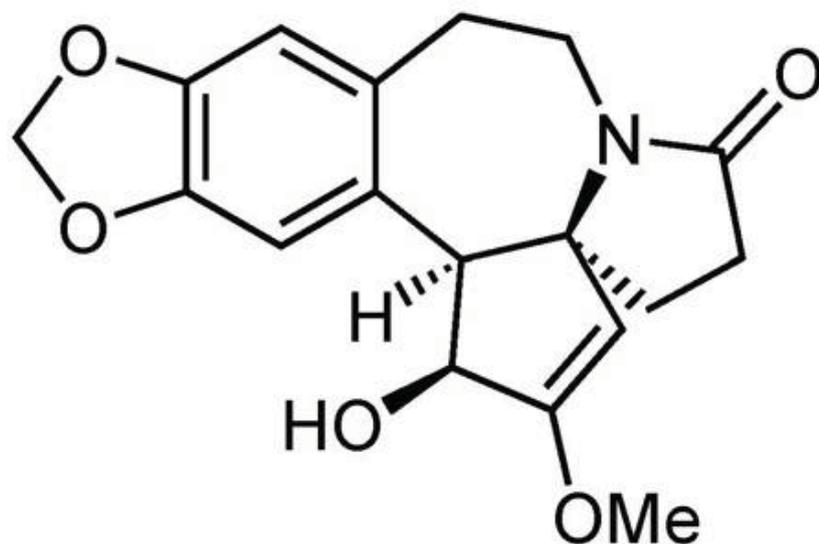


PETER LEONHARD STECK

---

**Synthese von Cephalotaxin und Analoga  
durch Palladium-Katalyse und  
neuartige Domino-Reaktionen**

---



**Cuvillier Verlag Göttingen**

# **Synthese von Cephalotaxin und Analoga durch Palladium-Katalyse und neuartige Domino-Reaktionen**

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

vorgelegt von  
**Peter Leonhard Steck**  
aus Furtwangen

Göttingen 2002

Die Deutsche Bibliothek - CIP-Einheitsaufnahme

**Steck, Peter Leonhard:**

Synthese von Cephalotaxin und Analoga durch Palladium-Katalyse und neuartige Domino-Reaktionen / vorgelegt von Peter Leonhard Steck. -

1. Aufl. - Göttingen : Cuvillier, 2002

Zugl.: Göttingen, Univ., Diss., 2002

ISBN 3-89873-410-2

D 7

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

Korreferent: Prof. Dr. U. Diederichsen

Tag der mündlichen Prüfung: 25. April 2002

© 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, 2002

Gedruckt auf säurefreiem Papier

ISBN 3-89873-410-2

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von März 1999 bis Januar 2002 im Institut für Organische Chemie der Georg-August-Universität zu Göttingen angefertigt.

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. Dr. h. c. L. F. Tietze, für die interessante Themenstellung, für seine Unterstützung und Förderung während des Fortgangs der Arbeit und die Chance, Synthese mit seiner optimistischen Anleitung zu erleben.



*Our doubts are traitors,  
And make us lose the good we oft might win  
By fearing to attempt.*

*William Shakespeare*



# INHALTSVERZEICHNIS

## I ALLGEMEINER TEIL

<b>1</b>	<b>Einleitung</b>	<b>1</b>
<b>2</b>	<b>Domino-Reaktionen</b>	<b>3</b>
2.1	Das Domino-Konzept	3
2.2	Beispiele von Domino-Reaktionen in der organischen Synthese	3
<b>3</b>	<b>Palladium-katalysierte Reaktionen</b>	<b>7</b>
3.1	Die <i>Heck</i> -Reaktion	7
3.1.1	Der Katalysator	8
3.1.2	Oxidative Addition	11
3.1.3	Koordination des Alkens	11
3.1.4	Insertion	12
3.1.5	Innere Rotation und $\beta$ -Hydrid-Eliminierung	14
3.2	Palladium-katalysierte Reaktionen allylischer Substrate	15
3.3	Neuere Beispiele Palladium-katalysierter Reaktionen	19
<b>4</b>	<b>Trimethylaluminium in der organischen Synthese</b>	<b>22</b>
4.1	Carboaluminierung	22
4.2	Amidsynthese mit Aluminiumamiden	23
<b>5</b>	<b>Cephalotaxin und Analoga</b>	<b>25</b>
5.1	Vorkommen und medizinische Bedeutung von Cephalotaxin	25
5.2	Entdeckung des Cephalotaxidin	26
5.3	Biosynthese von Cephalotaxin	27
5.4	Ausgewählte Synthesen von Cephalotaxin	29
<b>6</b>	<b>Aufgabenstellung</b>	<b>36</b>
<b>7</b>	<b>Synthese von Cephalotaxin und 6-Oxo-Cephalotaxin mittels zweifacher Palladiumkatalyse</b>	<b>38</b>
7.1	Ausgangsverbindungen der Synthesen	39
7.2	Synthese des offenkettigen Amids	42
7.2.1	Diskussion ausgewählter spektroskopischer Daten	43
7.3	Der Palladium-katalysierte Weg zu spirozyklischen Lactamen	44
7.3.1	Allylacetat als Edukt in der <i>Tsuji-Trost</i> -Reaktion	44
7.3.2	Synthese des Spirozyklus ausgehend von Allylcarbonaten	47

7.3.3	Diskussion der spektroskopischen Daten	49
7.4	Über die <i>Heck</i> -Reaktion zum Cephalotaxingerüst	50
7.4.1	Diskussion der spektroskopischen Daten	50
<b>8</b>	<b>Cephalotaxin über eine neuartige Domino-Reaktion</b>	<b>52</b>
8.1	Eine neue Domino-Reaktion	52
8.1.1	Möglichkeiten und Grenzen der Domino-Reaktion	53
8.1.2	Diskussion des Mechanismus der Domino-Reaktion	55
8.1.3	Diskussion ausgewählter spektroskopischer Daten	57
8.2	Intramolekulare Arylierung eines <i>in situ</i> gebildeten Enolats	57
8.2.1	Diskussion des Mechanismus der Arylierung	59
8.2.2	Diskussion der spektroskopischen Daten	60
<b>9</b>	<b>Studien zur Totalsynthese des Cephalotaxidin</b>	<b>66</b>
9.1	Retrosynthese über vierfache Palladium-Katalyse	66
9.2	Stereoselektive Aldol-Reaktion und Amidkupplung	68
9.3	Erste Untersuchungen zur Substitutionsreaktion	70
9.4	Reduzierte Substrate in der Substitution	72
9.5	Azid als Hilfsnucleophil	74
9.6	Dimerisierung mittels <i>Mannich</i> -Reaktion	76
<b>10</b>	<b>Zusammenfassung und Ausblick</b>	<b>81</b>

## II EXPERIMENTELLER TEIL

<b>1</b>	<b>Allgemeine Methoden</b>	<b>93</b>
1.1	Instrumentelle Analytik	93
1.2	Chromatographische Methoden	94
1.3	Palladiumkatalysatoren	95
<b>2</b>	<b>Allgemeine Arbeitsvorschriften (AAV)</b>	<b>96</b>
2.1	AAV 1: Palladium-katalysierte Spirozyklisierung allylischer Carbonate zu Lactamen	96
2.2	AAV 2: Intramolekulare <i>Heck</i> -Reaktion	96
2.3	AAV 3: Domino-Reaktion zur Synthese spirozyklischer Lactame aus primären Aminen und Estern	96
2.4	AAV 4: Intramolekulare Pd-katalysierte Arylierung von Ketonen	97

<b>3</b>	<b>Ausgangsverbindungen</b>	<b>98</b>
3.1	Primäre Amine	98
3.1.1	2-(Benzo[1,3]dioxol-5-yl)-ethylamin-hydrochlorid ( <b>143</b> )	98
3.1.2	2-(6-Brom-benzo[1,3]dioxol-5-yl)-ethylamin ( <b>124</b> )	99
3.1.3	C-(6-Brom-benzo[1,3]dioxol-5-yl)-methylamin ( <b>145</b> )	99
3.1.4	2-(6-Nitro-benzo[1,3]dioxol-5-yl)ethylamine ( <b>146</b> )	100
3.2	Cycloenonester	101
3.2.1	3-(3-Oxo-cyclopent-1-enyl)propionsäure-methylester ( <b>151</b> )	101
3.2.2	3-(3-Oxo-cyclohex-1-enyl)propionsäure-methylester ( <b>152</b> )	102
<b>4</b>	<b>Cephalotaxin und Oxo-Cephalotaxin mittels Palladium-Katalyse</b>	<b>103</b>
4.1	Synthese der offenkettigen Amide	103
4.1.1	3-(3-Oxo-cyclopent-1-enyl)propionsäure ( <b>140</b> )	103
4.1.2	N-[2-(6-Brombenzo[1,3]dioxol-5-yl)-ethyl]-3-(3-oxo-cyclopent-1-enyl-1-yl)propansäureamid ( <b>157</b> )	104
4.1.3	N-[2-(6-Brombenzo[1,3]dioxol-5-yl)-ethyl]-3-(3-oxo-cyclohex-1-enyl-1-yl)propansäureamid ( <b>158</b> )	105
4.1.4	N-[2-(6-Brombenzo[1,3]dioxol-5-yl)-ethyl]-3-(3-acetoxycyclopent-1-enyl-1-yl)propansäureamid ( <b>160</b> )	106
4.2	Palladium-katalysierte Spirozyklisierung	107
4.2.1	1-[2-(6-Brombenzo[1,3]dioxol-5-yl)-ethyl]-1-aza-spiro[4.4]non-6-en-2-on ( <b>137</b> )	107
4.3	<i>Heck</i> -Reaktion	109
4.3.1	3,4,5,8,9,14b-Hexahydro-6 <i>H</i> -cyclopenta[ <i>a</i> ][1,3]dioxolo[4,5- <i>h</i> ]-pyrrolo[2,1- <i>b</i> ][3]benzazepin-6-on ( <b>110</b> )	109
<b>5</b>	<b>Cephalotaxin-Analoga mittels Domino-Spirozyklisierung</b>	<b>110</b>
5.1	Domino-Spirozyklisierung zu Lactamen	110
5.1.1	1-[2-(6-Brombenzo[1,3]dioxol-5-yl)-ethyl]-1-aza-spiro[4.4]nonan-2,7-dion ( <b>164</b> )	110
5.1.2	1-(6-Brombenzo[1,3]dioxol-5-yl)-methyl-1-aza-spiro[4.4]nonan-2,7-dion ( <b>165</b> )	111
5.1.3	1-(6-Brombenzo[1,3]dioxol-5-yl)-1-aza-spiro[4.4]nonan-2,7-dion ( <b>166</b> )	112
5.1.4	1-Phenethyl-1-aza-spiro[4.4]nonan-2,7-dion ( <b>167</b> )	113

5.1.5	1-Benzyl-1-aza-spiro[4.4]nonan-2,7-dione ( <b>168</b> )	114
5.1.6	1-Phenyl-1-aza-spiro[4.4]nonan-2,7-dion ( <b>169</b> ) und 3-(3-Oxocyclopent-1-enyl)- <i>N</i> -phenyl-propionamid ( <b>172</b> )	115
5.1.7	1-Butyl-1-aza-spiro[4.4]nonan-2,7-dion ( <b>170</b> )	116
5.1.8	1- <i>sec</i> -Butyl-1-aza-spiro[4.4]nonan-2,7-dion ( <b>171</b> )	117
5.1.9	1-(6-Hydroxy-hexyl)-1-aza-spiro[4.4]nonan-2,7-dion ( <b>173</b> )	118
5.1.10	1-Phenethyl-1-aza-spiro[4.5]decan-2,7-dion ( <b>174</b> )	119
5.1.11	1-Benzyl-1-aza-spiro[4.5]decan-2,7-dion ( <b>175</b> )	120
5.1.12	Thermische Cyclisierung von <b>8</b>	120
5.2	Palladium-katalysierte Arylierung von Enolaten	121
5.2.1	2,3,4,5,8,9-Hexahydro-6 <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-1,6-dion; 1,6-Dioxocephalotaxan ( <b>180</b> )	121
5.2.2	2,3,4,5,8,13 <i>b</i> -Hexahydro-6 <i>H</i> -cyclopenta[ <i>a</i> ][1,3]dioxolo- [4,5- <i>g</i> ]-pyrrolo[2,1- <i>b</i> ]isochinolin-1,6-dion ( <b>181</b> )	122
5.2.3	2,3,4,5,6,6 <i>a</i> -Hexahydro-1 <i>H</i> -cyclopenta[ <i>a</i> ][1,3]dioxolo- [4,5- <i>f</i> ]-pyrrolo[1,2- <i>b</i> ]indol-1,6-dion ( <b>182</b> )	123
<b>6</b>	<b>Untersuchungen zur Totalsynthese von Cephalotaxidin</b>	<b>124</b>
6.1	Syntheseveruche über vierfache Palladium-Katalyse	124
6.1.1	(4 <i>S</i> , 2' <i>S</i> , 3' <i>R</i> )-3[5-Benzyl-2-ethenyl-3-hydroxy- pentanoyl]-4-isopropyl-oxazolidin-2-on ( <b>195</b> )	124
6.1.2	(4 <i>S</i> , 2' <i>S</i> , 3' <i>R</i> )-3[5- <i>tert</i> -Butyldiphenylsilyloxy-2-ethenyl- 3-hydroxypentanoyl]-4-isopropyl-oxazolidin-2-on ( <b>196</b> )	125
6.1.3	(2 <i>S</i> , 1 <i>R</i> , 4'' <i>S</i> )-Methansulfonsäure-1[2-( <i>tert</i> -butyl-diphenyl- silyloxy)-ethyl]-2-(4-isopropyl-2-oxo-oxazolidin- 3-carbonyl)-but-3-enylester ( <b>200</b> )	126
6.1.4	(2 <i>S</i> , 1' <i>R</i> )-2(3-Benzyl-1-hydroxypropyl)-but- 3-ensäure ( <b>197</b> )	127
6.1.5	(2 <i>S</i> , 1' <i>R</i> )-2(3-Benzyl-1-hydroxypropyl)-but-3-ensäure- [2-(6-brom-benzo[1,3]dioxol-5-yl)ethyl]amid ( <b>198</b> )	128
6.1.6	(2 <i>S</i> , 1' <i>R</i> )-2(3-Benzyl-1-hydroxypropyl)-but-3-ensäure- [2-(6-nitro-benzo[1,3]dioxol-5-yl)ethyl]amid ( <b>199</b> )	129
6.1.7	(2 <i>S</i> , 1' <i>S</i> )-2-(1-Azido-3-benzyl-1-hydroxypropyl)-but-3-ensäure- [2-(6-nitro-benzo[1,3]dioxol-5-yl)ethyl]amid ( <b>208</b> )	130

6.1.8	(4 <i>S</i> , 3 <i>R</i> )-1-Benzyl-4-( <i>tert</i> -butyl-diphenylsilyloxy-methyl)-hex-5-en-3-ol ( <b>205</b> )	132
6.1.9	(1 <i>R</i> , 2 <i>S</i> )-Methansulfonsäure-1-(2-benzyl-ethyl)-2-( <i>tert</i> -butyl-diphenyl-silyloxymethyl)-but-3-enylester ( <b>206</b> )	133
6.1.10	(2 <i>S</i> , 1' <i>S</i> )-[2-(1-Azido-3-benzyl-propyl)-but-3-enyloxy]- <i>tert</i> -butyl-diphenylsilan ( <b>209</b> )	134

### III ANHANG

<b>1</b>	<b>Röntgenstrukturdaten</b>	<b>135</b>
1.1	Kristalldaten, Aufnahmeparameter, Intensitätsmessungen und Verfeinerung für die Verbindung <b>180</b>	135
<b>2</b>	<b>Abkürzungsverzeichnis</b>	<b>142</b>
<b>3</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>144</b>

### IV DANKSAGUNG

### V LEBENSLAUF



# I ALLGEMEINER TEIL

## 1 Einleitung

*"Chemie ist Leben, Du bist Chemie!"* Dieser Slogan wurde Besuchern der Weltausstellung EXPO 2000 in Hannover vom Verband der Chemischen Industrie (VCI) übermittelt. Sehr plakativ und eingängig wollte der VCI das Ansehen der Chemie als Wissenschaft des Lebens und der Menschen stärken. Die große Bedeutung der Chemie hält jedoch durchaus auch einer differenzierteren Betrachtungsweise stand: Die Chemie und ihre Produkte sind im Alltag der Menschen allgegenwärtig, sei es in Form von Materialien wie Kunststoffen, Textilien und Halbleitern oder durch Substanzen wie Dünger, Aromen oder Kosmetika.

Neben dem Einfluss der Chemie auf die Lebensbedingungen der Menschen beschäftigt sich diese Wissenschaft seit ihren Anfängen mit dem Objekt Mensch selbst. Chemische Prozesse bestimmen die Abläufe in unserem Körper und so sind alle Erkenntnisse über die Chemie des Menschen von großem Wert für die Erhaltung und Verbesserung der Gesundheit des Körpers. Zum Beispiel erhoffen sich Forscher aus dem Wissen über die Spezifität von Protease-Enzymen<sup>1</sup> neue Therapieformen gegen große Geißeln der heutigen Menschheit, wie z. B. AIDS, Alzheimer und Bluthochdruck.<sup>2</sup>

Einer der wichtigsten Beiträge der Chemie zur Verbesserung der Lebensqualität liegt sicherlich in der Entwicklung von Medikamenten zur Behandlung jedweder Art von Krankheiten. Dabei dienen oft Moleküle aus der Natur als Therapeutika oder als Vorbilder für neue synthetische Arzneimittel. Viele dieser Naturstoffe wurden oft schon vor Jahrhunderten in der traditionellen Medizin einiger Völker angewandt, erst der modernen Chemie ist jedoch gelungen, das Potential der Wirkstoffe zu erkennen und durch synthetische Modifikation zu verbessern. Als klassisches Beispiel sei hier die Entwicklung des Aspirins<sup>®</sup> genannt: Während Salicylsäure bereits als schmerzlindernder und fiebersenkender Tee aus Weidenrinde bei den Maya eingesetzt wurde, gelang es Chemikern bei der Bayer AG durch Acetalisierung die pharmakologischen Eigenschaften des Wirkstoffs entscheidend zu verbessern.<sup>3</sup> Seine Wirkstärke ist höher und die orale Aufnahme sowie Verträglichkeit besser als die der Salicylsäure. So ist oft gerade die Kombination aus Synthese und Naturstoffforschung der Schlüssel zur Entwicklung neuer Naturstoffanaloga, die bei großer Wirkung auch gute pharmakologische Eigenschaften besitzen.

Die moderne Wirkstoffforschung benötigt eine große Anzahl Substanzen zur Evaluation, um letztendlich ein neues brauchbares Medikament zu finden. Diese können mit Hilfe der kombinatorischen Chemie besonders effizient hergestellt und getestet werden.<sup>4</sup>

Es wurden auch komplexe Naturstoffe wie zum Beispiel Taxol,<sup>5</sup> Erythromycin,<sup>6</sup> und Vancomycin<sup>7</sup> von Synthesechemikern im Labor dargestellt.<sup>8</sup> Allerdings dienen diese Totalsynthesen meist nicht der praktischen Produktion der Wirkstoffe, sondern sind einer Bergbesteigung vergleichbar: Der Mensch demonstriert seine Entschlossenheit, ein schwer erreichbares Ziel zu erlangen und eignet sich dabei Kenntnisse und Fähigkeiten an, die in anderen Zusammenhängen von Nutzen sind. So wird die organische Synthese niemals in der Produktion des Antibiotikums Vancomycin eine Rolle spielen, da dieses in guten Ausbeuten durch Fermentation von Bakterien erhalten werden kann.<sup>9</sup> Die bei der Totalsynthese notwendigerweise entwickelten neuen Techniken und Reaktionen stehen jedoch den Wissenschaftlern forthin zur Verfügung. So werden ständig neue, hocheffiziente Synthesemethoden entdeckt, die höchsten Ansprüchen gerecht werden können.

In der heutigen Zeit müssen Synthesen nicht nur effizient mit hohen Ausbeuten und guter stereochemischer Kontrolle erfolgen, sondern auch den schonende Umgang mit den Ressourcen der Natur gewährleisten. Eines der besten Beispiele für die Umsetzung dieser modernen Ansprüche bietet das Domino-Konzept.<sup>10</sup> Bei Domino-Prozessen werden mehrere Reaktionsschritte unter den gleichen Reaktionsbedingungen durchgeführt, wobei die nachfolgenden Reaktionen an den im vorherigen Reaktionsschritt gebildeten Funktionalitäten erfolgen (siehe Kapitel 2).<sup>11</sup>

Auch der Einsatz katalytischer Verfahren in allen Bereichen angefangen von der Laborchemie bis hin zur Produktion ist ein Charakteristikum dieser modernen Ansprüche. Gerade im Feld der Übergangsmetall-katalysierten Prozesse wurden allein in den vergangenen dreißig Jahren große Fortschritte erzielt, welche die chemische Synthese revolutioniert haben (siehe Kapitel 3). Das Prinzip der Atomökonomie ist ebenfalls ein Ansatz, den modernen Anforderungen an die organische Synthese gerecht zu werden.<sup>12</sup>

Die vorliegende Arbeit möchte durch die Entwicklung moderner, hocheffizienter Reaktionen im Bereich der Palladium-Katalyse und der Domino-Prozesse, sowie durch deren Anwendung in der Synthese von *Cephalotaxus*-Alkaloiden einen Beitrag zur organischen Synthesechemie leisten.

## 2 Domino-Reaktionen

*"Unter einer Domino-Reaktion [...] verstehen wir zwei oder mehr nacheinander ablaufende Transformationen, in denen unter Bindungsknüpfung oder Fragmentierung die jeweils nachfolgende Reaktion an den im vorhergehenden Schritt gebildeten Funktionalitäten erfolgt."*<sup>10</sup>

### 2.1 Das Domino-Konzept

Aus der Definition, die *L. F. Tietze* für das Domino-Konzept formuliert hat, lässt sich das große Potential erahnen, das in diesem Reaktionstyp steckt.<sup>11</sup> Die Stärke der Domino-Reaktion liegt in der Kombination mehrerer Bindungsknüpfungen in einem Schritt unter nahezu gleichen Reaktionsbedingungen. Domino-Reaktionen sind nicht nur ökonomisch effizient, da sie Zeit und Ressourcen sparen, sondern durch die Verringerung von Abfall auch ökologisch sinnvoll. Die Qualität einer Domino-Reaktion lässt sich zum einen nach der Effizienz beurteilen, mit der neue Bindungen geknüpft werden, sprich wie viele Bindungen in einem Schritt neu entstehen. Weitere Qualitätskriterien von Domino-Prozessen sind die strukturelle Komplexität des Produktes im Vergleich zu den Ausgangsverbindungen und ihre generelle Anwendbarkeit.

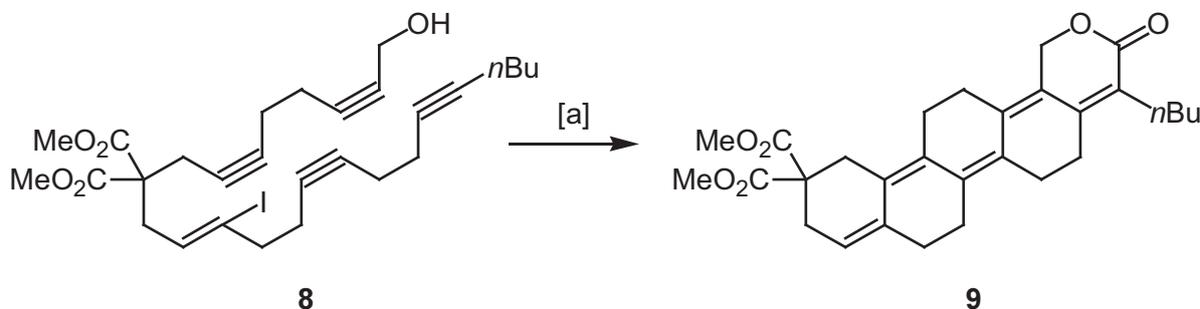
Domino-Reaktionen können nach den Mechanismen der Einzelschritte klassifiziert werden, wobei unter anderem kationische, anionische, radikalische, perizyklische und Übergangsmetall-katalysierte Reaktionsschritte unterschieden werden.

### 2.2 Beispiele von Domino-Reaktionen in der organischen Synthese

Ein höchst effizienter und eleganter Zugang zum Indol-Alkaloid Hirsutin wurde von *L. F. Tietze* über eine Domino-*Knoevenagel*-hetero-*Diels-Alder*-Reaktionssequenz entwickelt (Schema 1).<sup>13</sup> Die *Knoevenagel*-Kondensation des enantiomerenreinen Aldehyds **1** mit Meldrumsäure **2** lieferte das Oxabutadien **4**, welches anschließend eine hetero-*Diels-Alder* Reaktion mit dem Vinylether **3** einging. Dies geschah mit einer ausgezeichneten 1,3-Induktion von >25:1. In einem Eintopf-Prozess wurde das Rohprodukt mit Methanol in Gegenwart von Kaliumkarbonat versetzt und mit Palladium auf Kohle als Katalysator hydriert. Der dabei entstehende Aldehyd reagierte



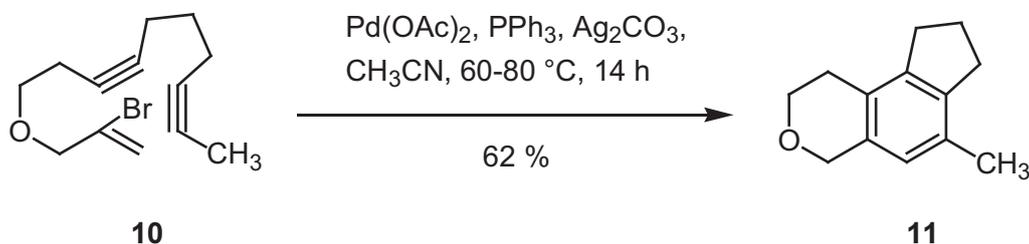
statt. Nach drei weiteren Insertionen wird die Reaktionskaskade durch die Einlagerung von Kohlenmonoxid in die Alkenyl-Palladium- $\sigma$ -Bindung und eine sich anschließende reduktive Eliminierung abgeschlossen.



[a]:  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ , CO (1.1 atm),  $\text{NEt}_3$ , MeOH, 70 °C, 24 h, 66%

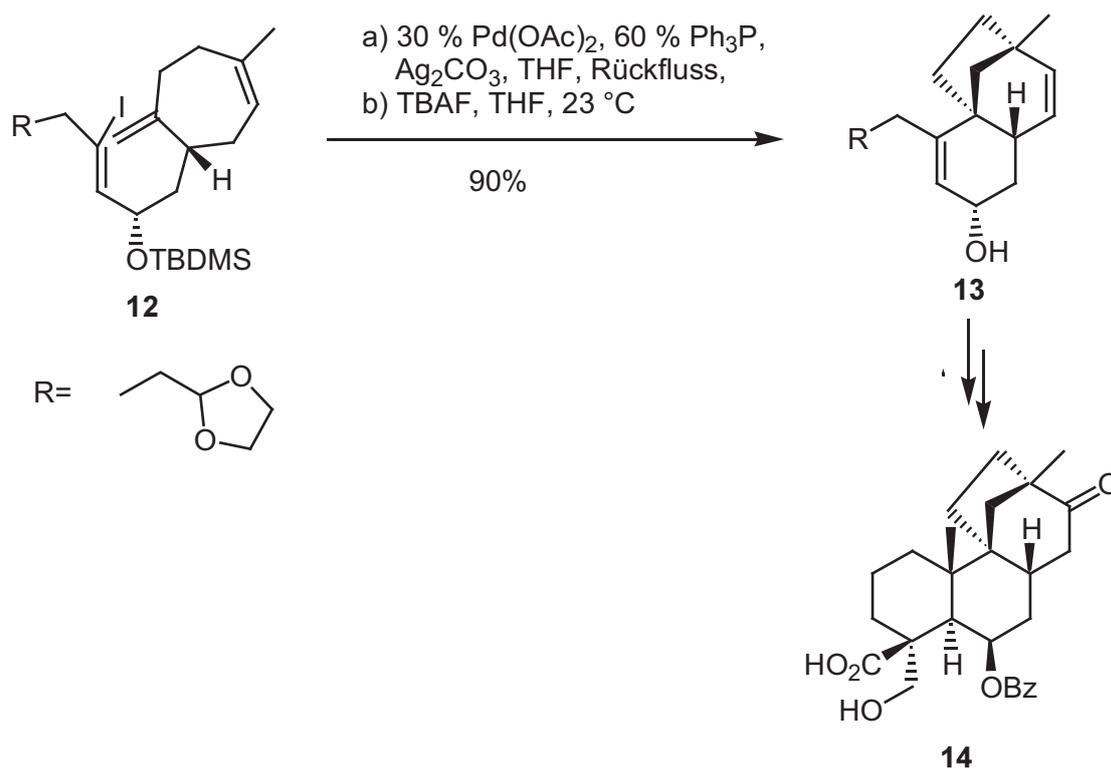
**Schema 2:** "Zipper"-Domino-Reaktion nach *Negishi*.

Ein anderes Beispiel für eine solche Reaktionskaskade ist die nach dem „Dumbell“-Modus verlaufende Zyklisierung des azyklischen Vorläufers **10** zum Trizyklus **11** von *de Meijere*.<sup>15</sup> Die reduktive Eliminierung findet erst nach drei aufeinanderfolgenden Insertionen statt.



**Schema 3:** "Dumbell"-Domino-Reaktion nach *de Meijere*.

Domino-*Heck*-Reaktionen wurden ebenfalls in der Naturstoffsynthese eingesetzt. *L. E. Overman* demonstrierte dies in der effizienten Darstellung von Scopadulansäure **14** (Schema 4).<sup>16</sup> Die Transformation des Vinyljodids **12** zu Trizyklus **13** war dabei der Schlüsselschritt. Daraus konnte der Naturstoff **14** synthetisiert werden.



**Schema 4:** Synthese von Scopadulansäure nach *L. E. Overman*.

Die Beispiele zeigen, dass das Domino-Konzept die Eleganz und Effizienz in der organischen Synthesechemie gefördert hat. Besonders in der Kombination mit den im folgenden Kapitel beschriebenen Palladium-katalysierten Transformationen haben sich Domino-Reaktionen zu leistungsstarken Werkzeugen entwickelt.

### 3 Palladium-katalysierte Reaktionen

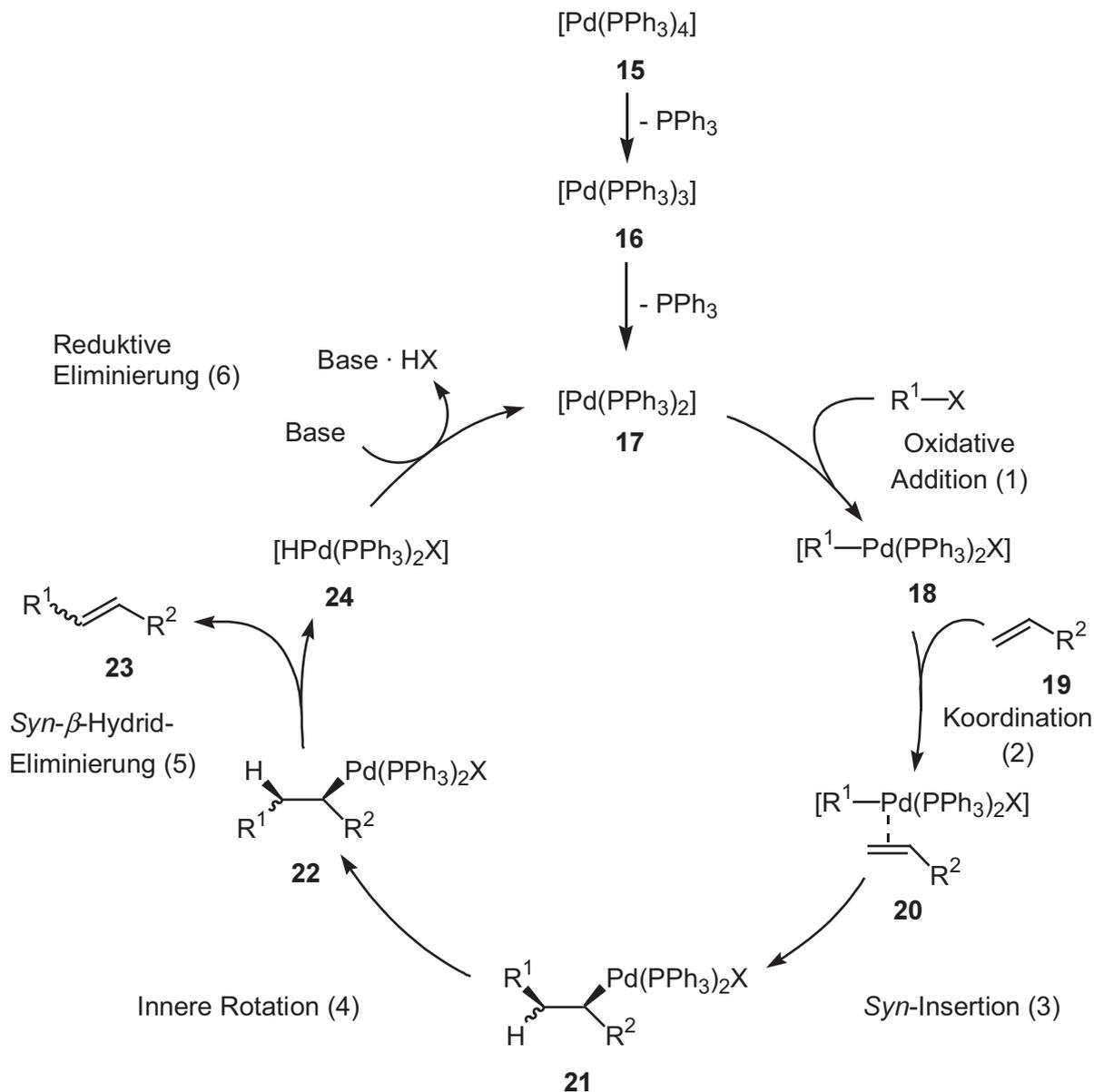
In nahezu jeder neuen Veröffentlichung der modernen organischen Naturstoffsynthese spielen Palladium-katalysierte C–C-Verknüpfungsreaktionen eine wichtige Rolle. In den letzten zwei Jahrzehnten wurden viele Reaktionen, wie beispielsweise die *Heck*-, *Tsuji-Trost*-, *Stille*-, *Suzuki*-, oder *Negishi*-Reaktion, kontinuierlich verbessert und in vielen Naturstoffsynthese etabliert.<sup>17</sup>

Für die vorliegende Arbeit spielten vor allem die *Heck*- und die *Tsuji-Trost*-Reaktion eine wichtige Rolle, daher sollen diese im Folgenden näher beleuchtet werden.

#### 3.1 Die *Heck*-Reaktion

Die palladiumkatalysierte Reaktion von Aryl-, Vinyl- oder Benzylhalogeniden oder -triflaten mit Alkenen und Alkinen wurde im Jahre 1968 von *R. F. Heck*<sup>18</sup> entdeckt und hat sich seitdem zu einer der wichtigsten katalytischen Methoden in der organischen Chemie entwickelt.<sup>19</sup> Die meist milden Reaktionsbedingungen und die Toleranz gegenüber vielen funktionellen Gruppen gestatten den Aufbau komplexer Moleküle, was in zahlreichen Naturstoffsynthesen demonstriert werden konnte. Der zunehmende Erfolg der *Heck*-Reaktion ist neben den relativ untoxischen Katalysatoren und variierbaren Reaktionsbedingungen auch der permanenten Erweiterung ihrer Anwendbarkeit zu verdanken. So sind heute neben chemo- und regioselektiven auch enantioselektive *Heck*-Reaktionen möglich, und durch die Entwicklung neuer Katalysatorsysteme gelingt es in zunehmendem Maße, die sonst unreaktiven aber industriell interessanten Chloraromaten einzusetzen.

Der bereits bei der Entdeckung der *Heck*-Reaktion vorgeschlagene Mechanismus wurde durch intensive Forschungsarbeiten erweitert und ergänzt. Allerdings ist es bis heute nicht gelungen, den tatsächlichen Ablauf der Reaktion in allen Teilschritten aufzuklären. So ist die Frage nach dem geschwindigkeitsbestimmenden Schritt der *Heck*-Reaktion nach wie vor offen. Der in Abbildung 1 dargestellte Katalysezyklus erlaubt jedoch eine genaue Vorhersage der möglichen Reaktionsprodukte.



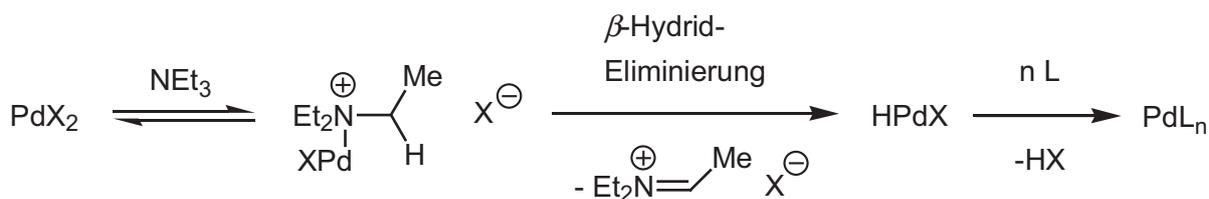
$R^1$  = Alkenyl, Aryl, Benzyl, Alkynyl  
 $R^2$  = Alkenyl, Aryl, Alkyl,  $CO_2R'$ ,  $OR'$ ,  $SiR'_3$  etc.  
 $X$  = I, Br, Cl,  $OSO_2CF_3$ ,  $SO_2Cl$ ,  $COCl$ ,  $I^+(OAc)$ ,  
 $OSO_2F$ ,  $OSO_2C_nF_{2n+1}$ ,  $OPO(OR)_2$

**Abbildung 1:** Postulierter Katalysezyklus der *Heck*-Reaktion.

### 3.1.1 Der Katalysator

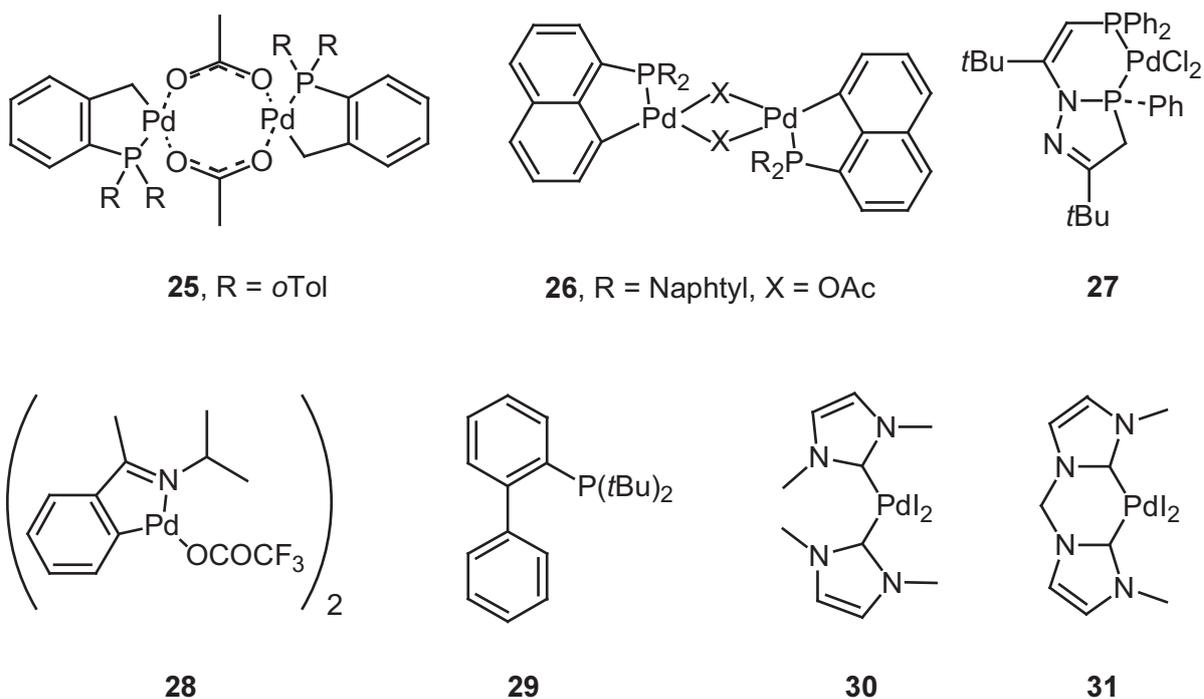
Man nimmt an, dass eine koordinativ ungesättigte 14-Elektronen-Palladium(0)-Spezies **17** den katalytisch wirksamen Komplex darstellt. Eine solche Palladium(0)-Spezies mit freien Valenzen ist auf verschiedene Weise zugänglich. In dem häufig verwendeten Katalysator Tetrakis(triphenylphosphan)palladium(0) (**15**) liegt das

Palladium bereits in der Oxidationsstufe Null vor. In Lösung verliert der Komplex nacheinander zwei seiner Liganden und generiert so die katalytisch aktive Spezies **17**. Diese ist ebenso durch die Verwendung der Palladium(0)-Dibenzylidenaceton-Komplexe  $\text{Pd}_2\text{dba}_3 \cdot \text{CHCl}_3$  oder  $\text{Pd}_2\text{dba}_3 \cdot \text{dba}$  unter Zusatz von Triphenylphosphan erhältlich. Es können auch Palladium(II)-Salze wie  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  oder  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  eingesetzt werden, die vor Eintritt in den Katalysezyklus *in situ* reduziert werden müssen. Dies kann durch das Lösungsmittel, die Alkenkomponente,<sup>20</sup> ein als Base zugesetztes Amin<sup>21</sup> (Schema 5) oder einen Phosphan-Liganden<sup>22</sup> geschehen.



**Schema 5:** Reduktion von Palladium(II)-Salzen durch ein tertiäres Amin.

Die herkömmlichen Katalysatorsysteme sind allerdings aufgrund der Spaltung der Kohlenstoff-Phosphor-Bindung bei Temperaturen oberhalb von 120 °C nicht stabil. In den letzten Jahren wurden zahlreiche neue Palladium-Katalysatoren und Liganden gefunden, die eine größere thermische Stabilität besitzen und durch höhere Turnover-Zahlen eine Verringerung der Katalysatormenge erlauben (Abbildung 2).



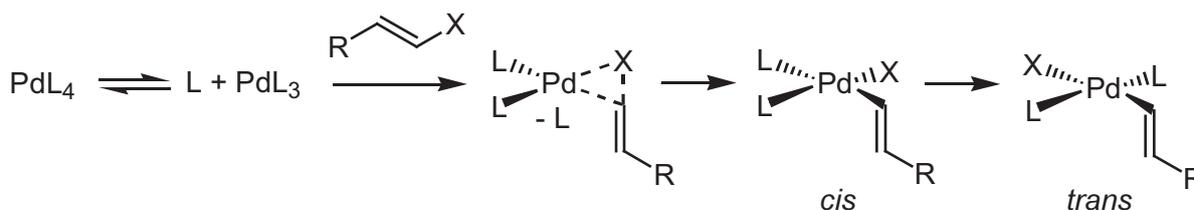
**Abbildung 2:** Neue Palladiumkatalysatoren und Liganden.

*W. A. Herrmann* und *M. Beller* stellten den leicht zugänglichen Palladazyklus **25** vor.<sup>23</sup> Er zeichnet sich neben hohen Turnover-Zahlen durch eine hervorragende Wärmestabilität aus und katalysiert sogar *Heck*-Reaktionen der reaktionsträgen Chloraromaten mit guten Ausbeuten. Durch Zusatz von Alkalimetallbromiden oder Tetramethylammoniumbromiden kann seine Stabilität zusätzlich noch erhöht werden. Der von *B. L. Shaw* vorgestellte Palladazyklus **26** weist ähnliche Eigenschaften ohne den Zusatz von Tetrabutylammoniumbromid auf.<sup>24</sup> Bemerkenswert hohe Turnover-Zahlen konnten mit dem phosphanfreien Iminkomplex **28** von *D. Milstein*<sup>25</sup> und dem Dihalogendiphosphan-Chelatkomplex **27** von *B. L. Shaw*<sup>26</sup> erreicht werden. Für diese Katalysatoren werden im Gegensatz zum allgemein dargestellten Katalysezyklus nicht Pd(0)/Pd(II)-Spezies postuliert, sondern eine Reaktion über Pd(II)/Pd(IV)-Intermediate diskutiert.<sup>27</sup> Neuere Überlegungen machen jedoch wahrscheinlich, dass auch hier Pd(0)/Pd(II)-Intermediate auftreten; der Pd(II)-Komplex dient folglich als stabiles Depot für Pd(0).

Um höhere Reaktivitäten in Palladium-katalysierten Reaktionen zu erreichen, werden oft sperrige Phosphanliganden verwendet. Ein Beispiel dafür ist der von *S. L. Buchwald* entwickelte Ligand **29**.<sup>28</sup> Er findet bei katalytischen Aminierungen und bei *Suzuki*-Kupplungen von Arylchloriden Verwendung. *G. Fu* konnte mit seinem Katalysatorsystem – bestehend aus Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>, *t*Bu<sub>3</sub>P und CsF – Chloraromaten in *Stille*-Kupplungen effizient umsetzen.<sup>29</sup> Durch Verwendung der Base Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> anstelle des CsF lassen sich die Chloraromaten auch in *Heck*-Reaktionen verwenden.<sup>30</sup> *M. T. Reetz* entwickelte ebenfalls ein einfaches Katalysatorsystem, mit dem sich Chloraromaten in *Heck*-Reaktionen umsetzen lassen.<sup>31</sup> Es besteht aus dem Palladium-Tetraphenylphosphoniumsalz [Pd(CH<sub>3</sub>CN)<sub>3</sub>Cl<sub>2</sub>] · 6 Ph<sub>4</sub>PCl als Katalysator und Dimethylglycin (DMG) als Additiv. Selbst bei hohen Temperaturen und langen Reaktionszeiten kann kein unerwünschter Palladium-Niederschlag beobachtet werden, da das Phosphoniumsalz den Katalysator als Ligand außerordentlich stark stabilisiert. Die Rolle des DMG ist in diesem System allerdings noch unklar. In jüngster Zeit fanden auch *N*-heterozyklische Carbene als elektronenreiche Liganden anstelle der herkömmlichen Phosphanliganden Anwendung bei der Entwicklung neuer Katalysatoren. So beschrieb *W. A. Herrmann* den Einsatz von Chloraromaten in *Heck*-Reaktionen unter Verwendung der beiden stabilen Palladium-Carben-Komplexe **30** und **31**.<sup>32</sup>

### 3.1.2 Oxidative Addition

Der Katalysezyklus der *Heck*-Reaktion beginnt mit der oxidativen Addition (1) der Halogenverbindung  $R^1-X$  an den Palladium(0)-Katalysator **17** unter Bildung der Palladium(II)-Spezies **18** (Abbildung 1). Dieser Reaktionsschritt kann nach verschiedenen Mechanismen ablaufen:<sup>17b</sup> Eine einstufige, konzertierte Insertion des Metalls in die  $R^1-X$ -Bindung, eine zweistufige,  $S_N2$ -artige, ionische Reaktion oder auch ein Radikalkettenmechanismus über einen single-electron-transfer sind denkbar. Generell wird bei der oxidativen Addition eines  $sp^2$ -Halogenids an Metall(0)- $d^{10}$ -Komplexe ein einstufiger, konzertierter Mechanismus angenommen, bei dem es nach Ausbildung agostischer Wechselwirkungen (formal 3-Zentren-2-Elektronen-Bindung) zur *syn*-Insertion unter Retention der Stereochemie des Alkens kommt (Abbildung 3). Weiterhin nimmt man an, dass anschließend eine Umwandlung in den thermodynamisch stabileren *trans*- $\sigma$ -Alkenyl- bzw. -Aryl-Palladium(II)-Komplex erfolgt.



**Abbildung 3:** Konzertierte Addition von  $R^1-X$  an die Pd(0)-Spezies.

Die Reaktivität der Substrate nimmt prinzipiell in der Reihenfolge  $I > OTf > Br \gg Cl$  mit der Qualität von  $X$  als Abgangsgruppe und der zunehmenden Bindungsstärke der  $C(sp^2)-X$ -Bindung ab. Da das niedervalente Palladium(0) elektronenreich und nucleophil ist, erklärt sich auch die abnehmende Reaktivität in der Reihe  $p-NO_2-Ph-Hal > Ph-Hal > p-MeO-Ph-Hal$  mit dem zunehmenden Elektronenreichtum des Aromaten. Der Zusatz von elektronenreichen Phosphanliganden beschleunigt im allgemeinen die oxidative Addition: In der Reihe  $Ph_3P < nBu_3P < TTMPP$  (Tris(2,4,6-trimethoxyphenyl)phosphan) nimmt der Aktivierungsgrad zu.

### 3.1.3 Koordination des Alkens

Bei der Koordination (2) von Alkenen an elektrophile Metalle wie Pd(II) oder Pt(II) fungieren die Olefine als  $\sigma$ -Donorliganden, und es tritt eine  $\sigma$ -Donor-Bindung zwischen dem besetzten Olefin- $\pi$ -Orbital und dem unbesetzten  $dsp$ -Orbital des Metalls auf. Bei elektronenreichen Metallen wie Pd(0) findet außerdem eine  $\pi$ -Rückbindung von einem besetzten Metall- $d$ -Orbital in ein leeres  $\pi^*$ -Orbital des Olefins statt.

Dadurch wird die C-C-Bindung des Olefins länger, der Hybridisierungscharakter der Kohlenstoffatome verändert sich von  $sp^2$  in Richtung  $sp^3$  und das Alken verliert seine Planarität. Die Stärke der Rückbindungsfähigkeit beeinflusst somit im wesentlichen Maße die Reaktivität des Komplexes; sie nimmt mit steigender Elektronenarmut des Alkens zu.

### 3.1.4 Insertion

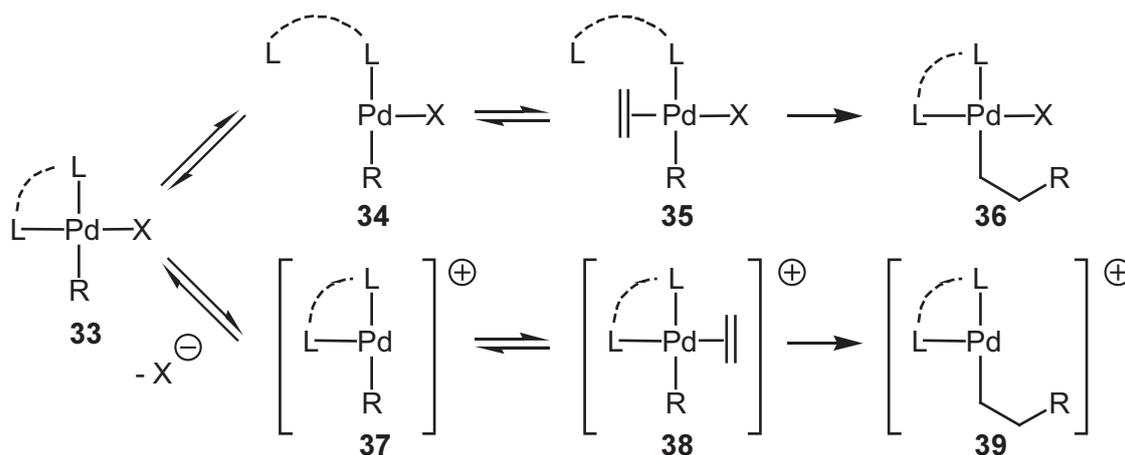
Bei der Insertion (3) des Alkens in die Metall-Ligand- $\sigma$ -Bindung kommt es formal zu einer Wanderung des  $\sigma$ -Liganden (im Fall der Heck-Reaktion des Alkenyl- oder Arylrestes) vom Metallatom zu dem am Metall koordinierten Alken. Als Übergangsstruktur wird dabei eine Vierzentrenbindung angenommen. Die Wanderung des  $\sigma$ -Liganden kann nur erfolgen, wenn sich der Metallkomplex und das koordinierende Alken in einer quadratisch planaren Konformation (**32**) befinden. Dies wird erreicht durch Rotation aus der "out of plane"- in die "in plane"-Konformation. Metall und Ligand addieren sich aus dieser Konformation immer an die gleiche Seite des Alkens (*syn*-Addition) und eine eventuelle Stereochemie des Liganden bleibt erhalten. Die Wanderungsgeschwindigkeit verschiedener  $\sigma$ -Liganden nimmt in der Reihenfolge  $H \gg R$ , Vinyl, Aryl  $>$  RCO  $\gg$  RO,  $R_2N$  ab, wobei Heteroatomliganden nur schwer wandern können, da die Metall-Ligand-Bindung in diesen Systemen einen gewissen Mehrfachbindungscharakter besitzt.



**32**

Bei elektronenarmen oder nicht aktivierten Olefinen läßt sich die Regioselektivität der Insertion leicht vorhersagen. Bei ihnen verläuft die Insertion sterisch kontrolliert, d. h. der Alkenyl- oder Arylrest wird im allgemeinen an der geringer substituierten Position eingeführt. Im Fall elektronenreicher Alkene ist die Vorhersage der Regioselektivität des Insertionsschrittes schwieriger, da neben den sterischen Faktoren auch die elektronischen Faktoren einen entscheidenden Einfluß auf die Reaktion ausüben.<sup>19g</sup>

Der Mechanismus der Insertion des Alkens in die Pd-C-Bindung, welcher im Hinblick auf die Enantioselektivität der Reaktion von großer Bedeutung ist, kann laut *T. Hayashi* und *W. Cabri* auf einem neutralen oder einem kationischen Reaktionsweg ablaufen (Abbildung 4).<sup>33</sup>



**Abbildung 4:** Koordinations-Insertions-Mechanismus nach *Hayashi* und *Cabri*

Beim neutralen Reaktionsweg erfolgt zunächst eine partielle Dissoziation des Liganden, so dass eine neutrale Spezies **34** mit einer freien Koordinationsstelle entsteht, an die das Alken anschließend koordinieren kann. Nach erfolgter Insertion wird der zuvor abgespaltene Ligand an die freigewordene Koordinationsstelle readdiert und so die Spezies **36** erhalten. Der kationische Reaktionsweg hingegen beginnt mit der Abspaltung von  $X^-$  (Halogenid bzw. Triflat) unter Bildung der kationischen, dreifach koordinierten 14-Elektronen-Spezies **37**, an die  $X^-$  nur schwach als Gegenion gebunden ist. Koordination des Alkens und Insertion in den Palladium(II)-Komplex erzeugen die Spezies **39**. Aufgrund der schwachen Pd-OTf-Bindung nimmt man an, dass Aryl- und Vinyltriflate den kationischen Reaktionsweg beschreiten,<sup>34</sup> während Halogenide wegen der stärkeren Pd-Halogenid-Bindung den neutralen Reaktionsweg bevorzugen sollten. Elektronenreiche Alkene sollten eher den kationischen Reaktionsweg gehen, während elektronenarme wahrscheinlich dem neutralen folgen.<sup>35</sup> Mittlerweile wurden auch Möglichkeiten zur Steuerung des Reaktionsverlaufs gefunden. Durch den Zusatz von Silber- oder Thalliumsalzen mit schwach nucleophilen Anionen bei der Reaktion von Aryl- bzw. Vinylhalogeniden kann das Halogenid durch dieses Anion substituiert werden, wodurch ein Wechsel im Mechanismus zum kationischen Reaktionsweg eintritt. Umgekehrt wird durch den Zusatz eines Überschusses an Halogenid-Ionen bei der Reaktion von Aryl- bzw. Vinyltriflaten das Triflat durch Halogenid ersetzt und damit die Reaktion auf den neutralen Reaktionsweg gelenkt.<sup>35</sup>

Besonders wichtig wird die Unterscheidung beider Reaktionswege bei enantioselektiven *Heck*-Reaktionen mit zweizähligen Liganden: Beim kationischen Weg ist der zweizählige Ligand ununterbrochen mit dem Katalysator verbunden und kann deshalb eine maximale asymmetrische Induktion auf das Substrat ausüben. Beim

neutralen Weg sollten aufgrund der partiellen Abspaltung des Liganden geringere Selektivitäten zu erwarten sein.

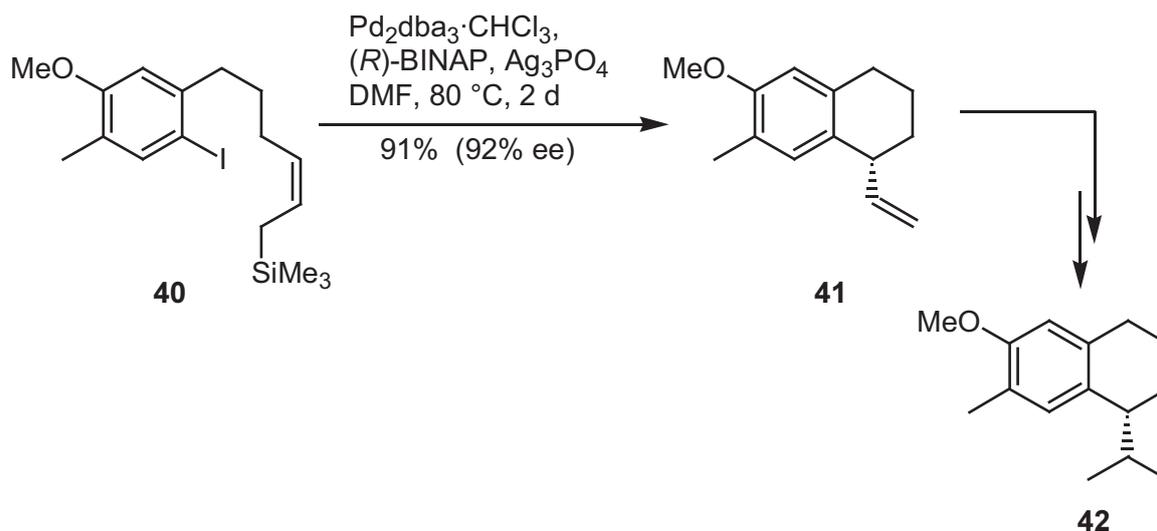
Der diskutierte Mechanismus kann allerdings nicht für alle Transformationen angewandt werden. Der Grund dafür ist, dass *L. E. Overman* bei *Heck*-Zyklisierungen von Aryliodiden nicht nur höhere Enantioselektivitäten in Abwesenheit von Silbersalzen als in deren Anwesenheit erzielte, sondern auch den Enantiomerenüberschuß bei Umsetzungen von Triflaten durch Halogenid-Additive erhöhen konnte.<sup>36</sup>

### 3.1.5 Innere Rotation und $\beta$ -Hydrid-Eliminierung

Die  $\beta$ -Hydrid-Eliminierung ist formal die Umkehrung der Insertion und benötigt dementsprechend eine freie Koordinationsstelle am Metallzentrum sowie eine *syn*-coplanare Anordnung von  $\beta$ -ständigem Wasserstoff und Metallatom.<sup>17b</sup> Da letztere nach der *syn*-Insertion des Alkens in die Metall- $\sigma$ -Ligand-Bindung nicht vorliegen kann, muss zunächst eine innere Rotation (4) der Alkyl-Palladium-Spezies erfolgen. Die *syn*-Anordnung wird durch eine sogenannte agostische<sup>37</sup> Anziehung stabilisiert. Es wird vermutet, dass diese durch eine Wechselwirkung des  $\beta$ -H-C- $\sigma$ -Orbitals mit unbesetzten dp- oder d-Orbitalen des Metalls bedingt ist. Wenn diese Voraussetzungen erfüllt sind, findet die  $\beta$ -Hydrid-Eliminierung in der Regel schnell statt. Falls jedoch kein Wasserstoffatom in *syn*- $\beta$ -Position vorhanden ist, kann keine Eliminierung erfolgen, so dass stattdessen unter Umständen eine erneute Insertion eines zweiten Alkens oder Alkins in die gebildete Palladium-Alkyl- $\sigma$ -Bindung stattfinden kann. Dies befähigt die *Heck*-Reaktion, in Domino-Reaktionen sequentiell sehr effizient komplexe Strukturen aufzubauen (Siehe Kapitel 2.2).

