137** und **138** wurde bereits in Kapitel 6.2 beschrieben, jedoch wurden diese für die folgende Acylierung nicht in die entsprechenden Hydrochloride überführt, sondern die spirocyclischen Amine als Rohprodukte umgesetzt.

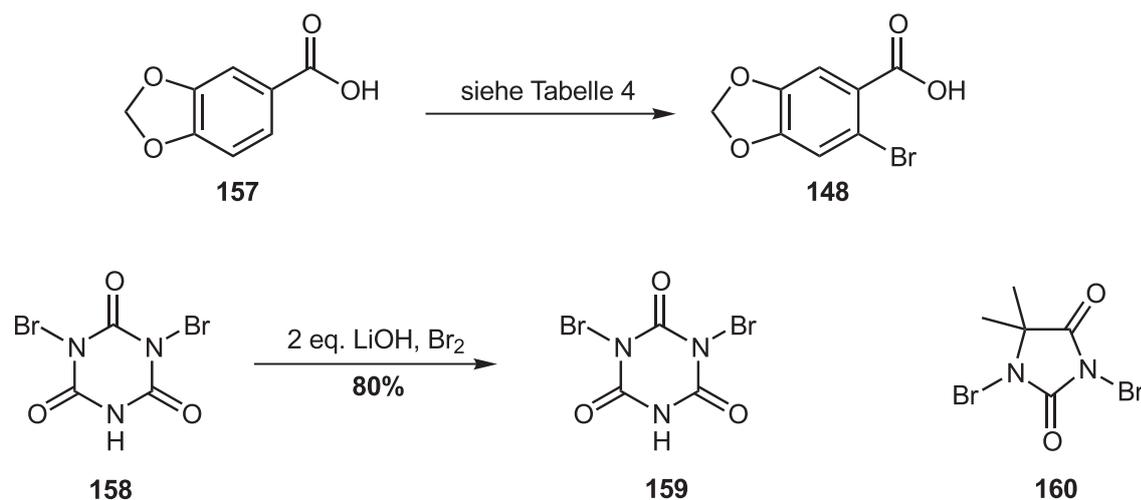
## 8.2. Synthese der Benzo[1,3]dioxol-Carbonsäuren 148 und 149

Die (6-Brom-benzo[1,3]dioxol-5-yl)-essigsäure (**149**) wurde nach einer literaturbekannten Vorschrift durch Bromierung der käuflichen Carbonsäure **156** mit Brom in Eisessig erhalten.<sup>[86]</sup>



Die Synthese von 6-Brom-benzo[1,3]dioxol-5-carbonsäure (**148**) sollte zunächst analog, ausgehend von der ebenfalls käuflichen 3,4-Methylenedioxybenzoesäure (**157**), durch Umsetzung mit Brom in Eisessig erfolgen (Tabelle 4, Nr. 1). Hierbei wurde jedoch keinerlei Umsetzung beobachtet und das Edukt reisoliert. Dieses Ergebnis war nicht ganz unerwartet, da diese Methode eine gewisse Aktivierung des Aromaten voraussetzt.

In der Literatur sind zahlreiche Methoden zur Bromierung von desaktivierten Aromaten, z. B. Benzoesäuren beschrieben.<sup>[87]</sup> Viele davon benötigen sehr drastische Bedingungen, wie beispielsweise Brom in Gegenwart von Eisen bei hohen Temperaturen.<sup>[87b]</sup> Erfolgsversprechender erschien die Verwendung von Bromierungsreagenzien, die ein oder mehrere Bromatome besitzen und diese auch auf desaktivierte Substrate übertragen können. So ließ sich beispielsweise Benzoesäure mit Dibromisocyanursäure (**159**), die leicht aus Isocyanursäure (**158**) hergestellt werden konnte, in guten Ausbeuten (70%) bromieren.<sup>[88]</sup> Ein limitierender Faktor ist allerdings die Notwendigkeit von konzentrierter Schwefelsäure als Lösungsmittel zur Aktivierung. Verbindung **157** zersetzte sich unter diesen Bedingungen selbst bei tiefen Temperaturen binnen weniger Minuten, so daß das gewünschte Produkt mit dieser Methode nicht zugänglich war (Tabelle 4, Nr. 2). Erfolgreicher verlief die Bromierung mit Dibrom-dimethylhydantoin (**160**),<sup>[89]</sup> das man in alkalischer Lösung mit dem Substrat über Nacht bei Raumtemperatur rührte. Nach der Aufreinigung wurde das gewünschte Produkt **148** in 47% Ausbeute erhalten (Tabelle 4, Nr. 3). Zahlreiche Nebenprodukte machten eine aufwendige Reinigung notwendig, so daß die Methode auch wegen der Ausbeute für große Ansätze wenig praktikabel erschien.

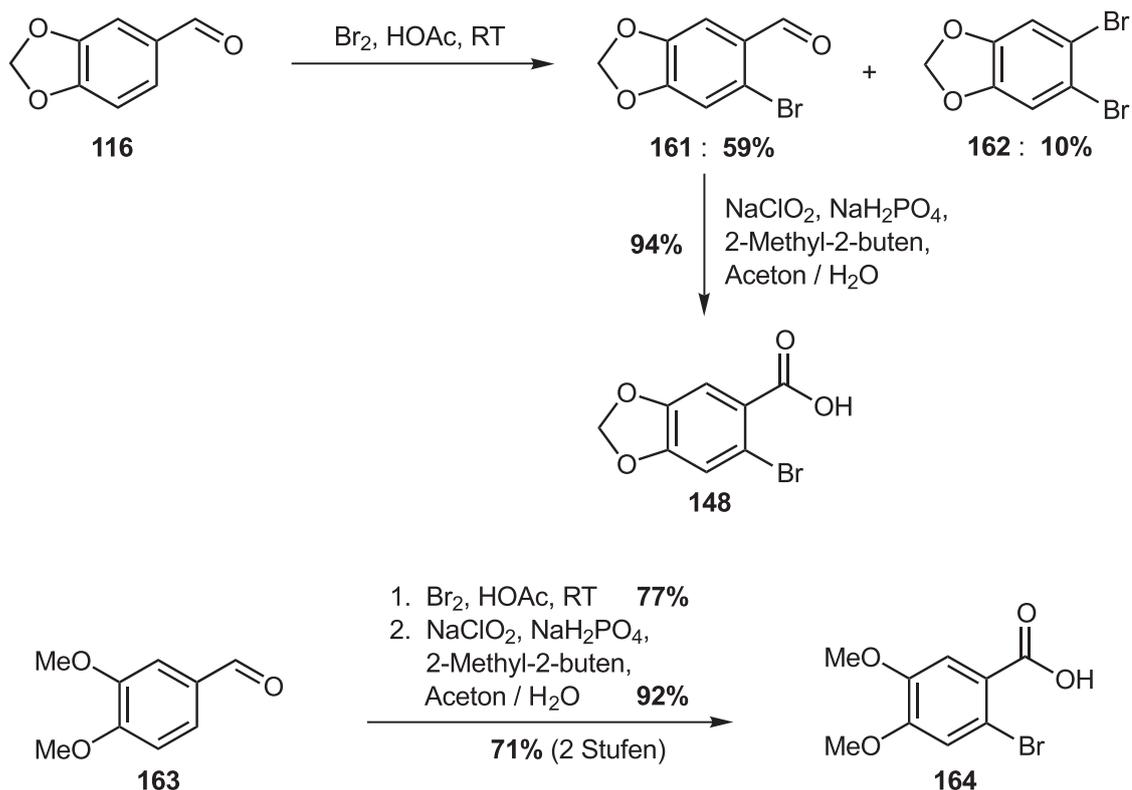


Nr.	Reagenzien	Temperatur	Ergebnis
1	Br <sub>2</sub> , HOAc	RT	Edukt
2	<b>159</b> , H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	0 °C	sofortige Zersetzung
3	<b>160</b> , NaOH, H <sub>2</sub> O, 18 Std.	RT	<b>148</b> , 47%

**Tabelle 4:** Bromierungsversuche von 3,4-Methylenedioxybenzoesäure (**157**).

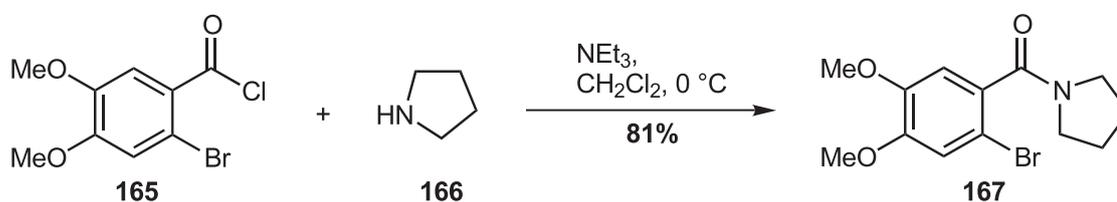
Eine zweistufige Synthesesequenz führte letztlich zu dem gewünschten Ziel, das Produkt in großem Maßstab und ohne aufwendige Reinigung zu erhalten. Die Synthese geht aus von Piperonal (**116**), das nach bewährter und literaturbekannter Methode mit Brom in Eisessig in 59% Ausbeute das bromierte Produkt **161** lieferte.<sup>[90]</sup> Erwähnenswert und auch in der Literatur beschrieben ist die geringfügige Bildung (10%) von 5,6-Dibrom-benzo[1,3]dioxol (**162**), das aber ohne Schwierigkeiten abgetrennt werden konnte.

Das Brombenzaldehyd-Derivat **161** wurde in Anlehnung an eine literaturbekannte Vorschrift durch Oxidation mit Natriumchlorit in die 6-Brombenzo[1,3]dioxol-5-carbonsäure (**148**) überführt.<sup>[91]</sup> Nach Optimierung der Reaktionsbedingungen wurde das Produkt in 94% Ausbeute und sehr guter Reinheit isoliert. Der Vorteil der Natriumchlorit-Oxidation<sup>[92]</sup> liegt in der leichten Durchführung und Aufarbeitung der Reaktion. Nach Entfernen der flüchtigen organischen Bestandteile im Vakuum fiel das gewünschte Produkt aus und mußte nur noch abgesaugt und gewaschen werden. Mit der gleichen Reaktionsfolge und ebenfalls in guter Ausbeute ließ sich 3,4-Dimethoxybenzaldehyd (**163**) in die bromierte Dimethoxy-Verbindung **164** überführen.

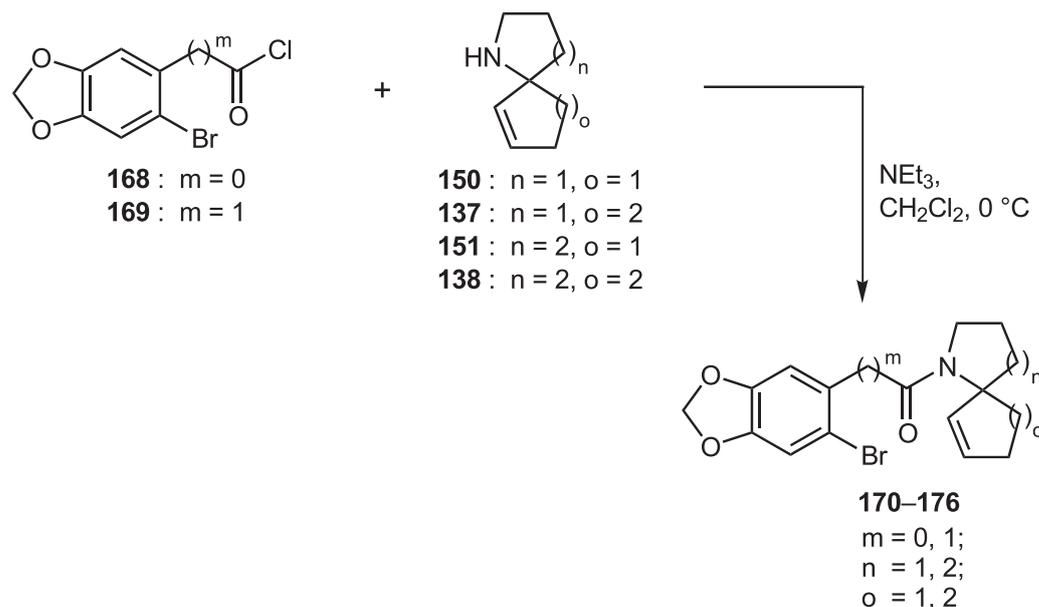


### 8.3. Darstellung der Amide 170 bis 176

Die für die Acylierung der Aza-spirocyclen benötigten Säurechloride wurden vor jeder Amidbildung mit einem Überschuß Thionylchlorid unter Dimethylformamid-Katalyse frisch generiert. Um die Reaktionsbedingungen für die Acylierung zu erproben, wurde das Säurechlorid von 2-Brom-4,5-dimethoxybenzoesäure (**164**) mit Pyrrolidin (**166**) umgesetzt. Das Amin **166** und 1.5 eq. Triethylamin wurden in Dichlormethan auf  $0\text{ }^\circ\text{C}$  abgekühlt und das Säurechlorid **165** als Lösung in Dichlormethan mit einer Transferkanüle langsam zugegeben. Auf diese Weise erhielt man das Amid **167** in einer Ausbeute von 81%.



In gleicher Weise wurden die beiden frisch generierten Säurechloride **168** und **169** jeweils mit den spirocyclischen Aminen **137**, **138**, **150** und **151** zu den entsprechenden Amidinen in Ausbeuten zwischen 40 und 65% über drei Stufen, ausgehend vom Azid, umgesetzt.



Nr.	m	Säurechlorid	n	o	Sek. Amin	Produkt	Ausbeute
1	0	<b>168</b>	1	1	<b>150</b>	<b>170</b>	47%
2	0	<b>168</b>	1	2	<b>137</b>	<b>171</b>	65%
3	0	<b>168</b>	2	1	<b>151</b>	<b>172</b>	42%
4	0	<b>168</b>	2	2	<b>138</b>	<b>173</b>	44%
5	1	<b>169</b>	1	1	<b>150</b>	<b>174</b>	48%
6	1	<b>169</b>	1	2	<b>137</b>	<b>175</b>	45%
7	1	<b>169</b>	2	1	<b>151</b>	<b>176</b>	65%

**Tabelle 5:** Synthese der Amide **170–176**.

### 8.3.1. Diskussion der spektroskopischen Daten von **170–176**

Die verschiedenen Auswirkungen der Inversionsbarriere am Stickstoffatom lassen sich in den  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren einiger Amide sehr gut nachvollziehen. So sind zum Beispiel im Falle des Amids **176** alle Signale im  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum scharf aufgelöst und keine zusätzlichen Rotamersignale erkennbar. Bei Verbindung **171** treten, insbesondere in direkter Nachbarschaft zum Stickstoffatom, einige Signale sehr stark verbreitert auf, was auf eine zunehmende Inversionsbarriere am Stickstoff hindeutet. Im  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum von Verbindung **175** sind schließlich zusätzliche Signale enthalten, die auf eine zweite strukturverwandte Nebenkomponente im Verhältnis 2 : 1 hindeuten. Anhand von  $^{13}\text{C}$ -NMR-Hochtemperaturmessungen konnte gezeigt werden, daß es sich um diastereomere Rotamere handelt, die aus der hohen Inversionsbarriere am Stickstoffatom resultieren (siehe unten). Im folgenden soll auf die spektroskopischen Daten von **175** etwas genauer eingegangen werden.

Einige Signale lassen sich mit Hilfe eines  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ -Korrelationsspektrums eindeutig den beiden Isomeren zuordnen. Sehr interessant ist der Unterschied der benzylichen Protonensignale an C-2. Im Hauptisomer sind diese isochron und treten als scharfes Singulett-Signal bei  $\delta = 3.61$  auf. Bei der Nebenkomponekte sind die benzylichen Protonen dagegen diastereotop und resonieren als AB-Signal bei  $\delta = 3.74$  ( $2\text{-H}_\text{A}$ ) bzw.  $\delta = 3.82$  ( $2\text{-H}_\text{B}$ ) mit einer geminalen Kopplungskonstante von  $J = 16.2$  Hz. Ebenfalls klar getrennt sind die Signale der olefinischen Protonen. Die Resonanzfrequenzen des Hauptisomers liegen zwischen  $\delta = 5.43\text{--}5.51$  für  $6'\text{-H}$  und  $\delta = 5.68\text{--}5.77$  für  $7'\text{-H}$ , die der Nebenkomponekte bei etwas höherem Feld zwischen  $\delta = 5.53\text{--}5.61$  ( $6'\text{-H}$ ) und  $\delta = 5.81\text{--}5.89$  ( $7'\text{-H}$ ). Beim Amid **176** resonieren die benzylichen Protonen als AB-Signal bei  $\delta = 3.64$  und  $3.70$  mit einer geminalen Kopplungskonstante von  $16.1$  Hz. Beim spirocyclischen Cyclopentenring von **176** sind die Verschiebungen der Doppelbindungsprotonen deutlich verschieden voneinander. So erscheint das Signal des  $1'\text{-H}$  im tieferen Feld bei  $\delta = 6.04$  mit einer Kopplung von  $J = 5.6$  Hz bezüglich des zweiten olefinischen Protons bei  $\delta = 5.56$  ( $2'\text{-H}$ ). Die ähnliche Signalform beider Protonen beruht auf einer zusätzlichen allylischen bzw. vinyllischen Kopplung zu der benachbarten Methylengruppe in  $3'$ -Position mit einer Kopplung von  $J = 1.9$  und  $2.3$  Hz.

Im  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum von **175** erscheinen fast alle Signale doppelt und können auch den beiden Isomeren eindeutig zugeordnet werden. Die Signale des Hauptisomers sind im folgenden mit einem Stern gekennzeichnet. Der Carbonylkohlenstoff resoniert bei  $\delta = 169.17$  bzw.  $167.59^*$ , die olefinischen Signale finden sich bei  $133.37^*$  bzw.  $132.93$  (C- $6'$ ) und  $129.09$  bzw.  $126.56^*$  ppm (C- $7'$ ) und das Signal des dem Stickstoff benachbarten Kohlenstoffatoms erscheint bei  $\delta = 48.39^*$  (C- $2'$ ) bzw.  $48.27$ . Das Signal des Spiro-C-Atoms erscheint bei  $\delta = 64.21^*$  und bei  $63.07$  ppm für die Nebenkomponekte. Ein weiterer Beleg für das Vorliegen einer Invasionsbarriere am Stickstoff konnte durch eine  $^{13}\text{C}$ -NMR-Hochtemperaturmessung erbracht werden. Abbildung 27 zeigt die  $^1\text{H}$ -breitbandenkoppelten  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren bei einer Meßfrequenz von  $50.3$  MHz und verschiedenen Temperaturen. Bei Raumtemperatur (oben) ist ein doppelter Signalsatz im Verhältnis  $2 : 1$  zu erkennen. Durch Erwärmen auf  $70$  °C nimmt das Verhältnis sichtbar ab (mittig) und bei weiterer Temperatursteigerung auf  $120$  °C wird bei allen Signalen der Koaleszenzpunkt erreicht oder sogar überschritten (unten).

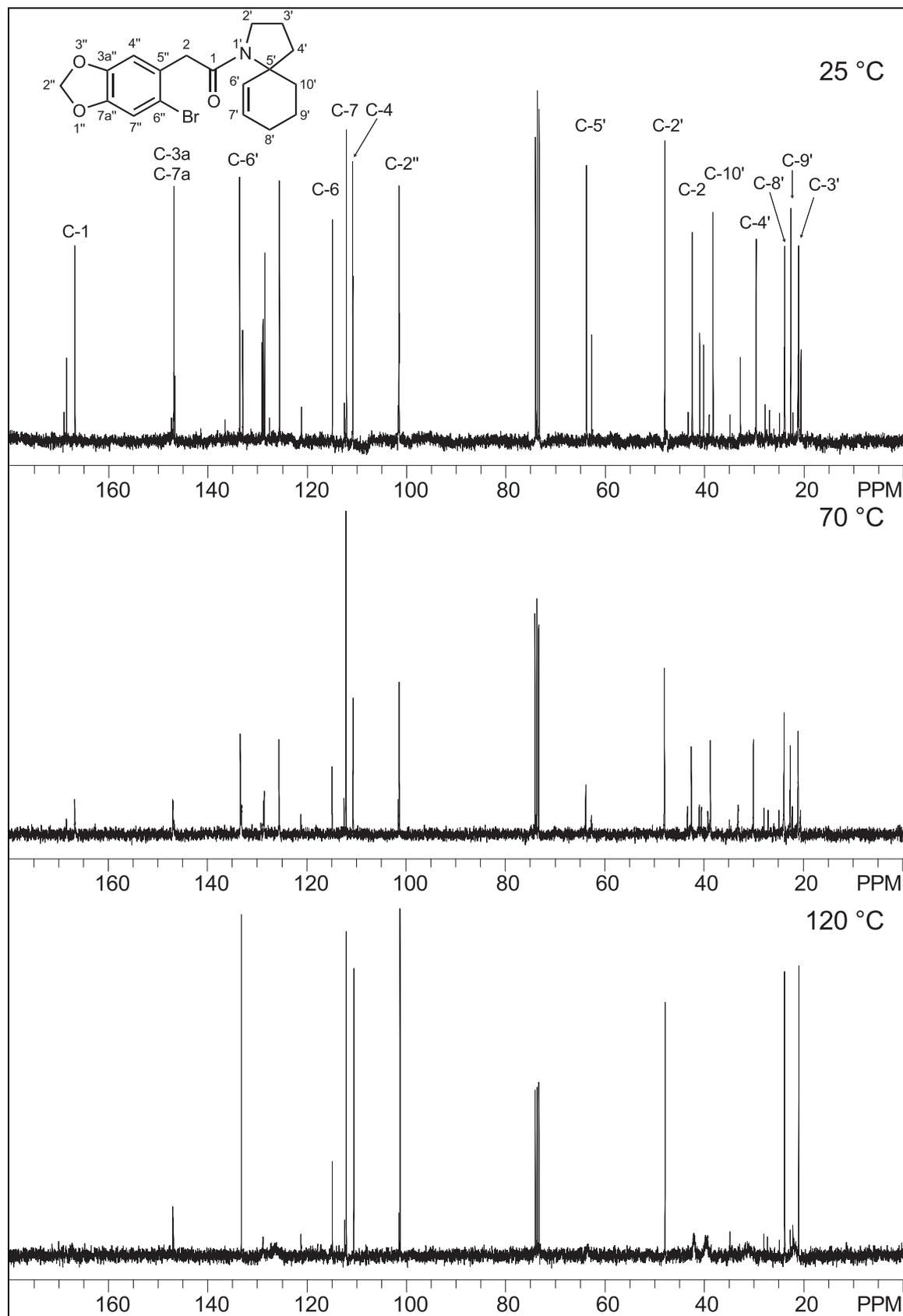


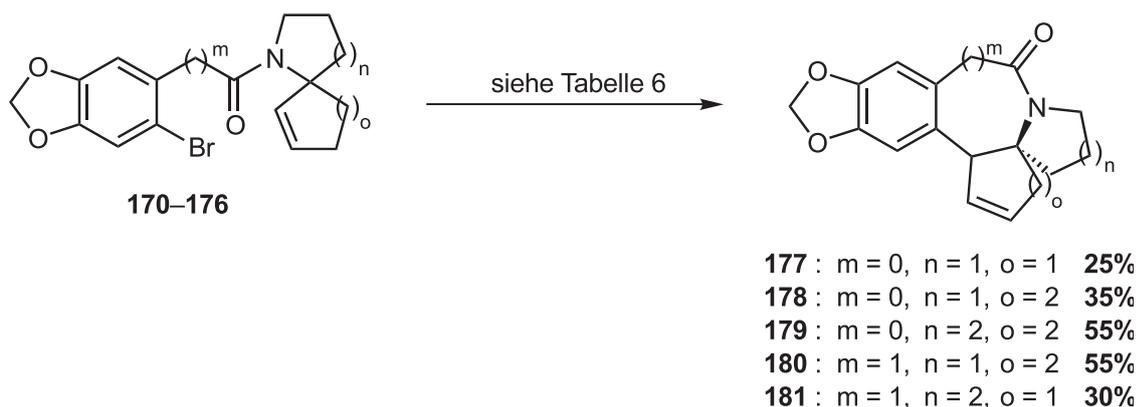
Abbildung 27:  $^{13}\text{C}$ -NMR-Hochtemperaturmessung von **175** ( $\text{C}_2\text{D}_2\text{Cl}_4$ , 50.3 MHz).

In den Infrarotspektren ist die sehr intensive Bande der Carbonylschwingung zwischen  $1635$  und  $1645\text{ cm}^{-1}$  signifikant und typisch für tertiäre Amide. Eine in allen Verbindungen auftretende charakteristische Bande für die Benzodioxol-Struktur liegt um  $930\text{ cm}^{-1}$ . In den Massenspektren der Amide ohne benzyliche  $\text{CH}_2$ -Gruppe (**170**, **171**, **172** und **173**) ist das Fragmentation  $[\text{C}_8\text{H}_4\text{BrO}_3]^+$  bei  $m/z = 227 / 229$  der Basispeak, während der Molpeak nur von geringerer Intensität ist. Bei den anderen Amidinen (**174–176**) ist der Basispeak das Fragmentation  $[\text{M}-\text{Br}]^+$ , wobei auch hier der Molpeak nur mit geringer Intensität auftritt. Von Verbindung **175** konnte eine Röntgenstruktur erhalten werden.<sup>[93]</sup> Der für Amidbindungen häufig gefundene Doppelbindungscharakter der Carbonylkohlenstoff-Stickstoff-Bindung läßt sich auch hier beobachten. Die Bindungslänge beträgt in diesem Fall  $134\text{ pm}$ .

#### 8.4. Intramolekulare Heck-Reaktion der Amide 170–176

Die dargestellten Amide sollten mit den für die pentacyclischen Systeme optimierten Reaktionsbedingungen zu den entsprechenden cyclischen Lactam-Grundgerüsten cyclisiert werden. Es zeigte sich jedoch, daß sich die Amide als wesentlich unreaktiver und zersetzlicher erwiesen, als die in Kapitel 7 diskutierten tertiären spirocyclischen Amine.

So konnte in den meisten Fällen unter den Standardbedingungen der bisherigen Heck-Cyclisierungen bei Temperaturen um  $115\text{ °C}$  keinerlei Produktbildung beobachtet werden, und bei den Umsetzungen der Amide **172** und **174** wurden nur Zersetzungsprodukte erhalten (Tabelle 6, Nr. 3 und 5). Lediglich die 6,5,5- und 7,6,5-BCD-Ring-Lactame **177** und **181** konnten, allerdings in unbefriedigenden Ausbeuten von 25% und 30%, unter Standardbedingungen erhalten werden (Tabelle 6, Nr. 1 und 8). Die weniger reaktiven Amide **171**, **173** und **175** zeigten unter diesen Bedingungen keinerlei Umsetzung. Erst durch eine Erhöhung der Reaktionstemperatur auf  $135$  bis  $140\text{ °C}$  wurden die Heck-Produkte **178**, **179** und **180** gebildet (Tabelle 6, Nr. 2, 4 und 6), jedoch nur in zwei Fällen in akzeptablen Ausbeuten von 55%. Bei der Reaktion des Amids **171** zum Lactam **178** wurde nach etwa drei Stunden die Abscheidung von elementarem Palladium beobachtet und die Reaktion abgebrochen, da auch kein Edukt mehr nachweisbar war (Tabelle 6, Nr. 2). Bei allen Umsetzungen wurden verstärkt Nebenprodukte erhalten, die dünnschichtchromatographisch ein ähnliches Laufverhalten zeigten und nur unvollständig chromatographisch abgetrennt werden konnten.

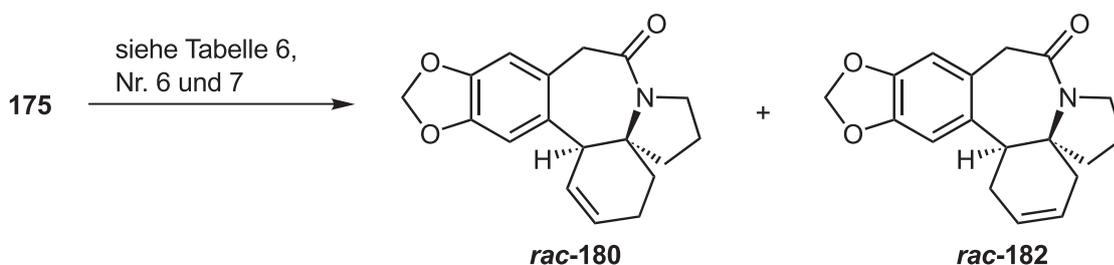


Nr.	m	n	o	Amid	eq. Kat.	eq. Base	Temp.	Zeit	Ergebnis
1	0	1	1	<b>170</b>	6 mol%	2.3	110 °C	20 h	<b>177</b> , 25%
2	0	1	2	<b>171</b>	10 mol%	6.3	135 °C	3 h	<b>178</b> , 35%
3	0	2	1	<b>172</b>	4 mol%	2.1	110 °C	20 h	Zersetzung
4	0	2	2	<b>173</b>	9 mol%	3.2	135 °C	14 h	<b>179</b> , 55%
5	1	1	1	<b>174</b>	9 mol%	2.8	120 °C	20 h	Zersetzung
6	1	1	2	<b>175</b>	6 mol%	2.8	140 °C	20 h	<b>180</b> , 55% (1.1 : 1)
7	1	1	2	<b>175</b>	7 mol%	3.1	130 °C	13 h	<b>180</b> , 49% (2 : 1)
8	1	2	1	<b>176</b>	4 mol%	2.3	110 °C	20 h	<b>181</b> , 30%

Die Umsetzungen erfolgten mit Palladacyclus **74** als Katalysator und *n*-Bu<sub>4</sub>NOAc als Base in einem DMF / CH<sub>3</sub>CN / H<sub>2</sub>O-Lösungsmittelgemisch (5 : 1 : 1).

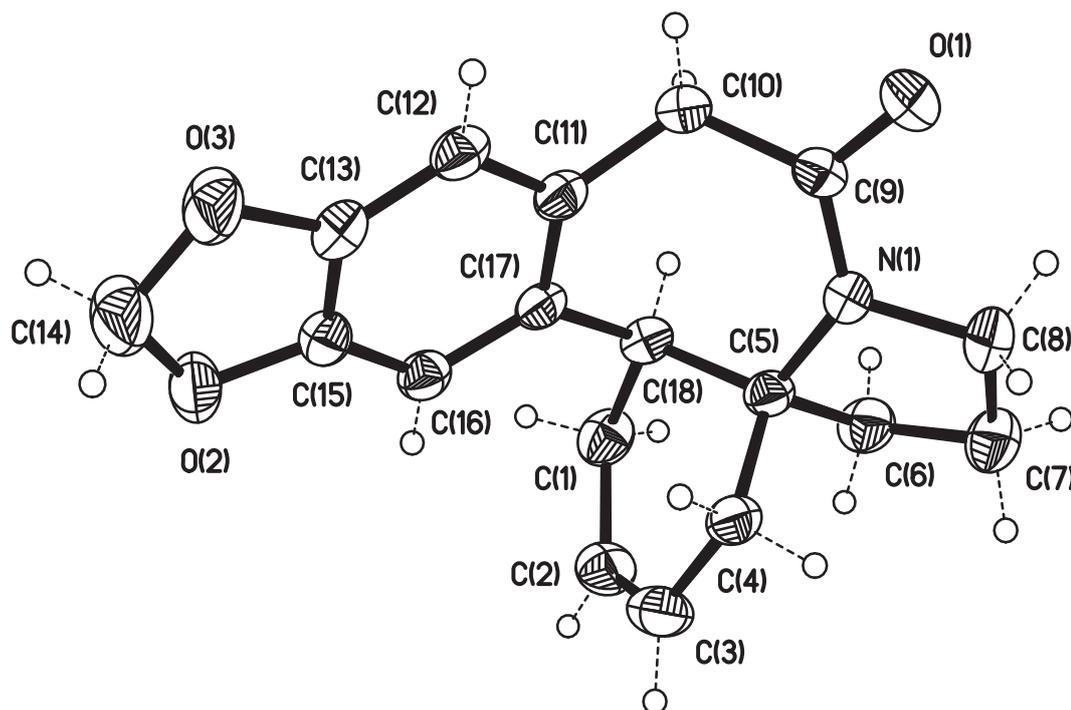
**Tabelle 6:** Heck-Reaktion der Amide.

Die Verbindungen **177**, **178** und **181** ließen sich nicht unzersetzt säulenchromatographisch reinigen, was die schlechten Ausbeuten zwischen 25 und 35% erklären könnte. Deshalb wurden nur verunreinigte <sup>1</sup>H-NMR und aufgrund zunehmender Zersetzung während der Messung keine verwertbaren <sup>13</sup>C-NMR-Spektren erhalten. Im Falle der Heck-Reaktion des Amids **175** entstanden zwei Verbindungen im Verhältnis 1.1 : 1 (Tabelle 6, Nr. 6), von denen ein Teil der weniger polaren Hauptkomponente **180** als Reinsubstanz von der Nebenkomponente **182** abgetrennt werden konnte.



Von der mit der Nebenkomponente angereicherten Mischfraktion gelang es, durch Kristallisation röntgenstrukturfähige Kristalle zu erhalten, und damit die Struktur und

Identität der zweiten Verbindung eindeutig aufzuklären (Abbildung 28). Es handelt sich um das Doppelbindungsisomer **182**, bei der die Doppelbindung in 2,3-Position (C(2), C(3) in Abbildung 28) verschoben ist. Bei Absenkung der Reaktionstemperatur auf 130 °C und Verkürzung der Reaktionszeit auf 13 Stunden wurde weniger isomerisiertes Produkt gefunden und man erhielt ein Isomerenverhältnis von 2 : 1 zugunsten des Hauptproduktes bei leicht schlechterer Ausbeute von 49% (Tabelle 6, Nr. 7).



**Abbildung 28:** Röntgenstrukturplot des Doppelbindungsisomers **182**.

#### 8.4.1. Diskussion der spektroskopischen Daten von **179**, **180** und **182**

Die beiden isolierten Doppelbindungsisomere **180** und **182** weisen zum Teil deutliche Unterschiede in ihren chemischen Verschiebungen auf, die interessanterweise in der Nähe des Stickstoffatoms am größten sind. So erscheinen beispielsweise die Signale der diastereotopen benzylichen Protonen (10-H) bei der Hauptkomponente **180** bei  $\delta = 3.12$  und  $4.45$  mit einer Kopplungskonstanten von  $14.8$  Hz, während die Signale beim Doppelbindungsisomer **182** bei  $\delta = 3.49$  und  $4.00$  mit  $J = 15.9$  Hz liegen. Ebenso bemerkenswert ist die Aufspaltung der diastereotopen Protonen an C-7, deren Resonanzfrequenzen im Falle der Hauptkomponente **180** bei  $\delta = 3.30$  und  $3.78$  mit einer geminalen Kopplungskonstante von  $12.7$  Hz zu finden sind. Bei **182** treten die Signale bei  $\delta = 3.2$  (m) und  $4.21$  mit  $J = 12.7$  Hz auf.

Besonders groß ist die Aufspaltung der Stickstoff-benachbarten Protonen an C-8 bei der 6,6,6-BCD-Ring-Verbindung **179**. Sie resonieren bei  $\delta = 2.83$  (ddd) und 4.6–4.7 (m) mit einer geminalen Kopplungskonstante von 13.7 Hz. Das neu auftretende benzyliche Methinprotonen-Signal ist, wie schon bei den in Kapitel 7 diskutierten pentacyclischen Verbindungen, ein Indiz für eine erfolgreiche Cyclisierung. Bei Verbindung **179** resoniert es als breites Dublett bei  $\delta = 3.31$  mit  $J = 4.3$  Hz, wohingegen es bei **180** als zentriertes Multiplettsignal mit Kopplungen um  $J = 2\text{--}3$  Hz bei  $\delta = 3.68$  (mc) auftritt. Die Doppelbindungsprotonen an 1- und 2-Position von **179** resonieren nur mit geringer Verschiebungsdifferenz zwischen 5.7 und 5.8 ppm für 2-H und  $\delta = 5.88\text{--}5.94$  für 1-H, während im Falle des Lactams **180** das olefinische Proton an 2-Position etwas tieffeldverschobener bei  $\delta = 5.98\text{--}6.07$ , im Vergleich zu dem bei  $\delta = 5.43\text{--}5.51$  erscheinenden Signal des 1-H, zu finden ist.

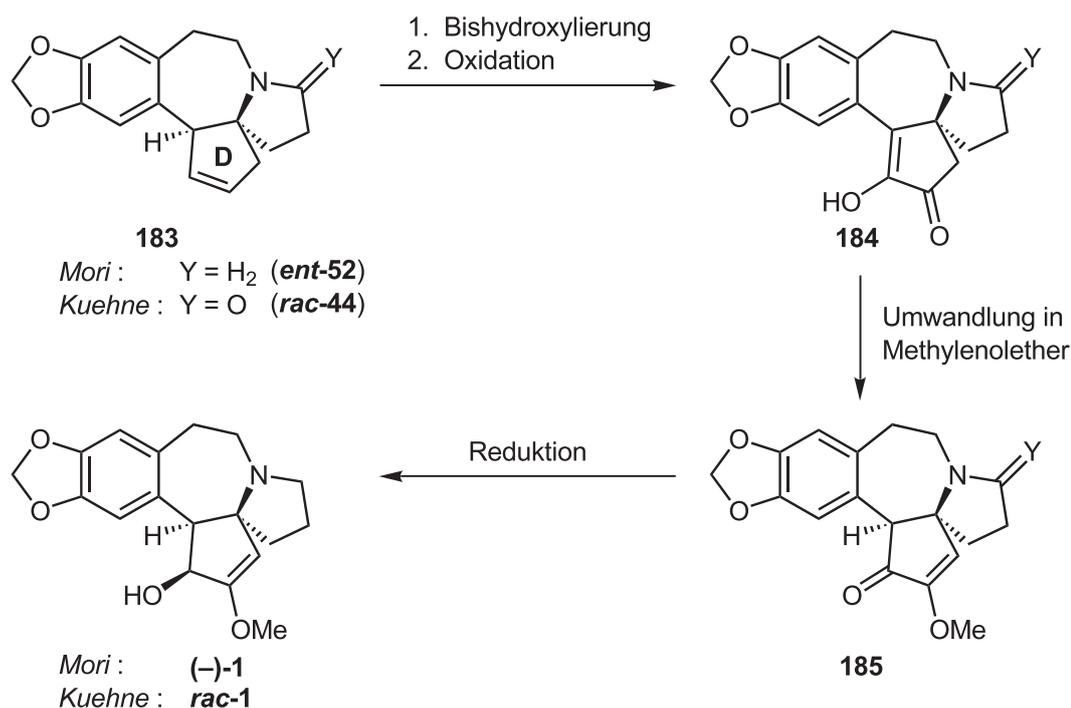
In den Kohlenstoffspektren ist das neu auftretenden Kohlenstoffsignal für das Spiro-C-Atom leicht erkennbar, da es in den  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren mit APT-Pulsfolge als einziges Signal im hohen Feld mit ungerader Multiplizität (nach oben) erscheint. Es resoniert im Falle des Lactams **180** bei  $\delta = 47.65$ , bei dem Doppelbindungsisomer **182** bei 41.32 ppm und bei der 6,6,6-BCD-Verbindung **179** bei  $\delta = 44.03$ . Durch ein  $^1\text{H}, ^{13}\text{C}$ -Korrelationsspektrum der Hauptkomponente **180** und ein  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum der Mischfraktion von **182** konnten alle Signale beider Verbindungen zuverlässig zugeordnet werden. Im Gegensatz zum Protonenspektrum sind die Unterschiede in den chemischen Verschiebungen nur gering, so daß hier nur auf die Verschiebungen der Hauptkomponente eingegangen werden soll. Viele Gemeinsamkeiten sind auch in den chemischen Verschiebungen der beiden D-6-Ring-Verbindungen **179** und **180** zu finden. So erscheinen die olefinischen Kohlenstoffsignale von **180** bei  $\delta = 128.92$  (C-1) und 129.35 (C-2) und bei  $\delta = 127.26$  (C-2) bzw. 126.49 (C-1) für Verbindung **179**. Die Resonanzfrequenzen des Carbonylkohlenstoffatoms sind bei  $\delta = 163.63$  (**179**) bzw. 169.79 (**180**) und die des Spiro-C-Atoms bei 64.18 ppm (**180**) bzw. 57.33 ppm (**179**) zu erkennen.

Auch in den Infrarotspektren zeigen die diskutierten Lactame große Ähnlichkeiten. So ist in den Infrarotspektren die stärkste Bande bei  $1627\text{ cm}^{-1}$  (**180**) bzw.  $1637$  (**179**) zu finden und resultiert aus der Carbonylschwingung der Amidfunktionalität. Weitere gemeinsame Schwingungsbanden liegen um  $1486\text{ cm}^{-1}$ , 1273 und 1037. Allen Verbindungen gemeinsam ist die hohe Intensität des Molpeaks im EI-Massenspektrum, der mit Ausnahme von Verbindung **180** sogar den Basispeak bildet.

## 9. Transformation zu den Cephalotaxin-Analoga

Um aus den diversen dargestellten pentacyclischen Grundgerüsten Verbindungen zu erhalten, die auf ihre biologische Aktivität hin untersucht werden können, war es notwendig, sie zunächst in die Cephalotaxin-Analoga zu überführen.

Die Umwandlungen erfolgten in Anlehnung an Arbeiten von *M. E. Kuehne* und *M. Mori*, die beide einen identischen Syntheseweg zur Funktionalisierung des D-Ringes beschrieben haben.<sup>[33,35]</sup> Ausgehend vom pentacyclischen Grundgerüst **183** erfolgte zuerst eine Bishydroxylierung mit nachfolgender Oxidation zum  $\alpha$ -Diketon **184**. Selektive Funktionalisierung der einen Carbonylfunktion zum Methylenolether **185** und Reduktion der verbliebenen Carbonylfunktion lieferte schließlich Cephalotaxin (**1**). *M. Mori* ging dabei von nicht-racemischen Vorläufern aus und entwickelte eine Transformation unter Erhalt der absoluten Konfiguration der beiden stereogenen Zentren zu (-)-Cephalotaxin.

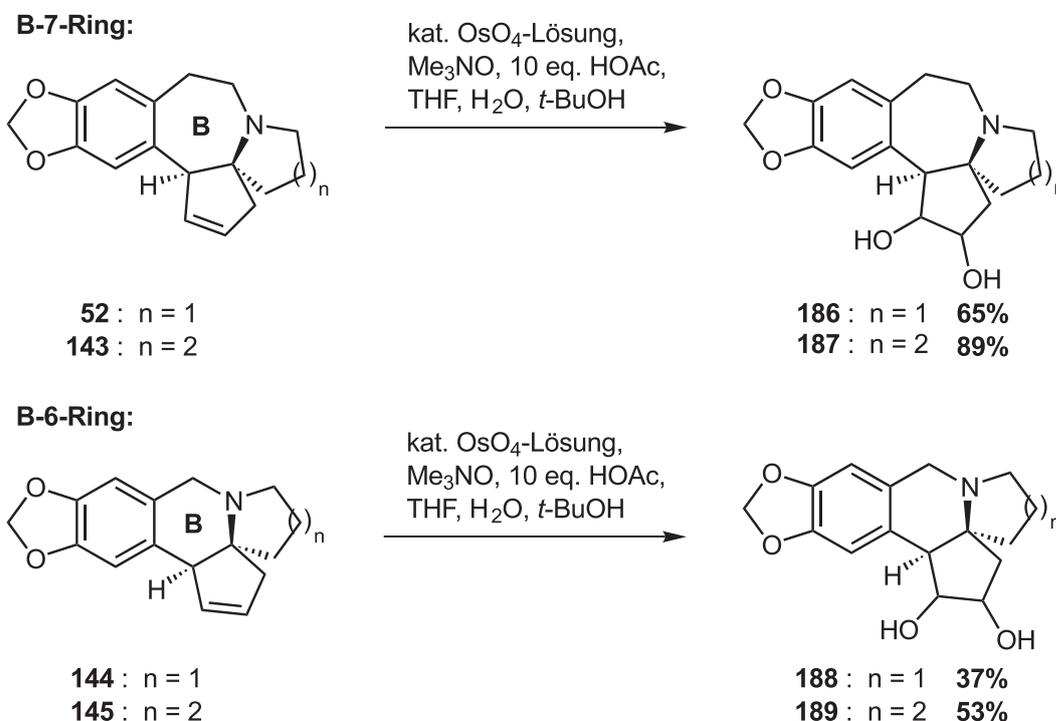


### 9.1. Bishydroxylierung zu den 1,2-Diolen 186–189

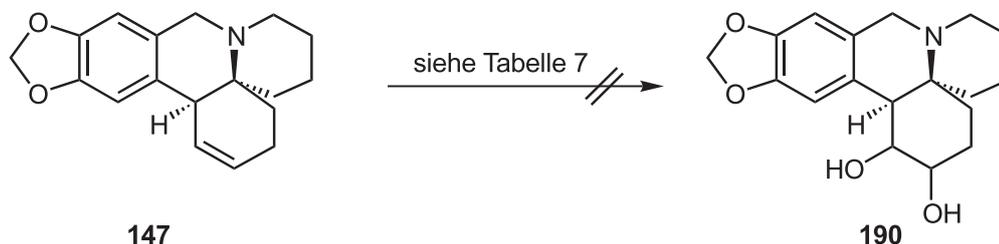
Eine Weiterentwicklung auf dem Gebiet der Bishydroxylierungen, die auf die Verwendung des sehr toxischen und flüchtigen Osmiumtetroxids verzichtet, ist der Einsatz des nichtflüchtigen Kaliumosmatsalzes  $K_2OsO_2(OH)_4$  in Verbindung mit Kaliumhexacyanoferrat als Co-Oxidanz.<sup>[94]</sup> Für die stereoselektive *Sharpless*-

Bishydroxylierung mit chiralen Liganden sind unter der Bezeichnung AD-Mix *alpha* und AD-Mix *beta* zwei fertige Mischungen käuflich erhältlich.<sup>[95]</sup> Mehrere durchgeführte Versuche, die pentacyclische Verbindung **52** mit dem Kaliumosmatsalz, Eisenhexacyanoferrat und Kaliumcarbonat in das Diol zu überführen, führten jedoch zu keinerlei Umsetzung. Auch die von *M. E. Kuehne* für das Lactam **44** verwendete Standardmethode mit OsO<sub>4</sub>-Lösung und *N*-Methylmorpholin-*N*-oxid in einem THF / Wasser-Gemisch führte mit dem Pentacyclus **52** zu keinen brauchbaren Ergebnissen. Reproduzierbar war die von *M. Mori* verwendete Methode, wobei der Reaktionsablauf genauestens einzuhalten war. Entscheidend war die Zugabe der Reagenzien bei 0 °C und die Anwesenheit von Essigsäure auf den Reaktionsverlauf. Zu lange Reaktionszeiten führten zu einem deutlichen Verlust an Ausbeute.

Unter den optimierten Reaktionsbedingungen konnten die pentacyclischen Verbindungen **52**, **143**, **144** und **145** in die entsprechenden Diole überführt werden. Auffällig waren die Unterschiede zwischen den siebengliedrigen B-Ring- und den B-6-Ring-Verbindungen. Während erstgenannte sich in guten bis sehr guten Ausbeuten in die Diole **186** und **187** überführen ließen, wurden bei den analogen B-6-Ring-Verbindungen **144** bzw. **145** mehr Nebenprodukte beobachtet und die Diole **188** bzw. **189** in geringerer Ausbeute erhalten.



Im Falle des 5,6,6,6,6-Ringsystems **147** konnte trotz Anwendung verschiedenster Methoden (siehe Tabelle 7) das gewünschte Diol **190** nicht erhalten werden. Entweder wurde das Edukt **147** reisoliert oder es trat nach kurzer Zeit Zersetzung auf.



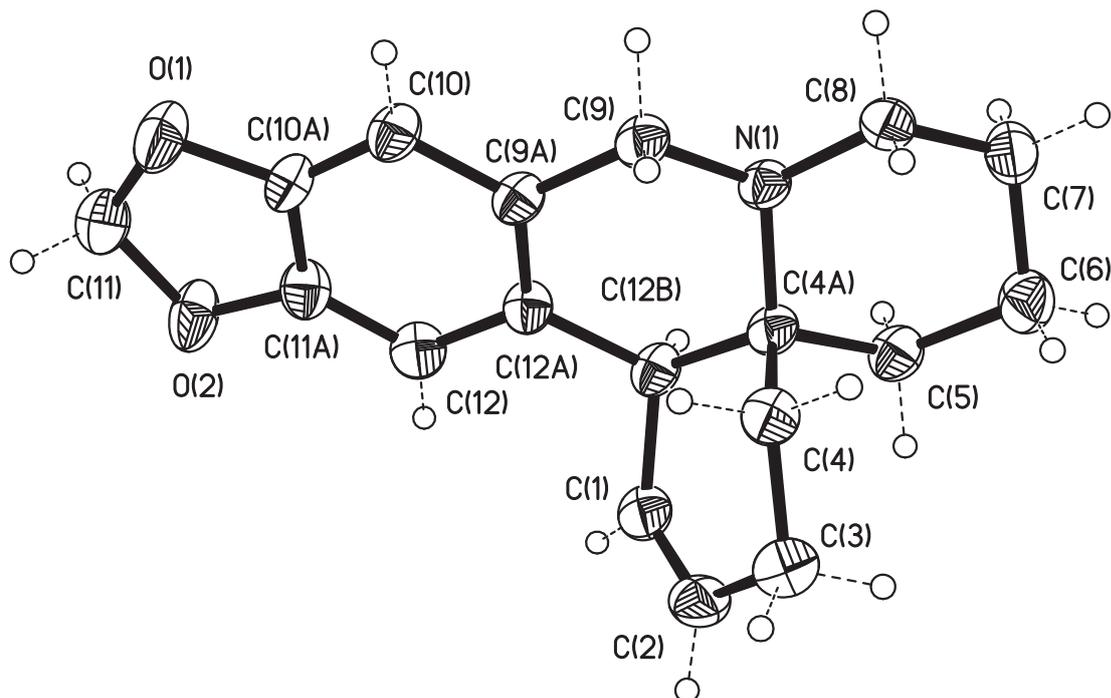
Nr.	Osmium-Form	weitere Reagenzien	Lösungsmittel	Ergebnis
1	$\text{K}_2\text{OsO}_2(\text{OH})_4$	$\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$ , $\text{K}_2\text{CO}_3$ , RT	THF, $\text{H}_2\text{O}$ , <i>t</i> -BuOH	Edukt
2	8 mol% $\text{OsO}_4$ -Lsg.	NMO, RT	THF, $\text{H}_2\text{O}$ , <i>t</i> -BuOH	Edukt oder Zersetzung
3	8 mol% $\text{OsO}_4$ -Lsg.	$\text{Me}_3\text{NO}$ , RT	THF, $\text{H}_2\text{O}$ , <i>t</i> -BuOH	Edukt oder Zersetzung
4	8 mol% $\text{OsO}_4$ -Lsg.	$\text{Me}_3\text{NO}$ , 0 °C → RT	THF, $\text{H}_2\text{O}$ , <i>t</i> -BuOH, HOAc	Edukt oder Zersetzung
5	AD-Mix <i>alpha</i>	$\text{CH}_3\text{SO}_2\text{NH}_2$	$\text{H}_2\text{O}$ , <i>t</i> -BuOH	Edukt
6	AD-Mix <i>beta</i>	$\text{CH}_3\text{SO}_2\text{NH}_2$	$\text{H}_2\text{O}$ , <i>t</i> -BuOH	Edukt

**Tabelle 7:** Versuche zur Bishydroxylierung von **147**.

Eine mögliche Erklärung dafür ist vielleicht in der geometrischen Anordnung des Moleküls zu suchen. Im Röntgenstrukturplot von **147** (Abbildung 29) erkennt man eine gewisse Abschirmung der Doppelbindung. Von der oberen Seite ist die Doppelbindung durch die zwei Protonen an C-4 im Cyclohexen-Ring und das aromatische Proton an C-12 abgeschirmt, während die Unterseite durch zwei Protonen an C-5 des Cyclohexan-Ringes abgeschirmt wird, so daß ein Angriff des Osmiumtetraoxids unter Ausbildung eines Osmatesters erschwert wird.

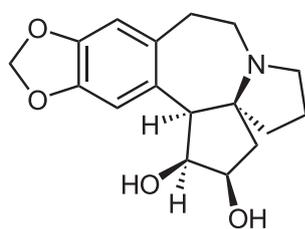
### 9.1.1. Diskussion der spektroskopischen Daten von 186–189

In den  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren ist die für die pentacyclischen Grundgerüste typische Verschiebung der Olefinprotonen zwischen  $\delta = 5.5$  und  $5.8$  verschwunden und es treten stattdessen zwei hochfeldverschobene Signale zwischen  $\delta = 3.8$  und  $4.5$  für die Protonen an C-1 und C-2 mit den Hydroxyfunktionalitäten auf.

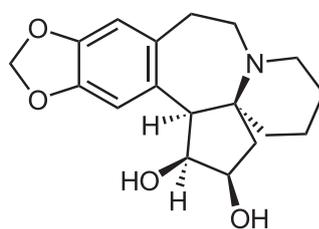


**Abbildung 29:** Röntgenstrukturplot von **147**.

Ein markanter Unterschied zwischen den verschiedenen Diolen ist die Kopplung zwischen dem benzylichen Methinproton an C-13b (**188**), C-14b (**186**, **189**) bzw. C-15b (**187**) mit dem Proton an 1-Position. Sie liegt im Falle von **189** bei  $J = 3.2$  Hz (siehe Abbildung 30), bei dem BCD-6,5,5-System **188** bei  $J = 7.6$  Hz und bei den B-7-Ring-Verbindungen bei  $J = 9.6$  (**186**) bzw.  $10.2$  Hz (**187**). Während bei den Verbindungen **186**, **187** und **188** die Kopplungskonstante auf eine *cis*-Anordnung der beiden Protonen hindeutet, kann im Falle des Diols **189** auf eine *trans*-Anordnung von 1-H und 14b-H geschlossen werden. Der Angriff des Osmiumtetroxids erfolgte also im Vergleich zu den anderen Verbindungen von der anderen Seite der Doppelbindung.

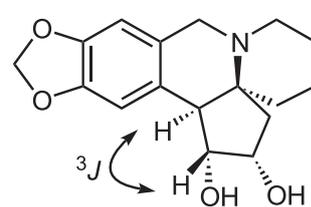


**186**  
 $J = 9.6$  Hz



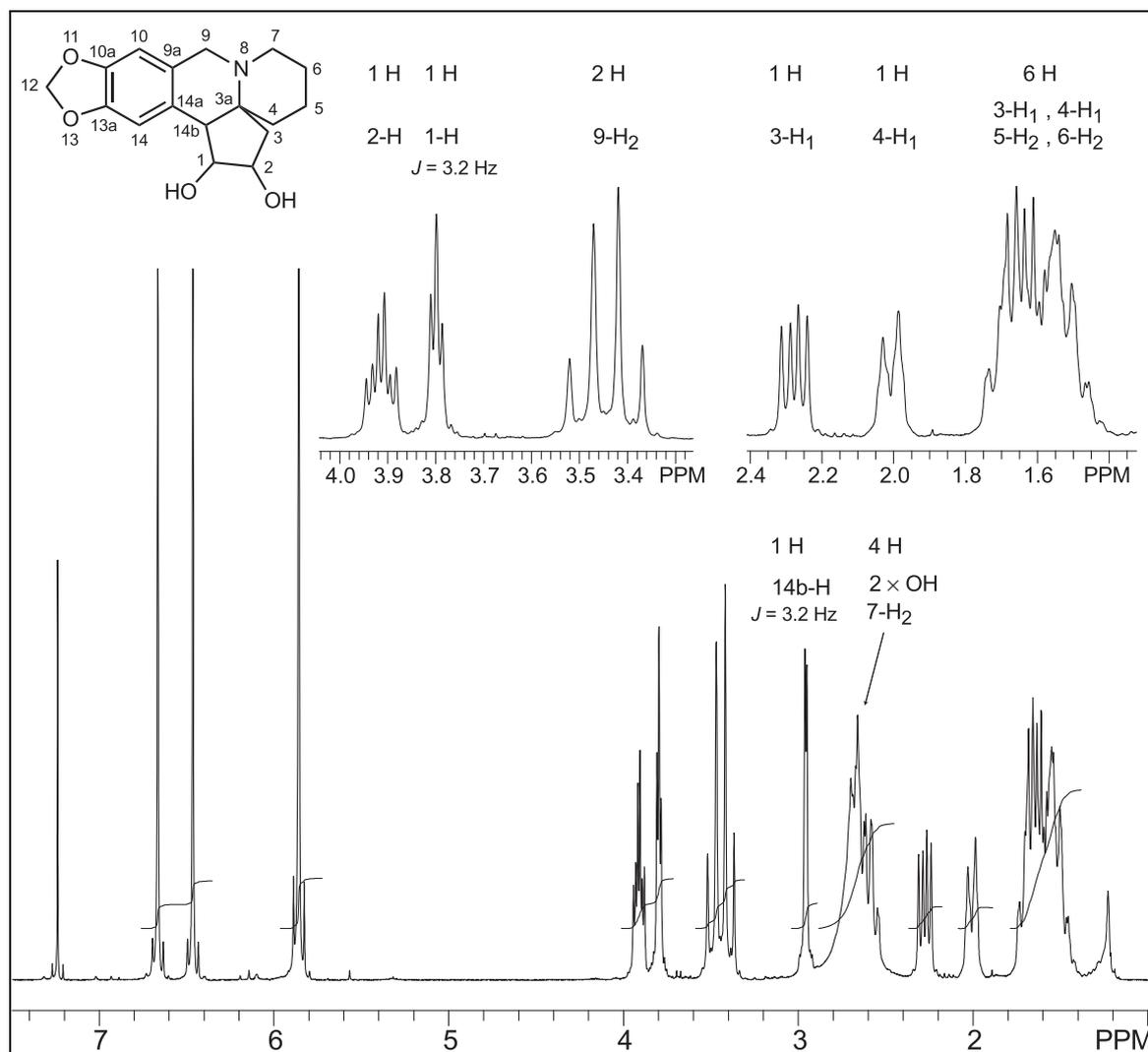
**187**  
 $J = 10.2$  Hz

*cis*-Anordnung



**189**  
 $J = 3.2$  Hz

*trans*-14b-H,1-H-Anordnung



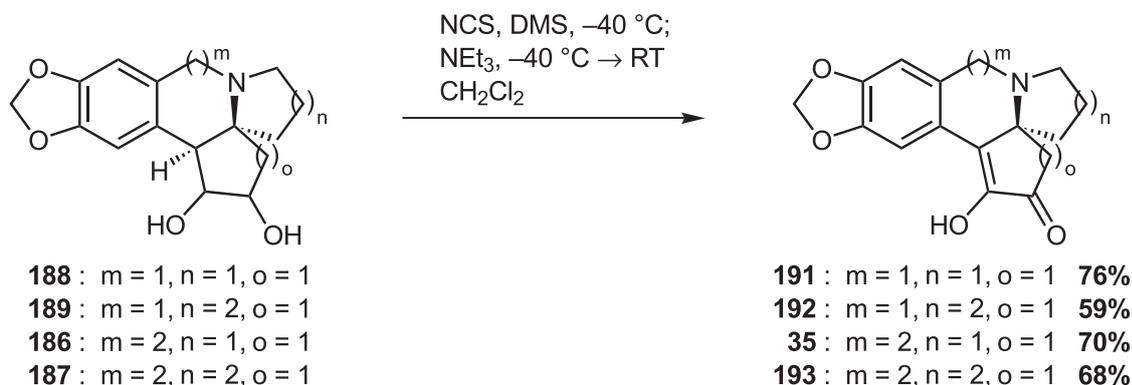
**Abbildung 30:** <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum von **189** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>).

In den <sup>13</sup>C-NMR-Spektren zeigen die C-Atome an 1- und 2-Position mit den Hydroxyfunktionalitäten eine deutliche Hochfeldverschiebung gegenüber den entsprechenden olefinischen Kohlenstoffsignalen der Vorläufer-Verbindungen und resonieren jetzt zwischen 70 und 82 ppm, wohingegen das Signal des benachbarten Methin-Kohlenstoffatoms kaum verschoben ist. Bei den B-6-Ring-Derivaten erscheint es bei  $\delta = 51.10$  (**188**) bzw. 53.74 (**189**) und bei den B-7-Ring-Verbindungen bei  $\delta = 59.50$  (**186**) bzw. 64.31 (**187**).

Den Infrarotspektren der Verbindungen ist eine breite Bande um 3400 cm<sup>-1</sup> gemeinsam, die auf die O–H-Valenzschwingung der Hydroxyfunktionen zurückzuführen ist. In allen durch Elektronenstoß-Ionisation aufgenommenen Massenspektren der Verbindungen ist der Molpeak in unterschiedlicher Intensität zu erkennen. Ein charakteristisches Fragmentation [M-OH]<sup>+</sup> wird durch Abspaltung einer OH-Gruppe gebildet und tritt mit geringer Intensität in allen Spektren auf.

## 9.2. Oxidation zu den $\alpha$ -Diketonen **35**, **191**, **192** und **193**

Die Oxidation der Diole zu den  $\alpha$ -Diketonen erfolgte nach einer Methode von *E. J. Corey* und *C. U. Kim* mit *N*-Chlorsuccinimid (NCS) und Dimethylsulfid (DMS).<sup>[96]</sup> Die vier erfolgreich erhaltenen Diole **186**, **187**, **188** und **189** konnten ohne Probleme und in guten Ausbeuten in die entsprechenden Dicarbonyl-Verbindungen **35**, **191**, **192** und **193** überführt werden. Der oxidativ wirksame Komplex wird aus NCS und Dimethylsulfid bei tiefen Temperaturen vorgebildet und das Diol zu der Suspension zugegeben. Das zugesetzte Triethylamin bewirkt die Spaltung des gebildeten Sulfoniumions und setzt die Carbonylverbindung frei.<sup>[96b]</sup>



In dem <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum der Verbindung **35** konnte kein Methinprotonensignal an C-14b gefunden werden, was die Annahme einer vollständig in der Enolform vorliegenden Carbonylfunktionalität an 1-Position stützt. Die in der Literatur aufgeführten spektroskopischen Daten für **35** stehen im Einklang dazu,<sup>[97]</sup> so daß die Verbindungen als Hydroxyenone abgebildet wurden. Weitere Belege für das Vorliegen der tautomeren Form werden in der folgenden Spektrendiskussion besprochen. Die Bezeichnung als  $\alpha$ -Diketon ist somit nicht ganz richtig, wird der Einfachheit halber aber beibehalten.

### 9.2.1. Diskussion der spektroskopischen Daten von **35**

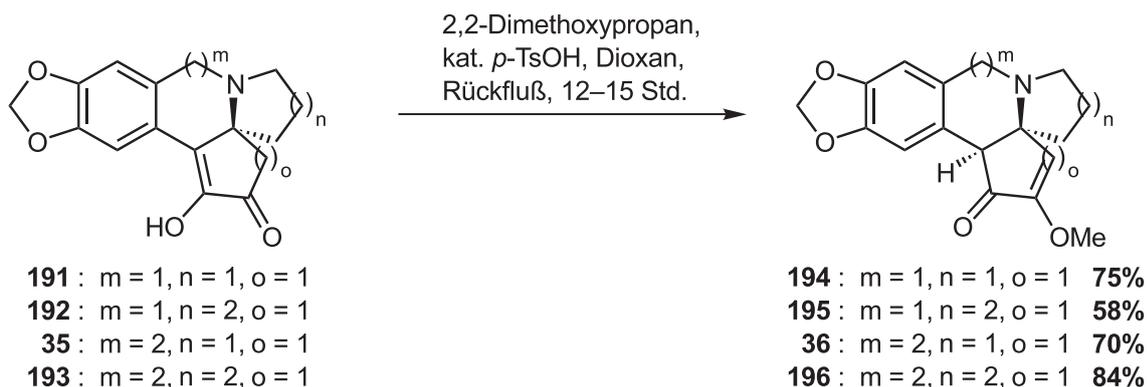
Stellvertretend für die dargestellten  $\alpha$ -Diketone sollen hier die spektroskopischen Daten von Verbindung **35** genauer besprochen werden. Wie bereits im letzten Abschnitt erwähnt, liegen die als  $\alpha$ -Diketone bezeichneten Verbindungen bezüglich der Carbonylfunktion an 1-Position vollständig als tautomerisierte Enolform vor. So fehlt beispielsweise im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum von **35** das Signal für das benzyliche Methinproton (14b-H) und es tritt stattdessen ein sehr breites Singulett bei  $\delta = 5.12$  für ein Hydroxyproton auf. Die Protonen an C-3 resonieren als Singulett bei  $\delta = 2.56$  gegenüber dem Diol **186** deutlich tieffeldverschoben, während alle anderen Protonensignale nur geringfügig verändert erscheinen.

Im  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum der Verbindung **35** ist das Vorliegen der Enolform ebenfalls erkennbar. So ist nur ein tieffeldverschobenes Carbonylkohlenstoff-Signal bei  $\delta = 200.12$  enthalten und das sonst mit APT-Pulsfolge bei ca. 60 ppm mit ungerader Multiplizität (nach oben) gelegene C-14b-Signal erscheint jetzt im olefinischen Bereich bei  $\delta = 123.86$  mit gerader Multiplizität (nach unten). Das zweite olefinische Kohlenstoffsignal resoniert bei  $\delta = 145.87$ . Die Signale der anderen Kohlenstoffatome sind gegenüber der 1,2-Diol-Verbindung **186** wie im Protonenspektrum nur wenig verschoben.

Auch die Schwingungsbanden im Infrarotspektrum sind im Einklang mit der tautomeren Enolform. So findet sich neben der charakteristischen Bande bei  $1685\text{ cm}^{-1}$  für  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Carbonylverbindungen auch eine breite Bande bei  $3400\text{ cm}^{-1}$ , die auf eine O–H-Valenzschwingung hindeutet. Im EI-Massenspektrum ist der Molpeak bei  $m/z = 299$  auch gleichzeitig der Basispeak.

### 9.3. Überführung in die Methylenolether **36**, **194**, **195** und **196**

Die säurekatalysierte Überführung der Carbonylfunktion des Demethylcephalotaxinons **35** in den Methylenolether **36** (Cephalotaxinon) mit 2,2-Dimethoxypropan wurde erstmals von *S. M. Weinreb* bei seiner Cephalotaxinsynthese beschrieben (Abbildung 3, Seite 10).<sup>[29]</sup> Allerdings verlief die Umsetzung nicht vollständig regioselektiv, und man erhielt den gewünschten Enolether **36** nur in einem Verhältnis von 3 : 1. Die von *Merck Sharp & Dohme Research Laboratories* durchgeführten Optimierungsversuche ergaben, daß das Weglassen von Methanol aus der Reaktionsmischung zu einer vollständigen Regiokontrolle und verbesserter Ausbeute führte, so daß selektiv nur die gewünschte Carbonylfunktion zum Methylenolether funktionalisiert wurde.<sup>[31]</sup> In Anlehnung an die optimierten Reaktionsbedingungen konnten die  $\alpha$ -Diketone **35**, **191**, **192** und **193** in guten Ausbeuten und vollständig regioselektiv in die gewünschten Methylenolether **36**, **194**, **195** und **196** überführt werden. In den NMR-Spektren konnte bei keiner Verbindung das Auftreten eines Regioisomers durch unselektiven Angriff nachgewiesen werden. Die dargestellten Verbindungen **194**, **195** und **196** sind bereits Analoga des in den *Cephalotaxus* Alkaloiden vorkommenden natürlichen Cephalotaxinons (**36**).



### 9.3.1. Diskussion der spektroskopischen Daten von 36, 194, 195 und 196

Die spektroskopischen Daten der Methylenolether **36**, **194**, **195** und **196** weisen große Gemeinsamkeiten untereinander auf, so daß hier die B-6-Ring-Verbindung **195** etwas ausführlicher besprochen werden soll.

Im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **195** sind als markanteste Veränderungen gegenüber der  $\alpha$ -Diketon-Verbindung **192** neben dem intensiven Protonensignal der Methylgruppe bei  $\delta = 3.69$  auch das im Tieffeld erscheinende Signal für das Olefinproton an C-3 bei  $\delta = 6.47$  zu erkennen. Ein Beweis für die vollständig regioselektiv verlaufene Umsetzung ist das als Singulett sichtbare Signal des Methinprotons an C-14b bei  $\delta = 3.37$ . Andernfalls hätte kein Methinprotonensignal auftreten dürfen, sondern stattdessen ein Signal für die dann vorhandene  $\text{CH}_2$ -Gruppe an 3-Position erscheinen müssen. Bei den B-7-Ring-Verbindungen **36** und **196** sind die Signale für die Methylprotonen des Enolethers bei  $\delta = 3.77$  (**36**) bzw. 3.81 ppm (**196**) und für das olefinische Proton (3-H) bei  $\delta = 6.38$  (**36**) und 6.58 ppm (**196**) erkennbar. Das Methinproton resoniert auch hier als Singulett bei  $\delta = 3.51$  (**36**) bzw. 3.20 ppm für **196**. Bei den B-6-Ring-Verbindungen **194** und **195** sind die Protonen der benzylichen  $\text{CH}_2$ -Gruppe diastereotop aufgespalten und resonieren als Dublett bei  $\delta = 3.58$  und 3.80 mit einer geminalen Kopplung von  $J = 16.0$  Hz im Falle von **194**. Bei Verbindung **195** ist die Aufspaltung der benzylichen Signale noch etwas größer und sie erscheinen bei  $\delta = 3.40$  und 3.88 mit einer Kopplungskonstanten von 15.5 Hz, allerdings mit dem Methinprotonensignal (14b-H) bei 3.37 ppm überlagert (siehe Abbildung 31).

Im  $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum der Verbindung **195** liegen die neu hinzugekommenen Signale bei  $\delta = 57.26$  für die Methylgruppe, bei  $\delta = 157.88$  für das olefinische C-Atom an 2-Position und bei  $\delta = 197.25$  für das Carbonylkohlenstoffatom. Das Signal für das zweite olefinische Kohlenstoffatom ist aufgrund der sehr geringen Intensität nicht zu sehen, kann aber aus dem  $^1\text{H},^{13}\text{C}$ -Korrelationspektrum bei etwa

$\delta = 129$  ppm liegend abgeschätzt werden. Ebenfalls kaum sichtbar ist die Resonanzfrequenz des Methinkohlenstoffatoms C-14b, das bei  $\delta = 51.84$  zu finden ist. Die chemischen Verschiebungen des Cephalotaxinons (**36**) sind im Vergleich dazu nur wenig verschoben. So erscheinen das Signal für die Methylgruppe bei  $\delta = 57.24$ , die Signale der Doppelbindungs-C-Atome bei  $\delta = 158.21$  (C-2) und  $123.57$  (C-3) und das Signal für das Methinkohlenstoffatom bei  $\delta = 60.58$  (C-14b).

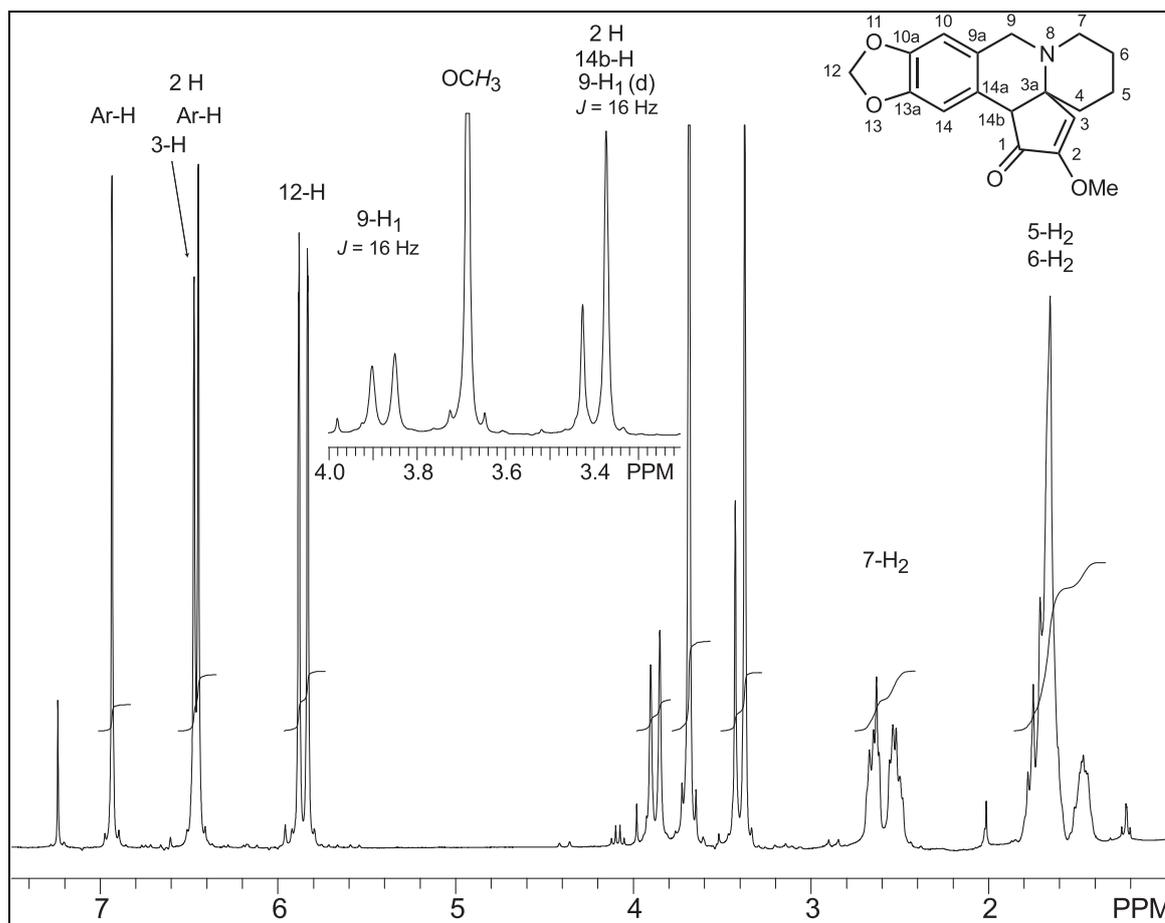
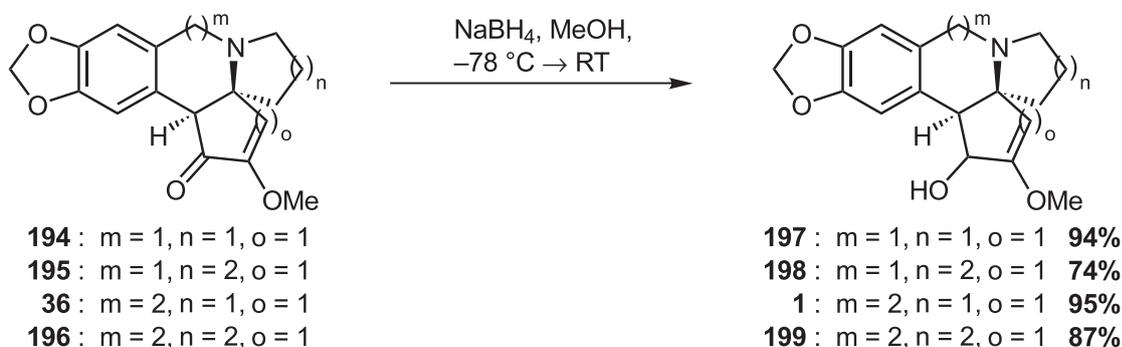


Abbildung 31:  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum von **195** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).

#### 9.4. Reduktion zu Cephalotaxin (**1**) und den Analoga **197–199**

Als letzter Schritt der Transformation in die Cephalotaxin-Analoga stand die Reduktion der Carbonylfunktion an 1-Position zur Hydroxyfunktion an. Wie wiederum *S. M. Weinreb* bei seiner Cephalotaxin-Synthese zeigen konnte, verläuft die Reaktion bei Verwendung von Natriumborhydrid in Methanol vollständig stereoselektiv.<sup>[29]</sup> Mit Lithiumaluminiumhydrid dagegen wurden Gemische aufgrund eines unselektiven Angriffs erhalten. Es wurde deshalb Natriumborhydrid für die Reduktion von **36**, **194**, **195** und **196** verwendet und auf diese Weise in einer

sauberen und stereoselektiven Reaktion Cephalotaxin (**1**) bzw. die Cephalotaxin-Analoga **197**, **198** und **199** in guten Ausbeuten erhalten. Der Angriff erfolgte dabei vollkommen stereoselektiv von der Unterseite ( $\alpha$ -Seite), d. h. *syn* zu dem Methinproton in benzylicher Position.



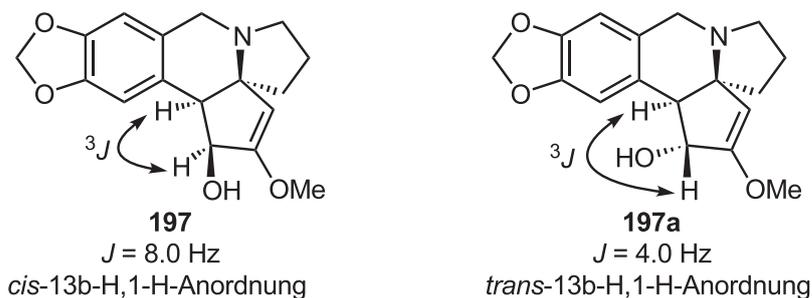
Lediglich die Reduktion von **194** zu **197** mit dem 6,5,5-BCD-Ringsystem führte zu zwei Verbindungen im Verhältnis 3 : 1, die dünnstschichtchromatographisch ein identisches Laufverhalten zeigen, und nur aufgrund der  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -NMR-Daten differenziert werden konnten. Man kann in diesem Fall annehmen, daß die Reduktion nicht selektiv verlief und zwei Diastereomere gebildet wurden. Mögliche Erklärungen werden im nächsten Abschnitt bei der Spektrendiskussion von **197** besprochen.

#### 9.4.1. Diskussion der spektroskopischen Daten von **1**, **197**, **198** und **199**

Wie bereits im letzten Abschnitt erläutert, verliefen die  $\text{NaBH}_4$ -Reduktionen mit Ausnahme von Verbindung **197** vollständig stereoselektiv und es wurde jeweils nur ein Diastereomer erhalten.

In den Protonenspektren der Verbindungen **1** und **197–199** erscheint das neu auftretende Signal des 1-H wie auch das benzyliche Methinproton als gut aufgelöstes Dublett (siehe Tabelle 8). Bei Verbindung **197** sind im  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum zwei Signalsätze im Verhältnis von ca. 3 : 1 zu erkennen (Abbildung 32). Ein Indiz für den nicht selektiven Angriff von einer Seite des Moleküls ist die Tatsache, daß zwischen dem 1-H und 13b-H bei den beiden Komponenten unterschiedliche Kopplungskonstanten auftreten. Die Hauptkomponente weist eine Kopplungskonstante von 8.0 Hz auf. Diese Größenordnung wurde auch für alle anderen Verbindungen gefunden und deutet auf eine *cis*-Anordnung der beiden Protonen hin, d. h. der Angriff erfolgte *syn* zu dem Methinproton. Die Minderkomponente besitzt stattdessen nur eine Kopplungskonstante von 4.0 Hz, was für eine *trans*-Anordnung der beiden 1-H und 13b-H sprechen würde. In diesem Fall erfolgte der Angriff auf die Carbonylfunktion von der anderen Seite, d. h. *anti* zum

Methinproton an C-13b.



In der Tabelle 8 sind die chemischen  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -NMR-Verschiebungen der Signale für 1-H, das Methinproton in benzylicher Position und die entsprechenden Kohlenstoffatome der Verbindungen aufgeführt. Wie bereits angesprochen, verlief die Reduktion in allen anderen Fällen vollständig diastereoselektiv und die ermittelten Kopplungskonstanten liegen bei  $J = 7.5 \text{ Hz}$  (**198**),  $9.2 \text{ Hz}$  (**199**) und  $9.4 \text{ Hz}$  (**1**). Bei den B-6-Ring-Verbindungen **197** und **198** ist die diastereotope Aufspaltung der zum Stickstoff benachbarten Protonen charakteristisch. So resonieren die Protonen der benzylichen  $\text{CH}_2$ -Gruppe bei  $\delta = 3.45$  und  $\delta = 3.93$  (**198**) bzw.  $\delta = 3.52$  und  $4.05$  für **197** mit einer geminalen Kopplung von etwa  $J = 15 \text{ Hz}$  für beide Verbindungen. Die Signale der zweiten dem Stickstoffatom benachbarten  $\text{CH}_2$ -Gruppe finden sich im höheren Feld als Multiplett bei  $3.05$  und  $2.45 \text{ ppm}$  (**197**) bzw. weniger stark aufgespalten zwischen  $2.6$  und  $2.9 \text{ ppm}$  bei Verbindung **198**. Im Falle der Verbindungen **1** und **199** mit einem siebengliedrigen B-Ring liegen die Protonensignale der Stickstoff-benachbarten  $\text{CH}_2$ -Gruppen als Multipletts zwischen  $2.5$  und  $3.1 \text{ ppm}$ . Das olefinische Proton (3-H) erscheint bei allen Verbindungen als scharfes Singulett-Signal zwischen  $\delta = 4.7$  bis  $5.0$ .

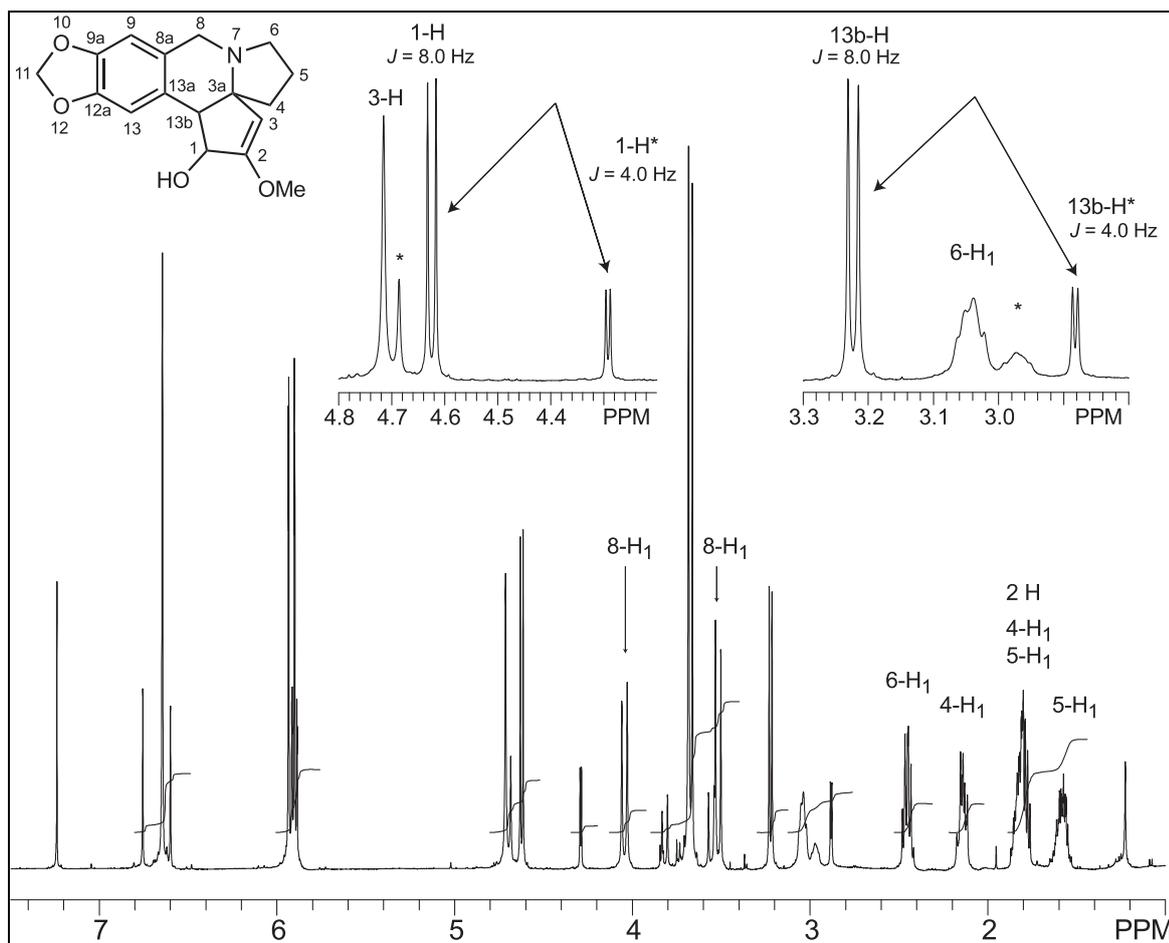
	1-H $\delta_{\text{H}}$ [ppm]	Methinproton $\delta_{\text{H}}$ [ppm]	Kopplung $J$ [Hz]	C-1 $\delta_{\text{C}}$ [ppm]	Methin-C-Atom $\delta_{\text{C}}$ [ppm]
<b>197</b>	4.63, d	3.22, d	8.0	74.30	50.07
<b>197a</b>	(4.29, d)	(2.88, d)	(4.0)	(80.80)	(53.88)
<b>198</b>	4.74, d	3.34, d	7.5	73.99	49 <sup>[a]</sup>
<b>1</b>	4.74, d	3.65, d	9.4	73.17	57.86
<b>199</b>	4.68, d	3.37, d	9.2	73.61	59.21

[a] Aufgrund sehr geringer Signalintensität aus dem  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ -Korrelationsspektrum ermittelt.

**Tabelle 8:** Ausgewählte chemische Verschiebungen.

Auch im  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum von Verbindung **197** ist das Vorhandensein von zwei Komponenten aufgrund von doppelt auftretenden Signalen zu erkennen. Durch ein

$^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ -Korrelationsspektrum konnten die Signale der Hauptkomponente eindeutig zugeordnet werden. Neben den in Tabelle 8 aufgeführten  $^{13}\text{C}$ -NMR-Verschiebungen sind weitere Signale für alle Verbindungen charakteristisch. So erscheint das Signal des quartären Doppelbindungskohlenstoffatoms (C-2) zwischen 160 und 162 ppm, wohingegen das zweite olefinische C-Atom (C-3) wesentlich hochfeldverschobener zwischen 99 und 102 ppm resoniert.



**Abbildung 32:**  $^1\text{H}$ -NMR- Spektrum von **197** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).

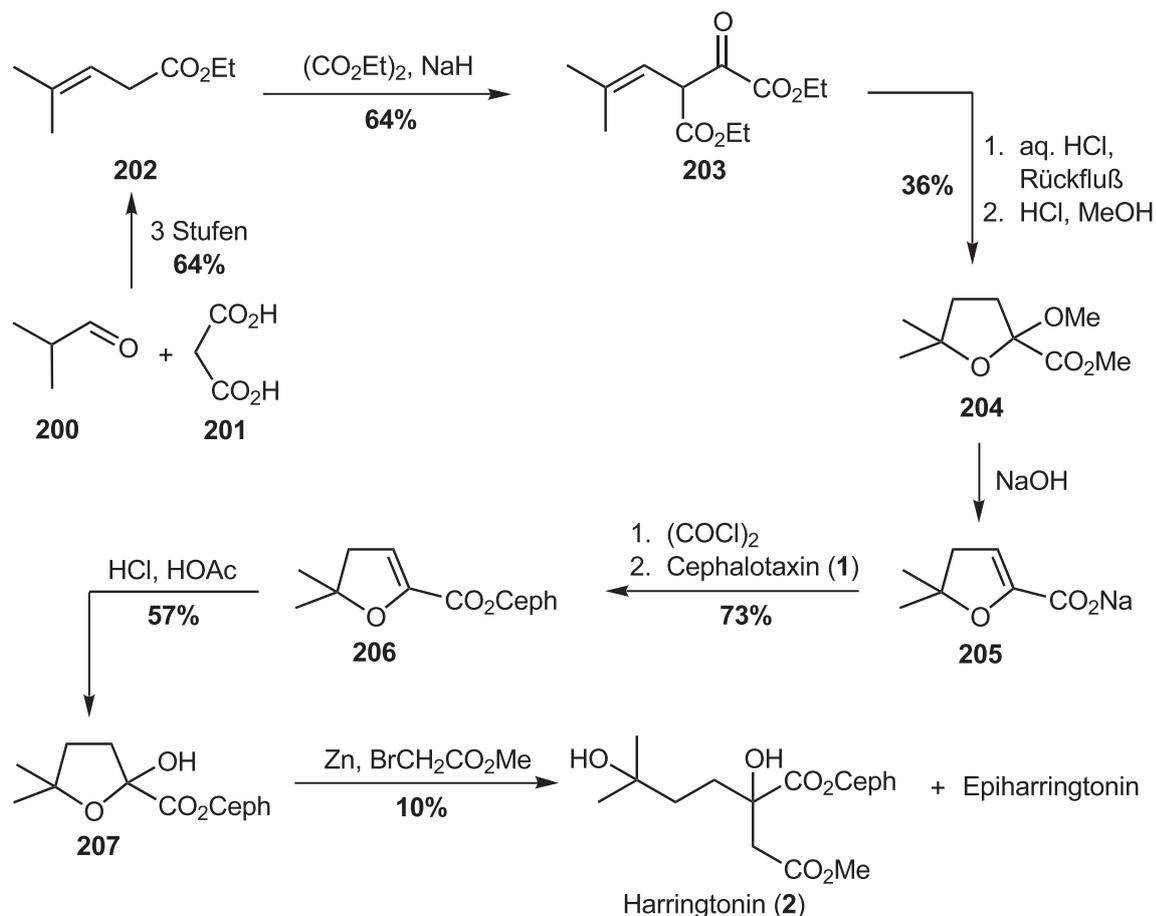
Die Infrarotspektren der Verbindungen sind sehr ähnlich und weisen fast identische Schwingungsbanden auf. Besonders intensiv tritt die scharfe Bande bei 1650 bis  $1655\text{ cm}^{-1}$  in Erscheinung, die auf die Schwingung der Enoletherfunktionalität zurückzuführen ist. In den EI-Massenspektren aller Verbindungen ist der Molpeak mit guter Intensität enthalten und mit Ausnahme von Verbindung **198** auch der Basispeak. Daneben treten drei weitere typische Fragmentationen ( $[\text{M}-\text{CH}_3]^+$ ,  $[\text{M}-\text{OH}]^+$ ,  $[\text{M}-\text{OCH}_3]^+$ ) auf, die durch Verlust der Methyl-, Hydroxy- und der kompletten Abspaltung der Methoxy-Gruppe gebildet werden.

## 10. Untersuchungen zur Darstellung von Harringtonin-Analoga

### 10.1. Synthese der Harringtonin-Seitenkette

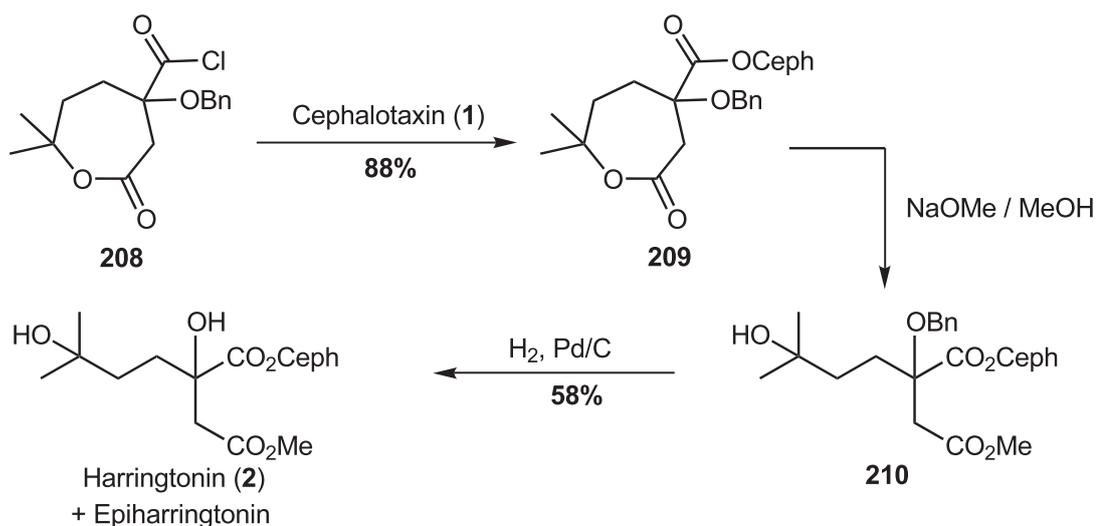
In der Literatur sind trotz des großen Interesses an den *Cephalotaxus* Alkaloiden nur wenige Harringtonin- oder Homoharringtonin-Synthesen publiziert.<sup>[98]</sup> Im Falle des Harringtonins wurden bislang vier Syntheseansätze veröffentlicht, von denen drei sehr ähnlich sind. Hierbei wird als zentraler Schritt durch eine *Reformatsky*-Reaktion das Halbketal **207** geöffnet (Abbildung 33). Allerdings verläuft diese Umsetzung in sehr schlechten Ausbeuten von nur 10%, was die Synthese zur Darstellung von Harringtonin-Analoga wenig geeignet macht. Allen Syntheseansätzen gemeinsam ist die Verknüpfung des Cephalotaxins mit einer cyclischen Verbindung zum Aufbau der Seitenkette. Im Gegensatz dazu scheiterten alle anderen in der Literatur beschriebenen Versuche an Cephalotaxin ein offenkettiges Bernsteinsäure-Derivat einzuführen vollständig oder ergaben synthetisch nicht verwertbare Ausbeuten von <5%.<sup>[99]</sup> Als Ursachen dafür werden neben der größeren sterischen Hinderung der nicht-cyclischen Form auch die geringere Stabilität der offenkettigen Form bei den Bedingungen der Acylierung vermutet. Es ist daher überraschend, daß neuere Synthesen für die offenkettige Homoharringtonin-Seitenkette nicht diesen Syntheseansatz verfolgen.<sup>[100]</sup>

Stellvertretend für den bei dieser Arbeit nicht verwendeten Syntheseansatz über das Halbketal **207** soll hier die Synthese von *K. L. Mikolajczak*<sup>[101]</sup> kurz vorgestellt werden, die sich von dem unabhängig von *L. Huang*<sup>[102]</sup> publizierten Ansatz nur in der Darstellung des Natrium-Salzes **205** unterscheidet. Ausgehend von Isobutyraldehyd (**200**) und Maleinsäure (**201**) war in drei Stufen der Ester **202** erhältlich, der in einer *Claisen*-Kondensation mit Diethyloxalat Verbindung **203** lieferte. Durch Kochen mit wäßriger Salzsäure wurde ein komplexes Gemisch erhalten, dessen saure Bestandteile mit NaHCO<sub>3</sub> abgetrennt und erneut mit Salzsäure in Methanol zum Ketal **204** umgesetzt wurden. Das durch Verseifung erhaltene Natrium-Salz **205** wurde mit Oxalylchlorid direkt in das Säurechlorid überführt und mit Cephalotaxin (**1**) zu Verbindung **206** verestert. Hydratisierung der Doppelbindung mit einem Salzsäure / Essigsäure-Gemisch führte zu dem Halbketal **207**. Durch eine *Reformatsky*-Reaktion mit Zink und Bromessigsäuremethylester wurde, allerdings in einer Ausbeute von nur 10%, ein 1:1 Gemisch von Harringtonin (**2**) und Epiharringtonin erhalten. Die unbefriedigende Ausbeute wurde auf eine Esterspaltung zurückgeführt, da Cephalotaxin reisoliert werden konnte.



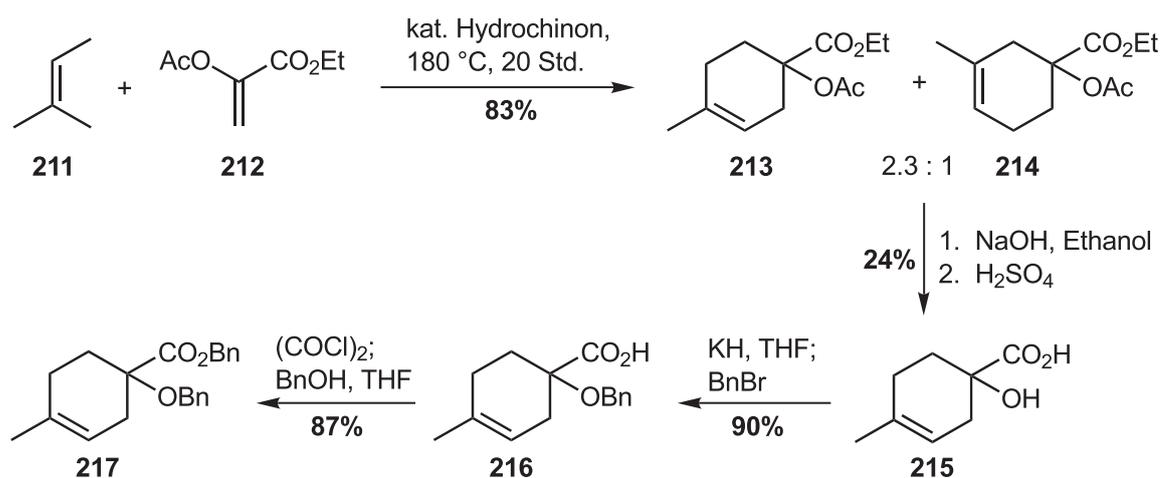
**Abbildung 33:** Harringtonin-Synthese von *K. L. Mikolajczak*.

Für die Darstellung der substituierten Bernsteinsäure-Seitenkette wurde auf eine literaturbekannte Vorschrift von *T. R. Kelly* zurückgegriffen, bei dem die Einführung der Seitenkette durch Veresterung der Hydroxyfunktion des Cephalotaxins (**1**) mit der Säurechloridfunktionalität des cyclischen Lactons **208** erfolgte (Abbildung 34).<sup>[103]</sup> Öffnung des  $\epsilon$ -Caprolactons **209** mit Natriummethanolat führte zum benzylgeschützten Harringtonin-Vorläufer **210**. Hydrogenolytische Abspaltung der Benzylschutzgruppe lieferte ein 1:1 Gemisch von Harringtonin (**2**) und Epiharringtonin.

Abbildung 34: Syntheseansatz von *T. R. Kelly*.

### 10.2. Aufbau des $\epsilon$ -Caprolacton-Gerüsts 222

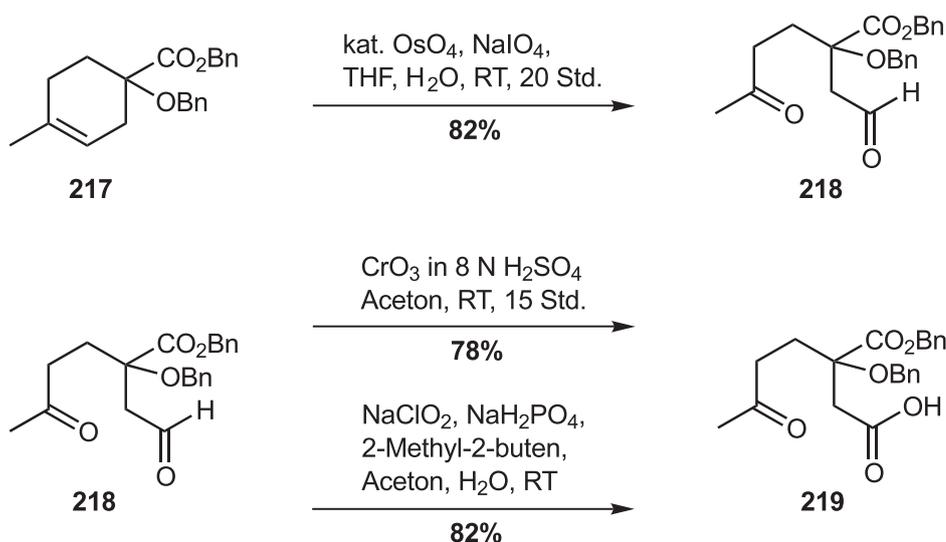
Die Synthese von **222** geht aus von dem literaturbekannten 2-Acetoxypropensäureethylester<sup>[104]</sup> (**212**), der mit 2-Methyl-2-buten (**211**) in einer *Diels-Alder*-Reaktion zu den beiden regioisomeren Produkten **213** und **214** in einem Verhältnis von 2.3 : 1 umgesetzt wurde. Nach basischer Verseifung konnte durch Umkristallisation des Natriumsalzes die Nebenkomponente **214** abgetrennt werden und man erhielt die reine Verbindung **215**. Zunächst wurde die freie Hydroxyfunktion mit Kaliumhydrid und Benzylbromid in 90% Ausbeute in den Benzylether **216** und anschließend die Carboxylgruppe in den Benzylester **217** überführt.



Die Synthesesequenz ließ sich problemlos im großen Maßstab durchführen, so daß trotz der schlechten Ausbeute von 24% für die Verseifung des Diesters **213** ausreichende Mengen der zweifach benzylgeschützten Verbindung **217** dargestellt

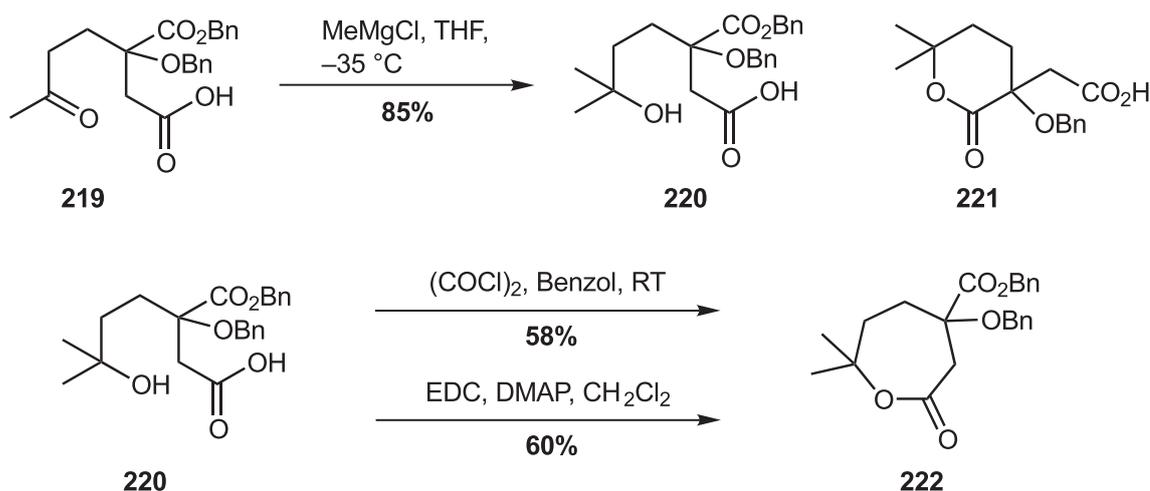
werden konnten.

Im nächsten Schritt erfolgte die Spaltung der Doppelbindung des Cyclohexen-Derivats **217** zum 6-Oxoheptanal **218** mit Osmiumtetroxid und Natrium-*meta*-periodat in einer Eintopf-Reaktion. Der Reaktionsverlauf mit der zunächst ablaufenden OsO<sub>4</sub>-katalysierten Bishydroxylierung ließ sich an der anfangs sehr dunklen Reaktionsfärbung erkennen, die sich mit zunehmender Reaktionszeit aufhellte. Nach vollständig abgelaufener Reaktion lag schließlich eine leicht gelbliche Suspension vor. Das Produkt **218** wurde nach Säulenchromatographie in einer Ausbeute von 82% isoliert. Die Aldehydfunktion wurde anschließend in einer Jones-Oxidation mit Chrom(VI)oxid in Schwefelsäure zur Carbonsäure **219** oxidiert.<sup>[105]</sup> Das in 78% Ausbeute und hoher NMR-Reinheit erhaltene Rohprodukt konnte direkt in die nächste Umsetzung eingesetzt werden. Auch wenn die Jones-Oxidation in guten Ausbeuten und Reinheiten verlief, so sind aufgrund der Chromabfälle derartige Methoden aus ökologischer Sicht nicht mehr tragbar. Heutzutage stehen viele alternative, umweltverträglichere Möglichkeiten für eine Aldehyd-Oxidation zur Verfügung.<sup>[106]</sup> So konnte die schon bei der Oxidation des Benzaldehyd-Derivats **161** zu der Benzoesäure-Verbindung **148** eingesetzte Natriumchlorit-Oxidation nach einigen Optimierungsversuchen auch hier erfolgreich angewendet werden. Die sehr sauber verlaufende Reaktion lieferte ebenfalls in sehr guter NMR-Reinheit und 82% Ausbeute das gewünschte Produkt **219**. Eine Aufreinigung war auch in diesem Falle nicht notwendig, und das Rohprodukt konnte direkt in die nächste Umsetzung eingesetzt werden.



Damit war das Bernsteinsäure-Grundgerüst, abgesehen von der fehlenden Methylgruppe, aufgebaut. Diese wurde durch Addition von Methylmagnesiumchlorid an die Carbonylgruppe eingeführt. In der Literatur wurde bei schneller Zugabe und

unzureichender Kühlung der stark exothermen Reaktion teilweise die Bildung des  $\delta$ -Lactons **221** beobachtet. Bei langsamer Zugabe der Methylmagnesiumchlorid-Lösung mit Hilfe einer Spritzenpumpe über 10 bis 15 min. bei Temperaturen von  $-35\text{ }^{\circ}\text{C}$  konnte die Bildung des unerwünschten Nebenproduktes vollständig unterdrückt werden und man erhielt in 85% Ausbeute den Lacton-Vorläufer **220**. Als formal letzter Schritt der Seitenkettensynthese vor der Anknüpfung an das Cephalotaxin bzw. die synthetisierten Analoga verblieb die Lactonisierung zur  $\epsilon$ -Caprolacton-Struktur **222**. Hierzu wurden zwei Verfahren ausprobiert, die in fast identischer Ausbeute das gewünschte Lacton **222** lieferten. In Anlehnung an die von *T. R. Kelly* durchgeführte Lactonisierung mit Oxalylchlorid konnte Verbindung **222** in 58% Ausbeute erhalten werden. Eine andere Möglichkeit ist die Verwendung des bei Peptidkupplungen und auch bei Veresterungen eingesetzten Kupplungsreagenzes *N*-(3-Dimethylaminopropyl)-*N'*-ethyl-carbodiimid-hydrochlorid (EDC).<sup>[107]</sup> Das äquimolar eingesetzte EDC wurde mit katalytischen Mengen DMAP in einer Ausbeute von 60% zum Lacton **222** umgesetzt.



Die weiteren Reaktionen, wie zum Beispiel die hydrogenolytische Abspaltung der Benzylesterschutzgruppe werden im nächsten Abschnitt ausführlich besprochen.

### 10.2.1. Diskussion der spektroskopischen Daten von **222**

Die Signale der aromatischen Protonen der beiden Benzylgruppen von **222** erscheinen als breite Singulets zwischen 7.26 und 7.38 ppm. Eine geringe diastereotopie Aufspaltung findet sich für die beiden benzylichen Protonen der Esterfunktion bei  $\delta = 5.20$  und  $5.24$  mit einer geminalen Kopplung von  $J = 12.3$  Hz. Bei etwas höherem Feld und einer größeren diastereotopie Aufspaltung resonieren die beiden benzylichen Protonen des Benzylethers bei  $\delta = 4.68$  und  $4.33$  mit einer geminalen Kopplungskonstanten von  $10.1$  Hz. Die Protonensignale der zwei

Methylgruppen an C-7 resonieren als Singulets bei  $\delta = 1.53$  und  $1.45$ .

Im  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum erscheinen im Tieffeld die beiden Carbonylkohlenstoff-Signale bei  $\delta = 172.31$  für den Benzylester und  $169.75$  ppm für das C-1 der  $\epsilon$ -Caprolacton-Einheit. Das mit dem Benzylester und dem Benzylether verknüpfte Kohlenstoffatom (C-4) resoniert bei  $\delta = 80.71$ . Die Resonanzen der benzyllischen  $\text{CH}_2$ -Gruppen finden sich dicht beieinander bei  $\delta = 67.40$  für das Kohlenstoffatom der Esterfunktion und bei  $\delta = 67.13$  für das C-Atom des Benzyloxy-Substituenten.

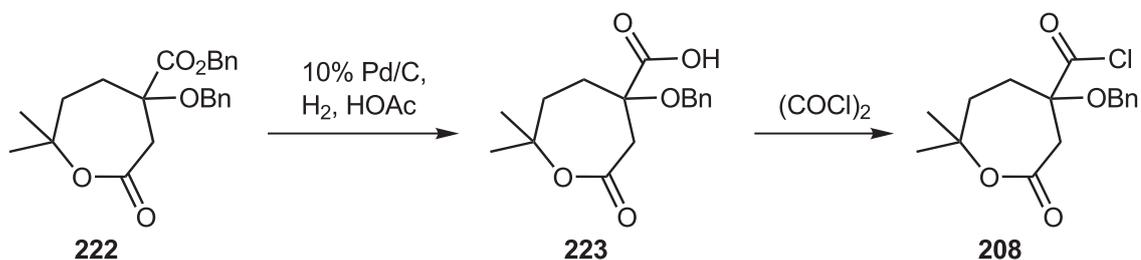
In dem Massenspektrum ist bei Elektronenstoß-Ionisation der Molpeak nur bei 100facher Vergrößerung in geringer Intensität zu erkennen. Der einzige Peak mit einer Intensität größer 10% ist zugleich der Basispeak bei  $m/z = 91$ .

### 10.3. Untersuchungen zur Darstellung von Harringtonin-Analoga

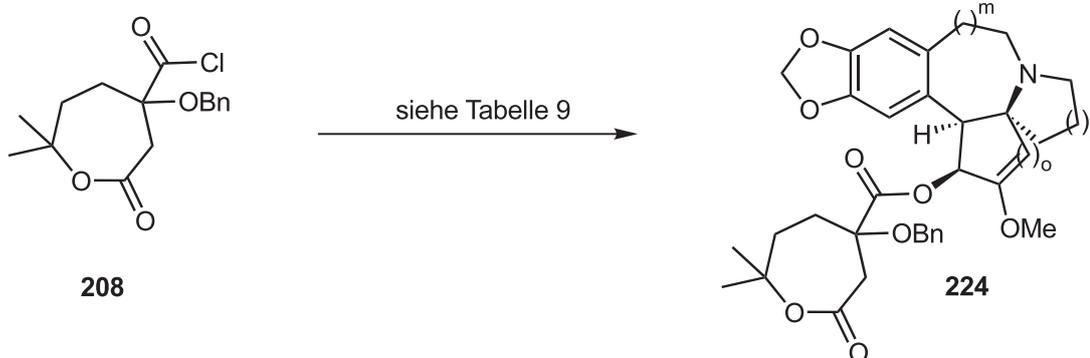
Zur Anknüpfung des Lactons an die Hydroxyfunktion durch eine Veresterung war es zunächst notwendig, selektiv die Benzylesterschutzgruppe in Gegenwart des Benzylethers abzuspalten. Dies gelang *T. R. Kelly* durch Hydrogenolyse bei genauer Kontrolle des Reaktionsverlauf. Durch Auftragung des Wasserstoffverbrauchs gegen die Zeit und Abbruch der Reaktion bei Abweichung von der Linearität konnte selektiv die Säurefunktion freigelegt werden, während der Benzylether erhalten blieb.<sup>[103]</sup>

In Anlehnung an die Arbeiten wurde die hydrogenolytische Entschützung mit 10% Pd auf Aktivkohle in Essigsäure durchgeführt. Durch Kontrollexperimente bei der Hydrogenolyse wurde trotz mehrfachen Spülens der Reaktionsmischung mit Wasserstoff ein zusätzlicher Wasserstoffverbrauch festgestellt, der vermutlich auf eine Sättigung des Katalysators bzw. der Lösung zurückzuführen war. Daraufhin wurde der Katalysator und das Lacton zunächst getrennt in Essigsäure vorgelegt und 6 Stunden unter Wasserstoff-Atmosphäre gerührt. Anschließend gab man die Lacton-Lösung zu der Katalysator-Lösung und protokollierte den Wasserstoffverbrauch. Nach Verbrauch von 1.1 eq. Wasserstoff wurde die Reaktion abgebrochen und durch Celite filtriert. Im  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum des Rohproduktes konnte die selektive Abspaltung der Benzylestergruppe zur Carbonsäure **223** eindeutig nachgewiesen werden. So sind die Signale der benzyllischen Methylenprotonen des Benzylesters verschwunden, während die benzyllischen Protonensignale des Benzylethers unverändert bei  $\delta = 4.39$  und  $4.64$  mit einer geminalen Kopplung von  $J = 9.7$  Hz erscheinen. Im aromatischen Tieffeldbereich finden sich nur noch die fünf aromatischen Protonen des Benzylethers. Das zur Isomerisierung zum  $\delta$ -Lacton **221** neigende Produkt **223** wurde sofort mit Oxalylchlorid in das Säurechlorid **208**

überführt.



Zur Veresterung wurden die in Kapitel 9 dargestellten Cephalotaxin-Analoga **197**, **198** und **199** sowie Cephalotaxin (**1**) in trockenem Pyridin (MS 4Å) gelöst und jeweils zum Säurechlorid **208** gegeben. Nach 48 Stunden wurden alle Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand durch Säulenchromatographie gereinigt. In den DCI-Massenspektren der isolierten Fraktionen konnten jedoch keine Veresterungsprodukte nachgewiesen werden, stattdessen wurden die Cephalotaxin-Analoga zurückerhalten (siehe Tabelle 9). Lediglich bei der Umsetzung von **199** wurde im DCI-Massenspektrum ein Produktpeak bei  $m/z = 604$  für  $[M+H]^+$  festgestellt. Allerdings mit geringer Intensität und wie auch aus dem  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum ersichtlich mit zahlreichen Nebenprodukten verunreinigt, so daß eine weitere Umsetzung nicht sinnvoll erschien.



Nr.	Analogon	Lösungsmittel	Äquiv. <b>208</b>	Ergebnis
1	<b>1</b>	Pyridin (0.23 M)	1.7	Edukt <b>1</b>
2	<b>199</b>	Pyridin (0.12 M)	2.3	geringe Produktbildung <sup>[a]</sup>
3	<b>197</b>	Pyridin (0.08 M)	2.5	Edukt <b>197</b>
4	<b>198</b>	Pyridin (0.15 M)	2.2	Edukt <b>198</b>

[a] Molpeak der Verbindung im DCI-Massenspektrum enthalten.

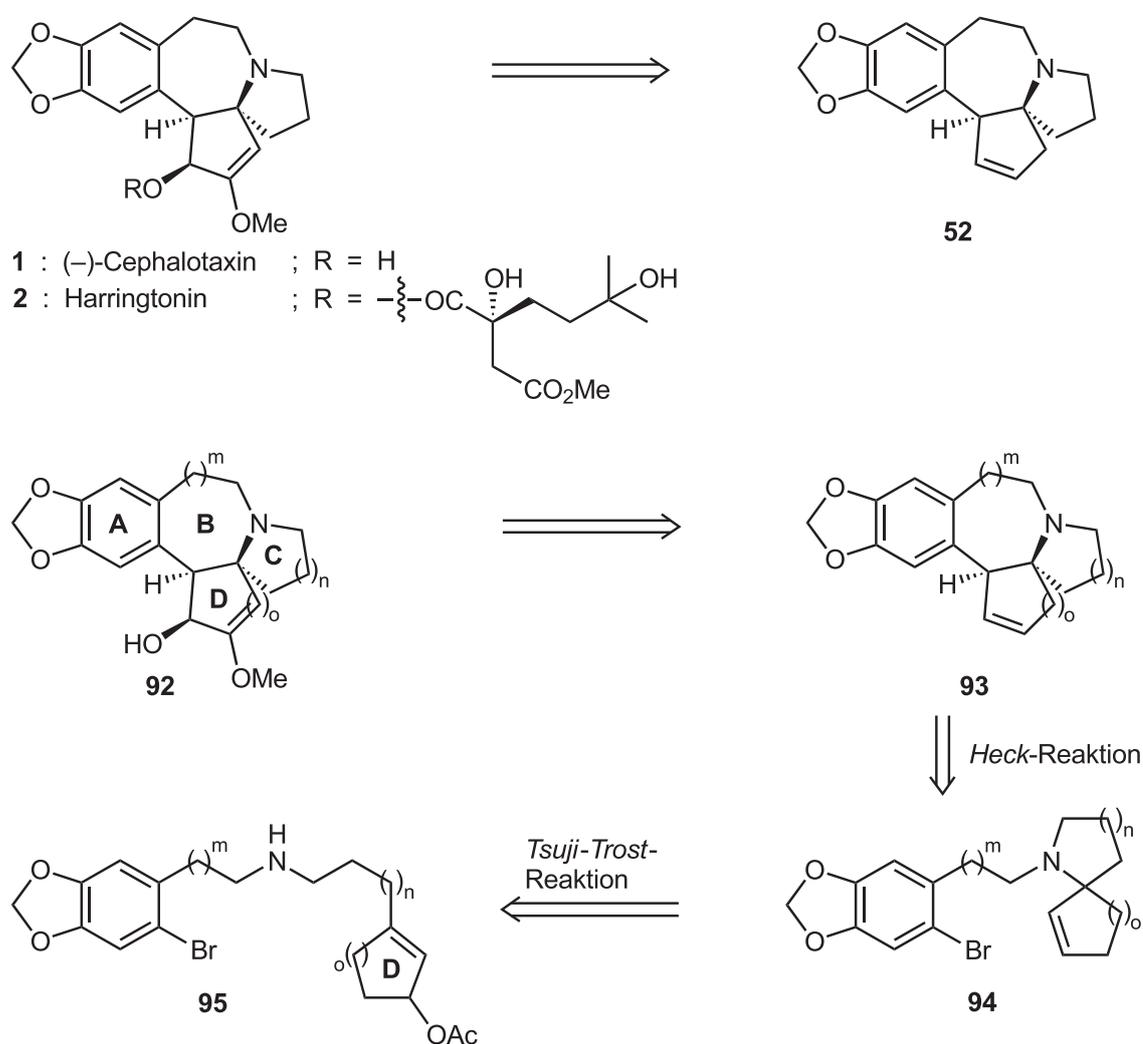
**Tabelle 9:** Ergebnisse der Veresterung der Cephalotaxin-Analoga.