Zum Abschluss eines Katalysezyklus wird die Palladium-Hydrid-Spezies durch zugesetzte Base abgefangen und durch reduktive Eliminierung die aktive Palladium-Spezies regeneriert. Neben der Pd-Hydrid-Eliminierung kann analog auch eine Pd-Metall-Eliminierung erfolgen.

Eine Silicium-terminierte *Heck*-Reaktion wurde von *L. F. Tietze* zum stereoselektiven Aufbau des Norsesquiterpens **42** verwendet (Schema 6).<sup>38</sup> Der chirale Schlüsselbaustein **41** konnte hier aus dem Allylsilan **40** in hohen Enantioselektivitäten und sehr guten Ausbeuten erhalten werden.

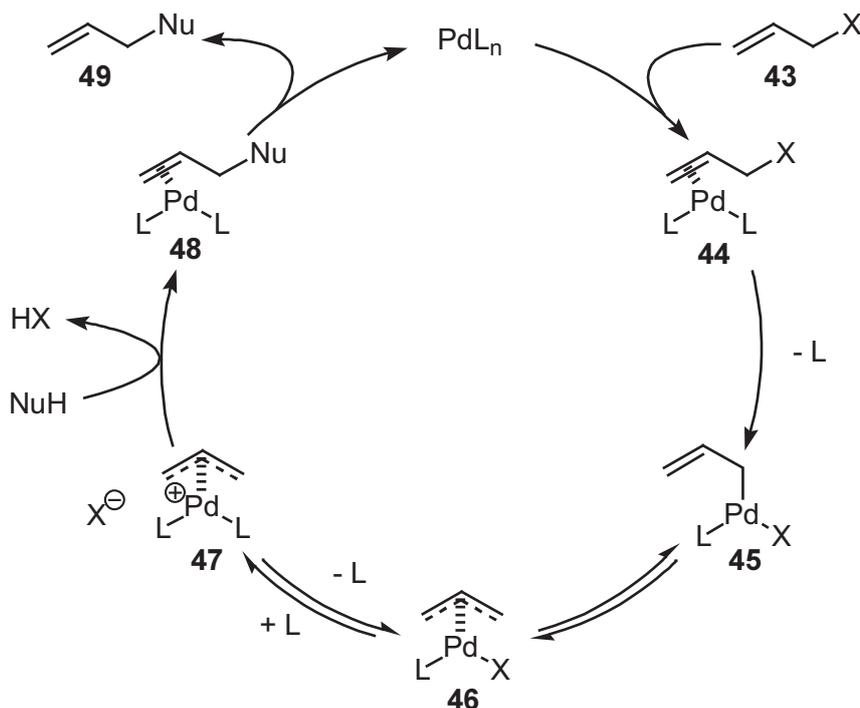


**Schema 6:** Silicium-terminierte *Heck*-Reaktion.

### 3.2 Palladium-katalysierte Reaktionen allylischer Substrate

Die nach *J. Tsuji*<sup>39</sup> und *B. M. Trost* benannte Umsetzung von  $\pi$ -Allyl-Palladium-Komplexen mit Nucleophilen stellt eine in der organischen Synthese sehr bedeutende Methode zur Verknüpfung von Kohlenstoffatomen mit einem weiteren Kohlenstoffatom oder auch mit einem Heteroatomen dar.<sup>40</sup> Da sich diese Transformation zum Aufbau stereogener Zentren eignet, ist sie für den organischen Synthetiker von besonderem Interesse, was sich in der intensiven Forschung nach geeigneten chiralen Liganden für katalytische enantioselektive Umsetzungen widerspiegelt.<sup>41</sup>

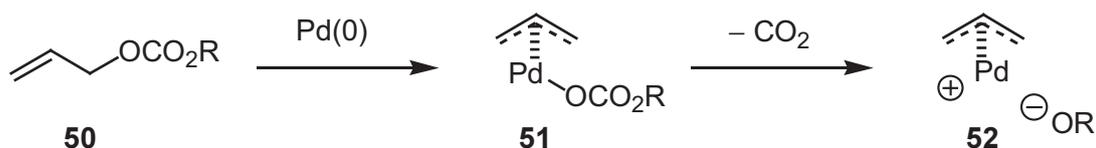
Zum Verständnis der Palladium-katalysierten Allylierung wird der in Abbildung 5 dargestellte Mechanismus postuliert.<sup>42</sup>



**Abbildung 5:** Katalysezyklus der Palladium-katalysierten Allylierung.

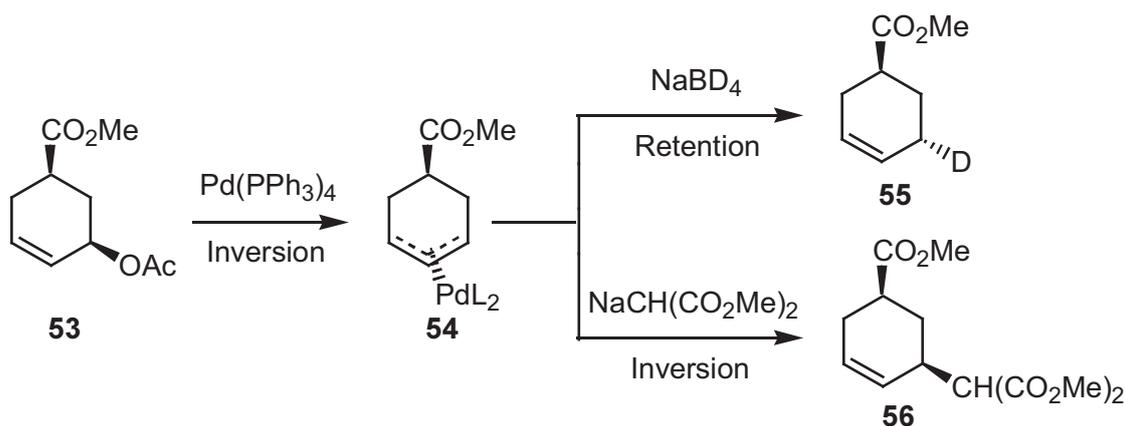
Der erste Schritt des Katalysezyklus ist die Komplexbildung des allylischen Substrats **43** durch eine Palladium(0)-Spezies. Anschließend wird durch die oxidative Addition des Olefins unter Inversion der Konfiguration der  $\eta^1$ - $\sigma$ -Komplex **44** gebildet, der mit einem stabileren  $\eta^3$ -Allylkomplex **46** im Gleichgewicht steht. Dieser neutrale Komplex liegt in Gegenwart von Phosphanliganden im Gleichgewicht mit einem kationischen Komplex **47** vor, der bei bidentalen Liganden entropisch bevorzugt wird und gegenüber Nucleophilen deutlich reaktiver ist. Nach der Bildung des  $\eta^3$ -Allylkomplexes erfolgt der Angriff des Nucleophils. Im Anschluss wird die Palladium(0)-Spezies unter Abspaltung des allylierten Nucleophils **49** dem Katalysezyklus wieder zugeführt.

Als Substrate werden meist allylische Acetate, Carbonate oder Chloride verwendet, wobei die Reaktivität der Chloride am höchsten ist, gefolgt von Carbonaten und Acetaten. Während bei Allylacetaten eine Base zugesetzt werden muss, um das Pronucleophil zu deprotonieren, ist bei der Verwendung von Allylepoxyden und Carbonaten der  $pK_s$ -Wert der konjugierten Säure der Abgangsgruppe höher als im Pronucleophil. Es dient so die Abgangsgruppe als *in situ* Base. Bei Allylcarbonaten (**50**) entsteht durch Decarboxylierung ein Alkoholat-Anion als Base (Abbildung 6).<sup>43</sup>



**Abbildung 6:** Allylische Carbonate in der *Tsuji-Trost* Reaktion.

Die angreifenden Nucleophile werden nach dem HSAB-Prinzip (principle of hard and soft acids and bases) in die Klasse der weichen und harten Nucleophile unterteilt.<sup>44</sup> Von harten Nucleophilen spricht man, wenn der  $\text{pK}_s$ -Wert der konjugierten Säure größer als 20 ist. Dies trifft für Metallorganyle zu, die dem HSAB-Prinzip folgend zunächst das Palladiumatom angreifen und einen  $\eta^3$ -Allyl- $\eta^1$ -Alkyl-Palladiumkomplex bilden, aus dem durch reduktive Eliminierung die entsprechende alkylierte Allylverbindung unter Rückbildung des Katalysators entsteht. Da das Nucleophil von der komplexierten Seite des Allylliganden aus übertragen wird, verläuft dieser Schritt unter Retention der Konfiguration und die Gesamtreaktion damit unter Inversion.<sup>45</sup> Zu den weichen Nucleophilen zählt man solche, deren konjugierte Säure einen  $\text{pK}_s$ -Wert kleiner 20 aufweist. Zu dieser Klasse gehören neben Kohlenstoff-Nucleophilen wie Malonaten oder Nitrilen auch Heteroatom-Nucleophile wie Stickstoff-, Sauerstoff-, Schwefel- und Phosphornucleophile. Dabei greifen weiche Nucleophile direkt an einem der beiden endständigen Kohlenstoffatome der  $\eta^3$ -Allyl-Palladium-Spezies **54** unter Inversion der Konfiguration an. Als Ergebnis zweier Inversionen beobachtet man insgesamt eine Retention der Stereochemie (**56**) (Abbildung 7).<sup>46</sup>



**Abbildung 7:** Stereochemie der Reaktion mit weichen bzw. harten Nucleophilen.

Die Regioselektivität des Angriffs von Nucleophilen auf unsymmetrische Allylacetate wird durch sterische und elektronische Faktoren beeinflusst. Unter sterischer Regiokontrolle greifen weiche Nucleophile das weniger substituierte Ende des Allyl-

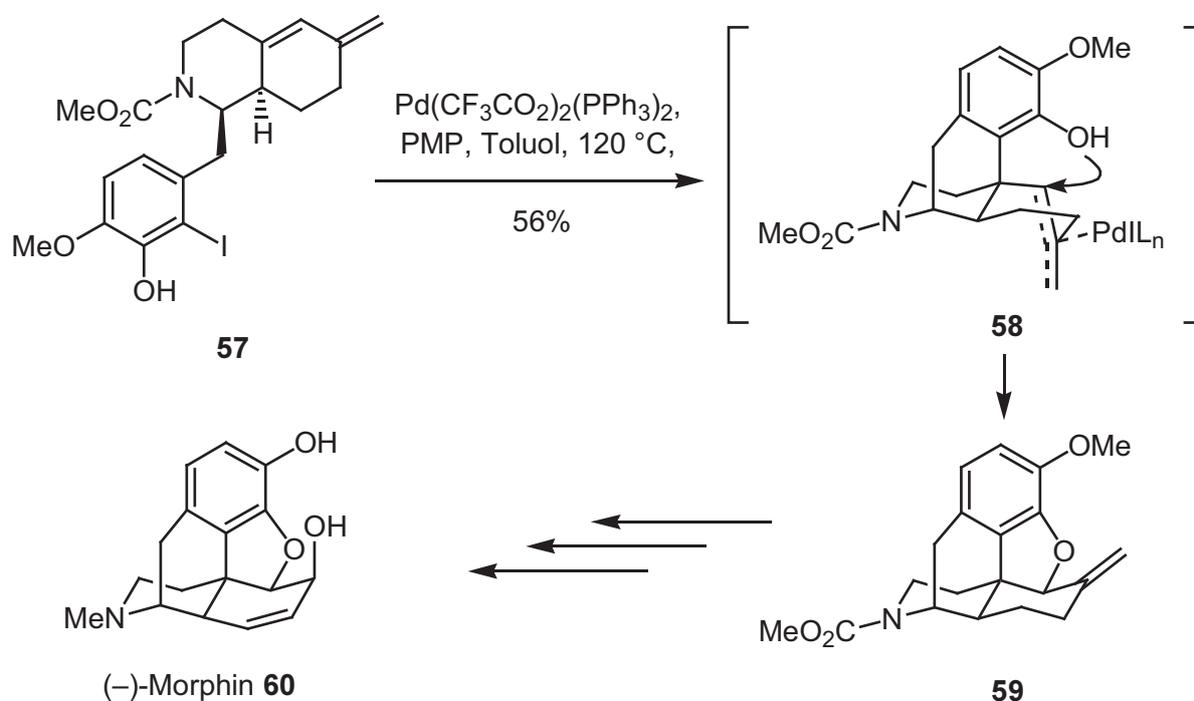
Palladium-Komplexes an. Befindet sich an der Allyleinheit jedoch ein elektronenspendender Substituent, so erfolgt aufgrund einer begünstigten Ladungsverteilung im  $\pi$ -Allyl-Palladium-Komplex der nucleophile Angriff auf das höher substituierte Allylende. Aber auch die Natur der übrigen Liganden des Palladiums besitzt einen Einfluss auf die Reaktivität und Regioselektivität.<sup>47</sup> So beschleunigen  $\pi$ -Akzeptor-Liganden wie Phosphane oder Phosphite im Gegensatz zu reinen  $\sigma$ -Donoren wie beispielsweise *N,N,N',N'*-Tetramethylethyldiamin (TMEDA) die Reaktion.<sup>48</sup> Dies wird damit erklärt, dass  $\pi$ -Akzeptoren die Elektronendichte am Metall verringern und damit den positiven Charakter der Allyleinheit erhöhen, was den nucleophilen Angriff begünstigt und zu einer stärkeren Bevorzugung der Reaktion am höher substituierten Ende führt, da hier die positive Ladung stärker stabilisiert wird. Bidentale Liganden wie zum Beispiel Bis(diphenylphosphano)ethan (dppe) beschleunigen zudem die Reaktionsgeschwindigkeit im Vergleich zu  $\text{PPh}_3$ , da die aktive, kationische Zwischenstufe **47** durch sie gegenüber **46** bevorzugt wird.

Da die Bildung des  $\pi$ -Komplexes **46** aus dem  $\sigma$ -Komplex **45** reversibel ist, kann es zur Isomerisierung von  $\pi$ -Allyl-Palladium-Komplexen und damit zum Verlust der stereochemischen Integrität kommen.<sup>49</sup> Dies ist vor allem bei der enantioselektiven Reaktionsführung zu beachten.

Während die Palladium-katalysierte Eliminierung allylischer Alkohole, Acetate und vor allem Carbonate in Substitutionsreaktionen als unerwünschte Nebenreaktion gefürchtet ist, wurde dieser Reaktionstyp zur selektiven Darstellung von 1, 3-Dienen verwendet.<sup>50</sup>

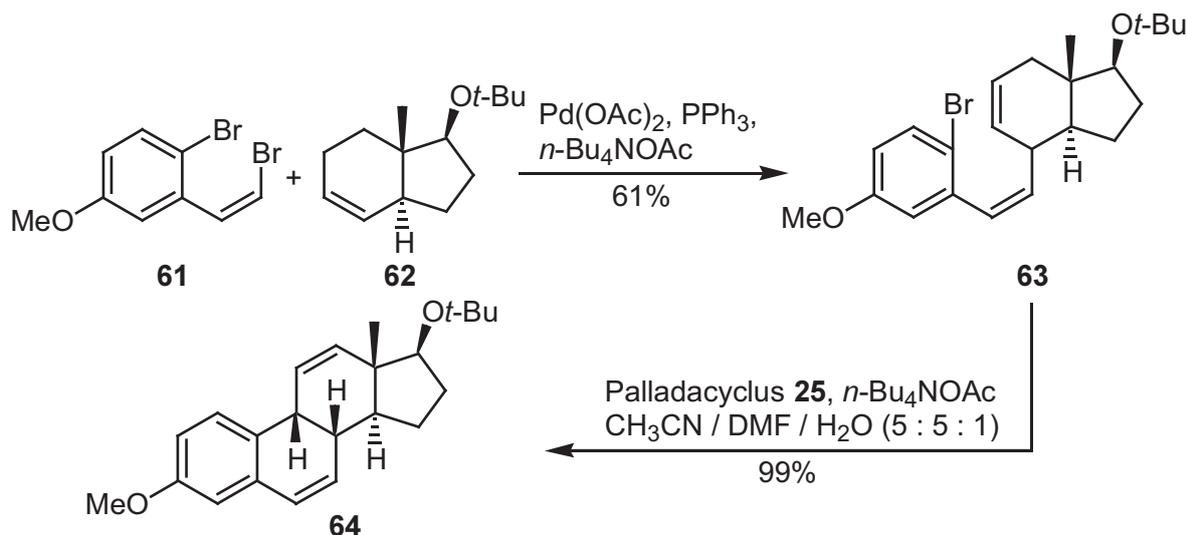
### 3.3 Neuere Beispiele Palladium-katalysierter Reaktionen

Ein hervorragendes Beispiel des Einsatzes verschiedener Palladium-katalysierter Reaktionen in der Naturstoffsynthese konnte *L. E. Overman* mit der Totalsynthese von (–)-Morphin veröffentlichen (Schema 7).<sup>51</sup> In einer Domino-Reaktionssequenz wird zunächst durch eine intramolekulare *Heck*-Reaktion von **57** der tetrazyklische  $\pi$ -Allylpalladium-Komplex **58** gebildet. Anschließend entsteht der Pentazyklus **59** durch einen intramolekularen nukleophilen Angriff der phenolischen Hydroxygruppe an die elektrophile  $\pi$ -Allylpalladium-Funktion. Das Produkt enthält das komplette Grundgerüst der Opiumalkaloide und so kann (–)-Morphin **60** in wenigen Stufen aus **59** dargestellt werden.



**Schema 7:** Synthese von (–)-Morphin nach *Overman*.

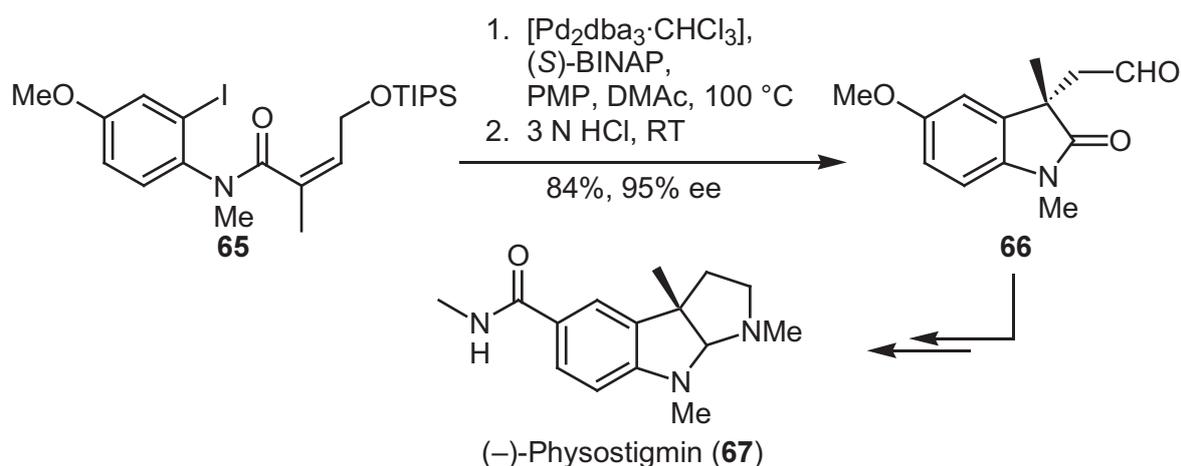
*L. F. Tietze* entwickelte einen sehr effizienten und eleganten Zugang zu Steroiden und Steroid-Analoga, bei dem zwei aufeinanderfolgende *Heck*-Reaktionen die Schlüsselschritte darstellen (Schema 8).<sup>52</sup> Zuerst konnte in einer intermolekularen Reaktion aufgrund der höheren Reaktivität von Vinylbromiden gegenüber Bromaromaten das (*Z*)-Vinylbromid **61** mit dem Hexahydro-1*H*-inden-Derivat **62** mit einer Diastereoselektivität von über 98% verknüpft werden. In der anschließenden intramolekularen *Heck*-Reaktion mit dem bereits vorgestellten Palladazyklus **25** als Katalysator wurde das Steroidgerüst **64** in beinahe quantitativer Ausbeute erhalten.



**Schema 8:** Steroid-Synthese nach *L. F. Tietze*.

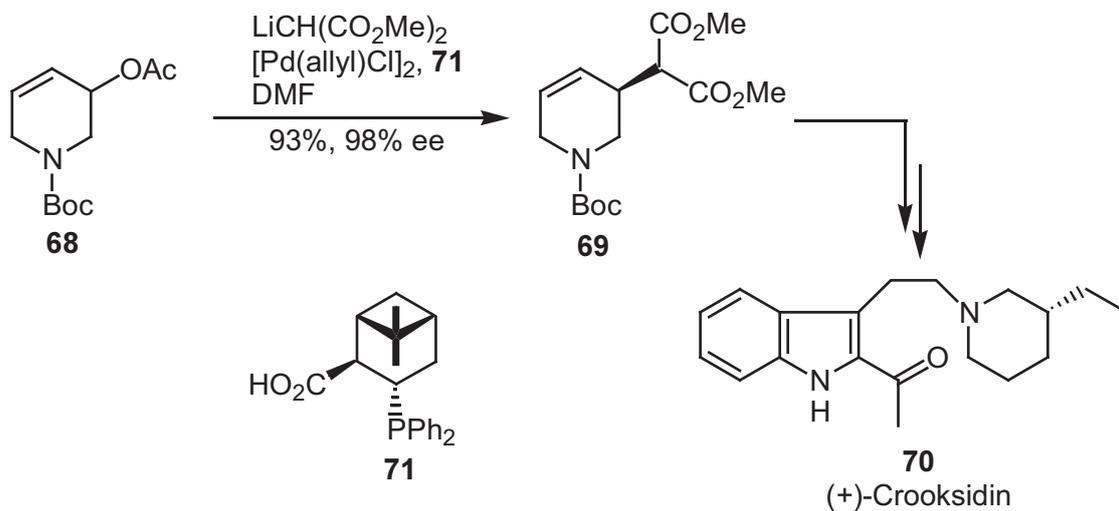
Die ersten enantioselektiven *Heck*-Reaktionen wurden im Jahre 1989 von *L. E. Overman*<sup>53</sup> und *M. Shibasaki*<sup>54</sup> mit chiralen Liganden durchgeführt. Die fortschreitende Entwicklung chiraler Liganden für Palladium-katalysierte Reaktionen hat den Aufbau stereogener Zentren in Naturstoffen möglich gemacht, was in vielen neueren Synthesen demonstriert wurde.

Ein eindrucksvolles Beispiel hierfür ist die Synthese des (–)-Physostigmins (**67**) von *L. E. Overman* (Schema 9).<sup>55</sup> Der Vorläufer **66** des Parasympathomimetikums **67** konnte durch eine *Heck*-Reaktion an **65** in einem Enantiomerenüberschuß von 95% erhalten werden.



**Schema 9:** Physostigmin Synthese mittels *Heck*-Reaktion.

Die 1999 publizierte Synthese des Indolalkaloids (+)-Crooksidin (**70**) von *G. Helmchen* ist ein interessantes Beispiel für eine asymmetrische *Tsuji-Trost*-Reaktion (Schema 10).<sup>56</sup> Das Piperidinderivat **69** konnte in sehr guter Ausbeute und exzellenter Enantioselektivität erhalten werden; es stellt den chiralen Baustein und den Ausgangspunkt für die weiteren Syntheseschritte zu (+)-Crooksidin dar.



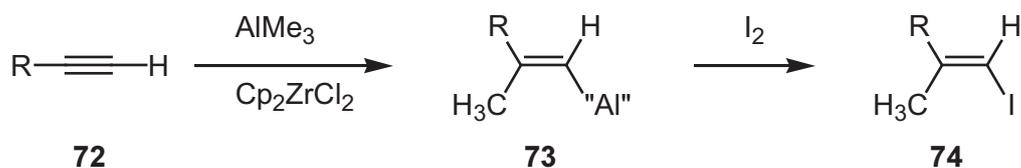
**Schema 10:** Asymmetrische Synthese des (+)-Crooksidin nach *Helmchen*.

## 4 Trimethylaluminium in der organischen Synthese

Trimethylaluminium ist eine farblose Flüssigkeit, die unter inerter Atmosphäre stabil ist, an Luft jedoch stark pyrophor reagiert. Es ist in Reinsubstanz in Edelstahlbomben oder als Lösung in inerten Lösungsmitteln wie Hexan oder Toluol erhältlich. Es verhält sich wie auch andere trivalente Aluminiumverbindungen als *Lewis*-Säure. Zudem reagiert Trimethylaluminium als metallorganische Substanz, das heißt, es ist in der Lage, eine Methylgruppe an elektrophile Zentren zu addieren und saure Protonen unter Methanentwicklung zu abstrahieren. Die Chemie des Trimethylaluminium wurde in umfangreichen Artikeln zusammengefasst.<sup>57</sup>

### 4.1 Carboaluminierung

Die Carbometallierung ist sicherlich eines der wichtigsten Anwendungsgebiete des Trimethylaluminium. Dabei wird eine stereoselektive *cis*-Addition von einem Metallatom (Al oder auch Mg, Zn) und einem Alkylrest (meist Methyl oder Ethyl) an eine Doppel- oder Dreifachbindung **72** mit Hilfe von Zirconocendichlorid als Katalysator ermöglicht (Schema 11). Das entstehende Metallorganyl **73** kann anschließend mit einer Vielzahl von Reagenzien weiter umgesetzt werden. Dieser Reaktionstyp wurde bereits 1978 von *E. Negishi* beschrieben und aus seiner Arbeitsgruppe stammen auch die maßgeblichen Arbeiten zum Mechanismus der Transformation.<sup>58</sup>

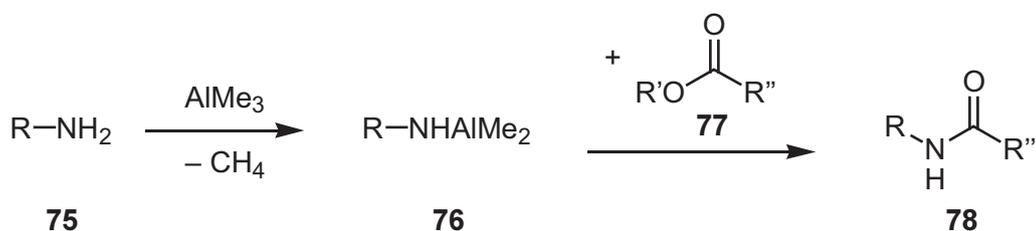


**Schema 11:** Stereoselektive *cis*-Addition in der Carboaluminierung.

Carboaluminierungen wurden seit ihrer Entdeckung in zahlreichen Naturstoffsynthesen angewendet, da die zugänglichen Produkte wie z. B. Vinylhalogenide wichtige Substrate für Kreuzkupplungs-Reaktionen etc. sind.

## 4.2 Amidsynthese mit Aluminiumamiden

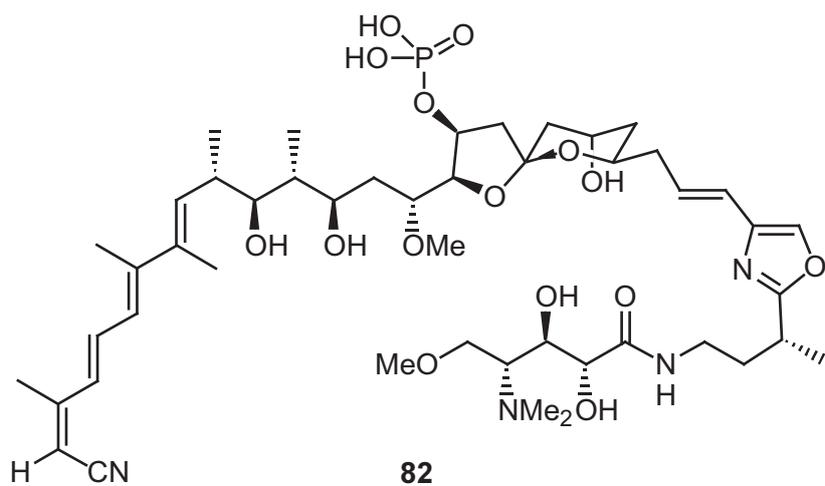
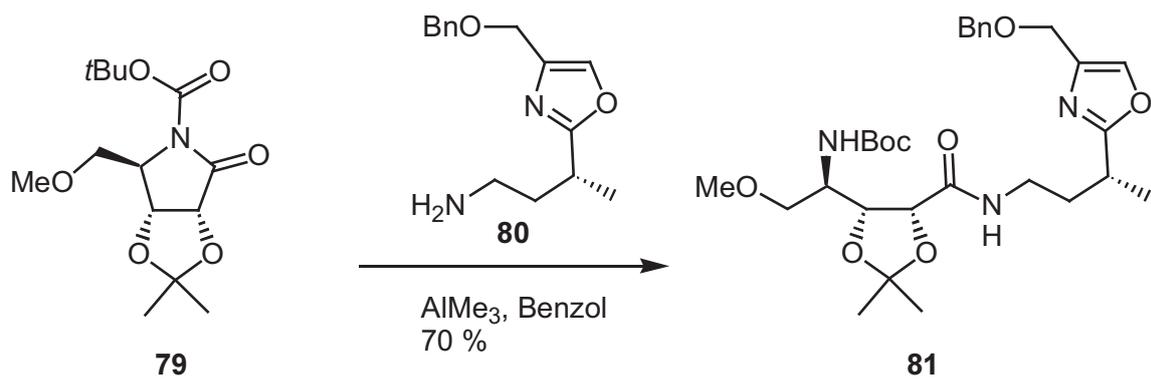
Die direkte Transformation eines Carbonsäure-Esters zum Amid ist eine synthetisch wichtige Reaktion. Allerdings benötigt die direkte Aminolyse von Estern hohe Temperaturen und lange Reaktionszeiten. *S. M. Weinreb* berichtete 1977 von einer milden und generell einsetzbaren Methode diese Transformation durchzuführen (Schema 12).<sup>59</sup> Bei dieser Prozedur reagiert Trimethylaluminium mit Ammoniak, primären oder sekundären Aminen **75** unter Methan-Entwicklung zu hochreaktiven Dimethylaluminium-Amiden **76**.<sup>60</sup> Diese Reagenzien können *in situ* generiert oder auch als Vorratslösungen längere Zeit unter Kühlung gelagert werden. Zugabe eines Esters **77** gefolgt von leichtem Erwärmen auf 25-41 °C liefert Amide **78** in hohen Ausbeuten.



**Schema 12:** Amidsynthese mit Dimethylaluminiumamiden.

Diese Methode konnte von *Weinreb* noch erweitert werden, so dass auch die leicht handhabbaren Hydrochlorid-Salze der Amine direkt mit Trimethylaluminium umgesetzt werden können.<sup>61</sup> In Anlehnung an die Reaktion fand *A. Benderly*, dass zudem Hydrazine mittels Trimethylaluminium in die Carbonsäurehydrazide überführt werden können.<sup>62</sup>

Die milden Reaktionsbedingungen und die generelle Anwendbarkeit dieser Amidsynthese haben sie zu wichtigen Schritten in einer Vielzahl von Naturstoffsynthesen gemacht. *A. B. Smith III* demonstrierte mit der Totalsynthese von (+)-Calyculin A und (-)-Calyculin B eindrucksvoll, dass auch komplexe Amide zugänglich sind (Schema 13).<sup>63</sup> Lactam **79** wurde durch das Dimethylaluminiumamid, welches aus Amin **80** mit AlMe<sub>3</sub> entstand, zu dem Amid **81** geöffnet. So konnte ein wichtiger Baustein auf dem Weg zu (+)-Calyculin A (**182**) und (-)-Calyculin B erhalten werden. Die Synthese demonstriert zudem, dass nicht nur Ester mit Dimethylaluminiumamiden zu Amiden geöffnet werden können.



**Schema 13:** Trimethylaluminium in der Synthese des (+)-Calyculin A nach *Smith*.

## 5 Cephalotaxin und Analoga

### 5.1 Vorkommen und medizinische Bedeutung von Cephalotaxin

Cephalotaxin (**83**) wurde 1963 von *W. W. Paudler* aus *C. fortunei* und *C. drupacea* (heute: *C. harringtonia* var. *drupacea*) als kristalliner Naturstoff isoliert,<sup>64</sup> nachdem *M. E. Wall* bereits 1954 Alkaloide in den aus Asien stammenden immergrünen Pflanzen der *Cephalotaxaceae* Familie nachgewiesen hatte.<sup>65</sup> Cephalotaxin ist die Stammverbindung der *Cephalotaxus*-Alkaloide, die 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 und möglicherweise zwei bis vier Abarten der Gattung *Cephalotaxus* enthalten sind.<sup>66</sup> Die eindeutige Struktur der Stammverbindung wurde durch Röntgenstrukturanalyse aufgeklärt. Das zunächst analysierte *N*-Methylammoniumsalz von **83** lag als racemisches Gemisch vor.<sup>67</sup> Einige Jahre später wurde die absolute Konfiguration des (-)-Cephalotaxin mit Hilfe des *p*-Brombenzoats bestimmt.<sup>68</sup> Später konnte auch die Röntgenstruktur von (-)-Cephalotaxin selbst erhalten werden.<sup>69</sup>

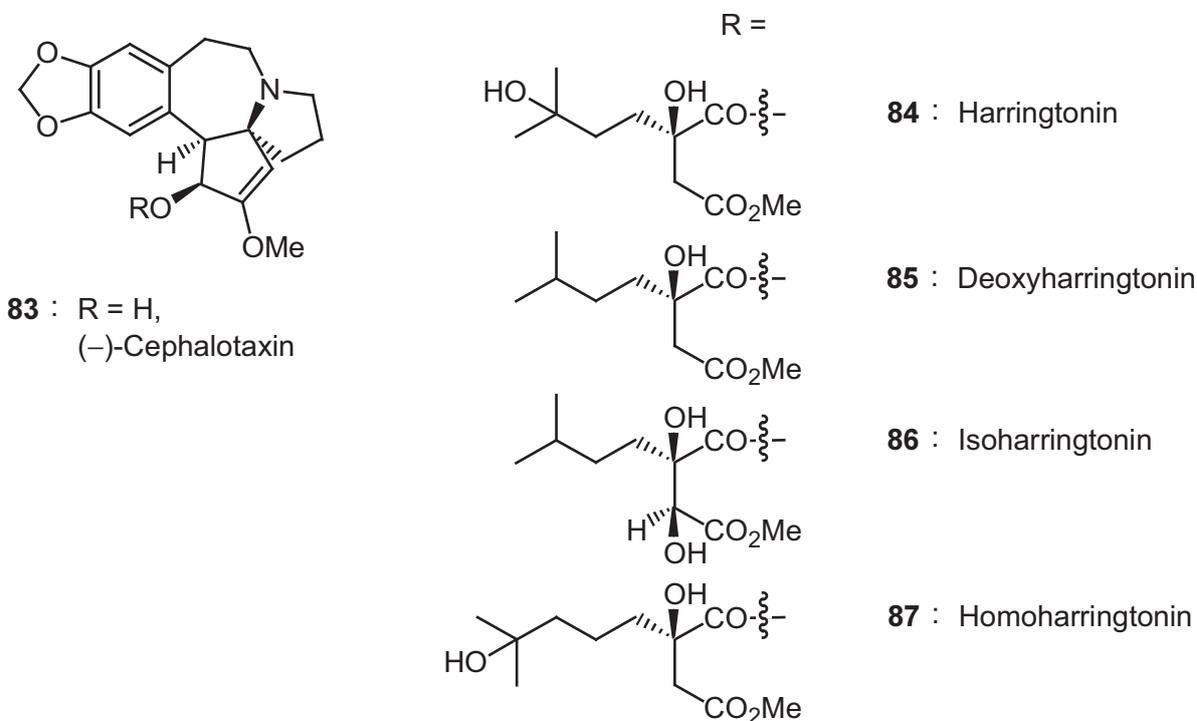


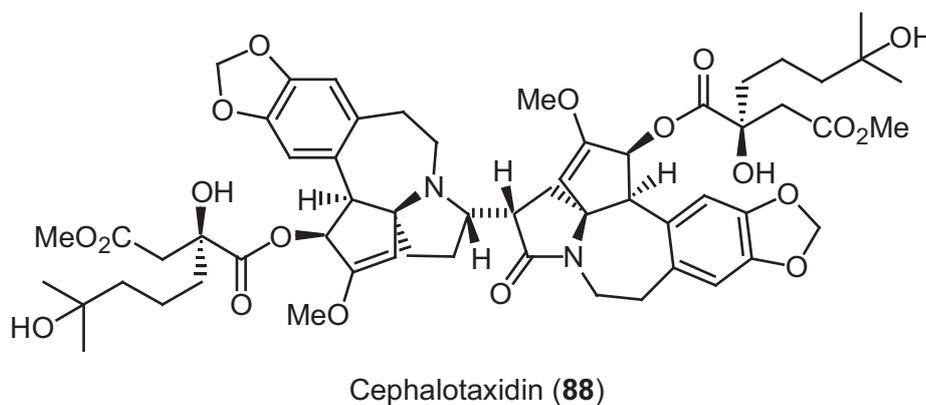
Abbildung 8: Cephalotaxin und Harringtonine.

Bereits 1972 wurde die antileukämische Aktivität der Ester des Cephalotaxins entdeckt. Als erster Vertreter dieser Gruppe wurde von *R. G. Powell* Harringtonin (**84**) isoliert.<sup>70</sup> Schon kurze Zeit später gelang die Isolierung und Strukturaufklärung weiterer C-3-Ester wie Homoharringtonin (**87**),<sup>71</sup> Isoharringtonin (**86**)<sup>72</sup> sowie Deoxyharringtonin (**85**). Die Reihe der Entdeckungen neuer Strukturderivate setzt sich bis heute fort,<sup>73</sup> wenn auch die beobachtete Variation gering ist. Eine Fülle von Publikationen spiegelt das große Interesse an Cephalotaxin und seinen Estern wider. Neben der interessanten pentazyklischen Struktur der Stammverbindung ist das besondere Augenmerk auf die biologische Aktivität gerichtet. Während Cephalotaxin (**83**) selbst nur eine geringe pharmakologische Wirkung besitzt, wurde bei dessen Estern eine zum Teil hohe Antitumoraktivität nachgewiesen. So zeigen zum Beispiel Harringtonin (**84**) und Homoharringtonin (**87**) eine höhere Aktivität gegen P-388 und L-1210 Leukämiezellen als die Antileukämiemedikamente Vincristin und Vinblastin.<sup>74</sup> Seit mehr als zwanzig Jahren werden Cephalotaxinester klinisch untersucht und die zur Zeit laufenden Phase II/III-Studien deuten darauf hin, dass Homoharringtonin (**87**) als ein potentiell Antileukämiemedikament betrachtet werden kann.<sup>75</sup> Bei Untersuchungen zur Wirkung von Harringtonin (**84**) wurde eine direkte Proportionalität zwischen der Cytotoxizität und der Hemmung der Proteinbiosynthese festgestellt.<sup>76</sup> Als Wirkmechanismus der Hemmung der DNS- und Proteinbiosynthese wird die Inhibierung der Kettenverlängerung durch Blockade der Peptidbindungsbildung und der Aminoacyl-tRNS-Bindung vermutet.<sup>77</sup> Es konnte weiter gezeigt werden, dass Homoharringtonin (**87**) eine 50%ige Wachstumshemmung bei Chloroquin-resistenten Erregern hervorruft.<sup>78</sup> Allerdings wurden bisher keine weiteren Untersuchungen zur Anwendung der Harringtonine gegen Malaria veröffentlicht.

## 5.2 Entdeckung des Cephalotaxidin

Der wohl spektakulärste Fund der letzten Jahre aus *Cephalotaxus harringtonia* var. *drupacea* gelang *I. Takano* 1996 mit der Isolierung des Cephalotaxidin (**88**, Abbildung 9).<sup>79</sup> Dimere Alkaloide sind außerhalb der Indol- und Benzylochinolinfamilie sehr selten und Cephalotaxidin ist das einzige bekannte Dimer der *Cephalotaxus*-Alkaloide. Die Struktur wurde über NMR- und Massenspektroskopie aufgeklärt. Die absolute Konfiguration der Stereozentren konnten mit der Circular-Dichroismus-Exciton-Chirality-Methode<sup>80</sup> bestimmt werden. Cephalotaxidin besitzt

eine einzigartige C–C-Brücke zwischen einer Homoharringtonin-Einheit und ihrem Oxo-Analogen. Cephalotaxidin zeigt ebenfalls eine Aktivität gegen P-388 Leukämie-Zellen mit einem  $IC_{50}$ -Wert von 1.8  $\mu\text{g/ml}$ . Bis heute konnte **88** nicht synthetisch dargestellt werden.

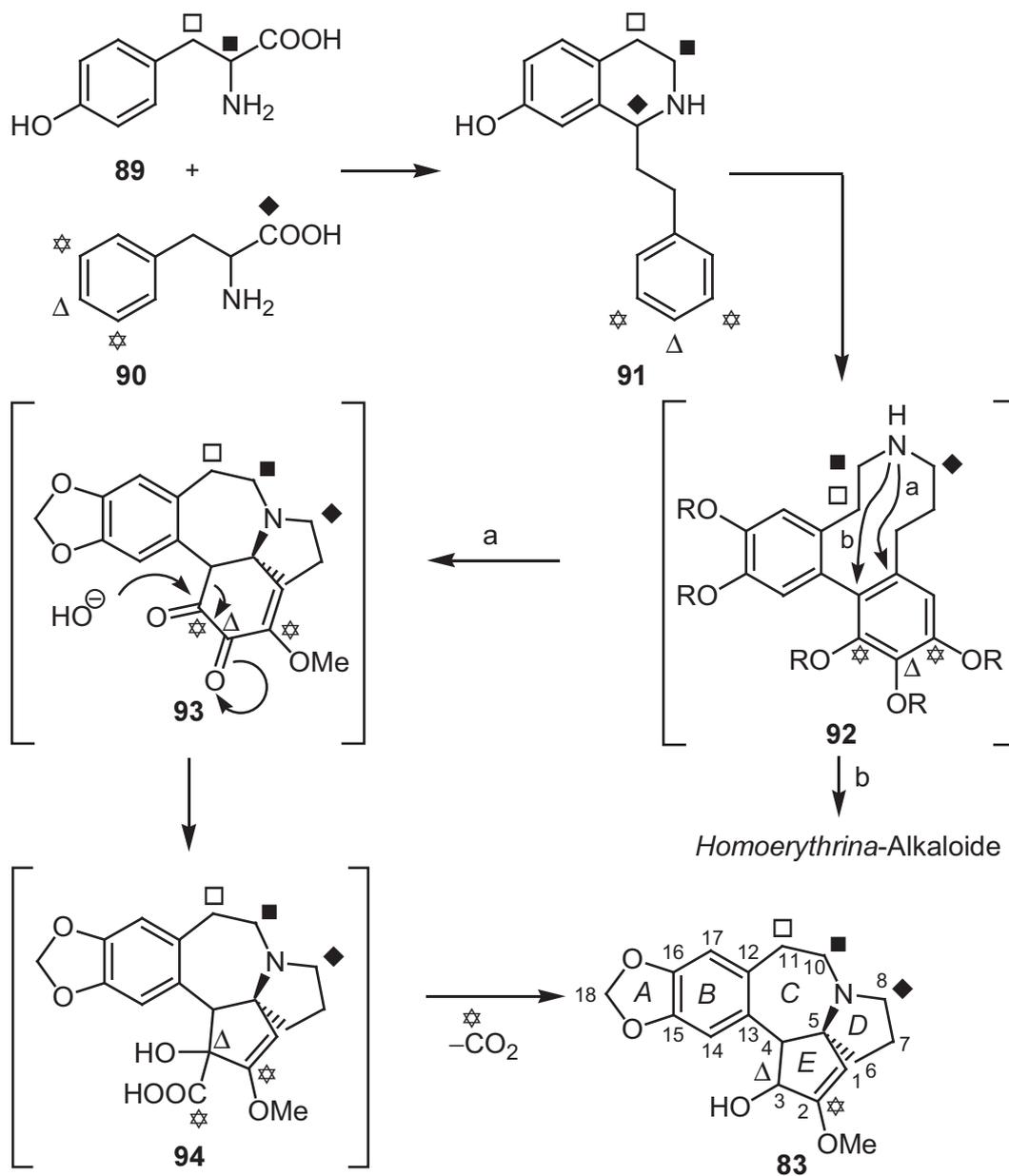


**Abbildung 9:** Cephalotaxidin.

### 5.3 Biosynthese von Cephalotaxin

*J. S. Fitzgerald*<sup>81</sup> formulierte die Biosynthese der *Homoerythrina*-Alkaloide analog zu dem von *D. H. R. Barton*<sup>82</sup> für die *Erythrina*-Alkaloide vorgeschlagenen Biosyntheseweg. Da in den Pflanzen der *Cephalotaxus*-Gattung auch *Homoerythrina*-Alkaloide nachgewiesen werden konnten, wurde angenommen, dass die Biosynthese des Cephalotaxins sehr ähnlich verläuft und sich lediglich in der Art des Ringschlusses zum Pentazyklus unterscheidet. Der diskutierte Biosyntheseweg für *Homoerythrina*-Alkaloide verläuft über eine Phenolkupplung des aus zwei Tyrosin- (**89**) oder Phenylalaninmolekülen (**90**) gebildeten 1-Phenethyltetrahydroisoquinolins (Schema 14).<sup>83</sup> Diese Hypothese wurde durch Verfütterungsexperimente mit radioaktiv markierten Vorstufen unterstützt. So fand *R. J. Parry* die  $^{14}\text{C}$ -markierte C-2- bzw. C-3-Position des Tyrosins an der C-10- bzw. C-11-Position des Cephalotaxins wieder. Weiterhin wurde mit C-1-markiertem Phenylalanin die Herkunft des C-8 in **83** ermittelt.<sup>84</sup> Diese Ergebnisse deuteten darauf hin, dass der *B*-Ring des Naturstoffes **83** aus Tyrosin (**89**) und der *E*-Ring aus Phenylalanin (**90**) gebildet werden. Der durch Verfütterung von  $[3\text{-}^3\text{H-}p\text{-}^{14}\text{C}]$ - und  $[3\text{-}^3\text{H-}m\text{-}^{14}\text{C}]$ -Phenylalanin nachgewiesene Verlust eines *meta*-Kohlenstoffatoms wurde durch eine Benzilsäure-Umlagerung von **93** zu **94** mit nachfolgender Decarboxylierung erklärt. Untersuchungen mit markiertem

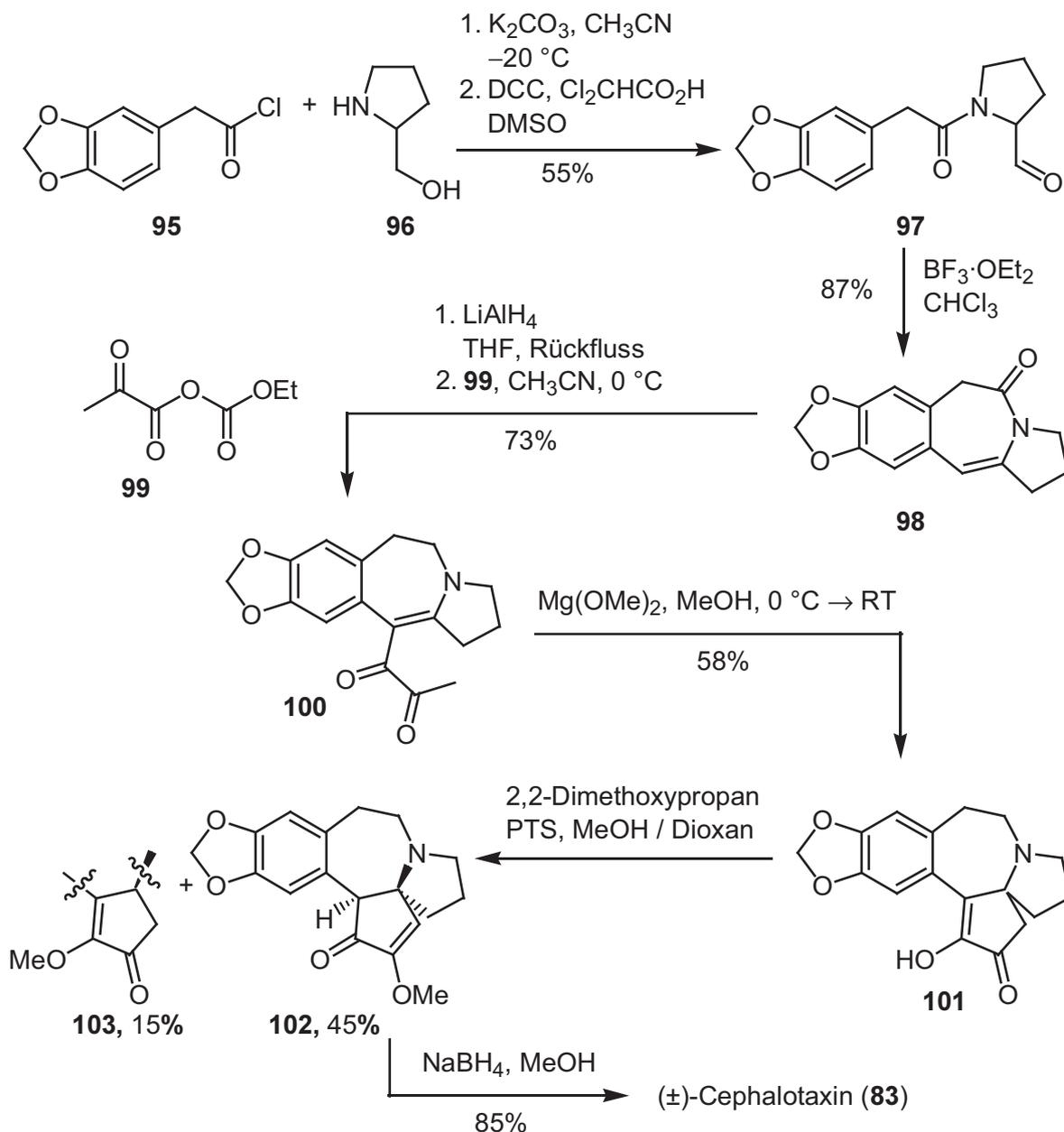
Cephalotaxin zeigte, dass Cephalotaxin und die 3-Ketoverbindung Cephalotaxinon in der Pflanze ineinander überführt werden. Die Demethylierung dieser beiden Verbindungen stellte sich jedoch als irreversibler kataboler Prozess heraus, woraus man auf die Anwesenheit der Methoxygruppe am C-2 des Cephalotaxins (**83**) während der Umlagerung schloss.



**Schema 14:** Biosynthese von Cephalotaxin

## 5.4 Ausgewählte Synthesen von Cephalotaxin

Cephalotaxin hat schon kurz nach seiner Entdeckung großes Interesse bei Syntheschemikern geweckt. Betrachtet man die einzigartige pentazyklische Struktur und die vielversprechende biologische Aktivität seiner Ester, ist die Fülle der Syntheseansätze verständlich. Seit *S. M. Weinreb* 1972 die erste Totalsynthese beschrieb,<sup>85</sup> sind bis heute eine Vielzahl an Publikationen auf diesem Gebiet erschienen.<sup>86,87</sup> Trotz der zahlreichen synthetischen Ansätze gehört die Totalsynthese von *S. M. Weinreb* zu den effizientesten (Schema 15).



**Schema 15:** Die erste Cephalotaxin-Totalsynthese von *S. M. Weinreb*.

Hierbei wurde zunächst das Prolinol **96** mit dem Säurechlorid **95** verknüpft, und nach *Moffat*-Oxidation zum Aldehyd **97** erfolgte der säurekatalysierte Ringschluss des C-Rings zu **98**. In der zuerst publizierten Synthese wurde der C<sub>3</sub>-Baustein zum Aufbau des E-Ringes über eine Acylierung des zuvor reduzierten Enamins mit 2-Acetoxypropionylchlorid und anschließender Verseifung und Oxidation mit Bleidioxid eingeführt. Bei der Suche nach Alternativen zu der in nur mäßigen Ausbeuten verlaufenden Oxidation fand man, dass die Diketoverbindung **100** auch direkt durch Umsetzung mit dem gemischten Anhydrid **99** erhalten werden kann.<sup>88</sup> Eine unter den von *H. Muxfeld* gefundenen Bedingungen (Magnesiummethanolat / Methanol) durchgeführte intramolekulare *Michael*-Addition lieferte das Cephalotaxinon **101**. Während die darauffolgende Bildung des Enolethers nur mit einer Regioselektivität von 3 : 1 zugunsten des gewünschten Regioisomers verlief, war die Reduktion von **102** vollständig diastereoselektiv.

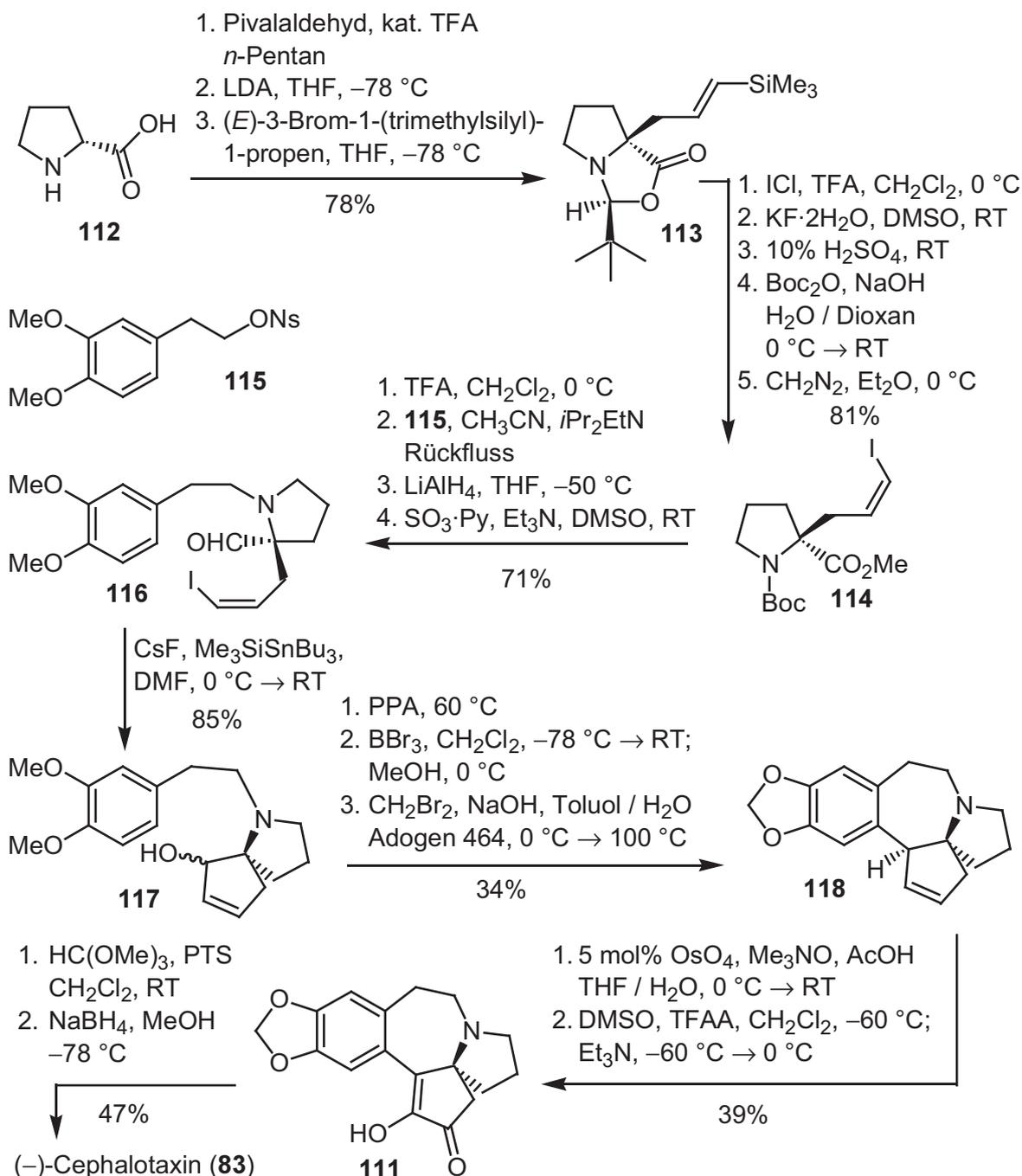
Nach Veröffentlichung der Synthese konnten Mitarbeiter der *Merck, Sharp & Dohme Laboratories* zwei Reaktionsschritte deutlich verbessern.<sup>89</sup> So gelang es, die Ausbeute der *Michael*-Addition von **88** zu **89** auf 87% zu steigern und eine vollständige Regiokontrolle sowie eine verbesserte Ausbeute von 99% bei der Enoletherbildung mit 2,2-Dimethoxypropan zu **90** durch Weglassen von Methanol zu erreichen.