Als Ursache für die nicht erfolgreiche Umsetzung kommen mehrere mögliche Fehlerquellen in Betracht. Zum einen trat möglicherweise Zersetzung bei der

säulenchromatographischen Aufreinigung ein, so daß nur die stabilen Cephalotaxin-Grundgerüste zurückerhalten wurden. Eine andere Möglichkeit sind eventuell vorhandene Feuchtigkeitspuren, die trotz Verwendung trockener Lösungsmittel und sorgfältiger Durchführung der Reaktion unter Argon-Atmosphäre zur Hydrolyse des Säurechlorids führten. Bei der geringen Ansatzgröße im  $\mu\text{mol}$ -Maßstab könnte auch die im Vergleich zur Literatur (0.6 M) größere Verdünnung (0.1–0.2 M) eine Rolle gespielt haben. Weitere Untersuchungen zur Darstellung der Harringtonin-Analoga konnten im Rahmen dieser Arbeit nicht mehr durchgeführt werden

## 11. Zusammenfassung

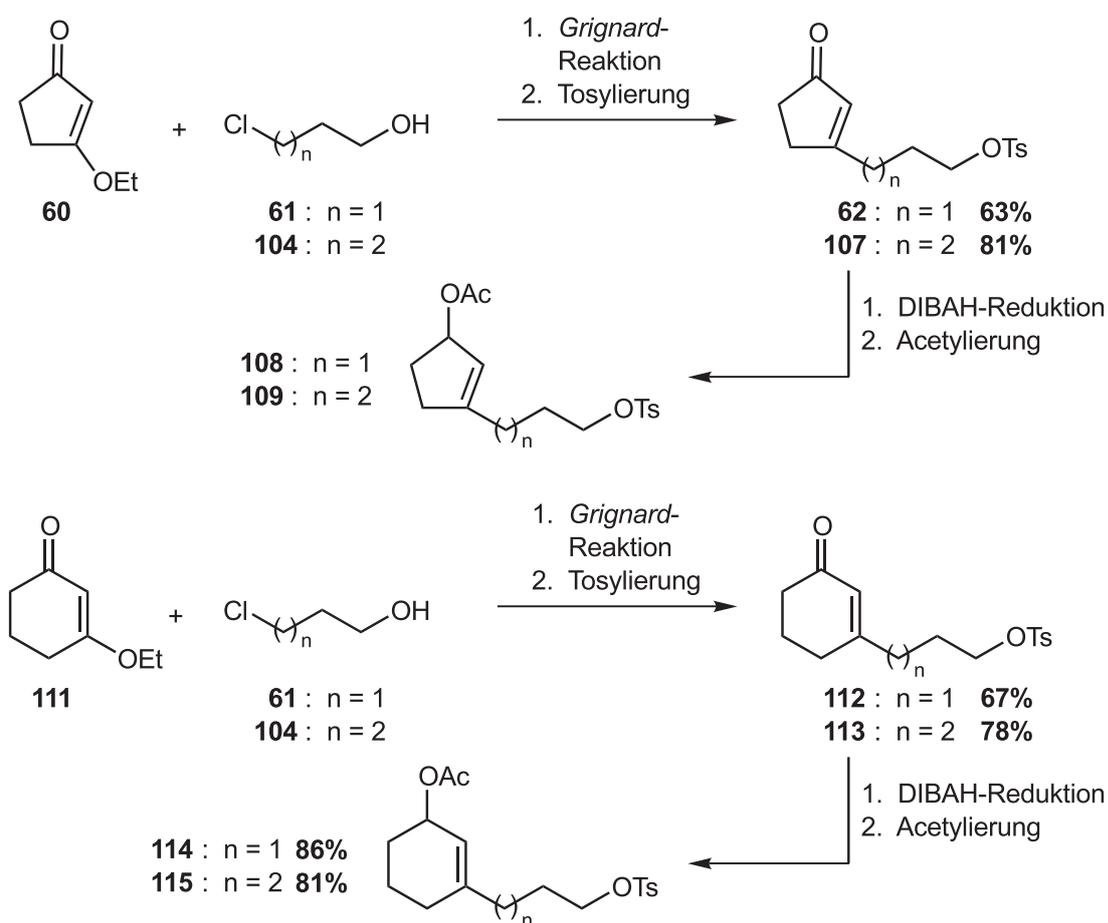
Das in südostasiatischen Eiben der Gattung *Cephalotaxus* vorkommende Cephalotaxin (**1**) stellt durch seine einzigartige pentacyclische Struktur seit Jahrzehnten eine Herausforderung für den synthetisch arbeitenden Chemiker dar, wie die vielen veröffentlichten Totalsynthesen belegen. Darüber hinaus ist es auch die Stammverbindung der antileukämisch wirksamen Harringtonine und daher auch aus pharmakologischer Sicht von großem Interesse. Ein sehr eleganter und enantioselektiver Zugang zu dem pentacyclischen Vorläufer **52** wurde in der Arbeitsgruppe *Tietze* entwickelt.<sup>[42,43]</sup>



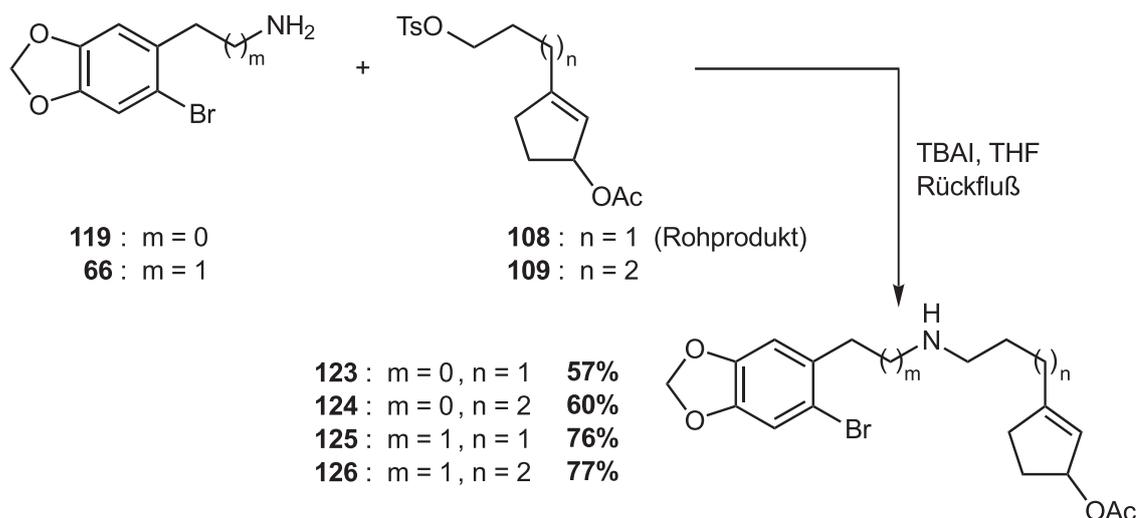
Ziel der vorliegenden Arbeit war es, aufbauend auf der von *L. F. Tietze* und *H. Schirok* beschriebenen Synthesestrategie über zwei Palladium-katalysierte Reaktionen, Strukturanaloga **93** des pentacyclischen Grundgerüsts **52** zu synthetisieren und diese in die entsprechenden Cephalotaxin-Analoga **92** zu

überführen. Desweiteren sollte die Harringtonin-Seitenkette in Anlehnung an Arbeiten von *T. R. Kelly* synthetisiert und mit den Analoga zu Harringtonin-Analoga verestert werden.

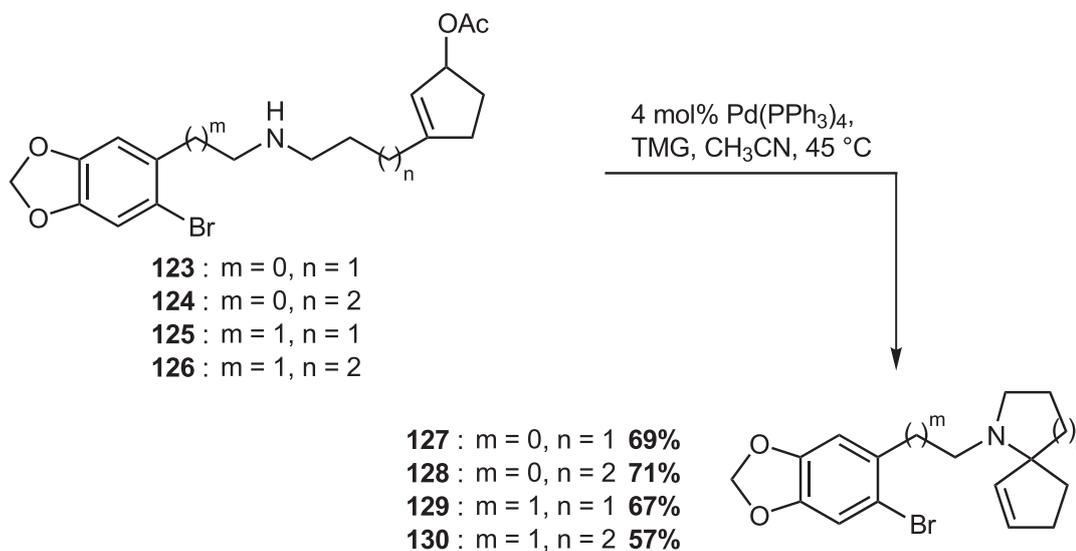
Durch Umsetzung von 3-Ethoxy-2-cyclopenten-1-on (**60**) mit den aus 3-Chlorpropanol (**61**) oder 4-Chlorbutanol (**104**) generierten *Grignard*-Reagenzien und anschließender Tosylierung der Alkoholfunktion wurden die beiden Tosylate **62** und **107** dargestellt. Die nachfolgende 1,2-Reduktion mit DIBAH und Acetylierung lieferte die Cyclopentenylacetate **108** und **109**, die aufgrund der Säurelabilität ohne weitere Aufreinigung in die folgende Reaktion eingesetzt wurden. Analog zu den Cyclopentenylacetaten wurden die Cyclohexenylacetate **114** und **115** hergestellt, die wesentlich stabiler als die Cyclopentenylacetate sind und ohne Zersetzung für längere Zeit gelagert werden können.



Durch Alkylierung der primären Amine **66** und **119** mit den Cyclopentenylacetaten **108** und **109** wurden die sekundären Amine **123** bis **126** erhalten. Die Ausbeuten für die Alkylierung mit dem Tosylat **108** sind über drei Stufen, ausgehend vom Cyclopentenon **62**, angegeben.



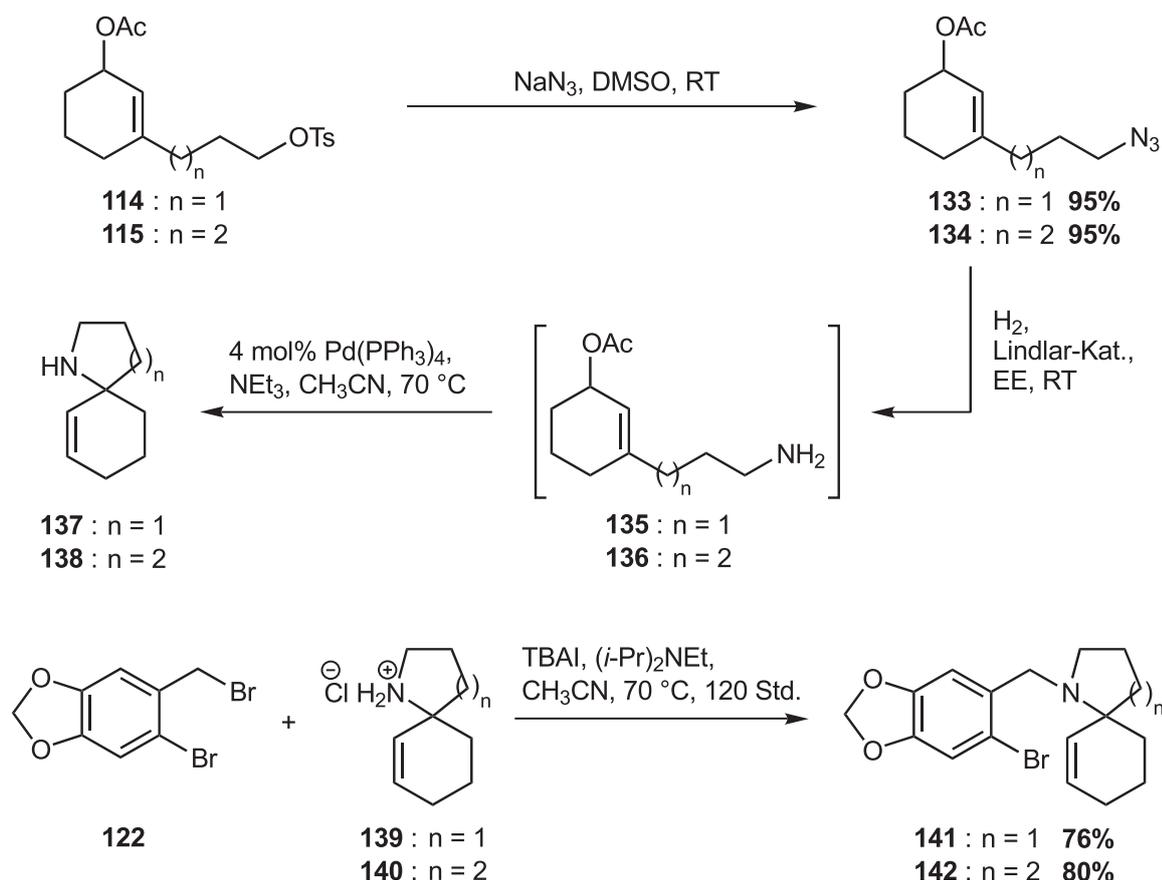
Die Palladium-katalysierte Spirocyclisierung der sekundären Amine erfolgte durch Umsetzung mit Tetrakis(triphenylphosphan)palladium(0) als Katalysator und 1,1,3,3-Tetramethylguanidin (TMG) als Base bei Temperaturen unter 50 °C, um eine konkurrierende oxidative Addition des Palladiums in die Bromarylfunktionalität zu vermeiden. Auf diese Weise wurden die tertiären spirocyclischen Amine **127** bis **130** erhalten.



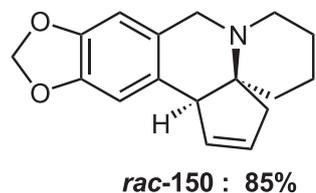
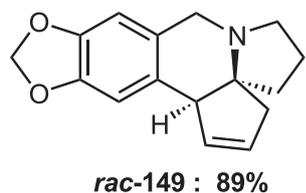
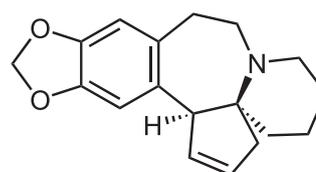
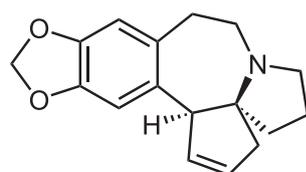
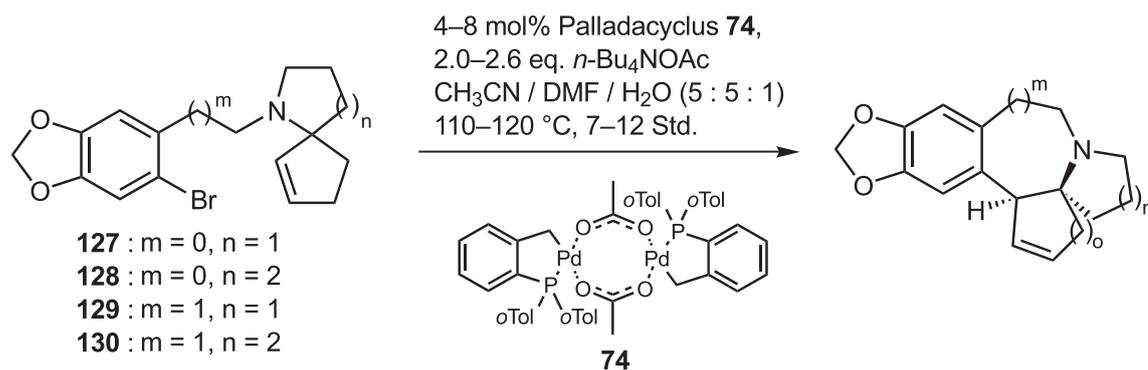
Wie im Arbeitskreis *Tietze* gezeigt werden konnte, sind zur Spirocyclisierung der Cyclohexenyl-Verbindungen höhere Temperaturen notwendig, so daß aufgrund der dann stattfindenden Nebenreaktion die tertiären Amine auf diesem Wege nicht zugänglich waren. Das Problem konnte auf einfache Weise durch Umstellung der Synthesesequenz umgangen werden.

Hierzu erfolgte zuerst die Palladium-katalysierte Umsetzung der primären Amine zu den Aza-spirocyclen und dann die Verknüpfung mit den Arylbromiden. Reaktion der Tosylate **114** und **115** mit Natriumazid ergab die Azide **133** und **134**.

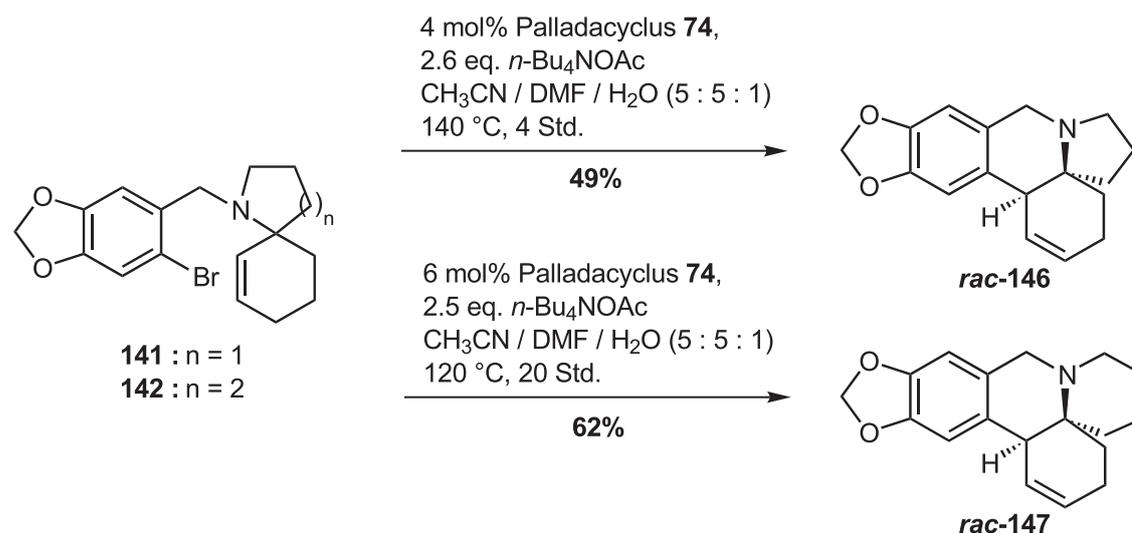
Die anschließende Hydrierung mit dem Lindlar-Katalysator lieferte die wenig stabilen primären Amine **135** bzw. **136**, die ohne weitere Aufreinigung mit katalytischen Mengen des Palladium-Katalysators bei 70 °C zu den 5,6-Ring- und 6,6-Ring-Spirocyclen **137** und **138** umgesetzt wurden. Nach Alkylierung der Hydrochloride **139** bzw. **140** mit dem Dibromid **122** wurden die tertiären spirocyclischen Amine **141** und **142** erhalten.



Die abschließende Heck-Reaktion zu den pentacyclischen Verbindungen erfolgte mit dem von *W. A. Herrmann* und *M. Beller* entwickeltem Palladacyclus **74**. Auch hier konnte ein deutlicher Unterschied zwischen den Cyclopenten- und Cyclohexen-Verbindungen festgestellt werden. Die 5-Ring-Verbindungen **127**, **128**, **129** und **130** konnten in sehr guten Ausbeuten zu den gewünschten Pentacyclen **52**, **143**, **144** und **145** umgesetzt werden.<sup>[85]</sup>

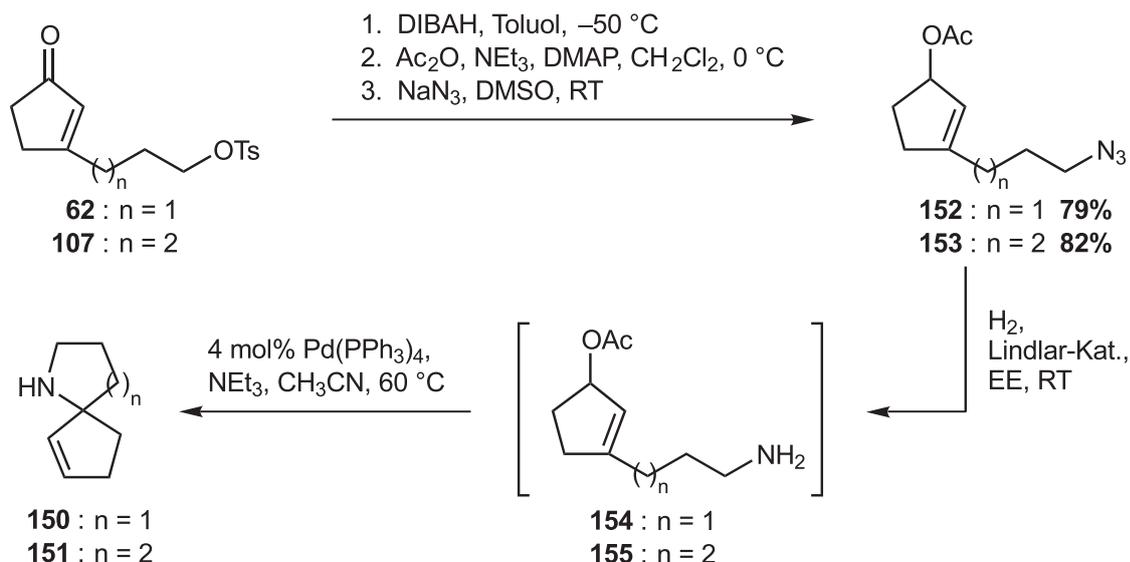


Für die erfolgreiche Cyclisierung der Cyclohexen-Derivate **141** und **142** zu den Pentacyclen **146** und **147** wurden deutlich höhere Temperaturen oder längere Reaktionszeiten benötigt. Die erzielten Ausbeuten fielen im Vergleich zu den Cyclopenten-Verbindungen außerdem deutlich geringer aus.<sup>[108]</sup>

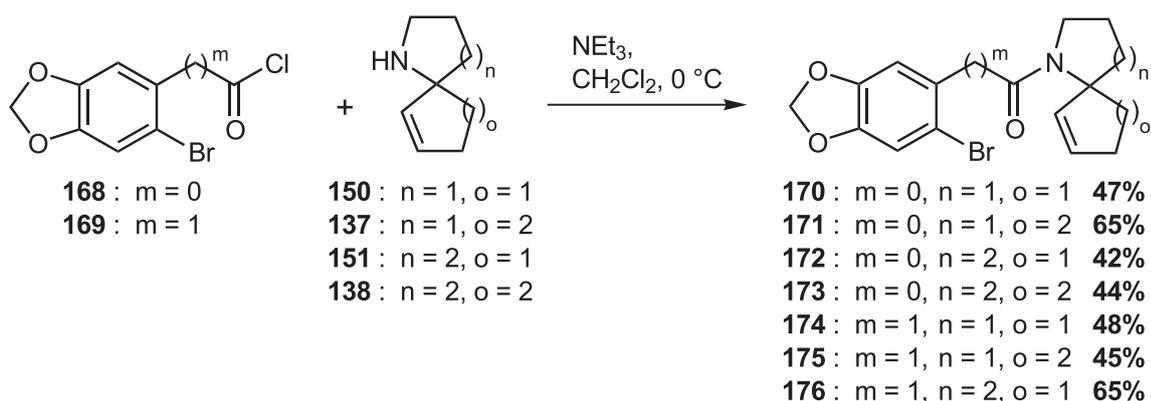


Eine neue Substanzklasse von Cephalotaxin-Analoga mit einer Lactam-Struktur im B-Ring war durch Acylierung von Aza-spirocyclen mit einem Säurechlorid zugänglich.

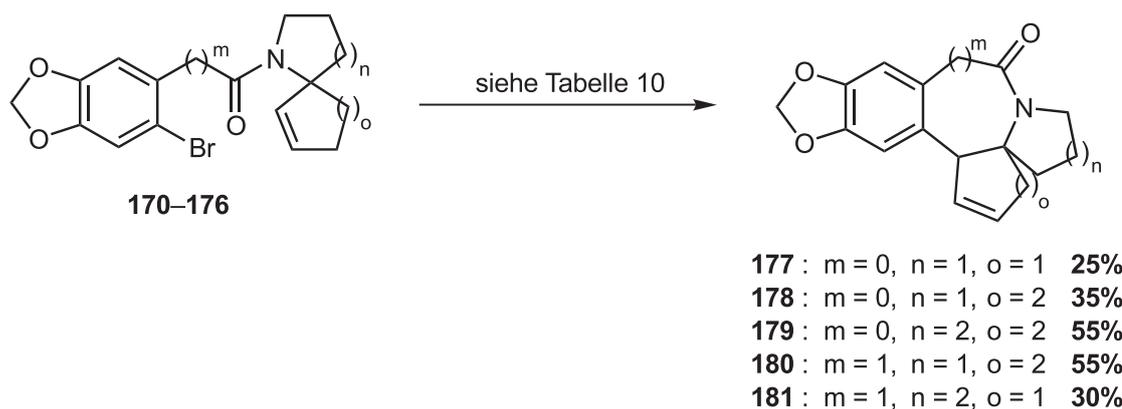
Analog zu den 6-Ring-Aza-spirocyclen **137** und **138** konnten auch die Cyclopenten-Verbindungen **150** und **151** erhalten werden. Nucleophile Substitution mit Natriumazid überführte die Tosylate **62** bzw. **107** in die Azide **152** bzw. **153**. Hydrierung mit dem Lindlar-Katalysator zu den instabilen primären Aminen **154** und **155** und nachfolgende Spirocyclisierung mit Tetrakis(triphenylphosphan)-palladium(0) lieferte die gewünschten Azaspirocyclen **150** und **151**, die als Rohprodukte in die folgende Umsetzung eingesetzt wurden.



Die beiden Carbonsäuren wurden vor jeder Acylierung frisch in die Säurechloride **168** und **169** überführt und dann mit den spirocyclischen Aminen **137**, **138**, **150** und **151** zu den Amiden **170–176** umgesetzt. Die Ausbeuten sind über drei Stufen, ausgehend vom Azid, angegeben



Die erhaltenen Amide erwiesen sich in den *Heck*-Reaktionen als wesentlich unreaktiver und zersetzlicher als die entsprechenden tertiären Amine **127–130** bzw. **141** und **142**, so daß nur die Cyclisierungsprodukte **179** und **180** in annehmbaren Ausbeuten von 55% erhalten werden konnten.



Nr.	m	n	o	Amid	eq. Kat.	eq. Base	Temp.	Zeit	Ergebnis
1	0	1	1	<b>170</b>	6 mol%	2.3	110 °C	20 h	<b>177</b> , 25%
2	0	1	2	<b>171</b>	10 mol%	6.3	135 °C	3 h	<b>178</b> , 35%
3	0	2	1	<b>172</b>	4 mol%	2.1	110 °C	20 h	Zersetzung
4	0	2	2	<b>173</b>	9 mol%	3.2	135 °C	14 h	<b>179</b> , 55%
5	1	1	1	<b>174</b>	9 mol%	2.8	120 °C	20 h	Zersetzung
6	1	1	2	<b>175</b>	6 mol%	2.8	140 °C	20 h	<b>180</b> , 55% (1.1 : 1)
7	1	1	2	<b>175</b>	7 mol%	3.1	130 °C	13 h	<b>180</b> , 49% (2 : 1)
8	1	2	1	<b>176</b>	4 mol%	2.3	110 °C	20 h	<b>181</b> , 30%

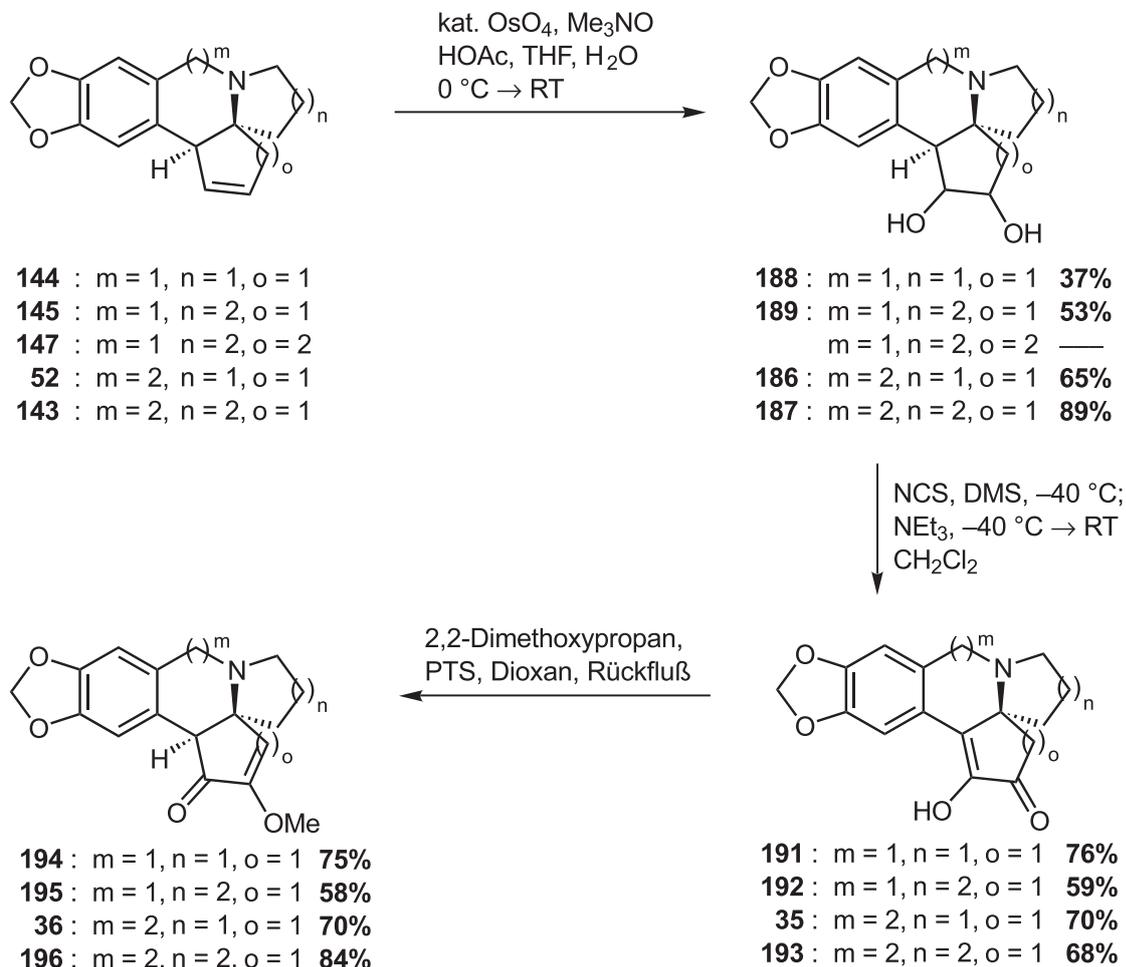
Die Umsetzungen erfolgten mit Palladacyclus **74** als Katalysator und *n*-Bu<sub>4</sub>NOAc als Base in einem DMF / CH<sub>3</sub>CN / H<sub>2</sub>O-Lösungsmittelgemisch (5 : 1 : 1).

**Tabelle 10:** Heck-Reaktion der Amide.

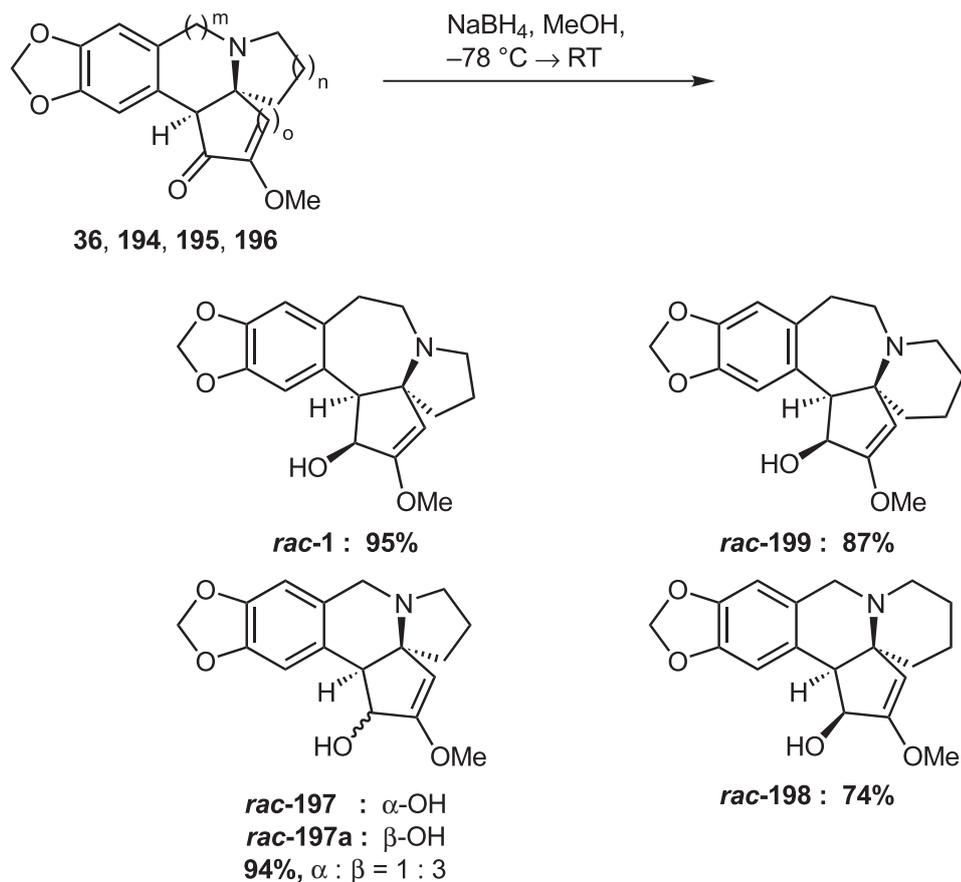
Bei Verbindung **180** ließ sich die Bildung eines Doppelbindungsisomers nachweisen, das im Verhältnis von 1.1 : 1 gebildet wurde. Die Durchführung der Heck-Reaktion bei 130 °C und kürzere Reaktionszeiten verbesserten das Verhältnis auf 2 : 1, allerdings bei etwas schlechterer Ausbeute von 49%. Die drei anderen Cyclisierungsprodukte **177**, **178** und **181** wurden nur in Ausbeuten von 25 bis 35% erhalten und zersetzten sich teilweise bei der säulenchromatographischen Aufreinigung. Bei allen anderen Umsetzungen wurde nur Zersetzung beobachtet.

Zur Überführung der dargestellten Pentacyclen in die Cephalotaxin-Analoga wurde der D-Ring in vier Schritten funktionalisiert. Zunächst wurden durch Bishydroxylierung mit katalytischen Mengen Osmiumtetroxid die 1,2-Diol-Verbindungen erhalten. Während die B-7-Ring-Verbindungen **52** und **143** in guten Ausbeuten zu den Diolen **186** und **187** umgesetzt werden konnten, ergaben die B-6-Ringe **144** und **145** schlechtere Ausbeuten und im Falle von **147** mit einem 6,6,6-BCD-Ringsystem konnte trotz breiter Variation der Reaktionsbedingungen kein Produkt erhalten werden. Die erhaltenen Diole wurden mit *N*-Chlorsuccinimid (NCS)

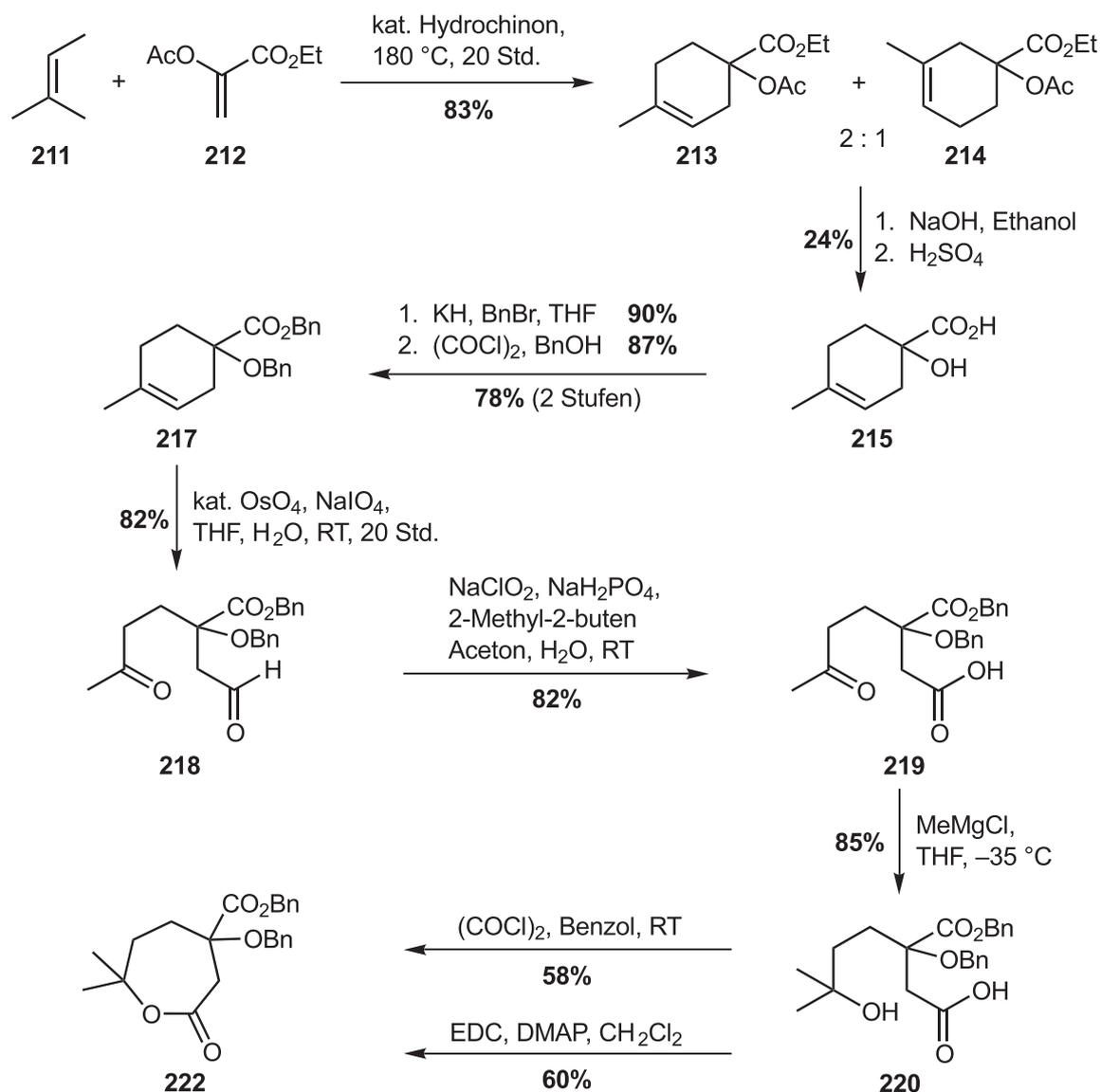
und Dimethylsulfid (DMS) zu den  $\alpha$ -Diketonen **35**, **191**, **192** und **193** oxidiert, wobei die Carbonylfunktion an 1-Position nachweislich in der tautomeren Enolform vorliegt.



Durch säurekatalysierte Umsetzung mit 2,2-Dimethoxypropan wurden regioselektiv die Methylenolether **36**, **194**, **195** und **196** erhalten. Im letzten Schritt erfolgte die Reduktion der verbliebenen Carbonylfunktion mit Natriumborhydrid zu Cephalotaxin (**1**) bzw. den Cephalotaxin-Analoga **197**, **198** und **199**. Hierbei wurde überraschenderweise für die Verbindung **197** ein Diastereomeren-Gemisch der  $\alpha$ - und  $\beta$ -Hydroxyverbindungen erhalten, während die Reduktion von **36**, **195** und **196** stereoselektiv unter Bildung der  $\beta$ -Hydroxyverbindungen **1**, **198** und **199** erfolgte.

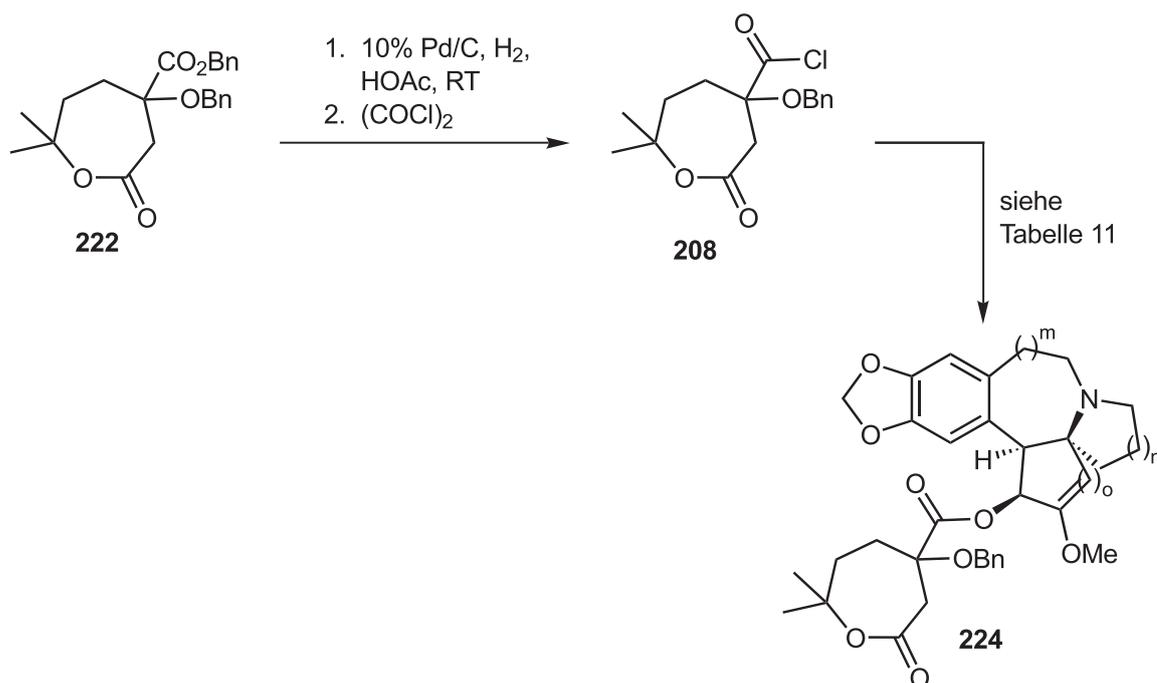


Die Harringtonin-Seitenkette wurde in Anlehnung an die Arbeiten von *T. R. Kelly* synthetisiert. Die beiden durch *Diels-Alder*-Reaktion gebildeten Regioisomere **213** und **214** konnten nach basischer Verseifung durch Umkristallisation der Natriumsalze getrennt werden und man erhielt ausschließlich Verbindung **215**. Zunächst wurde durch Benzylierung die Hydroxyfunktion in den Benzylether und anschließend die Carboxylfunktion in den Benzylester **217** überführt. Die Alkenspaltung durch Bishydroxylierung mit katalytischen Mengen Osmiumtetroxid und nachfolgende Diolsplaltung mit Natrium-*meta*-periodat lieferte den Ketoaldehyd **218**, der durch Umsetzung mit Natriumchlorit zur Carbonsäure **219** oxidiert wurde. Addition von Methylmagnesiumchlorid an die Ketofunktion lieferte die Verbindung **220**. Lactonisierung zum  $\epsilon$ -Caprolacton **222** mit Oxalylchlorid oder Verwendung des Kupplungsreagenzes EDC ergaben Ausbeuten von 58 bzw. 60%.



Die selektive Entschützung der Benzylester-Schutzgruppe gelang durch genaue Kontrolle des Reaktionsverlaufs und Beendigung der Hydrogenolyse nach Verbrauch von 1.1 Äquivalenten Wasserstoff. Das zur Isomerisierung neigende Produkt wurde mit Oxalylchlorid in das Säurechlorid **208** überführt.

Nachfolgende Umsetzung des Säurechlorids mit Cephalotaxin (**1**) bzw. den Analoga **197**, **198** und **199** lieferte nach säulenchromatographischer Aufreinigung mit Ausnahme von **199** nur die pentacyclischen Edukte zurück. Im Falle von **199** konnte im DCI-Massenspektrum und im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum das Produkt in geringem Anteil nachgewiesen werden. Allerdings mit zahlreichen Nebenprodukten verunreinigt, so daß eine weitere Umsetzung nicht sinnvoll erschien.



Nr.	Analogon	Ergebnis
1	<b>1</b>	Edukt <b>1</b>
2	<b>199</b>	geringe Produktbildung <sup>[a]</sup>
3	<b>197</b>	Edukt <b>197</b>
4	<b>198</b>	Edukt <b>198</b>

[a] Molpeak der Verbindung im DCI-Massenspektrum enthalten.

**Tabelle 11:** Versuche zur Veresterung.

Weitere Untersuchungen zur Synthese der Harringtonin-Analoga konnten im Rahmen dieser Arbeit nicht mehr durchgeführt werden.

## B. Experimenteller Teil

### 1. Allgemeine Methoden

Alle Umsetzungen wurden, soweit sinnvoll, in ausgeheizten Glasapparaturen unter einem leichtem Argon-Überdruck durchgeführt. Palladium-katalysierte Reaktionen erfolgten in mehrfach entgasten Solventien. Verwendete Lösungsmittel wurden nach den üblichen Laboratoriumsmethoden getrocknet und destilliert. Käufliche Reagenzien wurden, wenn nicht anders erwähnt, ohne weitere Reinigung eingesetzt.

#### 1.1. Verwendete Geräte

**Schmelzpunkte:** Zum Einsatz kam ein Schmelzpunktbestimmungsapparat FP61 der Firma *Mettler*. Die Werte sind nicht korrigiert.

**Infrarotspektren:** FT-IR-Spektrometer IFS 25 und Vector 22 der Firma *Bruker*. Kristalline Substanzen wurden als KBr-Preßlinge, nichtkristalline Verbindungen als Film zwischen NaCl-Platten gemessen. Zur Kalibrierung diente eine Polystyrolbande bei  $1601\text{ cm}^{-1}$ .

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

**$^1\text{H-NMR-Spektren}$ :** Die  $^1\text{H-NMR-Spektren}$  wurden mit den Modellen XL-200 (200 MHz), VXR-200 (200 MHz), UNITY 300 (300 MHz) und INOVA 500 (500 MHz) der Firma *Varian* sowie AMX-300 (300 MHz) der Firma *Bruker* aufgenommen. Die chemischen Verschiebungen sind in Einheiten der  $\delta$ -Skala angegeben. Als interner Standard wurde Tetramethylsilan ( $\delta_{\text{TMS}} = 0.00\text{ ppm}$ ) oder Chloroform ( $\delta_{\text{CHCl}_3} = 7.24\text{ ppm}$ ) verwendet. Zur Kennzeichnung der Multiplizität der Signale fanden folgende Abkürzungen Verwendung: br. (breit), s (Singulett), d (Dublett), t (Triplet), q (Quartett), quint (Quintett), dd (Dublett vom Dublett), etc., m (Multipllett), mc (symmetrisches Multipllett). Die Kopplungskonstanten sind in Hertz (Hz) angegeben. In der Regel wurden die Spektren erster Ordnung entsprechend interpretiert.

**$^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren:** Modelle XL-200 (50 MHz), VXR-200 (50 MHz), UNITY-300 (75 MHz), INOVA-500 (125 MHz) und UNITY INOVA-600 (150 MHz) der Firma *Varian* sowie AMX 300 (75 MHz) der Firma *Bruker*. Als interne Standards dienten Tetramethylsilan ( $\delta_{\text{TMS}} = 0.00$  ppm) und Deuterchloroform ( $\delta_{\text{CDCl}_3} = 77.00$  ppm). Die chemischen Verschiebungen sind  $^1\text{H}$ -breitbandentkoppelten Spektren entnommen. Die Multiplizitäten der Signale wurden in *multiplett-selection*-Experimenten (APT-Pulsfolge) bestimmt.

**Massenspektren:** Modell MAT 95 der Firma *Finnigan*. Die in Klammern gesetzten Prozentzahlen geben die Intensitäten der Peaks bezogen auf den Basispeak ( $I = 100\%$ ) an. Die Ionisierungsenergie betrug bei der elektronischen Ionisation 70 eV. DCI-Massenspektren wurden mit Ammoniak als Reaktandgas aufgenommen.

**Elementaranalysen:** Mikroanalytisches Labor des Instituts für Organische Chemie der Universität Göttingen unter der Leitung von Herrn *F. Hambloch*.

**Röntgenstrukturanalyse:** Die Sammlung der Daten wurde mit einem *Stoe-Siemens*-AED-Vierkreisdiffraktometer durchgeführt, das von einem MicroVAX-Rechner mit dem Steuerprogramm Version 6.2 (*Stoe*) gesteuert wurde. Als Strahlung diente  $\text{MoK}\alpha$ -Strahlung. Die Auswertung erfolgte mit den Programmen SHELXS-90 (Strukturauflösung) und SHELXL-93 (Verfeinerung) auf einer MicroVAX 2000.

## 1.2. Chromatographische Methoden

**Dünnschichtchromatographie (DC):** Es wurden DC-Fertigfolien Alugram SIL G/UV<sub>254</sub> der Firma *Machery, Nagel GmbH & Co. KG* (Schichtdicke 0.25 mm) verwendet. Angegeben sind die  $R_f$ -Werte (Laufhöhe relativ zur Laufmittelfront). Neben der UV-Detektion bei UV-aktiven Substanzen dienten eine 1%ige Kaliumpermanganat-Lösung ( $\text{KMnO}_4$ ), eine Vanillin-Schwefelsäure-Lösung ( $\text{Van}/\text{H}_2\text{SO}_4$ ) sowie eine 12%ige ethanolische Molybdato-Phosphorsäure-Lösung als Anfärbereagenzien. Als Abkürzungen für verwendete Lösungsmittel werden benutzt: EE (Essigsäureethylester), PE (Petrolether des Siedebereiches 35–70°C),  $\text{Et}_2\text{O}$  (Diethylether), MeOH (Methanol), MTBE (*tert.*-Butylmethylether) und  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (Dichlormethan).

**Säulenfiltration (SF) und Säulenchromatographie (SC):** Für die Arbeiten unter Normaldruck wurde Kieselgel 63–200 (Korngröße 0.063–0.200 mm) der Marke *Machery, Nagel GmbH & Co. KG*, für Arbeiten unter erhöhtem Druck (Flashchromatographie, FC) Kieselgel 32–64 (Korngröße 0.032–0.063 mm) der Marke *Machery, Nagel GmbH & Co. KG*. verwendet. Teilweise wurde dieses in desaktivierter Form eingesetzt. Dazu wurden 250 g Kieselgel mit 5 g NaHCO<sub>3</sub> vermennt, mit Methanol aufgeschlämmt und mehrere Stunden durchmischt. Das Lösungsmittel wurde danach im Vakuum bei leicht erhöhter Temperatur sorgfältig entfernt.

### 1.3. Palladium-Katalysatoren

Tetrakis(triphenylphosphan)palladium(0) wurde nach einer literaturbekannten Vorschrift dargestellt.<sup>[109]</sup> Die erhaltenen zitronengelben Kristalle wurden lichtgeschützt unter Argon-Atmosphäre bei tiefen Temperaturen (–20 °C) ohne Qualitätsverlust aufbewahrt. Die Darstellung des Palladacyclus *trans*-Di( $\mu$ -acetato)-bis[*o*-(di-*o*-tolylphosphino)-benzyl]-dipalladium[II] (**74**) erfolgte nach einer Vorschrift von *W. A. Herrmann* und *M. Beller*.<sup>[64a]</sup> Der Katalysator kann ohne Qualitätsverlust längere Zeit bei Raumtemperatur gelagert werden. Aufbewahrung unter Schutzgas-Atmosphäre ist ebenfalls nicht notwendig.

## 2. Allgemeine Arbeitsvorschriften (AAV)

### Entgasen von Lösungsmitteln:

Die Lösungsmittel für Palladium-katalysierte Reaktionen wurden wie folgt entgast. Unter Argon-Atmosphäre wird das Lösungsmittel mit flüssigem Stickstoff eingefroren und Hochvakuum ( $<1$  mbar; im Falle von flüchtigeren Solventien wurde das Hausvakuum mit  $\approx 10$  mbar verwendet) angelegt. Man läßt langsam erwärmen, bis das Lösungsmittel vollständig aufgetaut ist und friert durch erneute Kühlung mit flüssigem Stickstoff wieder ein (unter Vakuum). Dieser Vorgang wird dreimal wiederholt.

### 2.1. AAV 1: *Grignard*-Reaktion der vinylogenen Ester und Tosylierung

Zu einer auf  $-78$  °C abgekühlten Lösung des Chloralkanols in THF (ca. 1 M) werden 1.05 eq. Methylmagnesiumchlorid-Lösung in THF zugetropft. Man läßt auf Raumtemperatur erwärmen und gibt 1.1 eq. Magnesiumspäne und wenige Tropfen 1,2-Dibromethan zur Aktivierung dazu. Nach 3 Std. Erhitzen unter Rückfluß – wobei eine dunkelgefärbte *Grignard*-Lösung entsteht – kühlt man auf  $-10$  °C und tropft den vinylogenen Ester dazu. Nach 1 bis 2 Std. Rühren bei dieser Temperatur wird auf  $0$  °C erwärmt und gesättigte  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung (ca. 1/5 Volumen) zugegeben. Man versetzt mit dem doppelten Volumen Essigester (kalt) und unter Eiskühlung mit 2 N Salzsäure (einfaches Volumen). Nach Trennung der Phasen wird die wäßrige noch dreimal mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.

Aufgrund der geringen Stabilität werden die erhaltenen Alkohole sofort tosyliert. Die Cyclopentenon-Derivate werden als ca. 0.5 M Lösung in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  bei  $-10$  °C vorgelegt. Man gibt 0.05 eq. DMAP, dann 1.15 eq. Tosylchlorid sowie 1.3 eq. Triethylamin dazu und läßt die Reaktionsmischung 18 Std. bei  $-10$  °C rühren. Die weniger empfindlichen Cyclohexenon-Derivate werden als 1 M Lösung in Pyridin bei  $-10$  °C vorgelegt. Man gibt 1.1 eq. Tosylchlorid dazu und rührt die Reaktionsmischung 18 Std. bei  $-10$  °C. Anschließend wird mit Essigester verdünnt, mit gesättigter  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung, 1 M Salzsäure und gesättigter  $\text{NaCl}$ -Lösung gewaschen und über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt.

## 2.2. AAV 2: DIBAH-Reduktion und Acetylierung von Enonen

Zu einer auf  $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$  abgekühlten Lösung des Enons in Toluol (ca. 0.2 M) werden mit Hilfe einer Spritzenpumpe 1.3 eq. einer DIBAH-Lösung (in Toluol oder Hexan) innerhalb von 90 min. zugetropft. Nach DC-Kontrolle werden Celite (ca. 300 mg/mmol; gewaschen mit 2%  $\text{NEt}_3$  in EE) und vorsichtig eine 2 : 1 Mischung aus Methanol und Wasser (ca. 0.5 ml/mmol) zugegeben und die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur erwärmt. Der Rückstand wird abgesaugt, gründlich mit EE (mit 0.5%  $\text{NEt}_3$ ) nachgespült und die organischen Phasen über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels bei schwacher Erwärmung im Vakuum wird das Rohprodukt sofort weiter umgesetzt.

Der erhaltene Allylalkohol wird in trockenem Dichlormethan (0.2 M) gelöst und auf  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  abgekühlt. Zunächst werden 0.1 eq. DMAP zugegeben und schließlich 1.1 eq. Acetanhydrid und 1.3 eq. Triethylamin gleichzeitig zugetropft. Nach 1.5 bis 2 Stunden Rühren bei  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  wird mit kalter, halbgesättigter  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung versetzt. Die Reaktionsmischung wird kurz gerührt und nach der Phasentrennung dreimal mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert. Nach Trocknung über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die Cyclohexenyl-Derivate werden säulenchromatographisch gereinigt, wohingegen die Cyclopentenyl-Derivate als Rohprodukte weiter umgesetzt werden.