Den Arbeiten von *S. M. Weinreb* folgte kurze Zeit später eine Synthese von *M. F. Semmelhack*, bei der ebenfalls der C-Ring aus einem heterozyklischen Edukt stammt. Im Gegensatz zu dem Ansatz von *S. M. Weinreb* wurde hier jedoch erst der D-Ring und zuletzt der siebengliedrige Ring *B* geschlossen.<sup>90</sup>

Hervorzuheben ist weiterhin die 1988 veröffentlichte Totalsynthese von *M. E. Kuehne*, da sie auch für spätere enantioselektive Arbeiten wichtige Zwischenstufen lieferte (Schema 16).<sup>91</sup> Zunächst wurde durch Kondensation des (2-Benzo[1,3]dioxol-5-yl)-ethylamins (**104**) mit dem Cyclopentanon **105** zum Imin **106** und nachfolgender Zyklisierung das Enlactam **107** erhalten, allerdings als Gemisch mit seinem Doppelbindungsisomer. Das Spiroketoamid **108** konnte durch oxidative Umlagerung mit Bleitetraacetat synthetisiert werden. Anschließend wurde es nach Silylenoletherbildung durch eine *Saegusa*-Oxidation mit Palladiumacetat und *para*-Benzochinon in ein Enon überführt. Die Reduktion zum Allylalkohol **109** verlief nach der *Meerwein-Ponndorf*-Methode mit Aluminiumisopropoxid in quantitativer Ausbeute. Auch eine direkte Oxidation des Spiroketoamids **108** zum Enon war mit Bis(benzonitril)-palladiumdichlorid möglich, allerdings in schlechterer Gesamtausbeute von 68% gegenüber 92% bei der mehrstufigen Sequenz. Der C-Ringschluss zum pentazyklischen Lactam **110** gelang in einer *Friedel-Crafts*-Alkylierung mit Zinntetrachlorid in quantitativer Ausbeute. Die anschließende Funktionalisierung des D-Ringes zum

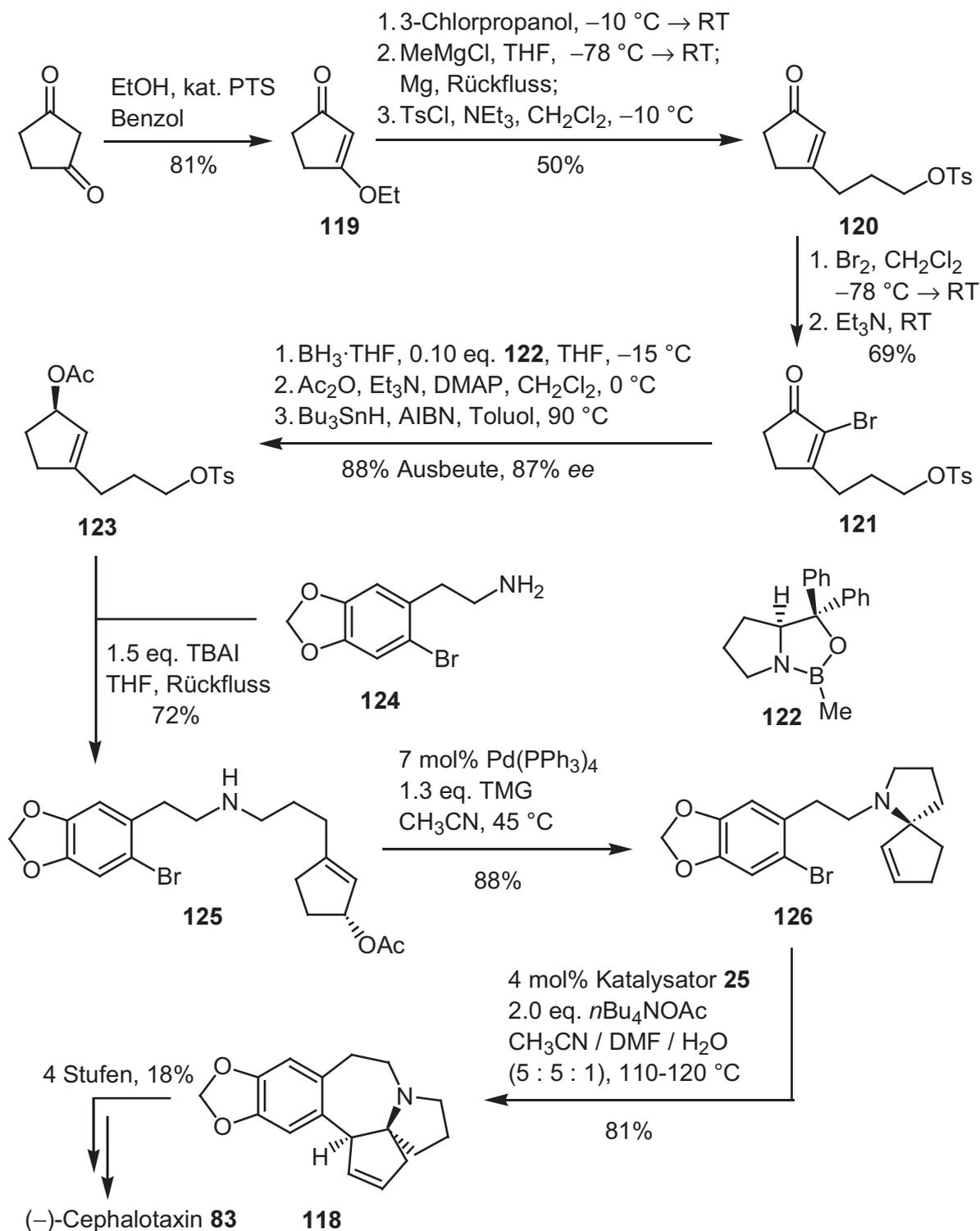


Die Vielfalt der seit 1972 veröffentlichten interessanten Syntheseansätze<sup>86,87</sup> bekam mit den ersten enantioselektiven Synthesen eine neue Dimension. Nachdem es *S. Zhong* 1994 gelungen war, mit Hilfe einer Racematspaltung unter Verwendung von L-Weinsäure enantiomerenreines (–)-Cephalotaxin zu erhalten,<sup>92</sup> war *M. Mori* 1995 der erste, der eine enantioselektive Totalsynthese beschrieb (Schema 17).<sup>93</sup> Den Ausgangspunkt der Synthese bildete D-Prolin (**112**), das sowohl als Lieferant der chiralen Information als auch als *D*-Ring-Baustein diente. Analog zu einer von *D. Seebach* beschriebenen Umsetzung mit Pivalaldehyd gefolgt von einer Alkylierung erhielt man das bizyklische Lacton **113**.<sup>94</sup> Überführung des (*E*)-Vinylsilans in das (*Z*)-Vinyljodid, Acetalspaltung, Boc-Schützung des Amins und Veresterung der gebildeten Säure lieferte den Methylester **114**. Das anschließend entschützte Amin wurde mit dem Nosylat **115** gekuppelt und mit einer Reduktions-Oxidations-Sequenz zum Aldehyd **116** umgesetzt. Nach einem von *Mori* entwickelten Verfahren wurde mit einem Zinnreagenz aus dem Iodid ein Vinylanion generiert, das die Carbonylgruppe unter Ausbildung des Spirozyklus **117** angriff. In Analogie zu der von *M. E. Kuehne* beschriebenen Synthese fand die Zyklisierung des *C*-Ringes über eine *Friedel-Crafts*-Alkylierung statt.<sup>91</sup> Allerdings gelang diese nur mit dem elektronenreicheren Dimethoxyaromaten, so dass eine Spaltung der Methylether und Einführung der Methylendioxy-Gruppe nötig war, die nur in mäßiger Ausbeute verlief. Die *E*-Ring-Funktionalisierung in **118** erfolgte durch Bishydroxylierung der Doppelbindung und *Swern*-Oxidation zum Diketon **111**. Nachdem anfängliche Versuche, den Enolether zu bilden, zur Racemisierung führten, gelang mit Hilfe von Orthoameisensäuretrimethylester dessen Darstellung. Nach quantitativer Reduktion konnte (–)-Cephalotaxin ausgehend von D-Prolin (**112**) in einer 19-stufigen Synthese mit einer Gesamtausbeute von 2 % erhalten werden.



**Schema 17:** Enantioselective Cephalotaxinsynthese von *M. Mori*.

*L. F. Tietze* veröffentlichte 1999 den bisher effizientesten Zugang zu enantiomerenreinem Cephalotaxin.<sup>87b</sup> Die von *Tietze et al.* bereits in einer racemischen Synthese<sup>87a</sup> angewandte Strategie beinhaltet zwei Palladium-katalysierte Zyklisierungen, eine *Tsuji-Trost*- und eine *Heck*-Reaktion. Die Einführung des stereogenen Zentrums des chiralen Schlüsselbausteins erfolgte mittels enantioselectiver Reduktion (Schema 18).

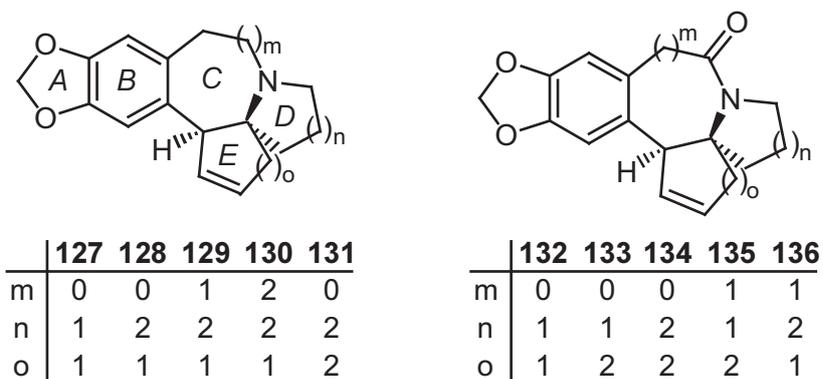


**Schema 18:** Synthese des (-)-Cephalotaxin nach *L. F. Tietze*.

Die Synthese beginnt mit einer *Grignard*-Reaktion des aus 1,3-Cyclopentadion gebildeten vinylogenen Esters **119**. Im Anschluss an die Tosylierung des gebildeten Alkohols wurde durch eine Bromierungs-Elimierungs-Sequenz ein Bromatom eingeführt. Dieser "Dummy"-Substituent erhöht den sterischen Anspruch in der 2-Position und somit die Selektivität der folgenden enantioselektiven Reduktion. Die

von *E. J. Corey* beschriebenen Reduktionsmethode<sup>95</sup> transformierte das Enon **121** unter katalytischem Einsatz des Oxazaborolidins **122** in den angestrebten Allylalkohol, der nach Acetylierung und radikalischer Debromierung in das chirale Allylacetat **123** mit einem Enantiomerenüberschuss von 87% überführt werden konnte. Das durch Kupplung mit dem Bromaromaten **124** erhaltene sekundäre Amin **125** wurde in einer allylischen Aminierung zum Spirozyklus **126** umgesetzt. Die anschließende *Heck*-Reaktion mit dem von *W. A. Herrmann* und *M. Beller* entwickelten Katalysator **25**<sup>23</sup> ermöglichte den Zugang zu dem Pentazyklus **118**, der durch vier von *M. Mori* beschriebenen Schritte in (–)-Cephalotaxin überführt werden kann.<sup>93</sup> So gelang *L. F. Tietze* die Synthese des Cephalotaxin-Vorläufers **118** über eine elfstufige Sequenz in einer Gesamtausbeute von 13% mit einem Enantiomerenüberschuss von 87%.

Die von *L. F. Tietze* entwickelte Methode ermöglicht aufgrund ihres hohen Maßes an Konvergenz und der leichten Zugänglichkeit der verschiedenen Bausteine auch die einfache Synthese verschiedener Analoga. So konnten unter Verwendung des Cyclohexandions die Ringgröße des *E*-Rings, durch den Einsatz verschiedener  $\omega$ -Chloralkohole die Ringgröße des *D*-Rings und durch Bromaromaten mit unterschiedlicher Kettenlänge die des *C*-Rings variiert werden (Abbildung 10).<sup>87</sup> Mit einer ähnlichen Synthesestrategie konnten auch die Oxo-Cephalotaxin-Analoga mit einer Amid-Struktur im *C*-Ring synthetisiert werden.<sup>96</sup>

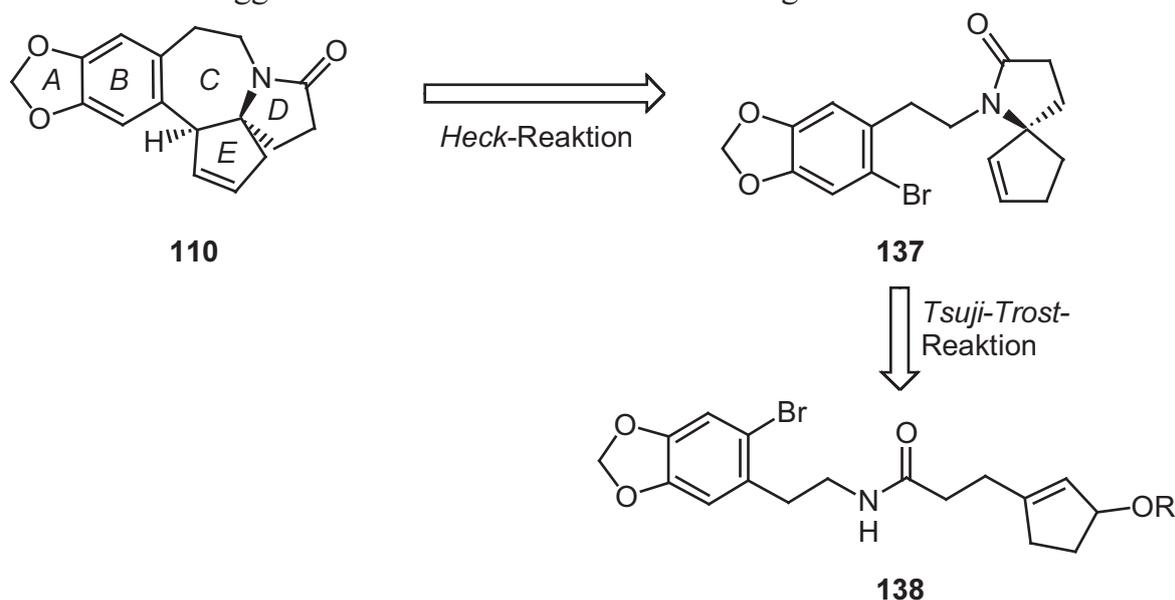


**Abbildung 10:** Strukturanaloga des Cephalotaxin-Vorläufers von *L. F. Tietze*.

## 6 Aufgabenstellung

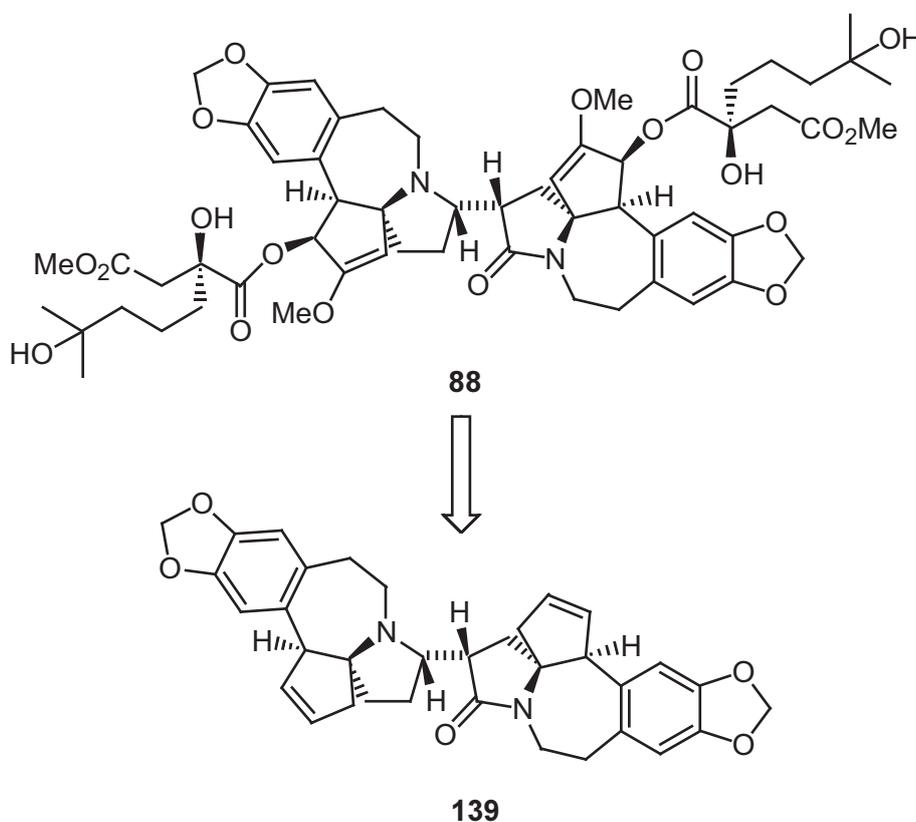
Die interessante pentazyklische Struktur und die große biologische Wirkung ihrer Ester machten die *Cephalotaxus*-Alkaloide seit langem zu beliebten Zielen synthetischer Untersuchungen. Die pharmakologische Anwendung der Cephalotaxin-Ester, der Harringtonine, ist bisher bis zu Phase III-Studien in der Behandlung von Leukämien vorangeschritten. Die effiziente Synthese verschiedener Analoga der Cephalotaxine ist daher ein wertvoller Beitrag zur Entdeckung pharmakologisch interessanter Substanzen, die in ihren pharmakokinetischen Eigenschaften die Naturstoffe oft übertreffen können.

Unter der Leitung von *L. F. Tietze* wurde bereits ein effizienter Zugang zu Cephalotaxin und verschiedener Analoga mit unterschiedlichen Ringgrößen entwickelt.<sup>87</sup> Die Synthese beruhte dabei auf zwei Palladium-katalysierten Reaktionen, einer Spirozyklisierung mittels *Tsuji-Trost*-Reaktion gefolgt von einer intramolekularen *Heck*-Reaktion. Ziel der vorliegenden Dissertation war es nun, Cephalotaxin-Analogon **110** mit Lactamstruktur im *D*-Ring darzustellen (Schema 19). Dies sollte ebenfalls über eine Palladium-katalysierte Reaktion eines allylischen Substrates **138** zum Spirozyklus **137** erfolgen. Anschließend musste der *C*-Ring des Cephalotaxin-Gerüsts mittels *Heck*-Reaktion geschlossen werden. Das avisierte Oxo-Cephalotaxin-Analogon **110** ist eine bekannte Zwischenstufe der Cephalotaxin-Synthese von *M. E. Kuehne* und stellt somit eine formale Totalsynthese dar. Die Synthesestrategie würde zudem den Zugang zu einer neuen Klasse von Oxo-Cephalotaxin-Analoga verschiedener Ringgrößen mit Lactam-Struktur im *D*-Ring erlauben.



**Schema 19:** Retrosynthese des 6-Oxo-Cephalotaxin-Analogons **110**.

Eine Carbonylfunktionalität im *D*-Ring findet man außerdem in der einen Hälfte des dimeren Cephalotaxidin **88**. Cephalotaxidin **88** verkörpert den wohl spektakulärsten Fund der letzten Jahre in der *Cephalotaxus*-Familie (Schema 20). Die decazyklische Struktur und die Komplexität der Verbindung ließen bisher noch keine Totalsynthese zu. Es war daher auch Aufgabe der vorliegenden Arbeit, erste Schritte auf dem Weg zur synthetischen Darstellung des Cephalotaxidin mit den von *L. F. Tietze* etablierten Methoden zu gehen. Dabei wurde das hochfunktionalisierte Cephalotaxidin **88** zunächst auf die Synthese des decazyklischen Grundgerüsts **139** reduziert, welches anschließend analog der Cephalotaxin-Synthese funktionalisiert werden könnte. (Die verschiedenen Syntheseplanungen sind im Kapitel 9 zu finden.)



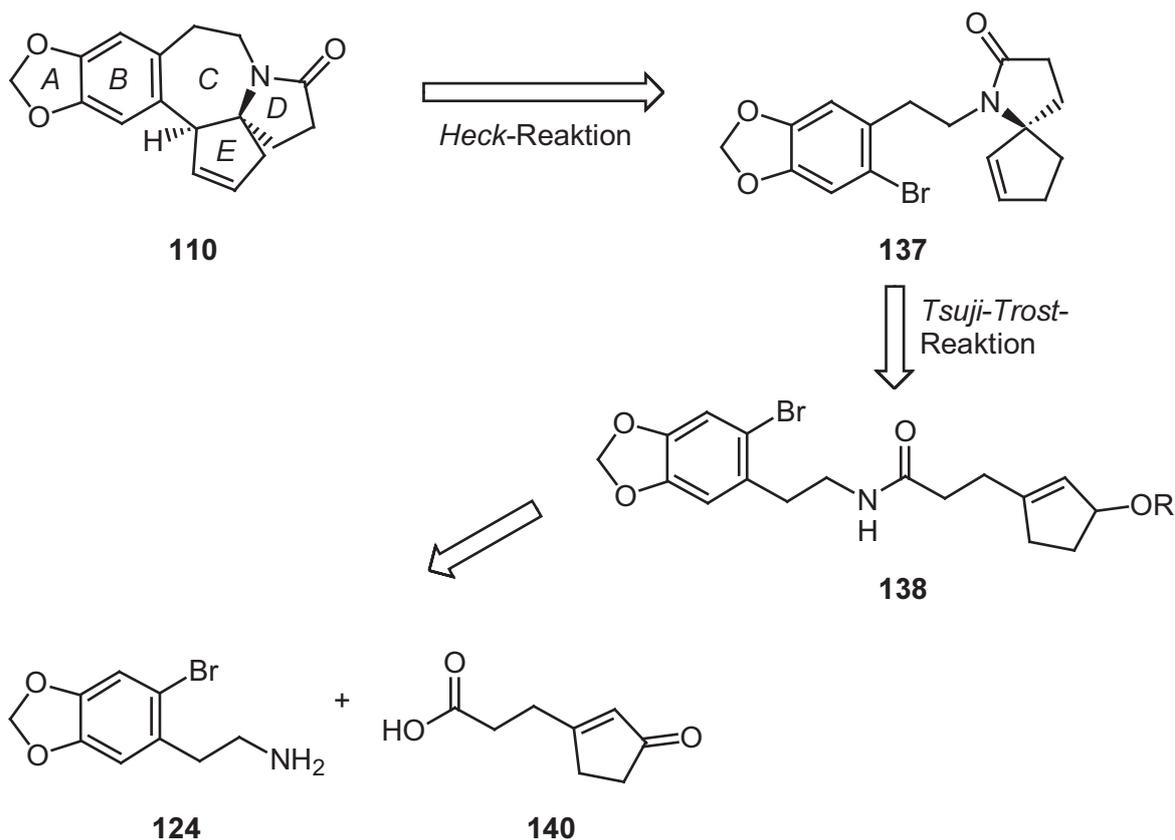
**Schema 20:** Cephalotaxidin und das decazyklische Grundgerüst **139**.

Zusammenfassend waren die Aufgaben der vorliegenden Dissertation:

- Synthese von Oxo-Cephalotaxin-Analoga mit *D*-Ring-Lactam-Struktur
- Entwicklung neuer flexibler Methoden zur effizienten Synthese der Cephalotaxin-Systeme
- Erste Untersuchungen zur Totalsynthese des Cephalotaxidin

## 7 Synthese von Cephalotaxin und 6-Oxo-Cephalotaxin mittels zweifacher Palladiumkatalyse

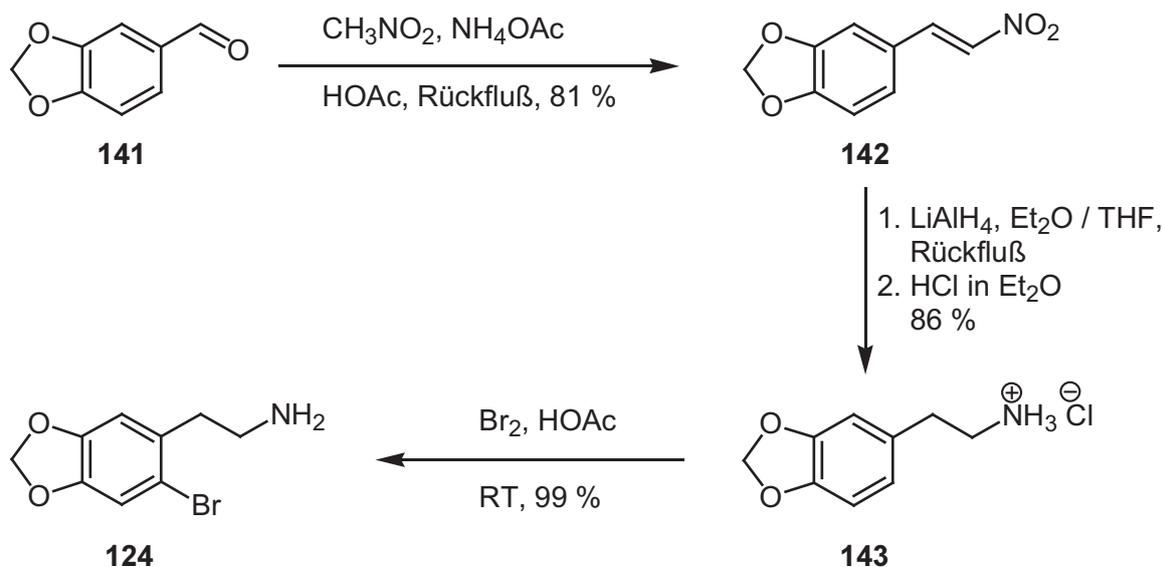
Cephalotaxin und Analoga mit unterschiedlichen Ringgrößen wurden bereits erfolgreich unter der Leitung von *L. F. Tietze* über zwei Palladium-katalysierte Reaktionen synthetisiert (siehe Abschnitt 5.4).<sup>87</sup> Über eine modifizierte Synthesestrategie waren auch Oxo-Cephalotaxin-Analoga mit einer Carbonylfunktion im *C*-Ring zugänglich.<sup>96</sup> Es war nun Teil dieser Arbeit, einen einfachen Zugang zu Analoga mit einer Lactam Struktur im *D*-Ring zu finden, der auch im Hinblick auf die Variabilität der verschiedenen Ringgrößen flexibel ist. Dabei orientierte sich die Synthesepipeline wieder an der Strategie der Zyklisierung über eine intramolekulare *Tsuji-Trost*-Reaktion gefolgt von einer *Heck*-Arylierung (Schema 21). Der Vorläufer für die Palladium-katalysierten Reaktionen, das Amid **138**, sollte durch eine Amidkupplung aus dem bekannten primären Amin **124** und der Oxocyclopentenylpropionsäure **140** zugänglich sein. Eine Palladium-katalysierte allylische Substitution wurde eingeplant, um den Spirozyklus **137** zu erhalten. Die intramolekulare *Heck*-Reaktion könnte schließlich den *C*-Ring und damit das pentazyklische Grundgerüst **110** des Cephalotaxins komplettieren. *M. E. Kuehne* konnte bereits die Verbindung **110** in Cephalotaxin und 6-Oxo-Cephalotaxin überführen (siehe Kapitel 5.4).<sup>91</sup> Daher wäre die geplante Synthesestrategie zum einen hocheffizient und zudem durch einfache Kettenvariation in den Ausgangsverbindungen offen für eine Vielzahl unterschiedlicher Ringgrößen.



**Schema 21:** Retrosynthese des *D*-Ring Oxo-Cephalotaxin-Analogen **110**.

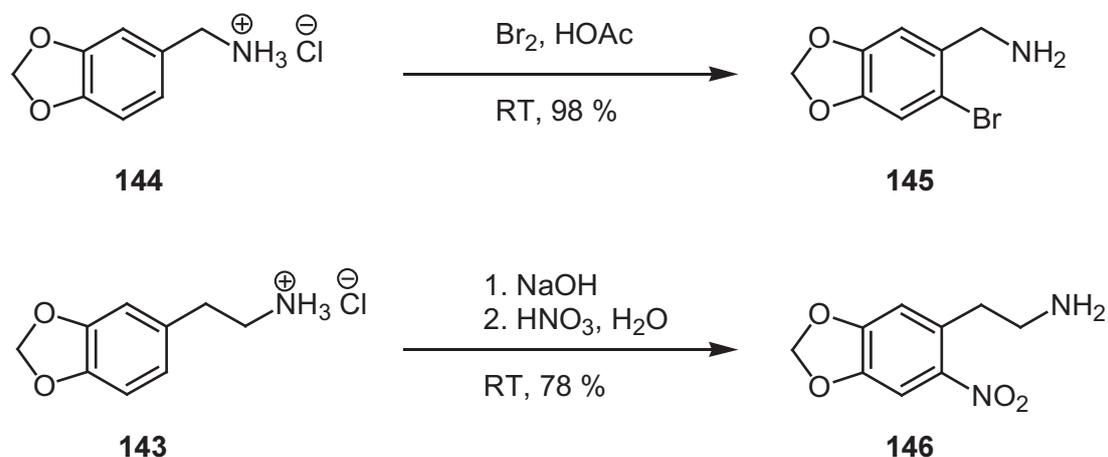
## 7.1 Ausgangsverbindungen der Synthesen

Die Ausgangsverbindungen der Synthese waren das Amin **124**, das bereits die benötigte Dioxoleinheit des *A*- und *B*-Rings beinhaltet, sowie die Oxocyclopentenylpropionsäure **140**. Das primäre Amin **124** konnte in literaturbekannten Schritten aus käuflichem Piperonal (**141**) dargestellt werden (Schema 22). Dazu wurde **141** mit Nitromethan in einer *Henry*-Reaktion in das Nitrostyrol **142** überführt.<sup>97</sup> Anschließend konnte das Homopiperonylamin-hydrochlorid **143** durch Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid in guter Ausbeute erhalten werden.<sup>98</sup> Nach *L. Castedo* und *D. Domínguez* wurde das als Hydrochlorid geschützte Amin mit Brom in Eisessig in das Arylbromid **124** überführt,<sup>99</sup> welches ohne zusätzliche Reinigung weiter umgesetzt werden konnte.



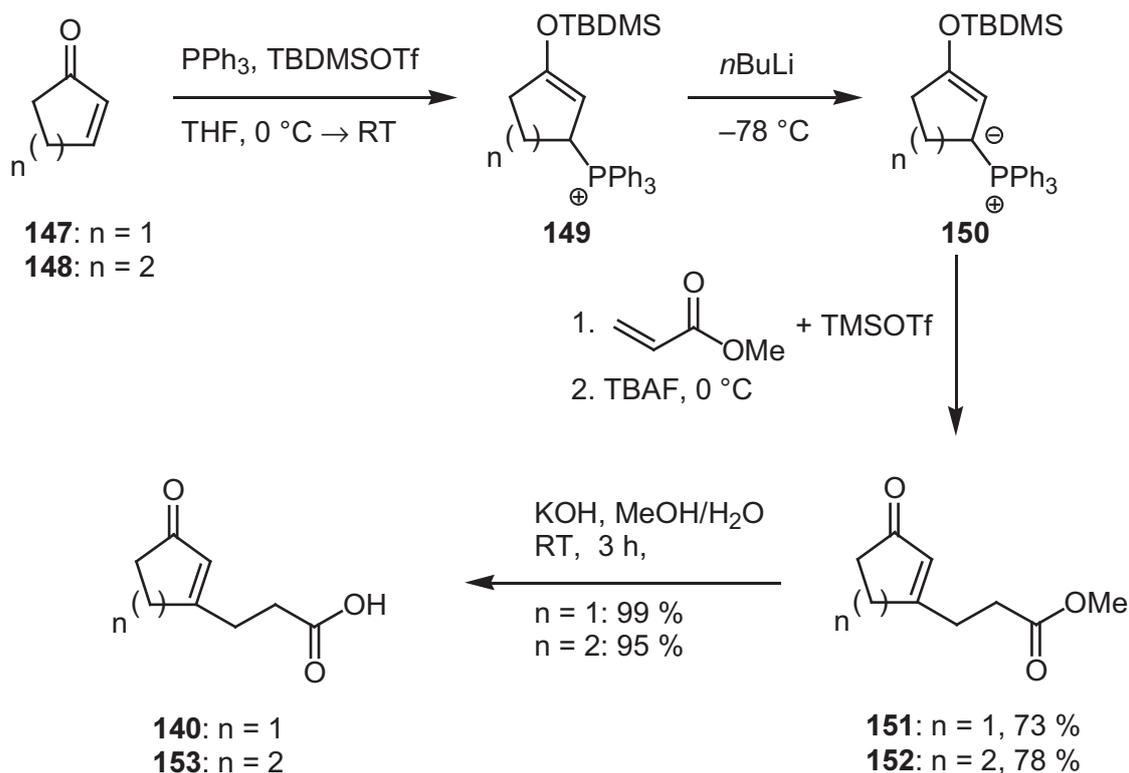
**Schema 22:** Darstellung des primären Amins **124**.

Zum Aufbau von Cephalotaxin-Analoga wurden zusätzlich weitere primäre Amine **145** und **146** synthetisiert. Das Benzylamin **145** konnte ebenfalls mit Brom in Eisessig aus dem entsprechenden Hydrochlorid **144** in sehr guter Ausbeute dargestellt werden (Schema 23). Wie bei dem vorgestellten Ethylamin war auch hier keine weitere Reinigung nötig, so dass **145** in Folgereaktionen direkt eingesetzt wurde. Da Arylbromide mit metallorganischen Reagenzien sowie mit Übergangsmetall-Katalysatoren reagieren und so möglicherweise Nebenreaktionen verursachen können, wurde außerdem die weniger reaktive Nitroverbindung **146** synthetisiert (Schema 23). Die selektive Nitrierung bereitete allerdings zunächst Schwierigkeiten und erst die Überführung des Hydrochlorides **143** in das Nitrat-Salz, gefolgt von Nitrierung durch Salpetersäure brachte den gewünschten Erfolg.



**Schema 23:** Synthese weiterer primärer Amine.

Der wohl eleganteste Zugang zu Propionsäureestern, die ebenfalls ein *Michael*-System enthalten, wurde von *S. Kim* veröffentlicht.<sup>100</sup> Die Synthese verläuft über eine Phosphasilylierung, wobei die genauen Synthesebedingungen im Rahmen dieser Arbeit noch optimiert werden konnten (Schema 24). Durch TBDMSOTf vermittelte *Michael*-Addition von Triphenylphosphan an Cyclopentenon (**147**) entstand das Phosphoniumsalz **149**, das bei  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  mit *n*-Butyllithium deprotoniert werden konnte. Das Ylid **150** reagierte mit einem Präkomplex aus Acrylsäuremethylester und TMSOTf in einer weiteren *Michael*-Addition. Durch die Zugabe von TBAF wurden die Silylgruppen abgespalten, wobei das Triphenylphosphan eliminiert, und das  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Keton zurückgebildet wurde. Mit dieser Synthesesequenz war so der Oxocyclopentenylpropionsäuremethylester **151** in guter Ausbeute zugänglich. Die Verseifung des Methylesters zur Carbonsäure erfolgte unter Standardbedingungen: Kaliumhydroxid in einer Methanol-Wasserlösung lieferte nach 3 Stunden bei Raumtemperatur die gewünschte Carbonsäure **140** in nahezu quantitativer Ausbeute.



**Schema 24:** Synthese der Oxo-Cyclopentenylpropionsäure **140** und des 6-Ring-Analogons **153**.

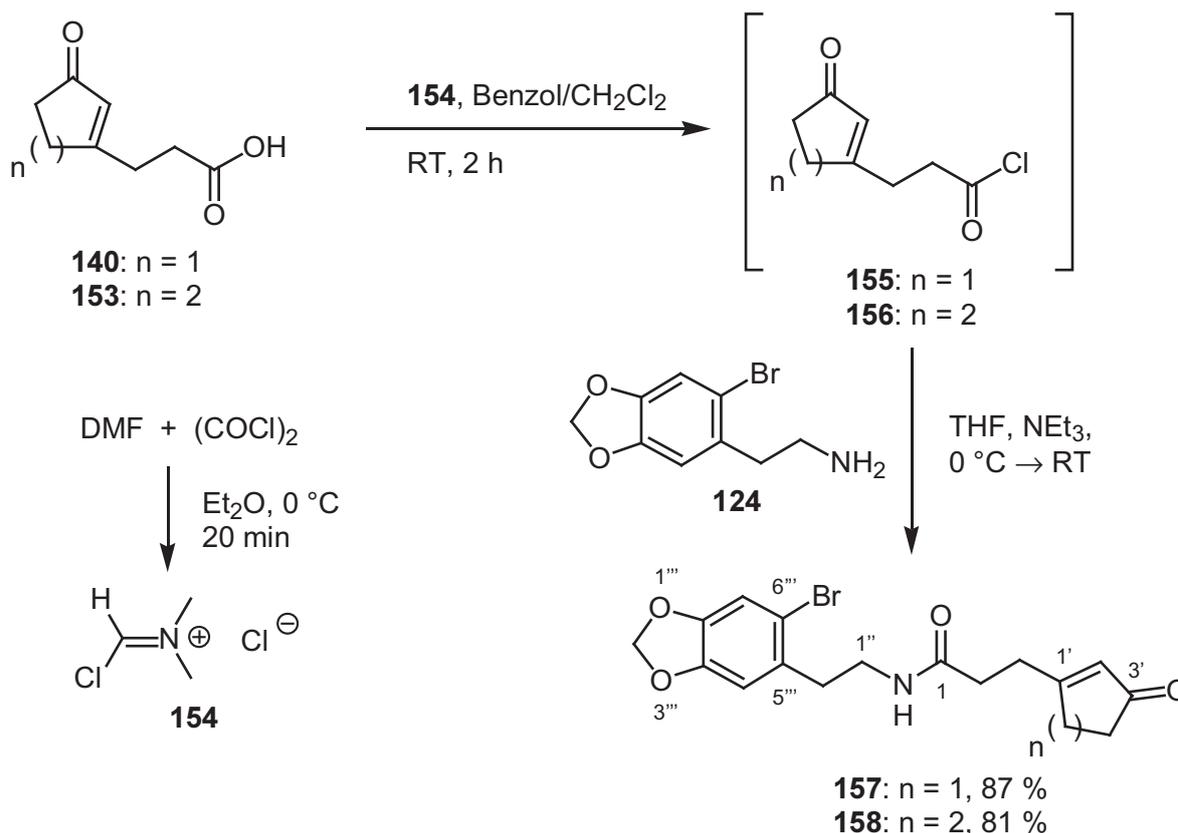
Im Hinblick auf die Synthese von Oxo-Cephalotaxin-Analoga mit unterschiedlichen Ringgrößen wurde ebenfalls Cyclohexenon **148** nach dieser Vorschrift umgesetzt. Die Oxo-Cyclohexenylpropionsäure **153** war problemlos in sehr guten Ausbeuten

darstellbar. Diese Tatsache und die literaturbekannte Zugänglichkeit von Homologen des primärenamins demonstrieren die Flexibilität des Syntheseansatzes.

## 7.2 Synthese des offenkettigen Amids

Mit den beiden Kupplungspartnern **124** und **140** wurden nun Versuche zur Knüpfung der Amidbindung unternommen. Dabei stellte sich die Carbonsäure als instabil heraus. Obwohl **140** eine kristalline und bei  $-20\text{ °C}$  eine lange Zeit lagerbare Verbindung ist, zersetzte sie sich selbst unter milden Aktivierungsbedingungen schnell. Auch milde, aus der Peptidsynthese bekannte Kupplungsreagenzien wie EDC und HOBt führten nicht zum gewünschten Produkt.

Schließlich war die Aktivierung als Säurechlorid erfolgreich. Dazu musste allerdings das reaktive nach *Vilsmeier* benannte Salz **154** isoliert werden. **154** wird üblicherweise als Zwischenstufe bei katalytischer Zugabe von DMF zu einer Säurechloridsynthese mittels Thionyl-, Oxalyl-, oder Phosphorylchlorid postuliert. Dieses Salz kann als weißer Feststoff rein isoliert werden, indem man Oxalylchlorid zu DMF in Ether unter Eiskühlung tropft (Schema 25). Durch Verwendung dieses sehr reaktiven *Vilsmeier*-Salzes **154** gelang die Transformation der Carbonsäure **140** in ihr Säurechlorid **155** unter milden Bedingungen. Letzteres reagierte mit dem primären Amin **124** zu dem gewünschten Amid **157** in einer sehr guten Gesamtausbeute von 87 %. Die analoge Amidkupplung mit der Oxo-Cyclohexenyl-Verbindung **153** führte mit ähnlichem Erfolg zum Amid **158**, welches Vorläufer eines Cephalotaxin-Analogon mit einem sechsgliedrigen *D*-Ring sein könnte.



**Schema 25:** Amidkupplung mit Hilfe eines *Vilsmeier*-Salzes.

### 7.2.1 Diskussion ausgewählter spektroskopischer Daten

Im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrums des Amids **157** findet man für die 1''-CH<sub>2</sub>-Gruppe ein Triplett vom Dublett bei  $\delta = 3.48$  mit  $J = 6.8$  und  $6.5$  Hz. Die 2''-CH<sub>2</sub>-Gruppe resoniert als Triplett bei  $\delta = 2.87$  mit  $J = 6.8$  Hz; die weiteren Signale im Hochfeldbereich lassen sich nicht eindeutig zuordnen. Das Proton am Amid-Stickstoff resoniert als breites Triplett bei  $\delta = 5.7$  mit  $J = 6.5$  Hz. Das Signal für 2'-H erscheint im Spektrum bei  $\delta = 5.89$  als Singulett. Weitere abgegrenzte Signale sind das Singulett bei  $\delta = 5.96$  für die Methylenedioxy-Gruppe, sowie Singuletts bei  $\delta = 6.69$  für das 4'''-Proton und bei  $\delta = 6.98$  für das 7'''-H.

Im  $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum resoniert das Kohlenstoffatom C-1'' bei  $\delta = 39.64$  stärker tiefelfverschoben als die übrigen fünf CH<sub>2</sub>-Gruppen-Signale, die nicht zugeordnet werden können. Mit einer charakteristischen Verschiebung von  $\delta = 101.8$  ist das Signal des Methylenedioxy-C-2''' zu finden, während erst APT Spektren die Zuordnung der Resonanzen im aromatischen und olefinischen Bereich des Spektrums ermöglichen. So resonieren die Kohlenstoffatome der Doppelbindung im Cyclopentenon-Ring bei  $\delta = 129.1$  für C-2' und das quartäre C-1' stark

tieffeldverschoben bei 181.3. Die Signale der Carbonylgruppen sind bei 171.0 ppm (Amid) und 209.7 ppm zu finden.

Im IR-Spektrum findet man die beiden Carbonylgruppen C=O-Streckschwingungen bei  $\tilde{\nu} = 1704$  und  $1632$  (Amid)  $\text{cm}^{-1}$ . Das Massenspektrum zeigt den Molekülionenpeak in der für Brom üblichen 1:1 Isotopenverteilung sowie das Produkt der Bromabspaltung.

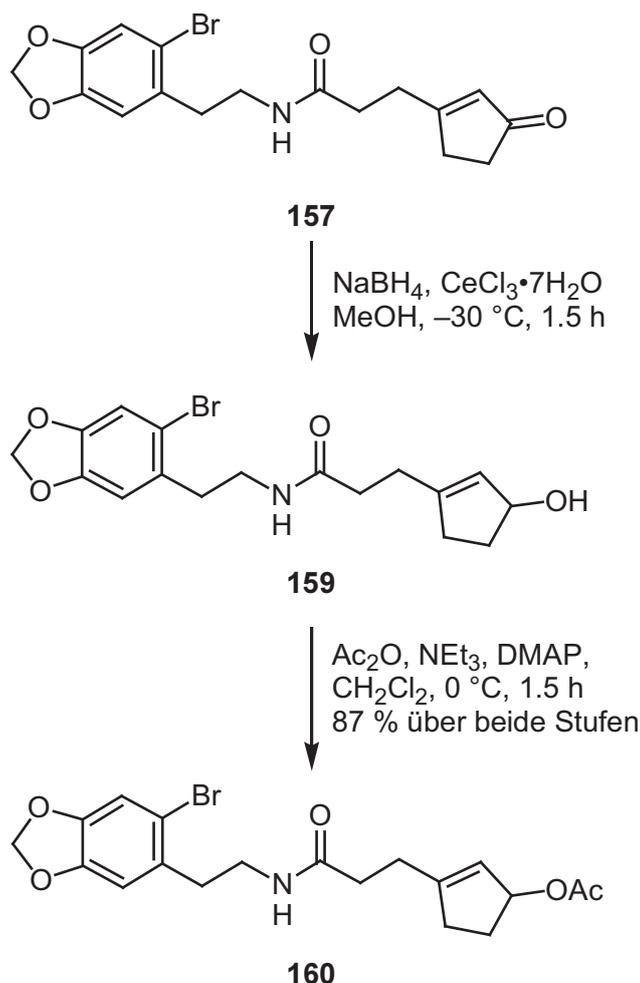
Die Spektren des 6-Ring-Amids **158** zeigen ebenfalls die entsprechenden analogen Signale.

### 7.3 Der Palladium-katalysierte Weg zu spirozyklischen Lactamen

Die Planung dieser Arbeit sah vor, das spirozyklische System **137** über eine Palladium-katalysierte Substitution eines allylischen Systems aufzubauen. Als Abgangsgruppe kamen dabei Allylacetate und Carbonate in Frage. Zunächst sollte die Zyklisierung mit den stabileren Allylacetaten durchgeführt werden, da diese auch in früheren Arbeiten des Arbeitskreises *Tietze* erfolgreich eingesetzt worden waren.

#### 7.3.1 Allylacetat als Edukt in der *Tsuji-Trost*-Reaktion

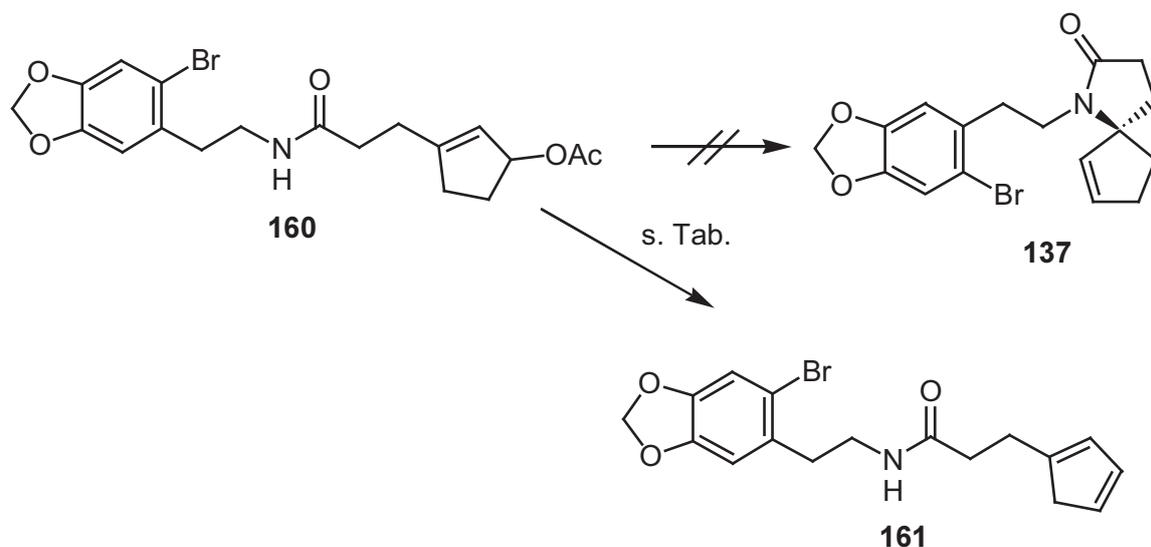
Zunächst galt es, die  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Ketofunktion in **157** selektiv in 1,2-Position zu reduzieren. Dazu bot sich die Reduktion unter *Luche*-Bedingungen an.<sup>101</sup> Cer(III)chlorid komplexiert die Ketofunktion bei tiefen Temperaturen irreversibel und dirigiert das Reduktionsmittel Natriumborhydrid zu einem selektiven 1,2-Angriff, so dass der  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Alkohol **159** nahezu in quantitativer Ausbeute erhalten wurde (Schema 26); **159** wurde nach wässriger Aufarbeitung ohne weitere Reinigung direkt acetyliert. Mit Essigsäureanhydrid, Triethylamin und DMAP in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  entstand das Allylacetat **160** mit 87 % Ausbeute über beide Stufen. In früheren Arbeiten zur Synthese von Cephalotaxin hatten sich die 5-Ring-Allylacetate als sehr reaktive, instabile Verbindungen gezeigt.<sup>96</sup> Hingegen erwies sich das Allylacetat **160** als stabile, weiße kristalline Substanz, die über längere Zeit bei  $-20$  °C gelagert werden konnte.



**Schema 26:** Synthese des Allylacetats **160**.

Die Versuche zur Zyklisierung des Allylacetats führten jedoch nicht zum gewünschten Erfolg. Wie erwartet ist die Nucleophilie des Amids sehr viel geringer als die der entsprechenden sekundären Amine, die bisher in der Synthese des Cephalotaxin eingesetzt worden waren. Diese Tatsache spiegelte sich in den Zyklisierungsversuchen wieder: Als einzige neue Substanz wurde Cyclopentadien **161** – das Produkt einer Essigsäure-Eliminierung – anstelle des gewünschten Spirozyklus **137** erhalten (Tabelle 1). Dies und die Tatsache, dass die Allylacetate in der Cephalotaxinsynthese mit Aminen gut reagieren, ließen auf die Ausbildung eines Palladium- $\pi$ -Allylkomplexes schließen, welcher jedoch anstelle eines Angriffs des *N*-Nucleophils eine Eliminierung einging. Es wurde folglich zunächst versucht, die Nucleophilie des Amids durch Veränderung der Reaktionsbedingungen zu erhöhen. Um das Anion des Amids zu generieren, wurde erst KH und anschließend der Katalysator zugegeben. Diese Vorgehensweise zeigte mit Benzol als Lösungsmittel keinen Umsatz (Eintrag Nr. 4); es kann angenommen werden, dass die Polarität des Benzols für die Palladiumkatalysierte Reaktion zu gering war. In dem polareren Lösungsmittel Dichlorethan

konnte allerdings auch keine Reaktion beobachtet werden (Eintrag Nr. 5). In THF fand mit Kaliumhydrid nur eine Verseifung des Acetats zum freien Alkohol **159** statt (Eintrag Nr. 6). Die sterisch anspruchsvolle Base DBU lieferte ebenfalls nur Eliminierungsprodukt **161** (Eintrag Nr. 7), genau wie die Zugabe des bidentalen Liganden dppe oder die Erhöhung der Temperatur (Einträge Nr. 2, 8). Auch andere Palladium-katalysierte Umsetzungen, die hier im einzelnen nicht aufgeführt werden, führten nicht zum Ziel, und auch der Wechsel zu Nickel als Katalysator brachte nicht den gewünschten Erfolg (Eintrag Nr. 10).



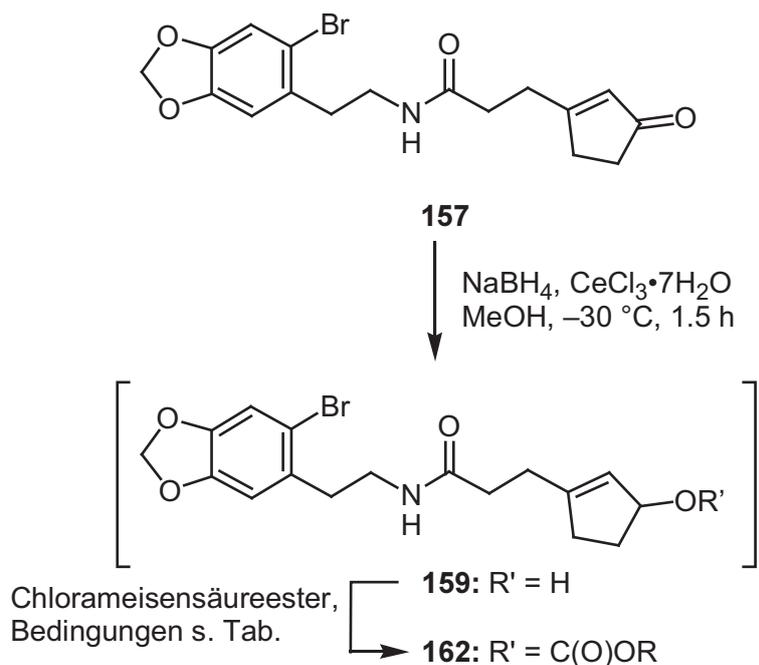
Nr.	Katalysator	Base	Lösungsmittel	Reaktionsbed.	Ergebnis
1	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	NEt <sub>3</sub>	MeCN	45 °C, 5 h	<b>161</b>
2	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	-	MeCN	45 °C, 24 h	<b>161</b>
3	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> , dppe	NEt <sub>3</sub>	MeCN	45 °C, 24 h	<b>161</b>
4	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	1. KH 2. NEt <sub>3</sub>	Benzol	50 °C, 48 h	keine Rkt.
5	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	KH, 18-Krone-6	Cl(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Cl	60 °C	keine Rkt.
6	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	KH	THF	45 °C, 18 h	<b>159</b>
7	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	DBU	Cl(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Cl	45 °C	<b>161</b>
8	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	NEt <sub>3</sub>	MeCN	70 °C, 4 h	<b>161</b>
9	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> , dppe	Bu <sub>4</sub> NOAc	MeCN/DMF/ H <sub>2</sub> O	50 °C	<b>161</b>
10	Ni(acac) <sub>2</sub>	-	THF	66 °C, 48 h	keine Rkt.

**Tabelle 1:** Zyklisierungsversuche mit dem Allylacetat **160**.

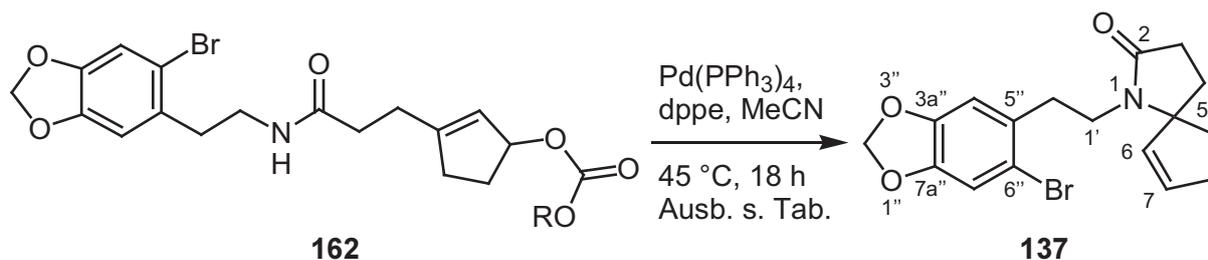
### 7.3.2 Synthese des Spirozyklus ausgehend von Allylcarbonaten

Allylcarbonate werden in der Palladium-katalysierten allylischen Substitution oft eingesetzt, wenn mit Allylacetaten keine Erfolge erzielt werden konnten. Dabei stützt sich die Hoffnung meist auf die größere Reaktivität der Carbonate gegenüber den Acetaten. Man erkaufte sich die Reaktivitätsverbesserung mit einer geringeren Stabilität der Verbindungen und einer größeren Tendenz zu Nebenreaktionen wie z. B. Eliminierungen. Allerdings werden im Zusammenhang mit den Allylcarbonaten auch andere Übergangszustände formuliert (siehe Kapitel 3.2). Wesentlich ist weiterhin, dass eine Base, die das Nucleophil deprotonieren kann, *in situ* aus der Abgangsgruppe durch Decarboxylierung entsteht und das gebildete Alkoholat wahrscheinlich an den Palladium-Katalysator koordiniert und somit in der Nähe des reaktiven Zentrums verbleibt.

Im vorliegenden Fall führte die Palladium-katalysierte Spirozyklisierung mit den entsprechenden Allylcarbonaten tatsächlich zum gewünschten Erfolg. Allerdings wurden auch die Nachteile in der Anwendung der Carbonate deutlich: Die Carbonate vom Typ **162** erwiesen sich als sehr instabil und mussten nach Aufarbeitung der Acylierung direkt in der *Tsuji-Trost* Reaktion eingesetzt werden (Schema 27, Tabelle 2). Es zeigte sich, dass die Ausbeute des Spirozyklus **137** weniger von der Palladium-katalysierten Reaktion abhing, sondern stark mit dem Erfolg der Carbonatdarstellung schwankte. Das Katalysatorsystem aus Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> mit dppe als bidentalem Ligand zeigte sich dem reinen Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>-Katalysator überlegen. Dies ist wahrscheinlich durch den kleineren Übergangszustand und die bessere Stabilisierung der positiven Ladung im ÜZ durch dppe begründet (siehe Abschnitt 3.2). Die Bedingungen der Spirozyklisierung wurden zu Acetonitril als Lösungsmittel bei 45 – 50 °C optimiert. Sowohl höhere Temperaturen als auch die Verwendung der Lösungsmittel CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, DMF, Glyme oder THF führten zu schlechteren Ergebnissen bis hin zur ausschließlichen Eliminierung des Carbonats. Unter den optimierten Bedingungen gelang die Überführung des entstandenen Carbonats in den Spirozyklus laut dünnschichtchromatographischer Kontrolle ohne Probleme, allerdings entstand bereits bei der Synthese der Carbonate ein großer Anteil des Eliminierungs-Produktes **161**. Es wurden daher Versuche unternommen, die Darstellung der Carbonate zu optimieren. Die Ergebnisse sind in Tabelle 2 zusammengefasst.



**Schema 27:** Darstellung der Allylcarbonate **162**.



Nr.	R =	Darstellungsbedingungen	Aufarbeitung	Ausb. <b>137</b>
1	Et	Pyridin, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , DMAP	NH <sub>4</sub> Cl	19 %
2	Et	Pyridin, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , DMAP	NH <sub>4</sub> Cl, HCl gew.	49 %
3	Et	Pyridin, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , DMAP	pH 4-Puffer	28 %
4	Et	Pyridin, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , DMAP	keine, direkt + Kat.	nur <b>161</b>
5	Et	Pyridin, MeCN, DMAP	keine, direkt + Kat	nur <b>161</b>
6	Et	Pyridin, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , DMAP	NaHCO <sub>3</sub> , Toluol	<b>57 %</b>
7	<i>i</i> Pr	Pyridin, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , DMAP	pH 4-Puffer	14 %
8	<i>i</i> Pr	Imidazol, DMF	pH 7-Puffer	nur <b>161</b>
9	Neopentyl	Pyridin, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	pH 7-Puffer, Toluol	38 %

**Tabelle 2:** Untersuchung der Spirozyklisierung zu **137**.

Die Bildung des Carbonats fand bei 0 °C innerhalb weniger Stunden statt, wie mittels DC-Kontrolle festgestellt wurde. Meist entstand das Eliminierungsprodukt erst bei der Aufarbeitung, vermutlich durch das nur schlecht abzutrennende Pyridin. So zeigte

sich, dass die Ausbeute durch saure Aufarbeitung gefolgt von Ausschütteln mit HCl gesteigert werden konnte (Einträge Nr. 1, 2). Allerdings fand unter zu sauren Bedingungen auch eine Rückreaktion zum Alkohol **159** statt. Versuche, auf die Aufarbeitung zu verzichten und direkt den Palladium-Katalysator zuzugeben, führten nur zum Eliminierungsprodukt **161** (Einträge Nr. 4, 5), auch die Verwendung anderer Carbonate wie *iso*-Propyl- und Neopentylcarbonat (Einträge Nr. 7–9) konnte die Ausbeute des Spirozyklus nicht steigern. Die besten Bedingungen beinhalten eine Aufarbeitung mit NaHCO<sub>3</sub> und anschließende azeotrope Entfernung des Pyridin mit Toluol. Es bleibt anzumerken, dass die Ausbeuten auch unter vermeintlich gleichen Bedingungen stark schwanken können. Der ausbeutebestimmende Faktor ist die Unterdrückung der Eliminierung und Zersetzung des Carbonates vor der Palladium-katalysierten Reaktion.

### 7.3.3 Diskussion der spektroskopischen Daten

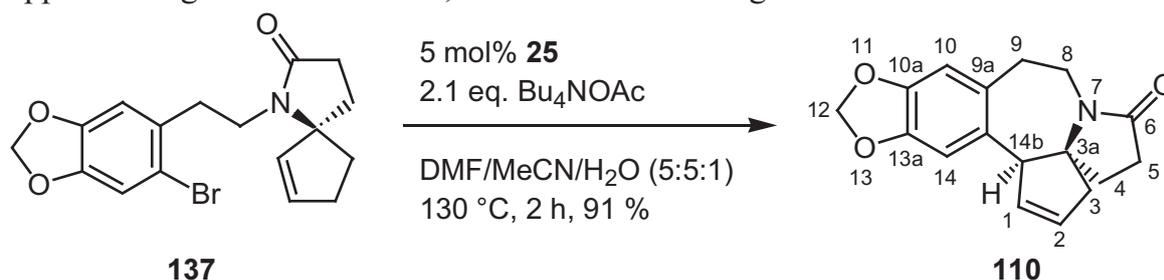
Der Spirozyklus **137** wurde vor allem anhand der <sup>13</sup>C-NMR-Daten charakterisiert. Das spirozyklische Kohlenstoffatom C-5 resoniert bei  $\delta = 76.18$ . Die Signale des C-6 und C-7 sind bei  $\delta = 133.9$  und  $134.6$  zu finden, während das Amid-Carbonylsignals bei  $\delta = 174.8$  ist. Weiterhin sind die aus der Benzodioxol-Einheit bekannten Signale analog des offenkettigen Amids zu finden, während die Zuordnung der Signale im Hochfeld-Bereich nicht möglich ist.

Im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum können ebenfalls die überlappenden Multiplett-Signalsätze nicht einzelnen aliphatischen Protonen zugeordnet werden. Als einzige Ausnahme findet man die Signale der 1'-CH<sub>2</sub>-Gruppe stärker Tieffeld-verschoben. Die magnetisch nicht äquivalenten Protonen erzeugen jeweils Dubletts vom Dublett vom Dublett bei  $\delta = 3.02$  mit  $J = 15.6, 9.4, 6.3$  Hz und  $\delta = 3.27$  mit  $J = 14.9, 9.4, 5.9$  Hz. Desweiteren resoniert das 6-H bei  $\delta = 5.88$  als Dublett vom Triplet mit  $J = 5.5, 2.5$  Hz, während das 7-H ein Dublett vom Triplet bei  $\delta = 5.23$  mit  $J = 5.5, 2.1$  Hz erzeugt. Die kleinen Kopplungskonstanten der *cis*-<sup>3</sup>J-Kopplung an der Doppelbindung sind charakteristisch für Doppelbindungsprotonen im Fünfring. Auch im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum sind die bereits bekannten Signale der Benzodioxol-Einheit wiederzufinden: Die Methylendioxy-Gruppe erzeugt ein Singulett bei  $\delta = 5.91$ , die aromatischen 4''-H und 7''-H bei 6.74 bzw. 6.93 ppm.

Im IR-Spektrum findet man die C=O Streckschwingungsbande des Amids bei  $1676\text{ cm}^{-1}$ . Im Massenspektrum kann neben den Molekülpeaks bei  $m/z = 363.1$  bzw.  $365.1$  eine Bromabspaltung zu  $m/z = 284.2$  (100 %) beobachtet werden.

## 7.4 Über die Heck-Reaktion zum Cephalotaxingerüst

Die Heck-Reaktion des spirozyklischen Arylbromids **137** zum Oxo-Cephalotaxin-Grundgerüst **110** verlief sehr erfolgreich unter den Bedingungen, die bereits für die Cephalotaxin-Synthese ausgearbeitet worden waren (Schema 28). Mit dem von *W. A. Herrmann* und *M. Beller* entwickelten Palladazyklus **25** als Katalysator konnte innerhalb kurzer Zeit (2–3 h) der Ringschluss in 91 % Ausbeute durchgeführt werden. In einigen Fällen entstanden bei dieser Reaktion auch 9 % eines Isomers mit der Doppelbindung an der 2-Position, das nicht von **110** abgetrennt werden konnte.



**Schema 28:** Heck-Reaktion zum Cephalotaxin Grundgerüst.

Der Pentazyklus **110** war bereits eine Zwischenstufe der Cephalotaxin Synthese nach *M. E. Kuehne* (siehe Kapitel 5.4) und wurde dort in 4 Stufen in Cephalotaxin und 6-Oxo-Cephalotaxin überführt. Die vorliegende formale Totalsynthese übertrifft vorhergehende Arbeiten vor allem durch die gesteigerte Effizienz: So kann nun in nur 13 linearen Schritten Cephalotaxin ausgehend von käuflichem Cyclopentenon dargestellt werden. Die Synthesestrategie ist zudem flexibel, was die Darstellung verschiedener Cephalotaxin- und 6-Oxo-Cephalotaxin-Analoga mit unterschiedlichen Ringgrößen ermöglichen kann.

### 7.4.1 Diskussion der spektroskopischen Daten

Im  $^1\text{H-NMR}$  Spektrum des Pentazyklus **110** resonieren die Signalen der Protonen der 8- $\text{CH}_2$ -Gruppe bei  $\delta = 2.97$  als Dublett vom Dublett mit  $J = 13.6, 7.9$  Hz, und bei  $\delta = 4.07$  als Dublett vom Dublett vom Dublett mit  $J = 19.1, 11.5, 7.9$  Hz. Der große Unterschied in den chemischen Verschiebungen der beiden diastereotopen 8-H ist charakteristisch für das starre pentazyklische System. Das Signal des 14b-H ist bei  $\delta = 3.75\text{--}3.78$  als Multiplett zu sehen. Das 2-H-Signal wird bei  $\delta = 5.56\text{--}5.60$  und das 1-H-Signal bei  $\delta = 5.80\text{--}5.84$  jeweils als Multiplett gefunden. Die Methylendioxy-Protonen sind nun ebenfalls nicht mehr magnetisch äquivalent und erzeugen ein AB-System bei  $\delta = 5.86$  und 5.88 mit  $J_{AB} = 1.4$  Hz. Die Protonen 10-H und 14-H

resonieren als Singulett bei  $\delta = 6.54$  bzw.  $6.60$  mit geringerer Verschiebungsdifferenz im Vergleich zum Spirozyklus **137** durch die nun ähnlicheren Substituenten in der Umgebung.

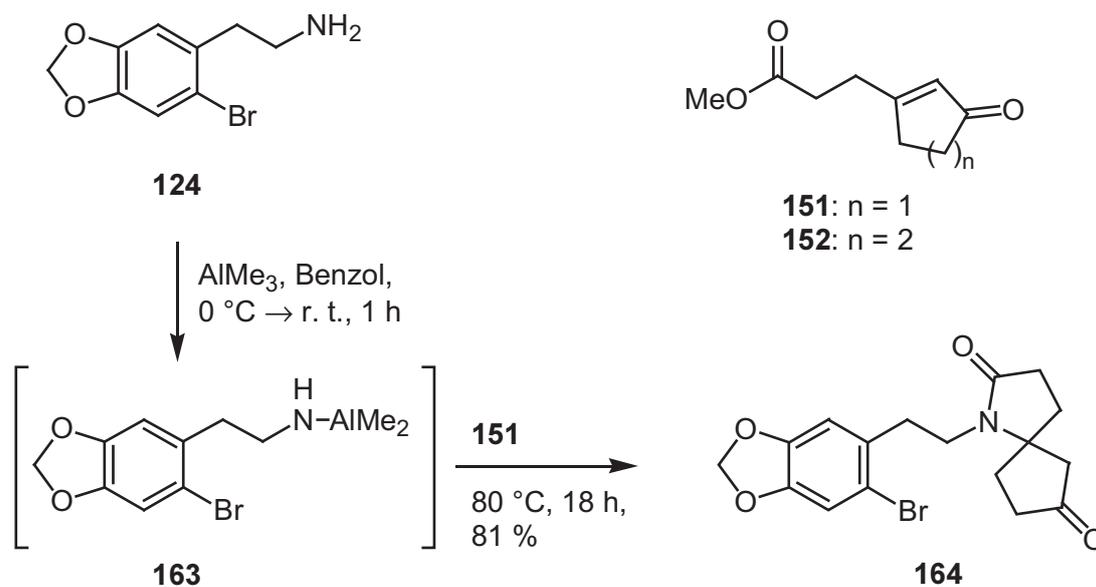
Das  $^{13}\text{C}$ -NMR Spektrum zeigt das Signal des C-14b an der neugeformten Bindung mit  $\delta = 63.31$ . Dieses kann von dem Spirokohlenstoffatom C-3a – dessen Signal bei  $\delta = 69.31$  erscheint – vor allem im APT-Spektrum unterschieden werden. C-2 resoniert bei  $\delta = 129.9$  und C-1 bei  $\delta = 131.9$ . Die Amidcarbonylresonanz des C-6 wird bei  $\delta = 174.4$  gefunden.

Im IR-Spektrum ist die Carbonylstreckschwingung des Amids bei  $1623\text{ cm}^{-1}$  charakteristisch. Das Massenspektrum zeigt einen starken Molpeak bei  $m/z = 283.2$ . Diese spektroskopischen Befunde sind in völliger Übereinstimmung mit den veröffentlichten Daten aus der Synthese von *M. E. Kuehne*.<sup>91</sup>

## 8 Cephalotaxin über eine neuartige Domino-Reaktion

### 8.1 Eine neue Domino-Reaktion

Im Zuge der vorliegenden Arbeit wurden Untersuchungen zur Amidsynthese durchgeführt. Eine vielfältige und milde Methode Amide darzustellen ist die von *S. M. Weinreb* entwickelte Überführung einesamins durch Umsetzung mit  $\text{AlMe}_3$  in sein Dimethylaluminiumamid, welches direkt mit einem Ester zum Amid reagieren kann (siehe Kapitel 4.2). Nach dieser Methode konnte das primäre Amin **124** mit Trimethylaluminium in das Dimethylaluminiumamid **163** überführt werden, welches mit dem Oxocyclopentenylpropionsäureester **151** reagierte (Schema 29). Die Synthese des **151** in einer Stufe aus Cyclopentenon wurde bereits beschrieben (siehe Kapitel 7.1). Nachdem die Reaktion bei niedrigen Temperaturen keinen Umsatz zeigte, entstand bei  $80\text{ °C}$  direkt der Spirozyklus **164**.

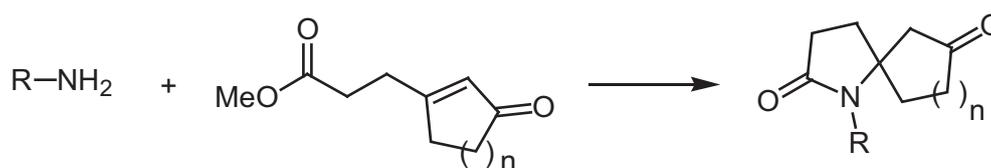


**Schema 29:** Neuartige Domino-*Weinreb-Michael*-Addition.

Die Methode erlaubt somit die Transformation von zwei einfachen Molekülen im Rahmen einer Domino-Reaktion in einen komplexen Spirozyklus mit einer für den Aufbau eines quartären Kohlenstoffatoms ungewöhnlich hohen Ausbeute. Um die Möglichkeiten und Grenzen der neuartigen Domino-Reaktion abzuschätzen, wurden im Folgenden verschiedene Substanzen in der Reaktion eingesetzt.

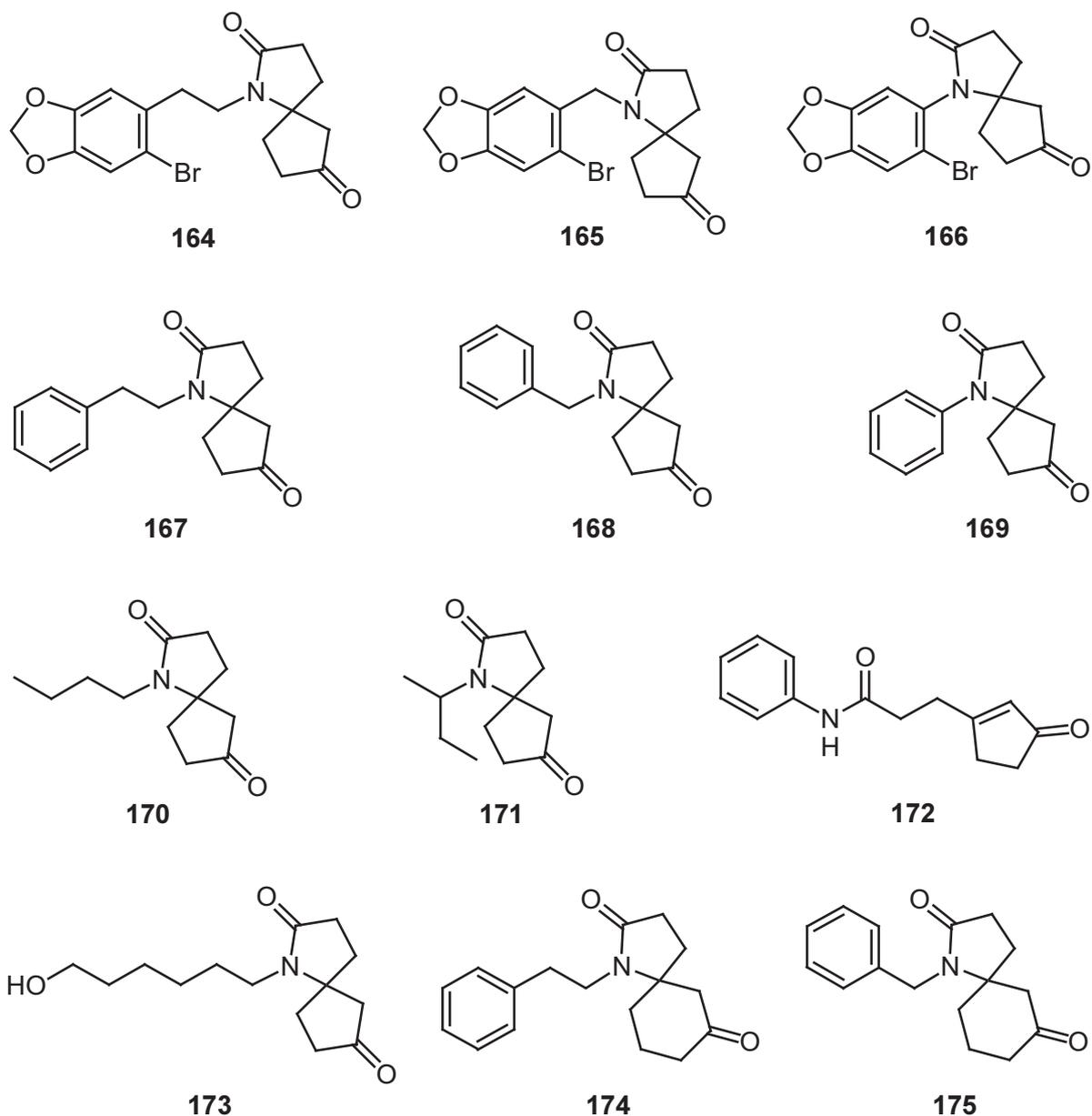
### 8.1.1 Möglichkeiten und Grenzen der Domino-Reaktion

Bei der Untersuchung der Anwendbarkeit der Domino-Weinreb-Michael-Spirozyklisierung zeigte sich, dass diese neue Methode ein großes Potenzial für die Darstellung quartärer Zentren beinhaltet. Es wurden verschiedene primäre Amine und die Variation der Ringgröße im Michael-Akzeptor untersucht: Die Ergebnisse sind in Tabelle 3 zusammengefasst, während die erhaltenen Produkte in Abbildung 11 zu sehen sind.<sup>102</sup>



Nr.	Amin	R =	n =	Produkt, (Ausb.)
1			1	<b>164</b> (81 %)
2			1	<b>165</b> (42 %)
3			1	<b>166</b> (56 %)
4	Phenethylamin	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	1	<b>167</b> (71 %)
5	Benzylamin	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub>	1	<b>168</b> (79 %)
6	Anilin	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	1	<b>169</b> (23 %) + Amid <b>172</b> (35 %)
7	<i>n</i> -Butylamin	C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	1	<b>170</b> (53 %)
8	<i>sec</i> -Butylamin	CH <sub>3</sub> CHCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	1	<b>171</b> (21 %)
9	<i>tert</i> -Butylamin	(CH <sub>3</sub> )C	1	-
10	6-Aminoheptan-1-ol	HO(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub>	1	<b>173</b> (34 %)
11	Phenethylamin	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	2	<b>174</b> (41 %)
12	Benzylamin	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub>	2	<b>175</b> (80 %)

**Tabelle 3:** Untersuchung der Domino-Reaktion.



**Abbildung 11:** Produkte der Domino-Spirozyklisierung.

Spirozyklische Zentren sind je nach Größe der verbundenen Ringe noch anfälliger gegenüber sterischen Ansprüchen ihrer Substituenten als andere quartäre Kohlenstoffatome. Es erstaunte daher nicht, dass die Ausbeuten der Domino-Reaktion mit zunehmender sterischer Hinderung des Amins abnehmen. Dies ist sehr eindrucksvoll zu sehen an der Reihe *n*-Butylamin, *sec*-Butylamin und *tert*-Butylamin (Einträge Nr. 7-9). Während die Reaktion mit *n*-Butylamin in guter Ausbeute zum Produkt führt, ist die Reaktion des *sec*-Butylamins sehr langsam und bei *tert*-Butylamin konnte kein Produkt mehr isoliert werden. Die Amine mit aromatischen Resten reagierten besser als die aliphatischen, allerdings konnte auch hier eine Abnahme der Reaktion mit zunehmender sterischer Hinderung beobachtet werden. Die

Serie der Benzodioxolylamine zeigte ebenfalls die Abnahme der Ausbeute mit Verkürzung der aliphatischen Kette: Während **164** in 81 % erhalten wurde, konnte man **165** in nur noch 42 % darstellen (Nr. 1 und 2). In Zusammenarbeit mit *H. Braun* konnte im Rahmen seiner Diplomarbeit das Amid **166** erhalten werden, wobei hier die Reaktivität aufgrund hoher sterischer Hinderung und der geringeren Nucleophilie des Anilinstickstoffs ebenfalls niedriger war (Nr. 3). Diese Tendenz zeigte sich auch beim Einsatz des Anilins selbst: Hier konnten nur 23 % des Spirozyklus **169** isoliert werden, während das Amid **177** in 35 % entstand (Nr. 6).

Die Reaktion tolerierte sowohl Arylhalogenide als auch einen freien primären Alkohol (Nr. 10). Auch die Variation der Ringgröße verlief problemlos und so konnten exemplarisch die 5, 6-Spirozyklen **174** und **175** dargestellt werden (Nr. 11 und 12).

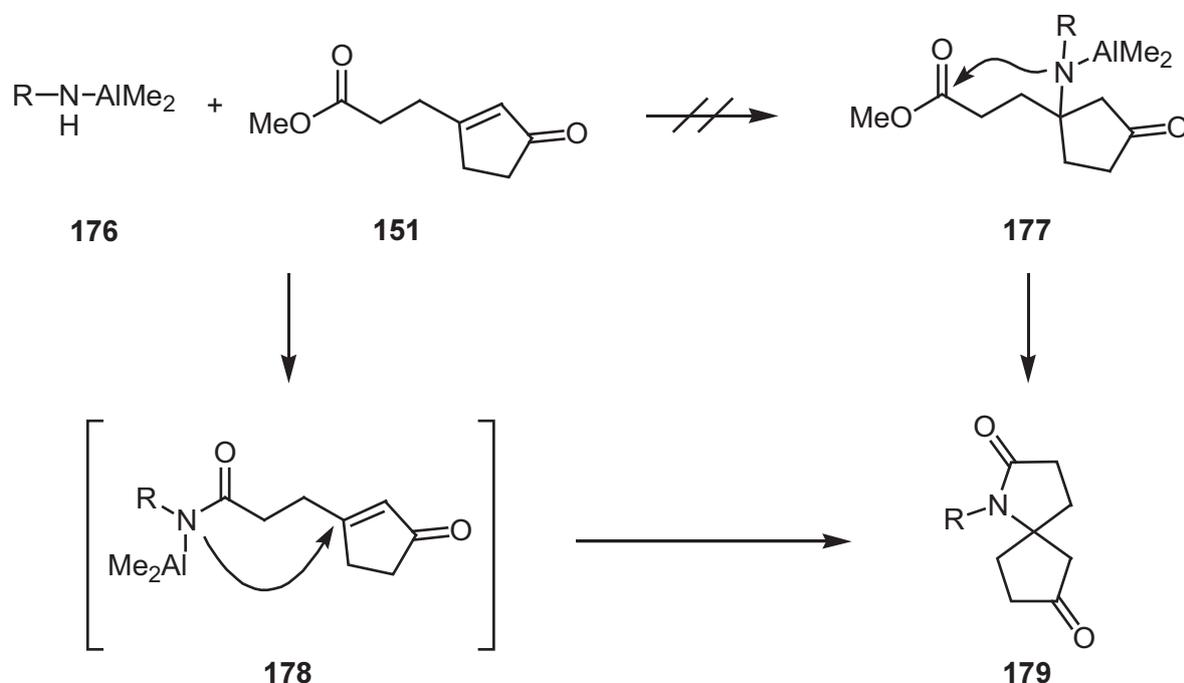
Die Domino-Reaktion erwies sich somit als generell einsetzbare Methode, primäre Amine mit Estern, die auch ein *Michael* System enthalten, zu Spirozyklen umzusetzen. Weitere Arbeiten sollten sich in der Zukunft auf die Variation des Esters in Kombination mit offenkettigen *Michael*-Akzeptoren konzentrieren. Weiterhin wäre eine Ausweitung der Methode auf eine Dreikomponentenreaktion sinnvoll, bei der das *Michael*-System nicht im selben Molekül wie der Ester ist. Das Potential der Domino-Reaktion könnte noch erheblich gesteigert werden, wenn chirale Methylaluminium-Verbindungen<sup>103</sup> eingesetzt werden, um eine enantioselektive Reaktionsführung zu ermöglichen.

### 8.1.2 Diskussion des Mechanismus der Domino-Reaktion

Die Domino-Reaktion zum Spirozyklus beinhaltet sowohl die Bildung des Amids als auch eine konjugierte Addition des Stickstoff-Nucleophils an die  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Carbonylfunktion. Die Reihenfolge, in der beide Reaktionen ablaufen, war dabei zunächst unklar: So konnte man sich zuerst die Addition des Aluminiumamides **176** an das *Michael*-System zur Zwischenstufe **177** denken, welche anschließend das Amid bildet und den Spirozyklus schließt (Schema 30). Gerade die meist höhere Elektrophilie eines  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Ketons im Vergleich zum Ester würde den primären Angriff des Nucleophils am *Michael*-System bevorzugen.

Sterisch günstiger wäre allerdings der primäre Angriff des Aluminiumamids an den Ester und die Bildung des Amids **178**. Der weiterhin durch Aluminium aktivierte Stickstoff könnte anschließend das *Michael*-System nucleophil angreifen und den Spirozyklus bilden. Dieser zweite Mechanismusvorschlag wird von den experimentellen Befunden stärker unterstützt als der Weg über **177**. So bildet das

schwach nucleophile Anilin unter den Reaktionsbedingungen neben dem Spirozyklus **169** auch das offene Amid **172** und kein Additionsprodukt, das aus der Aufarbeitung der Zwischenstufe **177** entstanden sein könnte. Um zu demonstrieren, dass das Amid **178** eine echte Zwischenstufe auf dem Weg zum Spirozyklus sein kann, wurde **172** in Benzol bei 80 °C erhitzt. Tatsächlich transformierte sich das offene Amid in den Spirozyklus; allerdings geschah dies viel langsamer als in der Domino-Reaktion. Man kann daher annehmen, dass die Präsenz des Aluminium auch für die Reaktivität des zweiten Schrittes wichtig ist. Es wurden daher Versuche unternommen, die *Michael*-Addition des Amides durch Zugabe einer Aluminium-*Lewis*-Säure zu beschleunigen: Die Reaktion des isolierten Amides **172** führte jedoch bei Zugabe von Trimethylaluminium oder Aluminiumtrichlorid über längere Zeit nur zur Zersetzung.



**Schema 30:** Vorschlag zum Mechanismus der Domino-Reaktion.

Die entwickelte neuartige Domino-Reaktion stellt einen hocheffizienten Zugang zu spirozyklischen Lactamen ausgehend von primären Aminen, Cycloalkenonen und Acrylsäuremethylester dar. Aufgrund der diskutierten Qualitätskriterien für Domino-Reaktionen (siehe Kapitel 2.1) besteht dieser neuartige Domino-Typ durch die effiziente Bildung zweier neuer Bindungen in einem Schritt bei großer Anwendungsbreite der Reaktion. Besonders bemerkenswert ist jedoch die strukturelle Komplexität der spirozyklischen Lactam-Produkte im Vergleich zu den einfachen Ausgangsverbindungen.

### 8.1.3 Diskussion ausgewählter spektroskopischer Daten

Die  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren aller synthetisierten Lactame, **164** – **171** und **173** – **175**, sind verhältnismäßig wenig aussagekräftig, da eine Überlappung der Signale vorliegt. so findet man die Signale des Spirozyklus im Bereich von  $\delta = 2.0\text{--}2.7$  mit Integral 10 H bzw. 12 H. Nur die H-Atome des Amins können zugeordnet werden, sofern die entsprechenden Signale ausserhalb des Bereichs von  $\delta = 2.0\text{--}2.7$  liegen.

Für die Aufklärung der Struktur der spirozyklischen Lactame wurde daher vornehmlich  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektroskopie verwendet. Charakteristische Signale sind hier vor allem die der Carbonylgruppen des Amids bei  $\delta = 174.7\text{--}174.9$  und des Ketons  $\delta = 213.6\text{--}214.0$ , sowie das Spiro-C-5 bei  $\delta = 66.53\text{--}68.25$ . In den Spektren der 5, 6-Spirozyklen **174** und **175** findet man die entsprechenden Signale bei  $\delta = 208.0\text{--}208.1$ ,  $174.4$  und  $65.73\text{--}66.00$ .

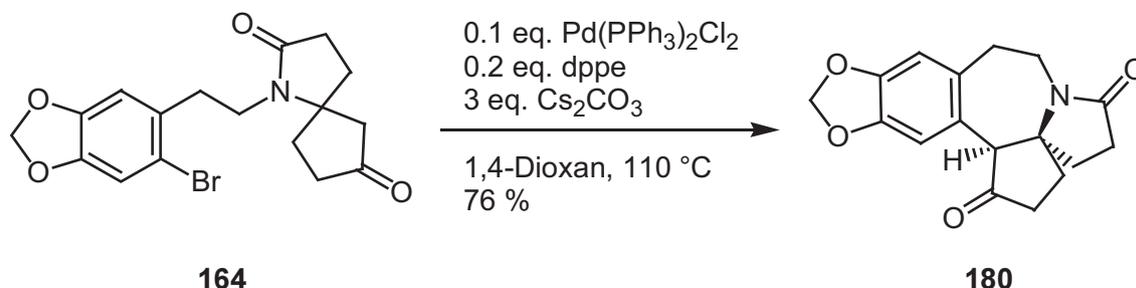
Charakteristisch für die Spiro-Einheit der Substanzen sind auch die IR-Absorptionen: Die Carbonylstreckschwingungen des Ketons C-7 sind bei allen 5, 5-Spirozyklen zwischen  $1740$  und  $1747\text{ cm}^{-1}$  zu finden, während die Schwingung des Amids C-2 bei  $1672\text{--}1693\text{ cm}^{-1}$  angeregt wird. In den 5, 6-Spirozyklen beobachtet man die entsprechenden Resonanzen bei  $1710\text{--}1711$  und  $1681\text{--}1684\text{ cm}^{-1}$ .

## 8.2 Intramolekulare Arylierung eines *in situ* gebildeten Enolats

Die Palladium-katalysierte Arylierung von Enolaten wurde erst vor wenigen Jahren entwickelt und gewinnt zunehmend an Bedeutung.<sup>104</sup> Dabei war die intermolekulare Kupplung von Arylhalogeniden und Ketonenolaten Hauptaugenmerk der Forschung, für die intramolekulare Version gibt es bisher nur wenig Beispiele.<sup>105</sup>

Unter den Reaktionsbedingungen, die *D. Solé* und *J. Bonjoch* für eine intramolekulare Arylierung ausgearbeitet hatten, konnte der Spirozyklus **164** in das 1,6-Dioxocephalotaxan **180** in zunächst 49 % Ausbeute überführt werden. Dabei wurde  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  als Base und THF als Lösungsmittel verwendet, wobei die Reaktion bei  $110\text{ }^\circ\text{C}$  im Druckkolben durchgeführt wurde. Zur Verbesserung der Ausbeute wurden zahlreiche Variationen durchgeführt: Verwendung des von *W. A. Herrmann* und *M. Beller* entwickelten Palladazyklus **25** führte überwiegend zu dehalogenierten Aromaten, dagegen lieferte der Einsatz des dppe-Liganden, mit dem bereits bei intramolekularen *Tsuji-Trost*-Reaktionen gute Erfahrungen vorlagen, eine deutliche Verbesserung des Resultates. Die Reaktionsführung im Druckkolben ist nicht nur gefährlich, sondern erschwert auch die Vergrößerung des Ansatzes einer Reaktion. Es

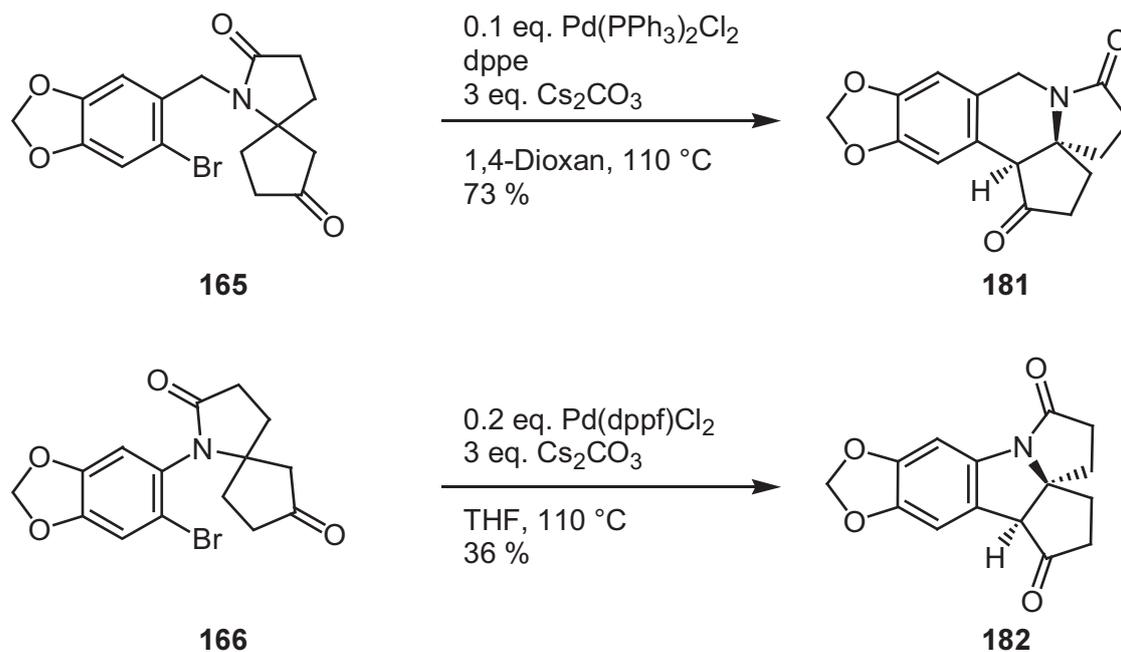
wurde daher als Lösungsmittel das höher siedende 1,4-Dioxan verwendet, in dem die Reaktion unter Rückfluss im 110 °C vorgeheizten Ölbad durchgeführt wurde. Die Ausbeute konnte mit diesen Optimierungsschritten auf 76 % verbessert werden (Schema 31).



**Schema 31:** Intramolekulare Arylierung eines *in situ* gebildeten Enolats.

Diese intramolekulare Arylierung schließt die hocheffiziente Synthese des Cephalotaxin-Grundgerüsts ausgehend von einfachem Cyclopentenon in nur 3 Schritten mit einer Gesamtausbeute von 48 % ab.

Durch die flexible Art der Synthesestrategie war es ebenfalls möglich, Analoga des Cephalotaxingerüsts mit unterschiedlichen Ringgrößen zu synthetisieren. Es konnte ausgehend von dem Spirozyklus **165** das 6-Ring-Analogon **181** in sehr guten 73 % Ausbeute erlangt werden (Schema 32). Des Weiteren wurde in Zusammenarbeit mit *H. Braun* im Rahmen seiner Diplomarbeit auch das 5,6,5,5,5-System **182** nach der selben Synthesestrategie aufgebaut. Wie zu erwarten, reagierten die Substrate zu dem kleineren C-Ring-Cephalotaxin-Analogon mit geringerer Ausbeute als das natürliche 7-Ringsystem. In diesem Fall führte der Einsatz des Katalysators Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> mit dem 1,1-Bis-diphenylphosphano-ferrocen-Liganden (dppf) zu besseren Ergebnissen. Obwohl die Ausbeute der Bildung dieses Cephalotaxin-Analogon mit einem fünf-gliedrigen C-Ring mit 36 % nicht überragend ist, ist dies dennoch die bisher einzige Möglichkeit, dieses kompakte pentazyklische System aufzubauen.



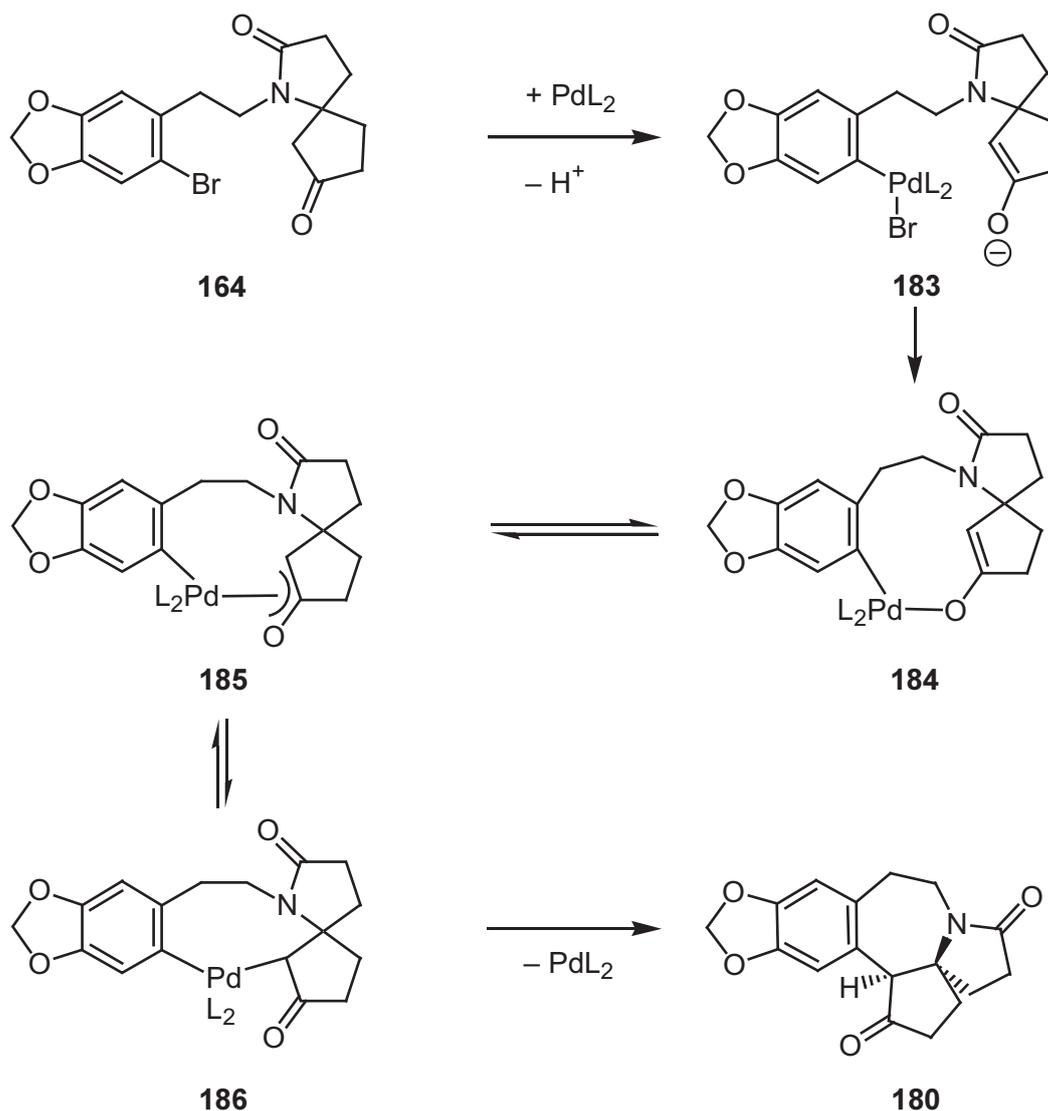
**Schema 32:** Analoga des Cephalotaxin-Grundgerüsts über die intramolekulare Arylierung.

Der neue Zugang zu den Cephalotaxin-Systemen über die Domino-Weinreb-Michael-Spirozyklisierung gefolgt von intramolekularer Arylierung ist somit nicht nur hoch-effizient sondern erlaubt auch die Synthese mehrerer verschiedener Cephalotaxin-Analoga mit unterschiedlichen Ringgrößen, was eine gute Voraussetzung für die Entwicklung neuer Wirkstoff-Analoga darstellt.

### 8.2.1 Diskussion des Mechanismus der Arylierung

In Anlehnung an die Arbeiten von *J. F. Hartwig*<sup>104a</sup> und *S. L. Buchwald*<sup>104b</sup> soll im Folgenden ein Vorschlag für den Mechanismus der intramolekularen Arylierung diskutiert werden. Die oxidative Addition des Arylbromids **164** an die Palladium(0) Spezies und Protonabstraktion durch die Base sind die ersten Schritte des Katalysezyklus (Schema 33). Das gebildete Enolat **183** kann dann das Bromid am Palladium substituieren und einen Oxo- $\pi$ -Palladium Komplex<sup>106</sup> **184** bilden, der in den tautomeren Strukturen **185** und **186** formuliert werden kann. Reduktive Eliminierung aus **186** knüpft die Bindung zwischen Aromat und  $\alpha$ -Position zum Keton und schließt so den C-Ring des Cephalotaxin.

Bei Enolaten, mit  $\beta$ -Wasserstoffatom kann eine  $\beta$ -Hydrideliminierung mit der reduktiven Eliminierung konkurrieren und so die Bildung der  $\alpha$ -Arylketone verhindern. *Hartwig* konnten zeigen, dass chelatisierende Liganden die reduktive Eliminierung fördern und die Arylierung der Ketone verbessern.<sup>104a</sup>



**Schema 33:** Diskussion des Mechanismus.

Kürzlich veröffentlichte *J. Mulzer* eine weitere intramolekulare Reaktionsweise von  $\alpha$ -(2-Brombenzyl)-Ketonen unter ähnlichen Reaktionsbedingungen.<sup>107</sup> Dabei entstanden in einem Palladium-katalysierten intramolekularen Redoxprozess die  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Ketone unter Abspaltung von HBr. Bei den vorliegenden Untersuchungen konnte diese Art Nebenreaktion allerdings nicht gefunden werden.

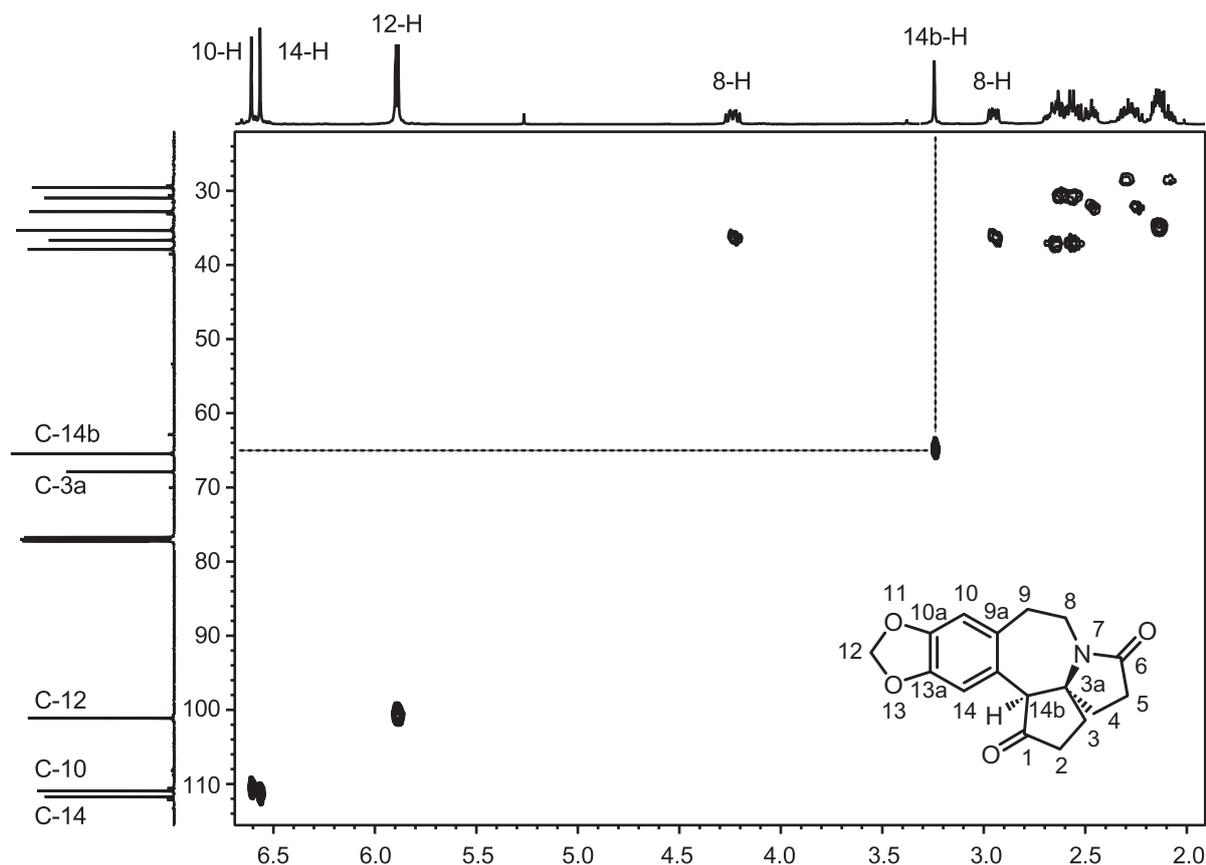
### 8.2.2 Diskussion der spektroskopischen Daten

Das  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des Pentazyklus **180** zeigt im Bereich von  $\delta = 2.06\text{--}2.71$  wiederum eine Anzahl überlappender Multipletts für die aliphatischen Protonen. Allein für die diastereotopen Protonen des  $\delta\text{-H}_2$  findet man ein isoliertes Dublett vom Dublett vom Dublett bei  $\delta = 4.25$  mit  $J = 14.2, 11.2, 8.8$  Hz und ein Dublett vom Dublett bei  $\delta = 2.96$  mit  $J = 14.3$  und  $7.9$  Hz. Charakteristisch ist zudem das Singulett-

Signal des 14b-H bei  $\delta = 3.25$ , welches eine eventuelle Bindungsknüpfung zu der anderen Seite des Ketonenolates ausschließt. Die Methylenedioxyprotonen sind ebenfalls nicht magnetisch äquivalent und erzeugen ein AB-System bei  $\delta = 5.89$  und  $5.91$  mit  $J_{AB} = 1.4$  Hz. Die Signale des 14-H und 10-H werden bei  $\delta = 6.57$  bzw.  $6.62$  gefunden.

Im  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum resoniert das C-14b bei  $\delta = 65.59$  und zeigt im APT-Spektrum die Verknüpfung zu einem Proton an. Das quartäre Spiro-C-3a erzeugt ein Signal bei  $\delta = 67.94$ . Das Signal bei  $\delta = 174.8$  lässt sich zum Amid-C-6 und  $\delta = 216.1$  zum Carbonyl-C-1 zuordnen. Die Methylenedioxy-Gruppe resoniert bei  $\delta = 101.2$ . Die genaue Zuordnung der weiteren aromatischen Signale ist mit Hilfe zweidimensionaler Spektren möglich.

Im HMQC (heteronuclear correlation through multiple quantum coherence) Spektrum werden die Signale der Kohlenstoffatome mit denen der direkt an ihnen angeknüpften Protonen korreliert. Mit dieser Messung kann das  $^1\text{H}$ -Signal bei  $\delta = 3.25$  der  $^{13}\text{C}$ -Resonanz bei  $\delta = 65.59$  zugeordnet werden (Abbildung 12). Dies ist ein weiteres Indiz für die Identität der 14b-CH-Gruppe. Das Signal bei  $\delta = 67.94$  hat keinen Korrelations-Kreuzpeak zu einem  $^1\text{H}$ -Signal, was eindeutig auf die quartäre Struktur des Spiro-C-3a hinweist. Die HMQC-Korrelation erlaubt weitere Rückschlüsse auf die Signalzuordnung: So ist interessanterweise das  $^1\text{H}$ -NMR-Signal des aromatischen 10-H stärker Tieffeld-verschoben als das des 14-H, während im  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum das C-14-Signal eine stärkere Verschiebung in Richtung Tieffeld erfährt. Das HMQC dient zudem im Wechsel mit dem folgenden HMBC-Spektrum zur Korrelation weiterer Signale und damit der Zuordnung der Resonanzen zu den Atomen.



**Abbildung 12:** HMQC-Spektrum des **180** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).

Das Singulett des 14b-H wird als Ausgangspunkt für die Interpretation des HMBC-Spektrums verwendet. Im HMBC werden Protonen mit Kohlenstoffatomen korreliert, die mit einer bestimmten Kopplungskonstanten  $J_{CH}$  miteinander koppeln; meist wird dies auf eine  $^3J_{CH}$ -Kopplung kalibriert. Wie zu erwarten, korreliert das 14b-H mit dem benachbarten Spiro-C-3a auf der einen und dem Carbonyl-C-1 auf der anderen Seite (Abbildung 13). Es kann zudem eine Korrelation zwischen dem 14b-H und dem aromatischen C-14 beobachtet werden, da die Kopplungskonstante bei einer allylischen  $^4J_{CH}$ -Kopplung der aliphatischen  $^3J_{CH}$ -Kopplung gleich ist. Diese Befunde sprechen für die Struktur der Verbindung **180** in der formulierten Art und schließen andere mögliche Produkte der intramolekularen Arylierung aus. Weitere Korrelationen verbinden das Carbonyl-C-6 mit dem 8-H und erlauben so die genaue Zuordnung der Resonanzen des 8- $\text{CH}_2$ , 9a-C, 10-CH, 10a-C, 13a-C, 14-CH, 14a-C und 14b-C.

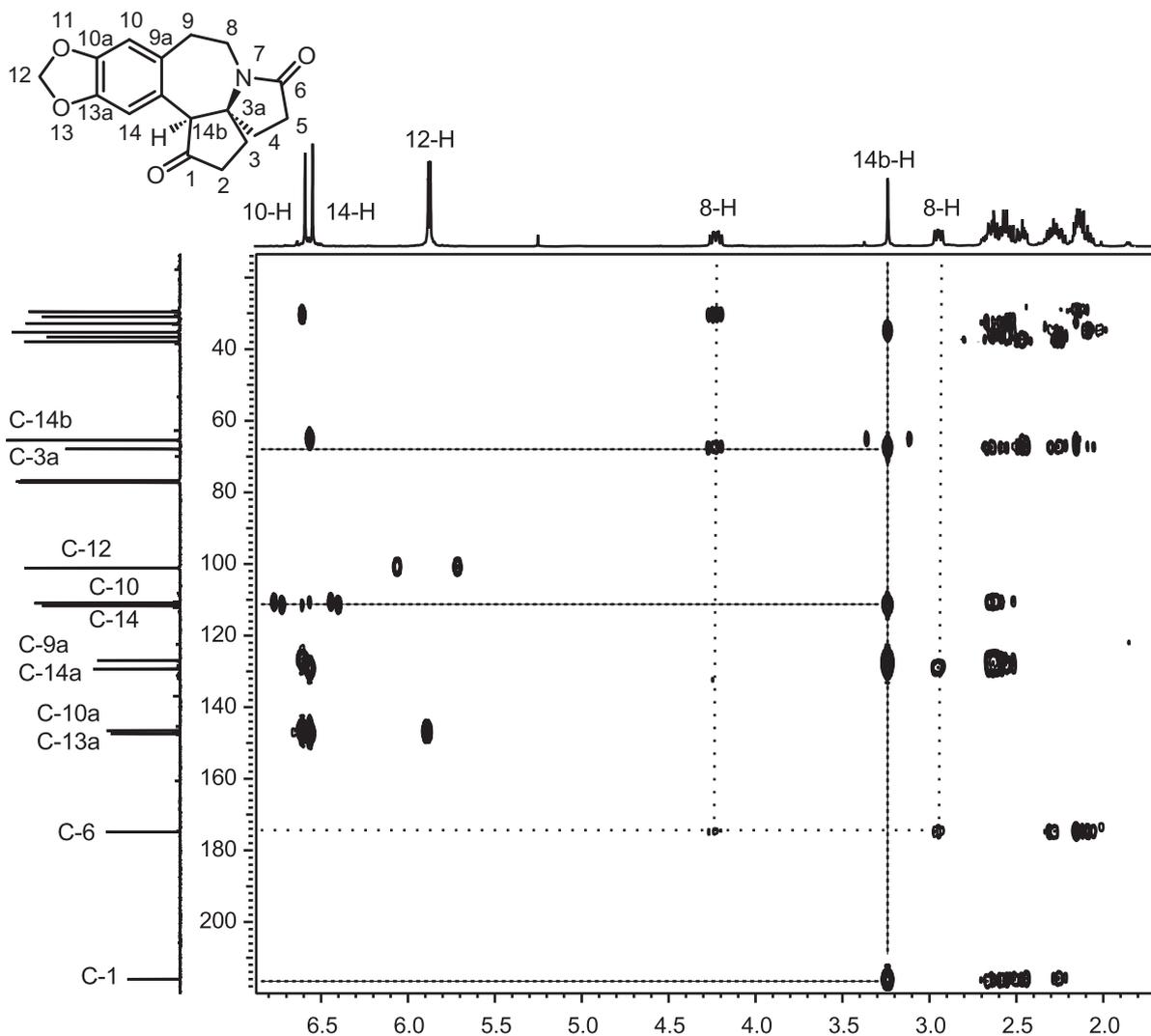
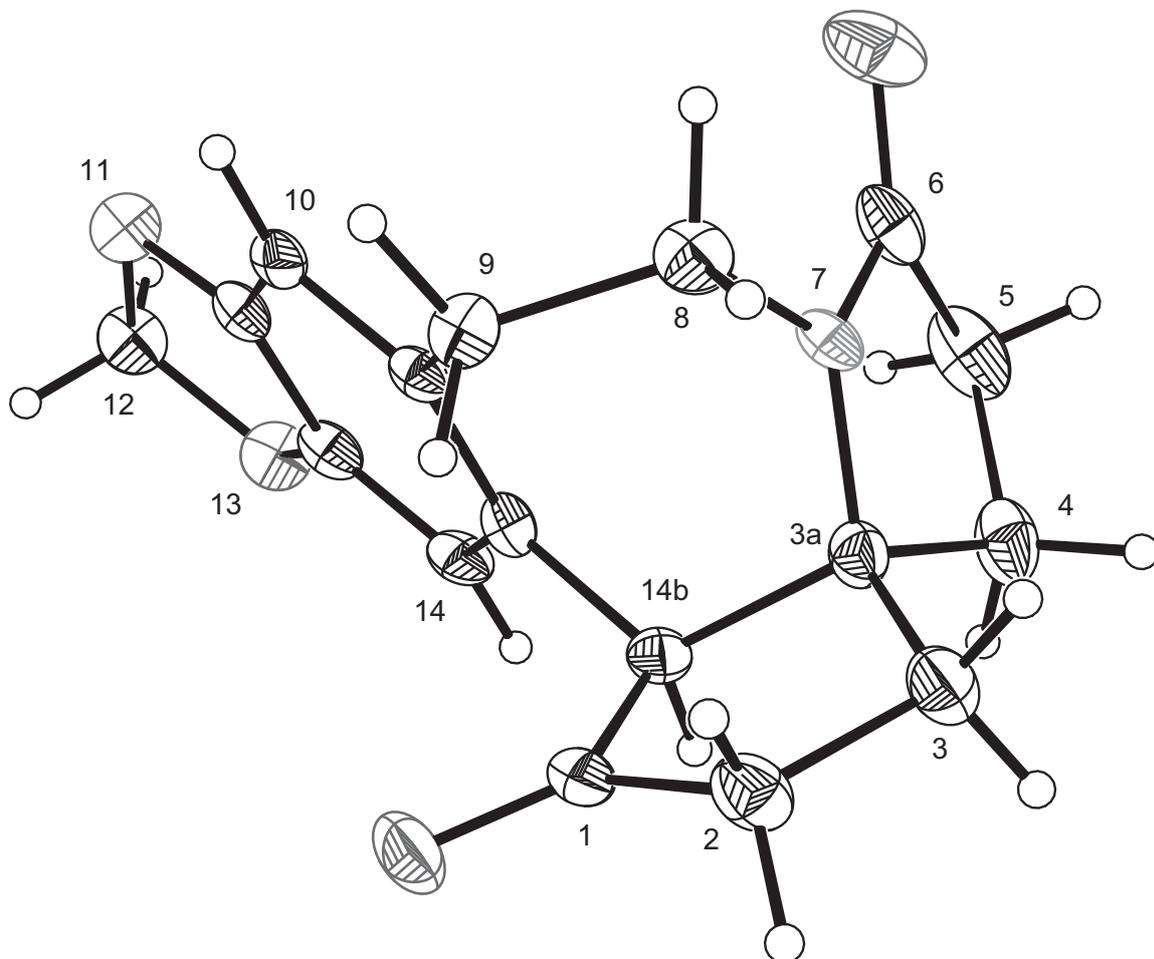


Abbildung 13: HMBC-Spektrum vom **180** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).

Im  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum der Analoga **181** und **182** mit veränderter C-Ringgröße ist wiederum das Singulett-Signal der neugeknüpften Bindung in  $\alpha$ -Position zum Keton charakteristisch: In der 6-Ring-Verbindung **181** ist es bei  $\delta = 3.19$  zu finden, während es im **182** bei  $\delta = 3.62$  ist. Im  $^{13}\text{C}$ -NMR erkennt man die entsprechenden Resonanzen der zugehörigen Kohlenstoffe bei  $\delta = 55.75$  (**181**) und  $59.33$  (**182**). Die Spiro-Kohlenstoffatome erzeugen hier im Spektrum der Verbindung **181** ein Signal bei  $\delta = 64.09$ , im Spektrum der 5-Ring-Verbindung **182** bei  $76.28$ .

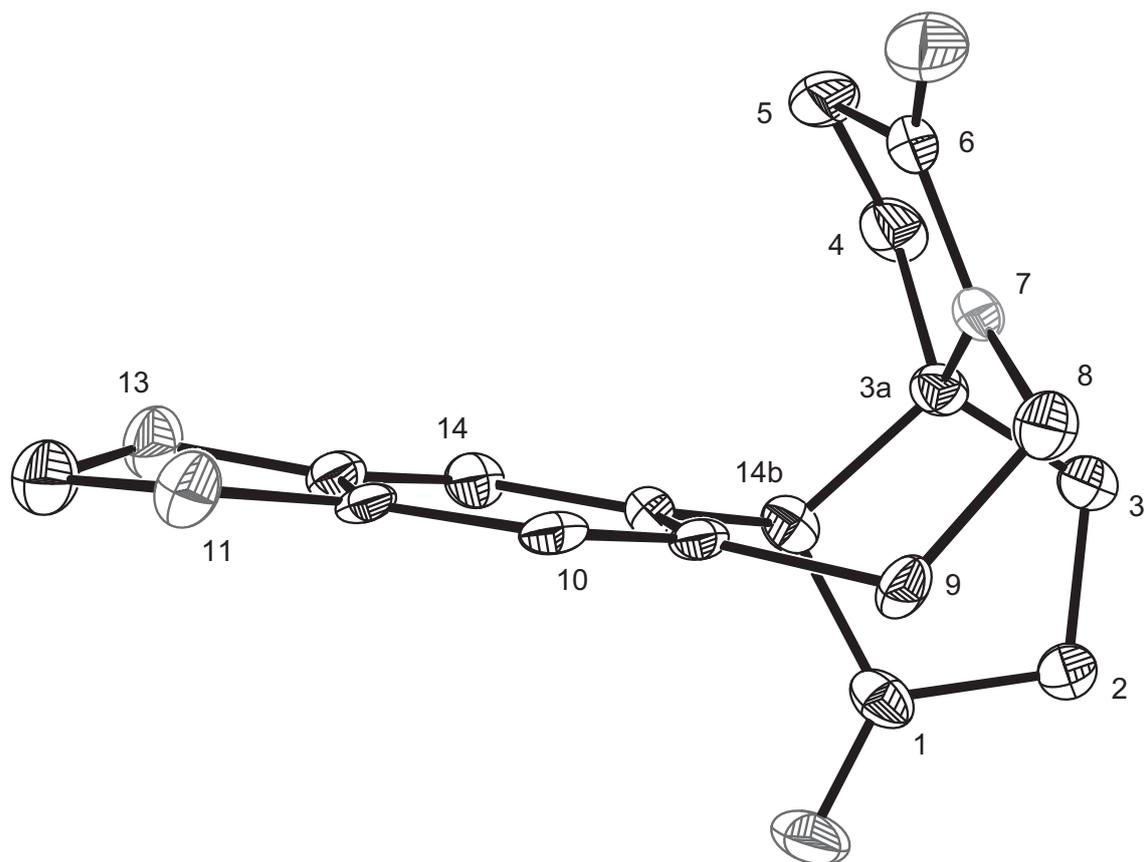
Im IR-Spektrum zeigen die Cephalotaxin-Analoga **180** – **182**  $\text{C}=\text{O}$  Streckschwingungen bei  $1736$ – $1741\text{ cm}^{-1}$  für die Ketofunktionalität und bei  $1672$ – $1688\text{ cm}^{-1}$  für die Amide. In den Massenspektren ist der Molekularpeak der Verbindungen gut nachweisbar.