## 2.3. AAV 3: Alkylierung primärer Amine

Zu einer 1 M Lösung des Amins (2.5 eq.) in THF werden 1.5 eq. Tetra-*n*-butylammoniumiodid (TBAI) gegeben und die Reaktionsmischung zum Sieden erwärmt. Mit Hilfe einer Spritzenpumpe wird eine Lösung des Tosylats in THF (0.5 M) über 8 Stunden zugetropft. Anschließend wird noch 2 Std. unter Rückfluß gekocht, die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur abgekühlt und MTBE und kalte 5%ige  $\text{NaOH}$ -Lösung zugegeben. Man extrahiert dreimal mit MTBE und trocknet die organischen Extrakte über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wird das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt.

## 2.4. AAV 4: Spirocyclisierung sekundärer Amine

Zu einer Lösung des sekundären Amins in entgastem Acetonitril (0.2 M) werden 5 bis 10 mol% Tetrakis(triphenylphosphan)palladium(0) und 2.5 eq. 1,1,3,3-Tetramethylguanidin (TMG) gegeben. Die Reaktionsmischung wird erneut entgast und bei  $45\text{ }^{\circ}\text{C}$  gerührt, bis dünnschichtchromatographisch kein Edukt mehr sichtbar ist. Es wird mit MTBE verdünnt und dreimal mit kalter 1 N  $\text{HCl}$  ausgeschüttelt. Die wäßrige Phase wird mit MTBE gewaschen, mit 10%iger  $\text{NaOH}$

stark alkalisch gemacht und viermal mit MTBE extrahiert. Nach Trocknung über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  und Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wird das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt.

### 2.5. AAV 5: Intramolekulare *Heck*-Reaktion tertiärer Amine

Acetonitril, Dimethylformamid und Wasser werden separat entgast und das Edukt als 0.05 M Lösung einer 5 : 5 : 1 Mischung (DMF /  $\text{CH}_3\text{CN}$  /  $\text{H}_2\text{O}$ ) vorgelegt. Man gibt 5 mol% des Katalysators *trans*-Di( $\mu$ -acetato)bis[*o*-(di-*o*-tolylphosphanyl)benzyl]-dipalladium[II] und 2.3 eq. Tetra-*n*-butylammoniumacetat dazu und entgast die Reaktionsmischung erneut. Anschließend wird auf 110 bis 120 °C erhitzt, bis dünnschichtchromatographisch kein Edukt mehr nachweisbar ist. Zur Aufarbeitung wird mit MTBE verdünnt, einmal mit verdünnter NaOH-Lösung gewaschen und danach dreimal mit 1 N HCl extrahiert. Die salzsaure Phase wird stark alkalisch gemacht und dreimal mit MTBE extrahiert. Man trocknet über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , entfernt das Lösungsmittel im Vakuum und reinigt das Rohprodukt durch Säulenchromatographie an Kieselgel.

### 2.6. AAV 6: Azid-Reduktion und Spirocyclisierung primärer Amine

Eine Lösung des Azids in Essigester (ca. 0.07 M) wird mit 4 mol% Lindlar-Katalysator (5% Palladium auf  $\text{CaCO}_3$ , mit Blei vergiftet) versetzt und bei Raumtemperatur unter Wasserstoff-Atmosphäre bis zum vollständigen Umsatz (DC-Kontrolle; etwa 1 Stunde) gerührt. Man filtriert dann durch Celite, spült gründlich mit MTBE nach und entfernt das Lösungsmittel im Vakuum. Das zersetzliche Rohprodukt wird direkt in der Pd-katalysierten Cyclisierungsreaktion eingesetzt.

Zu einer Lösung des primärenamins in entgastem Acetonitril werden 4 mol% Tetrakis(triphenylphosphan)palladium(0) und 2.5 eq. Triethylamin gegeben. Die Reaktionsmischung wird erneut entgast und dann auf 60 bis 70 °C bis zum vollständigen Umsatz erwärmt (DC-Kontrolle,  $\approx 12$  Std.). Zur Aufarbeitung wird mit MTBE verdünnt und dreimal mit kalter 1 N HCl ausgeschüttelt. Die salzsaure Phase wird einmal mit MTBE gewaschen und dann mit 10%iger NaOH-Lösung stark alkalisch gemacht. Es wird viermal mit MTBE extrahiert, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel im schwachen Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird ohne weitere Reinigung in die nächste Reaktion eingesetzt.

### 2.7. AAV 7: Acylierung von Aza-spirocyclen

Das Säurechlorid für die Acylierung mit den spirocyclischen Aminen wird direkt vor der Reaktion frisch hergestellt. Dazu wird die entsprechende Brom-benzo[1,3]dioxol-carbonsäure in einem Überschuß Thionylchlorid (20 eq.) vorgelegt. Man gibt 4–5 Tropfen DMF dazu, rührt die Reaktionsmischung für 3 Std. bei Raumtemperatur und entfernt überschüssiges Thionylchlorid im Vakuum. Um letzte Thionylchlorid-Reste zu entfernen, wird der Rückstand in trockenem Dichlormethan aufgenommen und dieses erneut im Vakuum entfernt.

Das nach AAV 6 dargestellte spirocyclische Amin wird als Rohprodukt in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.5 M Lösung) mit 1.5 eq. Triethylamin vorgelegt und auf 0 °C abgekühlt. Mit Hilfe einer Transferkanüle wird das frisch hergestellte Säurechlorid als 0.5 M Lösung in Dichlormethan langsam zugegeben. Man rührt eine Stunde bei 0 °C und weitere 45 min. bei Raumtemperatur, verdünnt dann mit Wasser und extrahiert die wäßrige Phase dreimal mit Dichlormethan. Die vereinigten organischen Extrakte trocknet man über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , entfernt das Lösungsmittel im Vakuum und reinigt das Rohprodukt durch Säulenchromatographie.

### 2.8. AAV 8: Bishydroxylierung von Cycloalken-Verbindungen

Zu einer auf 0 °C abgekühlten Lösung der Cycloalken-Verbindung in THF (0.2 M) werden *tert.*-Butanol (0.8 M bzgl. Substrat) und Wasser (Ein Fünftel des *t*-BuOH-Volumens) gegeben. Man versetzt tropfenweise mit konz. Essigsäure (10 eq.) und gibt Trimethylamin-*N*-oxid (2.0 eq.) dazu. Es wird ca. 10 min. gerührt und tropfenweise mit 6–8 mol% Osmiumtetroxid-Lösung (ca. 0.38 ml / mmol, 4 Gew% in  $\text{H}_2\text{O}$ ) versetzt. Die Eisbadkühlung wird entfernt und die Reaktionsmischung bei Raumtemperatur bis zum vollständigem Umsatz weitergerührt (DC-Kontrolle, 4 bis 6 Std.). Zur Aufarbeitung wird mit 10.1 eq. (1.01 eq. bzgl. HOAc)  $\text{K}_2\text{CO}_3$  versetzt und anschließend 15%ige  $\text{NaHSO}_3$ -Lösung zugegeben. Die Reaktionsmischung wird 15 min. gerührt und mit  $\text{K}_2\text{CO}_3$  alkalisch gemacht. Man extrahiert viermal mit Chloroform, stellt den pH-Wert mit 0.2 N NaOH Lösung auf  $\approx 12$  ein und extrahiert weitere dreimal mit Chloroform. Alle organischen Extrakte werden über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und nach Entfernen des Lösungsmittel durch Säulenchromatographie gereinigt.

### 2.9. AAV 9: Oxidation von Diolen zu $\alpha$ -Diketonen

Eine auf 0 °C abgekühlte Lösung von *N*-Chlorsuccinimid (5 eq. bzgl. Diol) in trockenem Dichlormethan (0.5 M) wird tropfenweise mit 1.0 eq. Dimethylsulfid (5 eq. bzgl. Diol) versetzt und die gebildete Suspension 30 min. bei 0 °C gerührt. Anschließend wird auf -45 °C abgekühlt und eine Lösung des Diols in trockenem Dichlormethan (0.05 M) langsam innerhalb von 5 bis 10 min. zugetropft. Nach 1.5 bis 2 Std. Rühren bei -40 °C werden 8 eq. Triethylamin zugegeben und die Reaktionsmischung über 2 Std. auf Raumtemperatur erwärmt. Man versetzt mit ges. NaCl-Lösung und extrahiert die wäßrige Phase viermal mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Nach Trocknung über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> und Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wird das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt.

### 2.10. AAV 10: Überführung von Diketonen in Metylenolether

Zu einer 0.03 M Lösung des Diketons in Dioxan werden 3.5 eq. *para*-Toluolsulfonsäure gegeben. Man gibt das Dioxan-Volumen an 2,2-Dimethoxypropan (250 bis 300 eq.) dazu und erhitzt die Reaktionsmischung für 8 bis 12 Std. zum Sieden. Danach wird auf Raumtemperatur abgekühlt, mit gesättigter NaHCO<sub>3</sub>-Lösung versetzt und die wäßrige Phase dreimal mit Essigester extrahiert. Es wird über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Man reinigt das Rohprodukt durch Säulenchromatographie an Kieselgel.

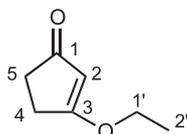
### 2.11. AAV 11: NaBH<sub>4</sub>-Reduktion von Carbonylfunktionen

Zu einer auf -78 °C abgekühlten Lösung des Ketoenolethers in Methanol (0.03 bis 0.05 M) werden portionsweise 30–40 eq. NaBH<sub>4</sub> gegeben, das Kühlbad entfernt und die Reaktionsmischung unter Rühren langsam auf Raumtemperatur erwärmt. Gegebenenfalls wird bei auftretender Erwärmung mit einem Wasserbad gekühlt. Es wird eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt und danach vorsichtig mit halbgesättigter NaCl-Lösung versetzt. Die wäßrige Phase wird viermal mit Dichlormethan extrahiert und alle organischen Extrakte über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Man entfernt das Lösungsmittel im Vakuum und reinigt das Rohprodukt durch Säulenchromatographie.

### 3. Synthese der Alkylierungsbausteine

#### 3.1. Cyclopentenylacetate

##### 3.1.1. 3-Ethoxy-2-cyclopenten-1-on<sup>[78]</sup>



Zu einer Lösung von Cyclopentan-1,3-dion<sup>[77]</sup> (**103**) (5.1 g, 51 mmol) in Benzol (120 ml) wurde trockenes Ethanol (13.0 ml, 223 mmol, 4 eq.) und *para*-Toluolsulfonsäure (500 mg, 2.94 mmol, 0.05 eq.) gegeben. Die Reaktionsmischung wurde am Wasserabscheider erhitzt, bis kein Wasser mehr aus der Reaktion austrat (3 bis 4 Std.). Nach dem Abkühlen wurde mit dem gleichen Volumen ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung geschüttelt und die wäßrige Phase dreimal mit MTBE extrahiert. Man trocknete über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> und entfernte das Lösungsmittel im Vakuum. Nach der Destillation wurden 5.7 g (56 mmol, 89%) des vinylogenen Esters erhalten.

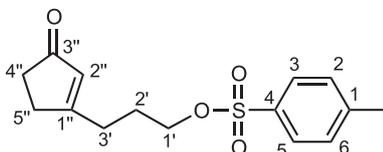
Sdp. = 80 °C (3 mbar).

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.42 (t, *J* = 7.1 Hz, 3 H, 2'-H), 2.38–2.52 (m, 2 H, 4-H), 2.55–2.70 (m, 2 H, 5-H), 4.07 (q, *J* = 7.1 Hz, 2 H, 1'-H), 5.30 (s, 1 H, 2-H).

<sup>13</sup>C-NMR (50.3 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 14.02 (C-2'; CH<sub>3</sub>), 28.42 (C-4), 33.82 (C-5), 67.57 (C-1'; OCH<sub>2</sub>), 104.51 (C-2), 190.05 (C-3), 205.93 (C-1; C=O).

C<sub>7</sub>H<sub>10</sub>O<sub>2</sub> (126.155).

##### 3.1.2. 4-Toluolsulfonsäure-3-(3-oxocyclopent-1-enyl)-propylester (**62**)



Entsprechend AAV 1 wurde 3-Chlorpropanol (**61**) (9.68 g, 102 mmol, 1.5 eq. bzgl. des vin. Esters) mit Methylmagnesiumchlorid-Lösung (28 ml, 3.8 M in THF, 106 mmol, 1.04 eq.) und Magnesium (2.73 g, 112 mmol, 1.1 eq.) umgesetzt. Nach der Reaktion mit 3-Ethoxy-2-cyclopentenon (**60**) (8.52 g, 67.5 mmol) wurde das erhaltene Rohprodukt mit Tosylchlorid (14.1 g, 74.1 mmol, 1.1 eq.), NEt<sub>3</sub> (8.89 g, 87.9 mmol, 1.3 eq.) und DMAP (424 mg, 3.47 mmol, 0.05 eq.) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 ml) tosyliert. Nach zweifacher säulenchromatographischer Reinigung (2 × 400 g

Kieselgel, PE : EE = 1 : 2) erhielt man 13.2 g (44.8 mmol, 66%) eines gelbliches Feststoffes.

$R_f = 0.37$  (PE : EE = 1 : 2); Van /  $H_2SO_4$ .

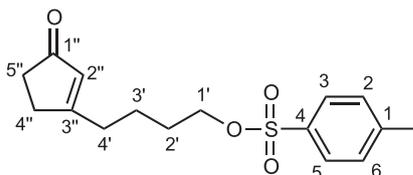
$^1H$ -NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta = 1.90$ – $2.03$  (m, 2 H, 2'-H),  $2.34$ – $2.58$  (m, 6 H, 3'-H, 4''-H, 5''-H),  $2.46$  (s, 3 H, Ar- $CH_3$ ),  $4.08$  (t,  $J = 6.1$  Hz, 2 H, 1'-H; O $CH_2$ ),  $5.85$  (s, 1 H, 2''-H),  $7.36$  (d,  $J = 8.3$  Hz, 2 H, 2-H, 6-H),  $7.79$  (d,  $J = 8.3$  Hz, 2 H, 3-H, 5-H).

$^{13}C$ -NMR (50.3 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta = 21.66$  (Ar- $CH_3$ ),  $26.34$  (C-2'),  $29.31$  (C-3'),  $31.51$  (C-5''),  $35.22$  (C-4''),  $69.28$  (C-1'),  $127.83$  ( $2 \times$  C, C-3, C-5),  $129.68$  (C-2''),  $129.92$  ( $2 \times$  C, C-2, C-6),  $132.73$  (C-4),  $145.05$  (C-1),  $180.38$  (C-1''),  $209.49$  (C-3'').

IR (KBr):  $\tilde{\nu} = 1701$   $cm^{-1}$  (C=O),  $1614$  (C=C),  $1595$ ,  $1357$  ( $SO_2$ ),  $1187$  ( $SO_2$ ),  $977$ .

$C_{15}H_{18}O_4S$  (294.371).

### 3.1.3. 4-Toluolsulfonsäure-4-(3-oxocyclopent-1-enyl)-butylester (107)



Entsprechend AAV 1 wurde 4-Chlorbutanol (**104**) (10.6 g, 97.6 mmol, 2.0 eq. bzgl. des vin. Esters) mit  $MeMgCl$  (28 ml, 3.5 M in THF, 98 mmol, 1.0 eq.) und Magnesium (2.62 g, 108 mmol, 1.1 eq.) umgesetzt. Nach der *Grignard*-Reaktion mit 3-Ethoxy-2-cyclopentenon (**60**) (6.19 g, 49.1 mmol) wurde das erhaltene Rohprodukt in  $CH_2Cl_2$  (100 ml) mit Tosylchlorid (10.3 g, 54.0 mmol, 1.1 eq.),  $NEt_3$  (6.55 g, 64.7 mmol, 1.3 eq.) und DMAP (312 mg, 2.55 mmol, 0.05 eq.) umgesetzt. Nach Säulenchromatographie an Kieselgel (800 g Kieselgel, PE : EE = 2 : 3) erhielt man 12.2 g (39.7 mmol, 81%) eines leicht orangenen Feststoffes.

$R_f = 0.39$  (PE : EE = 1 : 2).

$^1H$ -NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta = 1.54$ – $1.78$  (m, 4 H, 2'-H, 3'-H),  $2.33$ – $2.40$  (m, 4 H, 4'-H, 5''-H),  $2.46$  (s, 3 H, Ar- $CH_3$ ),  $2.55$  (mc, 2 H, 4''-H),  $4.06$  (t,  $J = 6.0$  Hz, 2 H, 1'-H),  $5.88$  (s, 1 H, 2''-H),  $7.36$  (d,  $J = 8.0$  Hz, 2 H, 2-H, 6-H),  $7.79$  (d,  $J = 8.0$  Hz, 2 H, 3-H, 5-H).

$^{13}C$ -NMR (50.3 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta = 21.52$  (Ar- $CH_3$ ),  $22.84$  (C-3'),  $28.29$  (C-2'),  $31.29$  (C-5''),  $32.50$  (C-4'),  $35.11$  (C-4''),  $69.79$  (C-1'),  $127.66$  ( $2 \times$  C, C-3, C-5),  $129.43$  (C-2''),  $129.75$  ( $2 \times$  C, C-2, C-6),  $132.73$  (C-4),  $144.77$  (C-1),  $181.62$  (C-1''),  $209.66$  (C-3'').

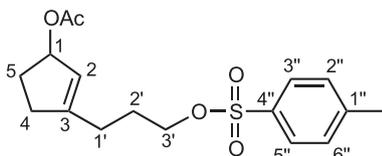
IR (KBr):  $\tilde{\nu} = 2961$   $cm^{-1}$  (=C-H),  $2930$  (C-H),  $1709$  (C=O),  $1617$  (C=C),  $1597$ ,  $1356$

(SO<sub>2</sub>), 1173 (SO<sub>2</sub>).

MS (DCI): m/z (%) = 634 (90) [2M+NH<sub>3</sub>]<sup>+</sup>, 326 (100) [M+NH<sub>3</sub>]<sup>+</sup>, 309 (4) [M+H]<sup>+</sup>.

C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>O<sub>4</sub>S (308.398).

### 3.1.4. Essigsäure-3-[3-(toluol-4-sulfonyloxy)-propyl]-cyclopent-2-enylester (108)



Nach der AAV 2 wurde das Cyclopentenon **62** (8.90 g, 30.2 mmol) mit einer 1.8 M DIBAH-Lösung in Toluol (20.5 ml, 36.9 mmol, 1.2 eq.) reduziert. Der erhaltene Allylkohol wurde mit DMAP (367 mg, 3.00 mmol, 0.1 eq.), Acetanhydrid (3.27 g, 32.0 mmol, 1.1 eq.) und NEt<sub>3</sub> (3.65 g, 36.1 mmol, 1.2 eq.) acetyliert. Das Rohprodukt wurde direkt in die folgende Umsetzung eingesetzt.

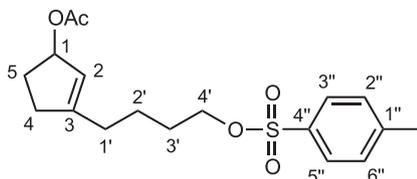
R<sub>f</sub> = 0.59 (PE : EE = 1 : 2).

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.72–1.90 (m, 2 H, 2'-H), 1.98 (s, 3 H, C(O)CH<sub>3</sub>), 2.08–2.46 (m, 6 H, 1'-H, 4-H, 5-H), 2.43 (s, 3 H, Ar-CH<sub>3</sub>), 4.01 (t, *J* = 6.4 Hz, 2 H, 3'-H), 5.36 (br. s, 1 H, 2-H), 5.52–5.62 (br. s, 1 H, 1-H), 7.32 (d, *J* = 8.1 Hz, 2 H, 2''-H, 6''-H), 7.76 (d, *J* = 8.1 Hz, 2 H, 3''-H, 5''-H).

<sup>13</sup>C-NMR (50.3 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 21.23 (C(O)CH<sub>3</sub>), 21.47 (Ar-CH<sub>3</sub>), 26.51, 26.84, 30.13 (C-1', C-2', C-5), 33.41 (C-4), 69.72 (C-3', OCH<sub>2</sub>), 80.52 (C-1), 123.04 (C-2), 127.78 (2 × C, C-3'', C-5''), 129.68 (2 × C, C-2'', C-6''), 132.81 (C-4''), 144.70 (C-1''), 150.38 (C-3), 171.11 (C(O)CH<sub>3</sub>).

C<sub>17</sub>H<sub>22</sub>O<sub>5</sub>S (338.424).

### 3.1.5. Essigsäure-3-[4-(toluol-4-sulfonyloxy)-butyl]-cyclopent-2-enylester (109)



Das Cyclopentenon **107** (5.21 g, 16.9 mmol) wurde mit einer 1.0 M DIBAH-Lösung in Toluol (21 ml, 21 mmol, 1.2 eq.) gemäß AAV 2 zum Allylkohol reduziert. Dieser wurde mit DMAP (203 mg, 1.65 mmol, 0.1 eq.), Acetanhydrid (1.93 g, 18.9 mmol, 1.1 eq.) und NEt<sub>3</sub> (2.25 g, 22.2 mmol, 1.3 eq.) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (55 ml) acetyliert. Nach Säulenchromatographie (260 g Alox N, PE : MTBE = 1 : 1) wurden

4.97 g (14.1 mmol, 84%) des Allylacetats **109** erhalten. Üblicherweise wurde die Verbindung ohne Reinigung als Rohprodukt in die folgende Umsetzung eingesetzt.

$R_f = 0.45$  (PE : MTBE = 1 : 1);  $0.65$  (PE : EE = 1 : 2).

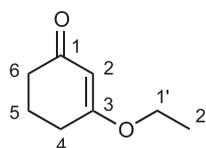
$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta = 1.03\text{--}1.27$  (m, 4 H, 2'-H, 3'-H),  $1.56\text{--}1.67$  (m, 2 H, 1'-H),  $1.72$  (s, 3 H,  $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ ),  $1.68\text{--}1.84$  (m, 2 H, 5-H),  $1.86$  (s, 3 H, Ar- $\text{CH}_3$ ),  $1.99\text{--}2.16$  (m, 2 H, 4-H),  $3.77$  (t,  $J = 6.4$  Hz, 2 H, 1'-H),  $5.42$  (br. s, 1 H, 2-H),  $5.70\text{--}5.73$  (m, 1 H, 1-H),  $6.73$  (d,  $J = 8.1$  Hz, 2 H, 2''-H, 6''-H),  $7.65$  (d,  $J = 8.1$  Hz, 2 H, 3''-H, 5''-H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (50.3 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta = 20.92$  ( $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ ),  $21.11$  (Ar- $\text{CH}_3$ ),  $23.28$  (C-2'),  $28.65$  (C-3'),  $30.41$  (C-5),  $30.54$  (C-1'),  $33.39$  (C-4),  $69.99$  (C-4'),  $80.76$  (C-1),  $123.53$  (C-2),  $128.10$  ( $2 \times$  C, C-3'', C-5''),  $129.81$  ( $2 \times$  C, C-2'', C-6''),  $134.39$  (C-4''),  $144.26$  (C-1''),  $151.11$  (C-3),  $170.18$  ( $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ ).

$\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{O}_5\text{S}$  (352.451).

## 3.2. Cyclohexenylacetate

### 3.2.1. 3-Ethoxy-2-cyclohexen-1-on (111)



Eine Mischung aus Cyclohexan-1,3-dion (**110**) (49.5 g, 428 mmol), trockenem Ethanol (120 ml, 2.01 mol, 4.5 eq.) und *para*-Toluolsulfonsäure (4.91 g, 25.8 mmol, 0.06 eq.) in Toluol (500 ml) wurde am Wasserabscheider erhitzt, bis kein Wasser mehr aus der Reaktion austrat (5 bis 6 Std.). Man schüttelte mit 300 ml ges.  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung und extrahierte die wäßrige Phase zweimal mit  $\text{Et}_2\text{O}$ . Es wurde über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach der Destillation erhielt man 50.6 g (361 mmol, 84%) des vinylogenen Esters.

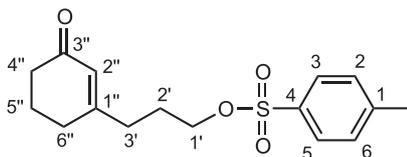
**Sdp.** =  $70\text{--}71$  °C (1.4 mbar).

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.37$  (t,  $J = 7.0$  Hz, 3 H, 2'-H;  $\text{CH}_3$ ),  $1.98$  (quint,  $J = 6.4$  Hz, 2 H, 5-H),  $2.35$  (t,  $J = 6.4$  Hz, 2 H, 4-H),  $2.41$  (t,  $J = 6.4$  Hz, 2 H, 6-H),  $3.91$  (q,  $J = 7.0$  Hz, 2 H, 1'-H;  $\text{OCH}_2$ ),  $5.36$  (s, 1 H, 2-H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (50.3 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 14.14$  (C-2';  $\text{CH}_3$ ),  $21.26$  (C-5),  $29.10$  (C-4),  $36.76$  (C-6),  $64.18$  (C-1';  $\text{OCH}_2$ ),  $102.70$  (C-2),  $177.97$  (C-3),  $199.89$  (C-1;  $\text{C}=\text{O}$ ).

$\text{C}_8\text{H}_{12}\text{O}_2$  (140.180).

### 3.2.2. 4-Toluolsulfonsäure-3-(3-oxocyclohex-1-enyl)-propylester (112)



Gemäß der AAV 1 wurde 3-Chlorpropanol (**61**) (10.2 g, 108 mmol, 1.5 eq. bzgl. des vin. Esters) mit Methylmagnesiumchlorid-Lösung (39 ml, 3 M in THF, 98 mmol, 1.0 eq.) und Magnesium (2.89 g, 119 mmol, 1.1 eq.) umgesetzt. Nach der *Grignard*-Reaktion mit 3-Ethoxy-2-cyclohexenon (**111**) (10.1 g, 72.3 mmol) wurde das Rohprodukt in Pyridin (80 ml) mit Tosylchlorid (14.5 g, 76.0 mmol, 1.05 eq.) umgesetzt. Nach Säulenchromatographie (650 g Kieselgel, PE : EE = 1 : 2) erhielt man 14.9 g (48.4 mmol, 67%) eines farblosen Öls.

$R_f = 0.52$  (PE : EE = 1 : 2).

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.80\text{--}2.02$  (m, 4 H, 2'-H, 5''-H), 2.20–2.37 (m, 6 H, 3'-H, 4''-H, 6''-H), 2.46 (s, 3 H, Ar- $\text{CH}_3$ ), 4.04 (t,  $J = 6.2$  Hz, 2 H, 1'-H), 5.75 (br. s, 1 H, 2''-H), 7.36 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2 H, 2-H, 6-H), 7.78 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2 H, 3-H, 5-H).

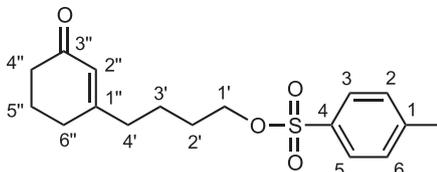
$^{13}\text{C-NMR}$  (50.3 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 21.64$  (Ar- $\text{CH}_3$ ), 22.55 (C-5''), 26.06 (C-2'), 29.58 (C-6''), 33.62 (C-3'), 37.24 (C-4''), 69.42 (C-1'), 125.90 (C-2''), 127.85 (2  $\times$  C, C-3, C-5), 129.95 (2  $\times$  C, C-2, C-6), 132.74 (C-4), 145.04 (C-1), 164.11 (C-1''), 199.48 (C-3'').

**IR** (Film):  $\tilde{\nu} = 2950$   $\text{cm}^{-1}$ , 1668 (C=O), 1626 (C=C), 1359 ( $\text{SO}_2$ ), 1176 ( $\text{SO}_2$ ).

**MS** (70 eV, EI):  $m/z$  (%) = 308 (58) [ $\text{M}$ ] $^+$ , 136 (100), 108 (98).

$\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{O}_4\text{S}$  (308.394).

### 3.2.3. 4-Toluolsulfonsäure-4-(3-oxocyclohex-1-enyl)-butylester (113)



Gemäß der AAV 1 wurde 4-Chlorbutanol (**104**) (13.6 g, 126 mmol, 1.5 eq. bzgl. des vin. Esters) mit Methylmagnesiumchlorid-Lösung (43 ml, 3 M in THF, 129 mmol, 1.03 eq.) und Magnesium (3.36 g, 138 mmol, 1.1 eq.) umgesetzt. Nach der *Grignard*-Reaktion mit 3-Ethoxy-2-cyclohexenon (**111**) (11.75 g, 83.82 mmol) wurde das Rohprodukt in Pyridin (85 ml) mit Tosylchlorid (17.2 g, 90.2 mmol, 1.08 eq.) tosyliert. Nach Säulenchromatographie an Kieselgel (600 g Kieselgel, PE : EE = 1 : 2) erhielt man 21.2 g (65.7 mmol, 78%) eines farblosen Öls.

$R_f = 0.34$  (PE : MTBE = 1 : 3).

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.48\text{--}1.75$  (m, 4 H, 3'-H, 5''-H), 1.92–2.03 (m, 2 H, 2'-H), 2.18 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2 H, 4'-H), 2.24 (t,  $J = 6.0$  Hz, 2 H, 6''-H), 2.35 (dd,  $J = 7.3$ , 6.3 Hz, 2 H, 4''-H), 2.46 (s, 3 H, Ar- $\text{CH}_3$ ), 4.04 (t,  $J = 6.0$  Hz, 2 H, 1'-H), 5.79 (br. s, 1 H, 2''-H). 7.36 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2 H, 2-H, 6-H), 7.79 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2 H, 3-H, 5-H).

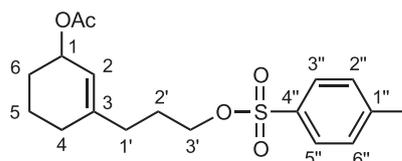
$^{13}\text{C-NMR}$  (50.3 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 21.51$  (Ar- $\text{CH}_3$ ), 22.51, 22.60 (C-3', C-5''), 28.19 (C-2'), 29.36 (C-6''), 36.98, 37.17 (C-4', C-4''), 69.86 (C-1'), 125.71 (C-2''), 127.71 (2  $\times$  C, C-3, C-5), 129.78 (2  $\times$  C, C-2, C-6), 132.78 (C-4), 144.78 (C-1), 165.18 (C-1''), 199.58 (C-3'').

**IR** (Film):  $\tilde{\nu} = 2946$   $\text{cm}^{-1}$ , 1667 (C=O), 1428, 1358 ( $\text{SO}_2$ ), 1176 ( $\text{SO}_2$ ), 1097.

**MS** (DCI):  $m/z$  (%) = 663 (100)  $[\text{2M}+\text{NH}_3]^+$ , 340 (88)  $[\text{M}+\text{NH}_3]^+$ .

$\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{O}_4\text{S}$  (322.420).

### 3.2.4. Essigsäure-3-[3-(toluol-4-sulfonyloxy)-propyl]-cyclohex-2-enylester (114)



Nach der AAV 2 wurde das Cyclohexenon **112** (12.4 g, 40.2 mmol) mit einer 1.5 M DIBAH-Lösung in Toluol (33 ml, 49.5 mmol, 1.2 eq.) reduziert. Der erhaltene Allylalkohol wurde mit DMAP (512 mg, 4.19 mmol, 0.1 eq.), Acetanhydrid (4.48 g, 43.9 mmol, 1.1 eq.) und  $\text{NEt}_3$  (5.05 g, 6.94 ml, 49.9 mmol, 1.24 eq.) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (150 ml) acetyliert. Nach Säulenchromatographie an Kieselgel (370 g, PE : EE = 3 : 1) wurden 12.2 g (34.7 mmol, 86%) des Allylacetats erhalten.

$R_f = 0.34$  (PE : EE = 3 : 1).

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.52\text{--}2.09$  (m, 10 H, 1'-H, 2'-H, 4-H, 5-H, 6-H), 2.04 (s, 3 H, C(O) $\text{CH}_3$ ), 2.46 (s, 3 H, Ar- $\text{CH}_3$ ), 4.01 (mc, 2 H, 3'-H), 5.19 (br. d,  $J = 3.4$  Hz, 1 H, 1-H), 5.38 (mc, 1 H, 2-H), 7.35 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2 H, 2''-H, 6''-H), 7.79 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2 H, 3''-H, 5''-H).

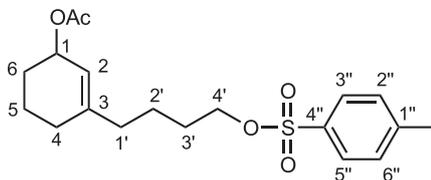
$^{13}\text{C-NMR}$  (50.3 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 19.01$  (C-5), 21.44 (C(O) $\text{CH}_3$ ), 21.63 (Ar- $\text{CH}_3$ ), 26.55 (C-2'), 28.07, 28.22 (C-4, C-6), 33.16 (C-1'), 68.45 (C-1), 69.95 (C-3'), 120.52 (C-2), 127.88 (2  $\times$  C, C-3'', C-5''), 129.85 (2  $\times$  C, C-2'', C-6''), 133.06 (C-4''), 142.68 (C-3), 144.78 (C-1''), 170.80 (C(O) $\text{CH}_3$ ).

**IR** (Film):  $\tilde{\nu} = 2939$   $\text{cm}^{-1}$ , 1728 (C=O), 1362 ( $\text{SO}_2$ ), 1244, 1098, 1018.

**MS** (DCI):  $m/z$  (%) = 722 (4)  $[\text{2M}+\text{NH}_3]^+$ , 370 (72)  $[\text{M}+\text{NH}_3]^+$ , 310 (100).

$C_{18}H_{24}O_5S$  (352.445).

### 3.2.5. Essigsäure-3-[4-(toluol-4-sulfonyloxy)-butyl]-cyclohex-2-enylester (115)



Das Cyclohexenon **113** (19.8 g, 61.4 mmol) wurde mit einer 1.5 M DIBAH-Lösung in Toluol (49 ml, 49.5 mmol, 1.2 eq.) gemäß AAV 2 zum Allylalkohol reduziert. Dieser wurde mit DMAP (720 mg, 6.30 mmol, 0.1 eq.), Acetanhydrid (6.62 g, 64.8 mmol, 1.1 eq.) und  $NEt_3$  (7.78 g, 10.7 ml, 76.9 mmol, 1.25 eq.) in  $CH_2Cl_2$  (200 ml) acetyliert. Nach Säulenchromatographie an Kieselgel (430 g, PE : EE = 3 : 1) wurden 18.2 g (49.7 mmol, 81%) des Allylacetats erhalten.

$R_f = 0.38$  (PE : EE = 3 : 1).

$^1H$ -NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta = 1.37$ – $1.50$  (m, 2 H, 2'-H),  $1.55$ – $1.99$  (m, 10 H, 1'-H, 3'-H, 4-H, 5-H, 6-H).  $2.04$  (s, 3 H,  $C(O)CH_3$ ),  $2.45$  (s, 3 H, Ar- $CH_3$ ),  $4.02$  (t,  $J = 6.2$  Hz, 2 H, 4'-H),  $5.19$ – $5.27$  (m, 1 H, 1-H),  $5.37$ – $5.42$  (m, 1 H, 2-H),  $7.35$  (d,  $J = 8.3$  Hz, 2 H, 2''-H, 6''-H),  $7.79$  (d,  $J = 8.3$  Hz, 3''-H, 5''-H).

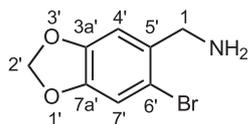
$^{13}C$ -NMR (50.3 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta = 19.09$  (C-5),  $21.47$  ( $C(O)CH_3$ ),  $21.63$  (Ar- $CH_3$ ),  $23.09$  (C-2'),  $28.18$ ,  $28.41$  (C-3', C-4, C-6),  $36.79$  (C-1'),  $68.68$  (C-1),  $70.37$  (C-4'),  $120.09$  (C-2),  $127.88$  ( $2 \times C$ , C-3'', C-5''),  $129.83$  ( $2 \times C$ , C-2'', C-6''),  $133.83$  (C-4''),  $143.70$  (C-3),  $144.72$  (C-1''),  $170.86$  (C=O).

IR (KBr):  $\tilde{\nu} = 2939$   $cm^{-1}$ , 2866, 1731 (C=O), 1366 ( $SO_2$ ), 1245, 1177 ( $SO_2$ ), 1021.

$C_{19}H_{26}O_5S$  (366.478).

## 3.3. Synthese der Arylbromide

### 3.3.1. C-(6-Brom-benzo[1,3]dioxol-5-yl)-methyamin (119)



Frisch destilliertes Piperonylamin wurde in trockenem Diethylether (ca. 0.3 M) gelöst und mit etherischer HCl-Lösung in das Hydrochlorid überführt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und man erhielt das Hydrochlorid **118** des Amins in quantitativer Ausbeute als weißen Feststoff, der sich bei  $-20$  °C lagern ließ. Das

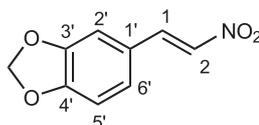
Hydrochlorid **118** (1.89 g, 10.1 mmol) wurde in Eisessig (20 ml) vorgelegt und die Suspension für 10 min. gerührt. Nach tropfenweiser Zugabe von Brom (0.95 ml, 3.0 g, 19 mmol, 1.88 eq.) wurde die Reaktionsmischung 3 Std. bei Raumtemperatur gerührt – Suspension färbte sich orange und schließlich lag eine klare rote Lösung vor. Dann wurde mit 20%iger Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>-Lösung bis zur Entfärbung versetzt und unter Eiskühlung mit 20%iger Natronlauge stark alkalisch gemacht. Es wurde viermal mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (40 ml) extrahiert und nach Trocknung über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Man erhielt 2.26 g (9.82 mmol, 98%) des gewünschten Produktes, das nicht weiter aufgereinigt werden mußte.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>): δ = 0.92 (s, 2 H, NH<sub>2</sub>), 3.66 (s, 2 H, 1-H), 5.31 (s, 2 H, OCH<sub>2</sub>O), 6.89 (s, 1 H, Ar-H), 6.99 (s, 1 H, Ar-H).

<sup>13</sup>C-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 46.80 (C-1), 101.6 (OCH<sub>2</sub>O), 109.0, 112.8 (C-4, C-7), 113.5 (C-6), 135.5 (C-5), 147.1, 147.4 (C-3a, C-7a).

C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>BrNO<sub>2</sub> (230.06).

### 3.3.2. (*E*)-3,4-Methylenedioxy-β-nitrostyren (**117**)



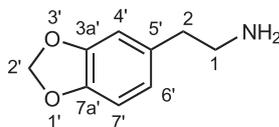
Eine Mischung von Piperonal (**116**) (40.1 g, 268 mmol), Nitromethan (72 ml, 82 g, 0.13 mol, 5.0 eq.) und Ammoniumacetat (35.6 g, 462 mmol, 1.7 eq.) in Essigsäure (konz., 220 ml) wurde 3 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen ließ man drei Tage zur Kristallisation im Dunkeln stehen, saugte die gebildeten Kristalle ab und kristallisierte aus Eisessig um. Es wurden 41.8 g (216 mmol, 81%) des Nitrostyrols als gelbe Kristalle erhalten.

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 6.01 (OCH<sub>2</sub>O), 6.87 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H, 2'-H), 7.00 (d, *J* = 1.7 Hz, 1 H, 5'-H), 7.08 (dd, *J* = 8.0, 1.7 Hz, 1 H, 6'-H), 7.47 (d, *J* = 13.5 Hz, 1 H, 1-H), 7.93 (d, *J* = 13.5 Hz, 1 H, 2-H).

<sup>13</sup>C-NMR (50.3 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 102.07 (OCH<sub>2</sub>O), 106.99 (C-2'), 109.08 (C-5'), 124.19 (C-1'), 126.64 (C-6'), 135.39 (C-1), 139.10 (C-2), 148.78 (C-4'), 151.38 (C-3').

C<sub>9</sub>H<sub>7</sub>NO<sub>4</sub> (193.158).

### 3.3.3. 2-(Benzo[1,3]dioxol-5-yl)-ethylamin (38)



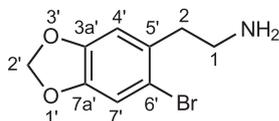
In trockenem Diethylether (600 ml) wurden 35.0 g Lithiumalanat (947 mmol, 4.4 eq.) suspendiert – 2L Dreihalskolben, KPG-Rührer, Tropftrichter. Eine Lösung des Nitrostyrens **117** (41.3 g, 214 mmol) in THF (650 ml) – schlecht löslich; aber trotzdem nicht Erwärmen – wurde langsam zugetropft, so daß das Reaktionsgemisch schwach refluxierte (!Achtung: Wasserstoffentwicklung). Das nicht gelöste Nitrostyren wurde in weiteren 250 ml THF gelöst und ebenfalls zugegeben. Nach erfolgter Zugabe wurde 12 Std. unter leichtem Rückfluß gekocht, auf 0 °C abgekühlt und vorsichtig mit ges. Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>-Lösung (250 ml) versetzt. Man saugte ab, spülte mehrfach mit Et<sub>2</sub>O und rührte den Rückstand für 2 Std. in Ether. Nach erneutem Absaugen wurden alle vereinigten organischen Phasen (auf 700 ml eingengt) mit ges. NaCl-Lösung gewaschen und über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand durch Destillation (85–86 °C bei 0.55 mbar) gereinigt. Man erhielt 30.4 g (184 mmol, 86%) eines farblosen Öls. Das frisch destillierte Homopiperonylamin **38** wurde wie unter 3.3.1 beschrieben in das Hydrochlorid **120** überführt.

**Sdp.** = 85–86 °C (0.55 mbar).

**<sup>1</sup>H-NMR** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.17 (br. s, 2 H, NH<sub>2</sub>), 2.66 (t, *J* = 6.7 Hz, 2 H, 1-H<sub>2</sub>), 2.91 (t, *J* = 6.7 Hz, 2 H, 2-H), 5.92 (s, 2 H, OCH<sub>2</sub>O), 6.58–6.82 (m, 3 H, 4'-H<sub>1</sub>, 6'-H<sub>1</sub>, 7'-H<sub>1</sub>).

**C<sub>9</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>2</sub>** (165.192).

### 3.3.4. 2-(6-Brom-benzo[1,3]dioxol-5-yl)-ethylamin (66)



11.9 g (58.8 mmol) des Hydrochlorids **120** wurden in 170 ml Eisessig vorgelegt und die Suspension für 10 min. gerührt. Man tropfte 17.7 g (5.7 ml, 111 mmol, 1.88 eq.) Brom zu und rührte 3 Std. bei Raumtemperatur – Suspension färbte sich orange und schließlich lag eine klare rote Lösung vor. Es wurde mit 20%iger Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>-Lösung bis zur Entfärbung versetzt, unter Eiskühlung mit 20%iger Natronlauge stark alkalisch gemacht und viermal mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert. Nach Trocknung über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und man erhielt 14.2 g (58.2 mmol, 98%) des

gewünschten Produktes, das nicht weiter aufgereinigt werden mußte.

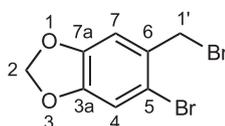
**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.31 (br. s, 2 H, NH<sub>2</sub>), 2.76–2.97 (m, 4 H, 1-H, 2-H), 5.95 (s, 2 H, OCH<sub>2</sub>O), 6.72 (s, 1 H, Ar-H), 7.00 (s, 1 H, Ar-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (50.3 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 40.09 (C-2), 42.28 (C-1), 101.60 (OCH<sub>2</sub>O), 110.32 (C-4), 112.79 (C-7), 114.59 (C-6), 132.05 (C-5), 146.86 (C-3a), 147.31 (C-7a).

**MS** (70 eV, EI): m/z (%) = 243/245 (2) [M]<sup>+</sup>, 214/216 (51/47), 164 (100) [M-Br]<sup>+</sup>.

**C<sub>9</sub>H<sub>10</sub>BrNO<sub>2</sub>** (244.085).

### 3.3.5. 5-Brom-6-brommethyl-benzo[1,3]dioxol (122)



Piperonylalkohol (**121**) (9.97 g, 65.5 mmol) wurde in Dichlormethan (100 ml) gelöst und bei Raumtemperatur tropfenweise Brom (4.1 ml, 12.8 g, 79.8 mmol, 1.22 eq.) zugegeben. Nach 45 min. wurde mit ges. Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>-Lösung versetzt, bis keine Farbänderung mehr eintrat. Die wäßrige Phase wurde dreimal mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt mußte nicht weiter aufgereinigt werden und wurde direkt weiter eingesetzt. Man erhielt 18.6 g (63.3 mmol, 97%) eines weißen Feststoffes.

**Smp.** = 92–93 °C.

**R<sub>f</sub>** = 0.66 (PE : MTBE = 1 : 1).

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 4.56 (s, 2 H, 1'-H), 5.99 (s, 2 H, OCH<sub>2</sub>O), 6.91 (s, 1 H, 7-H), 7.01 (s, 1 H, 4-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (50.3 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 34.14 (C-1'), 102.09 (OCH<sub>2</sub>O), 110.49 (C-7), 113.11 (C-4), 115.62 (C-5), 129.92 (C-6), 147.59 (C-7a), 148.76 (C-3a).

**IR** (Film):  $\tilde{\nu}$  = 1485 cm<sup>-1</sup>, 1252, 1037, 931, 867.

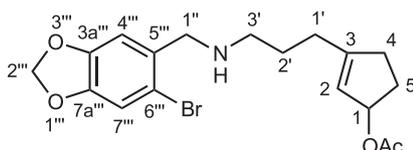
**MS** (70 eV, EI): m/z (%) = 294 (19) [M]<sup>+</sup>, 215/213 (100/99) [M-Br]<sup>+</sup>.

**C<sub>8</sub>H<sub>6</sub>Br<sub>2</sub>O<sub>2</sub>** (293.942).

## 4. Synthese der spirocyclischen Amine

### 4.1. Sekundäre Amine

#### 4.1.1. Essigsäure-3-{3-[(6-brom-benzo[1,3]dioxol-5-ylmethyl)-amino]-propyl}-cyclopent-2-enylester (123)



4.88 g des Cyclopentenons **62** (16.6 mmol) wurden nach AAV 2 bzw. wie unter 3.1.2 beschrieben zum Allylacetat **108** umgesetzt und dieses als Rohprodukt in der folgenden Alkylierungsreaktion eingesetzt. Gemäß AAV 3 wurde eine Mischung des Amins **119** (10.8 g, 47.1 mmol, 2.84 eq.) und TBAI (9.65 g, 26.1 mmol, 1.6 eq.) in 75 ml THF zum Sieden erwärmt. Das als Rohprodukt eingesetzte Tosylat **108** (16.6 mmol) wurde in 33 ml THF gelöst und über 6 Std. zugetropft. Nach beendeter Zugabe wurde noch 2.5 Std. unter Rückfluß gekocht und wie in der AAV 3 beschrieben aufgearbeitet. Nach Säulenchromatographie (600 g Kieselgel, EE) wurden 3.71 g (9.36 mmol, 57% ausgehend vom Cyclopentenon **62**) der Zielverbindung erhalten.

$R_f = 0.30$  (EE); 0.65 (EE : MeOH = 5 : 1 + 1%  $\text{NEt}_3$ ).

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.60\text{--}1.75$  (m, 3 H, 2'-H, NH), 1.76–1.92 (m, 1 H, 5- $\text{H}_1$ ), 2.02 (s, 3 H,  $\text{CH}_3$ ), 2.13–2.52 (m, 5 H, 1'- $\text{H}_2$ , 4- $\text{H}_2$ , 5- $\text{H}_1$ ), 2.62 (t,  $J = 7.1$  Hz, 2 H, 3'-H), 3.75 (s, 2 H, 1''-H), 5.47 (br. s, 1 H, 2-H), 5.59–5.79 (m, 1 H, 1-H), 5.96 (s, 2 H,  $\text{OCH}_2\text{O}$ ), 6.89 (s, 1 H, Ar-H), 6.99 (s, 1 H, Ar-H).

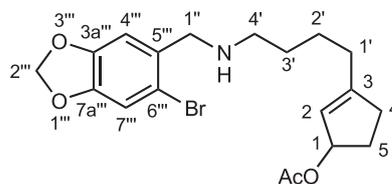
$^{13}\text{C-NMR}$  (50.3 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 21.39$  ( $\text{CH}_3$ ), 27.82 (C-2'), 28.94 (C-1'), 30.36 (C-5), 33.53 (C-4), 48.68 (C-3'), 53.55 (C-1''), 80.94 (C-1), 101.64 ( $\text{OCH}_2\text{O}$ ), 110.05 (C-4'''), 112.67 (C-7'''), 114.01 (C-6'''), 122.52 (C-2), 132.49 (C-5'''), 147.31 (2  $\times$  C, C-4a''', C-7'a''), 152.14 (C-3), 171.05 (C=O).

**IR** (Film):  $\tilde{\nu} = 3341$   $\text{cm}^{-1}$  (N–H), 2931 (C–H), 1727 (C=O), 1651 (C=C), 1478, 1244 (C–O), 1118, 1037, 937 (C–O–C), 867, 831 (Aromat).

**MS** (70 eV, EI):  $m/z$  (%) = 397/395 (<1)  $[\text{M}]^+$ , 337/335 (13), 256 (46), 215/213 (98/100).

$\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{BrNO}_4$  (396.281).

#### 4.1.2. Essigsäure-3-{4-[(6-brom-benzo[1,3]dioxol-5-ylmethyl)-amino]-butyl}-cyclopent-2-enylester (124)



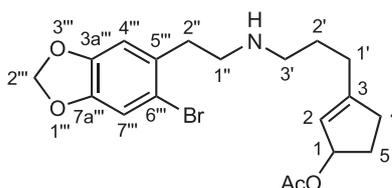
Gemäß AAV 3 wurde eine Mischung des Amins **119** (1.52 g, 6.62 mmol, 3.27 eq.) und TBAI (1.23 g, 3.32 mmol, 1.64 eq.) in 6 ml THF zum Sieden erwärmt. Das in diesem Fall aufgereinigte Tosylat **109** (714 mg, 2.03 mmol) wurde in 5 ml THF gelöst und über 6 Std. zugetropft. Nach beendeter Zugabe wurde über Nacht (15 Std.) unter Rückfluß gekocht und wie in der AAV 3 beschrieben aufgearbeitet. Nach Säulenchromatographie an Kieselgel (Gradientensäule: EE + 1% NEt<sub>3</sub>; EE : MeOH = 15 : 1 + 1% NEt<sub>3</sub>; EE : MeOH 5 : 1 + 1% NEt<sub>3</sub>) wurden 498 mg (1.21 mmol, 60%) der Zielverbindung erhalten.

$R_f = 0.35$  (PE : EE : MeOH = 10 : 5 : 1).

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>):  $\delta = 0.96$  (br. s, 1 H, NH), 1.29–1.54 (m, 4 H, 2'-H, 3'-H), 1.83 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 1.89–2.10 (m, 4 H, 1'-H, 5-H), 2.14–2.50 (m, 4 H, 4-H, 4''-H), 3.76 (s, 2 H, 1''-H), 5.33 (s, 2 H, OCH<sub>2</sub>O), 5.70 (mc, 1 H, 2-H), 5.88–5.98 (m, 1 H, 1-H), 7.04 (s, 1 H, Ar-H), 7.11 (s, 1 H, Ar-H).

C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>BrNO<sub>4</sub> (410.308).

#### 4.1.3. Essigsäure-3-{3-[2-(6-brom-benzo[1,3]dioxol-5-yl)-ethylamino]-propyl}-cyclopent-2-enylester (125)



6.02 g des Cyclopentenons **62** (20.5 mmol) wurden nach AAV 2 bzw. wie unter 3.1.2 beschrieben zum Allylacetat **108** umgesetzt und dieses als Rohprodukt in der folgenden Alkylierungsreaktion eingesetzt. Gemäß AAV 3 wurde eine Mischung des Amins **66** (13.3 g, 54.4 mmol, 2.66 eq.) und TBAI (12.8 g, 34.6 mmol, 1.69 eq.) in 60 ml THF zum Sieden erwärmt. Das als Rohprodukt eingesetzte Tosylat **108** (20.5 mmol) wurde in 40 ml THF gelöst und über 6 Std. zugetropft. Nach beendeter Zugabe wurde noch 2 Std. unter Rückfluß gekocht und wie in der AAV 3 beschrieben aufgearbeitet. Nach Säulenchromatographie (430 g Kieselgel, Gradienten-

säule: EE (1% NEt<sub>3</sub>); EE : MeOH = 15 : 1 + 1% NEt<sub>3</sub>; EE : MeOH 5 : 1 + 1% NEt<sub>3</sub>) wurden 6.34 g (15.5 mmol, 76% über 3 Stufen, ausgehend vom Cyclopentenon **62**) der Zielverbindung erhalten.

$R_f = 0.31$  (EE : MeOH = 10 : 1 + 1% NEt<sub>3</sub>).

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 1.62\text{--}1.76$  (m, 2 H, 2'-H), 1.77–1.89 (m, 1 H, 5-H<sub>1</sub>), 1.92–2.06 (br. s, 1 H, NH), 2.02 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 2.12–2.52 (m, 5 H, 1'-H<sub>2</sub>, 4-H<sub>2</sub>, 5-H<sub>1</sub>), 2.66 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2 H, 3'-H), 2.84 (mc, 4 H, 1''-H, 2''-H), 5.47 (br. s, 1 H, 2-H), 5.61–5.76 (m, 1 H, 1-H), 5.95 (s, 2 H, OCH<sub>2</sub>O), 6.73 (s, 1 H, 4'''-H), 6.99 (s, 1 H, 7'''-H).

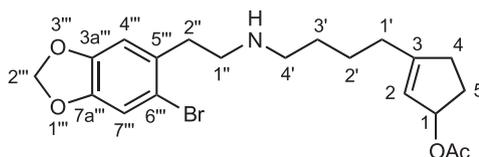
<sup>13</sup>C-NMR (50.3 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 21.38$  (CH<sub>3</sub>), 27.63 (C-2'), 28.79 (C-1'), 30.35 (C-5), 33.50 (C-4), 36.32 (C-2''), 49.32, 49.48 (C-3', C-1''), 80.93 (C-1), 101.60 (OCH<sub>2</sub>O), 110.18 (C-4'''), 112.73 (C-7'''), 114.44 (C-6'''), 122.58 (C-2), 132.14 (C-5'''), 146.86 (C-3a'''), 147.32 (C-7a'''), 152.08 (C-3), 171.07 (C=O).

IR (Film):  $\tilde{\nu} = 3318$  cm<sup>-1</sup> (N-H), 2933 (C-H), 1726 (C=O), 1651 (C=C), 1478, 1245 (C-O), 1115, 1039, 933 (C-O-C), 861, 834 (Aromat).

MS (DCI):  $m/z$  (%) = 412/410 (100/95) [M+H]<sup>+</sup>, 352/350 (47/44) [M-OAc]<sup>+</sup>, 332 (84) [M-Br]<sup>+</sup>.

C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>BrNO<sub>4</sub> (410.308).

#### 4.1.4. Essigsäure-3-{4-[2-(6-brom-benzo[1,3]dioxol-5-yl)-ethylamino]-butyl}-cyclopent-2-enylester (**126**)



Entsprechend AAV 3 wurde eine Mischung des Amins **66** (7.30 g, 29.92 mmol, 2.55 eq.) und TBAI (6.94 g, 18.8 mmol, 1.60 eq.) in 30 ml THF zum Sieden erwärmt. Das in diesem Fall aufgereinigte Tosylat **109** (4.13 g, 11.7 mmol) wurde in 24 ml THF gelöst und über 7 Std. zugetropft. Nach beendeter Zugabe wurde über Nacht (14 Std.) unter Rückfluß gekocht und wie in der AAV 3 beschrieben aufgearbeitet. Nach Säulenchromatographie (570 g Kieselgel, Gradientensäule: EE + 1% NEt<sub>3</sub>; EE : MeOH = 15 : 1 + 1% NEt<sub>3</sub>) wurden 3.85 g (9.07 mmol, 77%) der Zielverbindung erhalten.

$R_f = 0.55$  (EE : MeOH = 5 : 1).

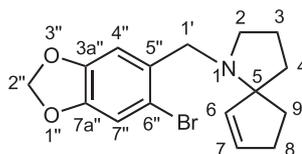
<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>):  $\delta = 1.00\text{--}1.26$  (br. s, 1 H, NH), 1.41–1.65 (m, 4 H, 2'-H,

3'-H), 1.75–1.94 (m, 1 H, 5-H<sub>1</sub>), 2.02 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 2.07–2.54 (m, 5 H, 1'-H<sub>2</sub>, 4-H<sub>2</sub>, 5-H<sub>1</sub>), 2.58–2.74 (m, 2 H, 4'-H), 2.83 (mc, 4 H, 1''-H, 2''-H), 5.47 (br. s, 1 H, 2-H), 5.64 (mc, 1 H, 1-H), 5.95 (s, 2 H, OCH<sub>2</sub>O), 6.73 (s, 1 H, Ar-H), 6.99 (s, 1 H, Ar-H).

**C<sub>20</sub>H<sub>26</sub>BrNO<sub>4</sub>** (424.335).

## 4.2. Tertiäre Amine

### 4.2.1. 1-(6-Brom-benzo[1,3]dioxol-5-ylmethyl)-1-aza-spiro[4,4]non-6-en (127)



Gemäß der AAV 4 wurde das sekundäre Amin **123** (3.34 g, 8.43 mmol) mit 1,1,3,3-Tetramethylguanidin (2.24 g, 19.4 mmol, 2.3 eq.) und Tetrakis(triphenylphosphan)palladium(0) (975 mg, 0.844 mmol, 10 mol%) in 50 ml CH<sub>3</sub>CN bei 45 °C innerhalb von 24 Std. cyclisiert. Nach säulenchromatographischer Reinigung (630 g Kieselgel, EE) wurden 1.97 g (5.86 mmol, 69%) des gewünschten Produktes erhalten.

**R<sub>f</sub>** = 0.50 (EE); 0.70 (EE : MeOH = 5 : 1 + 1% NEt<sub>3</sub>).

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.57–2.09 (m, 6 H, 3-H<sub>2</sub>, 4-H<sub>2</sub>, 9-H<sub>2</sub>), 2.38 (mc, 2 H, 8-H), 2.54–2.65 (m, 1 H, 2-H<sub>1</sub>), 2.71–2.83 (m, 1 H, 2-H<sub>1</sub>), 3.42 (d, *J* = 14.3 Hz, 1 H, 1'-H), 3.50 (d, *J* = 14.3 Hz, 1 H, 1'-H), 5.58–5.67 (m, 1 H, 6-H), 5.83–5.91 (m, 1 H, 7-H), 5.94 (s, 2 H, OCH<sub>2</sub>O), 6.95 (s, 1 H, 4''-H), 7.02 (s, 1 H, 7''-H).