Zweifelsfrei konnte die Struktur des neuen Cephalotaxin-Analogon **180** durch eine Röntgenstrukturanalyse bewiesen werden (Abbildung 14). Die relative Stereochemie kann ebenfalls aus der Kristallstruktur ermittelt werden: Wie im Cephalotaxin befindet sich das Proton an C-14b auch in der Verbindung **180** in *anti*-Stellung zu der C-3a-Stickstoff-Bindung.



**Abbildung 14:** Röntgenstruktur der Verbindung **180**.

Interessanterweise ist die Konformation des C-Rings der Verbindung **180** im Kristallgitter Boot-ähnlich, was zu einer sehr kompakten Anordnung der beiden fünfgliedrigen Ringe führt (Abbildung 15).

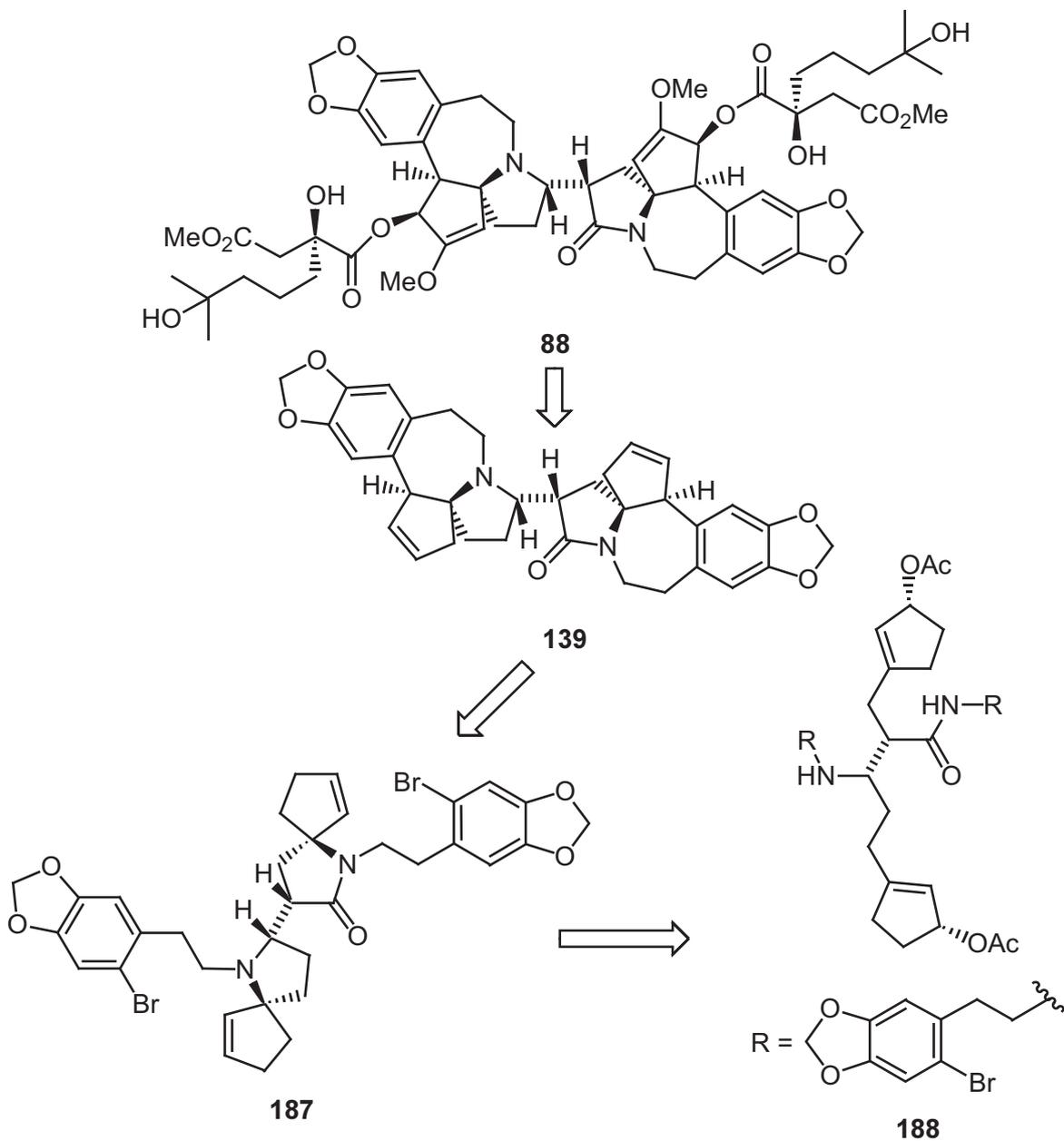


**Abbildung 15:** Röntgenstruktur der Verbindung **180** (Ansicht 2).

## 9 Studien zur Totalsynthese des Cephalotaxidin

### 9.1 Retrosynthese über vierfache Palladium-Katalyse

Die außergewöhnliche decacyklische Struktur des 1996 entdeckten Cephalotaxidin **88** stellt eine große Herausforderung an Synthetiker dar. Dies zeigt sich auch in der Tatsache, dass trotz des großen Interesses, das den *Cephalotaxus*-Alkaloiden entgegengebracht wurde, bisher keine erfolgreiche Synthese veröffentlicht wurde. Daher war es auch Ziel der vorliegenden Arbeit, erste Untersuchungen zur Totalsynthese des Cephalotaxidin durchzuführen.



**Schema 34:** Retrosynthese des Cephalotaxidin.

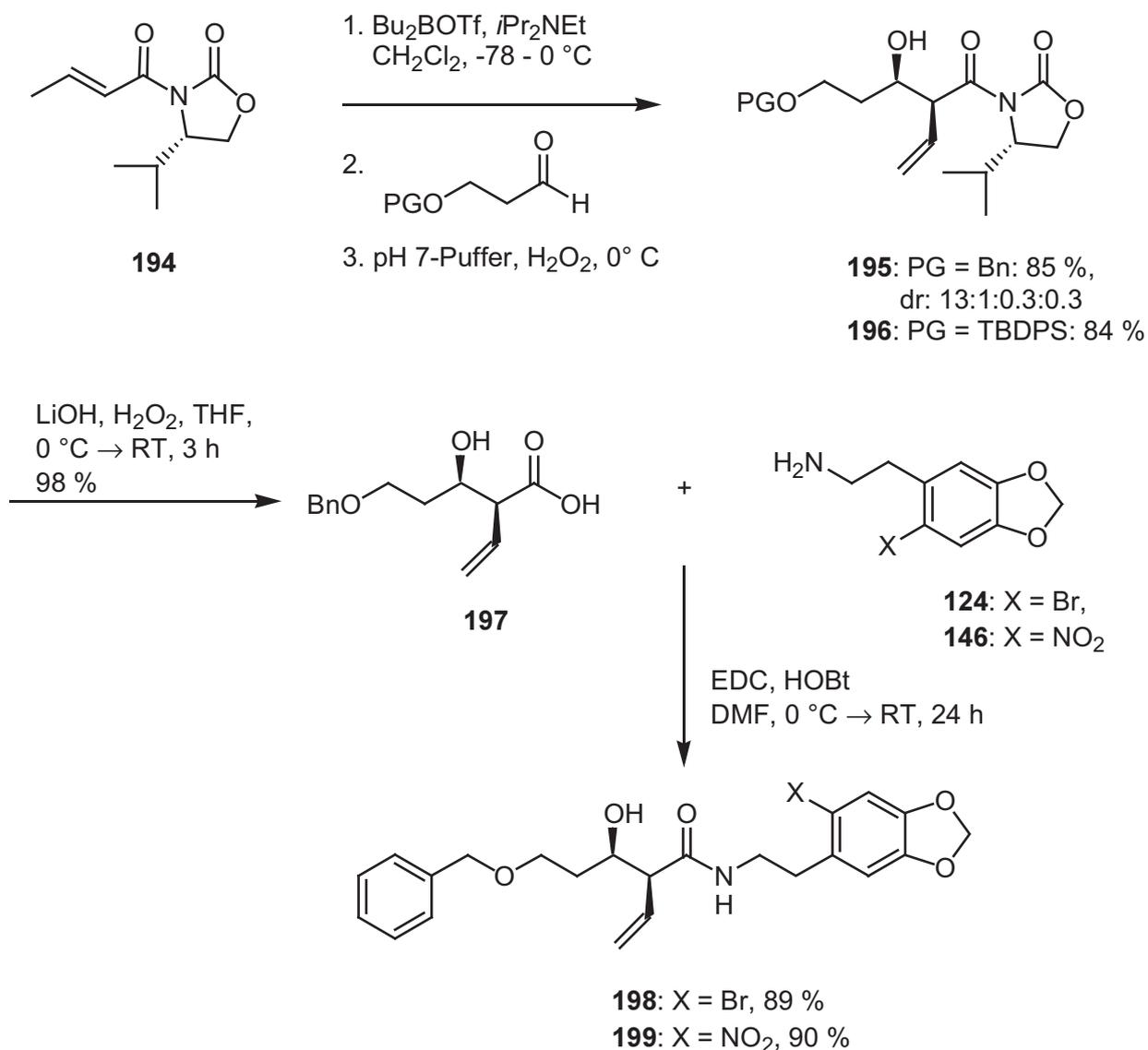
In der ersten Retrosynthese wurde ein besonders eleganter Zugang zum decazyklischen System avisiert, bei dem zwei zweifache Palladium-katalysierte Reaktionssequenzen Schlüsselschritte sein sollten (Schema 34). Cephalotaxidin **88** sollte dabei zunächst zu dem decazyklischen Syntheseziel **139** reduziert werden, das im Anschluss analog der Cephalotaxin-Synthese von *M. E. Kuehne*<sup>91</sup> funktionalisiert werden könnte. Die offenkettige Verbindung **188** diente in dieser Synthesestrategie als Vorläufer der Palladium-katalysierten Schritte. Zwei parallele *Tsuji-Trost*-Reaktionen sollten die beiden Spirozyklen in **187** schließen. Dabei könnten die aus den Allylacetaten durch Palladium(0)-Zugabe entstandenen  $\pi$ -Allyl-Zwischenstufen mit einem Amin und dem Amid jeweils in einer intramolekularen allylischen Substitution zu **187** reagieren. **187** dient anschließend als Ausgangsmolekül für eine doppelte *Heck*-Reaktion. Unter Katalyse durch den Palladazyklus **25** würden so die letzten beiden Ringe zum Decazyklus **139** geschlossen werden.

Der Vorläufer **188** der Palladium-katalysierten Umsetzungen war nun das vornehmliche Ziel der Syntheseplanung (Schema 35). Die primären Alkyliodide in **189** sollten mit Magnesium oder Zink in die entsprechenden metallorganischen Reagenzien überführt werden, die dann mit dem vinylogenen Ester 3-Ethoxypent-2-enon reagieren können. Reduktion und Acetylierung liefert **188**. Sollte die höhere Reaktivität der Alkyliodide gegenüber den Arylbromiden nicht ausreichen, um eine selektive Reaktion zu erlangen, könnte auch Nitroarylverbindung **190** eingesetzt werden, die anschließend in ein Arylhalogenid überführt werden müsste. Falls die doppelte metallorganische Reaktion nicht erfolgreich wäre, könnten die Alkylhalogenide auch einzeln nach einander freigelegt werden. Die beiden primären Alkyliodide würden zum einen aus der Alkoholfunktion in **191** über eine *Mitsunobu*- oder *Appel*-Reaktion entstehen, während zur Darstellung des zweiten Iodids zunächst die Doppelbindung in **191** mittels Ozonolyse in den Alkohol überführt werden müsste. Anschließende *Appel*-Reaktion liefert wiederum ein primäres Alkyliodid. **191** entsteht aus **193** durch Reaktion mit dem primären Amin **124**. Dazu sollte zum einen eine Amidbindung geknüpft werden, zum anderen das Amin als Nucleophil den als Abgangsgruppe aktivierten Alkohol in einer Substitutionsreaktion ersetzen. Die  $\beta$ -Hydroxycarbonsäure **193** sollte in enantiomerenreiner Form über eine *Evans*-Aldol-Reaktion zugänglich sein.



Lösung mit Pentan entfernte das Auxiliar und organische Verunreinigungen. Nach dem Ansäuern der wässrigen Phase konnte die Hydroxycarbonsäure in reiner Form mit Dichlormethan extrahiert werden.

Die Carbonsäure **197** reagierte mit den primären Aminen **124** bzw. **146** (siehe Kapitel 7.1) unter Verwendung der Aktivatoren 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimid (EDC) und 1-Hydroxy-1*H*-benzotriazol (HOBt) zu den Amiden **198** bzw. **199** in Ausbeuten um 90 %.



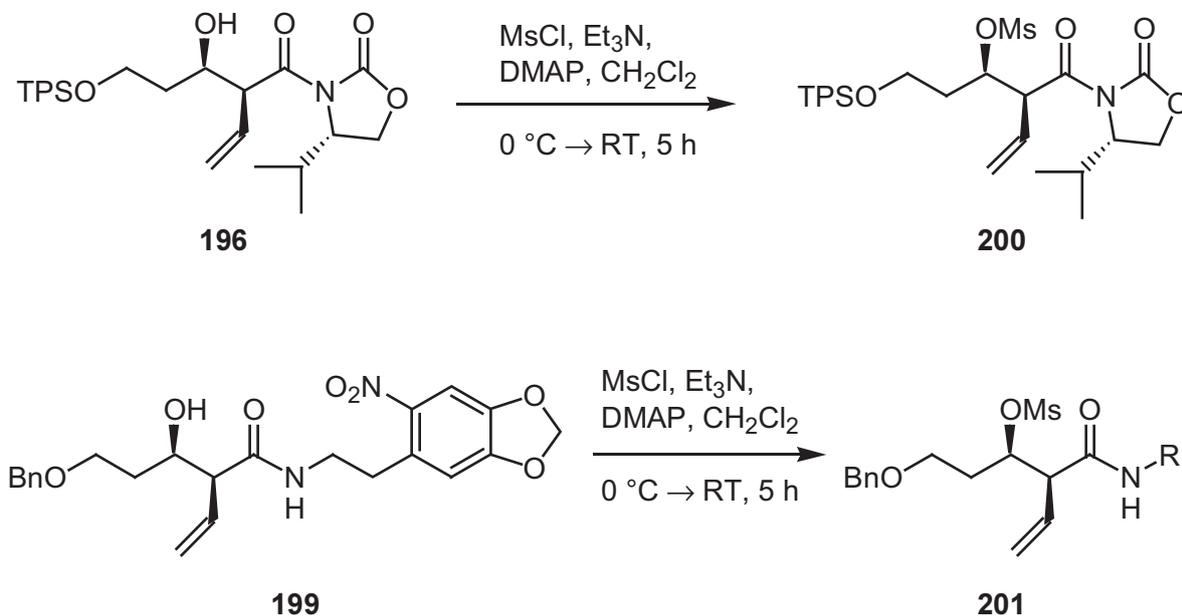
**Schema 36:** Aldol-Reaktion und Amidsynthese.

Nachdem die Synthese des enantiomerenreinen Amids erfolgreich verlief, wurden Versuche zur Substitution des Alkohols unternommen.

### 9.3 Erste Untersuchungen zur Substitutionsreaktion

Die Substitution der Alkoholfunktion in  $\beta$ -Stellung zum Amid sollte unter Inversion der Stereochemie erfolgen. Daher musste die Reaktion unter einem  $S_N2$ -Mechanismus verlaufen, bei dem in *Walden*-Umkehr das Nucleophil die Abgangsgruppe verdrängt. Alkohole sind schlechte Abgangsgruppen für Substitutionsreaktionen, somit musste der Alkohol zunächst in einen Sulfonsäureester überführt werden. Die Synthese der sehr nucleofugen Trifluormethan-Sulfonsäureester verlief dabei allerdings nur unter Zersetzung der Substrate. Erst die Darstellung der Methansulfonsäure-Ester **200** und **201** verlief problemlos (Schema 37). Hierbei wurde zum einen der Alkohol **196**, welcher noch das Oxazolidinon-Auxiliar beinhaltet, mit Methansulfonsäurechlorid, Triethylamin und katalytischen Mengen DMAP in das Mesylat **200** überführt. Diese Substanz konnte in ca. 95 % Reinheit (NMR) isoliert und bei  $-24\text{ }^\circ\text{C}$  gelagert werden, allerdings war sie nicht chromatographiestabil, so dass sie ohne weitere Reinigung in den folgenden Substitutionsversuchen eingesetzt wurde.

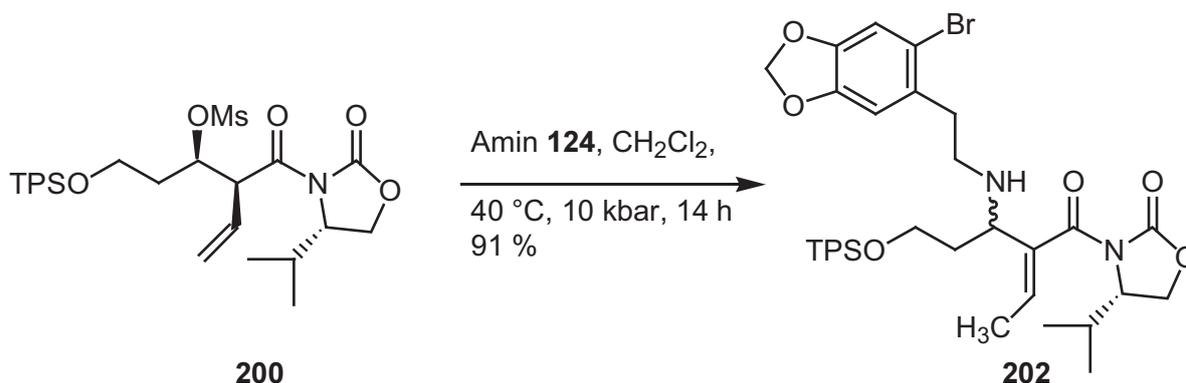
Das Amid **199** konnte unter den selben Bedingungen in das Mesylat **201** überführt werden. Auch **201** neigte bei Chromatographie an Kieselgel zur Eliminierung von Methansulfonsäure und wurde daher direkt weiter umgesetzt.



**Schema 37:** Aktivierung der Alkoholfunktionen als Methansulfonsäure-Ester.

Mit den synthetisierten Methansulfonsäureestern wurden Versuche zur Durchführung der nucleophilen Substitution unternommen. Es wurde zunächst untersucht, ob das Mesylat mit *Evans*-Auxiliar **200** mit dem Amin **124** in einer Substitutions-Reaktion

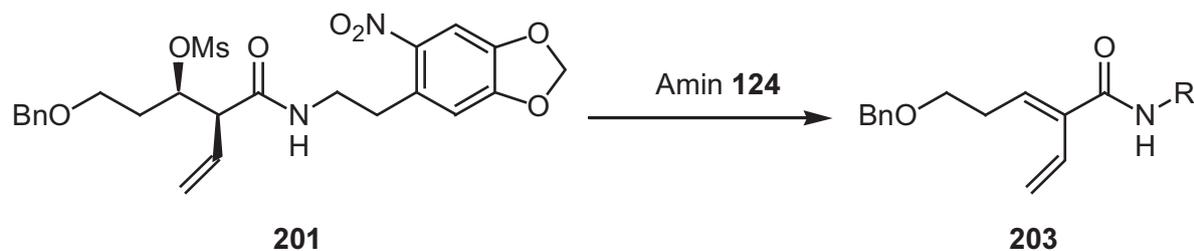
umgesetzt werden kann. Es entstand dabei ein Produkt, welches das selbe Molekulargewicht wie die gewünschte Verbindung besaß. Allerdings bewiesen NMR-Befunde, dass es sich dabei um das Amin **202** handelte, bei dem sich die Doppelbindung in Konjugation zur Carbonylgruppe befindet (Schema 38). Die Reaktion verlief in Dioxan bei 80 °C nach 2-3 h mit 40 % Ausbeute, sowohl in Gegenwart von DBU als auch ohne Basenzugabe. Unter 10 kbar Hochdruck konnte die Ausbeute zwar auf 91 % gesteigert werden; allerdings war es nicht möglich, die Isomerisierung der Doppelbindung zu verhindern.



**Schema 38:** Substitution am Mesylat mit *Evans*-Auxiliar.

Die Acidität des Protons in  $\alpha$ -Position zur Carbonylgruppe fördert diese Isomerisierung. Neben einer Doppelbindungs-Isomerisierung nach der Substitution ist es mechanistisch plausibel, dass durch die Basizität desamins das  $\alpha$ -H abstrahiert und Methansulfonsäure eliminiert wurde. Das gebildete *Michael*-System konnte dann durch das nucleophile Amin angegriffen werden und ein Enolat bilden. Dieses liegt in Konjugation mit der vorhandenen Doppelbindung und konnte somit vinylog ein Proton aufnehmen und die Ketofunktion zurückbilden, wobei die CH<sub>3</sub>-Gruppe entsteht.

Im Folgenden konzentrierten sich die Untersuchungen auf die Substitution des Mesylates **201**, wobei wiederum das primäre Amin **124** als Nucleophil eingesetzt wurde (Schema 39). Allerdings konnte auch mit diesen Substraten nicht der gewünschte Erfolg erzielt werden. Neben unbestimmten Zersetzungsprodukten entstand vor allem das Eliminierungsprodukt **203** unter verschiedensten Bedingungen, sowohl in Gegenwart von Basen als auch bei unterschiedlichen Temperaturen.

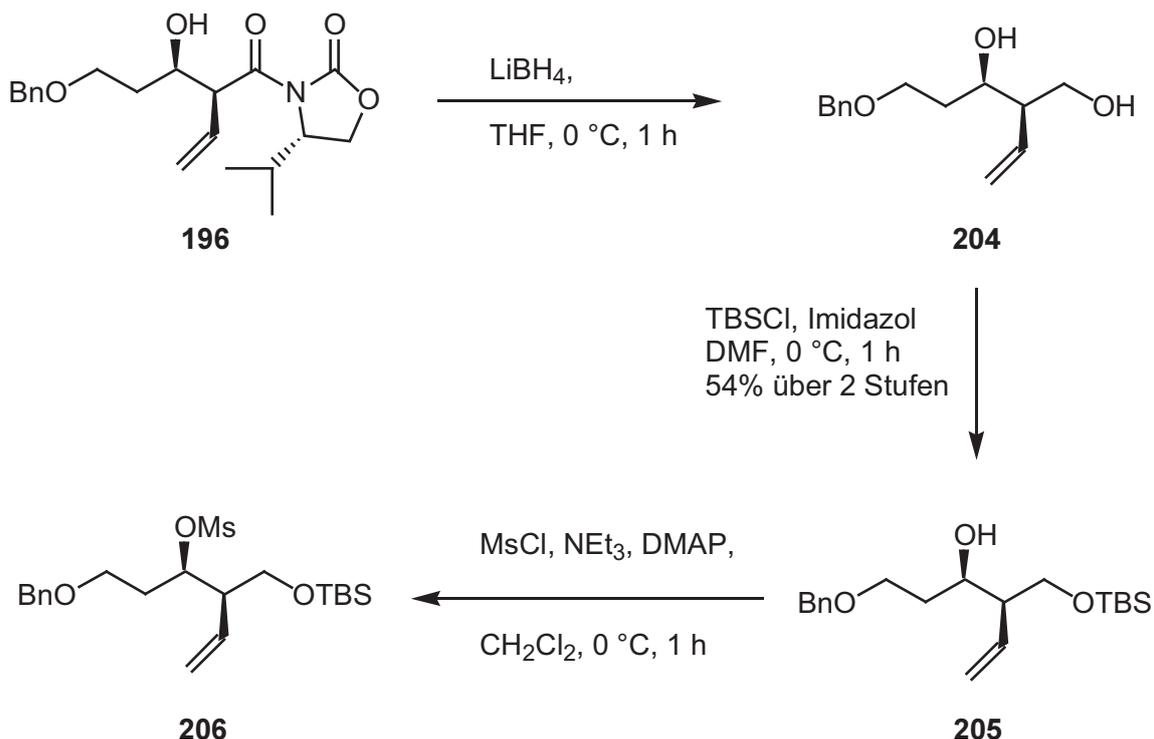


**Schema 39:** Substitutionsversuche am Mesylat **201**.

Die bisherigen Untersuchungen zur  $S_N2$ -Reaktion ließen die Schlussfolgerung zu, dass die Acidität des Protons in  $\alpha$ -Stellung zur Carbonylgruppe die Eliminierung der Methansulfonsäure vor der Substitution bevorzugt. Daher konnte die Substitution nur eine Chance auf Erfolg haben, wenn die Carbonylfunktion nicht anwesend war.

#### 9.4 Reduzierte Substrate in der Substitution

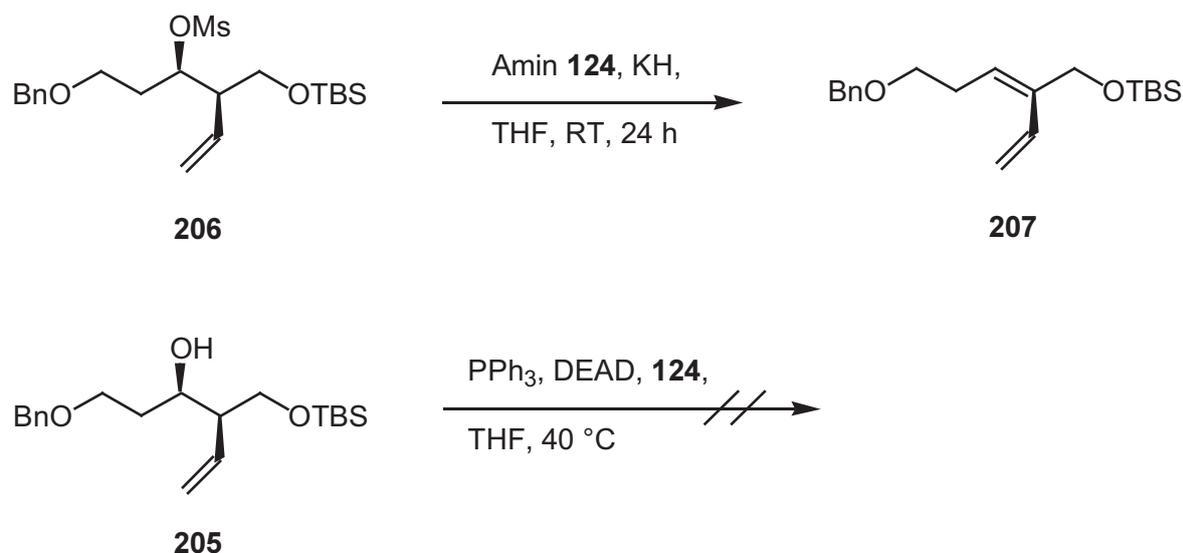
Oxazolidinon-Auxiliare können reaktiv entfernt werden, so dass ein primärer Alkohol entsteht.<sup>109</sup> In der geplanten Synthese müsste dieser zunächst geschützt und nach der Substitutionsreaktion wieder zur Carbonsäure oxidiert werden. Die reduktive Auxiliarabspaltung aus **196** konnte mit Lithiumborhydrid in THF in kurzer Zeit zu **204** durchgeführt werden (Schema 40). Aufgrund der hohen Polarität des entstandenen Diols konnte **204** nicht durch Säulenchromatographie gereinigt werden und so wurde die primäre Alkohol-Funktion sofort selektiv als TBS-Ether geschützt. Dazu konnte **204** in DMF mit TBS-Chlorid und Imidazol zu **205** umgesetzt werden. Der sekundäre Alkohol wurde anschließend in der bereits demonstrierten Art in das Methylsulfonat überführt. Hierzu transformierte man **205** mit Methansulfonsäurechlorid,  $NEt_3$  und DMAP in das aktive **206**, welches zwar gelagert, jedoch nicht chromatographisch gereinigt werden konnte. Daher wurde dieses Mesylat ebenfalls in den folgenden Reaktionen direkt eingesetzt.



**Schema 40:** Reduktive Auxiliar-Abspaltung und Überführung ins Mesylat **206**.

Das Mesylat **206** erwies sich wie erwartet als stabiler als die entsprechenden Verbindungen mit benachbarter Ketofunktion. So wurde bei dem Substitutionsversuch mit drei Äquivalenten des Amins **124** in siedendem THF keine Reaktion beobachtet. Sowohl das Amin als auch das Mesylat konnten reisoliert werden. Um das Amin **124** aktiver zu machen, wurde es zunächst mit Kaliumhydrid deprotoniert und anschließend mit dem Mesylat **206** umgesetzt (Schema 41). Hier konnte jedoch ebenfalls nicht der gewünschte Erfolg erzielt werden. Stattdessen entstand ein Gemisch aus dem Eliminierungsprodukt **207** (51 %), der Ausgangsverbindung **206** (36 %) und unidentifizierbaren Zersetzungsprodukten.

In weiteren Versuchen wurde unter anderem auch eine Aktivierung der Alkoholfunktion in **205** durch Triphenylphosphan und Diethylazodicarboxylat (DEAD) betrachtet (Schema 41). Diese nach *Mitsunobu* benannten Bedingungen sollten die nucleophile Substitution unterstützen indem der Alkohol als Oxophosphonium-Salz in eine Abgangsgruppe überführt wird, die dann durch das aktivierte Amin-Nucleophil angegriffen werden könnte. Diese Reaktionsführung brachte allerdings nur Zersetzungsprodukte hervor.



**Schema 41:** Substitutions-Versuche mit dem reduzierten Substrat.

Die bisherigen Versuche hatten gezeigt, dass auch die schlechte Nucleophilie des Arylamins eine Substitution erschwert. Daher ließ sich folgern, dass nur ein besseres Nucleophil in der Lage sein könnte, die Substitution zu ermöglichen.

## 9.5 Azid als Hilfsnucleophil

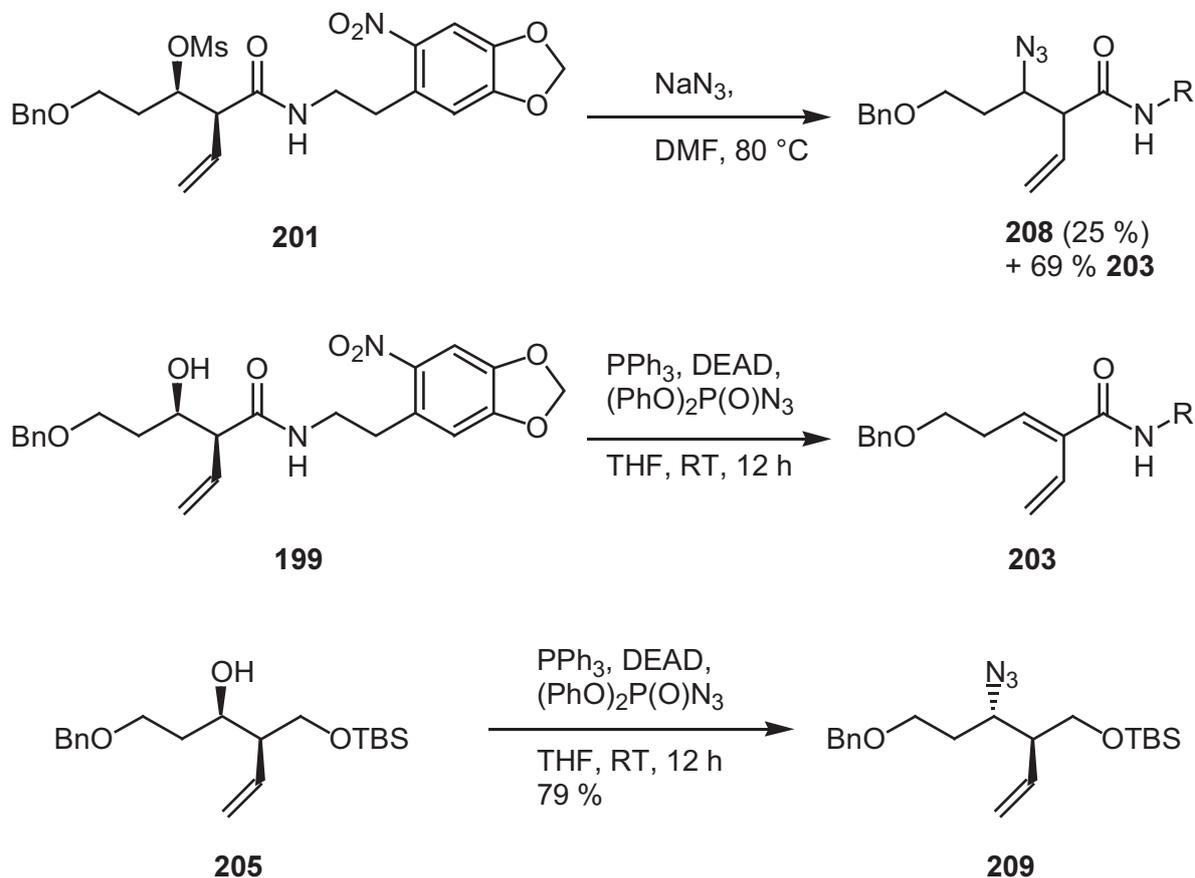
Azide sind aufgrund ihrer geringen Größe gute Nucleophile und gleichzeitig schwache Basen. Wenn es möglich wäre, die Substitution des Alkohols durch  $\text{N}_3$  am Amid **201** durchzuführen, müsste das Azid nur zum Amin reduziert und in einer einfacher verlaufenden Alkylierung eines primären Tosylates zum gewünschten Produkt **192** umgesetzt werden. Dies würde keine entscheidende Verlängerung der Synthese bedeuten.

In der Umsetzung des Mesylates **201** mit Natriumazid zeigte sich jedoch, dass die Eliminierung zu **203** auch mit dem kleineren Nucleophil den Hauptreaktionsweg beschreibt (Schema 42). Es entsteht zwar zu 25 % das Azid **208**, dies konnte jedoch nicht Teil einer praktisch durchführbaren Synthesesequenz sein.

Im Rahmen der Synthesestrategie wäre es sinnvoller, den Alkohol **199** direkt in ein Azid überführen zu können, um den Schritt zum Mesylat einzusparen. Üblicherweise wird diese Transformation unter quasi *Mitsunobu*-Bedingungen mit  $\text{PPh}_3$  und DEAD durchgeführt. Mit dem Diphenylphosphoryl-Azid als Spender des Nucleophils<sup>110</sup> konnte allerdings nur das Eliminierungsprodukt **203** isoliert werden (Schema 42).

Die Acidität des Protons in  $\alpha$ -Position zur Carbonylgruppe führte auch bei Anwendung eines besseren Nucleophils bevorzugt zur Eliminierung. Dieser Nachteil des

Amids wurde ausgeschlossen, indem wiederum Alkohol **205** unter den selben Bedingungen umgesetzt wurde (Schema 42). Hier gelang die Substitution des Alkohols zum Azid **209** in einer guten Ausbeute von 79 % mit dem Diphenylphosphoryl-Azid.

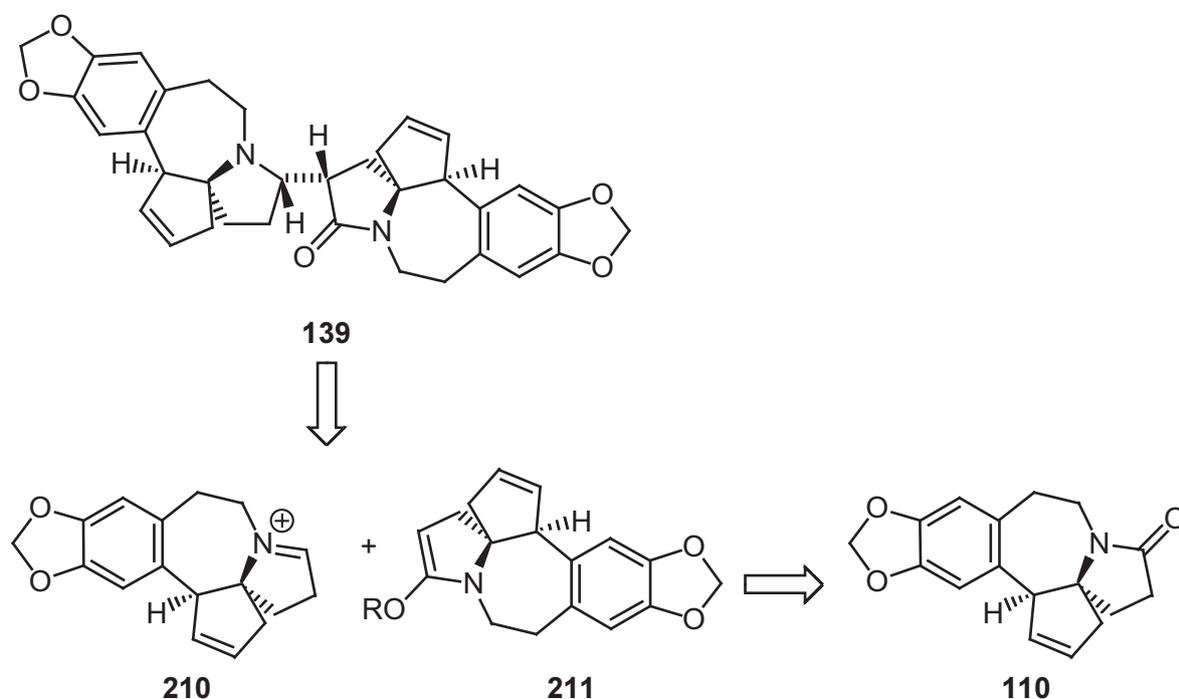


**Schema 42:** Azid als Hilfsnucleophil.

Nachdem die nucleophile Substitution nur mit dem vereinfachten Alkohol **205** wirklich erfolgreich war, musste die Synthesestrategie erneut überdacht werden. Das Azid **209** würde bis zur Überführung in den Vorläufer **188** der Palladium-katalysierten Zyklisierungs-Reaktionen mehr Syntheseoperationen benötigen als zunächst geplant. Dies mindert natürlich die Effizienz der Syntheseroute. Aus diesem Grund und den Erfahrungen mit der *Tsuji-Trost*-Reaktion mit Amid-Nucleophilen (siehe Kapitel 7.3) wurde eine neue Strategie entworfen, deren zentraler Schritt eine Dimerisierung mittels *Mannich*-Reaktion war.

## 9.6 Dimerisierung mittels *Mannich*-Reaktion

Die Struktur des Cephalotaxidins lässt die Vermutung zu, dass es biosynthetisch über eine Dimerisierung zweier Cephalotaxin-Vorläufer entsteht. Eine analoge Synthesestrategie könnte den Aufbau des Cephalotaxidins über die Kupplung zweier pentazyklischer Systeme beinhalten. Die Bindung zwischen den beiden pentazyklischen Gerüsten befindet sich in  $\alpha$ -Stellung der Amidfunktion des einen Oxo-Cephalotaxin-Systems und  $\alpha$  zum Amin-Stickstoff in der Cephalotaxin-Einheit. Dies legt eine Dimerisierung *via Mannich*-Reaktion<sup>111</sup> des Iminiumions **210** mit dem Enolat **211** nahe (Schema 43). Beide Kupplungspartner könnten aus dem 6-Oxo-Cephalotaxin-Analogon **110** erhalten werden, welches bereits im Rahmen der vorliegenden Arbeit effizient über zweifache Palladiumkatalyse aufgebaut wurde (siehe Kapitel 7.4). Zur Darstellung des Iminiumions **210** ist eine Reduktion des Amids **110** zu einem *N,O*-Halbacetal nötig, welches anschließend bei Zugabe einer *Lewis*-Säure Wasser eliminiert. Ebenfalls ausgehend von Amid **110** sollte durch Basenzugabe das Enolat **211** (mit R = Metall) oder der Silylenolether (R = SiR<sub>3</sub>) entstehen. Im folgenden werden die ersten Versuche zur Durchführung einer *Mannich*-Reaktion mit dem Oxo-Cephalotaxin-Vorläufer **110** beschrieben.



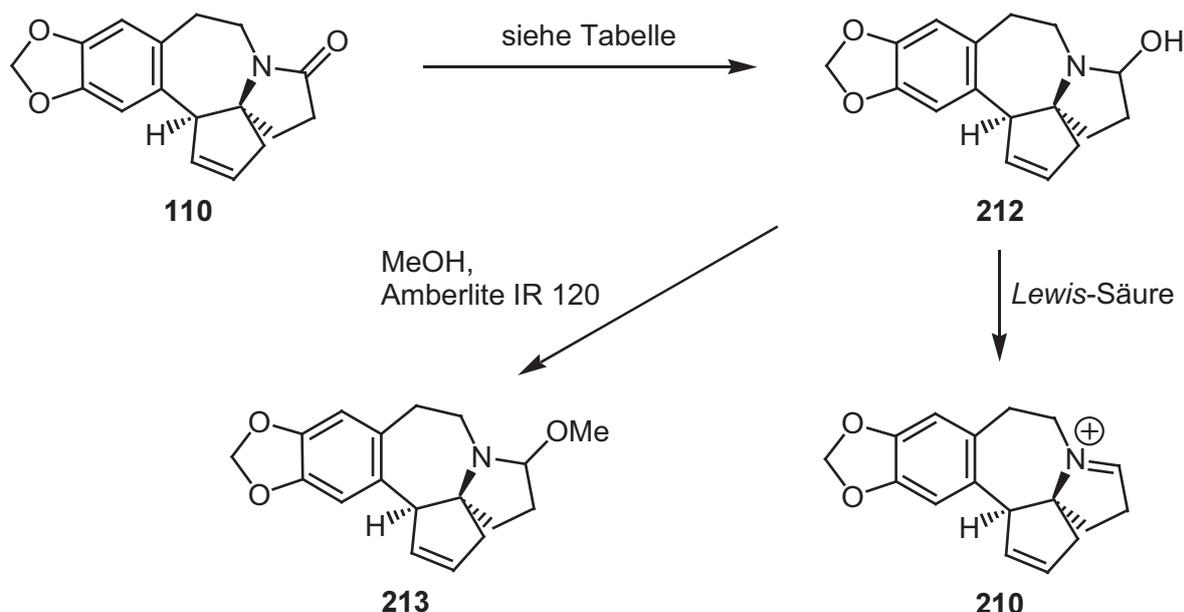
**Schema 43:** Retrosynthese *via Mannich*-Reaktion.

*M. E. Kuehne* konnte zeigen, dass die Reduktion des 6-Oxo-Cephalotaxin zum Cephalotaxin harte Reaktionsbedingungen benötigt (siehe Abschnitt 5.4). Die

Reduktion des Amids zum Amin erfolgte nur mit Lithiumaluminiumhydrid in refluxierendem THF. Dies war ein erstes Indiz für die Reaktionsträgheit der Verbindung. Es sollte im vorliegenden Fall zudem nicht das Amin, sondern das *N,O*-Halbacetal **212** erhalten werden, so dass eine Überreduktion vermieden werden musste. Die Reduktion des Amids **110** wurde mit unterschiedlichen Reagenzien unter verschiedenen Bedingungen untersucht; die Ergebnisse dieser Versuche sind in Tabelle 4 aufgeführt.

Unter den milden Reduktionsbedingungen bei Verwendung von Natriumborhydrid in Methanol konnte auch bei Raumtemperatur kein Umsatz erzielt werden (Eintrag Nr. 1). Borverbindungen mit Alkylgruppen sind aufgrund der Elektronendonoreigenschaften der Alkylreste sehr viel stärkere Reduktionsmittel. Ein sehr nützliches Reagenz ist dabei das Lithium-Triethylborhydrid ( $\text{LiEt}_3\text{BH}$ ), auch Super-Hydrid<sup>®</sup> genannt.<sup>112</sup> Super-Hydrid ist stärker als  $\text{LiBH}_4$  und die wohl beste Hydrid-Nucleophil Quelle. In vielen Synthesen hatte sich  $\text{LiEt}_3\text{BH}$  als Mittel der Wahl gezeigt, um Amide zu den *N,O*-Halbacetalen zu reduzieren.<sup>113</sup> In diesem Fall ermöglichte jedoch das spirozyklische Amid **110** keinerlei Reaktion mit Super-Hydrid<sup>®</sup>, auch bei höheren Temperaturen (Einträge Nr. 2, 3). Ein möglicher Grund könnte die Empfindlichkeit des Reduktionsmittels gegenüber sterischer Hinderung sein.

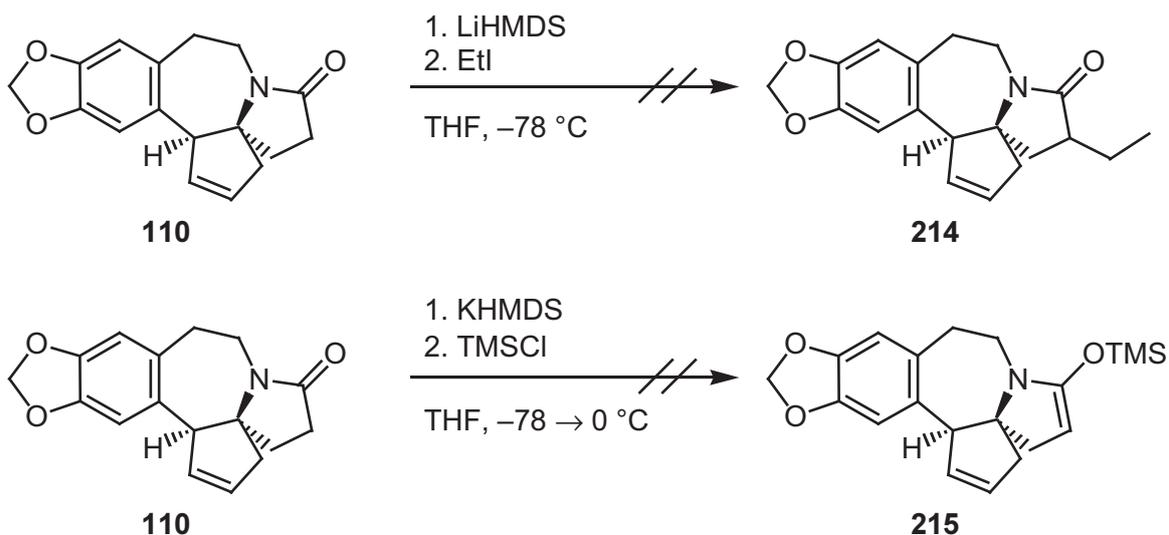
Ein weiteres Standardreagenz für die angestrebte Transformation ist das Diisobutylaluminiumhydrid ( $[(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2]_2\text{AlH}$ , DIBAH). Im Gegensatz zur Reduktion mit  $\text{LiAlH}_4$  sollte es hierbei möglich sein, die Reaktion auf der Stufe des Halbaminals anzuhalten und nicht direkt zum Amin zu reduzieren.<sup>114</sup> Bei tiefen Temperaturen zeigte sich bei **110** ebenfalls kein Umsatz mit DIBAH (Eintrag Nr. 4). In der Reduktion mit DIBAH bei Eisbad-Temperatur zeigte Kontrolle mittels Dünnschicht-Chromatographie zwar einen Umsatz an, es konnte allerdings das Halbaminal **212** nicht isoliert werden (Eintrag Nr. 5). Auch die Aufarbeitung der Reaktion mit Methanol und saurem Ionenaustauscherharz, um eine sofortige Substitution zum *N,O*-Acetal **213** zu erreichen, führte nicht zum gewünschten Erfolg (Eintrag Nr. 6). Schließlich wurde erneut versucht, **213** darzustellen und dieses sofort in einer *Mannich*-Reaktion einzusetzen (Eintrag Nr. 7, Schema 45).



Nr.	Red.-Mittel	Darstellungsbed.	Aufarbeitung	Ergebnis
1	NaBH <sub>4</sub>	MeOH, 0 °C → RT, 24 h	H <sub>2</sub> O	keine Reaktion
2	LiEt <sub>3</sub> BH	THF, -78 °C, 6 h	NaHCO <sub>3</sub> -Lsg.	keine Reaktion
3	LiEt <sub>3</sub> BH	THF, -78 → 4 °C, 24 h	NaHCO <sub>3</sub> -Lsg.	keine Reaktion
4	DIBAH	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , -78 °C, 5 h	Na/K-Tartrat-Lsg.	keine Reaktion
5	DIBAH	THF, 0 °C, 3 h	Na/K-Tartrat-Lsg.	Zersetzung
6	DIBAH	THF, 2 °C, 18 h	MeOH, Amberlite	Zersetzung
7	DIBAH	THF, 2 °C, 18 h,	MeOH, Amberlite	direkt umgesetzt

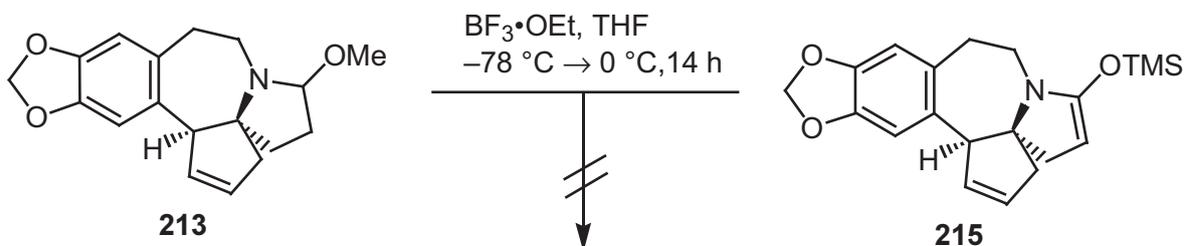
**Tabelle 4:** Reduktionsversuche am Oxo-Cephalotaxin-Analogen.

Die geringe Reaktivität des spirocyclischen Amids zeigte sich auch in den ersten Versuchen zur Enolisierung. Zunächst wurde **110** mit Lithium-Hexamethyldisilazid (LiHMDS) zur Reaktion gebracht und anschließend Ethyliodid zugegeben (Schema 44). Es konnte allerdings nur die Ausgangsverbindung reisoliert werden. Auch die Deprotonierung mit KHMDS gefolgt von Abfangen des Enolats mit Trimethylchlorsilan führte nicht zum gewünschten Umsatz sondern zur Rückgewinnung des Oxo-Cephalotaxinsystems **110**. Die Instabilität des möglicherweise gebildeten Silyl-Enolethers **215** war zu erwarten und daher wurde die Reaktion erneut unter den selben Bedingungen durchgeführt und direkt für einen Versuch der *Mannich*-Reaktion verwendet (Schema 45).



**Schema 44:** Enolisierungsversuche.

Das *N,O*-Acetal **213** und der TMS-Enolether **215** konnten beide nicht isoliert werden. Dies hatte entweder die geringe Reaktivität des Amids **110** oder die Instabilität der gebildeten Verbindungen als Ursache. Daher wurde das Amid **110** unter den beschriebenen Bedingungen umgesetzt und die möglichen Produkte **213** und **215** direkt mit Bortrifluorid-Etherat als *Lewis*-Säure in einer *Mannich*-Reaktion eingesetzt (Schema 45). Allerdings konnte statt des erwünschten Dimers nur die Amid-Ausgangsverbindung **110** reisoliert werden.



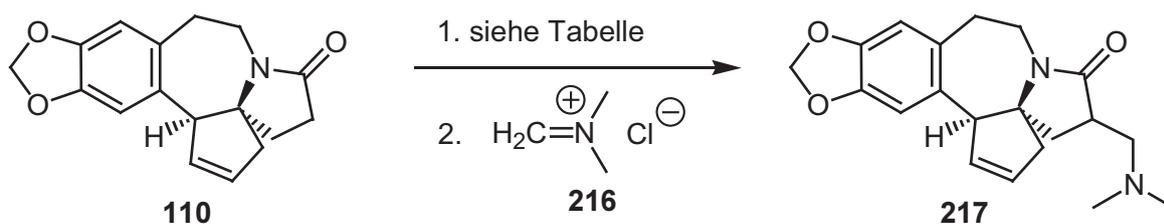
**Schema 45:** Versuch zur *Mannich*-Reaktion.

Um sowohl die Enolisierbarkeit als auch die Reaktivität der Enolate des Amids **110** in einer *Mannich*-Reaktion zu testen, wurde die Umsetzung mit dem stabilen, käuflichen Iminiumsalz  $[\text{H}_2\text{C}=\text{NMe}_2]^+\text{Cl}^-$  (**216**) untersucht. Die Verbindung **216** wurde als eines der ersten stabilen Iminiumsalze von *L. F. Tietze* in vielen *Mannich*-Reaktionen sehr erfolgreich eingesetzt.<sup>115</sup>

*Tietze* konnte auch zeigen, dass **216** in Acetonitril mit Ketonen bei Raumtemperatur bereits eine *Mannich*-Reaktion ohne weitere Aktivierung des Ketons eingehen kann. Daher wurde Amid **110** mit dem Iminiumchlorid **216** in Acetonitril umgesetzt (Eintrag

Nr. 1). Es konnte dabei allerdings keine Reaktion beobachtet werden. Im Folgenden wurden verschiedene Basen für die Enolisierung des Amids getestet. Die potentiellen Enolate wurden anschließend mit dem Salz **216** behandelt und die Reaktion im basischen Milieu zum Amin **217** aufgearbeitet (Einträge 2-4). Es konnte dabei in keinem Fall das gewünschte Produkt isoliert werden.

Weitere Untersuchungen zur Dimerisierung des Lactams **110** mittels *Mannich*-Reaktion konnten im Rahmen dieser Arbeit nicht durchgeführt werden.



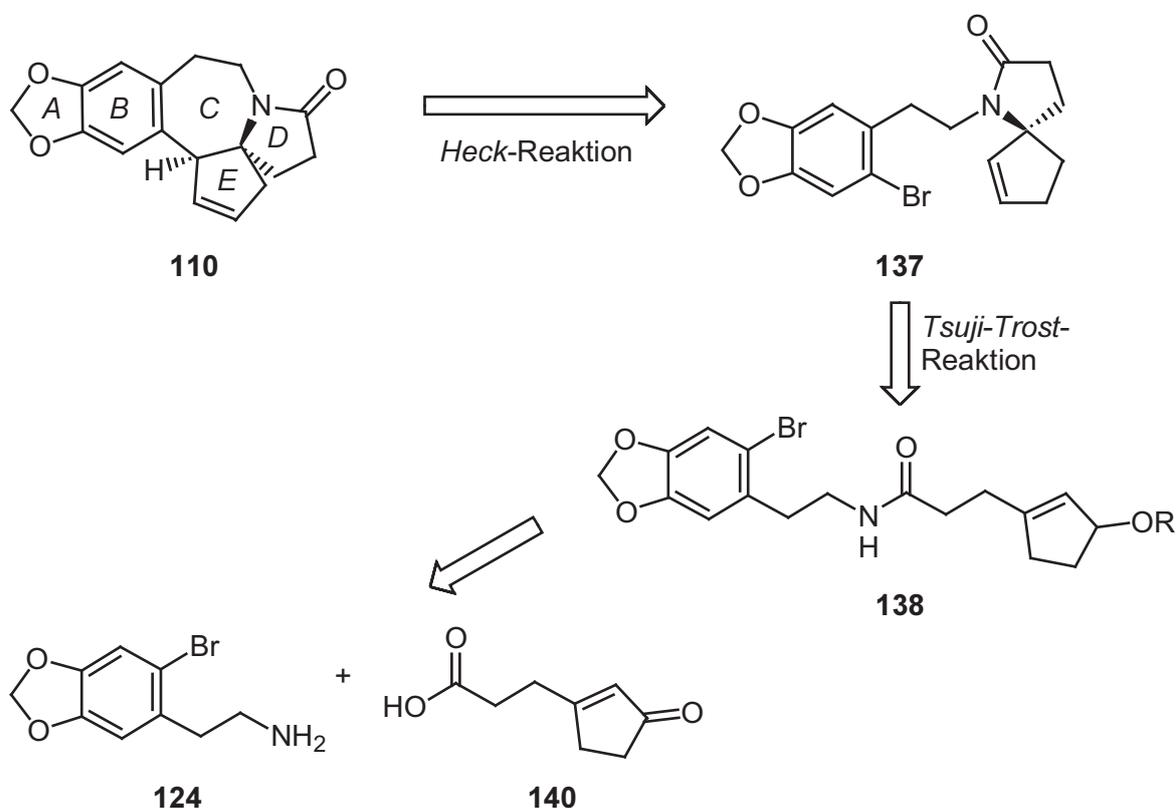
Nr.	Base	Darstellungsbed.	Ergebnis
1	–	MeCN, RT, 48 h	keine Reaktion
2	LiHMDS	THF, $-78 \rightarrow 0^\circ\text{C}$ , RT, 18 h	keine Reaktion
3	KH	THF, $0^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$ , 18 h	keine Reaktion
4	NEt <sub>3</sub>	THF, $0^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$ , 18 h	keine Reaktion

**Tabelle 5:** *Mannich*-Modelreaktion.

## 10 Zusammenfassung und Ausblick

*Cephalotaxus*-Alkaloide stellen eine Naturstoffklasse dar, die Synthesechemiker aufgrund ihrer eindrucksvollen Struktur und biologischen Wirksamkeit herausfordert und inspiriert. Das einfachste Molekül dieser Familie ist das Cephalotaxin, das allerdings nur eine geringe biologische Wirkung aufweist. Seine Bernsteinsäureester – die Harringtonine – werden jedoch zur Zeit in Phase III-Studien für die Behandlung von Leukämie untersucht. Es ist daher von großem Interesse, Analoga des Cephalotaxins und der Harringtonine darzustellen und auf ihre pharmakologischen Fähigkeiten zu testen.