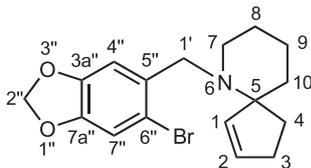
**<sup>13</sup>C-NMR** (50.3 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 21.53 (C-3), 29.92 (C-8), 31.56 (C-9), 38.15 (C-4), 51.14 (C-2), 52.67 (C-1'), 101.45 (OCH<sub>2</sub>O), 110.18 (C-4''), 112.32 (C-7''), 113.81 (C-6''), 132.41 (C-7), 133.11 (C-5''), 135.20 (C-6), 146.79 (C-3a''), 146.32 (C-7a'').

**IR** (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3048 cm<sup>-1</sup> (Ar-H), 2956 (C-H), 1476, 1233, 1101, 1039, 936 (C-O-C), 868, 831 (Aromat), 720 (=C-H).

**MS** (70 eV, EI): *m/z* (%) = 355/357 (22/21) [M]<sup>+</sup>, 256 (100) [M-Br]<sup>+</sup>.

**C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>BrNO<sub>2</sub>** (336.224).

#### 4.2.2. 6-(6-Brom-benzo[1,3]dioxol-5-ylmethyl)-6-aza-spiro[4,5]dec-1-en (128)



1.87 g (4.55 mmol) des sekundären Amins **124** wurden nach AAV 4 mit 1.38 g (12.0 mmol, 2.64 eq.) 1,1,3,3-Tetramethylguanidin und 474 mg (0.41 mmol, 9 mol%) Tetrakis(triphenylphosphan)palladium(0) bei 45 °C für 26 Std. gerührt. Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie (180 g Kieselgel, EE + 0.5% NEt<sub>3</sub>) gereinigt und 1.14 g (3.25 mmol, 71%) der Titelverbindung erhalten.

$R_f = 0.77$  (EE : MeOH = 5 : 1 + 1% NEt<sub>3</sub>).

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 1.40\text{--}2.00$  (m, 8 H, 4-H<sub>2</sub>, 8-H<sub>2</sub>, 9-H<sub>2</sub>, 10-H<sub>2</sub>), 2.19–2.59 (m, 4 H, 3-H, 7-H), 3.20 (d,  $J = 15.4$  Hz, 1 H, 1'-H<sub>1</sub>), 3.57 (d,  $J = 15.4$  Hz, 1 H, 1'-H<sub>1</sub>), 5.50–5.61 (m, 1 H, 1-H), 5.71–5.81 (m, 1 H, 2-H), 5.94 (s, 2 H, OCH<sub>2</sub>O), 6.94 (s, 1 H, Ar-H), 7.19 (s, 1 H, Ar-H).

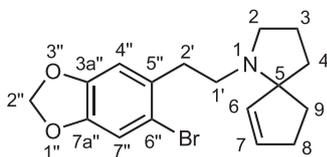
<sup>13</sup>C-NMR (50.3 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 21.92$  (C-9), 26.09 (C-3), 26.39 (C-8), 31.69 (C-4), 37.76 (C-10), 48.87 (C-1'), 54.50 (C-7), 72.63 (C-5), 101.39 (C-8), 109.84 (C-4''), 112.16 (C-7''), 113.73 (C-6''), 131.00 (C-2), 133.63 (C-5''), 137.86 (C-1), 146.58 (C-3a''), 147.33 (C-7a'').

IR (KBr):  $\tilde{\nu} = 3049$  cm<sup>-1</sup> (Ar-H), 2929 (C-H), 1475, 1235, 1039, 936 (C-O-C), 877, 830 (Aromat), 743 (=C-H).

MS (70 eV, EI):  $m/z$  (%) = 351/349 (14) [M]<sup>+</sup>, 322/320 (6) [M-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>]<sup>+</sup>, 294/292 (7) [C<sub>13</sub>H<sub>11</sub>BrNO<sub>2</sub>]<sup>+</sup>, 270 (100) [M-Br]<sup>+</sup>.

C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>BrNO<sub>2</sub> (350.256).

#### 4.2.3. 1-[2-(6-Brom-benzo[1,3]dioxol-5-yl)-ethyl]-1-aza-spiro[4,4]non-6-en (129)



Nach AAV 4 wurden 5.29 g (12.9 mmol) des sekundären Amins **125** in 55 ml Acetonitril mit 3.18 g (27.6 mmol, 2.1 eq.) Tetramethylguanidin als Base und 1.20 g (1.04 mmol, 8 mol%) Tetrakis(triphenylphosphan)palladium(0) als Katalysator umgesetzt. Nach 18 Std. Reaktionsdauer wurden nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung (450 g Kieselgel, EE) 3.02 g (8.62 mmol, 67%) des spirocyclischen Amins erhalten.

$R_f = 0.53$  (EE : MeOH = 5 : 1 + 1% NEt<sub>3</sub>).

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 1.63$  (dt,  $J = 13.9, 6.8$  Hz, 1 H, 4-H<sub>1</sub>), 1.75–2.00 (m, 5 H, 3-H<sub>2</sub>, 4-H<sub>1</sub>, 9-H<sub>2</sub>), 2.30 (tdd,  $J = 6.8, 2.2, 2.2$  Hz, 2 H, 8-H<sub>2</sub>), 2.37–2.57\* (m, 2 H, 2'-H), 2.73–2.89\* (m, 3 H, 1'-H<sub>2</sub>, 2-H<sub>1</sub>), 2.91–3.03\* (m, 1 H, 2-H<sub>1</sub>), 5.57 (dt,  $J = 5.6, 2.1$  Hz, 1 H, 6-H), 5.81 (dt,  $J = 5.6, 2.3$  Hz, 1 H, 7-H), 5.93 (s, 2 H, OCH<sub>2</sub>O), 6.72 (s, 1 H, 4''-H), 6.97 (s, 1 H, 7''-H).

\* Zuordnung nicht ganz abgesichert.

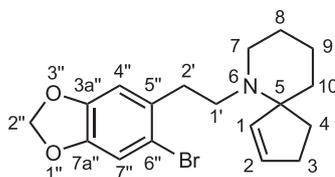
<sup>13</sup>C-NMR (50.3 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 21.33$  (C-3), 29.60 (C-8), 31.47 (C-9), 36.37 (C-2'), 38.20 (C-4), 49.65 (C-1'), 51.23 (C-2), 77.71 (C-5), 101.49 (C-2''), 110.24 (C-4''), 112.59 (C-7''), 114.39 (C-6''), 132.21 (C-7), 133.13 (C-5''), 134.69 (C-6), 146.63 (C-3a''), 147.19 (C-7a'').

IR (KBr):  $\tilde{\nu} = 3048$  cm<sup>-1</sup> (Ar-H), 2956 (C-H), 1478, 1230, 1114, 1041, 935 (C-O-C), 860, 834 (Aromat), 750 (=C-H).

MS (70 eV, EI):  $m/z$  (%) = 349/351 (<1) [M]<sup>+</sup>, 136 (100).

C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>BrNO<sub>2</sub> (350.256).

#### 4.2.4. 6-[2-(6-Brom-benzo[1,3]dioxol-5-yl)-ethyl]-6-aza-spiro[4,5]dec-1-en (130)



Gemäß AAV 4 wurden 2.44 g (5.74 mmol) des sekundärenamins **126** mit 1.69 g (14.6 mmol, 2.55 eq.) Tetramethylguanidin als Base und unter Katalyse von 603 mg (0.52 mmol, 9 mol%) Tetrakis(triphenylphosphan)palladium(0) 26 Std. cyclisiert. Nach Aufarbeitung und Reinigung durch Säulenchromatographie (185 g Kieselgel, EE + 1% NEt<sub>3</sub>) wurden 1.20 g (3.29 mmol, 57%) der gewünschten Produktes erhalten.

$R_f = 0.66$  (EE : MeOH = 5 : 1 + 1% NEt<sub>3</sub>).

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 1.40$ –1.69 (m, 7 H, 3-H<sub>1</sub>, 8-H<sub>2</sub>, 9-H<sub>2</sub>, 10-H<sub>2</sub>), 1.73–1.87 (m, 1 H, 3-H<sub>1</sub>), 2.07–2.20 (m, 1 H, 7-H<sub>1</sub>), 2.24–2.44 (m, 3 H, 1'-H<sub>1</sub>, 4-H<sub>2</sub>), 2.54–2.75 (m, 2 H, 2'-H<sub>1</sub>, 7-H<sub>1</sub>), 2.76–2.93 (m, 2 H, 1'-H<sub>1</sub>, 2'-H<sub>1</sub>), 5.52 (dt,  $J = 5.6, 2.2$  Hz, 1 H, 2-H), 5.71 (dt,  $J = 5.6, 2.4$  Hz, 1 H, 2-H), 5.92 (s, 2 H, OCH<sub>2</sub>O), 6.69 (s, 1 H, 4''-H), 6.95 (s, 1 H, 7''-H).

<sup>13</sup>C-NMR (50.3 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 21.80$  (C-9), 26.11 (C-3), 26.31 (C-8), 31.56 (C-4), 35.76 (C-2''), 37.67 (C-10), 49.03 (C-1'), 51.64 (C-7), 72.90 (C-5), 101.46 (OCH<sub>2</sub>O), 110.49 (C-4''), 112.49 (C-7''), 114.39 (C-6''), 130.70 (C-2), 133.23 (C-5''),

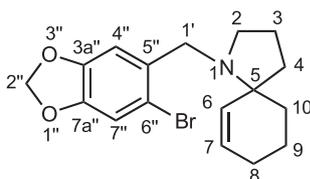
137.45 (C-1), 146.55 (C-3a''), 149.09 (C-7a'').

**IR** (KBr):  $\tilde{\nu} = 3048 \text{ cm}^{-1}$  (Ar-H), 2930 (C-H), 1477, 1229, 1112, 1040, 937 (C-O-C), 860, 833 (Aromat).

**MS** (70 eV, EI):  $m/z$  (%) = 363/365 (<1)  $[M]^+$ , 150 (100)  $[C_{10}H_{16}N]^+$ .

**C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>BrNO<sub>2</sub>** (364.283).

#### 4.2.5. 1-(6-Brom-benzo[1,3]dioxol-5-ylmethyl)-1-aza-spiro[4.5]dec-6-en (141)



2.40 g (8.16 mmol, 1.61 eq.) des Dibromids **122** wurden mit 2.81 g (7.61 mmol, 1.5 eq.) TBAI in 28 ml Acetonitril vorgelegt. Man gab 880 mg (5.07 mmol) des Hydrochlorids **139** und schließlich 2.67 g (20.7 mmol, 4.08 eq.) Diisopropylethylamin dazu und erwärmte die Reaktionsmischung für 120 Std. auf 70 °C. Zur Aufarbeitung wurde mit MTBE verdünnt und zweimal mit 5%iger NaOH-Lösung und einmal mit ges. NaCl-Lsg. ausgeschüttelt. Die vereinigten wäßrigen Extrakte wurden dreimal mit MTBE extrahiert und alle org. Phasen über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch (190 g Kieselgel, PE : EE = 15 : 1) gereinigt. Auf diese Weise erhielt man 1.43 g (4.08 mmol, 80%) der Zielverbindung.

**Smp.** = 68 °C.

**R<sub>f</sub>** = 0.21 (PE : EE = 15 : 1).

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 1.56\text{--}1.65$  (m, 3 H, 3-H<sub>1</sub>, 4-H<sub>2</sub>), 1.72–1.83 (m, 5 H, 3-H<sub>1</sub>, 9-H<sub>2</sub>, 10-H<sub>2</sub>), 1.95–2.03 (m, 2 H, 8-H), 2.63–2.72 (m, 1 H, 2-H<sub>1</sub>), 2.76–2.85 (m, 1 H, 2-H<sub>1</sub>), 3.58 (s, 2 H, 1'-H), 5.56 (d,  $J = 10.2$  Hz, 1 H, 6-H), 5.81 (dt,  $J = 3.5, 10.2$  Hz, 1 H, 7-H), 5.94 (s, 2 H, OCH<sub>2</sub>O), 6.96 (s, 1 H, 4''-H), 7.07 (s, 1-H, 7''-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (50.3 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 21.16, 21.52$  (C-3, C-9), 25.22 (C-8), 29.29 (C-4), 38.30 (C-10), 50.46 (C-2), 52.65 (C-1'), 63.62 (C-5), 101.40 (C-2''), 109.96 (C-7''), 112.24 (C-4''), 113.55 (C-6''), 129.16 (C-7), 133.56 (C-5''), 133.69 (C-6), 146.67, 147.33 (C-3a'', C-7a'').

**IR** (KBr):  $\tilde{\nu} = 3014 \text{ cm}^{-1}$  (Ar-H), 2929 (C-H), 1502, 1476, 1233, 1107, 1039, 935 (C-O-C), 831 (Aromat), 735 (=C-H).

**UV** (CH<sub>3</sub>CN):  $\lambda_{\text{max}}$  (lg  $\epsilon$ ) = 202 nm (4.606), 236 (3.891), 293 (3.653).

**MS** (70 eV, EI):  $m/z$  (%) = 351/349 (12)  $[M]^+$ , 270 (19)  $[M\text{-Br}]^+$ , 242 (100)

$[\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{NO}_2]^+$ , 215/213 (34)  $[\text{C}_8\text{H}_6\text{BrO}_2]^+$ .

$\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{BrNO}_2$  (350.256)

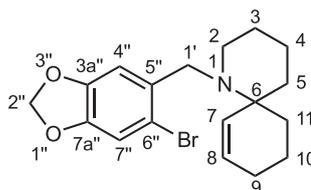
Ber. C: 58.30 H: 5.76

Gef. C: 57.97 H: 5.50

Ber. 349.0677

Gef. 349.0677 (HRMS).

#### 4.2.6. 1-(6-Brom-benzo[1,3]dioxol-5-ylmethyl)-1-aza-spiro[5.5]dec-6-en (142)



In 150 ml Acetonitril wurden 4.33 g (23.0 mmol) des Aza-spirocyclus **138** als Hydrochlorid vorgelegt. Man gab 12.8 g (34.7 mmol, 1.51 eq.) TBAI, 10.8 g (36.8 mmol, 1.60 eq.) Dibromid **122** und  $\approx$ 13 g (100 mmol, 4.4 eq.) Diisopropylethylamin dazu und erhitze die Reaktionsmischung für 120 Std. auf 70 °C. Zur Aufarbeitung wurde mit MTBE verdünnt, zweimal mit 5%iger NaOH-Lösung ausgeschüttelt und die vereinigten wäßrigen Extrakte dreimal mit MTBE extrahiert. Alle org. Phasen wurden über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Man reinigte das Rohprodukt durch Säulenchromatographie (Vorweg Säulenfiltration mit 20 g Kieselgel, Pentan : EE = 5 : 1; dann 460 g Kieselgel, Pentan : EE = 30 : 1). Es wurden 6.37 g (17.5 mmol, 76%) des tertiären Amins erhalten.

$R_f = 0.57$  (PE : EE = 5 : 1).

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.33\text{--}1.78$  (m, 10 H, 3-H<sub>2</sub>, 4-H<sub>2</sub>, 5-H<sub>2</sub>, 10-H<sub>2</sub>, 11-H<sub>2</sub>), 1.90–2.02 (m, 2 H, 9-H), 2.41 (mc, 2 H, 2-H), 3.33 (d,  $J = 15.6$  Hz, 1 H, 1'-H), 3.64 (d,  $J = 15.6$  Hz, 1 H, 1'-H), 5.40 (br. dd,  $J = 10.0, 1.4$  Hz, 1 H, 7-H), 5.71 (dt,  $J = 10.0, 3.6$ , 1 H, 8-H), 5.92 (d,  $J = 1.3$  Hz, 1 H, OCH<sub>2</sub>O), 5.93 (d,  $J = 1.3$  Hz, 1 H, OCH<sub>2</sub>O), 6.92 (s, 1 H, 4''-H), 7.23 (s, 1 H, 7''-H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (50.3 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 20.27$  (C-4), 23.33 (C-10), 25.29 (C-9), 26.40 (C-3), 36.22 (C-5), 46.34 (C-11), 54.64, 56.73 (C-1', C-2'), 101.34 (OCH<sub>2</sub>O), 109.55 (C-4''), 112.09 (C-7''), 113.51 (C-6''), 128.57 (C-8), 134.04 (C-5''), 136.66 (C-7), 146.48 (C-3a''), 147.33 (C-7a'').

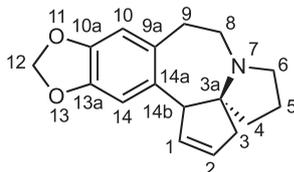
**IR** (KBr):  $\tilde{\nu} = 3015$   $\text{cm}^{-1}$  (Ar-H), 2926 (C-H), 1474, 1437, 1365, 1239, 1100, 1040, 934 (C-O-C), 884, 830 (Aromat), 736 (=C-H).

**MS** (DCI):  $m/z$  (%) = 364/366 (100/96)  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

$\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{BrNO}_2$  (364.283).

## 5. Die Heck-Produkte der tertiären spirocyclischen Amine

### 5.1.1. 3,5,6,8,9,14b-Hexahydro-4*H*-cyclopenta[*a*][1,3]dioxolo[4,5-*h*]pyrrolo-[2,1-*b*][3]benzazepin (52)



Gemäß der AAV 5 wurden 3.09 g (8.82 mmol) des spirocyclischen Amins **129** mit 366 mg (390  $\mu\text{mol}$ , 4 mol%) Palladium-Katalysator **74** und 5.62 g (18.6 mmol, 2.11 eq.) Tetra-*n*-butylammoniumacetat in 132 ml Lösungsmittelgemisch für 7 Std. bei 115 °C umgesetzt. Nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung (470 g Kieselgel, EE) wurden 1.59 g (5.90 mmol, 71%) des gewünschten Produktes erhalten.

$R_f = 0.22$  (EE : MeOH = 5 : 1 + 1%  $\text{NEt}_3$ ); 0.45 ( $\text{CHCl}_3$  : MeOH = 3 : 1).

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.64\text{--}1.84$  (m, 2 H, 4-H), 1.87–2.06 (m, 3 H, 3- $\text{H}_1$ , 5- $\text{H}_2$ ), 2.31 (dd,  $J = 14.3, 6.5$  Hz, 1 H, 8- $\text{H}_1$ ), 2.36–2.45 (m, 1 H, 6- $\text{H}_1$ ), 2.54 (mc, 1 H, 9- $\text{H}_1$ ), 2.74 (br. d,  $J = 18.4$  Hz, 1 H, 3- $\text{H}_1$ ), 2.91 (ddd,  $J = 12.8, 11.7, 6.5$  Hz, 1 H, 9- $\text{H}_1$ ), 3.07 (mc, 1 H, 6- $\text{H}_1$ ), 3.17 (ddd,  $J = 14.3, 12.7, 7.4$  Hz, 1 H, 8- $\text{H}_1$ ), 3.86 (br. s, 1 H, 14b-H), 5.48–5.54 (m, 1 H, 1-H), 5.74–5.80 (m, 1 H, 2-H), 5.86 (d,  $J = 1.4$  Hz, 1 H,  $\text{OCH}_2\text{O}$ ), 5.87 (d,  $J = 1.4$  Hz, 1 H,  $\text{OCH}_2\text{O}$ ), 6.57 (s, 1 H, 10-H), 6.63 (s, 1 H, 14-H).

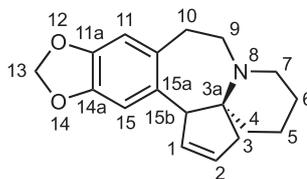
$^{13}\text{C-NMR}$  (50.3 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 19.86$  (C-5), 30.58 (C-9), 34.65 (C-4), 43.18 (C-3), 48.96 (C-6), 53.49 (C-8), 62.28 (C-14b), 68.00 (C-3a), 100.67 (C-12), 109.77 (C-10), 110.71 (C-14), 128.62 (C-1), 131.75 (C-14a), 132.18 (C-2), 132.28 (C-9a), 145.86 (C-13a), 146.20 (C-10a).

**IR** (Film):  $\tilde{\nu} = 3044$   $\text{cm}^{-1}$ , 2941, 1502, 1485, 1226, 1040, 937 (C–O–C).

**MS** (70 eV, EI):  $m/z$  (%) = 269 (100)  $[\text{M}]^+$ , 228 (74), 168 (27).

$\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NO}_2$  (269.344).

### 5.1.2. 3,4,5,6,7,9,10,15b-Octahydro-cyclopenta[*a*][1,3]dioxolo[4,5-*h*]pyrido-[2,1-*b*][3]benzazepin (143)



1.16 g (3.18 mmol) des Bromaromaten **130** wurden gemäß AAV 5 mit 214 mg (228  $\mu\text{mol}$ , 7 mol%) Palladium-Katalysator **74** und 2.32 g (7.68 mmol, 2.32 eq.) Tetra-*n*-butylammoniumacetat in 66 ml Lösungsmittelgemisch 13 Std. bei 120 °C umgesetzt. Nach der säulenchromatographischen Reinigung (150 g Kieselgel, EE + 0.5%  $\text{NEt}_3$ ) wurden 757 mg (2.67 mmol, 84%) der Zielverbindung isoliert.

$R_f = 0.29$  (EE : MeOH = 5 : 1 + 1%  $\text{NEt}_3$ ).

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.40\text{--}1.85$  (m, 6 H, 4- $\text{H}_2$ , 5- $\text{H}_2$ , 6- $\text{H}_2$ ), 2.20 (br. d,  $J = 16.2$  Hz, 1 H, 3- $\text{H}_1$ ), 2.27–2.44 (m, 2 H, 7- $\text{H}_1$ , 10- $\text{H}_1$ ), 2.45–2.60 (m, 1 H, 7- $\text{H}_1$ ), 2.61–2.85 (m, 3 H, 3- $\text{H}_1$ , 9- $\text{H}_2$ ), 3.23 (ddd,  $J = 14.4, 9.0, 9.0$  Hz, 1 H, 10- $\text{H}_1$ ), 3.56 (br. s, 1 H, 15b-H), 5.53–5.60 (m, 1 H, 1-H), 5.77–5.84 (m, 1 H, 2-H), 5.90 (s, 2 H, 13-H), 6.59 (s, 1 H, 11-H), 6.65 (s, 1 H, 15-H).

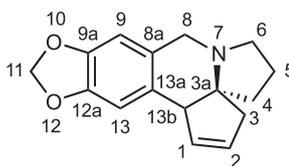
$^{13}\text{C-NMR}$  (50.3 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 21.56$  (C-5), 24.82 (br., C-6), 31.09 (C-10), 34.85 (br., C-3), 51.79 (br., C-9), 52.95 (C-7), 64.85 (C-15b), 65.05 (C-3a), 100.66 (C-13), 109.31 (C-11), 110.25 (C-15), 128.52 (C-2), 131.80 (C-15a), 131.86 (C-1), 132.02 (C-10a), 145.82 (C-14a), 146.20 (C-11a).

**IR** (KBr):  $\tilde{\nu} = 3038$   $\text{cm}^{-1}$  (Ar-H), 2919 (C-H), 1489, 1229, 1109, 1037, 934 (C-O-C), 849 (Aromat), 737 (Olefin).

**MS** (70 eV, EI):  $m/z$  (%) = 283 (100)  $[\text{M}]^+$ , 268 (22), 242 (71)  $[\text{M}-\text{C}_3\text{H}_5]^+$ .

$\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NO}_2$  (283.371).

### 5.1.3. 3,5,6,7,8,13b-Hexahydro-4*H*-cyclopenta[*c*][1,3]dioxolo[4,5-*g*]pyrrolo-[1,2-*b*]isochinolin (144)



1.89 g (5.62 mmol) des spirocyclischen Amins **127** wurden nach AAV 5 in 110 ml Lösungsmittelgemisch mit 422 mg (450  $\mu\text{mol}$ , 8 mol%) Palladium-Katalysator **74** und 4.19 g (13.9 mmol, 2.47) Tetra-*n*-butylammoniumacetat bei 120 °C innerhalb von 12 Std. umgesetzt. Nach der üblichen Aufarbeitung (AAV 5) wurden nach

Säulenchromatographie (230 g Kieselgel, EE : MeOH = 5 : 1 + 1% NEt<sub>3</sub>) 1.30 g (5.07 mmol, 89%) des gewünschten Produktes erhalten.

$R_f = 0.28$  (EE : MeOH = 5 : 1 + 1% NEt<sub>3</sub>).

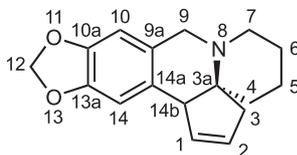
<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 1.71\text{--}1.87$  (m, 2 H, 5-H), 1.93–2.02 (m, 2 H, 4-H), 2.26 (br. d,  $J = 17.2$  Hz, 1 H, 3-H<sub>1</sub>), 2.60–2.75 (m, 2 H, 3-H<sub>1</sub>, 6-H<sub>1</sub>), 2.80–2.93 (m, 1 H, 6-H<sub>1</sub>), 3.38 (br. s, 1 H, 13b-H), 3.64 (d,  $J = 15.8$  Hz, 1 H, 8-H<sub>1</sub>), 3.89 (d,  $J = 15.8$  Hz, 1 H, 8-H<sub>1</sub>), 5.65–5.76 (m, 2 H, 1-H<sub>1</sub>, 2-H<sub>1</sub>), 5.85 (d,  $J = 1.5$  Hz, 1 H, 11-H<sub>1</sub>), 5.89 (d,  $J = 1.5$  Hz, 1 H, 11-H<sub>1</sub>), 6.53 (s, 1 H, 13-H), 6.58 (s, 1 H, 9-H).

<sup>13</sup>C-NMR (50.3 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 21.13$  (C-5), 39.88 (C-3), 40.68 (C-4), 48.46 (C-6), 50.37 (C-13b), 50.75 (C-8), 69.38 (C-3a), 100.58 (C-11), 107.57 (C-13), 108.06 (C-9), 125.71 (C-8a), 129.71 (C-1), 130.89 (C-13a), 132.89 (C-2), 145.49 (C-9a), 146.38 (C-12a).

IR (KBr):  $\tilde{\nu} = 1502\text{ cm}^{-1}$ , 1481, 1236, 1049, 938 (C–O–C).

C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub> (255.317).

#### 5.1.4. 3,4,5,6,7,8,9,14b-Octahydro-cyclopenta[*c*][1,3]dioxolo[4,5-*g*]pyrido-[1,2-*b*]isochinolin (145)



Nach AAV 5 wurden 1.15 g (3.29 mmol) des tertiären Amins **128** mit 217 mg (231  $\mu$ mol, 8 mol%) Palladium-Katalysator **74** und 2.38 g (7.89 mmol, 2.40 eq.) Tetra-*n*-butylammoniumacetat in 66 ml Lösungsmittelgemisch bei 120 °C für 14 Std. erhitzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (120 g Kieselgel, EE + 0.5% NEt<sub>3</sub>) wurden 755 mg (2.80, 85%) des cyclisierten Produktes erhalten.

$R_f = 0.63$  (CHCl<sub>3</sub> : MeOH = 3 : 1).

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 1.52\text{--}1.76$  (m, 5 H, 4-H<sub>1</sub>, 5-H<sub>2</sub>, 6-H<sub>2</sub>), 1.79–1.91 (m, 1 H, 4-H<sub>1</sub>), 2.09 (br. dd,  $J = 16.7, 1.7$  Hz, 1 H, 3-H<sub>1</sub>), 2.37–2.50 (m, 1 H, 7-H<sub>1</sub>), 2.59 (br. d,  $J = 16.7$  Hz, 1 H, 3-H<sub>1</sub>), 2.68–2.79 (m, 1 H, 7-H<sub>1</sub>), 3.35 (d,  $J = 14.9$  Hz, 1 H, 9-H<sub>1</sub>), 3.44 (br. s, 1 H, 14b-H), 3.63 (d,  $J = 14.9$  Hz, 1 H, 9-H<sub>1</sub>), 5.59–5.67 (m, 1 H, 1-H), 5.71–5.78 (m, 1 H, 2-H), 5.82 (d,  $J = 1.3$  Hz, 1 H, 12-H<sub>1</sub>), 5.85 (d,  $J = 1.3$  Hz, 1 H, 12-H<sub>1</sub>), 6.49 (s, 1 H, 14-H), 6.54 (s, 1 H, 10-H).

<sup>13</sup>C-NMR (50.3 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 20.63$  (C-5), 25.56 (C-6), 30.42 (br., C-3), 38.11 (C-4), 51.47 (C-7), 53.05 (C-9), 54.90 (C-14b), 64.13 (C-3a), 100.52 (C-12), 106.82

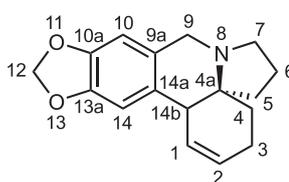
(C-14), 107.72 (C-10), 126.72 (C-9a), 128.67 (C-1), 130.59 (C-14a), 133.63 (C-2), 145.21 (C-10a), 146.39 (C-13a).

**IR** (KBr):  $\tilde{\nu} = 3067 \text{ cm}^{-1}$  (Ar-H), 2933 (C-H), 1485, 1242, 1119, 1041, 933 (C-O-C), 874, 859 (Aromat), 702 (=C-H).

**MS** (70 eV, EI):  $m/z$  (%) = 269 (78)  $[M]^+$ , 268 (100)  $[M-H]^+$ , 228 (73)  $[M-C_3H_7]^+$ .

**C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>2</sub>** (269.344).

### 5.1.5. 3,4,6,7,8,9-Hexahydro-5*H*,15*bH*-[1,3]dioxolo[4,5-*j*]pyrrolo-[2,1-*e*]phenanthridin (146)



Entsprechend der AAV 5 wurden 86 mg (226  $\mu\text{mol}$ ) des spirocyclischen Amins **141** mit 4 mol% (9 mg, 10  $\mu\text{mol}$ ) des Palladacyclus **74** und 193 mg (640  $\mu\text{mol}$ , 2.61 eq.) *n*-Bu<sub>4</sub>NOAc in 3.3 ml Lösungsmittelgemisch (0.06 M) bei 140 °C umgesetzt. Nach 4 Std. wurde die Reaktion aufgearbeitet und nach Säulenchromatographie (15 g Kieselgel, EE, dann EE : MeOH = 3 : 1) das Produkt (32.2 mg, 120  $\mu\text{mol}$ , 49%) erhalten.

**R<sub>f</sub>** = 0.33 (EE : MeOH = 3 : 1).

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 1.67\text{--}1.80$  (m, 2 H, 3-H), 1.81–2.07 (m, 5 H, 4-H<sub>1</sub>, 5-H<sub>2</sub>, 6-H<sub>2</sub>), 2.13–2.30 (m, 1 H, 4-H<sub>1</sub>), 2.85 (br. d,  $J = 5.1$  Hz, 1 H, 14b-H), 2.77–3.09 (m, 2 H, 7-H), 3.67 (d,  $J = 15.2$  Hz, 1 H, 9-H<sub>1</sub>), 3.84 (d,  $J = 15.2$  Hz, 1 H, 9-H<sub>1</sub>), 5.58 (d,  $J = 10.7$  Hz, 1 H, 1-H), 5.63–5.74 (m, 1 H, 2-H), 5.87 (br. d,  $J = 1.6$  Hz, 2 H, 12-H), 6.47 (s, 1 H), 6.78 (s, 1 H, 10-H, 14-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (50.3 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 20.71$  (C-6), 21.19 (C-3), 24.74 (C-4), 38.69 (C-14b), 38.77 (C-5), 48.87 (C-9), 49.75 (C-7), 61.85 (C-4a), 100.61 (C-12), 106.47, 106.49 (C-10, C-14), 127.25 (2  $\times$  C, C-9a, C-14a), 128.50 (C-1), 130.12 (C-2), 145.44, 146.59 (C-10a, C-13a).

**IR** (KBr):  $\tilde{\nu} = 1502 \text{ cm}^{-1}$ , 1488, 1242, 1042, 940 (C-O-C).

**UV** (CH<sub>3</sub>CN):  $\lambda_{\text{max}}$  (lg  $\epsilon$ ) = 199 nm (4.524), 293 (3.650).

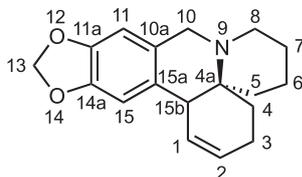
**MS** (70 eV, EI):  $m/z$  (%) = 269 (100)  $[M]^+$ , 268 (62)  $[M-H]^+$ .

**C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>2</sub>** (269.338)

Ber. 269.1416

Gef. 269.1416 (HRMS).

### 5.1.6. 3,4,5,6,7,8,9,10-Octahydro-15bH-[1,3]dioxolo[4,5-j]pyrido-[2,1-e]phenanthridin (147)



In 15.4 ml Lösungsmittelgemisch wurden 330 mg (0.906 mmol) des tertiärenamins **142** mit 51 mg (54  $\mu$ mol, 6 mol%) Palladium Katalysator **74** und 680 mg (2.36 mmol, 2.49 eq.) Tetra-n-butylammoniumacetat nach der AAV 5 umgesetzt. Die Reaktionsmischung wurde für 36 Std. auf 120 °C erhitzt. Nach Standardaufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (50 g, EE : MeOH = 17 : 1, dann EE : MeOH = 13 : 1) wurden 160 mg (565  $\mu$ mol, 62%) Cyclisierungsprodukt erhalten.

$R_f$  = 0.17 (EE : MeOH = 20 : 1).

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.35–1.81 (m, 6 H, 5-H<sub>2</sub>, 6-H<sub>2</sub>, 7-H<sub>2</sub>), 1.88–2.07 (m, 3 H, 3-H<sub>1</sub>, 4-H<sub>2</sub>), 2.48–2.80 (m, 3 H, 3-H<sub>1</sub>, 8-H<sub>2</sub>), 3.16 (br. d,  $J$  = 4.9 Hz, 1 H, 15b-H), 3.52 (d,  $J$  = 16.0 Hz, 1 H, 10-H<sub>1</sub>), 3.83 (br. d,  $J$  = 16.0 Hz, 1 H, 10-H<sub>1</sub>), 5.61–5.70 (m, 1 H, 1-H), 5.83 (d,  $J$  = 1.3 Hz, 1 H, OCH<sub>2</sub>O), 5.86 (d,  $J$  = 1.3 Hz, 1 H, OCH<sub>2</sub>O), 6.07 (ddt,  $J$  = 10.0, 5.7, 2.0 Hz, 1 H, 2-H), 6.44 (s, 1 H, 15-H), 6.73 (s, 1 H, 11-H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (50.3 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 20.41 (C-6), 23.31 (C-3), 26.09 (C-7), 32.96 (C-5), 42.63 (br., C-15b), 49.45 (C-8), 52.55 (C-10), 53.59 (C-4a), 100.57 (C-13), 105.93 (C-15), 107.38 (C-11), 124.92 (C-10a), 126.47 (C-1), 128.50 (C-2), 130.81 (C-15a), 145.23 (C-11a), 146.37 (C-14a).

**IR** (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3019  $\text{cm}^{-1}$  (Ar-H), 2927 (C-H), 1488, 1242, 1141, 1033, 927 (C-O-C), 852, 837, 806 (Aromat), 704 (=C-H).

**MS** (70 eV, EI):  $m/z$  (%) = 283 (87)  $[\text{M}]^+$ , 282 (100)  $[\text{M-H}]^+$ , 228 (38)  $[\text{M-C}_4\text{H}_7]^+$ .

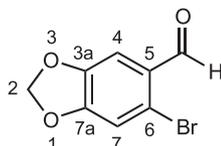
Daten der Röntgenstrukturanalyse: siehe Anhang (Kap. 10.2, S. 170).

$\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NO}_2$  (283.371).

## 6. Synthese von Oxo-Cephalotaxin-Analoga

### 6.1. Synthese der Acylierungsbausteine

#### 6.1.1. 6-Brom-benzo[1,3]dioxol-5-carbaldehyd (**161**)



In 300 ml konz. Essigsäure wurden 20.2 g (134 mmol) Piperonal (**116**) gelöst und in 20 ml Essigsäure gelöstes Brom (21.8 g, 126 mmol, 1.01 eq.) langsam zugetropft. Man rührte 24 Std. bei Raumtemperatur und goß anschließend auf 350 ml Eiswasser. Es wurde 3.5 Std. bei Raumtemperatur stehen gelassen und der gebildeten Feststoff abgesaugt. Das Rohprodukt wurde in 200 ml Wasser suspendiert und in der Hitze (70–80 °C) mit Methanol versetzt, bis eine klare homogene Lösung entstand. Das Methanol wurde im Vakuum entfernt, die verbliebene Suspension auf 0 °C abgekühlt und der Feststoff abgesaugt. Man wusch mit wenig kaltem Wasser, trocknete im Hochvakuum über Nacht und erhielt 18.1 g (79.0 mmol, 59%) der bromierten Verbindung.

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 6.08 (s, 2 H, OCH<sub>2</sub>O), 7.06 (s, 1 H, Ar-H), 7.36 (s, 1 H, Ar-H), 10.18 (s, 1 H, CHO).

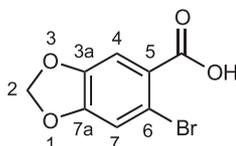
<sup>13</sup>C-NMR (50.3 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 102.77 (C-2), 108.13, 113.27 (C-4, C-7), 121.59 (C-6), 128.04 (C-5), 148.16 (C-3a), 153.35 (C-7a), 190.35 (CHO).

IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 1674 cm<sup>-1</sup> (C=O), 1489, 1259, 1031.

MS (70 eV, EI): m/z (%) = 228/230 (100) [M]<sup>+</sup>.

C<sub>8</sub>H<sub>5</sub>BrO<sub>3</sub> (229.029).

#### 6.1.2. 6-Brom-benzo[1,3]dioxol-5-carbonsäure (**148**)



Variante A: Bromierung von 3,4-Methylenedioxybenzoesäure (**157**)

Zu einer 0.7 M NaOH-Lösung (66 mg NaOH, 2.4 ml H<sub>2</sub>O, 1.1 eq.) wurde 3,4-Methylenedioxybenzoesäure (**157**) (250 mg, 1.50 mmol) gegeben und bis zur vollständigen Auflösung bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wurde auf 0 °C gekühlt und portionsweise Dibromdimethylhydantoin (**160**) (227 mg,

793  $\mu\text{mol}$ , 0.53 eq.) zugegeben. Nach Entfernen des Kühlbades wurde 17 Std. bei Raumtemperatur gerührt. Man versetzte mit Natriumsulfit und EE und säuerte die Reaktionsmischung mit 2 N HCl an ( $\text{pH} \approx 2$ ). Es wurde dreimal mit EE extrahiert und die vereinigten organischen Extrakte zweimal mit Wasser gewaschen. Trocknung über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  und Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum lieferten nach säulenchromatographischer Reinigung (15 g Kieselgel, MTBE + 1% HOAc) 173 mg (706  $\mu\text{mol}$ , 47%) der Zielverbindung.

Variante B: Oxidation des Bromcarbaldehyd **161** mit Natriumchlorit

10.1 g (44.2 mmol) des Bromcarbaldehyds **161** wurden in 440 ml Aceton gelöst und 20.7 g (133 mmol, 3.00 eq.)  $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  und 27.9 g (397 mmol, 8.99 eq.) 2-Methyl-2-buten zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde auf ca. 10 °C abgekühlt und das in 130 ml  $\text{H}_2\text{O}$  gelöste  $\text{NaClO}_2$  (20.2 g, 80%ig, 133 mmol, 4.0 eq.) tropfenweise über 45 min. zugegeben. Man rührte über Nacht bei Raumtemperatur, gab 70 ml 2 N HCl dazu und entfernte alle flüchtigen Bestandteile im Vakuum (bis 75 mbar und 45 °C). Der gebildete Niederschlag wurde abgesaugt, zweimal mit kaltem Wasser gewaschen und im Hochvakuum getrocknet. Man erhielt 10.2 g (41.6 mmol, 94%) der Zielverbindung als weißen Feststoff.

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 6.08 (s, 2 H,  $\text{OCH}_2\text{O}$ ), 7.14 (s, 1 H, 7-H), 7.50 (s, 1 H, 4-H).

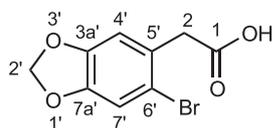
$^{13}\text{C-NMR}$  (50.3 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  = 102.84 ( $\text{OCH}_2\text{O}$ ), 111.43, 114.54 (C-4, C-7), 115.08 (C-6), 125.08 (C-5), 147.28 (C-3a), 151.28 (C-7a), 167.67 (COOH).

IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 1700  $\text{cm}^{-1}$  (C=O), 1503, 1451, 1252, 1038.

MS (70 eV, EI):  $m/z$  (%) = 246/244 (97/100)  $[\text{M}]^+$ , 229/227 (29), 165 (3)  $[\text{M}-\text{Br}]^+$ .

$\text{C}_8\text{H}_5\text{BrO}_4$  (245.028).

### 6.1.3. (6-Brom-benzo[1,3]dioxol-5-yl)-essigsäure (**149**)<sup>[110]</sup>



Unter leichtem Erwärmen (45 °C) wurden 4.30 g (23.9 mmol) 3,4-Methylen-dioxyphenylessigsäure (**156**) in Eisessig gelöst. Man ließ etwas abkühlen und gab 1.23 ml (3.82 g, 23.9 mmol, 1.0 eq.) Brom bei Raumtemperatur tropfenweise dazu. Nach beendeter Zugabe fiel das Produkt als heller Niederschlag aus. Man ließ 2 Std. bei Raumtemperatur rühren, goß dann auf 75 ml Wasser und saugte ab. Es wurde mit wenig kaltem Wasser gewaschen und das Rohprodukt aus Eisessig umkristallisiert.

Erhalten wurden 5.27 g (20.3 mmol, 85%) des gewünschten Produktes als farblose Kristalle.

**<sup>1</sup>H-NMR** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 3.75 (s, 2 H, 2-H), 5.98 (s, 2 H, OCH<sub>2</sub>O), 6.78 (s, 1 H, 4'-H), 7.03 (s, 1 H, 7'-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (50.3 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 41.67 (C-2), 102.54 (OCH<sub>2</sub>O), 111.61, 112.94 (C-4', C-7'), 115.79 (C-6'), 128.05 (C-5'), 148.16, 148.37 (C-3a', C-7a'), 173.85 (COOH).

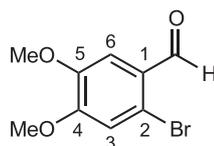
**IR** (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 1700 cm<sup>-1</sup> (C=O), 1503, 1488, 1256, 1036.

**MS** (70 eV, EI): m/z (%) = 258/260 (50/48) [M]<sup>+</sup>, 213/215 (100/84), 179 (65) [M-Br]<sup>+</sup>.

**C<sub>9</sub>H<sub>7</sub>BrO<sub>4</sub>** (259.055).

#### 6.1.4. 2-Brom-4,5-dimethoxy-benzoesäure (164)

##### 2-Brom-4,5-dimethoxy-benzaldehyd



Zu einer Lösung von 4,5-Dimethoxybenzaldehyd (**163**) (24.5 g, 147 mmol) in Eisessig (350 ml) wurde bei Raumtemperatur tropfenweise Brom gegeben. Man rührte 20 Std. bei Raumtemperatur und goß anschließend auf 600 ml Eiswasser. Es wurde 3 Std. bei RT stehen gelassen und der gebildete Feststoff abgesaugt. Das Rohprodukt wurde in Wasser (300 ml) suspendiert und in der Hitze (70–80 °C) mit Methanol versetzt, bis eine homogene Lösung vorlag (ca. 400 ml). Das Methanol wurde im Vakuum entfernt, die verbliebene Suspension auf 0 °C abgekühlt und der Feststoff abgesaugt. Man wusch mit wenig kaltem Wasser, trocknete im Hochvakuum über Nacht und erhielt 27.7 g (113 mmol, 77%) der bromierten Verbindung.

**Smp.** = 142 °C.

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 3.92 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.97 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 7.06 (s, 1 H, 3-H), 7.41 (s, 1 H, 6-H), 10.19 (s, 1 H, CHO).

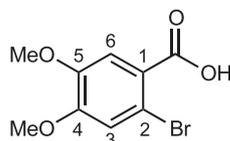
**<sup>13</sup>C-NMR** (50.3 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 56.15 (OCH<sub>3</sub>), 56.52 (OCH<sub>3</sub>), 110.29 (C-2), 115.36 (C-3), 120.43 (C-2), 126.44 (C-1), 148.78 (C-5), 154.42 (C-4), 190.82 (CHO)

**IR** (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 1671 cm<sup>-1</sup> (C=O), 1590, 1507, 1272, 1156.

MS (70 eV, EI):  $m/z$  (%) = 244/246 (100/98)  $[M]^+$ .

$C_9H_9BrO_3$  (245.072).

### 2-Brom-4,5-dimethoxy-benzoesäure (164)



Zu einer Lösung von 2-Brom-4,5-dimethoxybenzaldehyd (5.00 g, 20.4 mmol) in Aceton (200 ml) wurden  $NaH_2PO_4 \cdot 2H_2O$  (9.55 g, 61.2 mmol, 3.0 eq.) und 12.9 g 2-Methyl-2-buten ( $\approx 19.5$  ml, 184 mmol, 9.0 eq.) gegeben. Die Reaktionsmischung wurde auf ca. 10 °C abgekühlt und das in 62 ml  $H_2O$  gelöste  $NaClO_2$  (9.38 g, 80%ig, 83.0 mmol, 4.1 eq.) tropfenweise innerhalb von 45 min. zugegeben. Man rührte über Nacht bei Raumtemperatur, gab 30 ml 2 N HCl dazu und entfernte alle flüchtigen Bestandteile im Vakuum (bis 75 mbar und 45 °C). Der gebildete Niederschlag wurde abgesaugt, zweimal mit kaltem Wasser gewaschen und im Hochvakuum getrocknet. Man erhielt 4.91 g (18.8 mol, 92%) der Zielverbindung als weißen Feststoff.

$^1H$ -NMR (200 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 3.92 (s, 3 H,  $OCH_3$ ), 3.95 (s, 3 H,  $OCH_3$ ), 7.14 (s, 1 H, 3-H), 7.59 (s, 1 H, 6-H).

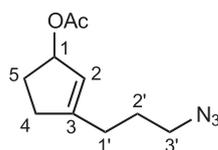
$^{13}C$ -NMR (50.3 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 56.12 ( $OCH_3$ ), 56.36 ( $OCH_3$ ), 114.62 (C-3), 115.50 (C-2), 117.22 (C-6), 121.13 (C-1), 147.73 (C-5), 152.73 (C-4), 170.73 (COOH).

IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 1699  $cm^{-1}$  (C=O), 1515, 1420, 1347, 1263, 1211.

MS (70 eV, EI):  $m/z$  (%) = 260/262 (100)  $[M]^+$ .

$C_9H_9BrO_4$  (261.071).

### 6.1.5. Essigsäure-3-(3-azidopropyl)-cyclopent-2-enylester (152)



4.90 g (16.6 mmol) des Cyclopentenons **62** wurden nach AAV 2 bzw. wie unter 3.1.2 beschrieben zum Allylacetat **108** umgesetzt und dieses als Rohprodukt in der folgenden Reaktion eingesetzt. Zu einer Lösung des Tosylats **108** (16.6 mmol) in DMSO (100 ml) wurden 3.30 g Natriumazid (50.8 mmol, 3.05 eq.) gegeben und die

Reaktionsmischung bei Raumtemperatur gerührt. Nach vollständiger Umsetzung (DC-Kontrolle, 17 Std.) wurde mit 125 ml Wasser versetzt und die wäßrige Phase dreimal mit MTBE (100 ml) extrahiert. Alle org. Extrakte wurden über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (65 g Kieselgel<sup>[111]</sup>, Pentan : MTBE = 5 : 1 + 1%  $\text{NEt}_3$ ) wurden 2.75 g (13.1 mmol, 79% über 3 Stufen, ausgehend vom Cyclopentenon **62**) des gewünschten Produktes erhalten.

$R_f = 0.45$  (Pentan : MTBE = 5 : 1); Van /  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (braun), nicht UV-aktiv.

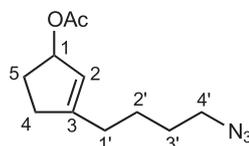
$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.67\text{--}1.93$  (m, 3 H, 1'- $\text{H}_1$ , 2'- $\text{H}_2$ ), 2.00 (s, 3 H,  $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ ), 2.09–2.53 (m, 5 H, 1'- $\text{H}_1$ , 4'- $\text{H}_2$ , 5'- $\text{H}_2$ ), 3.27 (t,  $J = 6.8$  Hz, 2 H, 3'- $\text{H}$ ), 5.47 (br. s, 1 H, 2-H), 5.62 (br. s, 1 H, 1-H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (50.3 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 21.38$  ( $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ ), 26.70, 28.22, 30.32 (C-2', C-1', C-5), 33.54 (C-4), 51.01 (C-3'), 80.76 (C-1), 123.18 (C-2), 150.92 (C-3), 171.05 ( $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ ).

IR (Film):  $\tilde{\nu} = 2941$   $\text{cm}^{-1}$  (=C-H), 2098 ( $\text{N}_3$ ), 1731 (C=O), 1651 (C=C), 1245 (C-O).

$\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2$  (209.249).

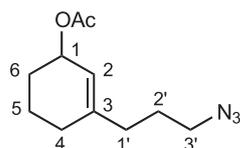
#### 6.1.6. Essigsäure-3-(4-azidobutyl)-cyclopent-2-enylester (**153**)



8.75 g (28.4 mmol) des Cyclopentenons **107** wurden nach AAV 2 bzw. wie unter 3.1.3 beschrieben zum Allylacetat **109** umgesetzt und dieses als Rohprodukt in der folgenden Reaktion eingesetzt. Zu einer Lösung des Tosylats **109** (28.4 mmol) in 125 ml DMSO wurden 5.67 g Natriumazid (87.2 mmol, 3.07 eq.) gegeben und die Reaktionsmischung bei Raumtemperatur gerührt. Nach vollständiger Umsetzung (DC-Kontrolle, 14 Std.) wurde mit 200 ml Wasser versetzt und die wäßrige Phase dreimal mit MTBE (200 ml) extrahiert. Alle org. Extrakte wurden über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (93 g Kieselgel<sup>[111]</sup>, Pentan : MTBE = 5 : 1 + 1%  $\text{NEt}_3$ ) wurden 5.18 g (23.2 mmol, 82% über 3 Stufen, ausgehend vom Cyclopentenon **107**) des gewünschten Produktes als farbloses Öl erhalten.

$\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2$  (223.276).

### 6.1.7. Essigsäure-3-(3-azidopropyl)-cyclohex-2-enylester (133)



Das Tosylat **114** (12.0 g, 34.2 mmol) wurde in 80 ml DMSO gelöst und 5.18 g NaN<sub>3</sub> (79.7 mmol, 2.3 eq.) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde 24 Std. bei Raumtemperatur gerührt (DC-Kontrolle) und anschließend mit je 200 ml Wasser und MTBE versetzt. Die wässrige Phase wurde dreimal mit MTBE extrahiert, alle org. Extrakte über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (260 g Kieselgel, Pentan : MTBE = 5 : 1) wurden 7.25 g (32.5 mmol, 95%) des gewünschten Produktes erhalten.

$R_f = 0.38$  (PE : EE = 5 : 1); 0.6 (Pentan : MTBE = 5 : 1).

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 1.56\text{--}1.86$  (m, 6 H, 2'-H, 5-H, 6-H), 1.91–2.15 (m, 4 H, 1'-H, 4-H), 2.05 (s, 3 H, C(O)CH<sub>3</sub>), 3.27 (t,  $J = 6.9$  Hz, 2 H, 3'-H), 5.26 (mc, 1 H, 1-H), 5.49 (mc, 1 H, 2-H).

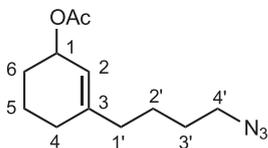
<sup>13</sup>C-NMR (50.3 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 19.06$  (C-5), 21.40 (C(O)CH<sub>3</sub>), 26.52 (C-2'), 28.11, 28.24 (C-4, C-6), 34.35 (C-1'), 50.92 (C-3'), 68.54 (C-1), 120.46 (C-2), 142.99 (C-3), 170.78 (C=O).

IR (Film):  $\tilde{\nu} = 2940$  cm<sup>-1</sup> (=C-H), 2097 (N<sub>3</sub>), 1730 (C=O), 1371, 1243 (C-O), 1020, 912 (C-O-C).

MS (DCI):  $m/z$  (%) = 465 (2) [2M+NH<sub>3</sub>]<sup>+</sup>, 241 (5) [M+NH<sub>3</sub>]<sup>+</sup>, 164 (39) [M-OAc]<sup>+</sup>, 136 (100) [M-OAc-N<sub>2</sub>]<sup>+</sup>.

C<sub>11</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (223.276).

### 6.1.8. Essigsäure-3-(4-azidobutyl)-cyclohex-2-enylester (134)



Man legte 9.95 g (27.2 mmol) des Tosylats **115** in 60 ml DMSO vor und gab 4.30 g Natriumazid (66.1 mmol, 2.4 eq.) dazu. Die Reaktionsmischung wurde drei Tage bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit je 200 ml Wasser und MTBE versetzt. Die wässrige Phase wurde dreimal mit MTBE (200 ml) extrahiert, alle org. Extrakte über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (300 g Kieselgel, Pentan : MTBE = 5 : 1) wurden 7.46 g (31.4 mmol, 95%) des gewünschten Produktes erhalten.

$R_f = 0.53$  (Pentan : MTBE = 5 : 1).

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.40\text{--}1.84$  (m, 8 H, 2'-H, 3'-H, 5-H, 6-H), 1.85 (m, 4 H, 1'-H, 4-H), 2.04 (s, 3 H,  $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ ), 3.27 (t,  $J = 6.4$  Hz, 2 H, 4'-H), 5.20–5.30 (m, 1 H, 1-H), 5.46 (mc, 1 H, 2-H).

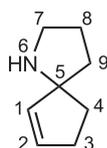
$^{13}\text{C-NMR}$  (50.3 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 19.15$  (C-5), 21.46 ( $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ ), 24.41 (C-2'), 28.24 ( $2 \times \text{C}$ ), 28.45 (C-3', C-4, C-6), 37.04 (C-1'), 51.29 (C-4'), 68.73 (C-1), 120.07 (C-2), 143.90 (C-3), 170.87 ( $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ ).

**IR** (Film):  $\tilde{\nu} = 2939$   $\text{cm}^{-1}$  (=C–H), 2097 ( $\text{N}_3$ ), 1731 (C=O), 1371, 1243 (C–O), 1020, 911 (C–O–C).

**MS** (70 eV, EI):  $m/z$  (%) = 150 (100)  $[\text{M-OAc-N}_2]^+$ .

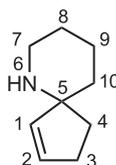
$\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2$  (237.303).

### 6.1.9. 1-Aza-spiro[4.4]non-6-en (150)



Entsprechend der AAV 6 wurden 2.75 g (18.1 mmol) des Azids **152** in 120 ml Essigester mit 1.05 g Lindlar-Katalysator<sup>[112]</sup> (entspricht 52.5 mg, 493  $\mu\text{mol}$ , 2.7 mol% Palladium) unter Wasserstoff-Atmosphäre gerührt (DC-Kontrolle nach einer Stunde). Wegen unvollständiger Umsetzung wurden nach 1 Std. weitere 350 mg Lindlar-Katalysator (Gesamt: 658  $\mu\text{mol}$ , 3.5 mol% Pd) zugegeben. Nachdem dünnschichtchromatographisch kein Edukt mehr nachweisbar war (insgesamt 2 Std.), wurde aufgearbeitet und das Rohprodukt sofort weiter umgesetzt. Das primäre Amin **154** wurde gemäß AAV 6 mit 509 mg (441  $\mu\text{mol}$ , 3.4 mol%) Palladium-Katalysator und 4.6 ml (3.35 g, 33.1 mmol, 2.52 eq.) Triethylamin in 60 ml entgastem Acetonitril bei 55 °C innerhalb von 12 Std. cyclisiert. Nach der Aufarbeitung wurde das erhaltene spirocyclische Amin ohne weitere Aufreinigung in der folgenden Reaktion eingesetzt.

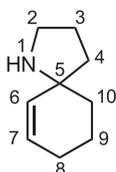
### 6.1.10. 6-Aza-spiro[4.5]dec-1-en (151)



5.18 g (23.2 mmol) des Azids **153** wurden entsprechend der AAV 6 mit 1.91 g Lindlar-Katalysator<sup>[112]</sup> (entspricht 95.5 mg, 897  $\mu\text{mol}$ , 3.8 mol% Palladium) in

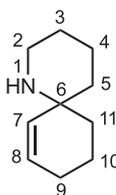
225 ml Essigester unter Wasserstoff-Atmosphäre gerührt (DC-Kontrolle nach einer Stunde). Wegen unvollständiger Umsetzung wurden nach 1 Std. weitere 695 mg Lindlar-Katalysator (Gesamt: 1.22 mmol, 5.3 mol% Pd) zugegeben. Nachdem dünnschichtchromatographisch kein Edukt mehr nachweisbar war (insgesamt 2 Std.), wurde entsprechend der AAV 6 aufgearbeitet und das Rohprodukt sofort weiter umgesetzt. Das primäre Amin **155** wurde gemäß AAV 6 in 100 ml entgastem Acetonitril mit 898 mg (777  $\mu\text{mol}$ , 3.3 mol%) Palladium-Katalysator und 6.20 g (61.3 mmol, 2.64 eq.) Triethylamin bei 60 °C innerhalb von 12 Std. cyclisiert. Das nach der Aufarbeitung erhaltene Rohprodukte wurde ohne weitere Aufreinigung in der folgenden Reaktion eingesetzt.