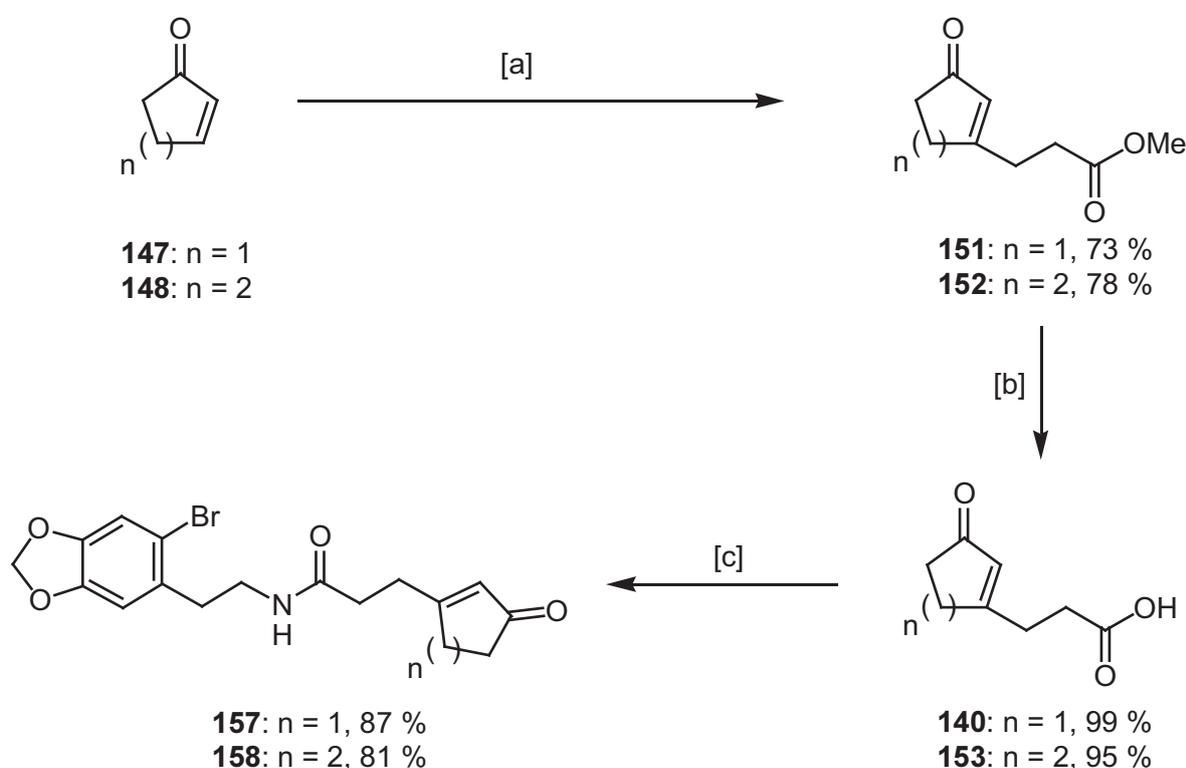
Ziel der vorliegenden Arbeit war es zum einen, Oxocephalotaxin-Analoga mit Lactam-Struktur im *D*-Ring effizient darzustellen. Dies sollte mittels zweier Palladium-katalysierter Reaktionen erfolgen (Schema 46). Einmal würde dabei eine allylische Substitution nach *J. Tsuji* und *B. M. Trost* das Amid **138** in den Spirozyklus **137** überführen und anschließend der *C*-Ring in einer *Heck*-Reaktion geschlossen werden. Der Oxocephalotaxinvorläufer **110** kann in literaturbekannten Schritten in das Cephalotaxin und 6-Oxo-Cephalotaxin überführt werden.<sup>91</sup> Das Amid **138** sollte aus der Cyclopentenylpropionsäure **140** und dem primären Arylamin **124** dargestellt werden.



**Schema 46:** Retrosynthese von Oxo-Cephalotaxingerüst **110**.

Die Synthese der Propionsäureester **151** und **152** konnte in einer Phosphasilylierung in einem Schritt aus Cyclopentenon beziehungsweise Cyclohexenon durchgeführt werden (Schema 47). Diese effiziente Methode lieferte sowohl das für die Cephalotaxin-Synthese benötigte Cyclopentenylsystem **151** in guter Ausbeute, als auch den Cyclohexenylpropionsäureester **152**, der für die Synthese von *E*-Ring-Analoga wichtig ist. Die Propionsäureester konnten unter Standard-Bedingungen zu den entsprechenden Carbonsäuren **140** und **153** verseift werden.

Zur Synthese der Amide **157** und **158** musste zunächst die reaktive *Vilsmeier*-Spezies **154** isoliert werden, da dies die einzige Möglichkeit war, die Carbonsäuren zu aktivieren. Die gebildeten Säurechloride reagierten dann in sehr guten Ausbeuten mit dem primären Amin **124** zu den Amiden **157** und **158**.



[a] 1.  $\text{PPh}_3$ , TBDMSOTf, THF,  $0\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$ ; 2.  $n\text{BuLi}$ ,  $-78\text{ }^\circ\text{C}$ ;  
 3.  $\text{CH}_2\text{CHCOOCH}_3$ , TMSOTf; 4. TBAF,  $0\text{ }^\circ\text{C}$

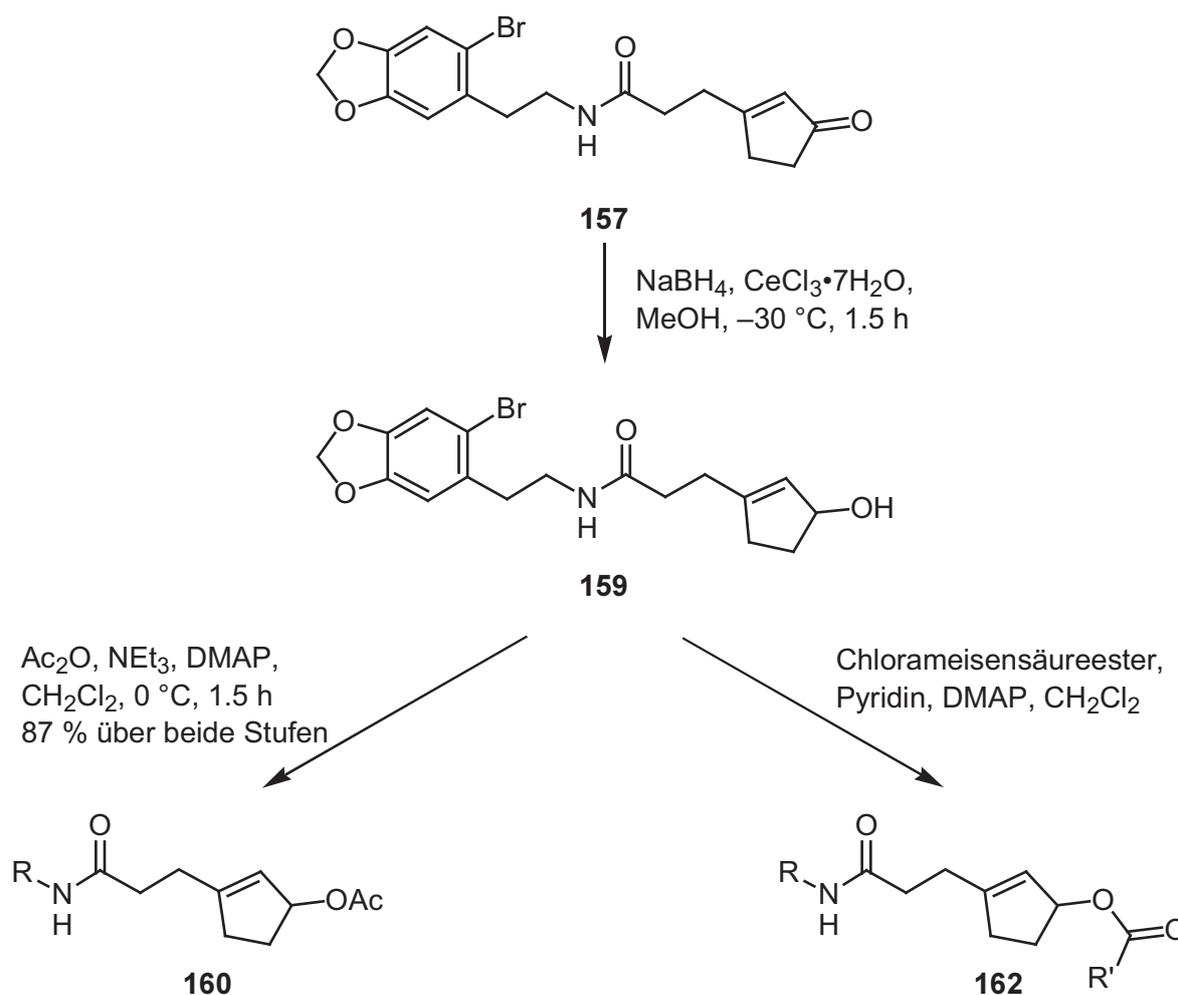
[b] KOH, MeOH/ $\text{H}_2\text{O}$ , RT

[c] 1.  $\text{HCIC}=\text{NMe}_2^+\text{Cl}^-$  (**154**), **124**,  $\text{NEt}_3$ , THF,  $0\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$

**Schema 47:** Darstellung der Amide **157** und **158**.

Die *Tsuji-Trost*-Reaktion benötigt eine Abgangsgruppe in allylischer Position, daher wurde das  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Keton **157** selektiv 1,2-reduziert. Dies gelang problemlos unter *Luche*-Bedingungen mit Natriumborhydrid und Certrichlorid zum  $\alpha,\beta$ -unge-

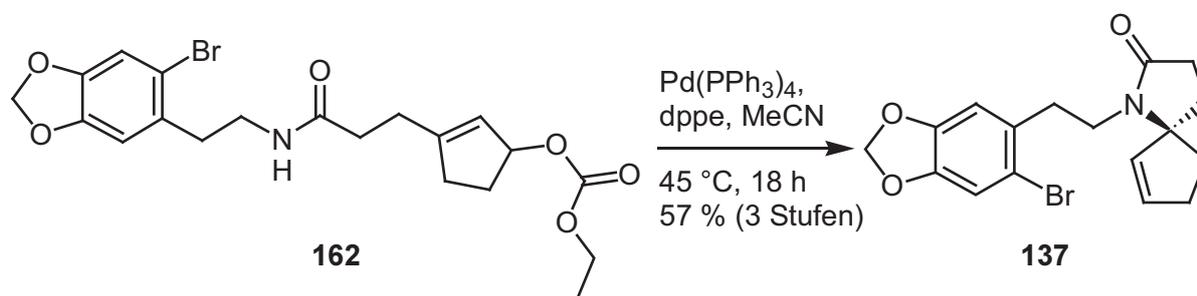
sättigten Alkohol **159** (Schema 48). Der allylische Alkohol wurde aufgrund seiner geringen Säurestabilität direkt weiter umgesetzt. Mit Essigsäureanhydrid konnte im Folgenden das Allylacetat **160** synthetisiert werden; die Ausbeute dieser drei Schritte betrug 87 %. Auch verschiedene Allylcarbonate **162** waren aus dem Alkohol **159** zugänglich, wobei diese unter basischen Bedingungen schnell zur Eliminierung neigten. Daher konnten die Allylcarbonate nicht isoliert werden und wurden in den anschließenden Spirozyklisierungen direkt eingesetzt.



**Schema 48:** Allylacetate und –carbonate.

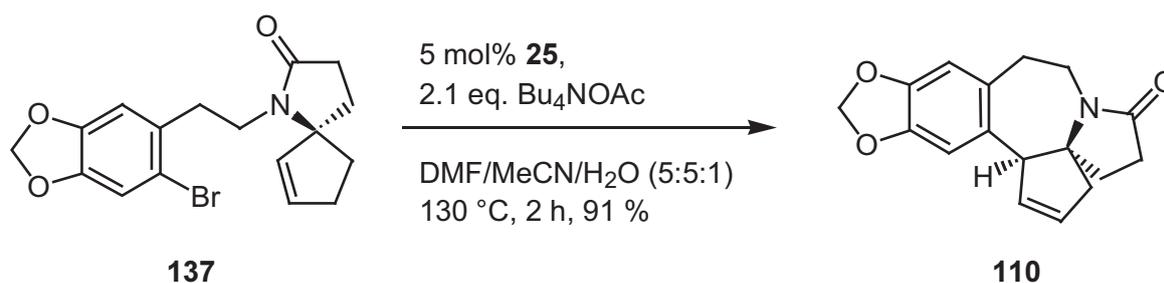
Die allylische Spirozyklisierung führte mit dem Allylacetat **160** auch bei breiter Variation des Palladium-Katalysators und der Reaktionsbedingungen nicht zum gewünschten Erfolg. Die im Vergleich zum Amin viel schwächere Nucleophilie des Amids ist vermutlich der Grund für das Ausbleiben der Addition. Dagegen konnten die Allylcarbonate **162** zur Spiroverbindung **137** zyklisiert werden (Schema 49). Die Palladium-katalysierte Reaktion verlief sehr gut, wohingegen die Instabilität der Allylcarbonate die Ausbeuten der Reaktionssequenz beeinträchtigte. So konnte **137** im

besten Fall in 57 % Ausbeute für die drei Stufen ausgehend vom Keton **157** erhalten werden.



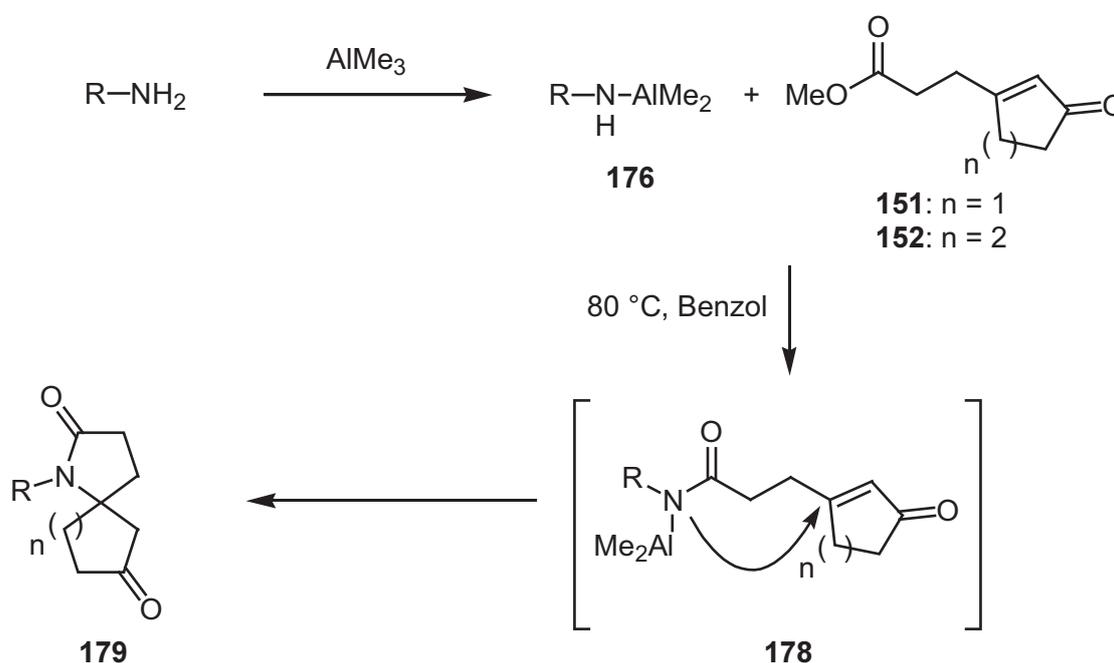
**Schema 49:** Spirozyklisierung mittels Palladium-Katalyse.

Die *Heck*-Reaktion der Spiroverbindung **137** gelang erfreulicherweise mit dem von *W. A. Herrmann* und *M. Beller* entwickelten Palladazyklus **25** als Katalysator in hervorragenden 91 % Ausbeute (Schema 50). Das pentazyklische System **110** war bereits eine Zwischenstufe der Cephalotaxin Synthese von *M. E. Kuehne* und kann in vier Stufen mit 75 % Ausbeute in Cephalotaxin und 6-Oxo-Cephalotaxin überführt werden.<sup>91</sup> Die vorliegende Synthese stellt somit eine formale Totalsynthese des Cephalotaxin und 6-Oxo-Cephalotaxin dar, wobei der pentazyklische Vorläufer in nur sieben Stufen von einfachem Cyclopentenon in einer Gesamtausbeute von 34 % zugänglich war. Das Lactam **110** war zudem eine Schlüsselverbindung in den folgenden Bemühungen um die Totalsynthese des Cephalotaxidin.



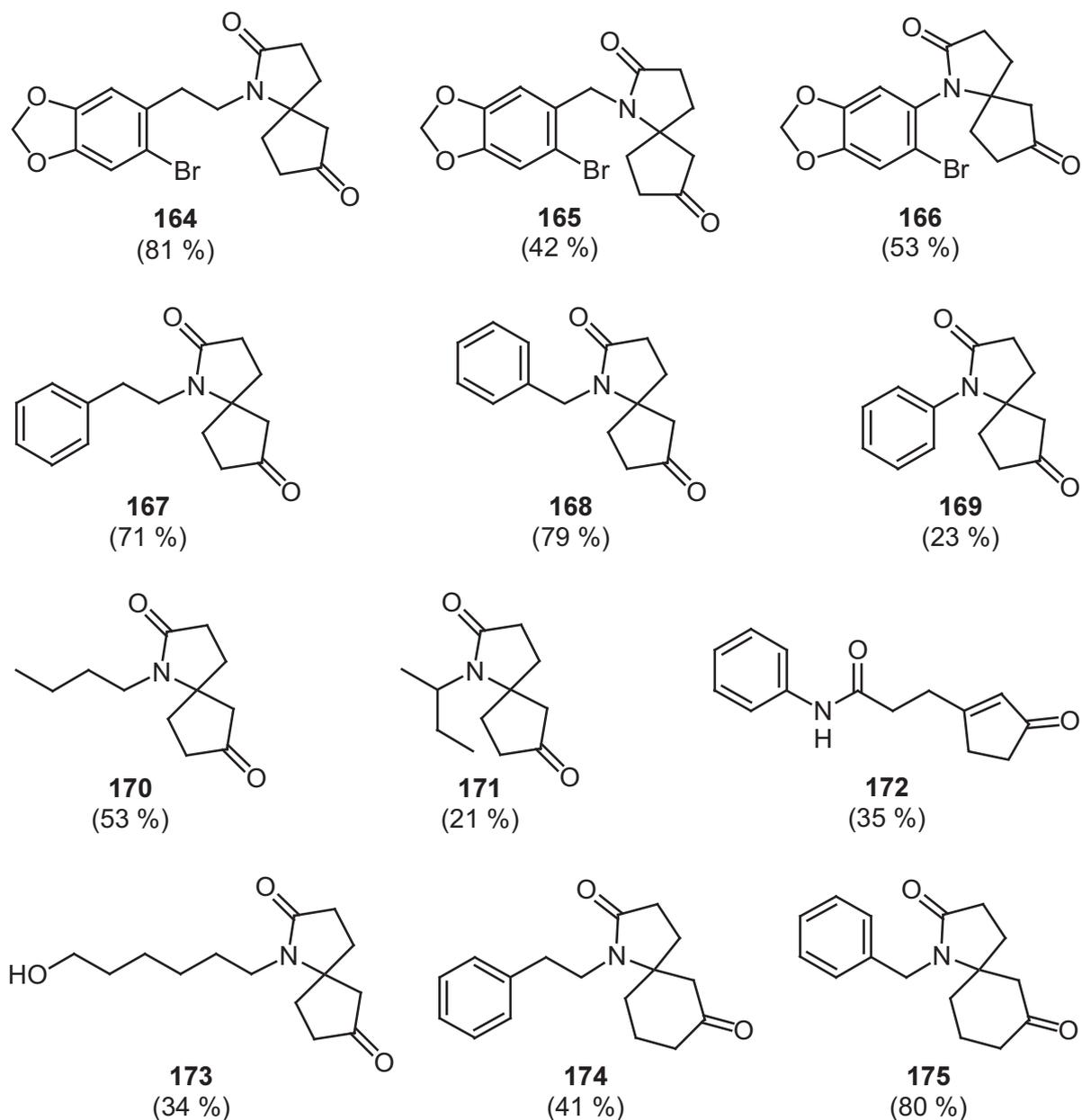
**Schema 50:** *Heck*-Reaktion zum Oxo-Cephalotaxingerüst **110**.

Im Rahmen der Untersuchungen zur Amidsynthese konnte eine neuartige Domino-Reaktion entwickelt werden: Aus primären Aminen entstanden mit Trimethylaluminium die Dimethylaluminium-Amide **176**, welche anschließend eine Reaktion mit den Cycloenylpropionsäure Estern **151** und **152** eingingen (Schema 51). In einem Domino-Prozess konnten so hocheffizient die spirozyklischen Produkte **179** synthetisiert werden. Der den Ergebnissen am besten entsprechende Mechanismus beinhaltet zunächst die Bildung des Amids **178** als Zwischenverbindung, das dann in einer durch die *Lewis*-Säure-Aktivierung mittels Aluminium begünstigten *Michael*-Addition die Spirozyklen schließt.



**Schema 51:** Neuartige Domino-*Weinreb-Michael*-Spirozyklisierung.

Das Potential dieser neuartigen Domino-Reaktion wurde im Folgenden evaluiert und eine Vielzahl spirozyklischer Verbindungen synthetisiert (Schema 52).<sup>102</sup> Dabei zeigte sich, dass die Methode zahlreiche funktionelle Gruppen zulässt. So konnte eine freie Alkoholfunktion, Arylhalogenide und aromatische sowie aliphatische Amine eingesetzt werden. Die Reaktion ist aufgrund der Bildung eines quartären Spirozenters empfindlich gegenüber sterischer Hinderung. Demzufolge waren die Ausbeuten der Produkte der Reaktion mit sterisch anspruchsvolleren Aminen geringer. Der Domino-Prozess erlaubte auch die Synthese neuer Spirozyklen mit unterschiedlichen Ringgrößen. Diese Flexibilität ist besonders für die effiziente Synthese von Cephalotaxin-Analoga wichtig.

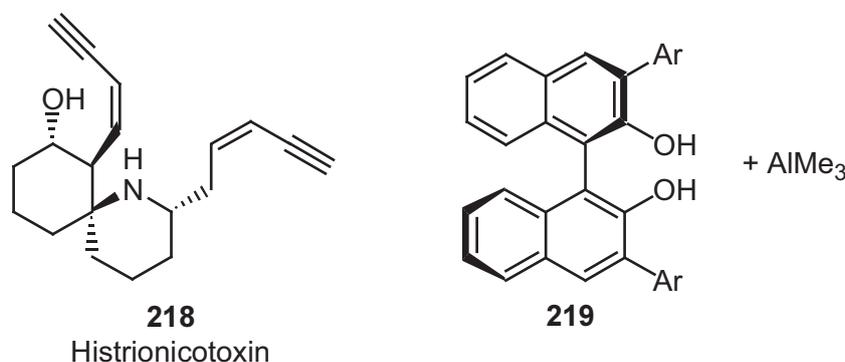


**Schema 52:** Produkte der Domino-Reaktion (Ausbeute).

Das Potential der neuartigen Domino-Reaktion könnte in der Zukunft weiter ausgebaut werden. Viele biologisch relevante Naturstoffe enthalten Spirozyklen; besonders die aus den Columbianischen Giftfröschen isolierten Histrionicotoxine **218** sind hochwirksame Gifte (Schema 53).<sup>116</sup> Ihre Struktur mit einer Aminfunktion in  $\alpha$ -Position zum Spirozentrum und der Alkoholfunktion  $\beta$ -ständig dazu macht diese Naturstoffklasse zu einem geeigneten Ziel für die Domino-Reaktionsstrategie.

Weitere Arbeiten sollten sich in der Zukunft auch auf die Variation des Esters in Kombination mit offenkettigen *Michael*-Akzeptoren konzentrieren. Weiterhin wäre eine Ausweitung auf eine Dreikomponentenreaktion zur Erweiterung der Methode sinnvoll. *K. A. Jørgensen* verwendete chirale *Lewis*-Säuren als Katalysatoren in

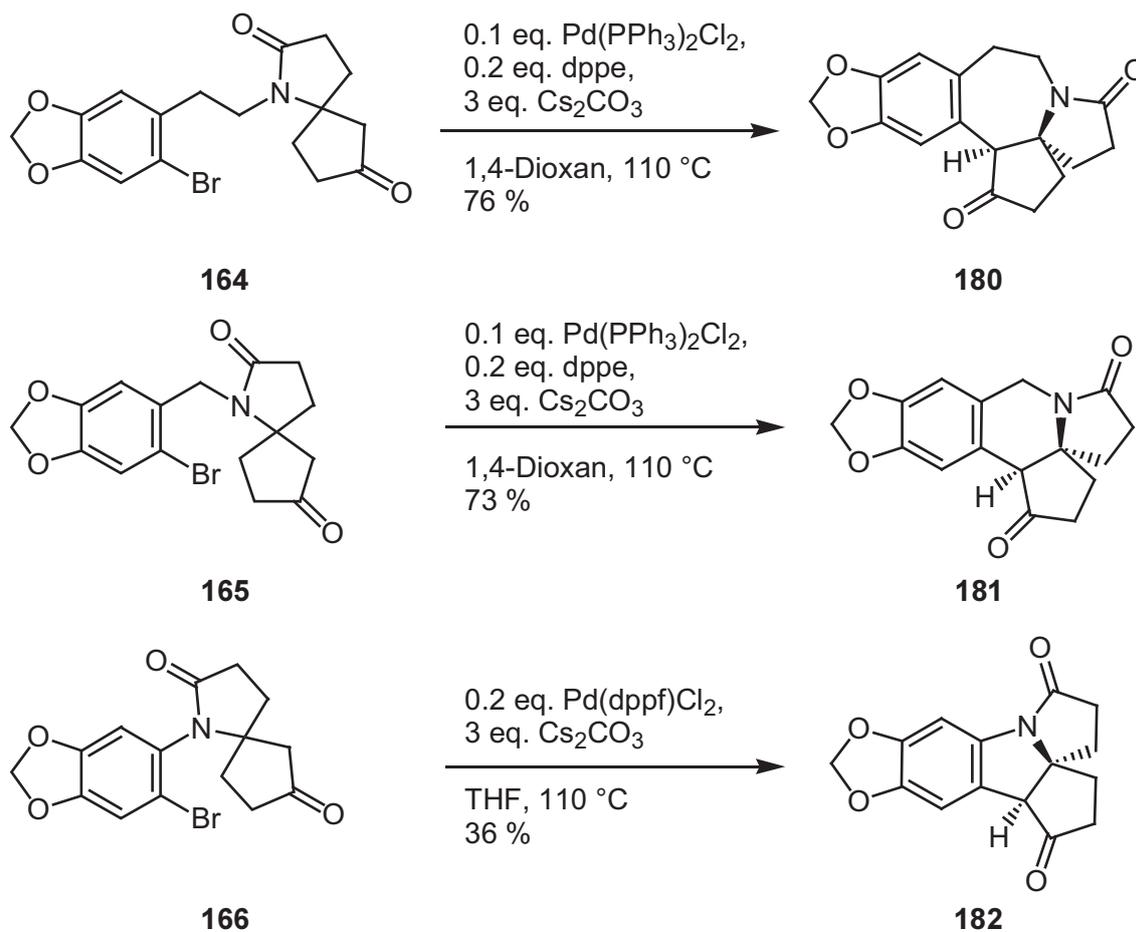
hetero-*Diels-Alder*-Reaktionen, die aus substituierten BINOL-Derivaten **219** mit  $\text{AlMe}_3$  entstanden (Schema 53).<sup>103</sup> Mit analogen chiralen Methylaluminium-Reagenzien könnte eine asymmetrische Variante der Domino-Reaktionssequenz entwickelt und so die spirozyklischen Produkte in enantiomerenreiner Form synthetisiert werden.



**Schema 53:** Weitere Entwicklungsmöglichkeiten der Domino-Reaktion.

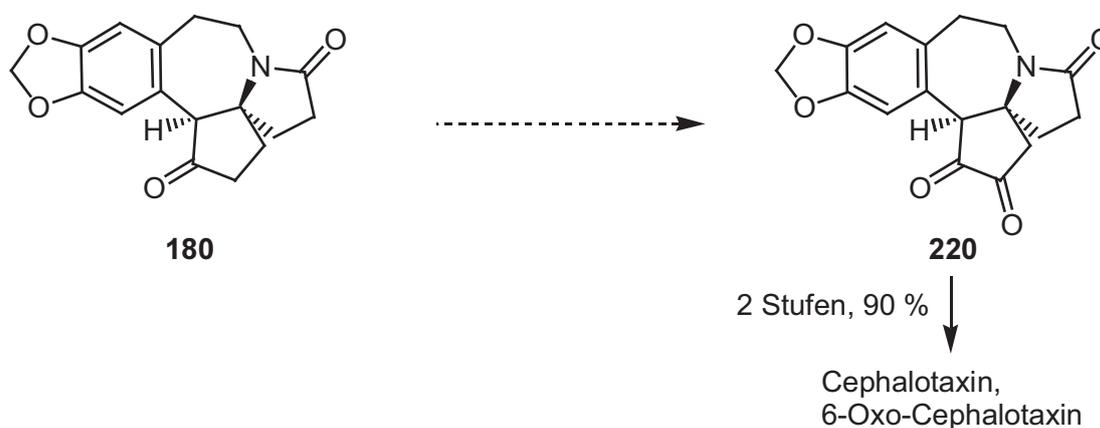
In der Fortsetzung der Arbeit konnten die spirozyklischen Verbindungen **164** – **166** mit den Arylbromid-Funktionalitäten in einer Palladium-katalysierten intramolekularen Reaktion sehr effizient zu den pentazyklischen Verbindungen **180** – **182** umgesetzt werden (Schema 54). Dieser Ringschluss erfolgte über eine Palladium-katalysierte intramolekulare Arylierung eines *in situ* gebildeten Enolats. Dieser bisher wenig erforschte Reaktionstyp erlaubte die Synthese des neuen Cephalotaxin-Grundgerüsts **180** mit 76 % Ausbeute. Auch die Cephalotaxin-Analoga mit variierten C-Ringgrößen waren über diese Strategie darstellbar: Die 6-Ring-Verbindung **181** entstand in 73 % und das bisher nicht zugängliche 5-Ring-System **182** in 36 %.

Die Synthesestrategie über die Domino-Spirozyklisierung stellt den bisher effizientesten Zugang zu Cephalotaxin-Systemen und Analoga mit unterschiedlichen Ringgrößen dar. So konnte das pentazyklische Cephalotaxingerüst **180** in nur 3 Schritten ausgehend von Cyclopentenon synthetisiert werden. Dies gelang mit einer Gesamtausbeute von 48 %.



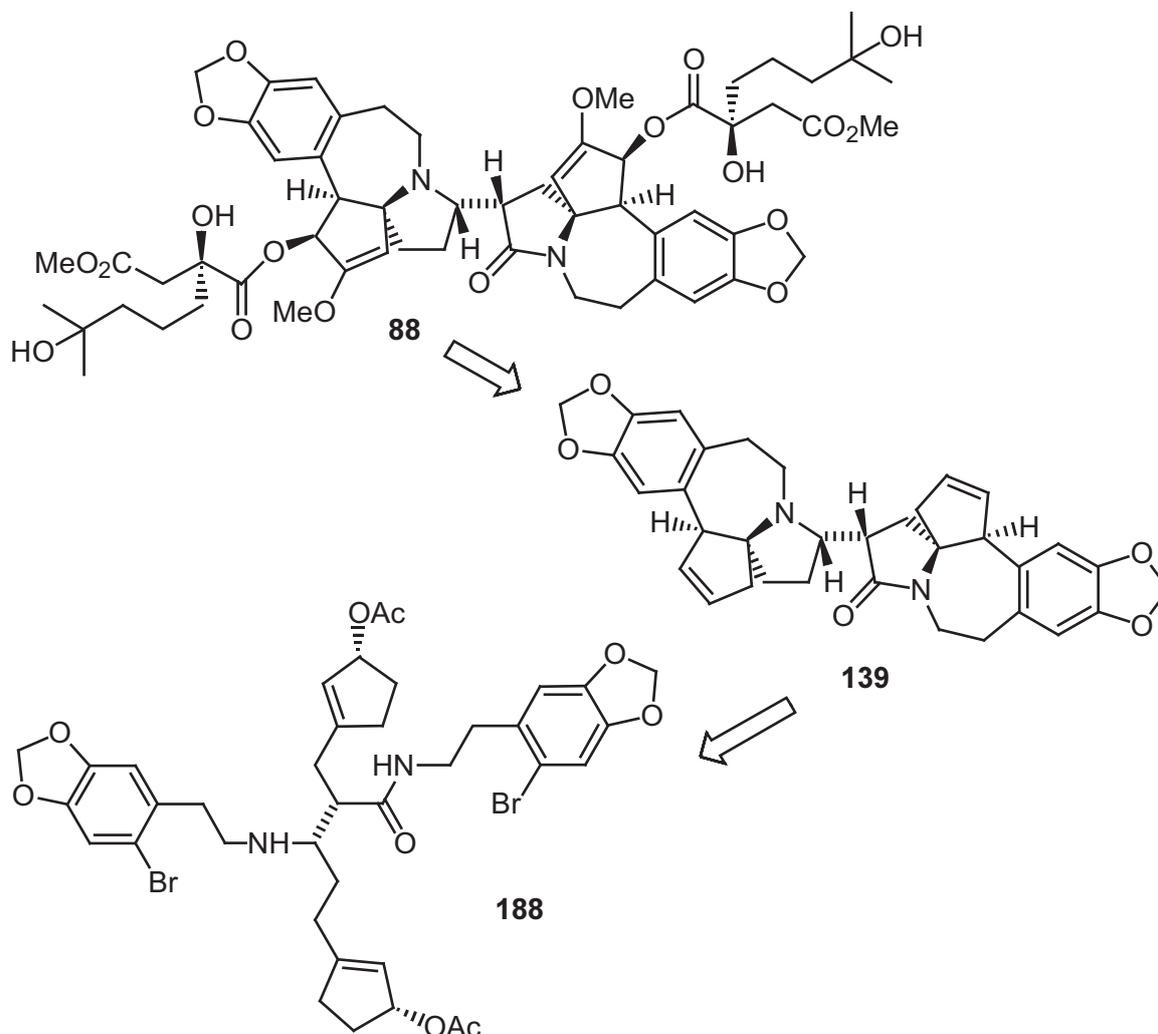
**Schema 54:** Ringschluss zu den Oxo-Cephalotaxingerüsten.

Eine Transformation von **180** in das Diketon **220** würde zu einer bekannten Vorstufe zur Totalsynthese von Cephalotaxin und 6-Oxo-Cephalotaxin führen (Schema 55).<sup>91</sup> Die pentazyklischen Analoga mit veränderten C-Ringgrößen sollten nach dieser Strategie ebenfalls in die entsprechenden Cephalotaxin-Analoga überführt werden können. Zudem sollten über diesen Syntheseweg weitere Analoga mit unterschiedlichen *D*- und *E*-Ringen darstellbar sein.



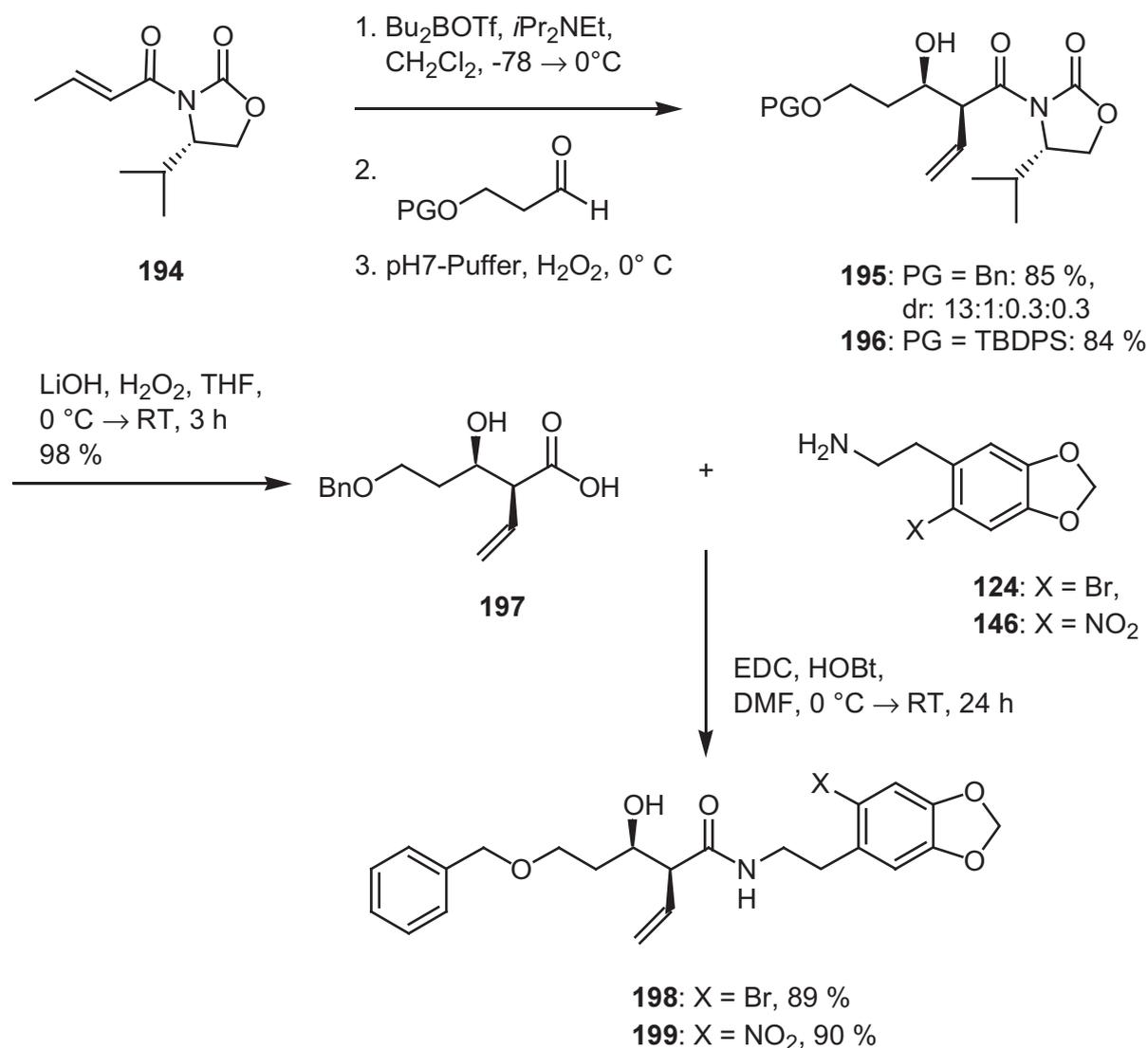
**Schema 55:** Weitere Umsetzung zum Cephalotaxin und 6-Oxo-Cephalotaxin.

Eine weitere Aufgabe der Promotion war es, erste Studien zur Totalsynthese des dimeren Alkaloids Cephalotaxidin **88** durchzuführen. Die Retrosynthese führte hierbei zum decacyklischen Gerüst **139** (Schema 56). Dieses sollte aus der offenkettigen Verbindung **188** mittels zweier doppelter Palladium-katalysierter Reaktionen dargestellt werden.



**Schema 56:** Retrosynthese des Cephalotaxidin.

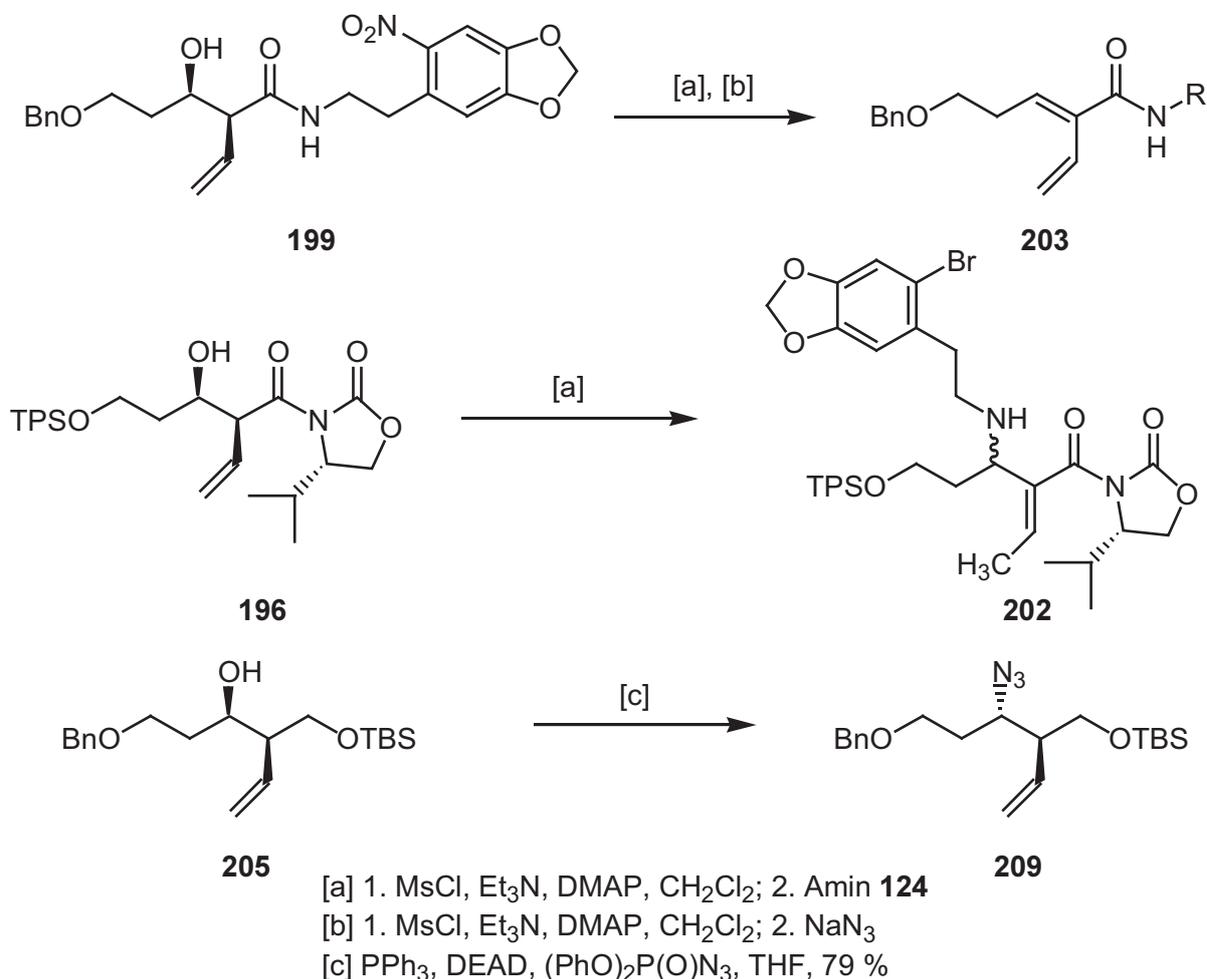
Die Einführung der stereochemischen Information erfolgte über eine diastereoselektive Aldolreaktion. Die Auxiliar-gesteuerte Reaktion des Crotonsäureamids **194** mit geschützten  $\beta$ -Hydroxypropanalen gelang in guten Ausbeuten zu den nach Säulenchromatographie diastereomerenreinen Aldolprodukten **195** und **196** (Schema 57). Die Abspaltung des *Evans*-Auxiliars erfolgte ebenfalls problemlos zur Carbonsäure **197** in nahezu quantitativer Ausbeute. Anschließend wurde Carbonsäure **197** mit den primären Aminen **124** und **146** gekuppelt. Zur Darstellung der Amide **198** und **199** wurden die aus der Peptidsynthese bekannten Reagenzien EDC und HOBt verwendet.



**Schema 57:** Aldolreaktion und Amidsynthese.

Im Anschluss sollte das Amin **124** über eine  $\text{S}_{\text{N}}2$ -Reaktion die Alkoholfunktion in **199** ersetzen und so die zweite Benzodioxol-Einheit einführen. Die Substitution an dem durch Transformation zum Methansulfonat aktivierten Alkohol **199** führte allerdings zu Eliminationsprodukt **203** (Schema 58). Auch ein Vorziehen der Substitutionsreaktion vor die Amidbildung ergab nur das Produkt **202** mit isomerisierter Doppelbindung. Die Carbonylfunktion in **199** und **196** wurde als Ursache der leichten Eliminierbarkeit angesehen und somit das Diol **205** über eine reduktive Auxiliarabspaltung gefolgt von TBS-Schätzung synthetisiert. Allerdings ergab die Substitution an **205** mit dem Amin **124** als Nucleophil ebenfalls nur Eliminationsprodukt. Die schwache Nucleophilie desamins **124** sollte umgangen werden, indem zunächst ein Azid in der Substitution eingeführt wird. Die Reaktion an

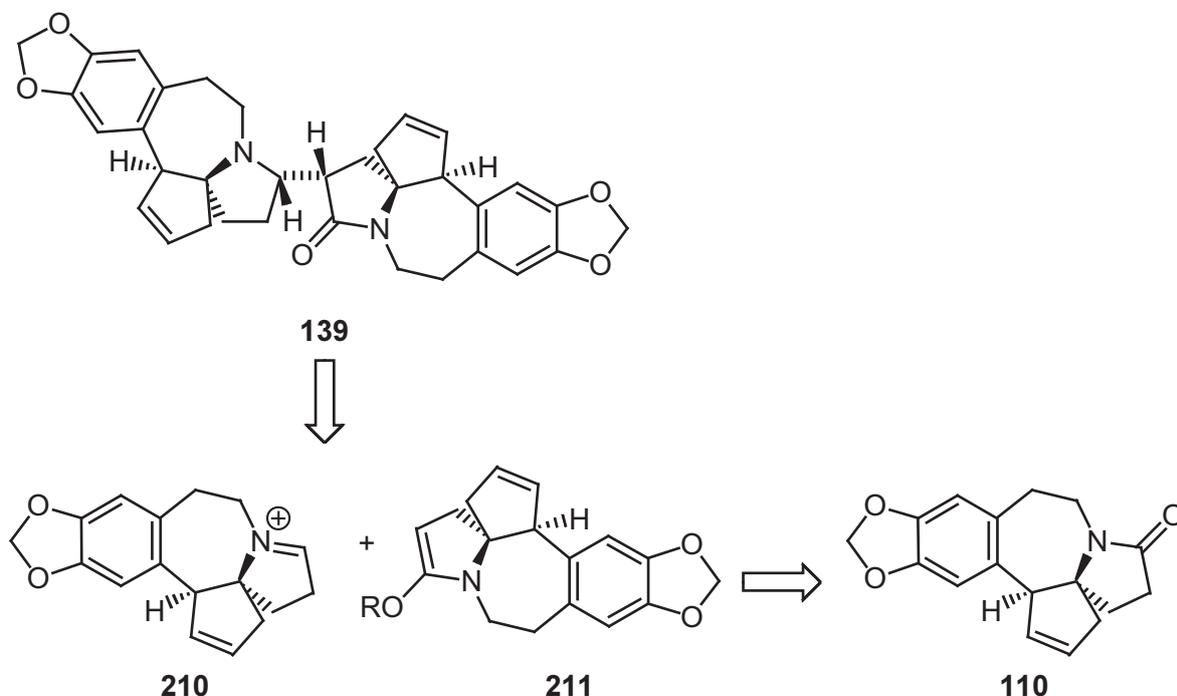
dem Amid **199** lieferte jedoch nur in 25 % Ausbeute das Azid und in 69 % Eliminierungsprodukt **203**. Erfolgreich verlief die Substitution hingegen an der reduzierten Spezies **205**: Es entstand das Azid **209** durch Reaktion mit  $\text{PPh}_3$ , DEAD und  $(\text{PhO})_2\text{P}(\text{O})\text{N}_3$  in 79 % Ausbeute.



**Schema 58:** Substitutionsversuche.

Die leichte Eliminierbarkeit der Alkoholfunktion in **199** in Kombination mit der schwachen Nucleophilie desamins **124** erzwangen so zunächst eine Variation der Synthese der offenkettigen Verbindung **188**. Nachdem die Substitutionsreaktion jedoch nur zum Azid **209** gelang, wurde eine effizientere Synthesestrategie untersucht. Die quasi dimere Struktur des Cephalotaxidin legte eine Synthese über eine Dimerisierung nahe. Es sollte der Cephalotaxidin-Vorläufer **139** über eine *Mannich*-Reaktion des Iminium-Ions **210** mit dem Enolat **211** dargestellt werden. Beide Reaktionspartner in der Dimerisierung könnten aus dem bereits im Rahmen der vorliegenden Arbeit synthetisierten 6-Oxo-Cephalotaxin-Analogon **110** aufgebaut werden.

Das pentazyklische Lactam **110** erwies sich allerdings als sehr reaktionsträge, sowohl bei der Reduktion als auch in der Enolisierung. Die ersten Untersuchungen der *Mannich*-Reaktion führten daher im Rahmen dieser Arbeit nicht zum gewünschten Erfolg.



**Schema 59:** Zum Cephalotaxidin mittels *Mannich*-Reaktion.

Im Rahmen der vorliegenden Dissertation wurden neue Zugänge zu Cephalotaxin-Verbindungen erarbeitet. Die hocheffiziente Synthese des *D*-Ring-Oxo-Cephalotaxin-derivates **110** mittels zweier Palladium-katalysierter Reaktionen stellt zugleich eine formale Totalsynthese des Cephalotaxin und 6-Oxo-Cephalotaxin dar.

Die neuartige Domino-*Weinreb-Michael*-Spirozyklisierung, gefolgt von einer Palladium-katalysierten intramolekularen Arylierung eines *in situ* gebildeten Enolats, ermöglicht einen noch effektiveren Zugang zum Cephalotaxin-Pentazyklus **180** in nur drei Schritten von Cyclopentenon. Beide Methoden erlauben auch die Synthese verschiedener Analoga mit unterschiedlichen Ringgrößen und dienen somit als Beitrag zur möglichen Verbesserung der pharmakologischen Eigenschaften der *Cephalotaxus*-Alkaloide.

## II EXPERIMENTELLER TEIL

### 1 Allgemeine Methoden

Die Umsetzungen wurden soweit nötig in ausgeheizten Glasgeräten und unter Argon- oder Stickstoffatmosphäre durchgeführt. Die Lösungsmittel wurden entsprechend den üblichen Methoden getrocknet und destilliert.<sup>117</sup> Sofern nicht anders angegeben, verwendete man käufliche Substanzen ohne weitere Reinigung. Zum Entgasen eines Lösungsmittels oder Lösungsmittelgemisches wurde dieses unter einer Argonatmosphäre durch flüssigen Stickstoff bis zum beginnenden Ausfrieren abgekühlt. Unter Vakuum wurde das Kühlbad entfernt, bis zum Auftauen langsam erwärmt und sorgfältig entgast. Diese Prozedur wird mindestens dreimal wiederholt.

#### 1.1 Instrumentelle Analytik

##### <sup>1</sup>H-NMR-Spektren:

Modelle XL-200 (200 MHz), VXR-200 (200 MHz), VXR-300 (300 MHz), INOVA-500 (500 MHz) und UNITY INOVA-600 (600 MHz) der Firma *Varian* sowie AMX-300 (300 MHz) der Firma *Bruker*. Die chemischen Verschiebungen sind in Einheiten der  $\delta$ -Skala mit Tetramethylsilan ( $\delta_{\text{TMS}} = 0.00$  ppm) und Chloroform ( $\delta_{\text{CHCl}_3} = 7.24$  ppm) als interne Standards angegeben. Zur Kennzeichnung der Multiplizitäten der Signale werden folgende Abkürzungen gebraucht: s (Singulett), bs (breites Singulett), d (Dublett), t (Triplet), bt (breites Triplet), q (Quartett), m (Multipllett).

##### <sup>13</sup>C-NMR-Spektren:

Die <sup>13</sup>C-NMR-Spektren wurden mit den Modellen XL-200 (50.3 MHz), VXR-200 (50.3 MHz), VXR-300 (75.4 MHz), INOVA-500 (125.7 MHz) und UNITY INOVA-600 (150.8 MHz) der Firma *Varian* sowie AMX-300 (75.4 MHz) der Firma *Bruker* aufgenommen. Als interner Standard diente Chloroform ( $\delta_{\text{CHCl}_3} = 77.00$  ppm). Die chemischen Verschiebungen sind den <sup>1</sup>H-breitbandentkoppelten Spektren entnommen, die Multiplizitäten der Signale wurden in multipllett-selection-Experimenten (APT-Pulsfolge) bestimmt.

**Massenspektren (MS):**

Die Massenspektren wurden mit den Modellen MAT 311A (niederaufgelöste Spektren) und MAT 731 (hochaufgelöste Spektren) der Firma *Varian*. In Klammern sind die relativen Intensitäten bezogen auf den Basispeak ( $I = 100\%$ ) angegeben.

**Elementaranalysen:**

Die Elementaranalysen wurden im mikroanalytischen Labor des Instituts für Organische Chemie der Universität Göttingen durchgeführt.

**Schmelzpunkte:**

Die Bestimmung der Schmelzpunkte erfolgte mit Hilfe einer Schmelzpunktbestimmungsapparatur *Mettler* FP61 oder des *Kofler*-Heiztischmikroskops der Firma *Reichert*. Die Werte sind nicht korrigiert.

**Infrarotspektren:**

Die Infrarotspektren wurden mit den Modellen IFS 25 und Vector 22 der Firma *Bruker* gemessen. Feststoffe wurden als KBr-Preßlinge, flüssige Substanzen als Film zwischen NaCl-Platten gemessen. Zur Kalibrierung diente die Polystyrolbande bei  $1601\text{ cm}^{-1}$ .

**UV-Spektren:**

Die UV-Spektren wurden mit den Modellen Lambda 2 und Lambda 9 der Firma *Perkin-Elmer* aufgenommen.

## 1.2 Chromatographische Methoden

**Dünnschichtchromatographie (DC):**

Es wurden DC-Fertigfolien (Alugram) SIL G/UV<sub>254</sub> der Firma *Macherey, Nagel & Co.* (Schichtdicke 0.25 mm) verwendet. Angegeben sind  $R_f$ -Werte (Laufhöhe relativ zur Laufmittelfront). Als Abkürzungen für die verwendeten Lösungsmittel werden benutzt: PN (Pentan), EE (Essigester),  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (Dichlormethan), MeOH (Methanol). Neben der UV-Detektion dienen eine 1%ige Kaliumpermanganat-Lösung und eine Vanillin-Schwefelsäure-Lösung (0.5 g Vanillin, 3 mL Schwefelsäure, 85 mL Methanol und 10 mL Essigsäure) als Anfärbereagenzien.

**Säulenfiltration (SF) und Säulenchromatographie (SC):**

Alle säulenchromatographischen Trennungen wurden mit Kieselgel 60 (Korngröße: 0.063–0.200 mm) der Firma *Macherey, Nagel & Co.* oder der Firma *Merck* bzw. mit Kieselgel 60 (Korngröße: 0.040–0.063 mm) der Firma *Macherey, Nagel & Co.* durchgeführt.

**1.3 Palladiumkatalysatoren**

Palladium(II)acetat<sup>118</sup> wurde nach einem Literatur-bekanntem Verfahren hergestellt und zweimal aus Eisessig umkristallisiert.

Tetrakis(triphenylphosphan)palladium(0)<sup>119</sup> wurde ebenfalls nach einer bekannten Synthesevorschrift dargestellt. Der Katalysator sollte eine zitronengelbe Farbe aufweisen, um eine konstante katalytische Aktivität zu gewährleisten.

Die Darstellung von *Trans*-di( $\mu$ -acetato)-bis[*o*-(di-*o*-tolylphosphino)benzyl]dipalladium(II)<sup>23</sup> **25** erfolgte nach *W. A. Herrmann* und *M. Beller*. Der Katalysator kann ohne Qualitätsverlust bei Raumtemperatur gelagert werden.

## 2 Allgemeine Arbeitsvorschriften (AAV)

### 2.1 AAV 1: Palladium-katalysierte Spirozyklisierung allylischer Carbonate zu Lactamen

Das Allylcarbonat wird als 0.05 bis 0.25 M Lösung in Acetonitril vorgelegt und mehrfach entgast. Nach Zugabe von 5 mol% des Katalysators Tetrakis(triphenylphosphan)palladium und 10 mol% des Liganden Bis(diphenylphosphano)ethan (dppe) wird nochmals entgast und die Reaktionslösung anschließend bei 45 °C gerührt. Nach vollständigem Umsatz gibt man eine gesättigte NH<sub>4</sub>Cl-Lösung zu und extrahiert die wässrige Phase viermal mit Et<sub>2</sub>O. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und anschließend das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch getrennt.

### 2.2 AAV 2: Intramolekulare Heck-Reaktion

In einer Mischung aus entgastem MeCN, DMF und H<sub>2</sub>O im Verhältnis 5:5:1 wird der Bromaromat als 0.05 M Lösung vorgelegt und 5 mol% des Katalysators *trans*-Di( $\mu$ -acetato)bis[*o*-(di-*o*-tolylphosphanyl)benzyl]dipalladium[II] und 2.1 Äq. Tetra-*n*-butylammoniumacetat zugegeben. Die Reaktionslösung wird im verschlossenen Druckkolben bei 130 °C gerührt. Nach dem Ende der Reaktion gibt man gesättigte NH<sub>4</sub>Cl-Lösung zu und extrahiert mit Et<sub>2</sub>O. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. wird der Rückstand säulenchromatographisch getrennt.

### 2.3 AAV 3: Domino-Reaktion zur Synthese spirozyklischer Lactame aus primären Aminen und Estern

Zu einer 1 M Lösung von 2 Äq. des Amins in Benzol wird tropfenweise eine 2 M Lösung von 2.05 Äq. AlMe<sub>3</sub> in Toluol bei 0 °C gegeben. Das Reaktionsgemisch wird 1 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit einem Äquivalent des Esters als 0.3 M Lösung in Benzol versetzt. Die Domino-Reaktion erfolgt bei 80 °C über 18 h, darauf wird auf 0 °C gekühlt, 5 mL 1 N HCl pro mmol Ester zugegeben und nochmals 30 min gerührt. Die wässrige Phase wird viermal mit EtOAc extrahiert; die vereinigten organischen Phasen wäscht man mit gesättigter NaCl-Lösung und trocknet sie über

Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Nach Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. wird der Rückstand säulenchromatographisch getrennt (EE/PN, 5:1).

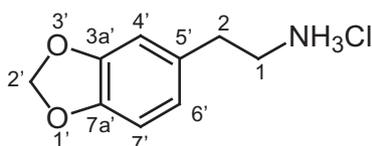
#### **2.4 AAV 4: Intramolekulare Pd-katalysierte Arylierung von Ketonen**

Der Spirozyklus wird als 0.02 M Lösung in 1,4-Dioxan vorgelegt, mit PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (0.05–0.10 Äq.), dppe (0.10–0.20 Äq.) sowie Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (4.0 Äq.) versetzt und die Lösung dreimal entgast. Das Reaktionsgemisch wird im vorgeheizten Ölbad bei 110 °C unter Rückfluss erhitzt. Nach vollständigem Umsatz wird gesättigte NH<sub>4</sub>Cl-Lösung zugegeben und nach Phasentrennung die wässrige Phase dreimal mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, das Lösungsmittel i. Vak. entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch getrennt.