#### 6.1.11. 1-Aza-spiro[4.5]dec-6-en (**137**)



Gemäß der AAV 6 wurden 1.48 g (6.63 mmol) des Azids **133** in 90 ml Essigester mit 529 mg Lindlar-Katalysator<sup>[112]</sup> (entspricht 26.5 mg, 249  $\mu\text{mol}$ , 3.7 mol% Palladium) unter Wasserstoff-Atmosphäre gerührt. Nach einer Stunde war die Umsetzung vollständig (DC-Kontrolle) und das nach der Aufarbeitung erhaltene Rohprodukt wurde ohne weitere Reinigung in der folgenden Cyclisierungsreaktion eingesetzt. Das primäre Amin **135** wurde gemäß der AAV 6 mit 310 mg (268  $\mu\text{mol}$ , 4 mol%) Palladium-Katalysator und 1.76 g (17.4 mmol, 2.62 eq.) Triethylamin in 27 ml Acetonitril bei 70 °C innerhalb von 14 Std. cyclisiert. Nach der Aufarbeitung wurde das erhaltene spirocyclische Amin ohne weitere Aufreinigung in die nächste Reaktion eingesetzt.

#### 6.1.12. 1-Aza-spiro[5.5]undec-7-en (**138**)

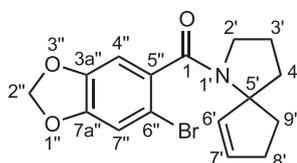


6.44 g (27.2 mmol) des Azids **134** wurden entsprechend der AAV 6 mit 2.01 g Lindlar-Katalysator<sup>[112]</sup> (entspricht 100 mg, 944  $\mu\text{mol}$ , 3.5 mol% Palladium) in 400 ml Essigester unter Wasserstoff-Atmosphäre gerührt. Nach 1 Std. war die Umsetzung vollständig und dünnschichtchromatographisch kein Edukt mehr

nachweisbar. Das nach der Aufarbeitung erhaltene Rohprodukt wurde sofort weiter umgesetzt. Das primäre Amin **136** wurde gemäß AAV 6 in 150 ml entgastem Acetonitril mit 1.35 g (1.17 mmol, 4.3 mol%) Palladium-Katalysator und 7.10 g (70.2 mmol, 2.58 eq.) Triethylamin bei 70 °C innerhalb von 18 Std. cyclisiert. Das nach der Aufarbeitung erhaltene Rohprodukte wurde ohne weitere Aufreinigung in der folgenden Reaktion eingesetzt.

## 6.2. Synthese der Amide

### 6.2.1. (1-Aza-spiro[4,4]non-6-en-1-yl)-(6-brom-benzo[1,3]dioxol-5-yl)-methanon (**170**)



730 mg (2.98 mmol, 1.25 eq.) 6-Brom-benzo[1,3]dioxol-5-carbonsäure (**148**) wurden mit 8.00 g (67.2 mmol, 22.5 eq. bzgl. der Säure) Thionylchlorid und etwas DMF in das Säurechlorid **168** überführt (AAV 7). Der Aza-spirocyclus **150** (2.33 mmol) wurde als Rohprodukt in 7.5 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> und 0.50 ml (3.60 mmol, 1.54 eq.) Triethylamin vorgelegt und gemäß der AAV 7 mit dem Säurechlorid **168** umgesetzt. Nach Säulenchromatographie (46 g Kieselgel, Pentan : EE = 3 : 1 + 1.5% NEt<sub>3</sub>) wurden 384 mg des Amids isoliert (1.10 mmol, 47% über 3 Stufen, ausgehend vom Azid **152**).

$R_f = 0.27$  (Pentan : EE = 3 : 1).

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 1.75\text{--}1.96$  (m, 6 H, 3'-H, 4'-H, 9'-H), 2.26–2.83 (m, 2 H, 8'-H), 3.06–3.39 (m, 2 H, 2'-H<sub>2</sub>), 5.63 (br. s, 1 H, 7'-H), 5.87–5.92 (m, 1 H, 6'-H), 5.96 (s, 2 H, OCH<sub>2</sub>O), 6.70 (s, 1 H), 6.94 (s, 1 H, 4''-H, 7''-H).

<sup>13</sup>C-NMR (50.3 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 23.67$  (C-3'), 31.84 (C-8'), 34.44 (br., C-9'), 40.13 (C-4'), 49.81 (C-2'), 75.94 (C-5'), 101.93 (OCH<sub>2</sub>O), 107.04 (C-4''), 109.45 (C-6''), 112.68 (C-7''), 132.33 (br.), 133.28 (C-6', C-7'), 147.50, 148.32 (C-3a'', C-7a''), 166.38 (C-1).

IR (KBr):  $\tilde{\nu} = 2925$  cm<sup>-1</sup> (C–H), 1635 (C=O), 1487, 1427, 1244, 1101, 1032, 933 (C–O–C), 852.

UV (CH<sub>3</sub>CN):  $\lambda_{\max}$  (lg  $\epsilon$ ) = 205 (4.571), 295 (3.637).

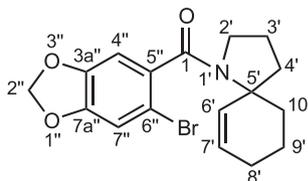
MS (70 eV, EI): m/z (%) = 349/351 (29) [M]<sup>+</sup>, 270 (25) [M–Br]<sup>+</sup>, 227/229 (100/97) [C<sub>8</sub>H<sub>4</sub>BrO<sub>3</sub>]<sup>+</sup>.

$C_{16}H_{16}BrNO_3$  (350.212)

Ber. 349.0314

Gef. 349.0314 (HRMS).

**6.2.2. (1-Aza-spiro[4,5]dec-6-en-1-yl)-(6-brom-benzo[1,3]dioxol-5-yl)-methanon (171)**



Mit 5.05 g (42.4 mmol, 20.3 eq. bzgl. Säure) Thionylchlorid und katalytischen Mengen DMF wurden 513 mg (2.09 mmol, 1.27 eq.) 6-Brom-benzo[1,3]dioxol-5-carbonsäure (**148**) in das Säurechlorid **168** überführt (AAV 7). Das spirocyclische Amin **137** (1.64 mmol) als Rohprodukt wurde in 5 ml  $CH_2Cl_2$  und 0.35 ml  $NEt_3$  (2.51 mmol, 1.53 eq.) entsprechend der AAV 7 mit dem Säurechlorid **168** umgesetzt. Nach säulenchromatograpischer Reinigung (45 g Kieselgel, Pentan : MTBE = 1 : 1) wurden 264 mg der Zielverbindung (725  $\mu$ mol, 44% über 3 Stufen, ausgehend vom Azid **133**) isoliert.

$R_f = 0.27$  (Pentan : MTBE = 1 : 1).

$^1H$ -NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta = 1.48$ – $2.04$  (m, 8 H, 3- $H_2$ , 4- $H_1$ , 8- $H_1$ , 9- $H_2$ , 10- $H_2$ ), 2.10– $2.26$  (m, 1 H, 8- $H_1$ ), 2.51– $2.77$  (m, 1 H, 4- $H_1$ ), 3.06– $3.41$  (m, 2 H, 2'-H), 5.54– $5.75$  (m, 1 H, CH=C; 6'-H oder 7'-H), 5.76– $5.85$  (m, 1 H, CH=C; 6'-H oder 7'-H), 5.96 (s, 2 H,  $OCH_2O$ ), 6.69 (s, 1 H, 7''-H), 6.94 (s, 1 H, 4''-H).

$^{13}C$ -NMR (50.3 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta = 21.31$  (C-3'), 23.06 (C-9'), 24.17 (C-8'), 30.33 (br., C-4'), 39.60 (br., C-10'), 49.85 (C-2'), 64.13 (C-5'), 101.97 ( $OCH_2O$ ), 107.09 (C-7''), 109.44 (C-6''), 112.72 (C-4''), 127.13, 132.41 (C-6', C-7'), 133.69 (C-5''), 147.55 (C-3a''), 148.34 (C-7a''), 166.13 (C=O, C-1).

IR (KBr):  $\tilde{\nu} = 2922$   $cm^{-1}$ , 1643 (C=O), 1481, 1430, 1239, 1033, 930 (C–O–C).

UV ( $CH_3CN$ ):  $\lambda_{max}$  (lg  $\epsilon$ ) = 204 nm (4.526), 294 (3.573).

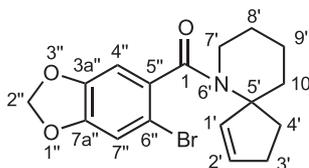
MS (70 eV, EI):  $m/z$  (%) = 363/365 (91/90)  $[M]^+$ , 284 (29)  $[M-Br]^+$ , 227/229 (100)  $[C_8H_4BrO_3]^+$ .

 $C_{17}H_{18}BrNO_3$  (364.239)

Ber. 363.0470

Gef. 363.0470 (HRMS).

### 6.2.3. (6-Aza-spiro[4,5]dec-1-en-6-yl)-(6-brom-benzo[1,3]dioxolo-5-yl)-methanon (172)



3.57 g (14.6 mmol, 1.26 eq.) 6-Brom-benzo[1,3]dioxol-5-carbonsäure (**148**) wurden mit 26.5 g (223 mmol, 15.9 eq. bzgl. der Säure) Thionylchlorid und etwas DMF in Anlehnung an die AAV 7 in das Säurechlorid **168** überführt. In 25 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  und 2.50 ml (18.0 mmol, 1.55 eq.) Triethylamin wurde der Aza-spirocyclus **151** (11.6 mmol) als Rohprodukt vorgelegt und gemäß der AAV 7 mit dem Säurechlorid **168** umgesetzt. Nach Säulenchromatographie (240 g Kieselgel, Pentan : EE = 3 : 1 + 1%  $\text{NEt}_3$ ) wurden 1.76 g (4.83 mmol, 42% über 3 Stufen, ausgehend vom Azid **153**) des Amids isoliert.

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.53–1.77\* (m, 6 H, 4- $\text{H}_1$ , 8- $\text{H}_1$ , 9- $\text{H}_2$ , 10- $\text{H}_2$ ), 2.04–2.28\* (m, 1 H, 8- $\text{H}_1$ ), 2.34–2.54\* (m, 3 H, 3- $\text{H}_2$ , 4- $\text{H}_1$ ), 3.38–3.50 (m, 2 H, 7'-H), 5.99 (s, 2 H,  $\text{OCH}_2\text{O}$ ), 5.90–6.05 (m, 1 H, 2'-H), 6.36–6.45 (m, 1 H, 1'-H), 6.97 (s, 1 H), 7.02 (s, 1 H, 4''-H, 7''-H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (50.3 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 26.16\* (C-9'), 27.03\* (C-8'), 29.04\* (C-10'), 29.35\* (C-4'), 30.21\* (C-3'), 39.99 (C-7'), 102.20 ( $\text{OCH}_2\text{O}$ ), 109.59 (C-4''), 110.47 (C-6''), 113.07 (C-7''), 126.20 (C-2'), 131.19 (C-5''), 134.51 (C-1'), 146.54, 147.41 (C-3a'', C-7a''), 166.94 (C=O, C-1).

\* Zuordnung der Signale unsicher.

**IR** (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3274  $\text{cm}^{-1}$ , 3018, 2925 (C–H), 1640 (C=O), 1546, 1477, 1239, 1109, 1036, 934 (C–O–C).

**UV** ( $\text{CH}_3\text{CN}$ ):  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\lg \epsilon$ ) = 207 nm (4.546), 242 (4.011), 294 (3.588).

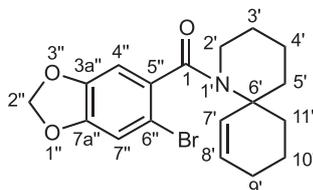
**MS** (70 eV, EI):  $m/z$  (%) = 363/365 (30/29)  $[\text{M}]^+$ , 284 (17)  $[\text{M}-\text{Br}]^+$ , 227/229 (100/96)  $[\text{C}_8\text{H}_4\text{BrO}_3]^+$ .

$\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{NO}_3$  (364.239)

Ber. 363.0470

Gef. 363.0470 (HRMS).

### 6.2.4. (1-Aza-spiro[5,5]undec-7-en-1-yl)-(6-brom-benzo[1,3]dioxol-5-yl)-methanon (173)



516 mg (2.11 mmol, 1.35 eq.) 6-Brom-benzo[1,3]dioxol-5-carbonsäure (**148**) wurden mit 5.00 g (42.0 mmol, 20.0 eq. bzgl. der Säure) Thionylchlorid und etwas DMF in das Säurechlorid **168** überführt (AAV 7). In 5 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> und 0.33 ml (2.37 mmol, 1.52 eq.) Triethylamin wurde der Aza-spirocyclus **138** (1.56 mmol) als Rohprodukt vorgelegt und gemäß der AAV 7 mit dem Säurechlorid **168** umgesetzt. Nach Säulenchromatographie (47 g Kieselgel, Pentan : MTBE = 1 : 1) wurden 366 mg (967 μmol, 62% über 3 Stufen, ausgehend vom Azid **134**) des Amids isoliert.

$R_f = 0.40$  (Pentan : MTBE = 1 : 1).

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.34–2.04 (m, 10 H, 3-H<sub>2</sub>, 4-H<sub>2</sub>, 5-H<sub>1</sub>, 9-H<sub>1</sub>, 10-H<sub>2</sub>, 11-H<sub>2</sub>), 2.10–2.30 (m, 1 H, 9-H<sub>1</sub>), 2.38 (dt,  $J = 12.8, 3.5$  Hz, 1 H, 5-H<sub>1</sub>), 3.11–3.46 (m, 2 H, 2'-H), 5.50–5.64 (m, 1 H, 8'-H), 5.69–5.79 (m, 1 H, 7'-H), 5.93–5.98 (m, 2 H, OCH<sub>2</sub>O), 6.69 (s, 1 H), 6.95 (s, 1 H, 4''-H, 7''-H).

<sup>13</sup>C-NMR (50.3 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 18.32 (C-4'), 19.72 (C-10'), 24.32 (C × 2, C-3', C-9'), 28.04 (br., C-5'), 35.52 (br., C-11'), 43.29 (br., C-2'), 57.81 (C-6'), 101.96 (OCH<sub>2</sub>O), 107.79 (C-4''), 110.28 (C-7''), 112.75 (C-6''), 122.82 (br., C-8'), 133.44 (C-5''), 134.68 (C-7'), 147.40, 148.25 (br., C-3a'', C-7a''), 168.81 (C-1).

IR (KBr):  $\tilde{\nu} = 2932$  cm<sup>-1</sup> (C–H), 1644 (C=O), 1480, 1421, 1236, 1032, 928 (C–O–C).

UV (CH<sub>3</sub>CN):  $\lambda_{\max}$  (lg ε) = 204 nm (4.589), 296 (3.627).

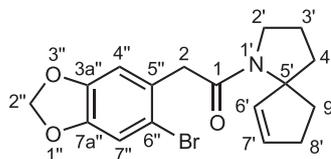
MS (70 eV, EI):  $m/z$  (%) = 377/379 (42) [M]<sup>+</sup>, 298 (27) [M–Br]<sup>+</sup>, 227/229 (100/98) [C<sub>8</sub>H<sub>4</sub>BrO<sub>3</sub>]<sup>+</sup>.

C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>BrNO<sub>3</sub> (378.260)

Ber. C: 57.15 H: 5.33

Gef. C: 57.20 H: 5.33.

### 6.2.5. 1-(1-Aza-spiro[4.4]non-6-en-1-yl)-2-(6-brom-benzo[1,3]dioxol-5-yl)-ethanon (174)



Mit 7.80 ml (108 mmol, 20.3 eq. bzgl. der Säure) Thionylchlorid und etwas DMF wurden 1.98 g (7.64 mmol, 1.16 eq.) (6-Brom-benzo[1,3]dioxol-5-yl)-essigsäure (**149**) der AAV 7 folgend in das Säurechlorid **169** überführt. Das spirocyclische Amin **150** (6.56 mmol) als Rohprodukt wurde in 20 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> und 1.40 ml NEt<sub>3</sub> (10.1 mmol, 1.54 eq.) entsprechend der AAV 7 mit dem in 20 ml Dichlormethan gelösten Säurechlorid **169** umgesetzt. Nach säulenchromatograpischer Reinigung (170 g Kieselgel, Pentan : EE = 3 : 1) wurden 1.08 g der Zielverbindung isoliert (2.97 mmol, 45% über 3 Stufen, ausgehend vom Azid **152**).

$R_f = 0.33$  (Pentan : EE = 3 : 1).

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 1.59\text{--}1.79$  (m, 3 H, 4-H<sub>1</sub>, 3-H<sub>2</sub>), 2.12–2.50 (m, 5 H, 4-H<sub>1</sub>, 8-H<sub>2</sub>, 9-H<sub>2</sub>), 3.20–3.35 (m, 2 H, 2'-H), 3.56 (s, 2 H, 2-H), 5.95 (br. s, 1 H, 7'-H), 5.97 (s, 2 H, OCH<sub>2</sub>O), 6.38 (br. s, 1 H, 6'-H), 6.80 (s, 1 H, Ar-H), 7.01 (s, 1 H, Ar-H).

<sup>13</sup>C-NMR (50.3 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 27.06$  (C-8), 27.91 (C-9), 28.47 (C-3), 29.38 (C-4), 39.38 (C-2'), 43.87 (C-2), 57.78 (C-5'), 101.93 (OCH<sub>2</sub>O), 111.03 (C-4''), 112.89 (C-7''), 115.23 (C-6''), 126.44 (C-7'), 127.70 (C-5''), 134.07 (C-6'), 147.74, 147.87 (C-3a'', C-7a''), 169.50 (C=O).

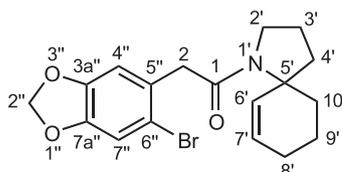
IR (KBr):  $\tilde{\nu} = 3285$  cm<sup>-1</sup>, 1649 (C=O), 1483, 1231, 1037, 935 (C–O–C).

UV (CH<sub>3</sub>CN):  $\lambda_{\max}$  (lg  $\epsilon$ ) = 204 nm (4.604), 241 (4.003), 295 (3.628).

MS (70 eV, EI): m/z (%) = 365/363 (20) [M]<sup>+</sup>, 284 (35) [M-Br]<sup>+</sup>, 106 (100).

C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>BrNO<sub>3</sub> (364.239).

### 6.2.6. 1-(1-Aza-spiro[4.5]dec-6-en-1-yl)-2-(6-brom-benzo[1,3]dioxol-5-yl)-ethanon (175)



Mit 4.2 ml (27.6 mmol, 1.79 eq. bzgl. der Säure) Thionylchlorid wurden 2.77 g (15.4 mmol, 1.12 eq.) (6-Brom-benzo[1,3]dioxol-5-yl)-essigsäure (**149**) der AAV 7 folgend in das Säurechlorid **169** überführt. Das spirocyclische Amin **137** (13.7 mmol)

als Rohprodukt wurde in 25 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  und 2.85 ml  $\text{NEt}_3$  (20.5 mmol, 1.49 eq.) entsprechend der AAV 7 mit dem in 10 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  gelösten Säurechlorid **169** umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (160 g Kieselgel, PE : MTBE = 1 : 2) wurden 2.23 g des Amids (5.90 mmol, 43% über 3 Stufen, ausgehend vom Azid **133**) isoliert.

$R_f = 0.33$  (PE : MTBE = 1 : 2).

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.46\text{--}2.20$  (m, 3'-H, 4'-H<sub>2</sub>, 8'-H<sub>2</sub>, 9'-H<sub>2</sub>, 10'-H<sub>2</sub>), 3.44–3.72 (m, 2'-H); Hauptisomer:  $\delta = 2.40\text{--}2.54$  (m, 1 H, 3'-H<sub>1</sub>), 3.61 (s, 2 H, 2-H), 5.43–5.51 (m, 1 H, 6'-H), 5.68–5.77 (m, 1 H, 7'-H), 5.93 (s, 2 H, OCH<sub>2</sub>O), 6.82 (s, 1 H, Ar-H), 6.98 (s, 1 H, Ar-H); Minderisomer:  $\delta = 3.74$  (d,  $J = 16.2$  Hz, 1 H, 2-H<sub>1</sub>), 3.82 (d,  $J = 16.2$  Hz, 1 H, 2-H<sub>1</sub>), 3.78–3.87 (m, 1 H, 2'-H<sub>1</sub>), 5.53–5.61 (m, 1 H, 6'-H), 5.81–5.89 (m, 1 H, 7'-H), 5.94 (s, 2 H, OCH<sub>2</sub>O), 6.79 (s, 1 H, Ar-H), 6.99 (s, 1 H, Ar-H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (50.3 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): Hauptisomer:  $\delta = 21.43$  (C-3'), 22.96 (C-9'), 24.10 (C-8'), 30.05 (C-4'), 38.77 (C-10'), 42.97 (C-2), 48.39 (C-2'), 64.21 (C-5'), 101.62 (OCH<sub>2</sub>O), 111.09 (C-4), 112.44 (C-7), 115.07 (C-6), 126.56 (C-7'), 128.54 (C-5), 132.93 (C-6'), 147.24 (C-3a), 147.33 (C-7a), 167.59 (C=O); Minderisomer:  $\delta = 20.89$  (C-3'), 21.43 (C-9'), 24.24 (C-8'), 33.18 (C-4'), 40.52 (C-10'), 41.39 (C-2), 48.27 (C-2'), 63.07 (C-5'), 101.62 (OCH<sub>2</sub>O), 110.78 (C-4), 112.44 (C-7), 115.19 (C-6), 129.09 (C-7'), 129.26 (C-5), 133.37 (C-6'), 146.96 (C-7a), 147.24 (C-3a), 169.17 (C=O).

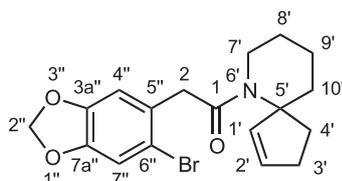
Die Zuordnung der Signale für das Minderisomer wurden aufgrund der Signalintensität vorgenommen.

**IR** (KBr):  $\tilde{\nu} = 3013\text{ cm}^{-1}$  (Ar-H), 2926, 1647 (C=O), 1484, 1407, 1229, 1172, 1118, 1031, 920 (C–O–C), 799, 736 (=C–H).

**MS** (70 eV, EI):  $m/z$  (%) = 378/376 (<1)  $[\text{M}]^+$ , 298 (100)  $[\text{M-Br}]^+$ .

$\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{BrNO}_3$  (378.260).

### 6.2.7. 1-(6-Aza-spiro[4.5]dec-1-en-6-yl)-2-(6-brom-benzo[1,3]dioxol-5-yl)-ethanon (**176**)



3.82 g (6-Brom-benzo[1,3]dioxol-5-yl)-essigsäure (**149**) (14.7 mmol, 1.3 eq.) wurden

mit 26.5 g (223 mmol, 15.1 eq. bzgl. der Säure) Thionylchlorid und etwas DMF entsprechend der AAV 7 in das Säurechlorid **169** überführt. In 25 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> und 2.50 ml (18.0 mmol, 1.55 eq.) Triethylamin wurde der Aza-spirocyclus **151** (11.6 mmol) als Rohprodukt vorgelegt und gemäß der AAV 7 mit dem Säurechlorid **169** umgesetzt. Nach Säulenchromatographie (185 g Kieselgel, Pentan : EE = 4 : 1 + 1% NEt<sub>3</sub>) wurden 2.83 g (7.48 mmol, 64% über 3 Stufen, ausgehend vom Azid **153**) des Amids isoliert.

$R_f = 0.33$  (Pent : EE = 4 : 1).

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 1.36\text{--}1.75$  (m, 6 H, 8'-H<sub>2</sub>, 9'-H<sub>2</sub>, 10'-H<sub>2</sub>), 1.89–2.03 (m, 1 H, 4'-H<sub>1</sub>), 2.13–2.31 (m, 2 H, 3'-H<sub>1</sub>, 4'-H<sub>1</sub>), 2.41–2.54 (m, 1 H, 3'-H<sub>1</sub>), 3.07 (ddd,  $J = 11.3, 11.3, 2.6$  Hz, 1 H, 7'-H<sub>1</sub>), 3.64 (d,  $J = 16.1$  Hz, 1 H, 2-H<sub>1</sub>), 3.70 (d,  $J = 16.1$  Hz, 1 H, 2-H<sub>1</sub>), 3.71–3.81 (m, 1 H, 7'-H), 5.56 (ddd,  $J = 5.6, 2.3, 2.3$  Hz, 1 H, 2'-H), 5.92 (s, 2 H, 2''-H), 6.04 (ddd,  $J = 5.6, 1.9, 1.9$  Hz, 1 H, 1'-H), 6.75 (s, 1 H, Ar-H), 6.97 (s, 1 H, Ar-H).

<sup>13</sup>C-NMR (50.3 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 20.63$  (C-9'), 25.04 (C-8'), 30.23 (C-3'), 33.34 (C-4'), 35.66 (C-10'), 43.11 (C-2), 44.09 (C-7'), 71.15 (C-5'), 101.58 (C-2''), 110.56 (C-4''), 112.42 (C-7''), 114.79 (C-6''), 125.36 (C-2'), 128.84 (C-5''), 138.30 (C-1'), 147.09, 147.27 (C-3a'', C-7a''), 169.92 (C-1).

IR (KBr):  $\tilde{\nu} = 2934$  cm<sup>-1</sup> (C–H), 1638 (C=O), 1503, 1409, 1229, 1113, 1038, 930 (C–O–C), 832 (Aromat).

UV (CH<sub>3</sub>CN):  $\lambda_{\max}$  (lg  $\epsilon$ ) = 203 nm (4.638), 294 (3.656).

MS (70 eV, EI):  $m/z$  (%) = 377/379 (6) [M]<sup>+</sup>, 298 (100) [M–Br]<sup>+</sup>, 164 (42).

C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>BrNO<sub>3</sub> (378.260)

Ber. C: 57.15 H: 5.33

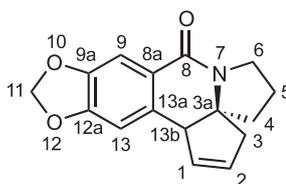
Gef. C: 56.90 H: 5.19

Ber. 377.0627

Gef. 377.0626 (HRMS).

### 6.3. Die Heck-Produkte der spirocyclischen Amide

#### 6.3.1. 3,4,5,6,7,13b-Hexahydro-cyclopenta[*c*][1,3]dioxolo[4,5-*g*]pyrrolo-[1,2-*b*]isochinolin-8-on (**177**)



In Anlehnung an die AAV 5 wurden 51.0 mg (146  $\mu$ mol) des spirocyclischen Amids

**170** in 1.65 ml (0.09 M) Lösungsmittelgemisch (DMF / CH<sub>3</sub>CN / H<sub>2</sub>O) in einem Druckkolben vorgelegt und mit 8.0 mg (8.5 μmol, 5.8 mol%) Palladium-Katalysator **74** und *n*-Bu<sub>4</sub>NOAc (99.5 mg, 330 μmol, 2.3 eq.) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde erneut entgast und für 20 Std. auf 110 °C erwärmt. Man gab Wasser dazu, extrahierte die wäßrige Phase viermal mit MTBE und trocknete über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und das Rohprodukt durch Säulenchromatographie gereinigt. Es wurden 9.8 mg (36 μmol, 25%) der Zielverbindung isoliert.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.69–2.20 (m, 4 H, 4-H<sub>2</sub>, 5-H<sub>2</sub>), 3.42 (d, *J* = 6.6 Hz, 1 H, 13b-H), 5.79–5.87 (m, 1 H, CH=C), 5.93 (br. s, 1 H, OCH<sub>2</sub>O), 5.95 (br. s, 1 H, OCH<sub>2</sub>O), 6.14–6.23 (m, 1 H, CH=C), 6.53 (s, 1 H, 13-H), 7.47 (s, 1 H, 9-H).

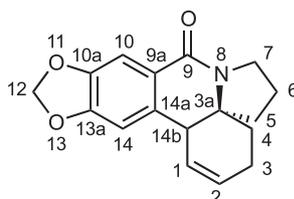
<sup>13</sup>C-NMR (50.3 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 20.34 (C-5), 26.93 (C-6), 40.52, 43.77 (C-3, C-4), 50.25 (C-13b), 101.47 (OCH<sub>2</sub>O), 106.18, 107.19 (C-9, C-13), 131.45, 132.43 (C-8a, C-13a), 161.57 (C=O).

Die Zuordnung der Signale ist aufgrund von Zersetzung nicht ganz abgesichert.

MS (70 eV, EI): *m/z* (%) = 269 (100) [M]<sup>+</sup>.

C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>3</sub> (269.300).

### 6.3.2. 3,4,6,7,8,15b-Hexahydro-5H-[1,3]dioxolo[4,5-*j*]pyrrolo[2,1-*e*]-phenanthridin-9-on (**178**)



In Anlehnung an die AAV 5 wurden 40.2 mg (110 μmol) des spirocyclischen Amids **171** mit 2.2 ml (0.05 M) Lösungsmittelgemisch (DMF / CH<sub>3</sub>CN / H<sub>2</sub>O) in einem Druckkolben vorgelegt und mit 10.5 mg (11.2 μmol, 10 mol%) Palladium-Katalysator **74** und *n*-Bu<sub>4</sub>NOAc (209 mg, 693 μmol, 6.3 eq.) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde erneut entgast und auf 135 °C erwärmt. Nach 3 Std. wurde die Abscheidung von elementarem Palladium beobachtet und die Reaktion, nachdem dünnschichtchromatographisch kein Edukt mehr nachweisbar war, aufgearbeitet. Man gab Wasser dazu, extrahierte die wäßrige Phase viermal mit MTBE und trocknete über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und das Rohprodukt durch Säulenchromatographie (11 g Kieselgel, Pentan : MTBE = 1 : 1, MTBE) gereinigt. Es wurden 10.9 mg (38.5 μmol, 35%) der Zielverbindung isoliert.

$R_f = 0.44$  (PE : MTBE = 1 : 1).

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.57\text{--}1.83$  (m, 4 H, 5-H, 6-H), 1.84–2.15 (m, 4 H, 3-H, 4-H), 3.64 (br. s, 1 H, 14b-H), 5.96 (s, 2 H,  $\text{OCH}_2\text{O}$ ), 6.00–6.07 (m, 2 H, 1-H, 2-H), 6.74 (s, 1 H, 14-H), 7.51 (s, 1 H, 10-H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (50.3 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 20.87$  (C-6), 26.79 (C-5), 30.28, 39.70 (C-4), 42.88, 44.67 (C-14b), 101.86 ( $\text{OCH}_2\text{O}$ ), 106.32, 107.99 (C-10, C-14), 121.83, 128.69 (C-1, C-2).

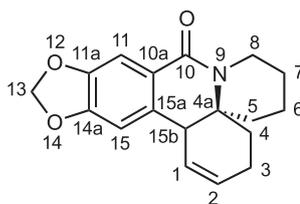
Die Zuordnung der Signale ist aufgrund von Zersetzung nicht ganz abgesichert.

**IR** (Film):  $\tilde{\nu} = 1645\text{ cm}^{-1}$ , 1483, 1037, 936.

**MS** (70 eV, EI):  $m/z$  (%) = 283 (100)  $[\text{M}]^+$ .

$\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{NO}_3$  (283.327).

### 6.3.3. 3,4,5,6,7,8,9,15b-Octahydro-[1,3]dioxolo[4,5-*j*]pyrido[2,1-*e*]-phenanthridin-10-on (179)



In Anlehnung an die AAV 5 wurden 43.2 mg (142  $\mu\text{mol}$ ) des spirocyclischen Amids **173** mit 2.2 ml (0.05 M) Lösungsmittelgemisch (DMF /  $\text{CH}_3\text{CN}$  /  $\text{H}_2\text{O}$ ) in einem Druckkolben vorgelegt und mit 10.0 mg (10.7  $\mu\text{mol}$ , 9 mol%) Palladium-Katalysator **74** und 111 mg *n*- $\text{Bu}_4\text{NOAc}$  (370  $\mu\text{mol}$ , 3.24 eq.) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde erneut entgast und für 14 Std. auf 135 °C erwärmt. Man gab Wasser dazu, extrahierte die wäßrige Phase viermal mit MTBE und trocknete über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und das Rohprodukt durch Säulenchromatographie (12 g Kieselgel, Pentan : MTBE = 1 : 1) gereinigt. Es wurden 23.1 mg (77.7  $\mu\text{mol}$ , 55%) der Zielverbindung isoliert.

$R_f = 0.33$  (Pentan : MTBE = 1 : 1).

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.36\text{--}1.94$  (m, 8 H, 3- $\text{H}_1$ , 4- $\text{H}_1$ , 5- $\text{H}_2$ , 6- $\text{H}_2$ , 7- $\text{H}_2$ ), 1.97–2.08 (m, 2 H, 3- $\text{H}_1$ , 4- $\text{H}_1$ ), 2.83 (ddd,  $J = 13.7, 12.7, 3.8$  Hz, 1 H, 8- $\text{H}_1$ ), 3.31 (br. d,  $J = 4.3$  Hz, 1 H, 15b-H), 4.59–4.71 (m, 1 H, 8- $\text{H}_1$ ), 5.72–5.80 (m, 1 H, 2-H), 5.88–5.94 (m, 1 H, 1-H), 5.95 (d,  $J = 1.4$  Hz, 1 H,  $\text{OCH}_2\text{O}$ ), 5.96 (d,  $J = 1.4$  Hz, 1 H,  $\text{OCH}_2\text{O}$ ), 6.67 (s, 1 H, Ar-H), 7.56 (s, 1 H, Ar-H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (50.3 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 19.84$  (C-6), 23.21 (C-3), 23.47 (C-7), 24.97 (C-5), 33.86 (C-4), 37.99 (C-8), 44.03 (C-15b), 57.33 (C-4a), 101.34 ( $\text{OCH}_2\text{O}$ ),

106.46, 108.35 (C-11, C-15), 126.49, 127.26 (C-1, C-2), 121.22 (C-15a), 135.74 (C-10a), 146.30, 150.71 (C-11a, C-15a), 163.63 (C=O).

IR (KBr):  $\tilde{\nu} = 1637 \text{ cm}^{-1}$ , 1606, 1481, 1451, 1273, 1037.

UV (CH<sub>3</sub>CN):  $\lambda_{\text{max}}$  (lg  $\epsilon$ ) = 220 nm (4.344), 252 (3.626), 303 (3.693).

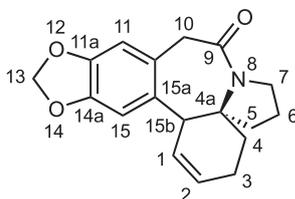
MS (70 eV, EI):  $m/z$  (%) = 297 (100) [M]<sup>+</sup>, 243 (72).

C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>3</sub> (297.354)

Ber. 297.1365

Gef. 297.1365 (HRMS).

#### 6.3.4. 3,4,6,7-Tetrahydro-5*H*,15*bH*-cyclohexa[*a*][1,3]dioxolo[4,5-*h*]pyrrolo-[2,1-*b*]benzazepin-9-(10*H*)-on (180)



275 mg des Amids **175** (727  $\mu\text{mol}$ ) wurden in Anlehnung an die AAV 5 mit 13.2 ml (0.06 M) Lösungsmittelgemisch (DMF / CH<sub>3</sub>CN / H<sub>2</sub>O) in einem Druckkolben vorgelegt. Nach Zugabe des Palladacyclus **74** (49 mg, 52  $\mu\text{mol}$ , 7 mol%) und Tetra-*n*-butylammoniumacetat (688 mg, 2.28 mmol, 3.14 eq.) wurde die Reaktionsmischung erneut entgast und anschließend auf 130 °C erwärmt. Nach 13 Std. war die Reaktion beendet und wurde aufgearbeitet. Man gab Wasser dazu, extrahierte viermal mit MTBE und wusch die organische Phase einmal mit ges. NaCl-Lösung. Nach Trocknung über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> und Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wurde das Rohprodukt durch Säulenchromatographie (37 g Kieselgel, Pentan : MTBE = 4 : 1) gereinigt. Dabei wurden drei Fraktionen isoliert, von denen die erste 37.0 mg der Titelverbindung, die zweite 54.8 mg eines Isomerengemisches im Verhältnis 2 : 1 und die dritte Fraktion 13.8 mg der zweiten Verbindung **182** als Hauptanteil enthielten.

$R_f = 0.28$  (MTBE).

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 1.43\text{--}1.57$  (m, 1 H, 5-H<sub>1</sub>), 1.62–1.75 (m, 2 H, 4-H<sub>1</sub>, 6-H<sub>1</sub>), 1.85–1.92 (m, 2 H, 4-H<sub>1</sub>, 6-H<sub>1</sub>), 1.98–2.16 (m, 3 H, 3-H<sub>2</sub>, 5-H<sub>1</sub>), 3.12 (d,  $J = 14.8$  Hz, 1 H, 10-H<sub>1</sub>), 3.30 (ddd,  $J = 12.9, 9.5, 3.5$  Hz, 1 H, 7-H<sub>1</sub>), 3.68 (mc, 1 H, 15*b*-H), 3.78 (ddd,  $J = 12.9, 9.6, 6.5$  Hz, 1 H, 7-H<sub>1</sub>), 4.45 (d,  $J = 14.8$  Hz, 1 H, 10-H<sub>1</sub>), 5.43 (m, 1 H, 1-H), 5.90 (d,  $J = 1.3$  Hz, 1 H, OCH<sub>2</sub>O), 5.91 (d,  $J = 1.3$  Hz, 1 H, OCH<sub>2</sub>O), 5.98–6.07 (m, 1 H, 2-H), 6.64 (s, 2 H, 11-H, 15-H).

<sup>13</sup>C-NMR (50.3 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 18.42$  (C-6), 21.16 (C-3), 31.92 (C-5), 38.48

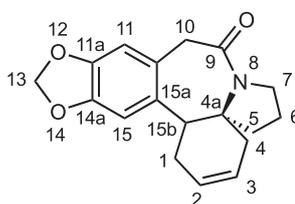
(C-4), 40.79 (C-10), 45.22 (C-7), 47.65 (C-15b), 64.18 (C-4a), 100.96 (C-13), 109.93 (C-15), 111.17 (C-11), 128.92 (C-1), 129.35 (C-2), 129.52 (2 × C, C-10a, C-15a), 146.44 (C-11a), 146.68 (C-14a), 169.79 (C-9).

**IR** (KBr):  $\tilde{\nu} = 3025 \text{ cm}^{-1}$  (Ar-H), 2891 (C-H), 1736, 1627 (br., C=O), 1503, 1486, 1253, 1039, 937 (C-O-C), 865 (Aromat).

**MS** (70 eV, EI):  $m/z$  (%) = 297 (87)  $[M]^+$ , 214 (34), 142 (100).

$C_{18}H_{19}NO_3$  (297.354).

#### 6.3.4.1. 1,4,6,7-Tetrahydro-5*H*,15*bH*-cyclohexa[*a*][1,3]dioxolo[4,5-*h*]pyrrolo-[2,1-*b*][3]benzazepin-9-(10*H*)-on (182)



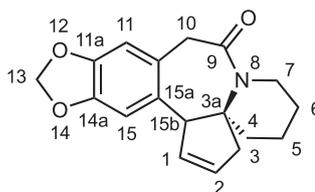
$R_f = 0.23$  (MTBE).

**$^1\text{H-NMR}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.38\text{--}1.49$  (m, 1 H, 5- $\text{H}_1$ ), 1.59–1.98 (m, 4 H, 4- $\text{H}_1$ , 5- $\text{H}_1$ , 6- $\text{H}_2$ ), 2.18–2.27 (m, 1 H, 4- $\text{H}_1$ ), 2.52–2.62 (m, 2 H, 1- $\text{H}_2$ ), 3.24 (m, 1 H, 7- $\text{H}_1$ ), 3.34 (mc, 1 H, 15*b*-H), 3.49 (d,  $J = 15.9$  Hz, 1 H, 10- $\text{H}_1$ ), 4.00 (d,  $J = 15.9$  Hz, 1 H, 10- $\text{H}_1$ ), 4.21 (ddd,  $J = 12.7, 9.6, 6.7$  Hz, 1 H, 7- $\text{H}_1$ ), 5.52–5.62 (m, 1 H, 2-H), 5.90 (s, 2 H,  $\text{OCH}_2\text{O}$ ), 5.79–5.91 (m, 1 H, 3-H), 6.64 (s, 1 H), 6.81 (s, 1 H, 11-H, 15-H).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (50.3 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 18.62$  (C-6), 30.04 (C-1), 30.85 (C-5), 35.74 (C-4), 41.32 (C-15*b*), 43.21 (C-10), 44.91 (C-7), 66.53 (C-4*a*), 100.89 ( $\text{OCH}_2\text{O}$ ), 106.96, 109.45 (C-11, C-15), 125.21, 126.95 (C-2, C-3), 127.46 (C-10*a*), 132.23 (C-15*a*), 145.95, 146.41 (C-11*a*, C-14*a*), 166.80 (C-9, C=O).

Daten der Röntgenstrukturanalyse: siehe Anhang (Kap. 10.1, S. 165).

#### 6.3.5. 3,4,5,6,7,10-Hexahydro-15*bH*-cyclopenta[*a*][1,3]dioxolo[4,5-*h*]pyrido-[2,1-*b*][3]benzazepin-9-on (181)



In Anlehnung an die AAV 5 wurden 82.0 mg (217  $\mu\text{mol}$ ) des spirocyclischen Amids **176** mit 2.2 ml (0.1 M) Lösungsmittelgemisch (DMF /  $\text{CH}_3\text{CN}$  /  $\text{H}_2\text{O}$ ) in einem Druckkolben vorgelegt und mit 8.6 mg (9.2  $\mu\text{mol}$ , 4.2 mol%) Palladium-Katalysator

**74** und *n*-Bu<sub>4</sub>NOAc (95.4 mg, 316 μmol, 2.5 eq.) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde erneut entgast und für 20 Std. auf 110 °C erwärmt. Man gab Wasser dazu, extrahierte die wäßrige Phase viermal mit MTBE und trocknete über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und das Rohprodukt durch Säulenchromatographie (7 g Kieselgel, Pentan : MTBE = 1 : 1) gereinigt. Es wurden 19.3 mg (65.0 μmol, 30%) der Zielverbindung isoliert.

$R_f = 0.42$  (PE : MTBE = 1 : 1).

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.52–1.72 (m, 4 H, 5-H, 6-H), 1.75–1.90 (m, 2 H, 3-H), 2.17–2.27 (m, 1 H, 4-H<sub>1</sub>), 2.45–2.58 (m, 1 H, 7-H<sub>1</sub>), 2.78–2.85 (m, 1 H, 4-H<sub>1</sub>), 3.39 (d, *J* = 14.4 Hz, 1 H, 10-H<sub>1</sub>), 3.74 (br. s, 1 H, 15b-H), 3.84 (d, *J* = 14.4 Hz, 1 H, 10-H<sub>1</sub>), 4.25–4.37 (m, 1 H, 7-H<sub>1</sub>), 5.87–5.89 (m, 2 H, OCH<sub>2</sub>O), 5.97–6.05 (m, 2 H, 1-H, 2-H), 6.64 (s, 1 H, Ar-H), 6.70 (s, 1 H, Ar-H).

<sup>13</sup>C-NMR (50.3 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 20.99 (C-6), 23.67 (C-5), 35.42 (C-3), 38.59 (C-4), 42.19 (C-7), 42.76 (C-10), 55.75 (C-15b), 69.04 (C-3a), 100.91 (OCH<sub>2</sub>O), 109.63, 110.64 (C-11, C-15), 129.61, 130.12 (C-10a, C-15a), 130.53, 132.98 (C-1, C-2), 146.17, 146.35 (C-11a, C-14a), 171.70 (C-9; C=O).

IR (Film):  $\tilde{\nu} = 2927$  cm<sup>-1</sup>, 1633, 1504, 1484, 1262, 1035.

UV (CH<sub>3</sub>CN):  $\lambda_{\max}$  (lg ε) = 202 nm (4.570), 293 (3.563).

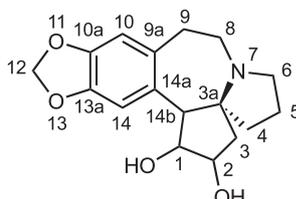
MS (70 eV, EI): *m/z* (%) = 297 (100) [M]<sup>+</sup>.

C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>3</sub> (297.354).

## 7. Darstellung der Cephalotaxin-Analoga

### 7.1. Synthese der 1,2-Diole

#### 7.1.1. 1,2,3,5,6,8,9,14b-Octahydro-4*H*-cyclopenta[*a*][1,3]dioxolo[4,5-*h*]pyrrolo-[2,1-*b*][3]benzazepin-1,2-diol (**186**)



In 3 ml THF wurden 159 mg (590 μmol) der pentacyclischen Verbindung **52** gemäß der AAV 8 mit 0.8 ml *t*-BuOH und 0.1 ml H<sub>2</sub>O auf 0 °C abgekühlt. Nach Zugabe von 0.34 ml (10.1 eq.) HOAc, 133 mg (1.20 mmol, 2.03 eq.) Me<sub>3</sub>NO· 2H<sub>2</sub>O und 0.21 ml OsO<sub>4</sub>-Lösung wurde die Reaktionsmischung 4 Std. bei Raumtemperatur gerührt.

Nach Aufarbeitung und Säulenchromatographie (15 g, Kieselgel, CHCl<sub>3</sub> : MeOH = 3 : 1) wurden 120 mg (395 μmol, 67%) des gewünschten Produktes isoliert.

$R_f = 0.25$  (CHCl<sub>3</sub> : MeOH = 3 : 1); KMnO<sub>4</sub>.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.60–1.86 (m, 4 H, 3-H<sub>1</sub>, 4-H<sub>1</sub>, 5-H<sub>2</sub>), 1.98 (br. d,  $J = 12.9$  Hz, 1 H, 3-H<sub>1</sub>), 2.04–2.26 (br. s, 1 H, OH), 2.26–2.66 (m, 5 H, 6-H<sub>1</sub>, 8-H<sub>1</sub>, 9-H<sub>1</sub>, 4-H<sub>1</sub>, OH), 2.82–3.04 (m, 3 H, 6-H<sub>1</sub>, 8-H<sub>1</sub>, 9-H<sub>1</sub>), 3.04 (d,  $J = 9.6$  Hz, 1 H, 14b-H), 4.22 (dd,  $J = 4.1, 4.1$  Hz, 1 H, 2-H), 4.33 (dd,  $J = 9.6, 4.1$  Hz, 1 H, 1-H), 5.90 (s, 2 H, 12-H), 6.65 (s, 1 H, Ar-H), 6.68 (s, 1 H, Ar-H).

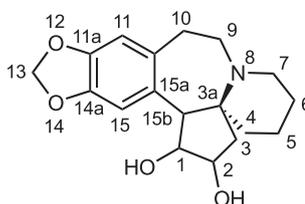
<sup>13</sup>C-NMR (50.3 MHz, CDCl<sub>3</sub>+CD<sub>3</sub>OD): δ = 19.22 (C-5), 31.01 (C-9), 31.39 (C-3), 43.23 (C-4), 47.68 (C-6), 53.63 (C-8), 59.50 (C-14b), 66.76 (C-3a), 72.06 (C-2), 78.05 (C-1), 100.87 (C-12), 110.64, 112.13 (C-10, C-14), 130.41, 132.14 (C-9a, C-14a), 146.15, 146.49 (C-10a, C-13a).

IR (KBr):  $\tilde{\nu} = 3484$  cm<sup>-1</sup>, 3354, 1503, 1487, 1037.

MS (70 eV, EI):  $m/z$  (%) = 303 (87) [M]<sup>+</sup>, 286 (20) [M-OH]<sup>+</sup>, 258 (49), 229 (100).

C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>4</sub> (303.353).

### 7.1.2. 1,2,3,4,5,6,7,9,10,15b-Decahydro-cyclopenta[*a*][1,3]dioxolo[4,5-*h*]pyrido[2,1-*b*][3]benzazepin-1,2-diol (187)



219 mg (772 μmol) der pentacyclischen Verbindung **143** in 4 ml THF wurden gemäß der AAV 8 mit 1.0 ml *t*-BuOH und 0.2 ml H<sub>2</sub>O auf 0 °C abgekühlt. Nach Zugabe von 0.45 ml (10.2 eq.) HOAc, 176 mg (1.58 mmol, 2.05 eq.) Me<sub>3</sub>NO· 2H<sub>2</sub>O und 0.30 ml OsO<sub>4</sub>-Lösung wurde die Reaktionsmischung 6 Std. bei Raumtemperatur gerührt. Nach Aufarbeitung und säulenchromatograpischer Reinigung (13 g, Kieselgel, CHCl<sub>3</sub> : MeOH = 3 : 1) wurden 218 mg (687 μmol, 89%) des gewünschten Produktes isoliert.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.29–1.59 (m, 4 H, 5-H<sub>2</sub>, 6-H<sub>2</sub>), 1.60–1.74 (m, 2 H, 4-H<sub>2</sub>), 1.78 (dd,  $J = 14.9, 1.8$  Hz, 1 H, 3-H<sub>1</sub>), 2.34 (dd,  $J = 14.9, 5.1$  Hz, 1 H, 3-H<sub>1</sub>), 2.71 (d,  $J = 10.2$  Hz, 1 H, 15b-H), 2.41–2.89 (m, 5 H, 7-H<sub>2</sub>, 9-H<sub>2</sub>, 10-H<sub>1</sub>), 2.98–3.13 (m, 1 H, 10-H<sub>1</sub>), 4.26 (ddd,  $J = 5.1, 5.1, 1.8$  Hz, 1 H, 2-H), 4.47 (dd,  $J = 10.2, 5.1$  Hz, 1 H, 1-H), 5.87 (d,  $J = 1.3$  Hz, 1 H, 13-H<sub>1</sub>), 5.89 (d,  $J = 1.3$  Hz, 1 H, 13-H<sub>1</sub>), 6.60 (br.

s, 2 H, 11-H, 15-H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (50.3 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 21.70 (C-5), 23.56 (C-6), 33.11 (C-10), 34.90 (C-3), 38.19 (C-4), 50.65 (C-9), 52.94 (C-7), 63.17 (C-3a), 64.31 (C-15b), 70.83 (C-2), 75.50 (C-1), 100.83 (C-13), 110.26, 112.50 (C-11, C-15), 130.56, 131.80 (C-10a, C-15a), 145.80, 146.50 (C-11a, C-14a).

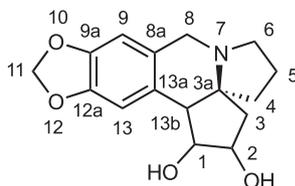
**IR** (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3406  $\text{cm}^{-1}$  (br., O–H), 2932, 1503, 1487, 1227, 1039.

**UV** ( $\text{CH}_3\text{CN}$ ):  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\lg \epsilon$ ) = 202 nm (4.615), 237 (3.594), 292 (3.629).

**MS** (70 eV, EI):  $m/z$  (%) = 317 (65)  $[\text{M}]^+$ , 300 (11)  $[\text{M-OH}]^+$ , 272 (38), 243 (100).

$\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{NO}_4$  (317.380).

### 7.1.3. 3,5,6,7,8,13b-Hexahydro-4H-cyclopenta[*c*][1,3]dioxolo[4,5-*g*]pyrrolo-[1,2-*b*]isochinolin (188)



In 3 ml THF wurden 175 mg (650  $\mu\text{mol}$ ) der pentacyclischen Verbindung **144** gemäß der AAV 8 mit 0.8 ml *t*-BuOH und 0.1 ml  $\text{H}_2\text{O}$  auf 0 °C abgekühlt. Nach Zugabe von 0.40 ml (10.8 eq.) HOAc, 144 mg (1.30 mmol, 2.00 eq.)  $\text{Me}_3\text{NO} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  und 0.30 ml  $\text{OsO}_4$ -Lösung wurde die Reaktionsmischung 6 Std. gerührt. Nach Aufarbeitung und Säulenchromatographie (28 g, Kieselgel,  $\text{CHCl}_3$  :  $\text{MeOH}$  = 4 : 1) wurden 69.5 mg (240  $\mu\text{mol}$ , 37%) des gewünschten Produktes erhalten.

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.39–1.55 (m, 1 H, 5- $\text{H}_1$ ), 1.55–1.70 (m, 1 H, 5- $\text{H}_1$ ), 1.86 (dd,  $J$  = 14.5, 2.7 Hz, 1 H, 3- $\text{H}_1$ ), 1.94–2.02 (m, 2 H, 4-H), 2.02 (dd,  $J$  = 14.5, 4.9 Hz, 1 H, 3- $\text{H}_1$ ), 2.28–2.39 (m, 1 H, 6- $\text{H}_1$ ), 2.66 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 1 H, 13b-H), 2.69–2.80 (m, 1 H, 6- $\text{H}_1$ ), 3.50 (d,  $J$  = 15.6 Hz, 1 H, 8- $\text{H}_1$ ), 3.52 (dd,  $J$  = 7.6, 3.7 Hz, 1 H, 1-H), 3.55–3.66 (br.s, 2 H, 2  $\times$  OH), 3.70 (d,  $J$  = 15.6 Hz, 1 H, 8- $\text{H}_1$ ), 3.86–3.93 (m, 1 H, 2-H), 5.79 (d,  $J$  = 1.3 Hz, 1 H, 11- $\text{H}_1$ ), 5.82 (d,  $J$  = 1.3 Hz, 1 H, 11- $\text{H}_1$ ), 6.52 (s, 1 H, Ar-H), 6.63 (s, 1 H, Ar-H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (50.3 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 22.58 (C-5), 41.56 (C-3), 43.39 (C-4), 47.99 (C-8), 50.40 (C-6), 51.10 (C-13b), 68.33 (C-3a), 71.12 (C-2), 80.87 (C-1), 100.55 (C-11), 107.83, 108.96 (C-9, C-13), 125.65, 130.14 (C-8a, C-13a), 145.80, 146.48 (C-9a, C-12a).

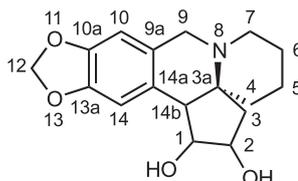
**IR** (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3386  $\text{cm}^{-1}$  (br., O–H), 2924, 1503, 1483, 1238, 1039.

**UV** ( $\text{CH}_3\text{CN}$ ):  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\lg \epsilon$ ) = 200 nm (4.520), 233 (3.620), 293 (3.606).

**MS** (70 eV, EI):  $m/z$  (%) = 289 (17)  $[M]^+$ , 272 (4)  $[M-OH]^+$ , 244 (17), 228 (22), 214 (100).

$C_{16}H_{19}NO_4$  (289.331).

#### 7.1.4. 3,4,5,6,7,8,9,14b-Octahydro-cyclopenta[*c*][1,3]dioxolo[4,5-*g*]pyrido-[1,2-*b*]isochinolin-1,2-diol (189)



Gemäß der AAV 8 wurden 278 mg (1.03 mmol) der pentacyclischen Verbindung **145** in 5 ml THF, 1.2 ml *t*-BuOH und 0.25 ml H<sub>2</sub>O bei 0 °C mit 0.6 ml Eisessig (10.5 eq.) und 229 mg Me<sub>3</sub>NO· 2H<sub>2</sub>O (2.06 mmol, 2.00 eq.) versetzt. Es wurde 0.37 ml OsO<sub>4</sub>-Lösung zugegeben und 4.5 Std. bei Raumtemperatur gerührt. Nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung (24 g Kieselgel, CHCl<sub>3</sub> : MeOH = 3 : 1) wurden 165 mg (544 μmol, 53%) der Titelverbindung erhalten.

$R_f$  = 0.26 (CHCl<sub>3</sub> : MeOH = 3 : 1); KMnO<sub>4</sub>.

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 1.44–1.78 (m, 6 H, 3-H<sub>1</sub>, 4-H<sub>1</sub>, 5-H<sub>2</sub>, 6-H<sub>2</sub>), 2.01 (br. d,  $J$  = 12.9 Hz, 4-H<sub>1</sub>), 2.28 (dd,  $J$  = 14.2, 7.5 Hz, 1 H, 3-H<sub>1</sub>), 2.52–2.84 (m, 4 H, 7-H, 2 × OH), 2.96 (d,  $J$  = 3.2 Hz, 14b-H), 3.39 (d,  $J$  = 15.4 Hz, 1 H, 9-H<sub>1</sub>), 3.50 (d,  $J$  = 15.4 Hz, 1 H, 9-H<sub>1</sub>), 3.80 (br. dd,  $J$  = 3.9, 3.2 Hz, 1 H, 1-H), 3.91 (ddd,  $J$  = 7.5, 7.5, 3.9 Hz, 1 H, 2-H), 5.86 (s, 2 H, 12-H), 6.47 (s, 1 H, Ar-H), 6.67 (s, 1 H, Ar-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (50.3 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 20.95 (C-5), 23.96 (C-6), 34.39 (C-3), 39.37 (C-4), 50.40 (C-7), 51.92 (C-9), 53.74 (C-14b), 62.84 (C-3a), 71.93 (C-2), 81.16 (C-1), 100.66 (C-10), 106.24, 108.50 (C-10, C-14), 127.73, 128.33 (C-9a, C-14a), 145.66, 146.55 (C-10a, C-13a).

**IR** (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3406 cm<sup>-1</sup> (br., O–H), 2929, 1503, 1486, 1215, 1038.

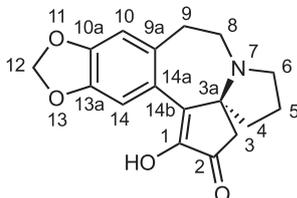
**UV** (CH<sub>3</sub>CN):  $\lambda_{max}$  (lg  $\epsilon$ ) = 199 nm (4.406), 294 (3.530).

**MS** (DCI):  $m/z$  (%) = 304 (100)  $[M+H]^+$ .

$C_{17}H_{21}NO_4$  (303.353).

## 7.2. Synthese der $\alpha$ -Diketone

### 7.2.1. 5,6,8,9-Tetrahydro-1-hydroxy-4*H*-cyclopenta[*a*][1,3]dioxolo-[4,5-*h*]pyrrolo[2,1-*b*][3]benzazepin-2(3*H*)-on (35)



Der AAV 9 folgend wurde eine Lösung des Diols **186** (95.0 mg, 313  $\mu\text{mol}$ ) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (6 ml) zu einer Mischung aus *N*-Chlorsuccinimid (223 mg, 1.67 mmol, 5.33 eq.) und Dimethylsulfid (128 mg, 2.06 mmol, 6.57 eq.) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2.5 ml) bei  $-45^\circ\text{C}$  zugetropft. Nach 2 Std. wurde Triethylamin (0.35 ml, 2.52 mmol, 8.04 eq.) zugegeben und die Reaktion wie beschrieben aufgearbeitet. Nach Säulen-chromatographie (18 g Kieselgel,  $\text{CHCl}_3$  : MeOH = 10 : 1) wurde die Zielverbindung (65.6 mg, 219  $\mu\text{mol}$ , 70%) erhalten.

$R_f$  = 0.32 ( $\text{CHCl}_3$  : MeOH = 10 : 1);  $\text{KMnO}_4$ .

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.65–1.69 (m, 1 H, 4- $\text{H}_1$ ), 1.79–1.89 (m, 3 H, 4- $\text{H}_1$ , 5- $\text{H}_2$ ), 2.56 (s, 2 H, 3- $\text{H}_2$ ), 2.84–3.02 (m, 4 H, 6- $\text{H}_1$ , 8- $\text{H}_2$ , 9- $\text{H}_1$ ), 3.23–3.38 (m, 2 H, 6- $\text{H}_1$ , 9- $\text{H}_1$ ), 5.12 (br. s, 1 H, OH), 5.93 (s, 1 H, 12- $\text{H}_1$ ), 5.94 (s, 1 H, 12- $\text{H}_1$ ), 6.65 (s, 1 H, Ar-H), 6.90 (s, 1 H, Ar-H).

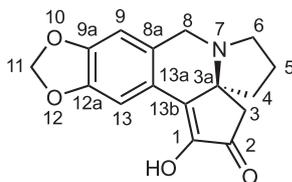
$^{13}\text{C-NMR}$  (50.3 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 23.87 (C-5), 32.28 (C-9), 38.45 (C-4), 45.46 (C-6), 49.77 (C-8), 50.08 (C-3), 71.07 (C-3a), 101.32 ( $\text{OCH}_2\text{O}$ ), 109.81 ( $2 \times \text{C}$ , C-10, C-14), 123.86 (C-14b), 132.23 ( $2 \times \text{C}$ , C-9a, C-14a), 145.87 (C-1), 148.16 ( $2 \times \text{C}$ , C-10a, C-13a), 200.12 (C-2).

IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3426  $\text{cm}^{-1}$  (O–H), 1685 (C=O), 1385, 1041.

MS (70 eV, EI):  $m/z$  (%) = 299 (100) [ $\text{M}$ ] $^+$ , 282 (16), 256 (48), 228 (26).

$\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{NO}_4$  (299.326).

### 7.2.2. 5,6,7,8-Tetrahydro-1-hydroxy-4*H*-cyclopenta[*c*][1,3]dioxolo-[4,5-*g*]pyrrolo[1,2-*b*]isochinolin-2(3*H*)-on (191)



Gemäß der AAV 9 wurde eine Mischung aus *N*-Chlorsuccinimid (110 mg, 824  $\mu\text{mol}$ ,

5.16 eq.) und Dimethylsulfid (60.0  $\mu\text{l}$ , 818  $\mu\text{mol}$ , 5.12 eq.) in 1.5 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  bei  $-45\text{ }^\circ\text{C}$  vorgelegt und eine Lösung des Diols **188** (46.2 mg, 160  $\mu\text{mol}$ ) in 4 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  langsam zugetropft. Nach 1.5 Std. wurden 140 mg (1.38 mmol, 8.67 eq.) Triethylamin zugegeben und die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur erwärmt. Aufarbeitung und säulenchromatographische Reinigung (13 g Kieselgel, EE : MeOH = 3 : 1) lieferten 34.7 mg (122  $\mu\text{mol}$ , 76%) der Zielverbindung.

$R_f = 0.27$  (EE : MeOH = 3 : 1);  $\text{KMnO}_4$ .

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.54\text{--}1.69$  (m, 1 H, 4- $\text{H}_1$ ), 1.78–2.15 (m, 3 H, 4- $\text{H}_1$ , 5- $\text{H}_2$ ), 2.45 (d,  $J = 17.2$  Hz, 1 H, 3- $\text{H}_1$ ), 2.53 (d,  $J = 17.2$  Hz, 1 H, 3- $\text{H}_1$ ), 2.70–3.22 (m, 3 H, 6- $\text{H}_2$ , OH), 3.59 (d,  $J = 16.1$  Hz, 1 H, 8- $\text{H}_1$ ), 3.94 (d,  $J = 16.1$  Hz, 1 H, 8- $\text{H}_1$ ), 6.00 (br. s, 2 H,  $\text{OCH}_2\text{O}$ ), 6.63 (s, 1 H, Ar-H), 7.50 (s, 1 H, Ar-H).

$\text{IR}$  (KBr):  $\tilde{\nu} = 3423\text{ cm}^{-1}$  (O-H), 1698 (C=O), 1383.

$\text{UV}$  ( $\text{CH}_3\text{CN}$ ):  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\lg \epsilon$ ) = 193 nm (3.776), 236 (3.585), 340 (3.775).

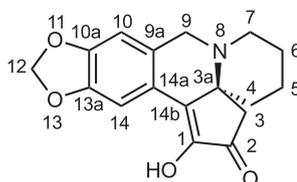
$\text{MS}$  (70 eV, EI):  $m/z$  (%) = 285 (100)  $[\text{M}]^+$ , 284 (72), 256 (11), 242 (30).

$\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{NO}_4$  (285.299).

Ber. 285.1001

Gef. 285.1001 (HRMS).

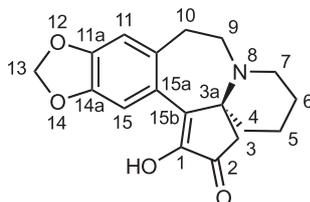
### 7.2.3. 4,5,6,7,8,9-Hexahydro-1-hydroxy-cyclopenta[*c*][1,3]dioxolo-[4,5-*g*]pyrido-[1,2-*b*]isochinolin-2(3*H*)-on (**192**)



Der AAV 9 folgend wurde eine Lösung des Diols **189** (160 mg, 527  $\mu\text{mol}$ ) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (9 ml) zu einer Mischung aus *N*-Chlorsuccinimid (373 mg, 2.79 mmol, 5.30 eq.) und Dimethylsulfid (196 mg, 3.15 mmol, 5.98 eq.) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3.5 ml) bei  $-45\text{ }^\circ\text{C}$  zugetropft. Nach 2 Std. wurden 0.58 ml (4.17 mmol, 7.91 eq.) Triethylamin zugegeben und die Reaktion wie beschrieben aufgearbeitet. Man erhielt nach säulenchromatographischer Reinigung (17 g Kieselgel, EE : MeOH = 5 : 1) 93.7 mg (313  $\mu\text{mol}$ , 59%) der Zielverbindung.

$\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{NO}_4$  (299.326).

### 7.2.4. 4,5,6,7,9,10-Hexahydro-1-hydroxy-cyclopenta[*a*][1,3]dioxolo- [4,5-*h*]pyrrolo[2,1-*b*][3]benzazepin-2(3*H*)-on (193)



Entsprechend der AAV 9 wurde zu einer auf  $-45\text{ }^{\circ}\text{C}$  abgekühlten Mischung aus Dimethylsulfid (182  $\mu\text{l}$ , 174 mg, 2.80 mmol, 5.7 eq.) und *N*-Chlorsuccinimid (366 mg, 2.74 mmol, 5.6 eq.) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 ml) eine Lösung des Diols **187** (156 mg, 492  $\mu\text{mol}$ ) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (8 ml) langsam zugetropft. Nach 2 Std. Rühren wurde Triethylamin (420 mg, 4.15 mmol, 8.5 eq.) zugegeben und auf Raumtemperatur erwärmt. Aufarbeitung und säulenchromatographische Reinigung (26 g Kieselgel, EE : MeOH = 5 : 1) lieferten die Zielverbindung (105 mg, 335  $\mu\text{mol}$ , 68%).

$R_f$  = 0.35 (EE : MeOH = 5 : 1);  $\text{KMnO}_4$ .

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.10–1.21 (m, 1 H, 6- $\text{H}_1$ ), 1.37–1.89 (m, 5 H, 4- $\text{H}_2$ , 5- $\text{H}_2$ , 6- $\text{H}_1$ ), 2.50–3.03 (m, 8 H, 3- $\text{H}_2$ , 7- $\text{H}_2$ , 9- $\text{H}_2$ , 10- $\text{H}_2$ ), 4.94–5.42 (br. s, 1 H, OH), 5.95 (d,  $J$  = 1.2 Hz, 1 H,  $\text{OCH}_2\text{O}$ ), 5.97 (d,  $J$  = 1.2 Hz, 1 H,  $\text{OCH}_2\text{O}$ ), 6.67 (s, 1 H, Ar-H), 6.79 (s, 1 H, Ar-H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (50.3 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 22.43 (C-6), 22.67 (C-5), 34.04 (C-10), 36.70 (C-4), 40.87 (C-7), 49.06 (C-9), 51.79 (C-3), 64.07 (C-3a), 101.14 ( $\text{OCH}_2\text{O}$ ), 109.40, 109.79 (C-11, C-15), 124.18 (C-15b), 133.40 ( $2 \times \text{C}$ , C-10a, C-15a), 145.48 (C-1), 147.91, 147.82 (C-11a, C-14a), 200.45 (C=O; C-1)

UV ( $\text{CH}_3\text{CN}$ ):  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\lg \epsilon$ ) = 235 (3.776), 308 (3.759).

MS (70 eV, EI):  $m/z$  (%) = 313 (100) [ $\text{M}$ ] $^+$ , 242 (21).

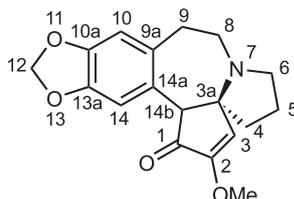
$\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NO}_4$  (313.353).

Ber. 313.1314

Gef. 313.1314 (HRMS).

## 7.3. Synthese der Methylenolether

### 7.3.1. 2-Methoxy-5,6,8,9-tetrahydro-4*H*,14*bH*-cyclopenta[*a*][1,3]dioxolo- [4,5-*h*]pyrrolo[2,1-*b*][3]benzazepin-1-on (36) (Cephalotaxinon)



Das Diketon **35** (62.0 mg, 208  $\mu\text{mol}$ ) wurde entsprechend der AAV 10 mit *para*-Toluolsulfonsäure (147 mg, 773  $\mu\text{mol}$ , 3.73 eq.) und 2,2-Dimethoxypropan (7.0 ml, 56 mmol, 273 eq.) in 7 ml Dioxan 8 Std. zum Sieden erhitzt. Nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung (24 g Kieselgel, EE) wurden 45.7 mg (146  $\mu\text{mol}$ , 70%) der gewünschten Titelverbindung isoliert.

$R_f$  = 0.23 (EE); 0.62 ( $\text{CHCl}_3$  : MeOH = 10 : 1);  $\text{KMnO}_4$ .

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.75–2.15 (m, 4 H, 4- $\text{H}_2$ , 5- $\text{H}_2$ ), 2.38–2.55 (m, 3 H, 8- $\text{H}_1$ , 9- $\text{H}_2$ ), 2.61–2.73 (m, 1 H, 6- $\text{H}_1$ ), 2.83–2.96 (m, 1 H, 8- $\text{H}_1$ ), 3.02–3.12 (m, 1 H, 6- $\text{H}_1$ ), 3.51 (s, 1 H, 14b-H), 3.77 (s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ ), 5.88 (d,  $J$  = 1.4 Hz, 1 H, 12- $\text{H}_1$ ), 5.90 (d,  $J$  = 1.4 Hz, 1 H, 12- $\text{H}_1$ ), 6.38 (s, 1 H, 3-H), 6.62 (s, 1 H, Ar-H), 6.68 (s, 1 H, Ar-H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (50.3 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 19.96 (C-5), 31.23 (C-9), 38.83 (C-4), 47.52 (C-8), 52.82 (C-6), 57.26 ( $\text{OCH}_3$ ), 60.58 (C-14b), 65.45 (C-3a), 101.04 (C-12), 110.22, 112.42 (C-10, C-14), 123.57 (C-3), 128.31, 130.42 (C-9a, C-14a), 146.22, 147.21 (C-10a, C-13a), 158.21 (C-2).

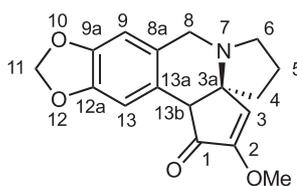
Das Carbonylsignal (C-1) ist nicht erkennbar.

**IR** (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 1724  $\text{cm}^{-1}$  (C=O), 1620, 1504, 1486.

**MS** (70 eV, EI):  $m/z$  (%) = 313 (100)  $[\text{M}]^+$ , 298 (32)  $[\text{M}-\text{CH}_3]^+$ .

$\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NO}_4$  (313.353).

### 7.3.2. 2-Methoxy-5,6,7,8-tetrahydro-4*H*,13*bH*-cyclopenta[*c*][1,3]dioxolo-[4,5-*g*]pyrrolo[1,2-*b*]isochinolin-1-on (194)



Gemäß der AAV 10 wurde das Diketon **191** (33.0 mg, 116  $\mu\text{mol}$ ) mit *para*-Toluolsulfonsäure (80.1 mg, 421  $\mu\text{mol}$ , 3.6 eq.) und 2,2-Dimethoxypropan (4.0 ml, 32 mmol, 279 eq.) in 6 ml Dioxan für 8 Std. zum Sieden erhitzt. Aufarbeitung und säulenchromatographische Reinigung (12 g, EE : MeOH = 5 : 1) lieferten 26.0 mg (86.9  $\mu\text{mol}$ , 75%) des Produktes.

$R_f$  = 0.29 (EE : MeOH = 5 : 1).

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.65–2.05 (m, 3 H, 4- $\text{H}_1$ , 5- $\text{H}_2$ ), 2.22–2.36 (m, 1 H, 4- $\text{H}_1$ ), 2.56–2.68 (m, 1 H, 6- $\text{H}_1$ ), 3.05–3.16 (m, 1 H, 6- $\text{H}_1$ ), 3.23 (s, 1 H, 13b-H), 3.66

(d,  $J = 16.0$  Hz, 1 H, 8-H<sub>1</sub>), 3.77 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.86 (d,  $J = 16.0$  Hz, 1 H, 8-H<sub>1</sub>), 5.90 (d,  $J = 1.3$  Hz, 1 H, OCH<sub>2</sub>O), 5.96 (d,  $J = 1.3$  Hz, 1 H, OCH<sub>2</sub>O), 6.28 (s, 1 H, 3-H), 6.56 (s, 1 H, Ar-H), 6.92 (s, 1 H, Ar-H).

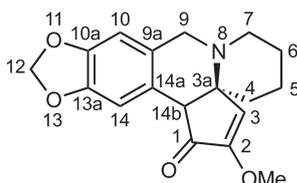
<sup>13</sup>C-NMR (50.3 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 22.01$  (C-5), 39.11 (C-4), 47.03 (C-8), 49.31 (C-6), 51.95 (C-13b), 57.54 (OCH<sub>3</sub>), 66.57 (C-3a), 100.99 (OCH<sub>2</sub>O), 107.47, 109.77 (C-9, C-13), 123.53 (C-3), 124.72, 128.32 (C-8a, C-13a), 146.91, 147.29 (C-9a, C-12a), 158.63 (C-2), 196.89 (C-1).

IR (KBr):  $\tilde{\nu} = 1715$  cm<sup>-1</sup> (C=O), 1633, 1485, 1234, 1113, 1039.

UV (CH<sub>3</sub>CN):  $\lambda_{\max}$  (lg  $\epsilon$ ) = 200 nm (4.520), 237 (3.876), 294 (3.539).

C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>4</sub> (299.326).

### 7.3.3. 2-Methoxy-4,5,6,7,8,9-hexahydro-14bH-cyclopenta[*c*][1,3]dioxolo-[4,5-g]pyrido[1,2-*b*]isochinolin-1-on (195)



93.0 mg (311  $\mu$ mol) der Verbindung **192** wurden entsprechend der AAV 10 mit 229 mg (1.20 mmol, 3.87 eq.) *para*-Toluolsulfonsäure und 10.0 ml (80.7 mmol, 260 eq.) 2,2-Dimethoxypropan in 10 ml Dioxan 8 Std. zum Sieden erhitzt. Nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung wurden 56.5 mg (180  $\mu$ mol, 58%) der gewünschten Titelverbindung isoliert.

$R_f = 0.31$  (EE : MeOH = 5 : 1).

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 1.38$ – $1.55$  (m, 1 H, 5-H<sub>1</sub>),  $1.56$ – $1.82$  (m, 5 H, 4-H<sub>2</sub>, 5-H<sub>1</sub>, 6-H<sub>2</sub>),  $2.59$ – $2.71$  (m, 1 H, 7-H<sub>1</sub>),  $2.44$ – $2.59$  (m, 1 H, 7-H<sub>1</sub>),  $3.37^*$  (br. s, 1 H, 14b-H),  $3.37^*$  und  $3.43$  (d,  $J = 15.5$  Hz, 1 H, 9-H<sub>1</sub>),  $3.69$  (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>),  $3.88$  (d,  $J = 15.5$  Hz, 1 H, 9-H<sub>1</sub>),  $5.83$  (br. d,  $J = 1.1$  Hz, 1 H, 12-H<sub>1</sub>),  $5.88$  (br. d,  $J = 1.1$  Hz, 1 H, 12-H<sub>1</sub>),  $6.45$  (s, 1 H, Ar-H),  $6.47$  (s, 1 H, 3-H),  $6.94$  (s, 1 H, Ar-H).

\* Signale sind überlagert.

<sup>13</sup>C-NMR (50.3 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 21.97$  (C-5), 25.48 (C-6), 39.55 (C-4), 48.96 (C-7), 51.84 (C-14b), 53.31 (C-9), 57.24 (OCH<sub>3</sub>), 60.26 (C-3a), 100.81 (C-12), 106.49, 109.10 (C-10, C-14), 122.77 (2  $\times$  C, C-9a, C-14a), 126.52 (C-3), 146.62, 147.11 (C-10a, C-13a), 157.88 (C-2), 197.25 (C-1).

IR (KBr):  $\tilde{\nu} = 1711$  cm<sup>-1</sup> (C=O), 1623, 1485, 1205, 1113, 1035.

UV (CH<sub>3</sub>CN):  $\lambda_{\max}$  (lg  $\epsilon$ ) = 201 nm (4.526), 236 (3.905), 296 (3.642).

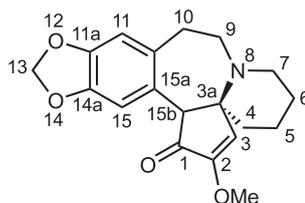
MS (70 eV, EI):  $m/z$  (%) = 313 (100)  $[M]^+$ , 298 (17)  $[M-CH_3]^+$ , 270 (46), 254 (75).

$C_{18}H_{19}NO_4$  (313.353)

Ber. 313.1314

Gef. 313.1314 (HRMS).

#### 7.3.4. 2-Methoxy-4,5,6,7,9,10-hexahydro-15bH-cyclopenta[*a*][1,3]dioxolo-[4,5-*h*]pyrido[2,1-*b*][3]benzazepin-1-on (196)



Gemäß der AAV 10 wurde das Diketon **193** (52.0 mg, 166  $\mu$ mol) mit *para*-Toluolsulfonsäure (120 mg, 631  $\mu$ mol, 3.80 eq.) und 2,2-Dimethoxypropan (6.0 ml, 48 mmol, 292 eq.) in 6 ml Dioxan für 8 Std. zum Sieden erhitzt. Aufarbeitung und säulenchromatographische Reinigung (11 g Kieselgel, EE) lieferten 46.0 mg (141  $\mu$ mol, 84%) des Produktes.

$R_f$  = 0.19 (EE); 0.42 (EE : MeOH = 5 : 1).

$^1H$ -NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 1.48–1.95 (m, 6 H, 4-H, 5-H, 6-H), 2.36–2.60 (m, 4 H, 7-H, 10-H), 2.61–2.70 (m, 2 H, 9-H), 3.21 (s, 1 H, 15b-H), 3.82 (s, 3 H,  $OCH_3$ ), 5.91 (d,  $J$  = 1.5 Hz, 1 H,  $OCH_2O$ ), 5.94 (d,  $J$  = 1.5 Hz, 1 H,  $OCH_2O$ ), 6.60 (s, 1 H, 3-H), 6.63 (s, 1 H, Ar-H), 6.70 (s, 1 H, Ar-H).

$^{13}C$ -NMR (50.3 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 21.42 (C-5), 25.54 (C-6), 32.33 (C-10), 40.38 (C-4), 51.70 (C-7), 52.41 (C-9), 57.21 ( $OCH_3$ ), 61.19 (C-3a), 64.37 (C-15b), 100.97 ( $OCH_2O$ ), 109.90, 112.28 (C-11, C-15), 123.84 (C-3), 128.61, 130.16 (C-10a, C-15a), 146.20, 147.19 (C-11a, C-14a), 158.37 (C-2), 200.39 (C-1).

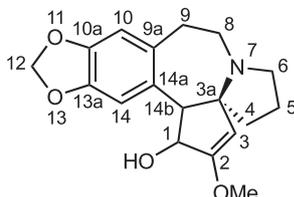
IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 1729  $cm^{-1}$  (C=O), 1619, 1491, 1105, 1033.

UV ( $CH_3CN$ ):  $\lambda_{max}$  ( $\lg \epsilon$ ) = 202 nm (4.557), 243 (3.918), 292 (3.650).

$C_{19}H_{21}NO_4$  (327.380).

## 7.4. Synthese der Cephalotaxin-Analoga

### 7.4.1. 2-Methoxy-1,5,6,8,9,14b-hexahydro-4*H*-cyclopenta[*a*][1,3]dioxolo-[4,5-*h*]pyrrolo[2,1-*b*][3]benzazepin-1-ol (1) (Cephalotaxin)



Der Ketoenolether **36** (43.0 mg, 137  $\mu\text{mol}$ ) wurde der AAV 11 folgend mit Natriumborhydrid (199 mg, 5.26 mmol, 38 eq.) in 4 ml Methanol umgesetzt. Nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung (10 g Kieselgel,  $\text{CHCl}_3$  :  $\text{MeOH} = 4 : 1$ ) wurden 41.1 mg (130  $\mu\text{mol}$ , 95%) der Titelverbindung erhalten.

$R_f = 0.31$  ( $\text{CHCl}_3$  :  $\text{MeOH} = 4 : 1$ ).

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.65$  (br. s, 1 H, OH), 1.68–1.78 (m, 2 H, 5-H), 1.81–1.90 (m, 1 H, 4- $\text{H}_1$ ), 1.95–2.05 (m, 1 H, 4- $\text{H}_1$ ), 2.34 (dd,  $J = 14.5, 7.0$  Hz, 1 H, 9- $\text{H}_1$ ), 2.57 (br. s, 2 H, 6- $\text{H}_1$ , 8- $\text{H}_1$ ), 2.90 (ddd,  $J = 11.5, 11.5, 7.0$  Hz, 1 H, 8- $\text{H}_1$ ), 3.05 (br. d,  $J = 4.0$  Hz, 1 H, 6- $\text{H}_1$ ), 3.29–3.38 (m, 1 H, 9- $\text{H}_1$ ), 3.65 (d,  $J = 9.4$  Hz, 1 H, 14b-H), 3.71 (s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.74 (d,  $J = 9.4$  Hz, 1 H, 1-H), 4.91 (s, 1 H, 3-H), 5.58 (s, 2 H, 12-H), 6.62 (s, 1 H, Ar-H), 6.65 (s, 1 H, Ar-H).

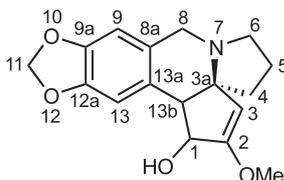
$^{13}\text{C-NMR}$  (50.3 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 20.19$  (C-5), 31.54 (C-9), 43.44 (C-4), 48.48 (C-8), 53.77 (C-6), 57.13 ( $\text{OCH}_3$ ), 57.86 (C-14b), 70.53 (C-3a), 73.17 (C-1), 97.43 (C-3), 100.82 (C-12), 110.23, 112.53 (C-10, C-14), 127.92, 134.15 (C-9a, C-14a), 145.95, 146.76 (C-10a, C-13a), 160.42 (C-2).

**IR** (Film):  $\tilde{\nu} = 2937$   $\text{cm}^{-1}$ , 1651, 1503, 1486, 1222, 1113, 1037.

**MS** (70 eV, EI):  $m/z$  (%) = 315 (100)  $[\text{M}]^+$ , 300 (51)  $[\text{M}-\text{CH}_3]^+$ , 298 (60)  $[\text{M}-\text{OH}]^+$ , 284 (63)  $[\text{M}-\text{OCH}_3]^+$ .

$\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NO}_4$  (315.369).

### 7.4.2. 2-Methoxy-1,5,6,7,8,13b-hexahydro-4*H*-cyclopenta[*c*][1,3]dioxolo-[4,5-*g*]pyrrolo[1,2-*b*]isochinolin-1-ol (197)



In 2 ml Methanol wurden 24.0 mg (80.2  $\mu\text{mol}$ ) des Ketoenolethers **194** mit 104 mg

(2.75 mmol, 34 eq.) NaBH<sub>4</sub> entsprechend der AAV 11 umgesetzt. Nach Standardaufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung (5 g Kieselgel, CHCl<sub>3</sub> : MeOH = 7 : 1) wurden 22.8 mg (75.7 μmol, 94%) des gewünschten Produktes isoliert.

R<sub>f</sub> = 0.42 (CHCl<sub>3</sub> : MeOH = 7 : 1).

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.52–1.65 (m, 1 H, 5-H<sub>1</sub>), 1.75–1.88 (m, 2 H, 5-H<sub>1</sub>, 4-H<sub>1</sub>), 2.09–2.19 (m, 1 H, 4-H<sub>1</sub>), 2.40–2.49 (m, 1 H, 6-H<sub>1</sub>), 3.00–3.08 (m, 1 H, 6-H<sub>1</sub>), 3.22 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H, 13b-H), 3.52 (d, *J* = 15.0 Hz, 1 H, 8-H<sub>1</sub>), 3.69 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 4.05 (d, *J* = 15.0 Hz, 1 H, 8-H<sub>1</sub>), 4.62 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H, 1-H), 4.72 (s, 1 H, 3-H), 5.90 (d, *J* = 1.4 Hz, 1 H, 11-H<sub>1</sub>), 5.94 (d, *J* = 1.4 Hz, 1 H, 11-H<sub>1</sub>), 6.65 (s, 2 H, 9-H, 13-H).

<sup>13</sup>C-NMR (50.3 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 23.33 (C-5), 40.52 (C-4), 48.58 (C-8), 50.07 (C-13b), 50.95 (C-6), 57.34 (OCH<sub>3</sub>), 72.92 (C-3a), 74.30 (C-1), 100.86 (C-11), 101.87 (C-3), 108.38, 110.47 (C-9, C-13), 125.77, 130.16 (C-8a, C-13a), 146.43, 146.60 (C-9a, C-12a), 161.63 (C-2).

IR (Film):  $\tilde{\nu}$  = 1655 cm<sup>-1</sup>, 1501, 1485, 1240, 1033.

UV (CH<sub>3</sub>CN): λ<sub>max</sub> (lg ε) = 200 nm (4.521), 292 (3.535).

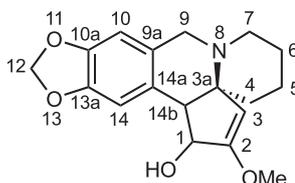
MS (70 eV, EI): *m/z* (%) = 301 (100) [M]<sup>+</sup>, 286 (60) [M-CH<sub>3</sub>]<sup>+</sup>, 284 (42) [M-OH]<sup>+</sup>, 270 (23) [M-OCH<sub>3</sub>]<sup>+</sup>.

C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>4</sub> (301.342)

Ber. 301.1314

Gef. 301.1314 (HRMS).

#### 7.4.3. 2-Methoxy-1,4,5,6,7,8,9,14b-Octahydro-cyclopenta[*c*][1,3]dioxolo-[4,5-*g*]pyrido[1,2-*b*]isochinolin-1-ol (198)



Der Ketoenolether **195** (51.0 mg, 163 μmol) wurde der AAV 11 folgend mit Natriumborhydrid (207 mg, 5.47 mmol, 34 eq.) in 4 ml Methanol umgesetzt. Nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung (10 g Kieselgel, CHCl<sub>3</sub> : MeOH = 5 : 1) wurden 44.8 mg (142 μmol, 87%) der Titelverbindung erhalten.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.50–1.79 (m, 6 H, 4-H, 5-H, 6-H), 1.92–2.48 (br. sh., 1 H, OH), 2.55–2.68 (m, 1 H, 7-H<sub>1</sub>), 2.71–2.85 (m, 1 H, 7-H<sub>1</sub>), 3.34 (d,

$J = 7.5$  Hz, 1 H, 14b-H), 3.45 (d,  $J = 15.1$  Hz, 1 H, 9-H<sub>1</sub>), 3.64 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.93 (d,  $J = 15.1$  Hz, 1 H, 9-H<sub>1</sub>), 4.74 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1 H, 1-H), 4.94 (s, 1 H, 3-H), 5.87 (d,  $J = 1.3$  Hz, 1 H, 12-H<sub>1</sub>), 5.89 (d,  $J = 1.3$  Hz, 1 H, 12-H<sub>1</sub>), 6.51 (s, 1 H, Ar-H), 6.67 (s, 1 H, Ar-H).

<sup>13</sup>C-NMR (50.3 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 21.66$  (C-5), 23.73 (C-6), 36.28 (C-4), 49.0<sup>‡</sup> (C-14b), 49.06 (C-7), 52.55 (C-9), 57.05 (OCH<sub>3</sub>), 64.57 (C-3a), 73.99 (C-1), 98.5<sup>‡</sup> (C-3), 100.73 (C-12), 106.82, 111.20 (C-10, C-14), 123.88 (2 × C, C-9a, C-14a), 146.11, 146.23 (C-10a, C-14a), 161.99 (C-2).

<sup>‡</sup> Sehr geringe bis keine Signalintensität. Chemische Verschiebung mit Hilfe der <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C-Korrelation (HMQC) ermittelt.

IR (Film):  $\tilde{\nu} = 2933$  cm<sup>-1</sup>, 1654, 1504, 1486, 1237, 1041, 910, 731.

UV (CH<sub>3</sub>CN):  $\lambda_{\max}$  (lg  $\epsilon$ ) = 200 nm (4.459), 292 (3.495).

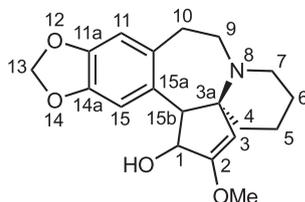
MS (70 eV, EI):  $m/z$  (%) = 315 (57) [M]<sup>+</sup>, 300 (100) [M-CH<sub>3</sub>]<sup>+</sup>, 298 (6) [M-OH]<sup>+</sup>, 284 (17) [M-OCH<sub>3</sub>]<sup>+</sup>.

C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>4</sub> (315.369)

Ber. 315.1471

Gef. 349.1471 (HRMS).

#### 7.4.4. 2-Methoxy-1,4,5,6,7,9,10,15b-octahydro-cyclopenta[*a*][1,3]dioxolo-[4,5-*h*]pyrido[2,1-*b*][3]benzazepin-1-ol (199)



Gemäß der AAV 11 wurden 46.0 mg (141  $\mu$ mol) des Ketoenolether **196** mit 207 mg (5.47 mmol, 38.9 eq.) NaBH<sub>4</sub> in 4 ml Methanol umgesetzt. Die Reaktionsmischung wurde wegen zunehmender Erwärmung 1 Std. unter Wasserbad-Kühlung gerührt. Aufarbeitung und Reinigung des Rohproduktes durch Säulenchromatographie (6 g Kieselgel, CHCl<sub>3</sub> : MeOH = 4 : 1) lieferten 34.0 mg (103  $\mu$ mol, 74%) der Zielverbindung.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 1.40$ – $1.55$  (m, 4 H, 5-H<sub>2</sub>, 6-H<sub>2</sub>), 1.55– $1.71$  (m, 2 H, 4-H<sub>2</sub>), 1.72– $2.10$  (br. sh., 1 H, OH), 2.33– $2.48$  (m, 3 H, 7-H<sub>2</sub>, 10-H<sub>1</sub>), 2.51– $2.64$  (m, 1 H, 9-H<sub>1</sub>), 3.03– $3.15$  (m, 1 H, 9-H<sub>1</sub>), 3.30– $3.44$  (m, 1 H, 10-H<sub>1</sub>), 3.37 (d,  $J = 9.2$  Hz, 1 H, 15b-H), 3.72 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 4.68 (d,  $J = 9.2$  Hz, 1 H, 1-H), 5.01 (s, 1 H, 3-H), 5.88 (d,  $J = 1.5$  Hz, 1 H, 13-H<sub>1</sub>), 5.90 (d,  $J = 1.5$  Hz, 1 H, 13-H<sub>1</sub>), 6.62 (s, 1 H, Ar-H), 6.63 (s, 1 H, Ar-H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (50.3 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 21.89$  (C-5), 25.78 (C-6), 33.27 (C-10), 43.5 $^\ddagger$  (C-4), 51.80 (C-9), 53.06 (C-7), 57.19 (OCH<sub>3</sub>), 59.21 (C-15b), 67.26 (C-3a), 73.61 (C-1), 99.53 (C-3), 100.89 (C-13), 110.17, 112.49 (C-11, C-15), 128.05, 134.20 (C-10a, C-15a), 146.08, 149.90 (C-11a, C-14a), 160.5 $^\ddagger$  (C-2).

$^\ddagger$  sehr schwache bis keine Signalintensität. Chemische Verschiebung mit Hilfe der  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ -Korrelation (HMOC) ermittelt.

**IR** (Film):  $\tilde{\nu} = 2925$   $\text{cm}^{-1}$ , 1652, 1506, 1487, 1227, 1086, 1042, 936, 735.

**UV** ( $\text{CH}_3\text{CN}$ ):  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\lg \epsilon$ ) = 202 (4.530), 293 (3.484).

**MS** (70 eV, EI):  $m/z$  (%) = 329 (100)  $[\text{M}]^+$ , 314 (85)  $[\text{M-CH}_3]^+$ , 312 (41)  $[\text{M-OH}]^+$ , 298 (37)  $[\text{M-OCH}_3]^+$ .

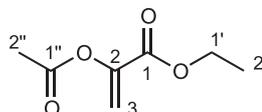
$\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{NO}_4$  (329.396)

Ber. 329.1627

Gef. 329.1627 (HRMS).

## 8. Darstellung der Harringtonin-Seitenkette<sup>[113]</sup>

### 8.1.1. 2-Acetoxy-propensäure-ethylester (212)<sup>[114]</sup>



Frisch destilliertes Ethylpyruvat (219.6 g, 1.891 mol) wurde mit 392.0 g Essigsäureanhydrid (3.840 mol, 2.03 eq.) und katalytischen Mengen *para*-Toluolsulfonsäure (3.99 g, 21.0 mmol, 0.01 eq.) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde für ca. 20 Std. zum Sieden erhitzt. Durch Destillation über eine 20 cm Vigreux-Kolonne wurde zunächst bei 55 mbar die gebildete Essigsäure und überschüssiges Essigsäureanhydrid entfernt und anschließend bei 16 mbar die Zielverbindung überdestilliert. Man erhielt 174.3 g der Zielverbindung (1.10 mol, 58%).

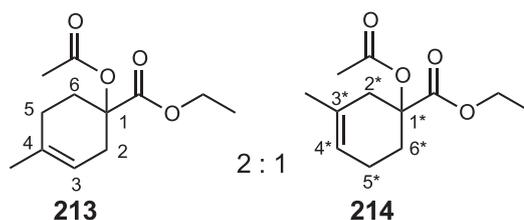
**Sdp.** = 76 °C (16 mbar).

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.31$  (t,  $J = 7.2$  Hz, 3 H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 2.23 (s, 3 H, 2"-H), 4.26 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2 H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 5.47 (d,  $J = 1.5$  Hz, 1 H, CH=C), 6.04 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1 H, CH=C).

$^{13}\text{C-NMR}$  (50.3 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 14.07$  (C-2'), 20.40 (C-2''), 61.76 (C-1'), 113.68 (C-3), 144.83 (C-2), 161.40 (C-1), 168.92 (C-1'').

$\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{O}_4$  (158.152).

### 8.1.2. 1-Acetoxy-4-methyl-cyclohex-3-encarbonsäure-ethylester (**213**)



Ein 500 ml Stahlautoklav wurde mit 2-Methyl-1,4-butadien (**211**) (Isopren; 161.9 g, 2.376 mol, 2.08 eq.), 2-Acetoxy-propensäure-ethylester (**212**) (180.3 g, 1.140 mol) und katalytischen Mengen Hydrochinon (404 mg, 2.69 mmol, 0.2 mol%) befüllt. Man spülte zweimal mit Stickstoff (mit 40 bar Druck eingepreßt), startete den Exzentrerschüttler und erwärmte den Autoklaven anschließend auf 180 °C. Nach 16 Std. bei dieser Temperatur wurde die Erwärmung gestoppt und auf Raumtemperatur abgekühlt. Bei 5 mbar wurden bis 50 °C alle Nebenprodukte abdestilliert und anschließend bei 1 mbar Druck und 81–86 °C das Produkt überdestilliert. Man erhielt 214.0 g (945.6 mmol, 83%) der beiden gebildeten Regioisomere im Verhältnis 2 : 1 zugunsten der gewünschten Verbindung **213**.

**Sdp.** = 81–86 °C (1 mbar).

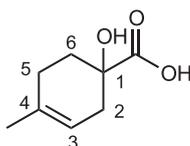
**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.25 (t, *J* = 7.2 Hz, 3 H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.26\* (t, *J* = 7.2 Hz, 3 H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.69 (s, 3 H, C(O)CH<sub>3</sub>), 1.91–2.04 (m, 2 H, 5-H), 2.07 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>C=CH), 2.18–2.35 (m, 2 H, 6-H), 2.41 (br. d, *J* = 18.0 Hz, 1 H, 2-H<sub>1</sub>), 2.61 (br. d, *J* = 18.0 Hz, 1 H, 2-H<sub>1</sub>), 4.19 (q, *J* = 7.2 Hz, 2 H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.20\* (q, *J* = 7.2 Hz, 2 H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 5.27 (br. s, 1 H, C=CH), 5.43\* (br. s, 1 H, C=CH).

**<sup>13</sup>C-NMR** (50.3 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 14.07 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 21.13 (C(O)CH<sub>3</sub>), 21.53\* (C-5\*), 23.21 (CH<sub>3</sub>), 26.33 (C-5), 28.02\* (C-6\*), 28.41 (C-6), 32.86 (C-2), 37.11\* (C-2\*), 61.19 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 78.37 (C-1), 79.16\* (C-1\*), 116.47 (C-3), 119.81\* (C-4\*), 129.85\* (C-3\*), 133.15 (C-4), 170.18 (C(O)CH<sub>3</sub>), 172.34 (CO<sub>2</sub>Et).

\* Signale, die aufgrund der Intensität dem Minderisomer **214** zugeordnet wurden.

**C<sub>12</sub>H<sub>18</sub>O<sub>4</sub>** (226.272).

### 8.1.3. 1-Hydroxy-4-methyl-cyclohex-3-encarbonsäure (**215**)



Verbindung **213** (181.9 g, 804.1 mmol) als Gemisch mit **214** wurde tropfenweise zu einer Lösung aus 117 ml Wasser, 330 ml Ethanol und 77.5 g NaOH (1.94 mol,

2.4 eq.) gegeben. Man rührte 3 Std. bei Raumtemperatur und stellte den pH-Wert mit 6 N HCl auf ca. 8–9. Bei 55 °C Wasserbadtemperatur wurde etwas Ethanol abdestilliert, bis sich erste Kristalle abschieden. Man kühlte die Reaktionsmischung für 2 Std. auf 0 °C und saugte die gebildeten Kristalle ab. Es wurde aus 100 ml Wasser (60 °C) umkristallisiert und das erhaltene Natrium-Salz in Wasser gelöst. Man stellte den pH-Wert mit 3 N H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> auf 1–2 und extrahierte die wäßrige Phase dreimal mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Die vereinigten org. Extrakte wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach Umkristallisation aus Benzol / Cyclohexan (1 : 1) wurde die Zielverbindung (30.0 g, 192 mmol, 24%) erhalten.

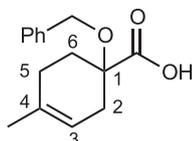
<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.70 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 1.82–1.89 (m, 1 H, 5-H<sub>1</sub>), 1.94–2.07 (m, 2 H, 5-H<sub>1</sub>, 6-H<sub>1</sub>), 2.08–2.31 (m, 2 H, 2-H<sub>1</sub>, 6-H<sub>1</sub>), 2.58–2.70 (m, 1 H, 2-H<sub>1</sub>), 5.33 (br. s, 1 H, CH=C).

Aus dem Signal bei δ<sub>H</sub> = 5.33 bzw. δ<sub>H</sub> = 5.47 (Regioisomer) läßt sich ein Regioisomerenanteil von <4% ermitteln.

<sup>13</sup>C-NMR (50.3 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 23.33 (CH<sub>3</sub>), 25.87 (C-6), 30.70 (C-5), 35.00 (C-2), 72.28 (C-1), 116.29 (C-3), 133.54 (C-4), 182.72 (CO<sub>2</sub>H).

C<sub>8</sub>H<sub>12</sub>O<sub>3</sub> (156.181).

#### 8.1.4. 1-Benzyloxy-4-methyl-cyclohex-3-encarbonsäure (216)



Gewaschenes Kaliumhydrid (16.5 g, 411 mmol, 3.65 eq.) wurde in trockenem THF (250 ml) suspendiert und tropfenweise eine Lösung der α-Hydroxycarbonsäure **215** (17.6 g, 113 mmol) in THF (250 ml) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde 40 min. zum Sieden erhitzt, auf Raumtemperatur abgekühlt und Benzylbromid (23.1 g, 135 mmol, 1.20 eq.) zugegeben. Es wurde erneut für 1 Std. unter Rückfluß gekocht und anschließend unter Eiskühlung vorsichtig mit Wasser versetzt. Nach Beendigung der Gasentwicklung wurden weitere 150 ml Wasser zugegeben und zweimal mit Et<sub>2</sub>O extrahiert. Die vereinigten org. Extrakte wurden viermal mit 5%iger NaOH-Lösung extrahiert. Die wäßrigen Phasen wurden unter Eiskühlung mit 4 N HCl stark angesäuert und viermal mit Chloroform (100 ml) extrahiert. Man trocknete über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> und entfernte das Lösungsmittel im Vakuum. Der Feststoff wurde mit 80 ml Heptan versetzt und mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> in der Wärme vollständig in Lösung gebracht. Das Dichlormethan wurde am Rotationsverdampfer (Wasserbad

≈50 °C) entfernt und die Reaktionsmischung auf 0 °C gekühlt. Die gebildeten Kristalle wurden abgesaugt, mit wenig kaltem Heptan gewaschen und im Vakuum getrocknet. Man erhielt 25.1 g (102 mmol, 90%) des gewünschten Produktes.

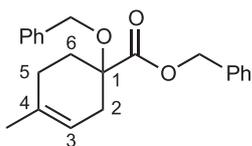
**Smp.** = 125 °C.

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.69 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 1.93–2.30 (m, 4 H, 5-H<sub>2</sub>, 6-H<sub>2</sub>), 2.42 (br. d, *J* = 17.4 Hz, 1 H, 2-H<sub>1</sub>), 2.63 (br. d, *J* = 17.4 Hz, 1 H, 2-H<sub>1</sub>), 4.49 (d, *J* = 10.8 Hz, 1 H, OCH<sub>2</sub>Ph), 4.55 (d, *J* = 10.8 Hz, 1 H, OCH<sub>2</sub>Ph), 5.30 (br. s, 1 H, CH=C), 7.22–7.37 (m, 5 H, Ph-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (50.3 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 23.24 (CH<sub>3</sub>), 26.76 (C-5), 28.99 (C-6), 32.14 (C-2), 66.83 (OCH<sub>2</sub>Ph), 76.39 (C-1), 116.28 (C-3), 127.59, 127.69, 128.32 (5 × C, C-Phenyl), 133.87 (C-4), 138.14 (OCH<sub>2</sub>C<sub>q</sub>-Phenyl), 180.15 (CO<sub>2</sub>H).

**C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>O<sub>3</sub>** (246.306).

### 8.1.5. 1-Benzyloxy-4-methyl-cyclohex-3-encarbonsäure-benzylester (217)



5.38 g Benzyloxycarbonsäure **216** (21.8 mmol) wurde in 21 ml Oxalylchlorid (31.2 g, 244 mmol, 11.2 eq.) gelöst und die Reaktionsmischung für 20 Std. bei Raumtemperatur gerührt. Überschüssiges Oxalylchlorid wurde vorsichtig im Vakuum entfernt. Man gab 20 ml trockenes THF dazu und entfernte dieses ebenfalls im Vakuum. Zuletzt wurden im Hochvakuum (1 mbar) letzte Spuren entfernt. Der Benzylalkohol **216** (2,76 g, 25.5 mmol, 1.2 eq.) und Triethylamin (4.79 g, 47.3 mmol, 2.2 eq.) wurden in 30 ml THF vorgelegt und auf 0 °C abgekühlt. Das in 35 ml THF gelöste Säurechlorid wurde mittels Transferkanüle langsam zugegeben und die Reaktionsmischung für 20 Std. bei Raumtemperatur gerührt. Man verdünnte mit 100 ml Ether und wusch die Reaktionsmischung mit 1 N HCl (50 ml), 2 × 50 ml 8%iger NaHCO<sub>3</sub>-Lösung und 50 ml ges. NaCl-Lösung. Die org. Extrakte wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (97 g Kieselgel, Pentan : EE = 18 : 1) erhielt man die Zielverbindung (6.43 g, 19.1 mmol, 87%).

**R<sub>f</sub>** = 0.58 (Pentan : EE = 15 : 1).

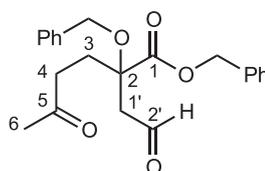
**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.68 (br. s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 1.91–2.25 (m, 4 H, 5-H<sub>2</sub>, 6-H<sub>2</sub>), 2.40 (br. d, *J* = 17.6 Hz, 1 H, 2-H<sub>1</sub>), 2.64 (br. d, *J* = 17.6 Hz, 1 H, 2-H<sub>1</sub>), 4.11

(d,  $J = 10.8$  Hz, 1 H,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 4.47 (d,  $J = 10.8$  Hz, 1 H,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 5.20 (s, 2 H,  $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 5.30 (br. s, 1 H, 3-H), 7.23–7.38 (m, 10 H,  $2 \times \text{Phenyl-H}$ ).

$^{13}\text{C-NMR}$  (50.3 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 23.14$  ( $\text{CH}_3$ ), 26.97 (C-5), 29.06 (C-6), 32.52 (C-2), 66.50, 66.51 ( $2 \times \text{CH}_2\text{Ph}$ ), 78.30 (C-1), 116.67 (C-3), 127.32, 127.56, 128.13, 128.16, 128.45 ( $10 \times \text{C-Phenyl}$ ), 133.64 (C-4), 135.75, 138.31 ( $2 \times \text{C}_q\text{-Phenyl}$ ), 173.67 ( $\text{CO}_2\text{Bn}$ ).

$\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{O}_3$  (336.173).

### 8.1.6. 2-Benzyloxy-5-oxo-2-(2-oxo-ethyl)hexansäure-benzylester (218)



2.55 g des Benzylesters **217** (7.58 mmol) wurden in 90 ml THF und 22 ml Wasser gelöst und nach Zugabe von 6.56 g Natrium-*meta*-periodat (30.7 mmol, 4.1 eq.) bei Raumtemperatur gerührt. Es wurden 3.3 ml  $\text{OsO}_4$ -Lösung ( $\approx 3\%$ ige Lösung in  $\text{H}_2\text{O}$ ) zugegeben und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion färbte sich nach kurzer Zeit dunkelbräunlich und war nach ca. 20 Std. eine leicht gelbliche Suspension. Man goß auf 150 ml Wasser und extrahierte dreimal mit 100 ml  $\text{Et}_2\text{O}$ . Die etherischen Phasen wurden schnell mit 150 ml einer 0.05 M  $\text{Na}_2\text{S}$ -Lösung und anschließend mit 50 ml ges.  $\text{NaCl}$ -Lösung gewaschen. Es wurde über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (175 g Kieselgel, Pentan : EE = 3 : 1) wurden 2.3 g (6.2 mmol, 82%) des Produktes erhalten.

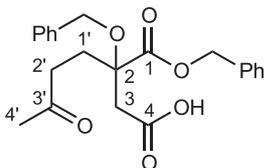
$R_f = 0.30$  (Pentan : EE = 3 : 1); Van /  $\text{H}_2\text{SO}_4$ .

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 2.06$  (s, 3 H,  $\text{CH}_3$ ), 2.21–2.29 (m, 2 H, 3-H), 2.37–2.64 (m, 2 H, 4-H), 2.87 (dd,  $J = 16.5, 2.3$  Hz, 1 H, 1'-H), 2.95 (dd,  $J = 16.5, 2.3$  Hz, 1 H, 1'-H), 4.49 (d,  $J = 10.6$  Hz, 1 H,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 4.51 (d,  $J = 10.6$  Hz, 1 H,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 5.21 (br. s, 2 H,  $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 7.24–7.40 (m, 10 H, Phenyl-H), 9.79 (t,  $J = 2.3$  Hz, 1 H, CHO).

$^{13}\text{C-NMR}$  (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 29.93$  ( $\text{CH}_3$ ), 30.00 (C-3), 37.10 (C-4), 48.38 (C-1'), 67.05 ( $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 67.41 ( $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 79.52 (C-2), 127.57, 127.73, 128.32, 128.58, 128.60, 128.63 ( $10 \times \text{C-Phenyl}$ ), 135.03, 137.43 ( $2 \times \text{C}_q\text{-Phenyl}$ ), 171.64 ( $\text{CO}_2\text{Bn}$ ), 199.18 (C-2'), 207.10 (C-5).

$\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{O}_5$  (368.429).

### 8.1.7. 2-Benzyloxy-2-(3-oxo-butyl)-bernsteinsäure-1-benzylester (219)



Methode A: Jones-Oxidation mit  $\text{CrO}_3$  in wässriger Schwefelsäure.<sup>[115]</sup>

Der Ketoaldehyd **218** (2.76 g, 7.49 mmol) wurde in 100 ml Aceton und 28 ml Wasser gelöst. Man gab 5.3 ml Jones-Reagenz (2.67 M Lösung;  $\text{CrO}_3$  in wässriger  $\text{H}_2\text{SO}_4$ ) dazu und rührte die Reaktionsmischung über Nacht bei Raumtemperatur. Durch Zugabe von 10 ml 2-Propanol wurde überschüssiges Oxidanz zerstört – Reaktionsmischung färbte sich grünlich/blau. Es wurde mit 50 ml gesättigter  $\text{NaCl}$ -Lösung versetzt, die wässrige Phase dreimal mit Ether (50 ml) extrahiert und alle org. Extrakte über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels wurden 2.24 g (5.84 mmol, 78%) der Verbindung **219** in sehr guter NMR-Reinheit erhalten, die ohne weitere Reinigung in die nächste Reaktion eingesetzt wurden.

Methode B: Oxidation mit  $\text{NaClO}_2$ .<sup>[92a]</sup>

Ketoaldehyd **218** (101 mg, 0.274 mmol) wurde in 3 ml Aceton gelöst, 2-Methyl-2-buten (205 mg, 0.292 mmol, 10.6 eq.) und 132 mg  $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  (0.846 mmol, 3.1 eq.) zugegeben und die Reaktionsmischung auf 5 °C abgekühlt. Bei dieser Temperatur wurden 140 mg  $\text{NaClO}_2$  (1.55 mmol, 5.65 eq.), gelöst in 1 ml Wasser, über 15 min. langsam zugetropft. Man ließ auf Raumtemperatur erwärmen und rührte 14 Std. (DC-Kontrolle). Es bildete sich zunächst eine gelbliche Suspension, die sich langsam zur farblosen Suspension entfärbte. Alle flüchtigen Bestandteile wurden nach Zugabe von 30 ml 2 N  $\text{HCl}$  am Rotationsverdampfer (bis 74 mbar) entfernt. Die verbliebene wässrige Phase wurde viermal mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittels im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde in Dichlormethan gelöst und fünfmal mit 5%iger  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung extrahiert. Die wässrige Phase wurde vorsichtig mit 2 N  $\text{HCl}$  angesäuert und dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Nach Trocknung über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  und Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wurde das Produkt (86.4 mg, 225  $\mu\text{mol}$ , 82%) erhalten.

$R_f = 0.45$  (Pentan :  $\text{Et}_2\text{O}$  :  $\text{HOAc} = 4.5 : 5.5 : 0.2$ ); 0.05 (Pentan :  $\text{EE} = 3 : 1$ ).

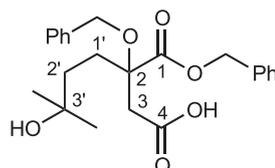
$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 2.04$  (s, 3 H,  $\text{CH}_3$ ), 2.21–2.33 (m, 2 H, 1'-H), 2.35–2.61 (m, 2 H, 2'-H), 2.98 (s, 2 H, 3-H), 4.52 (s, 2 H,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 5.17 (d,  $J = 12.1$  Hz,  $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 5.22 (d,  $J = 12.1$  Hz,  $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 7.24–7.38 (m, 10 H, Phenyl-H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (50.3 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 29.52$  ( $\text{CH}_3$ ), 29.94 (C-1'), 37.31 (C-2'), 40.13 (C-3), 66.79 ( $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 67.37 ( $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 79.71 (C-2), 127.68, 128.30, 128.51,

128.59 (10 × C-Phenyl), 135.25, 137.64 (C<sub>q</sub>-Phenyl), 171.50 (CO<sub>2</sub>Bn), 175.13 (CO<sub>2</sub>H), 207.57 (C-3').

C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>O<sub>6</sub> (384.422).

### 8.1.8. 2-Benzyloxy-2-(3,3-Hydroxy-methyl-butyl)-bernsteinsäure-1-benzylester (220)



2.28 g der Ketocarbonsäure **219** (5.93 mmol) wurden in 100 ml THF bei  $-35\text{ }^{\circ}\text{C}$  gerührt. Mit Hilfe einer Spritzenpumpe wurden 18 ml MeMgCl (1.9 M in THF, ca. 34 mmol, 5.8 eq.) innerhalb von 20 min. zugetropft. Man rührte 7 min. bei  $-35\text{ }^{\circ}\text{C}$  und goß die kalte Reaktionsmischung auf 150 ml 10%ige Weinsäure. Es wurde dreimal mit Et<sub>2</sub>O (100 ml) extrahiert, alle org. Extrakte mit ges. NaCl-Lösung gewaschen und über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt, der Rückstand erneut in 30 ml Et<sub>2</sub>O aufgenommen und fünfmal mit 25 ml 5%iger NaHCO<sub>3</sub>-Lsg. extrahiert. Man säuerte mit Weinsäure an und extrahierte dreimal mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Nach Trocknung über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> und Entfernen des Lösungsmittel im Vakuum wurden 2.03 g (5.06 mmol, 85%) der Zielverbindung in sehr guter Reinheit erhalten, die nicht weiter aufgereinigt wurden.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.21 (s, 6 H, 2 × CH<sub>3</sub>), 1.35–1.51 (m, 2 H, 2'-H), 1.97–2.16 (m, 2 H, 1'-H), 2.94 (d, *J* = 15.5 Hz, 1 H, 3-H<sub>1</sub>), 3.00 (d, *J* = 15.5 Hz, 1 H, 3-H<sub>1</sub>), 4.47 (d, *J* = 10.5 Hz, 1 H, OCH<sub>2</sub>Ph), 4.54 (d, *J* = 10.5 Hz, 1 H, OCH<sub>2</sub>Ph), 4.62–5.08 (br. s, 1 H, OH), 5.17 (d, *J* = 12.1 Hz, 1 H, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Ph), 5.22 (d, *J* = 12.1 Hz, 1 H, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Ph), 7.21–7.39 (m, 10 H, Phenyl-H).

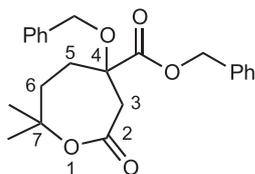
<sup>13</sup>C-NMR (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 28.96 (2 × CH<sub>3</sub>), 29.72 (C-1'), 36.55 (C-2'), 39.39 (C-3), 66.59 (OCH<sub>2</sub>Ph), 67.16 (CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Ph), 70.68 (C-3'), 80.67 (C-2), 127.58, 127.65, 128.24, 128.46, 128.54, 128.69 (10 × C-Phenyl), 135.35, 137.65 (2 × C<sub>q</sub>-Phenyl), 171.88 (CO<sub>2</sub>Bn), 174.15 (CO<sub>2</sub>H).

IR (Film):  $\tilde{\nu}$  = 3352 cm<sup>-1</sup> (br., O–H), 2971, 1731 (br., C=O), 1213.

MS (DCI): *m/z* (%) = 418 (100) [M+NH<sub>3</sub>]<sup>+</sup>.

C<sub>23</sub>H<sub>28</sub>O<sub>6</sub> (400.471).

### 8.1.9. 4-Benzyloxy-7,7-dimethyl-2-oxo-oxepan-4-carbonsäure-benzylester (222)



Methode A: Lactonisierung mit Oxalylchlorid.

Verbindung **227** (269 mg, 0.672 mmol) wurde in 7.5 ml trockenem Benzol gelöst und bei 0 °C gerührt. Man gab 0.7 ml Oxalylchlorid (8 mmol, 12 eq.) dazu, entfernte das Eisbad und rührte 2.5 Std. bei Raumtemperatur. Anschließend wurde vorsichtig ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lsg. zugegeben, dreimal mit ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lsg. und einmal mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen. Alle wäßrigen Phasen wurden zweimal mit Ether extrahiert und alle vereinigten org. Phasen über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Man entfernte das Lösungsmittel im Vakuum und reinigte das Rohprodukt durch Säulenchromatographie (15 g Kieselgel, Pentan : MTBE = 1 : 1). Man erhielt 148 mg (0.387 mmol, 58%) des Lactons.

Methode B: Lactonisierung mit EDC.