### 3 Ausgangsverbindungen

#### 3.1 Primäre Amine

##### 3.1.1 2-(Benzo[1,3]dioxol-5-yl)-ethylamin-hydrochlorid (**143**)



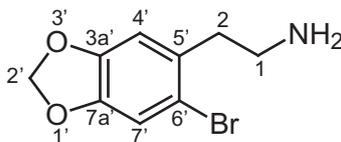
Zu einer Suspension von  $\text{LiAlH}_4$  (35.0 g, 947 mmol) in  $\text{Et}_2\text{O}$  (600 mL) wurde langsam eine Lösung des Nitrostyrens (35.0 g, 181 mmol) in THF (600 mL) zugetropft, so dass das Reaktionsgemisch schwach siedete. Danach wurde 12 h unter Rückfluß gekocht, auf  $0\text{ }^\circ\text{C}$  abgekühlt und vorsichtig mit ges.  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ -Lösung (250 mL) versetzt. Man filtrierte den Aluminium-Feststoff ab, spülte mehrfach mit  $\text{Et}_2\text{O}$  und rührte den Rückstand 2 h in  $\text{Et}_2\text{O}$ . Die vereinigten organischen Phasen (auf 700 ml eingengt) wurden mit ges.  $\text{NaCl}$ -Lösung gewaschen und über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet. Das Lösungsmittel wurde i. Vak. entfernt und der Rückstand durch Destillation ( $80\text{-}81\text{ }^\circ\text{C}$  bei 0.50 mbar) gereinigt. Man erhielt ein farbloses Öl (25.2 g, 153 mmol, 84 %). Dieses wurde in trockenem  $\text{Et}_2\text{O}$  (ca. 0.3 M) gelöst und mit etherischer  $\text{HCl}$ -Lösung in das Hydrochlorid überführt. Das Lösungsmittel wurde i. Vak. entfernt und das Hydrochlorid **143** des Amins in quantitativer Ausbeute als weißer Feststoff erhalten.

**Sdp.** =  $80\text{-}81\text{ }^\circ\text{C}$  (0.50 mbar).

**$^1\text{H-NMR}$**  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.17 (bs, 2 H,  $\text{NH}_2$ ), 2.66 (t,  $J$  = 6.7 Hz, 2 H, 1- $\text{H}_2$ ), 2.91 (t,  $J$  = 6.7 Hz, 2 H, 2- $\text{H}_2$ ), 5.92 (s, 2 H, 2'- $\text{H}_2$ ), 6.58-6.82 (m, 3 H, 4'-H, 6'-H, 7'-H).

**$\text{C}_9\text{H}_{11}\text{NO}_2$**  (165.2).

### 3.1.2 2-(6-Brom-benzo[1,3]dioxol-5-yl)-ethylamin (124)



Zu einer Suspension des Hydrochlorids **143** (2.81 g, 13.9 mmol) in Eisessig (170 mL) tropfte man Brom (4.47 g, 1.44 mL, 28.0 mmol) zu und rührte 3 h bei RT. Es wurde mit 20 %iger  $\text{Na}_2\text{SO}_3$ -Lösung bis zur Entfärbung versetzt und unter Eiskühlung mit 20 %iger Natronlauge stark alkalisch gemacht. Es wurde viermal mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert und nach Trocknung über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Man erhielt (3.37 g, 13.8 mmol, 99 %) des gewünschten Produktes, das nicht weiter gereinigt werden musste.

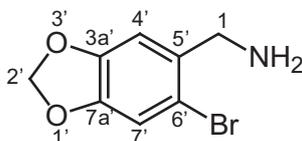
$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.31$  (bs, 2 H,  $\text{NH}_2$ ), 2.76-2.97 (m, 4 H, 1-H, 2-H), 5.95 (s, 2 H, 2'- $\text{H}_2$ ), 6.72 (s, 1 H), 7.00 (s, 1 H) (4'-H, 7'-H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (50.3 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 40.09$  (C-2), 42.28 (C-1), 101.60 (C-2'), 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 (14) [ $\text{M}^+$ ], 214/216 (39), 164 (100) [ $\text{M}^+ - \text{Br}$ ].

$\text{C}_9\text{H}_{10}\text{BrNO}_2$  (244.1).

### 3.1.3 C-(6-Brom-benzo[1,3]dioxol-5-yl)-methylamin (145)



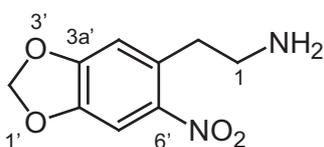
Zu einer Suspension des 2-(Benzo[1,3]dioxol-5-yl)-ethylamin-hydrochlorid (7.15 g, 38.0 mmol) in Eisessig (200 mL) tropfte man Brom (12.0 g, 3.85 mL, 76.1 mmol) zu und rührte 3 h bei RT. Es wurde mit 20 %iger  $\text{Na}_2\text{SO}_3$ -Lösung bis zur Entfärbung versetzt und unter Eiskühlung mit 20 %iger Natronlauge stark alkalisch gemacht. Nach viermaliger Extraktion mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  wurden die vereinigten Extrakte über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Man erhielt das gewünschte Produkt **145** (8.51 g, 37.2 mmol, 98 %), das nicht weiter gereinigt werden mußte.

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>):  $\delta$  = 0.92 (s, 2 H, NH<sub>2</sub>), 3.66 (s, 2 H, 1-H<sub>2</sub>), 5.31 (s, 2 H, 2'-H<sub>2</sub>), 6.89 (s, 1 H), 6.99 (s, 1 H) (4'-H, 7'-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 46.80 (C-1), 101.6 (C-2'), 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>** (230.1).

### 3.1.4 2-(6-Nitro-benzo[1,3]dioxol-5-yl)ethylamine (146)



Das Aminhydrochlorid **143** (610 mg, 3.03 mmol) wurde in H<sub>2</sub>O (2 mL) gelöst und mit wässriger NaOH-Lösung versetzt bis die Lösung basisch reagierte. Die wässrige Phase wurde mit Et<sub>2</sub>O extrahiert, um das freie Amin zu erhalten. Nach Entfernen des Ethers i. Vak. löste man das Amin in HNO<sub>3</sub>-saurem H<sub>2</sub>O (2 mL). Diese Lösung des Amin·HNO<sub>3</sub>-Salzes tropfte man unter Eiskühlung zu konz. HNO<sub>3</sub> (5 mL), wobei sich ein gelber Niederschlag bildete. Das Reaktionsgemisch wurde über 2 h auf RT gebracht und der Feststoff abfiltriert. Der gelbe Feststoff wurde in heißem H<sub>2</sub>O gelöst und mit 2 N NaOH-Lösung basisch gemacht, worauf das freie Amin als gelber Feststoff ausfiel. Umkristallisation aus H<sub>2</sub>O lieferte **146** (496 mg, 2.36 mmol, 78 %).

**Smp.:** 61.1 °C.

**UV** (CH<sub>3</sub>CN):  $\lambda_{\max}$  (lg  $\epsilon$ ) = 193.0 nm (4.303), 245.0 (3.868), 348.5 (3.556).

**IR** (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3435 cm<sup>-1</sup> (NH<sub>2</sub>), 3087, 2947 (C-H), 1618 (NH<sub>2</sub>), 1506 (NO<sub>2</sub> st as), 1335 (NO<sub>2</sub> st sy).

**<sup>1</sup>H-NMR** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 1.17 (bs, 2 H, NH<sub>2</sub>), 3.01 (s, 4 H, 1-H<sub>2</sub>, 2-H<sub>2</sub>), 6.09 (s, 2 H, 2'-H<sub>2</sub>), 6.77 (s, 1 H, 4'-H), 7.50 (s, 1 H, 7'-H).

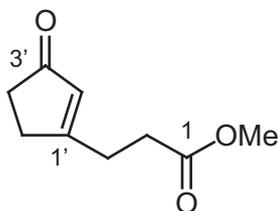
**<sup>13</sup>C-NMR** (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 38.01 (C-2), 42.96 (C-1), 102.7 (C-2'), 105.8, 110.8 (C-4', C-7'), 132.2 (C-5'), 146.5 (C-6', C-7a'), 151.6 (C-3a').

**MS** (DCI, NH<sub>3</sub>):  $m/z$  (%) = 228.1 (100) [M + NH<sub>4</sub><sup>+</sup>], 211.1 (20) [M + H<sup>+</sup>].

**C<sub>9</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>** (210.1).

## 3.2 Cycloenonester

### 3.2.1 3-(3-Oxo-cyclopent-1-enyl)propionsäure-methylester (151)



Cyclopentenon (4.52 g, 55.0 mmol) und  $\text{PPh}_3$  (15.15 g, 57.75 mmol) wurden in THF (280 mL) vorgelegt, bei 0 °C mit TBDMSOTf (14.5 g, 12.5 mL, 55.0 mmol) versetzt und 30 min bei 0 °C sowie 1.5 h bei RT gerührt. Nach Abkühlen der Reaktionslösung auf -78 °C tropfte man langsam *n*-Butyllithium (24.3 mL, 2.26 M Lsg. in Hexan, 55.0 mmol) zu und ließ 30 min rühren. Zu dieser Mischung gab man eine Lösung aus Methylacrylat (5.02 g, 5.28 mL, 58.3 mmol) in THF (110 mL), das bei -60 °C mit TMSOTf (10.63 mL, 58.85 mmol) 1 h präkomplexiert worden war. Die vereinigte Reaktionslösung wurde nochmals 30 min bei -78 °C gerührt und sodann mit TBAF (52.1 g, 165 mmol) versetzt. Nach einer weiteren Stunde bei 0 °C verdünnte man mit  $\text{H}_2\text{O}$ , extrahierte mit EtOAc, trocknete über  $\text{MgSO}_4$  und entfernte das Lösungsmittel i. Vak.. Säulenchromatographie lieferte **151** (7.78 g, 40.4 mmol, 73 %) als weißen Feststoff.

$R_f = 0.31$  (PN/EE, 1:1).

**Smp.:** 45.7 °C.

**UV** ( $\text{CH}_3\text{CN}$ ):  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\lg \epsilon$ ) = 225.0 nm (4.088).

**IR** (KBr):  $\tilde{\nu} = 3083 \text{ cm}^{-1}$ , 2927 (C-H), 1726 (MeOC=O), 1699 (C=O), 1677 (C=C), 1191, 1167 (C-O).

**$^1\text{H-NMR}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 2.41\text{-}2.44$  (m, 2 H), 2.60-2.66 (m, 4 H), 2.72-2.77 (m, 2 H) (2- $\text{H}_2$ , 3- $\text{H}_2$ , 4'- $\text{H}_2$ , 5'- $\text{H}_2$ ), 3.71 (s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ ), 5.95 (s, 1H, 2'-H).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 28.27$  (C-5'), 31.18, 31.49 (C-2, C-3), 35.10 (C-4'), 51.78 ( $\text{OCH}_3$ ), 129.3 (C-2'), 172.5 (C-1'), 180.3 (C-1), 209.4 (C-3').

**MS** (70 eV, EI):  $m/z$  (%) = 168.1 (89) [ $\text{M}^+$ ], 140.1 (28) [ $\text{M}^+ - \text{CO}$ ], 98.1 (55) [ $\text{M}^+ - \text{C}_4\text{H}_6\text{O}$ ], 81.0 (100) [ $\text{C}_5\text{H}_5\text{O}^+$ ], 53.0 (39) [ $\text{C}_4\text{H}_5^+$ ].

**$\text{C}_9\text{H}_{12}\text{O}_3$  (168.2).**

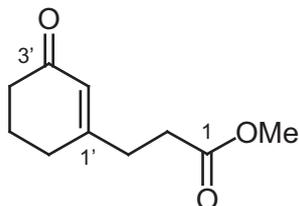
**Ber.:** C: 64.27 H: 7.19

**Gef.:** C: 64.55 H: 7.38

**Ber.:** 168.0786

**Gef.:** 168.0786 (HRMS).

### 3.2.2 3-(3-Oxo-cyclohex-1-enyl)propionsäure-methylester (152)



Die Synthese erfolgte analog der Vorschrift für **151**. Dabei wurde Cyclohexenon (4.60 g, 47.8 mmol) und  $\text{PPh}_3$  (13.2 g, 50.3 mmol) in THF (240 mL) mit TBDMSOTf (12.6 g, 11.0 mL, 47.8 mmol) und *n*Butyllithium (21.2 mL, 2.26 M Lsg. in Hexan, 47.8 mmol) umgesetzt. Durch Umsetzung mit dem Präkomplex aus Methylacrylat (4.4 g, 4.6 mL, 50.7 mmol) in THF (80 mL) und TMSOTf (11.4 g, 4.2 mL, 51.1 mmol) und Aufarbeitung mit TBAF (45.2 g, 143 mmol) konnte **152** (6.78 g, 37.2 mmol, 78 %) als farbloses Öl erhalten werden.

$R_f = 0.27$  (PN/EE, 1:1).

UV ( $\text{CH}_3\text{CN}$ ):  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\lg \epsilon$ ) = 229.5 nm (4.145).

IR (KBr):  $\tilde{\nu} = 2952 \text{ cm}^{-1}$  (C–H), 1738 (MeOC=O), 1669 (C=O), 1628 (C=C), 1194, 1166 (C–O).

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.96\text{--}2.04$  (m, 2 H), 2.30–2.39 (m, 4 H), 2.54 (s, 4 H) (2-H<sub>2</sub>, 3-H<sub>2</sub>, 4'-H<sub>2</sub>, 5'-H<sub>2</sub>, 6'-H<sub>2</sub>), 3.69 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 5.84 (s, 1H, 2'-H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 22.41$  (C-5'), 29.61, 30.95, 32.32 (C-2, C-3, C-6'), 37.11 (C-4'), 51.68 (OCH<sub>3</sub>), 125.3 (C-2'), 163.8 (C-1'), 172.5 (C-1), 199.3 (C-3').

MS (70 eV, EI):  $m/z$  (%) = 182.1 (100) [ $\text{M}^+$ ], 123.1 (96) [ $\text{M}^+ - \text{C}_2\text{H}_3\text{O}_2$ ], 108.0 (55) [ $\text{M}^+ - \text{C}_3\text{H}_6\text{O}_2$ ], 95.0 (61) [ $\text{C}_6\text{H}_7\text{O}^+$ ], 67.0 (32) [ $\text{C}_5\text{H}_7^+$ ].

**C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>O<sub>3</sub> (182.2).**

**Ber.:** C: 65.91 H: 7.74

**Gef.:** C: 66.00 H: 7.75

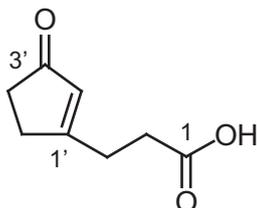
**Ber.:** 182.0942

**Gef.:** 182.0942 (HRMS).

## 4 Cephalotaxin und Oxo-Cephalotaxin mittels Palladium-Katalyse

### 4.1 Synthese der offenkettigen Amide

#### 4.1.1 3-(3-Oxo-cyclopent-1-enyl)propionsäure (140)



Zu Oxocyclopentenylpropionsäure-methylester (**151**) (2.5 g, 14.9 mmol) in MeOH (25 mL) wurde KOH (2.5 g, 44.7 mmol), gelöst in MeOH/H<sub>2</sub>O (9 mL/3 mL), unter Eiskühlung zugetropft und 3 h bei RT gerührt. Anschließend extrahierte man mit Pentan und säuerte die wässrige Phase mit HCl an. Nach dreimaliger Extraktion mit EtOAc wurden die vereinigten organischen Phasen mit H<sub>2</sub>O und ges. NaCl-Lsg. gewaschen und über MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. lieferte analysenreines **140** (2.28 g, 14.8 mmol, 99 %) als gelblichen Feststoff.

$R_f = 0.22$  (PN/EE, 3:1).

**Smp.:** 110.9°C.

**UV** (CH<sub>3</sub>CN):  $\lambda_{\max}$  (lg  $\epsilon$ ) = 222.5 nm (4.167).

**IR** (KBr):  $\tilde{\nu} = 3302\text{-}2581\text{ cm}^{-1}$  (COOH), 1736 (C=O), 1659 (C=O), 1606 (C=C).

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 2.42\text{-}2.47$  (m, 2 H), 2.60-2.75 (m, 6 H) (2-H<sub>2</sub>, 3-H<sub>2</sub>, 4'-H<sub>2</sub>, 5'-H<sub>2</sub>), 5.99 (s, 1 H, 2'-H), 10.34 (bs, 1 H, COOH).

**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 28.16$  (C-5'), 31.21, 31.70 (C-2, C-3), 35.23 (C-4'), 129.4 (C-2'), 177.1 (C-1'), 180.6 (C-1), 210.2 (C-3').

**MS** (70 eV, EI):  $m/z$  (%) = 154.1 (76) [M<sup>+</sup>], 126.1 (51) [M<sup>+</sup> - CO], 81.0 (100) [C<sub>5</sub>H<sub>5</sub>O<sup>+</sup>], 53.0 (45) [C<sub>4</sub>H<sub>5</sub><sup>+</sup>].

**C<sub>8</sub>H<sub>10</sub>O<sub>3</sub> (154.2).**

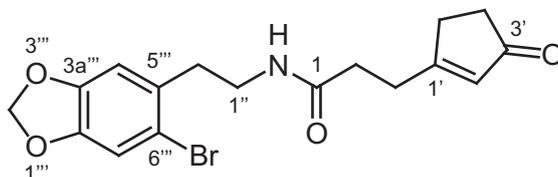
**Ber.:** C: 62.33 H: 6.54

**Gef.:** C: 62.17 H: 6.50

**Ber.:** 154.0630

**Gef.:** 154.0630 (HRMS).

#### 4.1.2 *N*-[2-(6-Brombenzo[1,3]dioxol-5-yl)-ethyl]-3-(3-oxocyclopent-1-enyl-1-yl)propansäureamid (157)



*N,N*-Dimethylformamid (1.57 g, 1.66 mL, 21.6 mmol) wurde in Et<sub>2</sub>O (75 mL) vorgelegt und unter Eiskühlung mit Oxalylchlorid (3.43 g, 2.33 mL, 26.97 mmol) versetzt. Unter Gasentwicklung fiel das *Vilsmeier*-Reagenz als kristalliner Feststoff aus. Das Lösungsmittel wurde entfernt und der Feststoff in Benzol (20 mL) suspendiert. Carbonsäure **140** (2.77 g, 17.9 mmol), gelöst in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 mL), wurde bei 0 °C zugegeben und die Reaktionsmischung 2 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wurde im N<sub>2</sub>-Strom entfernt, der Rückstand in THF (20 mL) gelöst und zu Amin **124** (4.39 g, 18.0 mmol) und NEt<sub>3</sub> (2.54 g, 3.51 mL, 25.2 mmol) in THF (40 mL) gegeben. Nach 2 h bei RT wurde ges. NH<sub>4</sub>Cl-Lösung zugegeben, mit EtOAc extrahiert und die organischen Phasen mit Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. gefolgt von Säulenchromatographie an Kieselgel (EE) lieferte **157** (5.94 g, 15.6 mmol, 87 %) als weißen Feststoff.

**R<sub>f</sub>** = 0.30 (EE).

**Smp.:** 121.6 °C.

**UV** (CH<sub>3</sub>CN): λ<sub>max</sub> (lg ε) = 203.5 nm (4.633), 294.0 (3.645).

**IR** (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3316 cm<sup>-1</sup> (N-H), 3086, 2919 (C-H), 1704 (C=O), 1632 (NC=O).

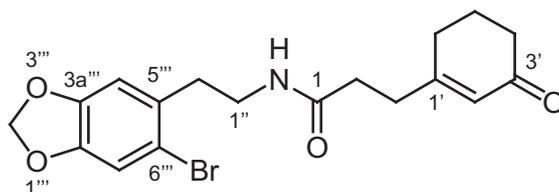
**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 2.37-2.48 (m, 4 H), 2.56-2.63 (m, 2 H), 2.74 (t, *J* = 7.3 Hz, 2 H) (2-H<sub>2</sub>, 3-H<sub>2</sub>, 4'-H<sub>2</sub>, 5'-H<sub>2</sub>), 2.87 (t, *J* = 6.8 Hz, 2 H, 2''-H<sub>2</sub>), 3.48 (td, *J* = 6.8, 6.5 Hz, 2 H, 1''-H<sub>2</sub>), 5.70 (bt, *J* = 6.4 Hz, 1 H, NH), 5.89 (s, 1 H, 2'-H), 5.96 (s, 2 H, 2'''-H<sub>2</sub>), 6.69 (s, 1 H, 4'''-H), 6.98 (s, 1 H, 7'''-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 28.74 (C-5'), 31.76, 33.42, 35.23, 35.52 (C-2, C-3, C-4', C-2''), 39.64 (C-1''), 101.8 (C-2'''), 110.2, 112.8 (C-4''', C-7'''), 114.5 (C-6'''), 129.1 (C-2'), 131.0 (C-5'''), 147.2, 147.6 (C-3a''', C-7a'''), 171.0 (C-1), 181.3 (C-1'), 209.7 (C-3').

**MS** (70 eV, EI): *m/z* (%) = 379.1/381.1 (15) [M<sup>+</sup>], 300.0 (33) [M<sup>+</sup> - Br], 226.0/228.0 (100) [C<sub>9</sub>H<sub>7</sub>BrO<sub>2</sub><sup>+</sup>].

**C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>BrNO<sub>4</sub> (380.2).**      **Ber.:** C: 53.70      H: 4.77  
**Gef.:** C: 53.28      H: 4.59  
**Ber.:** 379.0419  
**Gef.:** 379.0419 (HRMS).

#### 4.1.3 *N*-[2-(6-Brombenzo[1,3]dioxol-5-yl)-ethyl]-3-(3-oxocyclohex-1-enyl-1-yl)propansäureamid (**158**)



Zu Oxocyclohexenylpropionsäure-methylester (**152**) (4.00 g, 22.0 mmol) in MeOH (35 mL) wurde KOH (3.70 g, 66.0 mmol), gelöst in MeOH/H<sub>2</sub>O (12 mL/4 mL), unter Eiskühlung zugetropft. Es wurde 3 h bei RT gerührt, mit Pentan extrahiert und anschließend die wässrige Phase mit HCl angesäuert. Nach dreimaliger Extraktion mit EtOAc wurden diese organischen Phasen mit H<sub>2</sub>O und ges. NaCl-Lsg. gewaschen und über MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. lieferte analysenreine Oxocyclohexenylpropionsäure **153** (3.63 g, 21.6 mmol, 95 %) als gelbliches Öl.

Analog der Amidsynthese zu **157** wurde Dimethylformamid (52.3 mg, 55 µl, 0.714 mmol) mit Oxalylchlorid (113 mg, 77 µl, 0.893 mmol) zum *Vilsmeier* Reagenz umgesetzt. Dieses wurde mit Carbonsäure **153** (100 mg, 0.595 mmol) ins Säurechlorid transformiert und zu Amin **124** (145 mg, 0.595 mmol) und NEt<sub>3</sub> (84.1 g, 120 µl, 0.833 mmol) gegeben. Nach Säulenchromatographie an Kieselgel (EE) erhielt man **158** (189 mg, 0.479 mmol, 81 %) als weißen Feststoff.

**R<sub>f</sub>** = 0.33 (EE).

**Smp.:** 141.2 °C.

**UV** (CH<sub>3</sub>CN): λ<sub>max</sub> (lg ε) = 203.5 nm (4.614), 232.5 (4.276), 294.0 (3.633).

**IR** (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3283 cm<sup>-1</sup> (N–H), 3082, 2932 (C–H), 1658 (C=O), 1634 (NC=O).

**<sup>1</sup>H-NMR** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.90-2.05 (m, 2 H, 5'-H<sub>2</sub>), 2.27-2.38 (m, 6 H), 2.49-2.58 (m, 2 H) (2-H<sub>2</sub>, 3-H<sub>2</sub>, 4'-H<sub>2</sub>, 6'-H<sub>2</sub>), 2.85 (t, *J* = 6.8 Hz, 2 H, 2''-H<sub>2</sub>), 3.46 (td,

$J = 6.8, 6.2$  Hz, 2 H,  $1''\text{-H}_2$ ), 5.80 (s, 1 H,  $2'\text{-H}$ ), 5.86 (bt,  $J = 6.2$  Hz, 1 H, NH), 5.95 (s, 2 H,  $2'''\text{-H}_2$ ), 6.70 (s, 1 H,  $4'''\text{-H}$ ), 6.97 (s, 1 H,  $7'''\text{-H}$ ).

$^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 22.52$  (C-5'), 29.92, 32.88, 33.30, 35.52, 37.23 (C-2, C-3, C-4', C-6', C-2''), 39.58 (C-1''), 101.7 (C-2'''), 110.2, 112.7 (C-4''', C-7'''), 114.5 (C-6'''), 125.1 (C-2'), 131.0 (C-5'''), 147.1, 147.5 (C-3a''', C-7a'''), 165.0 (C-1'), 171.3 (C-1), 199.7 (C-3').

**MS** (70 eV, EI):  $m/z$  (%) = 393.2/395.2 (12) [ $\text{M}^+$ ], 314.2 (10) [ $\text{M}^+ - \text{Br}$ ], 226.0/228.0 (100) [ $\text{C}_9\text{H}_7\text{BrO}_2^+$ ].

$\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{BrNO}_4$  (**394.3**).

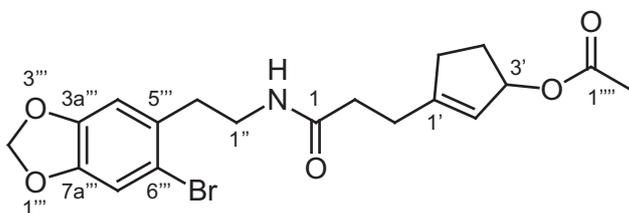
**Ber.:** C: 54.84      H: 5.11

**Gef.:** C: 55.00      H: 4.88

**Ber.:** 393.0576

**Gef.:** 393.0576 (HRMS).

#### 4.1.4 *N*-[2-(6-Brombenzo[1,3]dioxol-5-yl)-ethyl]-3-(3-acetoxycyclopent-1-enyl-1-yl)propansäureamid (**160**)



Bei RT wurde Keton **157** (400 mg, 1.05 mmol) in MeOH (18 mL) mit  $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$  (393 mg, 1.05 mmol) 30 min gerührt. Die Reaktionsmischung wurde auf  $-20$  °C gekühlt und  $\text{NaBH}_4$  hinzugefügt (88 mg, 2.31 mmol). Nach 1 h wurde pH 7-Puffer zugegeben, mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert und die organischen Phasen mit  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet. Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. lieferte den Allylkohol **159**, der ohne zusätzliche Reinigung weiter umgesetzt wurde. Dazu wurde er in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  gelöst und bei  $0$  °C mit DMAP (kat.) und  $\text{NEt}_3$  (212 mg, 2.10 mmol) gefolgt von Essigsäureanhydrid (118 mg, 1.16 mmol) versetzt. Man rührte die Lösung 1.5 h, bevor man mit ges.  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung versetzte, mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahierte und über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  trocknete. Säulenchromatographie an Kieselgel (PN/EE, 1:1) lieferte **160** (382 mg, 0.90 mmol, 86 %) als weißen Feststoff.

$R_f = 0.50$  (PN/EE, 1:3).

**Smp.:** 101.6 °C.

**UV** (CH<sub>3</sub>CN):  $\lambda_{\max}$  (lg  $\epsilon$ ) = 202.0 nm (4.647), 238.0 (3.707), 294.0 (3.626).

**IR** (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3275 cm<sup>-1</sup> (N–H), 3086, 2926 (C–H), 1719 (C=O), 1638 (NC=O).

**<sup>1</sup>H-NMR** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 2.01 (s, 3 H, 2'''-H<sub>3</sub>), 2.19-2.48 (m, 8 H, 2-H<sub>2</sub>, 3-H<sub>2</sub>, 4'-H<sub>2</sub>, 5'-H<sub>2</sub>), 2.87 (t,  $J$  = 6.9 Hz, 2 H, 2''-H<sub>2</sub>), 3.48 (td,  $J$  = 6.9, 6.2 Hz, 2 H, 1''-H<sub>2</sub>), 5.40-5.47 (m, 1 H, 3'-H), 5.48-5.56 (m, 1 H, NH), 5.58-5.65 (m, 1 H, 2'-H), 5.96 (s, 2 H, 2'''-H<sub>2</sub>), 6.71 (s, 1 H, 4'''-H), 7.00 (s, 1 H, 7'''-H).

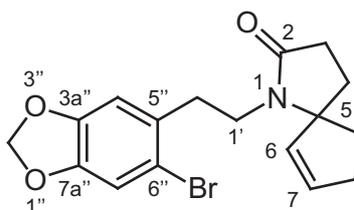
**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 20.95 (C-2'''), 27.01 (C-5'), 30.54, 33.92, 34.14, 36.03 (C-2, C-3, C-4', C-2''), 39.57 (C-1''), 80.90 (C-3'), 101.6 (C-2'''), 110.7, 112.9 (C-4''', C-7'''), 114.8 (C-6'''), 123.1 (C-2'), 132.0 (C-5'''), 147.5, 147.9 (C-3a''', C-7a'''), 151.3 (C-1'), 170.2 (C-1'''), 171.0 (C-1).

**MS** (70 eV, EI):  $m/z$  (%) = 363.1/365.1 (21) [M<sup>+</sup> – HOAc], 284.2 (19) [M<sup>+</sup> – HOAc – Br], 226.0/228.0 (100) [C<sub>9</sub>H<sub>7</sub>BrO<sub>2</sub><sup>+</sup>].

**C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>BrNO<sub>5</sub> (424.3).**

## 4.2 Palladium-katalysierte Spirozyklisierung

### 4.2.1 1-[2-(6-Brombenzo[1,3]dioxol-5-yl)-ethyl]-1-aza-spiro[4.4]non-6-en-2-on (137)



Keton **157** (450 mg, 1.18 mmol) wurde in MeOH (20 mL) mit CeCl<sub>3</sub>·7H<sub>2</sub>O (442 mg, 1.18 mmol) 30 min bei RT gerührt. Die Reaktionsmischung wurde auf –20 °C gekühlt und NaBH<sub>4</sub> zugegeben (99 mg, 2.60 mmol). Nach 1 h wurde pH 7-Puffer hinzugefügt, mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert und die organischen Phasen mit Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. lieferte den Allylalkohol, der ohne zusätzliche Reinigung weiter umgesetzt wurde. Dazu wurde er in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> gelöst und bei 0 °C gleichzeitig mit Chlorameisensäureethylester (893 mg, 8.26 mmol) und Pyridin (623 mg, 8.26 mmol) sowie DMAP (kat.) versetzt. Nach 70 min wurde ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung zugegeben, mit eiskaltem CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert und die organischen Phasen mit Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Das Lösungsmittel wurde ohne Erwärmen i. Vak. eingengt, wobei man Pyridin

azeotrop mit Toluol entfernte. Das Rohprodukt wurde sofort in der Palladium-katalysierten allylischen Spirozyklisierung eingesetzt. Die Umsetzung erfolgte nach AAV 1 mit  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (68 mg, 59  $\mu\text{mol}$ ) und *dppe* (47 mg, 0.118 mmol) als Katalysatorsystem. Man erhielt nach Säulenchromatographie an Kieselgel (PN/EE, 2:1) die spirozyklische Verbindung **137** (240 mg, 0.660 mmol, 56 % über 3 Stufen) als weißen Feststoff.

$R_f = 0.26$  (PN/EE, 1:1).

**Smp.:** 85.3 °C.

**UV** ( $\text{CH}_3\text{CN}$ ):  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\lg \epsilon$ ) = 202.5 nm (4.571), 294.5 (3.579).

**IR** (KBr):  $\tilde{\nu} = 2920 \text{ cm}^{-1}$ , 2852 (C–H), 1676 (NC=O).

**$^1\text{H-NMR}$**  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.78\text{--}1.90$  (m, 2 H, 4- $\text{H}_2$ ), 1.92, 1.93 (AB-System,  $J_{AB} = 7.5$  Hz, 2 H), 2.28-2.41 (m, 2 H), 2.42-2.49 (m, 2 H), 2.84-2.94 (m, 2 H) (3- $\text{H}_2$ , 8- $\text{H}_2$ , 9- $\text{H}_2$ , 2'- $\text{H}_2$ ), 3.02 (ddd,  $J = 15.6, 9.4, 6.3$  Hz, 1 H, 1'-H), 3.27 (ddd,  $J = 14.9, 9.4, 5.9$  Hz, 1 H, 1'-H), 5.23 (dt,  $J = 5.5, 2.1$  Hz, 1 H, 7-H), 5.88 (dt,  $J = 5.5, 2.5$  Hz, 1 H, 6-H), 5.91 (s, 2 H, 2''- $\text{H}_2$ ), 6.74 (s, 1 H, 4''-H), 6.93 (s, 1 H, 7''-H).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 30.23, 31.27, 32.93, 34.32$  (C-4, C-8, C-9, C-2'), 35.10 (C-3), 40.34 (C-1'), 76.18 (C-5), 101.6 (C-2''), 110.8 (C-4''), 112.6 (C-7''), 114.5 (C-6''), 131.8 (C-5''), 133.9 (C-7), 134.6 (C-6), 147.0, 147.3 (C-3a'', C-7a''), 174.8 (C-2).

**MS** (70 eV, EI):  $m/z$  (%) = 363.1/365.1 (7) [ $\text{M}^+$ ], 284.2 (100) [ $\text{M}^+ - \text{Br}$ ], 226.0/228.0 (38) [ $\text{C}_9\text{H}_7\text{BrO}_2^+$ ].

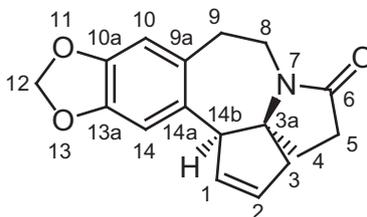
**$\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{BrNO}_3$  (364.2).**

**Ber.:** 363.0470

**Gef.:** 363.0470 (HRMS).

### 4.3 Heck-Reaktion

#### 4.3.1 3,4,5,8,9,14b-Hexahydro-6H-cyclopenta[a][1,3]dioxolo[4,5-h]-pyrrolo[2,1-b][3]benzazepin-6-on (110)



Gemäß AAV 2 wurde Spirozyklus **137** (120 mg, 0.33 mmol) mit Palladazyklus **25** (16 mg, 17  $\mu$ mol) und  $\text{Bu}_4\text{NOAc}$  (208 mg, 0.693 mmol) in DMF/MeCN/ $\text{H}_2\text{O}$  (2 mL : 2 mL : 0.4 mL) bei 130 °C 3 h zur Reaktion gebracht. Nach Säulenchromatographie an Kieselgel (PN/EE, 1:1) erhielt man **110** (85 mg, 0.30 mmol, 91 %) als weißen Feststoff.

$R_f = 0.28$  (PN/EE, 1:2).

**Smp.:** 141.3 °C.

**UV** ( $\text{CH}_3\text{CN}$ ):  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\lg \epsilon$ ) = 201.0 nm (4.576), 238.5 (3.510), 290.5 (3.562).

**IR** (KBr):  $\tilde{\nu} = 3038 \text{ cm}^{-1}$ , 2966 (C–H), 1623 (NC=O).

**$^1\text{H-NMR}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 2.10\text{-}2.25$  (m, 4 H, 4- $\text{H}_2$ , 5- $\text{H}_2$ ), 2.40 (dd,  $J = 14.4$ , 7.3 Hz, 1 H, 9-H), 2.57 (dq,  $J = 18.2$ , 2.2 Hz, 1 H, 3-H), 2.91 (dq,  $J = 18.1$ , 2.5 Hz, 1 H, 3-H), 2.97 (dd,  $J = 13.6$ , 7.9 Hz, 1 H, 8-H), 3.27 (ddd,  $J = 17.8$ , 11.5, 8.0 Hz, 1 H, 9-H), 3.75-3.78 (m, 1 H, 14b-H), 4.07 (ddd,  $J = 19.1$ , 11.5, 7.8 Hz, 1 H, 8-H), 5.56-5.60 (m, 1 H, 2-H), 5.80-5.84 (m, 1 H, 1-H), 5.86, 5.88 (AB-System,  $J_{AB} = 1.4$  Hz, 2 H, 12- $\text{H}_2$ ), 6.54 (s, 1 H, 10-H), 6.60 (s, 1 H, 14-H).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 29.61$  (C-4), 30.15 (C-9), 35.52 (C-3), 37.44 (C-5), 43.81 (C-8), 63.31 (C-14b), 69.31 (C-3a), 100.9 (C-12), 110.6 (C-10), 110.7 (C-14), 128.1 (C-9a), 129.9 (C-2), 131.0 (C-14a), 131.9 (C-1), 146.2 (C-10a), 146.8 (C-13a), 174.4 (C-6).

**MS** (70 eV, EI):  $m/z$  (%) = 283.2 (96) [ $\text{M}^+$ ], 230.1 (81) [ $\text{M}^+ - \text{C}_4\text{H}_5$ ], 186.1 (100) [ $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{NO}_2^+$ ].

**$\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{NO}_3$  (283.3).**

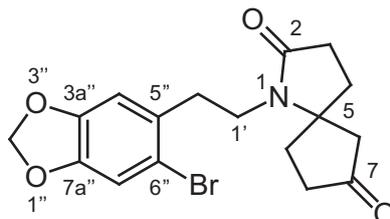
**Ber.:** 283.1208

**Gef.:** 283.1208 (HRMS).

## 5 Cephalotaxin-Analoga mittels Domino-Spirozyklisierung

### 5.1 Domino-Spirozyklisierung zu Lactamen

#### 5.1.1 1-[2-(6-Brombenzo[1,3]dioxol-5-yl)-ethyl]-1-aza-spiro[4.4]nonan-2,7-dion (164)



Gemäß AAV 3 wurde Amin **124** (288 mg, 1.18 mmol) mit Trimethylaluminium (0.60 mL, 2 M Lösung in Toluol, 1.21 mmol) und 3-(3-Oxocyclopent-1-enyl)propionsäure-methylester **151** (100 mg, 0.59 mmol) umgesetzt. Man erhielt **164** (181 mg, 0.48 mmol, 81 %) als weißen Feststoff.

$R_f = 0.23$  (EE).

**Smp.:** 133 °C.

**UV** (CH<sub>3</sub>CN):  $\lambda_{\max}$  (lg  $\epsilon$ ) = 202.5 nm (4.596), 238.0 (3.641), 294.5 (3.593).

**IR** (KBr):  $\tilde{\nu} = 3041$  cm<sup>-1</sup> (Ar), 2935 (C–H), 1747 (C=O), 1684 (NC=O), 1475.

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 1.75$ -2.49 (m, 10 H, 3-H<sub>2</sub>, 4-H<sub>2</sub>, 6-H<sub>2</sub>, 8-H<sub>2</sub>, 9-H<sub>2</sub>), 2.93 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2 H, 2'-H<sub>2</sub>), 3.20-3.59 (m, 2H, 1'-H<sub>2</sub>), 5.93 (s, 2H, 2''-H<sub>2</sub>), 6.72 (s, 1H, 4''-H), 6.94 (s, 1H, 7''-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 29.10$ , 32.51, 32.52 (C-3, C-4, C-9); 34.90 (C-2'), 36.66 (C-8), 39.73 (C-1'), 47.95 (C-6), 66.58 (C-5), 101.7 (C-2''), 110.8 (C-4''), 112.6 (C-7''), 114.4 (C-6''), 131.0 (C-5''), 145.5 (C-3a''), 147.5 (C-7a''), 174.9 (C-2), 213.9 (C-7).

**MS** (70 eV, EI):  $m/z$  (%) = 379.0/381.0 (14) [M<sup>+</sup>], 300.1 (45) [M<sup>+</sup> – Br], 228.0/226.0 (100) [C<sub>9</sub>H<sub>7</sub>BrO<sub>2</sub><sup>+</sup>], 213.0/215.0 (15) [M – C<sub>8</sub>H<sub>6</sub>BrO<sub>2</sub><sup>+</sup>], 166.1 (46) [C<sub>9</sub>H<sub>12</sub>NO<sub>2</sub><sup>+</sup>].

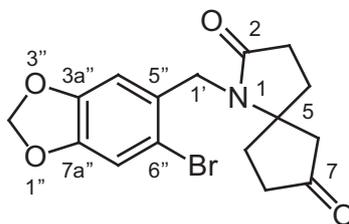
**C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>BrNO<sub>4</sub> (379.0).**

**Ber.:** C: 53.70 H: 4.77

**Gef.:** C: 53.44 H: 4.73

**Ber.:** 379.0419

**Gef.:** 379.0419 (HRMS).

**5.1.2 1-(6-Brombenzo[1,3]dioxol-5-yl)-methyl-1-aza-spiro[4.4]nonan-2,7-dion (165)**

Gemäß AAV 3 wurde Amin **145** (756 mg, 3.30 mmol) mit Trimethylaluminium (1.69 mL, 2 M Lösung in Toluol, 3.38 mmol) und 3-(3-Oxocyclopent-1-enyl)propionsäure-methylester **151** (300 mg, 1.65 mmol) umgesetzt. Man erhielt **165** (253 mg, 0.691 mmol, 42 %) als weißen Feststoff.

$R_f = 0.16$  (PN/EE, 1:4).

UV (CH<sub>3</sub>CN):  $\lambda_{\max}$  (lg  $\epsilon$ ) = 229.0 nm (3.509), 264.0 (2.459), 323.5 (2.509).

IR (KBr):  $\tilde{\nu} = 2961$  cm<sup>-1</sup>, 2896 (C–H), 1736 (C=O), 1674 (NC=O).

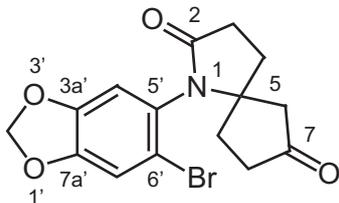
<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 1.85$ -2.46 (m, 8 H), 2.53-2.60 (m, 2 H, 3-H<sub>2</sub>, 4-H<sub>2</sub>, 6-H<sub>2</sub>, 8-H<sub>2</sub>, 9-H<sub>2</sub>), 4.50 (s, 2 H, 1'-H<sub>2</sub>), 5.97 (s, 2 H, 2''-H<sub>2</sub>), 6.75 (s, 1H, 4''-H), 6.97 (s, 1 H, 7''-H).

<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 29.19$ , 32.39, 32.77, 36.61 (C-3, C-4, C-8, C-9), 42.31 (C-1'), 47.76 (C-6), 66.67 (C-5), 101.8 (C-2''), 108.2 (C-4''), 112.5 (C-6'', C-7''), 129.8 (C-5''), 147.7, 147.9 (C-7a'', C-3a''), 174.9 (C-2), 213.5 (C-7).

MS (DCI, NH<sub>3</sub>):  $m/z$  (%) = 383.2/385.2 (100) [M + NH<sub>4</sub><sup>+</sup>], 366.2/368.2 (15) [M + H<sup>+</sup>], 305.3 (37) [M – Br + NH<sub>4</sub><sup>+</sup>].

**C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>BrNO<sub>4</sub> (366.2).**

### 5.1.3 1-(6-Brombenzo[1,3]dioxol-5-yl)-1-aza-spiro[4.4]nonan-2,7-dion (166)



Gemäß AAV 3 wurde 6-(Brombenzo[1,3]dioxol-5-yl)amin<sup>120</sup> (200 mg, 0.925 mmol) mit Trimethylaluminium (0.47 mL, 2 M Lösung in Toluol, 0.95 mmol) und 3-(3-Oxocyclopent-1-enyl)propionsäure-methylester **151** (78 mg, 0.46 mmol) umgesetzt. Man erhielt **166** (91 mg, 0.26 mmol, 56 %) als weißen Feststoff.

$R_f = 0.25$  (PN/EE, 1:5).

**Smp.:** 67.7 °C.

**UV** (CH<sub>3</sub>CN):  $\lambda_{\max}$  (lg  $\epsilon$ ) = 204.0 nm (4.497), 241.5 (3.675), 295.0 (3.558).

**IR** (KBr):  $\tilde{\nu} = 2917$  cm<sup>-1</sup>, 2886 (C–H), 1745 (C=O), 1700 (NC=O).

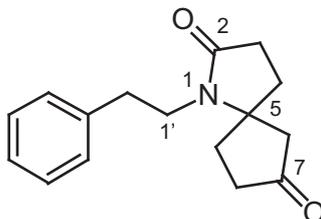
**<sup>1</sup>H-NMR** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 2.04$ - $2.62$  (m, 10 H, 3-H<sub>2</sub>, 4-H<sub>2</sub>, 6-H<sub>2</sub>, 8-H<sub>2</sub>, 9-H<sub>2</sub>), 5.95, 5.99 (AB System,  $J_{AB} = 1.4$  Hz, 2 H, 2'-H<sub>2</sub>), 6.48, 6.61 (s, 1H, 4'-H), 7.07, 7.08 (s, 1 H, 7'-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 29.46$  (C-9), 32.99, 33.24, 36.20 (C-3, C-4, C-8), 48.17 (C-6), 68.69 (C-5), 102.6 (C-2'), 111.5 (C-6'), 113.3 (C-4'), 116.7 (C-7'), 127.2 (C-5'), 148.0, 148.9 (C-3a', C-7a'), 174.3 (C-2), 213.7 (C-7).

**MS** (DCI, NH<sub>3</sub>):  $m/z$  (%) = 369.2/371.2 (100) [M + NH<sub>4</sub><sup>+</sup>], 352.1/354.1 (7) [M + H<sup>+</sup>], 291.3 (10) [M – Br + NH<sub>4</sub><sup>+</sup>].

**C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>BrNO<sub>4</sub> (352.2).**

### 5.1.4 1-Phenethyl-1-aza-spiro[4.4]nonan-2,7-dion (167)



Gemäß AAV 3 wurde Phenethylamin (142 mg, 1.18 mmol) mit Trimethylaluminium (0.60 mL, 2 M Lösung in Toluol, 1.21 mmol) und 3-(3-Oxocyclopent-1-enyl)propionsäure-methylester **151** (100 mg, 0.59 mmol) umgesetzt. Man erhielt **167** (108 mg, 0.42 mmol, 71 %) als beigen Feststoff.

$R_f = 0.36$  (PN/EE, 1:5).

**Smp.:** 92 °C.

**UV** (CH<sub>3</sub>CN):  $\lambda_{\max}$  (lg  $\epsilon$ ) = 247.5 nm (2.461), 258.5 (2.527), 267.5 (2.420).

**IR** (KBr):  $\tilde{\nu} = 3025$  cm<sup>-1</sup> (Ar), 2942 (C–H), 1745 (C=O), 1675 (NC=O).

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 1.78$ -2.49 (m, 10 H, 3-H<sub>2</sub>, 4-H<sub>2</sub>, 6-H<sub>2</sub>, 8-H<sub>2</sub>, 9-H<sub>2</sub>), 2.91 (t,  $J = 7.7$  Hz, 2 H, 2'-H<sub>2</sub>), 3.29-3.44 (m, 2 H, 1'-H<sub>2</sub>), 7.19-7.33 (m, 5 H, Ph-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 29.09$ , 32.48, 32.56 (C-3, C-4, C-9); 34.95 (C-2'), 36.61 (C-8), 41.74 (C-1'), 47.83 (C-6), 66.54 (C-5), 126.6 (Ph-C-4), 128.5, 128.9 (Ph-C-2, 3, 5, 6), 138.7 (Ph-C-1), 174.7 (C-2), 213.9 (C-7).

**MS** (70 eV, EI):  $m/z$  (%) = 257.2 (42) [M<sup>+</sup>], 166.1 (100) [C<sub>9</sub>H<sub>12</sub>NO<sub>2</sub><sup>+</sup>], 104.0 (46) [C<sub>8</sub>H<sub>8</sub><sup>+</sup>].

**C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>2</sub> (257.1).**

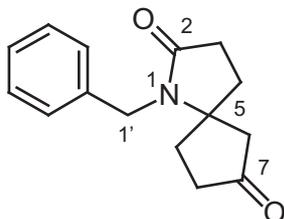
**Ber.:** C: 74.68 H: 7.44

**Gef.:** C: 74.44 H: 7.64

**Ber.:** 257.1415

**Gef.:** 257.1415 (HRMS).

### 5.1.5 1-Benzyl-1-aza-spiro[4.4]nonan-2,7-dione (168)



Gemäß AAV 3 wurde Benzylamin (126 mg, 1.18 mmol) mit Trimethylaluminium (0.60 mL, 2 M Lösung in Toluol, 1.21 mmol) und 3-(3-Oxocyclopent-1-enyl)propionsäure-methylester **151** (100 mg, 0.59 mmol) umgesetzt. Man erhielt **168** (113 mg, 0.46 mmol, 79 %) als hellbraunen Feststoff.

$R_f = 0.38$  (PN/EE, 1:5).

**Smp.:** 124 °C.

**UV** (CH<sub>3</sub>CN):  $\lambda_{\max}$  (lg  $\epsilon$ ) = 252.0 nm (2.621), 258.0 (3.611).

**IR** (KBr):  $\tilde{\nu} = 3035$  cm<sup>-1</sup> (Ar), 2964 (C–H), 1740 (C=O), 1673 (NC=O).

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 1.83$ -2.42 (m, 8 H, 3-H<sub>2</sub>, 4-H<sub>2</sub>, 8-H<sub>2</sub>, 9-H<sub>2</sub>), 2.47-2.65 (m, 2 H, 6-H<sub>2</sub>), 4.51 (s, 2 H, 1'-H<sub>2</sub>), 7.22-7.33 (m, 5 H, Ph-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 29.12$ , 32.48, 32.91 (C-3, C-4, C-9); 36.62 (C-8), 42.67 (C-6), 47.87 (C-1'), 66.75 (C-5), 126.9, 128.7 (Ph-C-2, 3, 5, 6), 127.4 (Ph-C-4), 137.7 (Ph-C-1), 174.8 (C-2), 213.9 (C-7).

**MS** (70 eV, EI):  $m/z$  (%) = 243.1 (95) [M<sup>+</sup>], 214.1 (37) [M<sup>+</sup> – C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>], 186.1 (35) [C<sub>11</sub>H<sub>8</sub>NO<sub>2</sub><sup>+</sup>], 91.0 (100) [C<sub>7</sub>H<sub>7</sub><sup>+</sup>].

**C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub> (243.1).**

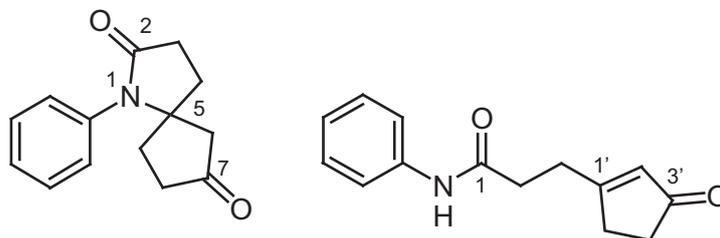
**Ber.:** C: 74.05      H: 7.04

**Gef.:** C: 74.08      H: 7.20

**Ber.:** 243.1259

**Gef.:** 243.1259 (HRMS).

### 5.1.6 1-Phenyl-1-aza-spiro[4.4]nonan-2,7-dion (169) und 3-(3-Oxocyclopent-1-enyl)-*N*-phenyl-propionamid (172)



Gemäß AAV 3 wurde Anilin (110 mg, 1.18 mmol) mit Trimethylaluminium (0.60 mL, 2 M Lösung in Toluol, 1.21 mmol) und 3-(3-Oxocyclopent-1-enyl)propionsäuremethylester **151** (100 mg, 0.59 mmol) umgesetzt. Man erhielt **169** (31 mg, 0.14 mmol, 23 %) und **172** (47 mg, 0.20 mmol, 35 %) als gelbe Öle.

#### 1-Phenyl-1-aza-spiro[4.4]nonan-2,7-dion (169):

$R_f = 0.21$  (EE).

UV (CH<sub>3</sub>CN):  $\lambda_{\max}$  (lg  $\epsilon$ ) = 199.5 nm (4.489), 241.0 (4.076).

IR (Film):  $\tilde{\nu} = 3061$  cm<sup>-1</sup> (Ar), 2926 (C–H), 1743 (C=O), 1693 (NC=O), 1598.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 2.18$ -2.55 (m, 8 H, 3-H<sub>2</sub>, 4-H<sub>2</sub>, 8-H<sub>2</sub>, 9-H<sub>2</sub>), 2.61-2.67 (m, 2 H, 6-H<sub>2</sub>), 7.10-7.13 (m, 2H, Ph-3, 5-H), 7.23-7.30 (m, 1H, Ph-4-H), 7.39-7.48 (m, 2H, Ph-2, 6-H).

<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 29.57$ , 32.93, 32.27 (C-3, C-4, C-9); 36.52 (C-8), 48.94 (C-6), 68.25 (C-5), 128.7 (Ph-C-4), 129.2, 129.9 (Ph-C-2, 3, 5, 6), 135.0 (Ph-C-1), 174.7 (C-2), 213.6 (C-7).

MS (70 eV, EI):  $m/z$  (%) = 229.1 (100) [M<sup>+</sup>], 200.0 (58) [M<sup>+</sup> – C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>], 186.0 (39) [M<sup>+</sup> – C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>], 173.0 (40) [C<sub>10</sub>H<sub>7</sub>NO<sub>2</sub><sup>+</sup>], 172.0 (39) [C<sub>10</sub>H<sub>6</sub>NO<sub>2</sub><sup>+</sup>].

C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>2</sub> (**229.1**).

Ber.: 229.1102

Gef.: 229.1102(HRMS).

#### 3-(3-oxocyclopent-1-enyl)-*N*-phenyl-propionamid (172):

$R_f = 0.38$  (EE).

UV (CH<sub>3</sub>CN):  $\lambda_{\max}$  (lg  $\epsilon$ ) = 199.5 nm (4.621), 241.5 (4.273).

IR (Film):  $\tilde{\nu} = 3309$  cm<sup>-1</sup> (N–H), 3057 (Ar), 2929 (C–H), 1737 (C=O), 1669 (NC=O).

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 2.36$ -2.41 (m, 2H), 2.58-2.65 (m, 4H) (2-H<sub>2</sub>, 3-H<sub>2</sub>, 5'-H<sub>2</sub>), 2.79 (t,  $J = 6.9$  Hz, 2H, 4'-H<sub>2</sub>), 5.95 (s, 1H, 2'-H), 7.08 (t,  $J = 7.2$  Hz, 1H,

Ph-4-H), 7.25-7.30 (m, 2H, Ph-3, 5-H), 7.52 (d,  $J = 7.3$  Hz, 2H, Ph-2, 6-H), 8.10 (bs, 1H, NH).

$^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 28.65, 31.90, 34.09, 35.32$  (C-2, C-3, C-4', C-5'), 119.8, 124.2, 128.9 (, 137.9 (Ph-C-1), 169.6 (C-1'), 182.3 (C-1), 210.3 (C-3').

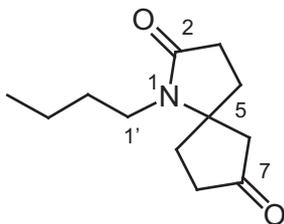
**MS** (70 eV, EI):  $m/z$  (%) = 229.1 (42) [ $\text{M}^+$ ], 109.0 (22) [ $\text{C}_7\text{H}_9\text{O}^+$ ], 93.0 (100) [ $\text{C}_6\text{H}_7\text{N}^+$ ].

**C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>2</sub> (229.1).**

**Ber.:** 229.1102

**Gef.:** 229.1102 (HRMS).

### 5.1.7 1-Butyl-1-aza-spiro[4.4]nonan-2,7-dion (170)



Gemäß AAV 3 wurde *n*-Butylamin (86 mg, 1.18 mmol) mit Trimethylaluminium (0.60 mL, 2 M Lösung in Toluol, 1.21 mmol) und 3-(3-Oxocyclopent-1-enyl)propionsäure-methylester **151** (100 mg, 0.59 mmol) umgesetzt. Man erhielt **170** (65 mg, 0.31 mmol, 53 %) als braunes Öl.

**R<sub>f</sub>** = 0.25 (PN/EE, 1:5).

**UV** ( $\text{CH}_3\text{CN}$ ):  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\lg \epsilon$ ) = 200.0 nm (3.821), 377.5 (2.192).

**IR** (Film):  $\tilde{\nu} = 2959$   $\text{cm}^{-1}$ , 2873 (C–H), 1745 (C=O), 1682 (NC=O).

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0.89$  (t,  $J = 7.2$  Hz, 3 H, 4'-H<sub>3</sub>), 1.25-1.37 (m, 2 H, 3'-H<sub>2</sub>), 1.55-1.45 (m, 2 H, 2'-H<sub>2</sub>), 1.86-2.50 (m, 10 H, 3-H<sub>2</sub>, 4-H<sub>2</sub>, 6-H<sub>2</sub>, 8-H<sub>2</sub>, 9-H<sub>2</sub>), 3.04-3.19 (m, 2H, 1'-H<sub>2</sub>).

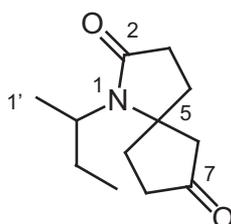
$^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 13.70$  (C-4'), 20.35 (C-3'), 29.14, 31.68, 32.68, 32.91 (C-2', C-3, C-4, C-9); 36.73 (C-8), 39.49 (C-1'), 48.05 (C-6), 66.53 (C-5), 174.3 (C-2), 213.9 (C-7).

**MS** (70 eV, EI):  $m/z$  (%) = 209.2 (100) [ $\text{M}^+$ ], 180.1 (88) [ $\text{M}^+ - \text{C}_2\text{H}_5$ ], 166.1 (82) [ $\text{M}^+ - \text{C}_3\text{H}_7$ ], 152.1 (32) [ $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{NO}_2^+$ ], 138.1 (43), 111.1 (71), 98.1 (35).

**C<sub>12</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>2</sub> (209.1).**

**Ber.:** C: 68.87 H: 9.15

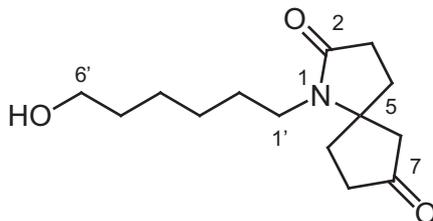
**Gef.:** C: 68.64 H: 9.03

**Ber.:** 209.1416**Gef.:** 209.1416 (HRMS).**5.1.8 1-sec-Butyl-1-aza-spiro[4.4]nonan-2,7-dion (171)**

Gemäß AAV 3 wurde racemisches *sec*-Butylamin (86 mg, 1.18 mmol) mit Trimethylaluminium (0.60 mL, 2 M Lösung in Toluol, 1.21 mmol) und 3-(3-Oxocyclopent-1-enyl)propionsäure-methylester **151** (100 mg, 0.59 mmol) umgesetzt. Man erhielt **171** (26 mg, 0.12 mmol, 21 %) als 1:1-Gemisch der beiden möglichen Diastereomere.