Verbindung **227** (100 mg, 0.250 mmol) wurde in 8 ml trockenem CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Man gab DMAP (≈5 mg, 0.15 eq.) und *N*-(3-Dimethylamino-propyl)-*N'*-ethyl-carbodiimid-hydrochlorid (EDC, 49.4 mg, 258 μmol, 1.03 eq.) dazu, rührte noch 2 Std. bei 0 °C und über Nacht bei Raumtemperatur. Man gab 10 ml Wasser hinzu, extrahierte zweimal mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, trocknete über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> und entfernte das Lösungsmittel im Vakuum. Nach säulenchromatographischer Reinigung (15 g Kieselgel, Pentan : Et<sub>2</sub>O = 1 : 1) erhielt man 57 mg (0.15 mmol, 60%) des Lactons.

$R_f = 0.46$  (MTBE : Pentan 1 : 1); Van / H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>.

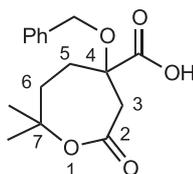
<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.45 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 1.53 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 1.67–1.76 (m, 1 H, 5-H<sub>1</sub>), 2.10–2.38 (m, 3 H, 5-H<sub>1</sub>, 6-H<sub>2</sub>), 3.24 (d, *J* = 15.0 Hz, 1 H, 3-H<sub>1</sub>), 3.47 (dd, *J* = 15.0, 1.6 Hz, 1 H, 3-H<sub>1</sub>), 4.33 (d, *J* = 10.1 Hz, 1 H, OCH<sub>2</sub>Ph), 4.68 (d, *J* = 10.1 Hz, 1 H, OCH<sub>2</sub>Ph), 5.20 (d, *J* = 12.3 Hz, 1 H, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Ph), 5.24 (d, *J* = 12.3 Hz, 1 H, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Ph), 7.26–7.38 (m, 10 H, Phenyl-H).

<sup>13</sup>C-NMR (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 24.44 (CH<sub>3</sub>), 31.92 (CH<sub>3</sub>), 32.68 (C-6), 33.67 (C-5), 42.54 (C-3), 67.13 (OCH<sub>2</sub>Ph), 67.40 (CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Ph), 77.60 (C-7), 80.71 (C-4), 127.62, 127.90, 128.16, 128.41, 128.58, 128.64 (10 × C-Phenyl), 134.98, 137.16 (2 × C<sub>q</sub>-Phenyl), 169.75 (C-2), 172.31 (CO<sub>2</sub>Bn).

IR (Film):  $\tilde{\nu} = 1723$  cm<sup>-1</sup> (C=O), 1455, 1214, 1137, 1036.

MS (70 eV, EI): *m/z* (%) = 382 (6, ×100) [M]<sup>+</sup>, 91 (100).

C<sub>23</sub>H<sub>26</sub>O<sub>5</sub> (382.456).

**8.1.10. 4-Benzyl-7,7-dimethyl-2-oxo-oxepan-4-carbonsäure (223)**

Eine Lösung des Lactons **222** (331 mg, 865  $\mu\text{mol}$ ) in Essigsäure (8 ml) und Palladium auf Aktivkohle (Pd/C, 35 mg) in 4 ml Essigsäure wurden getrennt 6 Std. unter Wasserstoff-Atmosphäre gerührt. Anschließend wurde die Lacton-Lösung zu der Katalysator-Lösung gegeben, die Reaktionsmischung unter Wasserstoff-Atmosphäre gerührt und der Wasserstoff-Verbrauch protokolliert. Nach Verbrauch von 1.1 eq. Wasserstoff wurde die Reaktion abgebrochen und durch Celite filtriert. Man spülte mit Dichlormethan und entfernte alle flüchtigen Bestandteile im Vakuum. Das Rohprodukt wurde ohne weitere Reinigung in der folgenden Reaktion eingesetzt.  $^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.35$  (s, 3 H,  $\text{CH}_3$ ), 1.45 (s, 3 H,  $\text{CH}_3$ ), 1.59–1.75 (m, 1 H, 5- $\text{H}_1$ ), 2.08–2.29 (m, 3 H, 5- $\text{H}_1$ , 6- $\text{H}_1$ ), 3.17 (d,  $J = 14.9$  Hz, 3- $\text{H}_1$ ), 3.37 (d,  $J = 14.9$  Hz, 3- $\text{H}_1$ ), 4.39 (d,  $J = 9.7$  Hz, 1 H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 4.64 (d,  $J = 9.7$  Hz, 1 H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 7.16–7.34 (m, 5 H, Ph-H).

$\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{O}_5$  (292.331).

**8.1.11. Veresterung zu den Harringtonin-Analoga**

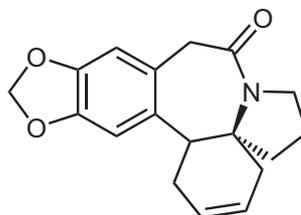
Die Carbonsäure **223** wurde in einem Überschuß Oxalylchlorid (20 eq.) gelöst und für 24 Std. bei Raumtemperatur gerührt, bevor überschüssiges Oxalylchlorid im Vakuum entfernt wurde. Cephalotaxin bzw. die Analoga wurden in trockenem Pyridin (MS 4Å) gelöst (0.05–0.10 M) und zu dem Säurechlorid gegeben. Man rührte 48 Std. bei Raumtemperatur und entfernte alle Lösungsmittel im Vakuum. Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie (Kieselgel, Benzol : Methanol = 80 : 20 + 0.5% Ammoniumhydroxid) gereinigt.

## 9. Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen

AAV	Allgemeine Arbeitsvorschrift	LDA	Lithium-diisopropylamid
Ac	Acetyl	M	Molar
AIBN	3,3'-Azobisisobutyronitril	MTBE	<i>tert.</i> -Butylmethylether
APT	Attached Proton Test	N	Normal
Ber.	Berechnet	NCS	<i>N</i> -Chlorsuccinimid
BINAP	2,2'-Bis(diphenylphosphino)- 1,1'-binaphthyl	NMO	<i>N</i> -Methylmorpholin- <i>N</i> -oxid
Bn	Benzyl	Nu	Nucleophil
Boc	<i>tert.</i> -Butoxycarbonyl	org.	organisch
DC	Dünnschichtchromatographie	PE	Petrolether
DCC	Dicyclohexylcarbodiimid	PMP	Pentamethylpiperidin
DCI	Direkte chemische Ionisation	PPA	Polyphosphorsäure
Dest.	Destillation	PTS	<i>para</i> -Toluolsulfonsäure
DIBAH	Diisobutylaluminiumhydrid	Py	Pyridin
DMAc	<i>N,N</i> -Dimethylacetamid	quant.	quantitativ
DMAP	4- <i>N,N</i> -Dimethylaminopyridin	RT	Raumtemperatur
DMF	Dimethylformamid	Smp.	Schmelzpunkt
DMS	Dimethylsulfid	Sdp.	Siedepunkt
DMSO	Dimethylsulfoxid	Std.	Stunden
dppe	1,2-Bis(diphenylphosphino)- ethan	TBAI	Tetra- <i>n</i> -butylammoniumiodid
EDC	<i>N</i> -(3-Dimethylaminopropyl)- <i>N'</i> - ethyl-carbodiimid-hydrochlorid	TFA	Trifluoressigsäure
ee	Enantiomerenüberschuß	TFAA	Trifluoressigsäureanhydrid
EE	Essigester	THF	Tetrahydrofuran
EI	Elektronenstoß-Ionisation	TMG	1,1,3,3-Tetramethylguanidin
eq.	Äquivalente	Ts	Tosyl, <i>p</i> -Toluolsulfonyl
Gef.	Gefunden		
ges.	gesättigt		
HMDS	Hexamethyldisilazan		
HRMS	Hochaufgelöste Massenspektroskopie		
kat.	katalytisch		
Kat.	Katalysator		
konz.	konzentriert		

## 10. Anhang

### 10.1. Kristalldaten und Strukturverfeinerung für 182.



Summenformel	C <sub>18</sub> H <sub>19</sub> NO <sub>3</sub>	
Molmasse	297.34	
Temperatur	200(2) K	
Wellenlänge	71.073 pm	
Kristallsystem	Triclinic	
Raumgruppe	P-1	
Zelldimensionen	a = 889.1(3) pm	α = 95.921(13)°
	b = 966.2(3) pm	β = 110.416(16)°
	c = 1064.0(4) pm	γ = 117.216(11)°
Zellvolumen	0.7230(4) nm <sup>3</sup>	
Z	2	
Berechnete Dichte	1.366 mg/m <sup>3</sup>	
Absorptionskoeffizient	0.093 mm <sup>-1</sup>	
F(000)	316	
Kristallgröße	1.00 × 0.80 × 0.70 mm <sup>3</sup>	
Gemessener Θ-Bereich	3.71 bis 25.02°.	
Indexgrenzen	-10 ≤ h ≤ 10, -11 ≤ k ≤ 11, -12 ≤ l ≤ 12	
Anzahl der gemessenen Reflexe	3522	
Unabhängige Reflexe	2547 (R <sub>int</sub> = 0.0537)	
Completeness to theta = 25.02°	99.6%	
Max. and min. transmission	0.9378 and 0.9128	
Strukturverfeinerung	Vollmatrix Least-Squares an F <sup>2</sup>	
Data / restraints / Parameter	2547 / 0 / 199	
Goodness-of-fit an F <sup>2</sup>	0.479	
Endgültige R-Werte [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0401, wR2 = 0.0910	
R-Werte (sämtliche Daten)	R1 = 0.0462, wR2 = 0.0985	
Größtes Maximum und Minimum	0.182 and -0.218 e.Å <sup>-3</sup>	

Atomkoordinaten ( $\times 10^4$ ) und äquivalente isotrope Auslenkungsparameter ( $\text{pm}^2 \times 10^{-1}$ ) für **182**. U(eq) ist definiert als ein Drittel der Spur des orthogonalen  $U_{ij}$ -Tensor.

	x	y	z	U(eq)
O(1)	5043(2)	7825(2)	8830(1)	44(1)
N(1)	7487(2)	7583(2)	10042(2)	31(1)
C(1)	10803(3)	8078(2)	13777(2)	38(1)
O(2)	13498(2)	14328(2)	15564(1)	44(1)
C(2)	12502(3)	8623(2)	13552(2)	40(1)
O(3)	11345(2)	14945(2)	14224(2)	47(1)
C(3)	12616(3)	9010(2)	12404(2)	42(1)
C(4)	10971(2)	8872(2)	11210(2)	31(1)
C(5)	9103(2)	7724(2)	11247(2)	27(1)
C(6)	8590(3)	5935(2)	10860(2)	38(1)
C(7)	7897(3)	5428(2)	9263(2)	46(1)
C(8)	6944(3)	6374(2)	8747(2)	43(1)
C(9)	6348(2)	8151(2)	9977(2)	31(1)
C(10)	6562(2)	9132(2)	11299(2)	33(1)
C(11)	8517(2)	10490(2)	12376(2)	27(1)
C(12)	8913(3)	12107(2)	12651(2)	31(1)
C(13)	10651(3)	13303(2)	13709(2)	31(1)
C(14)	13193(3)	15627(3)	15332(3)	55(1)
C(15)	11941(2)	12934(2)	14488(2)	31(1)
C(16)	11600(2)	11378(2)	14224(2)	30(1)
C(17)	9844(2)	10116(2)	13131(2)	26(1)
C(18)	9326(2)	8341(2)	12740(2)	28(1)

Bindungslängen [pm] für **182**.

O(1)-C(9)	123.8(2)	C(5)-C(6)	153.9(2)
N(1)-C(9)	134.1(2)	C(5)-C(18)	154.7(2)
N(1)-C(8)	147.7(2)	C(6)-C(7)	152.6(3)
N(1)-C(5)	149.2(2)	C(7)-C(8)	153.1(3)
C(1)-C(2)	147.2(3)	C(9)-C(10)	151.3(2)
C(1)-C(18)	153.5(2)	C(10)-C(11)	150.7(3)
O(2)-C(15)	138.3(2)	C(11)-C(17)	139.9(2)
O(2)-C(14)	142.8(3)	C(11)-C(12)	140.8(2)
C(2)-C(3)	133.8(3)	C(12)-C(13)	136.9(3)
O(3)-C(13)	137.4(2)	C(13)-C(15)	137.8(3)
O(3)-C(14)	142.2(3)	C(15)-C(16)	136.7(3)
C(3)-C(4)	150.4(3)	C(16)-C(17)	140.5(3)
C(4)-C(5)	153.6(2)	C(17)-C(18)	152.5(2)

Bindungswinkel [°] für **182**.

C(9)-N(1)-C(8)	117.16(15)	N(1)-C(9)-C(10)	121.18(15)
C(9)-N(1)-C(5)	132.42(15)	C(11)-C(10)-C(9)	118.47(15)
C(8)-N(1)-C(5)	109.69(14)	C(17)-C(11)-C(12)	121.74(16)
C(2)-C(1)-C(18)	113.66(16)	C(17)-C(11)-C(10)	119.96(16)
C(15)-O(2)-C(14)	105.20(15)	C(12)-C(11)-C(10)	118.19(15)
C(3)-C(2)-C(1)	123.52(18)	C(13)-C(12)-C(11)	117.08(16)
C(13)-O(3)-C(14)	105.69(15)	C(12)-C(13)-O(3)	128.43(16)
C(2)-C(3)-C(4)	121.91(18)	C(12)-C(13)-C(15)	121.42(17)
C(3)-C(4)-C(5)	110.88(15)	O(3)-C(13)-C(15)	110.03(16)
N(1)-C(5)-C(4)	110.01(14)	O(3)-C(14)-O(2)	108.81(16)
N(1)-C(5)-C(6)	99.78(14)	C(16)-C(15)-C(13)	122.52(17)
C(4)-C(5)-C(6)	110.83(14)	C(16)-C(15)-O(2)	127.63(16)
N(1)-C(5)-C(18)	116.06(13)	C(13)-C(15)-O(2)	109.77(16)
C(4)-C(5)-C(18)	107.71(14)	C(15)-C(16)-C(17)	117.89(16)
C(6)-C(5)-C(18)	112.31(14)	C(11)-C(17)-C(16)	119.31(16)
C(7)-C(6)-C(5)	103.70(15)	C(11)-C(17)-C(18)	118.52(15)
C(6)-C(7)-C(8)	104.54(15)	C(16)-C(17)-C(18)	122.18(15)
N(1)-C(8)-C(7)	105.10(16)	C(17)-C(18)-C(1)	112.63(15)
O(1)-C(9)-N(1)	120.38(17)	C(17)-C(18)-C(5)	112.50(13)
O(1)-C(9)-C(10)	118.38(16)	C(1)-C(18)-C(5)	107.08(14)

Anisotrope Auslenkungsparameter ( $\text{pm}^2 \times 10^{-1}$ ) für **182**.

Der anisotrope Auslenkungsfaktor-Exponent hat die Form:

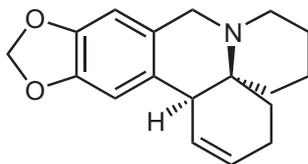
$$-2\pi^2[(ha^*)^2U_{11} + \dots + 2 hka^*b^*U_{12}]$$

	U11	U22	U33	U23	U13	U12
O(1)	31(1)	51(1)	36(1)	4(1)	4(1)	22(1)
N(1)	28(1)	32(1)	28(1)	2(1)	11(1)	16(1)
C(1)	48(1)	41(1)	37(1)	16(1)	18(1)	33(1)
O(2)	41(1)	34(1)	39(1)	-1(1)	5(1)	19(1)
C(2)	36(1)	42(1)	45(1)	15(1)	13(1)	27(1)
O(3)	51(1)	31(1)	52(1)	7(1)	14(1)	26(1)
C(3)	29(1)	44(1)	55(1)	16(1)	19(1)	20(1)
C(4)	31(1)	32(1)	36(1)	10(1)	19(1)	18(1)
C(5)	26(1)	26(1)	32(1)	8(1)	14(1)	15(1)
C(6)	38(1)	29(1)	50(1)	10(1)	22(1)	19(1)
C(7)	47(1)	33(1)	52(1)	0(1)	21(1)	20(1)
C(8)	43(1)	42(1)	35(1)	-2(1)	13(1)	22(1)
C(9)	23(1)	30(1)	34(1)	8(1)	11(1)	12(1)
C(10)	27(1)	39(1)	36(1)	10(1)	15(1)	21(1)
C(11)	30(1)	33(1)	25(1)	10(1)	15(1)	20(1)
C(12)	36(1)	38(1)	30(1)	14(1)	16(1)	28(1)
C(13)	40(1)	31(1)	33(1)	11(1)	20(1)	23(1)
C(14)	50(1)	35(1)	62(1)	2(1)	10(1)	24(1)
C(15)	31(1)	34(1)	26(1)	6(1)	12(1)	17(1)
C(16)	32(1)	37(1)	27(1)	10(1)	11(1)	23(1)
C(17)	31(1)	32(1)	25(1)	11(1)	16(1)	21(1)
C(18)	30(1)	31(1)	32(1)	13(1)	18(1)	19(1)

Wasserstoff-Atomkoordinaten ( $\times 10^4$ ) und äquivalente isotrope Auslenkungsparameter ( $\text{pm}^2 \times 10^{-1}$ ) für **182**.

	x	y	z	U(eq)
H(1A)	11188	8681	14753	45
H(1B)	10212	6897	13685	45
H(2A)	13575	8703	14261	47
H(3A)	13771	9383	12340	51
H(4A)	10914	8443	10298	38
H(4B)	11152	9972	11283	38
H(6A)	9710	5859	11348	45
H(6B)	7583	5238	11112	45
H(7A)	6984	4230	8829	55
H(7B)	8969	5731	9030	55
H(8A)	7396	6933	8110	51
H(8B)	5552	5626	8235	51
H(10A)	5780	9618	11003	39
H(10B)	6013	8354	11779	39
H(12A)	8014	12357	12126	37
H(14A)	13320	16238	16207	66
H(14B)	14146	16399	15071	66
H(16A)	12521	11156	14761	36
H(18A)	8091	7639	12755	34

## 10.2. Kristalldaten und Strukturverfeinerung für 147.



Summenformel	$C_{18}H_{21}NO_2$
Molmasse	283.36
Temperatur	200(2) K
Wellenlänge	71.073 pm
Kristallsystem	Monoclinic
Raumgruppe	$P2(1)/c$
Zelldimensionen	$a = 1328.0(4)$ pm $\alpha = 90^\circ$ . $b = 650.78(17)$ pm $\beta = 92.79(2)^\circ$ . $c = 1640.7(7)$ pm $\gamma = 90^\circ$ .
Zellvolumen	1.4163(9) nm <sup>3</sup>
Z	4
Berechnete Dichte	1.329 mg/m <sup>3</sup>
Absorptionskoeffizient	0.086 mm <sup>-1</sup>
F(000)	608
Kristallgröße	$1.20 \times 0.24 \times 0.04$ mm <sup>3</sup>
Gemessener $\Theta$ -Bereich	3.68 to 25.06°.
Indexgrenzen	$-15 \leq h \leq 15$ , $-3 \leq k \leq 7$ , $-7 \leq l \leq 19$
Anzahl der gemessenen Reflexe	2526
Unabhängige Reflexe	2491 [R(int) = 0.2342]
Completeness to $\theta = 25.06^\circ$	99.5%
Max. and min. transmission	0.9966 and 0.9038
Strukturverfeinerung	Vollmatrix Least-Squares an F <sup>2</sup>
Data / restraints / Parameter	2491 / 0 / 190
Goodness-of-fit an F <sup>2</sup>	1.038
Endgültige R-Werte [ $I > 2\sigma(I)$ ]	R1 = 0.0639, wR2 = 0.1390
R-Werte (sämtliche Daten)	R1 = 0.1129, wR2 = 0.1740
Größtes Maximum und Minimum	0.257 and -0.240 e.Å <sup>-3</sup>

Atomkoordinaten ( $\times 10^4$ ) und äquivalente isotrope Auslenkungsparameter ( $\text{pm}^2 \times 10^{-1}$ ) für **147**. U(eq) ist definiert als ein Drittel der Spur des orthogonalen  $U_{ij}$ -Tensor.

	x	y	z	U(eq)
N(1)	-2342(2)	-1199(4)	-6962(2)	27(1)
O(1)	-102(2)	-3022(4)	-3692(1)	46(1)
C(1)	-3360(3)	2739(5)	-5501(2)	34(1)
O(2)	-553(2)	292(4)	-3339(1)	45(1)
C(2)	-4348(3)	2454(5)	-5576(2)	39(1)
C(3)	-4823(3)	817(5)	-6101(2)	40(1)
C(4A)	-3084(2)	295(5)	-6663(2)	27(1)
C(4)	-4052(2)	-740(5)	-6368(2)	32(1)
C(5)	-3316(2)	1827(5)	-7358(2)	33(1)
C(6)	-3694(3)	822(5)	-8156(2)	40(1)
C(7)	-2922(3)	-763(5)	-8406(2)	38(1)
C(8)	-2691(2)	-2256(5)	-7718(2)	31(1)
C(9)	-2037(2)	-2745(5)	-6353(2)	30(1)
C(9A)	-1682(2)	-1832(5)	-5554(2)	27(1)
C(10)	-1060(2)	-3031(5)	-5024(2)	31(1)
C(10A)	-719(2)	-2176(5)	-4302(2)	32(1)
C(11A)	-981(2)	-194(5)	-4094(2)	33(1)
C(11)	32(3)	-1459(6)	-3085(2)	42(1)
C(12)	-1582(2)	1003(5)	-4591(2)	34(1)
C(12A)	-1950(2)	167(5)	-5346(2)	27(1)
C(12B)	-2580(2)	1497(5)	-5934(2)	28(1)

Bindungslängen [pm] für **147**.

N(1)-C(9)	146.2(4)	C(4A)-C(12B)	155.2(4)
N(1)-C(8)	147.2(4)	C(5)-C(6)	152.6(5)
N(1)-C(4A)	148.5(4)	C(6)-C(7)	152.4(5)
O(1)-C(10A)	137.8(4)	C(7)-C(8)	151.0(4)
O(1)-C(11)	142.8(4)	C(9)-C(9A)	149.5(4)
C(1)-C(2)	132.6(5)	C(9A)-C(12A)	139.5(4)
C(1)-C(12B)	151.7(4)	C(9A)-C(10)	140.6(4)
O(2)-C(11A)	137.3(4)	C(10)-C(10A)	136.6(4)
O(2)-C(11)	143.0(4)	C(10A)-C(11A)	138.2(5)
C(2)-C(3)	149.1(5)	C(11A)-C(12)	135.9(4)
C(3)-C(4)	152.0(4)	C(12)-C(12A)	141.9(4)
C(4A)-C(5)	153.5(4)	C(12A)-C(12B)	151.7(4)
C(4A)-C(4)	154.9(4)		

Bindungswinkel [°] für **147**.

C(9)-N(1)-C(8)	108.6(2)	N(1)-C(9)-C(9A)	113.0(3)
C(9)-N(1)-C(4A)	113.0(2)	C(12A)-C(9A)-C(10)	121.0(3)
C(8)-N(1)-C(4A)	113.5(2)	C(12A)-C(9A)-C(9)	120.8(3)
C(10A)-O(1)-C(11)	105.7(3)	C(10)-C(9A)-C(9)	118.2(3)
C(2)-C(1)-C(12B)	125.2(3)	C(10A)-C(10)-C(9A)	118.1(3)
C(11A)-O(2)-C(11)	105.9(3)	C(10)-C(10A)-O(1)	128.9(3)
C(1)-C(2)-C(3)	122.9(3)	C(10)-C(10A)-C(11A)	121.2(3)
C(2)-C(3)-C(4)	111.7(3)	O(1)-C(10A)-C(11A)	110.0(3)
N(1)-C(4A)-C(5)	106.9(2)	C(12)-C(11A)-O(2)	127.9(3)
N(1)-C(4A)-C(4)	113.1(2)	C(12)-C(11A)-C(10A)	122.3(3)
C(5)-C(4A)-C(4)	112.0(3)	O(2)-C(11A)-C(10A)	109.8(3)
N(1)-C(4A)-C(12B)	108.4(2)	O(1)-C(11)-O(2)	108.5(3)
C(5)-C(4A)-C(12B)	108.0(2)	C(11A)-C(12)-C(12A)	118.1(3)
C(4)-C(4A)-C(12B)	108.2(2)	C(9A)-C(12A)-C(12)	119.3(3)
C(3)-C(4)-C(4A)	112.4(3)	C(9A)-C(12A)-C(12B)	121.1(3)
C(6)-C(5)-C(4A)	113.9(3)	C(12)-C(12A)-C(12B)	119.5(3)
C(7)-C(6)-C(5)	108.8(3)	C(12A)-C(12B)-C(1)	111.9(3)
C(8)-C(7)-C(6)	110.5(3)	C(12A)-C(12B)-C(4A)	114.0(2)
N(1)-C(8)-C(7)	111.9(3)	C(1)-C(12B)-C(4A)	110.6(3)

Anisotrope Auslenkungsparameter ( $\text{pm}^2 \times 10^{-1}$ ) für **147**.

Der anisotrope Auslenkungsfaktor-Exponent hat die Form:

$$-2\pi^2[(ha^*)^2U_{11} + \dots + 2 hka^*b^*U_{12}]$$

	U11	U22	U33	U23	U13	U12
N(1)	30(1)	21(1)	31(1)	0(1)	-1(1)	3(1)
O(1)	53(2)	38(1)	44(1)	1(1)	-21(1)	6(1)
C(1)	45(2)	22(2)	35(2)	0(1)	-1(2)	8(2)
O(2)	61(2)	32(1)	39(1)	-2(1)	-21(1)	1(1)
C(2)	45(2)	32(2)	39(2)	1(2)	7(2)	12(2)
C(3)	36(2)	38(2)	45(2)	0(2)	3(2)	3(2)
C(4A)	33(2)	18(2)	30(2)	2(1)	-1(1)	4(1)
C(4)	33(2)	29(2)	34(2)	-1(1)	1(1)	-1(1)
C(5)	35(2)	26(2)	38(2)	3(1)	-1(2)	2(2)
C(6)	48(2)	37(2)	34(2)	6(2)	-2(2)	5(2)
C(7)	45(2)	38(2)	30(2)	-1(2)	-4(2)	2(2)
C(8)	34(2)	29(2)	31(2)	-5(1)	-1(1)	4(2)
C(9)	37(2)	20(2)	32(2)	1(1)	-2(1)	4(1)
C(9A)	28(2)	21(2)	32(2)	1(1)	-2(1)	-1(1)
C(10)	35(2)	21(2)	36(2)	4(1)	-4(2)	0(1)
C(10A)	32(2)	29(2)	34(2)	7(2)	-6(2)	4(2)
C(11A)	37(2)	31(2)	31(2)	0(2)	-4(2)	-5(2)
C(11)	41(2)	46(2)	39(2)	2(2)	-7(2)	-1(2)
C(12)	41(2)	24(2)	37(2)	-1(2)	0(2)	-3(2)
C(12A)	33(2)	20(2)	29(2)	1(1)	-2(1)	-2(1)
C(12B)	31(2)	20(2)	33(2)	3(1)	-4(1)	0(1)

Wasserstoff-Atomkoordinaten ( $\times 10^4$ ) und äquivalente isotrope Auslenkungsparameter ( $\text{pm}^2 \times 10^{-1}$ ) für **147**.

	x	y	z	U(eq)
H(1A)	-3120	3806	-5147	41
H(2A)	-4773	3331	-5282	46
H(3A)	-5159	1456	-6590	48
H(3B)	-5345	103	-5796	48
H(4A)	-4358	-1590	-6815	38
H(4B)	-3869	-1664	-5904	38
H(5A)	-3832	2811	-7184	40
H(5B)	-2697	2616	-7458	40
H(6A)	-4351	147	-8083	48
H(6B)	-3787	1878	-8588	48
H(7A)	-3190	-1522	-8893	46
H(7B)	-2295	-58	-8550	46
H(8A)	-3304	-3060	-7614	38
H(8B)	-2164	-3228	-7881	38
H(9A)	-1488	-3590	-6567	36
H(9B)	-2615	-3665	-6265	36
H(10A)	-882	-4395	-5164	37
H(11A)	753	-1079	-3018	50
H(11B)	-191	-1968	-2555	50
H(12A)	-1751	2363	-4436	41
H(12B)	-2109	2507	-6172	34

## 11. Literaturverzeichnis

- <sup>1</sup> a) L. F. Tietze, U. Beifuss, *Angew. Chem.* **1993**, *107*, 137-170; b) L. F. Tietze, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 115-136.
- <sup>2</sup> B. M. Trost, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 285-307.
- <sup>3</sup> Übersichten a) M. Beller, C. Bolm, *Transition Metals for Organic Synthesis*, Wiley-VCH, Weinheim **1998**; b) F. Diederich, P. J. Stang, *Metal-catalyzed Cross-coupling Reactions*, Wiley-VCH, Weinheim **1998**; c) L. S. Hegeudus, *Organische Synthese mit Übergangsmetallen*, VCH, Weinheim **1995**.
- <sup>4</sup> H.-J. Böhm, G. Klebe, H. Kubinyi, *Wirkstoffdesign*, Spektrum Verlag, Heidelberg, **1996**.
- <sup>5</sup> a) K. C. Nicolaou, E. J. Sorensen, *Classics in Total Synthesis*, VCH, Weinheim, **1996**; b) K. C. Nicolaou, D. Vourloumis, N. Winssinger, P. S. Baran, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 46-126.
- <sup>6</sup> a) L. A. Thompson, J. A. Ellmann, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 555-600; b) G. Jung (Ed.), *Combinatorial Chemistry*, Wiley-VCH, Weinheim, **1999**.
- <sup>7</sup> Übersichtsartikel über die *Cephalotaxus* Alkaloide: a) L. Huang, Z. Xue in *The Alkaloids*, Vol. 23 (Hrsg. A. Brossi), Academic Press, New York **1984**, S. 157-226; b) M. A. Jalil Miah, T. Hudlicky, J. W. Reed in *The Alkaloids*, Vol. 51 (Hrsg. A. Brossi), Academic Press, New York **1998**, S. 199-269.
- <sup>8</sup> M. E. Wall, C. R. Eddy, J. J. Willaman, D. S. Correll, B. G. Schubert, H. S. Gentry, *J. Am. Pharm. Assoc.* **1954**, *43*, 503.
- <sup>9</sup> W. W. Paudler, G. I. Kerley, J. McKay, *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 2194-2197.
- <sup>10</sup> D. J. Abraham, R. D. Rosenstein, E. L. McGandy, *Tetrahedron Lett.* **1969**, 4085-4086.
- <sup>11</sup> a) S. K. Arora, R. B. Bates, R. A. Grady, R. G. Powell, *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 1269-1271; b) Später konnte eine Röntgenstruktur von Cephalotaxin selbst erhalten werden: S. K. Arora, R. B. Bates, R. A. Grady, G. Germain, J. P. Declercq, R. G. Powell, *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 551-554.
- <sup>12</sup> R. G. Powell, D. Weisleder, C. R. Smith, Jr., I. A. Wolff, *Tetrahedron Lett.* **1969**, 4081-4084.
- <sup>13</sup> R. G. Powell, D. Weisleder, C. R. Smith, Jr., W. K. Rohwedder, *Tetrahedron Lett.* **1970**, 815-818.
- <sup>14</sup> K. L. Mikolajczak, R. G. Powell, C. R. Smith, Jr., *Tetrahedron* **1972**, *28*, 1995-2001.
- <sup>15</sup> T. Ipaktchi, S. M. Weinreb, *Tetrahedron Lett.* **1973**, 3895-3898.
- <sup>16</sup> a) I. Takano, I. Yasuda, M. Nishijima, Y. Hitotsuyanagi, K. Takeya, H. Itokawa, *Phytochemistry* **1996**, *43*, 299-303; b) I. Takano, I. Yasuda, M. Nishijima, Y. Hitotsuyanagi, K. Takeya, H. Itokawa, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1996**, *6*, 1689-1690; c) I. Takano, I. Yasuda, M. Nishijima, Y. Yanagi, K. Takeya, H. Itokawa, *Phytochemistry* **1997**, *44*, 735-738; d) H. Morita, M. Arisaka, N. Yoshida, J. Kobayashi, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 2929-2934; e) Lit. 7b; weitere siehe dort zitierte Literatur.
- <sup>17</sup> I. Takano, I. Yasuda, M. Nishijima, Y. Hitotsuyanagi, K. Tekeya, H. Itokawa, *Tetrahedron Lett.*

- 1996, 37, 7053-7054.
- 18 a) Übersichten zur biologischen Wirkung: Lit. 7; b) J. L. Grem, B. D. Cheson, S. A. King, B. Leyland-Jones, M. Suffness, *J. Natl. Cancer Inst.* **1988**, 80, 1563; c) D. C. Zhou, R. Zittoun, J. P. Marie, *Bull. Cancer* **1995**, 82, 987; d) R. S. Witte, S. Lipsitz, T. L. Goodman, R. F. Asbury, G. Wilding, C. M. Strnad, T. J. Smith, D. G. Haller, *Invest. New Drugs.* **1999**, 17, 173-177.
- 19 a) Übersicht über Behandlung von akuter myeloischer Leukämie: E. Kimby, P. Nygren, B. Glimelius, *Acta Oncol.* **2001**, 40, 231-252. b) Lit. 7; c) R. Hehlmann, A. Hochhaus, U. Berger, A. Reiter, *Ann. Hematol.* **2000**, 79, 345-354; d) H. M. Kantarjian, M. Talpaz, T. L. Smith, J. Cortes, F. J. Giles, M. B. Rios, S. Mallard, J. Gajewski, A. Murgo, B. Cheson, S. O'Brien, *J. Clin. Oncol.* **2000**, 18, 3513-3521.
- 20 J. M. Whaun, N. D. Brown, *Ann. Trop. Med. Parasit.* **1990**, 84, 229-237.
- 21 a) Lit. 7b; b) D. Z. Wang, G. E. Ma, R. S. Xu, *Acta Pharm. Sinica* **1992**, 27, 178; Chem. Abstr. **117**, 163421m.
- 22 T. C. Chou, F. A. Schmidt, A. Feinberg, F. S. Phillips, J. Han, *Cancer Res.* **1983**, 43, 3074.
- 23 M. Fresno, A. Jimenez, D. Vazquez, *Eur. J. Biochem.* **1977**, 72, 323.
- 24 a) D. H. R. Barton, R. James, G. W. Kirby, D. W. Turner, D. A. Widdowson, *J. Chem. Soc. C* **1968**, 1529-1537; b) D. H. R. Barton, R. B. Boar, D. A. Widdowson, *J. Chem. Soc. C* **1970**, 1213-1218.
- 25 a) J. S. Fitzgerald, S. R. Johns, J. A. Lambertson, A. A. Sioumis, *Aust. J. Chem.* **1969**, 22, 2187-2201; b) Übersicht: I. R. C. Bick, S. Panichanun in *Alkaloids: Chemical and Biological Perspectives*, Vol. 7 (Hrsg. S. W. Pelletier), Springer Verlag, Berlin **1991**, 1-41.
- 26 a) R. J. Parry, J. M. Schwab, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, 97, 2555-2557; b) J. M. Schwab, M. N. T. Chang, R. J. Parry, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 99, 2368-2370; c) R. J. Parry, M. N. T. Chang, J. M. Schwab, B. M. Foxman, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 1099-1111.
- 27 a) R. J. Parry, *Recent Adv. Phytochem.* **1979**, 13, 55; b) R. J. Parry, D. D. Sternbach, M. D. Cabelli, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, 98, 6380; c) A. Gitterman, R. J. Parry, R. F. Dufresne, D. D. Sternbach, M. D. Cabelli, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 2074.
- 28 Zusammenfassungen siehe: a) Lit. 7a); b) T. Hudlicky, L. D. Kwart, J. W. Reed in *Alkaloids: Chemical and Biological Perspectives*, Vol. 5 (Hrsg. S. W. Pelletier), John Wiley and Sons, New York **1987**, 639-690.
- 29 J. Auerbach, S. M. Weinreb, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 7172-7173.
- 30 S. M. Weinreb, J. Auerbach, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, 97, 2503-2506.
- 31 siehe Anmerkung: Lit. 30, Ref. 19.
- 32 M. F. Semmelhack, B. P. Chong, L. D. Jones, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 8629-8630.
- 33 M. E. Kuehne, W. G. Bornmann, W. H. Parsons, T. D. Spitzer, J. F. Blount, J. Zubieta, *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 3499-3450.
- 34 S. Zhong, W. Liu, Y. Ling, R. Li, G. Tu, L. Ma, S. Fong, *Zhongguo Yaowu Huaxue Zazhi* **1994**, 4, 84; Chem. Abstr. **122**, 56276z.

- 35 N. Isono, M. Mori, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 115-119.
- 36 a) D. Seebach, M. Boes, R. Naef, W. B. Schweizer, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 5390-5398; b) A. K. Beck, S. Blank, K. Job, D. Seebach, T. Sommerfeld, *Org. Synth.* **1993**, *72*, 62; c) D. Seebach, A. R. Sting, M. Hoffmann, *Angew. Chem.* **1996**, *23/24*, 2880-2921; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 2708-2748.
- 37 Lit. 18, Ref. 2.
- 38 C.-K. Sha, J.-J. Young, C.-P. Yeh, S.-C. Chang, S.-L. Wang, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2694-2696.
- 39 M. Ikeda, S. A. A. El Bialy, K. Hirose, M. Kotake, T. Sato, S. M. M. Bayomi, I. A. Shehata, A. M. Abdelal, L. M. Gad, T. Yakura, *Chem. Pharm. Bull.* **1999**, *47*, 983-987.
- 40 a) H. Ishibashi, M. Okano, H. Tamaki, K. Maruyama, T. Yakura, M. Ikeda, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1990**, 1436-1437; b) M. Okano, N. Nishimura, K. Maruyama, K. Kosaka, H. Ishibashi, M. Ikeda, *Chem. Pharm. Bull.* **1991**, *39*, 3163-3167; c) M. Ikeda, M. Okano, K. Kosaka, M. Kido, H. Ishibashi, *Chem. Pharm. Bull.* **1993**, *41*, 276-281.
- 41 a) S. Yasuda, T. Yamada, M. Hanaoka, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 2023-2026; b) S. Yasuda, Y. Yamamoto, Y. Yoshida, M. Hanaoka, *Chem. Pharm. Bull.* **1988**, *36*, 4229-4231.
- 42 L. F. Tietze, H. Schirok, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 1159-1160.
- 43 L. F. Tietze, H. Schirok, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 10264-10269.
- 44 a) E. J. Corey, R. K. Bakshi, S. Shibata, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5551-5553; Übersichten: b) S. Wallbaum, J. Martens, *Tetrahedron Asymm.* **1992**, *3*, 1475-1504; c) E. J. Corey, C. J. Helal, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 2092-2118; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1998**, *37*, 1986-2012.
- 45 T. Nagasaka, H. Sato, S.-i. Saeki, *Tetrahedron Asymm.* **1997**, *8*, 191-194.
- 46 Der Preis für natürliches L-Prolin beträgt: 49,30 DM für 25 g. Im Gegensatz dazu kostet unnatürliches D-Prolin: 62,50 DM für 1 g und 655,40 DM für 25 g. Preise aus Fluka, Laborchemikalien 1999/2000.
- 47 Übersichten: a) R. F. Heck, *Palladium Reagents in Organic Synthesis*, Academic Press, New York **1985**; b) L. S. Hegeus in *Organometallic in Synthesis – A Manual* (Hrsg. M. Schlosser), John Wiley and Sons Ltd, **1994**, Chapter 5; c) J. Tsuji, *Palladium Reagents and Catalysts: Innovations in Organic Synthesis*, Wiley, New York **1995**.
- 48 a) R. F. Heck, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 5518-5526; b) R. F. Heck, J. P. Nolley, *J. Org. Chem.* **1972**, *14*, 2320.
- 49 T. Mizoroki, K. Mori, A. Ozaki, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1971**, *44*, 581.
- 50 Übersichten: a) Lit. 47; b) A. de Meijere, F. E. Meyer, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 2473-2506; c) E.-i. Negishi, C. Copéret, S. Ma, S.-Y. Liou, F. Liu, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 365-393; d) S. Bräse, A. de Meijere in *Metal-catalyzed Cross-coupling Reactions* (Hrsg. F. Diederich, P. J. Stang), Wiley-VCH, Weinheim **1998**, 99-166; e) M. Beller, T. H. Riermeier, G. Stark in *Transition Metals for Organic Synthesis* (Hrsg. M. Beller, C. Bolm), Wiley-VCH, Weinheim **1998**, 208-240.

- 51 Eine aktuelle Betrachtung findet sich in: I. P. Beletskaya, A. V. Cheprakov, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3009-3066.
- 52 C. Amatore, M. Azzabi, A. Jutand, *J. Organomet. Chem.* **1989**, C 41, 363.
- 53 a) F. Ozawa, A. Kubo, T. Hayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 1417-1419; b) W. Cabri, I. Candiani, S. DeBernadinis, F. Francalanci, S. Penco, R. Santi, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5796-5800.
- 54 a) A. Ashimori, L. E. Overman, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 4571-4572; L. E. Overman, D. J. Poon, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 536-538.
- 55 a) L. F. Tietze, T. Raschke, *Synlett* **1995**, 597-598; b) L. F. Tietze, T. Raschke, *Liebigs Ann. Chem.* **1996**, 1981-1988; c) L. F. Tietze, R. Schimpf, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 1138-1139.
- 56 Y. Zhang, G. Wu, G. Agnel, E. Negishi, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 8590.
- 57 a) Lit. 47b-c; b) S. A. Godleski in *Comprehensive Organic Synthesis*, Vol. 4 (Hrsg. B. M. Trost), Pergamon Press, Oxford **1991**, 585-661; c) B. M. Trost, *Angew. Chem.* **1989**, *101*, 1199-1219; d) A. Heumann, M. Réglie, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 975-1015; e) C. G. Frost, J. Howarth, J. M. J. Williams, *Tetrahedron Asymm.* **1992**, *3*, 1089-1122.
- 58 J. Tsuji, H. Takahashi, M. Morikawa, *Tetrahedron Lett.* **1965**, 4387-4388.
- 59 B. M. Trost, *Tetrahedron* **1977**, *33*, 2615.
- 60 a) B. M. Trost, D. L. VanVranken, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 395-422; b) O. Reiser, *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 576-578.
- 61 a) T. Yamamoto, M. Akimoto, O. Saito, A. Yamamoto, *Organometallics* **1986**, *5*, 1559; b) H. Kurosawa, *J. Organomet. Chem.* **1987**, *334*, 243-253.
- 62 I. Fleming in *Grenzorbitale und Reaktionen organischer Verbindungen*, VCH, Weinheim **1979**, 41-56.
- 63 Die Turnover-Rate ist definiert als der Quotient aus [mol (Produkt)] und [mol (Katalysator)], d. h. TON = mol(Produkt) / mol(Katalysator), und ist ein Maß für die Aktivität und Stabilität des Katalysatorsystems.
- 64 a) W. A. Herrmann, C. Broßmer, K. Öfele, C.-P. Reisinger, T. H. Riermeier, M. Beller, H. Fischer, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 1989-1992; b) M. Beller, H. Fischer, W. A. Herrmann, K. Öfele, C. Broßmer, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 1992-1993; c) W. A. Herrmann, C. Broßmer, C.-P. Reisinger, T. H. Riermeier, K. Öfele, M. Beller, *Chem. Eur. J.* **1997**, *3*, 1357; d) M. Beller, T. H. Riermeier, C.-P. Reisinger, W. A. Herrmann, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 2073-2074.
- 65 a) W. A. Herrmann, M. Ellison, J. Fischer, C. Köcher, G. R. J. Artus, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 2602-2605; b) W. A. Herrmann, C.-P. Reisinger, M. Spiegler, *J. Organomet. Chem.* **1998**, *557*, 93; c) W. A. Herrmann, J. Schwarz, M. G. Gardiner, M. Spiegler, *J. Organomet. Chem.* **1999**, *575*, 80.
- 66 A. S. Gruber, D. Zim, G. Ebeling, A. L. Monteiro, J. Dupont, *J. Org. Lett.* **2000**, *2*, 1287.
- 67 M. T. Reetz, G. Lohmer, R. Schwickardi, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 492-495.
- 68 a) A. F. Littke, G. C. Fu, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 10-11; b) A. F. Littke, C. Dai, G. C. Fu, *J.*

- Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4020-4028.
- 69 J. T. Link, L. E. Overman in *Intramolecular Heck Reactions in Natural Product Chemistry* (Hrsg. F. Diederich, J. P. Stang), Wiley-VCH, Weinheim **1998**, 231-269.
- 70 L. F. Tietze, T. Nöbel, M. Spescha, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 8971-8977.
- 71 A. Fürstner, H. Weintritt, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 2817.
- 72 N. E. Carpenter, D. J. Kucera, L. E. Overman, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 5846-5848.
- 73 Y. Sato, M. Sodeoka, M. Shibasaki, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 4738-4739.
- 74 A. Ashimori, T. Matsuura, L. E. Overman, D. J. Poon, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 6949-6951.
- 75 S. Schleich, G. Helmchen, *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 2515-2521.
- 76 a) Lit. 34 und 35; b) H. Schirok, *Dissertation*, Göttingen **1998**.
- 77 a) Dankenswerterweise wurden 25 g Cyclopentan-1,3-dion von der BASF AG gespendet; b) Die Synthese von Cyclopentan-1,3-dion ist in der Literatur beschrieben und wurde nach folgender Vorschrift durchgeführt: C. Lick, K. Schank, *Chem. Ber.* **1978**, *111*, 2461-2464; Bei der doppelten Eliminierung von Methanol zum Bisenolether konnte die Literaturnausbeute von über 90% nicht reproduziert werden. Das erhaltene Gemisch mußte an der Spaltrohrkolonne destillativ getrennt werden. Der Bisenolether ist sehr zersetzlich und erfordert die Kühlung der Vorlage auf  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Die beste erzielte Ausbeute lag bei 32%. Identische Ergebnisse wurden von H. Schirok erhalten (Lit. 76b).
- 78 C. Ruangsiyanand, H.-J. Rimek, F. Zymalkowski, *Chem. Ber.* **1970**, *103*, 2403-2410.
- 79 S. A. Godleski, J. D. Meinhart, D. J. Miller, S. Van Wallendael, *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 2247-2250.
- 80 G. Cahiez, A. Alexakis, J. F. Normant, *Tetrahedron Lett.* **1978**, *19*, 3013-3014.
- 81 F. Dallacker, D. Bernabei, *Monatsheft Chem.* **1967**, *98*, 785-797.
- 82 F. Dallacker, D. Bernabei, R. Katzke, P.-H. Benders, *Chem. Ber.* **1971**, *104*, 2517-2525.
- 83 J. Fidalgo, L. Castedo, D. Domínguez, *Heterocycles* **1994**, *39*, 581-589.
- 84 Zu den Nomenklaturregeln siehe: a) P. Fresenius, K. Görlitzer, *Organisch-chemische Nomenklatur*, 3. Aufl., Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart **1991**; b) T. Eicher, S. Hauptmann, *Chemie der Heterocyclen*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart· New York **1994**.
- 85 L. F. Tietze, H. Schirok, M. Wöhrmann, *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 510-518.
- 86 a) M. Pailer, A. Schleppe, *Monatsheft Chem.* **1958**, *89*, 175-185; b) R. D. Haworth, W. H. Perkin, T. Stevens, *J. Chem. Soc.* **1926**, 1764-1769.
- 87 a) J. March, *Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanism, and Structure*, 4. Aufl., John Wiley & Sons, New York, **1992**, S. 531-534; b) Autorenkollektiv, *Organikum*, 19. Aufl., Leipzig, Berlin, Heidelberg, Dt. Verl. der Wiss., **1993**, Kapitel D-5.1.5; c) Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH, New York, **1989**, 315-318.
- 88 a) W. Gottardi, *Monatsheft Chem.* **1968**, *99*, 815-822; b) W. Gottardi, *Monatsheft Chem.* **1967**, *98*, 507; c) Lit. 87b, Seite 332-333.
- 89 J. Auerbach, S. A. Weissman, T. J. Blacklock, M. R. Angeles, K. Hoogsteen, *Tetrahedron Lett.*

- 1993, 34, 931-934.
- 90 a) A. M. Bleakly Orr, R. Robertson, M. M. Williams, *J. Chem. Soc., Part II* **1917**, 111, 946-958; b) J. Mann, S. E. Piper, L. K. P. Yeung, *J. Chem. Soc., Perk. Trans. I* **1984**, 2081-2088; c) Nach der Vorschrift wurde 6-Brompiperonal in einer Ausbeute von 84% erhalten: P. C. Conrad, P. L. Kwiatkowski, P. L. Fuchs, *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 586-591.
- 91 A. Padwa, M. Dimitroff, A. G. Waterson, T. Wu, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 3987-3997.
- 92 a) Übersicht: A. Raach, O. Reiser, *J. Prakt. Chem.* **2000**, 342, 605-608; b) B. O. Lindgren, T. Nilsson, *Acta Chem. Scand.* **1973**, 27, 888.
- 93 a) Für die Messung der Röntgenstruktur des Amids **184** möchte ich mich herzlich bei Dr. P. Müller, Abteilung Sheldrick, Universität Göttingen bedanken.
- 94 a) M. Minato, K. Yamamoto, J. Tsuji, *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 766-768; b) Übersicht über die OsO<sub>4</sub>-katalysierte Bishydroxylierung: M. Schröder, *Chem. Rev.* **1980**, 80, 187-213.
- 95 Übersicht über die asymmetrische Bishydroxylierung: H. C. Kolb, M. S. VanNieuwenhze, K. B. Sharpless, *Chem. Rev.* **1994**, 94, 2483-2547.
- 96 a) E. J. Corey, C. U. Kim, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 7586-7587; b) J. P. McCormick, *Tetrahedron Lett.* **1974**, 15, 1701-1704; c) G. Büchi, H. Fliri, R. Sharpiro, *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 4765-4769.
- 97 a) Weinreb: Lit. 30; b) T. P. Burkholder, P. L. Fuchs, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 9601-9613.
- 98 Harringtonin: a) Lit. 7; Homoharringtonin: b) Lit. 7; neuere Literatur: c) J.-P. Robin, R. Dhal, G. Dujardin, L. Girodier, L. Mevellec, S. Poutot, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 2931-3934.
- 99 a) K. L. Mikolajczak, R. G. Powell, C. R. Smith, Jr., *Tetrahedron* **1972**, 28, 1995; b) T. R. Kelly, J. C. McKenna, P. A. Christenson, *Tetrahedron Lett.* **1973**, 3501; c) J. Auerbach, T. Ipaktchi, S. M. Weinreb, *Tetrahedron Lett.* **1973**, 4561; d) T. Ipaktchi, S. M. Weinreb, *Tetrahedron Lett.* **1973**, 3895; e) R. B. Bates, R. S. Cutler, R. M. Freeman, *J. Org. Chem.* **1977**, 42, 4162.
- 100 L. Keller, F. Dumas, J. d'Angelo, *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 1911-1913.
- 101 K. L. Mikolajczak, C. R. Smith, Jr., *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 4762-4765.
- 102 L. Huang, Y. Xi, J. Guo, D. Liu, S. Xu, K. Wu, J. Cheng, Y. Jiang, Y. Gao, L. Li, M. Zhang, F. Chu, *Sci. Sin. (Engl. Ed.)* **1979**, 22, 1333; *Chem. Abstr.* **92**, 147009t.
- 103 T. R. Kelly, R. W. McNutt, Jr., M. Montury, N. P. Tosches, *J. Org. Chem.* **1979**, 44, 63-67.
- 104 J. Monnin, *Helv. Chim. Acta* **1956**, 39, 1721-1724.
- 105 a) C. Djerassi, R. R. Engle, A. Bowers, *J. Org. Chem.* **1956**, 21, 1547; b) Lit. 106a, S. 273-274.
- 106 a) M. Hudlicky, *Oxidations in Organic Chemistry*, ACS Monograph, Ser. 186, American Chemical Society, Washington D.C., **1990**; b) G. J. Hollingworth in *Comprehensive Organic Functional Group Transformations*, Vol. 5 (Hrsg. A. R. Katritzky, O. Meth-Cohn, C. W. Rees, G. Pattenden), Elsevier Science, Oxford **1995**; S. V. Ley in *Comprehensive Organic Synthesis*, Vol. 7 (Hrsg. I Fleming, B. M. Trost), Pergamon Press, Oxford **1991**.
- 107 M. K. Dhaon, R. K. Olsen, K. Ramasamy, *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 1962-1965.

- <sup>108</sup> L. F. Tietze, H. Schirok, M. Wöhrmann, K. Schrader, *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 2433-2444.
- <sup>109</sup> D. R. Coulsen, *Inorg. Synth.* **1975**, *13*, 121-124.
- <sup>110</sup> M. Pailer, A. Schlepplik, *Monatsheft Chem.* **1958**, *89*, 175-185.
- <sup>111</sup> Das Kieselgel wurde für 3 Stunden in Pentan + 4% NEt<sub>3</sub> suspendiert, um das Kieselgel für das säurelabile Allylacetat zu desaktivieren.
- <sup>112</sup> Bei guter Aktivität des Lindlar-Katalysators ist die Reaktion nach 45–60 min. beendet. Es traten jedoch starke Schwankungen in der Qualität auf, so daß teilweise weiterer Katalysator zugesetzt werden mußte. Bisweilen wurde keine Umsetzung beobachtet und nur Edukt isoliert. Verwendet wurde Lindlar-Katalysator der Firma *Fluka* (25 g).
- <sup>113</sup> T. R. Kelly, R. W. McNutt, Jr., M. Montury, N. P. Tosches, K. L. Mikolajczak, C. R. Smith, Jr., D. Weisleder, *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 63-67.
- <sup>114</sup> J. Monnin, *Helv. Chim. Acta.* **1956**, *39*, 1721.
- <sup>115</sup> a) C. Djerassi, R. R. Engle, A. Bowers, *J. Org. Chem.* **1956**, *21*, 1547, b) T. Hudlicky in *Oxidations in Organic Chemistry*, ACS Monograph 186; American Chemical Society, Washington, D.C., **1990**, S. 273ff.



## **Danksagung**

Generell möchte ich mich bei allen bedanken, die in irgendeiner Weise zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben. Ganz besonders hervorzuheben sind die Mitarbeiter der NMR-Abteilung: Frau A. Godawa, Frau C. Siebert, Frau C. Zolke, Herr U. Leonhardt sowie deren Leiter Herrn R. Machinek für seine NMR-Tips und viele anregende Diskussionen. Frau G. Udvarnoki, Herrn Dr. G. Remberg und seinem Nachfolger Herrn Dr. H. Frauendorf danke ich für die Aufnahme der Massenspektren sowie Herrn F. Hambloch für die Messung der Elementaranalysen. Herrn Dr. M. Noltemeyer und Herrn Dr. P. Müller vom Institut für Anorganische Chemie der Universität Göttingen verdanke ich die Aufnahme der Röntgenstrukturen. Für das schnelle und gewissenhafte Messen der IR- und UV-Spektren gebührt mein Dank Evelyn Pfeil und Katja Schäfer. Allen aufgeführten Personen der analytischen Abteilungen danke ich ganz besonders für zahlreiche Sondermessungen außer der Reihe und schnell mal zwischendurch.

Mit großem Einsatz hielten Martina Pretor, Wolf Hees und Sören Hölsken den Netzwerkbetrieb der Abteilung am Leben und waren bei Computerfragen immer mit Rat und Tat zur Seite. Vielen Dank dafür!

Für die großartige Atmosphäre in Labor 408 haben in vier Jahren wechselnde Besetzungen beigetragen. Dazu gehörten: Tobias Herzig, Ulrich Bothe, Enno Töpken, Jens Olschimke, Rocco Fortte, Holger Evers, Peter Steck, Eva Kühn, Carlos Güntner, Jens Adrio und last but not least Marta Polomska. Der gesamten Tietze-Abteilung danke ich sehr herzlich für das tolle Arbeitsklima, die zahlreichen „Themenabende“, die lustigen Kaffeerunden mit oder ohne Kuchen und den sonstigen Unternehmungen außerhalb der Chemie. Nicht zu vergessen sind die Protagonisten der „Sportteams“ Badminton, Fußball und Football.

Für das geduldige Korrekturlesen dieser Arbeit bin ich Hubertus Bell, Christian Bittner, Frank Haurert, Klaas Lohmann und Peter Steck zu sehr großem Dank verpflichtet.

Meine akademische Lehrer waren u. a. die Professoren und Dozenten U. Beifuss, J. Belzner, R. Brückner, H. Desel, L. Fitjer, G. F. Kahl, H. Lackner, H. Laatsch, K. Luther, A. de Meijere, A. Meller, G. von Minningerode, T. Rein (Stockholm), O. Reiser, H. W. Roesky, C. Schneider, E. Schwarzmann, G. M. Sheldrick, L. F. Tietze, D. Treciok, J. Troe, H. G. Wagner, A. Zeeck.



## Lebenslauf

### Persönliche Daten:

Name: Michael Wöhrmann  
Geburtstag: 11.02.1972  
Geburtsort: Hannover  
Familienstand: ledig  
Staatsangehörigkeit: deutsch

### Ausbildung:

1978 bis 1982 Grundschole in Hannover  
1982 bis 1984 Orientierungsstufe in Hannover  
1984 bis 1991 Gymnasium in Seelze (Hannover-Land)  
Juni 1991 Abiturabschluß  
1991 bis 1992 Zivildienst beim Arbeiter-Samariter-Bund in Hannover  
Oktober 1992 Beginn des Studiums der Physik an der Universität Göttingen  
(1995 beendet)  
Oktober 1993 Beginn des Studiums der Chemie an der Universität Göttingen  
30. Oktober 1995 Diplom-Chemiker-Vorprüfung  
April 1996 – Sept. 1996 Auslandsaufenthalt im Rahmen des Erasmus Austausch-  
programms an der Königlichen Technischen Hochschule in  
Stockholm, Schweden  
Sept. 1997 – Mai 1998 Diplomarbeit am Organisch Chemischen Institut der Universität  
Göttingen unter der Anleitung von Prof. Dr. Dr. h.c. L. F. Tietze  
über das Thema „Untersuchung zur Darstellung von Crinan  
durch zweifache palladiumkatalysierte Cyclisierung“  
10. Juli 1998 Diplom-Chemiker-Hauptprüfung  
Sept. 1998 – Sept. 2001 Dissertation am Organisch Chemischen Institut der Universität  
Göttingen unter der Anleitung von Prof. Dr. Dr. h.c. L. F. Tietze  
über das Thema „Darstellung von Cephalotaxin und Analoga  
durch zweifache Palladium-Katalyse und Untersuchung zur  
Darstellung von Harringtonin-Analoga“  
01.11.2001 Mündliche Promotionsprüfung