**R<sub>f</sub>** = 0.27 (PN/EE, 1:5).**UV** (CH<sub>3</sub>CN): λ<sub>max</sub> (lg ε) = 199.5 nm (3.685), 379.0 (3.786).**IR** (Film):  $\tilde{\nu}$  = 2966 cm<sup>-1</sup> (C–H), 1744 (C=O), 1679 (NC=O).**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.85, 0.90 (t, *J* = 7.6 Hz, 3 H, 4'-H<sub>3</sub>), 1.36, 1.43 (d, *J* = 7.0 Hz, 3 H, 1'-H<sub>3</sub>), 1.47-1.57 (m, 2 H, 3'H<sub>2</sub>), 1.86-2.56 (m, 10 H, 3-H<sub>2</sub>, 4-H<sub>2</sub>, 6-H<sub>2</sub>, 8-H<sub>2</sub>, 9-H), 3.66-3.72 (m, 1H, 2'-H).**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 10.28, 11.79 (C-4'), 18.20, 18.47 (C-1'), 26.40, 26.53, 29.68, 29.70, 32.78, 33.01, 36.63, 36.72 (C-3, C-4, C-9, C-3'), 38.18, 38.03 (C-8), 46.83, 48.31 (C-2'), 48.90, 50.91 (C-6), 67.18, 67.43 (C-5), 174.4 (C-2), 214.1 (C-7).**MS** (70 eV, EI): *m/z* (%) = 209.2 (13), 194.2 (18) [M<sup>+</sup> – CH<sub>3</sub>], 180.2 (45) [M<sup>+</sup> – C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>], 179.2 (100) [M<sup>+</sup> – C<sub>2</sub>H<sub>6</sub>], 154.2 (18), 119.1 (20), 98.1 (31).**C<sub>12</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>2</sub> (209.1).****Ber.:** 209.1416**Gef.:** 209.1416 (HRMS).

### 5.1.9 1-(6-Hydroxy-hexyl)-1-aza-spiro[4.4]nonan-2,7-dion (173)



Gemäß AAV 3 wurde 6-Aminohexan-1-ol (138 mg, 1.18 mmol) mit Trimethylaluminium (0.60 mL, 2 M Lösung in Toluol, 1.21 mmol) und 3-(3-Oxocyclopent-1-enyl)propionsäure-methylester **151** (100 mg, 0.59 mmol) umgesetzt. Man erhielt **173** (51 mg, 0.20 mmol, 34%) als weißen Feststoff.

$R_f = 0.35$  (EE/MeOH, 6:1).

UV (CH<sub>3</sub>CN):  $\lambda_{\max}$  (lg  $\epsilon$ ) = 196.0 nm (3.903).

IR (KBr):  $\tilde{\nu} = 3402$  cm<sup>-1</sup> (O–H), 2932, 2859 (C–H), 1744 (C=O), 1672 (NC=O).

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 1.29$ -2.46 (m, 4 H, 3'-H<sub>2</sub>, 4'-H<sub>2</sub>), 1.51-1.61 (m, 4 H, 2'-H<sub>2</sub>), 1.85 (bs, 1 H, OH), 1.90-2.53 (m, 10 H, 3-H<sub>2</sub>, 4-H<sub>2</sub>, 6-H<sub>2</sub>, 8-H<sub>2</sub>, 9-H<sub>2</sub>), 3.14-3.19 (m, 2 H, 1'-H<sub>2</sub>), 3.63 (t,  $J = 6.3$  Hz, 2 H, 6'-H<sub>2</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 25.23, 26.73, 29.17, 29.57, 32.47, 32.70, 32.97$  (C-3, C-4, C-9, C-2', C-3', C-4', C-5'); 36.78 (C-8), 39.51 (C-1'), 48.08 (C-6), 62.52 (C-6'), 66.63 (C-5), 174.5 (C-2), 214.0 (C-7).

MS (70 eV, EI, EI):  $m/z$  (%) = 253.3 (53) [M<sup>+</sup>], 235.2 (23) [M<sup>+</sup> – H<sub>2</sub>O], 224.2 (97) [M<sup>+</sup> – C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>], 210.2 (96) [M<sup>+</sup> – C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>], 196.2 (91) [M<sup>+</sup> – C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>], 182.2 (51) [M<sup>+</sup> – C<sub>5</sub>H<sub>11</sub>], 166.1 (100) [M<sup>+</sup> – C<sub>5</sub>H<sub>11</sub>O], 111.1 (97), 98.1 (72).

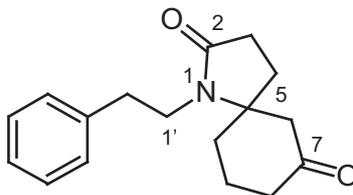
**C<sub>14</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>3</sub> (253.1).**

**Ber.:** C: 66.37 H: 9.15

**Gef.:** C: 66.20 H: 8.98

**Ber.:** 253.1678

**Gef.:** 253.1678 (HRMS).

**5.1.10 1-Phenethyl-1-aza-spiro[4.5]decan-2,7-dion (174)**

Gemäß AAV 3 wurde Phenethylamin (133 mg, 1.10 mmol) mit Trimethylaluminium (0.56 mL, 2 M Lösung in Toluol, 1.13 mmol) und 3-(3-Oxocyclohex-1-enyl)propionsäure-methylester **152** (100 mg, 0.55 mmol) umgesetzt. Man erhielt **174** (61 mg, 0.23 mmol, 41%) als farbloses Öl.

$R_f = 0.25$  (PN/EE, 1:5).

**IR** (Film):  $\tilde{\nu} = 3027 \text{ cm}^{-1}$  (Ar), 2934 (C-H), 1710 (C=O), 1681 (NC=O).

**$^1\text{H-NMR}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.53\text{-}2.47$  (m, 12 H, 3-H<sub>2</sub>, 4-H<sub>2</sub>, 6-H<sub>2</sub>, 8-H<sub>2</sub>, 9-H<sub>2</sub>, 10-H<sub>2</sub>), 2.81-3.01 (m, 2 H, 2'-H<sub>2</sub>), 3.19-3.29 (m, 1 H), 3.44-3.54 (m, 1 H) (1'-H<sub>2</sub>), 7.18-7.34 (m, 5 H, Ph-H).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 19.59$  (C-9), 28.75, 29.63, 34.94, 35.34 (C-3, C-4, C-10, C-2'); 40.09 (C-8), 41.73 (C-1'), 50.01 (C-6), 65.73 (C-5), 126.5 (Ph-C-4), 128.4, 128.7 (Ph-C-2,3,5,6), 138.8 (Ph-C-1), 174.4 (C-2), 208.0 (C-7).

**MS** (70 eV, EI, EI):  $m/z$  (%) = 271.2 (31) [ $\text{M}^+$ ], 180.2 (100) [ $\text{M}^+ - \text{C}_7\text{H}_7$ ], 104.1 (56), 55.1 (36), 41 (35)

**$\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{NO}_2$  (271.1).**

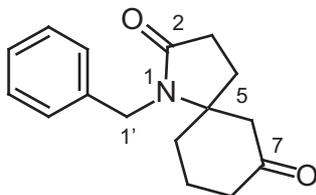
**Ber.:** C: 75.25 H: 7.80

**Gef.:** C: 75.01 H: 7.70

**Ber.:** 271.1572

**Gef.:** 271.1572 (HRMS).

### 5.1.11 1-Benzyl-1-aza-spiro[4.5]decan-2,7-dion (175)



Gemäß AAV 3 wurde Benzylamin (117 mg, 1.10 mmol) mit Trimethylaluminium (0.56 mL, 2 M Lösung in Toluol, 1.13 mmol) und 3-(3-Oxocyclohex-1-enyl)propionsäure-methylester **152** (100 mg, 0.55 mmol) umgesetzt. Man erhielt **175** (113 mg, 0.44 mmol, 80 %) als gelbes Öl.

$R_f = 0.27$  (PN/EE, 1:5).

**IR** (Film):  $\tilde{\nu} = 3031 \text{ cm}^{-1}$  (Ar), 2947 C–H), 1711 (C=O), 1684 (NC=O).

**$^1\text{H-NMR}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.53\text{-}2.54$  (m, 12 H, 3-H<sub>2</sub>, 4-H<sub>2</sub>, 6-H<sub>2</sub>, 8-H<sub>2</sub>, 9-H<sub>2</sub>, 10-H<sub>2</sub>), 4.42, 4.61 (AB system,  $J = 15.8$  Hz, 2 H, 1'-H<sub>2</sub>); 7.26-7.30 (m, 5 H, Ph-H).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 19.90$  (C-9), 28.74, 29.94, 35.17 (C-3, C-4, C-10); 40.07 (C-8), 42.66 (C-1'), 50.59 (C-6), 66.00 (C-5), 127.2 (Ph-C-4), 127.3, 128.6 (Ph-C-2,3,5,6), 138.1 (Ph-C-1), 174.4 (C-2), 208.1 (C-7).

**MS** (70 eV, EI, EI):  $m/z$  (%) = 257.1 (84) [ $\text{M}^+$ ], 214.1 (43) [ $\text{M}^+ - \text{C}_3\text{H}_7$ ], 200.1 (61) [ $\text{M}^+ - \text{C}_4\text{H}_9$ ], 91.0 (100) [ $\text{C}_7\text{H}_7^+$ ].

**$\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{NO}_2$  (271.1).**

**Ber.:** C: 74.68      H: 7.44

**Gef.:** C: 74.55      H: 7.30

**Ber.:** 257.1415

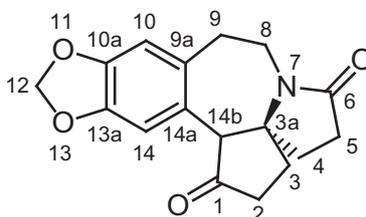
**Gef.:** 257.1415 (HRMS).

### 5.1.12 Thermische Cyclisierung von 8:

Eine Lösung von **8** (25 mg, 0.08 mmol) in Benzol (0.5 mL) wurde 18 h bei 80 °C erhitzt. Nach Säulenchromatographie wurde sowohl 1-Phenyl-1-aza-spiro[4.4]nonan-2,7-dion (**7**) (3 mg, 0.013 mmol, 12 %) erhalten als auch **8** reisoliert (12 mg, 0.05 mmol, 64 %).

## 5.2 Palladium-katalysierte Arylierung von Enolaten

### 5.2.1 2,3,4,5,8,9-Hexahydro-6*H*,14*bH*-cyclopenta[*a*][1,3]dioxolo[4,5-*h*]-pyrrolo[2,1-*b*][3]benzazepin-1,6-dion; 1,6-Dioxocephalotaxan (**180**)



Gemäß AAV 4 wurde Spirozyklus **164** (40 mg, 0.105 mmol) mit  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  (16 mg, 0.022 mmol) und dppe (18 mg, 0.044 mmol) als Katalysator, sowie mit  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (138 mg, 0.422 mmol) als Base 3 h umgesetzt. Nach Chromatographie an Kieselgel (PN/EE, 1:5) erhielt man **180** (24 mg, 0.080 mmol, 76 %) als weißen Feststoff.

$R_f = 0.14$  (PN/EE, 1:4).

**Smp.:** 168.1 °C (Zersetzung).

**UV** ( $\text{CH}_3\text{CN}$ ):  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\lg \epsilon$ ) = 201.5 nm (4.737), 289.0 (3.748).

**IR** (KBr):  $\tilde{\nu} = 3027 \text{ cm}^{-1}$ , 2922 (C–H), 1736 (C=O), 1672 (NC=O).

**$^1\text{H-NMR}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 2.06\text{--}2.20$  (m, 3 H), 2.23–2.36 (m, 2 H), 2.45–2.71 (m, 5 H) (2- $\text{H}_2$ , 3- $\text{H}_2$ , 4- $\text{H}_2$ , 9- $\text{H}_2$ ), 2.96 (dd,  $J = 14.3, 7.9$  Hz, 1 H, 8-H), 3.25 (s, 1 H, 14*b*-H), 4.25 (ddd,  $J = 14.2, 11.2, 8.8$  Hz, 1 H, 8-H), 5.89, 5.91 (AB System,  $J_{\text{AB}} = 1.4$  Hz, 2 H, 12- $\text{H}_2$ ), 6.57 (s, 1 H, 14-H), 6.62 (s, 1 H, 10-H).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 29.65, 31.06, 32.94, 35.46, 36.73$ , (C-2, C-3, C-4, C-5, C-9), 38.00 (C-8), 65.59 (C-14*b*), 67.94 (C-3*a*), 101.2 (C-12), 111.0 (C-10), 111.8 (C-14), 127.0 (C-9*a*), 129.4 (C-14*a*), 146.6 (C-10*a*), 147.6 (C-13*a*), 174.8 (C-6), 216.1 (C-1).

**MS** (70 eV, EI):  $m/z$  (%) = 299.1 (100) [ $\text{M}^+$ ], 243.1 (40) [ $\text{M}^+ - \text{CO} - \text{C}_2\text{H}_4$ ], 161.0 (43) [ $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{O}_2^+$ ], 148.1 (76) [ $\text{C}_9\text{H}_8\text{O}_2^+$ ].

**$\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{NO}_4$  (299.3).**

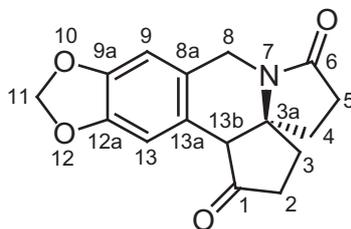
**Ber.:** C: 68.21      H: 5.72

**Gef.:** C: 68.65      H: 5.78

**Ber.:** 299.1158

**Gef.:** 299.1158 (HRMS).

### 5.2.2 2,3,4,5,8,13b-Hexahydro-6*H*-cyclopenta[*a*][1,3]dioxolo[4,5-*g*]-pyrrolo[2,1-*b*]isochinolin-1,6-dion (181)



Gemäß AAV 4 wurde Spirozyklus **165** (40 mg, 0.11 mmol) mit  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  (20 mg, 0.028 mmol) als Katalysator, sowie mit der Base  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (174 mg, 0.533 mmol) für 3 h umgesetzt. Nach Chromatographie an Kieselgel (PN/EE, 1:5) erhielt man **181** (23 mg, 0.0804 mmol, 73 %) als weißen Feststoff.

$R_f = 0.18$  (PN/EE, 1:4).

**Smp.:** 142.2

**UV** ( $\text{CH}_3\text{CN}$ ):  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\lg \epsilon$ ) = 198.0 nm (4.444), 291.5 (3.437).

**IR** (KBr):  $\tilde{\nu} = 2906 \text{ cm}^{-1}$  (C–H), 1740 (C=O), 1688 (NC=O).

**$^1\text{H-NMR}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.93\text{--}2.66$  (m, 8 H, 2- $\text{H}_2$ , 3- $\text{H}_2$ , 4- $\text{H}_2$ , 5- $\text{H}_2$ ), 3.19 (s, 1 H, 13b-H), 4.09 (d,  $J = 17.2$  Hz, 1 H, 8-H), 4.96 (d,  $J = 17.2$  Hz, 1 H, 8-H), 5.93, 5.95 (AB System,  $J_{\text{AB}} = 1.4$  Hz, 2 H, 11- $\text{H}_2$ ), 6.60 (s, 1 H, 9-H), 6.99 (s, 1 H, 13-H).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 29.32, 29.34, 32.43, 35.58$  (C-2, C-3, C-4, C-5), 39.35 (C-8), 55.75 (C-13b), 64.09 (C-3a), 101.3 (C-11), 106.3, 107.9 (C-9, C-13), 120.4 (C-8a), 124.2 (C-13a), 147.2, 147.3 (C-9a, C-12a), 173.1 (C-6), 213.5 (C-1).

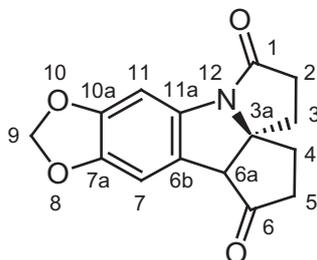
**MS** (70 eV, EI):  $m/z$  (%) = 285.3 (100) [ $\text{M}^+$ ], 228.2 (78) [ $\text{M}^+ - \text{CO} - \text{C}_2\text{H}_4$ ].

**$\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{NO}_4$  (285.1).**

**Ber.:** 285.1001

**Gef.:** 285.1001 (HRMS).

### 5.2.3 2,3,4,5,6,6a-Hexahydro-1*H*-cyclopenta[*a*][1,3]dioxolo[4,5-*f*]-pyrrolo[1,2-*b*]indol-1,6-dion (**182**)



Analog AAV 4 wurde Spirozyklus **166** (30 mg, 0.085 mmol) mit Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (14 mg, 0.017 mmol) als Katalysator, sowie mit der Base Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (120 mg, 0.368 mmol) für 18 h im Druckkolben umgesetzt. Nach Chromatographie an Kieselgel (PN/EE, 1:5) erhielt man **182** (8.4 mg, 0.031 mmol, 36 %) als farbloses Öl.

**R<sub>f</sub>** = 0.33 (PN/EE, 1:5).

**UV** (CH<sub>3</sub>CN): λ<sub>max</sub> (lg ε) = 215.0 nm (4.192), 266.5 (3.819), 313.0 (3.710).

**IR** (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 2926 cm<sup>-1</sup> (C–H), 1741 (C=O), 1686 (NC=O).

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 2.10-2.47 (m, 6 H), 2.61 (ddd, *J* = 17.1, 7.9, 1.4 Hz, 1 H), 3.01 (ddd, *J* = 17.2, 7.9, 5.0 Hz, 1 H) (2-H<sub>2</sub>, 3-H<sub>2</sub>, 4-H<sub>2</sub>, 5-H<sub>2</sub>), 3.62 (s, 1 H, 6a-H), 5.95, 5.96 (AB System, *J*<sub>AB</sub> = 1.4 Hz, 2 H, 9-H<sub>2</sub>), 6.87 (s, 1 H, 7-H), 7.21 (s, 1 H, 11-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 33.16, 33.57, 34.13, 36.96 (C-2, C-3, C-4, C-5), 59.33 (C-6a), 76.28 (C-3a), 98.14 (C-7), 101.7 (C-9), 105.4 (C-11), 121.1 (C-11a), 132.4 (C-6b), 145.1, 148.3 (C-7a, C-10a), 171.2 (C-6), 212.6 (C-1).

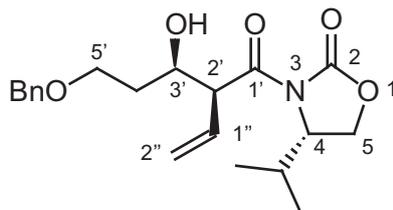
**MS** (70 eV, EI): *m/z* (%) = 271.3 (39) [M<sup>+</sup>], 215.2 (100) [M<sup>+</sup> – CO – C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>].

**C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>4</sub> (271.3).**

## 6 Untersuchungen zur Totalsynthese von Cephalotaxidin

### 6.1 Syntheseversuche über vierfache Palladium-Katalyse

#### 6.1.1 (4*S*, 2'*S*, 3'*R*)-3[5-Benzyloxy-2-ethenyl-3-hydroxypentanoyl]-4-isopropyl-oxazolidin-2-on (195)



Zu Imid **194** (2.0 g, 10.2 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (30 mL) wurde  $\text{Bu}_2\text{BOTf}$  (11.2 mL, 11.2 mmol, 1 M in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) bei  $-78^\circ\text{C}$  gegeben und 15 min gerührt. Nach Zugabe von  $\text{NEt}_3$  (2.0 mL, 14.2 mmol) wurde 30 min zuerst bei  $-78^\circ\text{C}$  und anschließend 30 min bei  $0^\circ\text{C}$  gerührt. Nach erneutem Abkühlen auf  $-78^\circ\text{C}$  wurde der Aldehyd (1.83 g, 11.2 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (7 mL) zugetropft und jeweils 30 min bei  $-78^\circ\text{C}$  und  $0^\circ\text{C}$  gerührt. Bei  $0^\circ\text{C}$  wurde pH 7-Puffer (10 mL) und  $\text{H}_2\text{O}_2$  (10 mL) zugegeben und 30 min heftig gerührt; die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über  $\text{K}_2\text{CO}_3$  getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Die Selektivität der Reaktion wurde mittels  $^{13}\text{C}$ -NMR der Rohprodukte zu 13:1:<0.3:<0.3 bestimmt. Säulenchromatographische Reinigung ergab diastereomerenreines **195** (3.09 g, 8.56 mmol, 85 %) als farbloses Öl.

$R_f = 0.22$  (PN/EE, 4:1).

UV ( $\text{CH}_3\text{CN}$ ):  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\lg \epsilon$ ) = 206.0 nm (4.214).

IR (Film):  $\tilde{\nu} = 3499 \text{ cm}^{-1}$  (O–H), 2964, 2874 (C–H), 1779 (C=O), 1694 (NC=O).

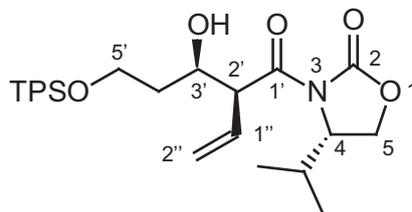
$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0.77$  (d,  $J = 7.0$  Hz, 3 H), 0.83 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3 H) ( $2\text{x}i\text{Pr-CH}_3$ ), 1.63-1.85 (m, 2 H,  $4'\text{-H}_2$ ) 2.27 (sept.d,  $J = 7.0, 4.0$  Hz, 1 H,  $i\text{Pr-H}$ ), 3.32 (bs, 1 H, OH), 3.53-3.65 (m, 2 H), 4.09-4.19 (m, 3 H) ( $5\text{-H}_2$ ,  $3'\text{-H}$ ,  $5'\text{-H}_2$ ), 4.38 (dt,  $J = 7.7, 4.0$  Hz, 1 H, 4-H), 4.43 (s, 2 H,  $\text{PhCH}_2$ ) 4.53 (dd,  $J = 9.0, 4.3$  Hz, 1 H,  $2'\text{-H}$ ), 5.28 (dd,  $J = 10.2, 1.6$ , 1 H,  $2''\text{-H}$ ), 5.31 (ddd,  $J = 17.3, 1.5, 0.7$ , 1 H,  $2''\text{-H}$ ), 5.92 (ddd,  $J = 17.3, 10.2, 0.7$  Hz, 1 H,  $1''\text{-H}$ ), 7.19 (s, 5 H, Ph).

$^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 14.51$ ,  $17.84$  (*i*Pr- $\text{CH}_3$ ),  $28.17$  (*i*Pr- $\text{CH}$ ),  $33.85$  (C-4'),  $52.13$  (C-2'),  $58.22$  (C-4),  $63.03$  (C-5'),  $67.73$  (C-3'),  $69.84$  (C-5),  $73.10$  (Ph- $\text{CH}_2$ ),  $121.0$  (C-2''),  $127.5$  (Ph-C-4),  $127.6$ ,  $128.3$  (Ph-C-2, Ph-C-3, Ph-C-5, Ph-C-6),  $131.7$  (C-1''),  $138.1$  (Ph-C-1),  $153.4$  (C-2),  $173.8$  (C-1').

**MS** (70 eV, EI):  $m/z$  (%) =  $361.3$  (25) [ $\text{M}^+$ ],  $197.1$  (59) [ $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}_2^+$ ],  $107.1$  (39) [ $\text{C}_7\text{H}_7\text{O}^+$ ],  $91.0$  (100) [ $\text{C}_7\text{H}_7^+$ ].

**$\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{NO}_5$  (361.3).**

### 6.1.2 (4*S*, 2'*S*, 3'*R*)-3[5-*tert*-Butyldiphenylsilyloxy-2-ethenyl-3-hydroxy-pentanoyl]-4-isopropyl-oxazolidin-2-on (196)



Zu Imid **194** (3.41 g, 17.3 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (52 mL) wurde  $\text{Bu}_2\text{BOTf}$  (19.0 mL, 19.0 mmol, 1 M in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) bei  $-78^\circ\text{C}$  gegeben und 15 min gerührt. Nach Zugabe von  $\text{NEt}_3$  (3.37 mL, 24.2 mmol) wurde 30 min zuerst bei  $-78^\circ\text{C}$  und anschließend 30 min bei  $0^\circ\text{C}$  gerührt. Nach erneutem Abkühlen auf  $-78^\circ\text{C}$  wurde der Aldehyd in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 mL) zugetropft und jeweils 30 min bei  $-78^\circ\text{C}$  und  $0^\circ\text{C}$  gerührt. Bei  $0^\circ\text{C}$  wurde pH 7-Puffer (17 mL) und  $\text{H}_2\text{O}_2$  (17 mL) zugegeben und 30 min heftig gerührt; die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über  $\text{K}_2\text{CO}_3$  getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Säulenchromatographische Reinigung ergab diastereomerenreines **196** (7.39 g, 14.5 mmol, 84 %) als farbloses Öl.

$R_f = 0.31$  (PN/EE, 5:1).

**UV** ( $\text{CH}_3\text{CN}$ ):  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\lg \epsilon$ ) = 259.0 nm (2.943), 264.0 (2.922), 252.5 (2.933).

**IR** (Film):  $\tilde{\nu} = 3507\text{ cm}^{-1}$  (OH), 3072, 2960 (C-H), 1782 (C=O), 1693 (NC=O), 1635.

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0.85$  (d,  $J = 7.3$  Hz, 3 H),  $0.89$  (d,  $J = 7.3$  Hz, 3 H) ( $2 \times i\text{Pr-CH}_3$ ),  $1.04$  (s, 9 H, *t*Bu- $\text{CH}_3$ ),  $1.62$ - $1.82$  (m, 2 H, 4'- $\text{H}_2$ )  $2.36$  (sept.d,  $J = 7.1$ ,  $3.9$  Hz, 1 H, *i*Pr-H),  $3.58$  (d,  $J = 1.9$  Hz, 1 H, OH),  $3.78$ - $3.93$  (m, 2 H),  $4.17$ - $4.36$  (m, 3 H) (5- $\text{H}_2$ , 3'-H, 5'- $\text{H}_2$ ),  $4.48$  (dt,  $J = 7.9$ ,  $3.7$  Hz, 1 H, 4-H),  $4.60$  (dd,  $J = 8.7$ ,  $4.1$  Hz,

1 H, 2'-H), 5.31-5.41 (m, 2 H, 2''-H<sub>2</sub>), 6.02 (ddd,  $J = 17.3, 10.1, 8.7$  Hz, 1 H, 1''-H), 7.37-7.44 (m, 6 H), 7.65-7.69 (m, 4 H) (TPS-Ph).

<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 14.57, 17.91$  (*i*Pr-CH<sub>3</sub>), 19.12 [(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C-Si], 26.84 [(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C-Si], 28.23 (*i*Pr-CH), 36.29 (C-4'), 52.44 (C-2'), 58.32 (C-4), 61.97 (C-5'), 63.08 (C-3'), 70.18 (C-5), 120.8 (C-2'') 127.7 (Ph-C-3, Ph-C-5), 129.7 (Ph-C-4), 131.9 (C-1''), 133.3 (Ph-C-1), 135.5 (Ph-C-2, Ph-C-6), 153.5 (C-2), 173.7 (C-1').

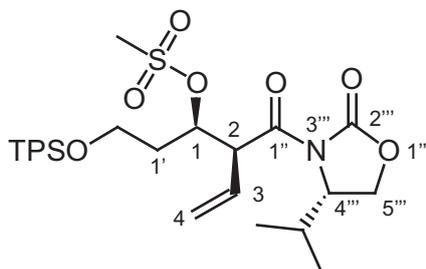
MS (DCI, NH<sub>3</sub>):  $m/z$  (%) = 527.4 (100) [M + NH<sub>4</sub><sup>+</sup>], 330.2 (78) [M - C<sub>10</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>3</sub> + NH<sub>4</sub><sup>+</sup>], 215.2 (70) [C<sub>10</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>3</sub> + NH<sub>4</sub><sup>+</sup>].

**C<sub>29</sub>H<sub>39</sub>NO<sub>5</sub>Si (509.3).**

**Ber.:** C: 68.34 H: 7.71

**Gef.:** C: 68.16 H: 7.66

### 6.1.3 (2*S*, 1*R*, 4''*S*)-Methansulfonsäure-1[2-(*tert*-butyl-diphenyl-silyloxy)-ethyl]-2-(4-isopropyl-2-oxo-oxazolidin-3-carbonyl)-but-3-enylester (200)



Alkohol **196** (500 mg, 0.98 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (13 mL) wurde mit NEt<sub>3</sub> (297 mg, 2.94 mmol) und DMAP (kat.) versetzt und anschließend bei 0 °C Methansulfonsäurechlorid (280.5 mg, 2.45 mmol) zugegeben. Man ließ 15 min bei 0 °C und 5 h bei RT rühren, bevor ges. NaCl-Lsg. (15 mL) zugegeben wurde. Die Phasen wurden getrennt, die wässrige mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Das Lösungsmittel wurde i. Vak. entfernt und das Rohprodukt direkt weiter umgesetzt.

**R<sub>f</sub>** = 0.43 (PN/EE, 4:1).

**UV** (CH<sub>3</sub>CN):  $\lambda_{\max}$  (lg  $\epsilon$ ) = 192.5 nm (4.807), 264.0 (3.099), 295.0 (3.091).

**IR** (Film):  $\tilde{\nu} = 2072$  cm<sup>-1</sup>, 2961 (C-H), 1787 (C=O), 1695 (C=O).

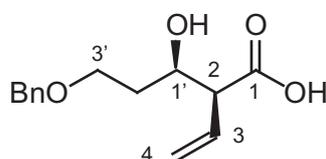
<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 0.86$  (d,  $J = 7.0$  Hz, 3 H), 0.91 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3 H) (2*Xi*Pr-CH<sub>3</sub>), 1.06 (s, 9 H, *t*Bu), 1.82-1.96 (m, 2 H, 1'-H<sub>2</sub>) 2.25-2.44 (m, 1 H, *i*Pr-H),

2.99 (s, 3 H,  $\text{SO}_2\text{CH}_3$ ), 3.69-3.82 (m, 2 H), 4.17-4.50 (m, 3 H) ( $4''''\text{-H}$ ,  $2'\text{-H}_2$ ,  $5''''\text{-H}_2$ ), 4.62 (dd,  $J = 9.6, 3.3$  Hz, 1 H, 2-H), 5.25 (dd,  $J = 17.0, 1.4$  Hz, 1 H, 4-H), 5.34 (dd,  $J = 10.1, 1.4$  Hz, 1 H, 4-H), 5.39-5.47 (m, 1 H, 1-H), 6.04 (ddd,  $J = 17.4, 10.0, 9.9$  Hz, 1 H, 3-H), 7.36-7.42 (m, 6 H, TPS-Ph), 7.64-7.70 (m, 4 H, TPS-Ph).

**MS** (DCI,  $\text{NH}_3$ ):  $m/z$  (%) = 605.1 (100) [ $\text{M} + \text{NH}_4^+$ ].

**$\text{C}_{30}\text{H}_{41}\text{NO}_7\text{Si}$  (587.8).**

#### 6.1.4 (2*S*, 1'*R*)-2(3-Benzoyloxy-1-hydroxypropyl)-but-3-ensäure (197)



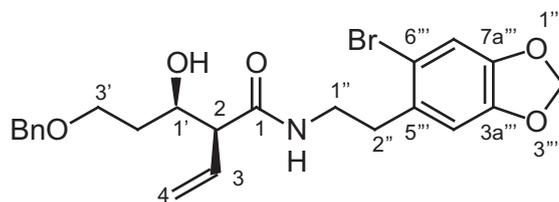
Das Aldolprodukt **195** (533 mg, 1.48 mmol) wurde in einem Lösungsmittelgemisch aus THF (22.2 mL) und  $\text{H}_2\text{O}$  (7.4 mL) vorgelegt, bei 0 °C mit  $\text{H}_2\text{O}_2$  (2.00 g, 1.80 ml 30 %-Lösung, 17.7 mmol) versetzt und anschließend LiOH (186 mg, 4.42 mmol) zugegeben. Nach 3 h gab man eine 1.5 M wässrige  $\text{Na}_2\text{SO}_3$ -Lösung (13 mL) gefolgt von NaOH (0.5 mL einer 3 M Lösung) zu und extrahierte mit EtOAc, um das Auxiliar zu entfernen. Die  $\text{H}_2\text{O}$ -Phase wurde mit 2 M HCl-Lösung versetzt bis die Lösung sauer reagierte. Die saure Lösung wurde mit EtOAc extrahiert, die organischen Phasen über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt, wobei man **197** (362 mg, 1.45 mmol, 98 %) als farbloses Öl erhielt, welches nicht weiter gereinigt wurde.

$R_f = 0.13$  (PN/EE, 1:1).

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.71\text{-}1.88$  (m, 2 H,  $2'\text{-H}_2$ ), 3.65-3.75 (m, 2 H,  $3'\text{-H}_2$ ), 3.15 (dd,  $J = 9.1, 4.8$  Hz, 1 H, 2-H), 4.22 (ddd,  $J = 7.9, 4.7, 3.0$  Hz, 1 H,  $1'\text{-H}$ ), 4.52 (s, 2 H,  $\text{PhCH}_2$ ), 5.20-5.35 (m, 2 H,  $4\text{-H}_2$ ), 5.97 (ddd,  $J = 17.2, 10.3, 9.0$  Hz, 1 H, 3-H), 7.32 (s, 5 H, Ph).

**$\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_4$  (250.3).**

**6.1.5 (2*S*, 1'*R*)-2(3-Benzoyloxy-1-hydroxypropyl)-but-3-ensäure[2-(6-brombenzo[1,3]dioxol-5-yl)ethyl]amid (198)**



Hydroxycarbonsäure **197** (16.0 mg, 0.064 mmol), Amin **124** (15.6 mg, 0.064 mmol) und Hydroxybenzotriazol (28.9 mg, 214 mmol) wurden in DMF (2 mL) gelöst und anschließend bei  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  EDC (37.3 mg, 195 mmol) zugegeben. Die Reaktionslösung wurde 15 min bei  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  und 18 h bei  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  gerührt. Nach Zugabe vom gesättigter Zitronensäurelösung (3 mL) wurden die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit EtOAc (3-mal 5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit  $\text{H}_2\text{O}$  und ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Säulenchromatographie an Kieselgel ergab **198** (27.0 mg, 0.057 mmol, 89 %) als weißen Feststoff.

$R_f = 0.39$  (PN/EE, 1:1).

**Smp.:**  $104.2\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

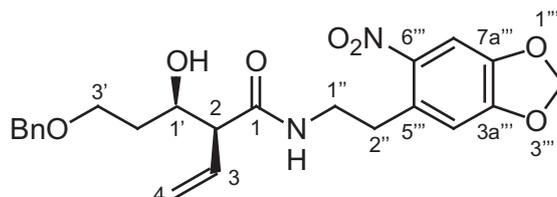
**UV** ( $\text{CH}_3\text{CN}$ ):  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\lg \epsilon$ ) = 190.5 nm (4.665), 203.5 (4.503), 238.5 (3.537), 294.0 (3.474).

**IR** (KBr):  $\tilde{\nu} = 3382\text{ cm}^{-1}$ , 3284 (N–H, O–H), 3074, 2952 (C–H), 1624 (NC=O).

**$^1\text{H-NMR}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.59\text{--}1.67$  (m, 1 H, 2'-H), 1.74–1.86 (m, 1 H, 2'-H), 2.85 (d,  $J = 7.4$  Hz, 2 H, 2''-H<sub>2</sub>), 2.85–2.89 (m, 1 H, 2-H), 3.46 (qd,  $J = 7.4, 0.9$  Hz, 2 H, 1''-H<sub>2</sub>), 3.61–3.72 (m, 3 H, 3'-H<sub>2</sub>, OH), 4.51 (s, 2 H, PhCH<sub>2</sub>), 5.20 (ddd,  $J = 17.2, 1.7, 0.8$  Hz, 1 H, 4-H), 5.31 (dd,  $J = 10.4, 1.7$  Hz, 1 H, 4-H), 5.93 (s, 2 H, 2'''-H<sub>2</sub>), 5.99 (ddd,  $J = 17.2, 10.4, 9.4$  Hz, 1 H, 3-H), 6.05 (bt,  $J = 5.8$  Hz, 1 H, NH), 6.69 (s, 1 H, 4'''-H), 6.98 (s, 1 H, 7'''-H), 7.31 (s, 5 H, Ph).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 33.68$  (C-2''), 35.65 (C-2'), 39.30 (C-1''), 56.61 (C-2), 68.39 (C-3'), 70.30 (C-1'), 73.31 (Ph-CH<sub>2</sub>), 101.6 (C-2'''), 110.5 (C-4'''), 112.7 (C-7'''), 114.5 (C-6'''), 120.4 (C-4), 127.6, 128.3 (Ph-C-2, Ph-C-3, Ph-C-4, Ph-C-5, Ph-C-6), 131.1 (Ph-C-1), 132.7 (C-3), 137.9 (C-5'''), 147.1 (C-3a'''), 147.5 (C-7a'''), 172.6 (C-1).

**MS** (70 eV, EI):  $m/z$  (%) = 475.1/477.1 (11) [ $\text{M}^+$ ], 396.2 (21) [ $\text{M}^+ - \text{Br}$ ], 311.0/313.0 (12), 226.0/228.0 (100), 91.0 (91) [ $\text{C}_7\text{H}_7^+$ ].

**C<sub>23</sub>H<sub>26</sub>BrNO<sub>5</sub> (476.4).****Ber.:** 475.0994**Gef.:** 475.0994 (HRMS).**6.1.6 (2*S*, 1'*R*)-2(3-Benzyloxy-1-hydroxypropyl)-but-3-ensäure[2-(6-nitro-benzo[1,3]dioxol-5-yl)ethyl]amid (199)**

Hydroxycarbonsäure **197** (365 mg, 1.46 mmol), Amin **146** (306 mg, 1.46 mmol) und Hydroxybenzotriazol (650 mg, 4.81 mmol) wurden in DMF (40 mL) gelöst und anschließend bei  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  mit EDC (839 mg, 4.37 mmol) versetzt. Die Reaktionslösung wurde 15 min bei  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  und 18 h bei  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  gerührt. Nach Zugabe vom gesättigter Zitronensäurelösung (80 mL) wurden die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit H<sub>2</sub>O und ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Säulenchromatographie an Kieselgel ergab **199** (577 mg, 1.31 mmol, 90 %) als weißen Feststoff.

**R<sub>f</sub>** = 0.33 (PN/EE, 1:1).**Smp.:** 114.1  $^{\circ}\text{C}$ .**UV** (CH<sub>3</sub>CN):  $\lambda_{\text{max}}$  (lg  $\epsilon$ ) = 191.5 nm (4.879), 245.5 (3.954), 348.5 (3.616).**IR** (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3328 cm<sup>-1</sup>, 3214 (NH, OH), 3061, 2945, 2915 (C–H), 1630 (NC=O), 1553 (NO<sub>2</sub> st as), 1327 (NO<sub>2</sub> st sy).

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 1.57-1.66 (m, 1 H, 2'-H), 1.73-1.85 (m, 1 H, 2'-H), 2.87 (dd,  $J$  = 9.7, 3.6 Hz, 1 H, 2-H), 3.05 (t,  $J$  = 6.6 Hz, 2 H, 2''-H), 3.47-3.61 (m, 2 H, 1''-H<sub>2</sub>), 3.62-3.72 (m, 2 H, 3'-H<sub>2</sub>), 4.22 (dt,  $J$  = 9.3, 3.2 Hz, 1 H, 1'-H) 4.51 (s, 2 H, PhCH<sub>2</sub>), 5.20 (ddd,  $J$  = 17.2, 1.6, 0.8 Hz, 1 H, 4-H), 5.29 (dd,  $J$  = 10.3, 1.6 Hz, 1 H, 4-H), 5.97 (ddd,  $J$  = 17.2, 10.3, 9.4 Hz, 1 H, 3-H), 6.07 (s, 2 H, 2'''-H<sub>2</sub>), 6.32 (bt,  $J$  = 5.8 Hz, 1 H, NH), 6.75 (s, 1 H, 4'''-H), 7.29-7.37 (m, 5 H, Ph), 7.48 (s, 1 H, 7'''-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 33.44, 33.68 (C-2', C-2''), 39.95 (C-1''), 56.65 (C-2), 68.45 (C-3'), 70.40 (C-1'), 73.34 (Ph-CH<sub>2</sub>), 102.8 (C-2'''), 105.6 (C-7'''), 111.2 (C-4'''),

120.5 (C-4), 127.7, 127.8, 128.4 (Ph-C-2, Ph-C-3, Ph-C-4, Ph-C-5, Ph-C-6), 131.2 (Ph-C-1), 132.6 (C-3), 137.8 (C-5'''), 143.6 (C-6'''), 146.8 (C-7a'''), 151.8 (C-3a'''), 172.7 (C-1).

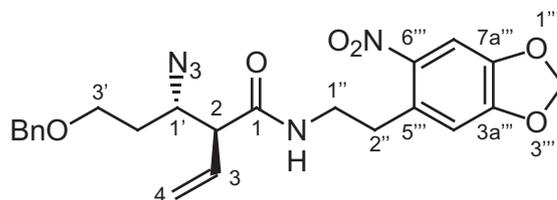
**MS** (70 eV, EI):  $m/z$  (%) = 442.2 (12) [ $M^+$ ], 278.1 (15) [ $M^+ - C_{10}H_{12}O_2$ ], 164.0 (45) [ $C_{10}H_{12}O_2^+$ ], 91.0 (100) [ $C_7H_7^+$ ], 41.0 (20) [ $C_3H_5^+$ ].

**C<sub>23</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub> (442.2).**

**Ber.:** 442.1740

**Gef.:** 442.1740 (HRMS).

### 6.1.7 (2*S*, 1'*S*)-2-(1-Azido-3-benzyloxy-propyl)-but-3-ensäure[2-(6-nitro-benzo[1,3]dioxol-5-yl)ethyl]amid (**208**)



Eine Lösung des Alkohols **199** (100 mg, 0.226 mmol) in  $CH_2Cl_2$  (10 mL) wurde mit  $NEt_3$  (73.7 mg, 1.13 mmol) und DMAP (kat.) versetzt und anschließend bei 0 °C Methansulfonsäurechlorid (75 mg, 0.66 mmol) zugegeben. Man ließ 10 min bei 0 °C und 2 h bei RT rühren, bevor  $H_2O$  (5 mL) zugegeben wurde. Die Phasen wurden getrennt, die wässrige mit  $CH_2Cl_2$  extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über  $Na_2SO_4$  getrocknet. Das Lösungsmittel wurde i. Vak. entfernt und das Rohprodukt direkt weiter umgesetzt. Dazu wurde das Mesylat in DMF (5 mL) gelöst und  $NaN_3$  zugegeben. Man erwärmte auf 80 °C und ließ 2 h rühren. Nach Zugabe von  $H_2O$  (20 mL) wurde mit  $CH_2Cl_2$  extrahiert, die organischen Phasen mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen und über  $Na_2SO_4$  getrocknet. Säulenchromatographie (PN/EE, 3:1) lieferte das Azid **208** (27 mg, 0.058 mmol, 26 %) sowie das Eliminierungsprodukt **203** (70 mg, 0.16 mmol, 73 %).

### (2*S*, 1'*S*)-2-(1-Azido-3-Benzyloxy-propyl)-but-3-ensäure[2-(6-nitro-benzo[1,3]dioxol-5-yl)ethyl]amid (**208**):

$R_f$  = 0.43 (PN/EE, 3:2).

UV ( $CH_3CN$ ):  $\lambda_{max}$  (lg  $\epsilon$ ) = 245.5 nm (3.957), 295.0 (3.392), 346.5 (3.613).

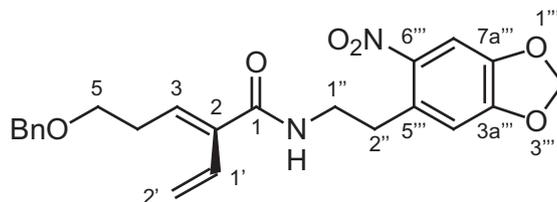
**IR** (KBr):  $\tilde{\nu} = 3306 \text{ cm}^{-1}$  (N–H), 3063, 2923 (C–H), 2105 (N<sub>3</sub>), 1660 (NC=O), 1520 (NO<sub>2</sub> st as), 1261 (NO<sub>2</sub> st sy).

**<sup>1</sup>H-NMR** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 1.49\text{--}1.66$  (m, 1 H, 2'-H), 1.89–2.06 (m, 1 H, 2'-H), 2.80 (dd,  $J = 8.4, 8.0$  Hz, 1 H, 1'-H), 3.07 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2 H, 2''-H<sub>2</sub>), 3.54–3.64 (m, 4 H, 3'-H<sub>2</sub>, 1''-H<sub>2</sub>), 3.99 (ddd,  $J = 10.2, 8.2, 3.4$  Hz, 1 H, 2-H), 4.51 (s, 2 H, PhCH<sub>2</sub>), 5.14–5.26 (m, 2 H, 4-H<sub>2</sub>), 5.79 (ddd,  $J = 17.0, 10.3, 9.3$  Hz, 1 H, 3-H), 5.96 (bt,  $J = 5.8$  Hz, 1 H, NH), 6.08 (s, 2 H, 2'''-H<sub>2</sub>), 6.78 (s, 1 H, 4'''-H), 7.33 (s, 5 H, Ph), 7.49 (s, 1 H, 7'''-H).

**MS** (DCI, NH<sub>3</sub>):  $m/z$  (%) = 485.3 (100) [M + NH<sub>4</sub><sup>+</sup>], 468.3 (41) [M<sup>+</sup> + H<sup>+</sup>].

**C<sub>23</sub>H<sub>25</sub>N<sub>5</sub>O<sub>6</sub> (467.5).**

**5-Benzyloxy-2-vinylpent-2-enonsäure[2-(6-nitro-benzo[1,3]dioxol-5-yl)ethyl]amid (203):**



**R<sub>f</sub>** = 0.27 (PN/EE, 3:2).

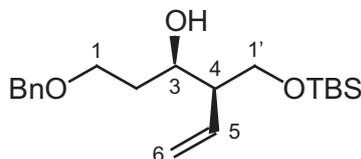
**IR** (KBr):  $\tilde{\nu} = 3307 \text{ cm}^{-1}$  (N–H), 3062, 2923 (C–H), 1658 (NC=O), 1520 (NO<sub>2</sub> st as), 1257 (NO<sub>2</sub> st sy).

**<sup>1</sup>H-NMR** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 2.53$  (dt,  $J = 6.8, 6.8$  Hz, 2 H, 4-H<sub>2</sub>), 3.11 (t,  $J = 6.8$  Hz, 2 H, 2''-H<sub>2</sub>), 3.53–3.69 (m, 4 H, 5-H<sub>2</sub>, 1''-H<sub>2</sub>), 4.51 (s, 2 H, PhCH<sub>2</sub>), 5.34–5.43 (m, 2 H, 2'-H<sub>2</sub>), 6.05 (bs, 1 H, NH), 6.07 (s, 2 H, 2'''-H<sub>2</sub>), 6.26–6.52 (m, 2 H, 3-H, 1' H), 6.80 (s, 1 H, 4'''-H), 7.32 (s, 5 H, Ph), 7.48 (s, 1 H, 7'''-H).

**MS** (DCI, NH<sub>3</sub>):  $m/z$  (%) = 442.8 (100) [M + NH<sub>4</sub><sup>+</sup>].

**C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub> (424.5).**

### 6.1.8 (4*S*, 3*R*)-1-Benzyl-4-(*tert*-butyl-diphenylsilyloxy)-hex-5-en-3-ol (**205**)



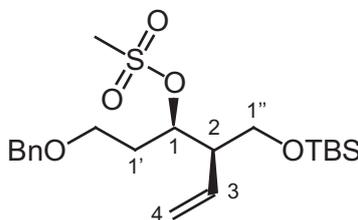
Das Aldolprodukt **195** (540 mg, 1.51 mmol) wurde in THF vorgelegt, bei 0 °C mit festem LiBH<sub>4</sub> (66.5 mg, 3.02 mmol) versetzt und 1 h gerührt. Es wurde pH 7-Puffer zugegeben und nochmals 30 min gerührt. Man verdünnte mit Et<sub>2</sub>O, trennte die Phasen und extrahierte die wässrige Phase dreimal mit Et<sub>2</sub>O; anschließend wurden die vereinigten organischen Phasen mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen und mit Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Das Lösungsmittel wurde i. Vak. entfernt und das Rohprodukt direkt weiter umgesetzt. Dazu wurde es in DMF gelöst, bei 0 °C mit Imidazol (205 mg, 3.02 mmol) versetzt und anschließend TBSCl (342 mg, 2.23 mmol) zugegeben. Man ließ 1 h bei 0 °C rühren und gab H<sub>2</sub>O zu, extrahierte die Wasserphase mit Et<sub>2</sub>O und trocknete die vereinten organischen Phasen über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Chromatographie an Kieselgel (PN/EE, 10:1) lieferte die Zielverbindung **205** (286 mg, 0.82 mmol, 54 % über 2 Stufen).

$R_f = 0.33$  (PN/EE, 9:1).

**IR** (Film):  $\tilde{\nu} = 3338 \text{ cm}^{-1}$  (O–H), 3050, 2957, 2857 (C–H), 1663, 1630 (C=O).

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 0.05$  (s, 6 H, TBS-Me<sub>2</sub>), 0.88 (s, 9 H, TBS-*t*Bu), 1.63-1.86 (m, 2 H, 2-H<sub>2</sub>), 2.18-2.25 (m, 1 H, 4-H), 3.28 (d,  $J = 3.1$  Hz, 1 H, O-H), 3.58-3.70 (m, 2 H), 3.73-3.82 (m, 2 H) (1-H<sub>2</sub>, 1'-H<sub>2</sub>), 4.06 (dq,  $J = 9.7, 3.0$  Hz, 1 H, 3-H), 4.50 (s, 2 H, Ph-CH<sub>2</sub>), 5.08 (ddd,  $J = 17.3, 2.0, 0.8$  Hz, 1 H, 6-H), 5.16 (dd,  $J = 10.4, 2.0$ , 1 H, 6-H), 5.89 (ddd,  $J = 17.4, 10.4, 9.0$  Hz, 1 H, 5-H), 7.31 (s, 5 H, Ph).

**C<sub>20</sub>H<sub>34</sub>O<sub>3</sub>Si (350.6)**.

**6.1.9 (1*R*, 2*S*)-Methansulfonsäure-1-(2-benzyloxy-ethyl)-2-(*tert*-butyl-diphenyl-silanyloxymethyl)-but-3-enylester (206)**

Alkohol **205** (80 mg, 0.23 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 mL) wurde mit  $\text{NEt}_3$  (23.2 mg, 0.69 mmol) und DMAP versetzt und anschließend bei 0 °C Methansulfonsäurechlorid (65.4 mg, 0.57 mmol) zugegeben. Man ließ 10 min bei 0 °C und 5 h bei RT rühren, bevor ges. NaCl-Lsg. (5 mL) beigegeben wurde. Die Phasen wurden getrennt, die wässrige mit  $\text{Et}_2\text{O}$  extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet. Das Lösungsmittel wurde i. Vak. entfernt und das Rohprodukt in den Folgereaktionen direkt weiter umgesetzt.

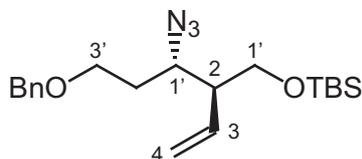
$R_f = 0.35$  (PN/EE, 9:1).

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0.03$  (s, 6 H, TBS- $\text{Me}_2$ ), 0.87 (s, 9 H, TBS-*t*Bu), 1.89-2.19 (m, 2 H, 1'- $\text{H}_2$ ), 2.42-2.55 (m, 1 H, 2-H), 2.99 (s, 3 H,  $\text{SO}_2\text{C-H}_3$ ), 3.52-3.65 (m, 5 H, 1-H, 2'- $\text{H}_2$ , 1''- $\text{H}_2$ ), 5.09-5.23 (m, 2 H, 4- $\text{H}_2$ ), 4.45, 4.50 (AB System,  $J_{\text{AB}} = 11.7$  Hz, 2 H, PhC- $\text{H}_2$ ), 5.69 (ddd,  $J = 17.1, 10.5, 9.1$  Hz, 1 H, 3-H), 7.31 (m, 5 H, Ph).

**MS** (DCI,  $\text{NH}_3$ ):  $m/z$  (%) = 446.3 (65) [ $\text{M} + \text{NH}_4^+$ ], 332.2 (100) [ $\text{M} - \text{C}_6\text{H}_{14}\text{Si} + \text{NH}_4^+$ ].

$\text{C}_{21}\text{H}_{36}\text{O}_5\text{SSi}$  (428.7).

**6.1.10 (2*S*, 1'*S*)-[2-(1-Azido-3-benzyloxy-propyl)-but-3-enyloxy]*tert*-butyl-diphenylsilan (**209**)**



Alkohol **205** (20 mg, 0.057 mmol) wurde in THF (1 mL) mit  $\text{PPh}_3$  (24 mg, 0.09 mmol) und DEAD (16 mg, 0.091 mmol) umgesetzt. Es wurde  $(\text{PhO})_2\text{P}(\text{O})\text{N}_3$  (25 mg, 0.09 mmol) zugegeben und bei RT 24 h gerührt. Nach  $\text{H}_2\text{O}$ -Zugabe trennte man die Phasen, extrahierte die Wasserphase dreimal mit  $\text{Et}_2\text{O}$  und trocknete die vereinten organischen Phasen über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Chromatographie an Kieselgel (PN/EE, 20:1) lieferte die Zielverbindung **209** (17 mg, 0.045 mmol, 79 %) als farbloses Öl.

$R_f = 0.32$  (PN/EE, 20:1).

**IR** (Film):  $\tilde{\nu} = 2928 \text{ cm}^{-1}$ , 2857 (C–H), 2103 ( $\text{N}_3$ ), 1643, 1471 (C=O).

**$^1\text{H-NMR}$**  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0.03$  (s, 3 H, TBS-Me), 0.04 (s, 3 H, TBS-Me), 0.88 (s, 9 H, TBS-*t*Bu), 1.57 (ddt,  $J = 14.4, 10.6, 4.8$  Hz, 1 H), 1.90-2.06 (m, 1 H), 2.19-2.31 (m, 1 H) (2-H, 1'-H, 2'-H), 3.47-3.66 (m, 3 H), 3.69-3.88 (m, 2 H) (1- $\text{H}_2$ , 3- $\text{H}_2$ , 2'-H), 4.50 (s, 2 H, Ph- $\text{CH}_2$ ), 5.07-5.14 (m, 2 H, 4- $\text{H}_2$ ), 5.73 (ddd,  $J = 17.9, 11.2, 9.1$  Hz, 1 H, 3-H), 7.32 (s, 5 H, Ph).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = -5.47$  (TBS- $\text{Me}_2$ ), 18.26 (TBS- $\text{CMe}_3$ ), 25.87 (TBS- $\text{CCH}_3$ ), 32.27 (C-2'), 50.96 (C-2), 59.88 (C-1'), 63.63, 67.02 (C-1, C-3), 73.08 (Ph- $\text{CH}_2$ ), 117.9 (C-4), 127.5 (Ph-C-4), 127.5 (Ph-C-2, Ph-C-6), 128.3 (Ph-C-3, Ph-C-5), 136.4 (C-3), 138.2 (Ph-C-1).

**MS** (70 eV, EI):  $m/z$  (%) = 393.3 (100) [ $\text{M} + \text{NH}_4^+$ ].

**$\text{C}_{20}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_2\text{Si}$  (375.6).**

# III ANHANG

## 1 Röntgenstrukturdaten

### 1.1 Kristalldaten, Aufnahmeparameter, Intensitätsmessungen und Verfeinerung für die Verbindung 180

**Tabelle 1:** Kristalldaten und Strukturverfeinerung der Verbindung 180.

Summenformel	$C_{16}H_{20}O_4$
Molmasse	290.33
Temperatur	293(2) K
Wellenlänge	71.073 pm
Kristallsystem	Orthorhombisch
Raumgruppe	Pca2(1)
Zelldimension	$a = 1405.6(3)$ pm; $\alpha = 90^\circ$ . $b = 939.75(19)$ pm; $\beta = 90^\circ$ . $c = 212.12(4)$ pm; $\gamma = 90^\circ$ .
Zellvolumen, Z	$2.802(10)$ nm <sup>3</sup> , 8
Berechnete Dichte	$1.376$ Mg/m <sup>3</sup>
Absorptionskoeffizient	$0.099$ mm <sup>-1</sup>
F(000)	1240
Kristallgröße	$0.3 \times 0.3 \times 0.1$ mm <sup>3</sup>
Gemessener $\theta$ -Bereich	2.61 bis 27.66°
Indexgrenzen	$-17 \leq h \leq 18, -12 \leq k \leq 12, -27 \leq l \leq 24$
Anzahl der gemessenen Reflexe	20407
Unabhängige Reflexe	5834 [ $R_{\text{int}} = 0.1261$ ]
Vollständigkeit zu $\theta = 27.66^\circ$	97.5 %
Absorptionskorrektur	Semiempirisch
Strukturverfeinerung	Full-matrix least-squares on $F^2$
Data / Restraints / Parameter	5834 / 1 / 397
Goodness-of-fit an $F^2$	1.008
Endgültige R-Werte [ $I > 2\sigma(I)$ ]	$R1 = 0.0832, wR2 = 0.2022$
R-Werte (sämtliche Daten)	$R1 = 0.0970, wR2 = 0.2122$
Absolutstrukturparameter	-0.7(14)
Größtes Maximum und Minimum	0.415 und -0.370 e.Å <sup>-3</sup>

**Tabelle 2:** Atomkoordinaten ( $\times 10^4$ ) und äquivalente isotrope Auslenkungsparameter ( $\text{pm}^2 \times 10^{-1}$ ) für **180**.  $U(\text{eq})$  wird berechnet als ein Drittel der Spur des orthogonalen  $U_{ij}$ -Tensors.<sup>121</sup>

	<b>x</b>	<b>y</b>	<b>z</b>	<b>U(eq)</b>
O11	534(2)	10733(3)	2330(2)	34(1)
C11	-42(3)	11126(3)	1938(2)	23(1)
C21	-808(3)	12226(4)	2033(2)	26(1)
C31	-1289(3)	12425(4)	1394(2)	26(1)
C3A1	-1059(3)	11110(3)	990(2)	20(1)
C41	-1031(3)	11479(4)	275(2)	29(1)
C51	-1363(3)	10129(5)	-59(2)	34(1)
C61	-1989(3)	9405(4)	425(2)	24(1)
O21	-2561(2)	8444(3)	340(2)	39(1)
N71	-1800(2)	9998(3)	997(2)	18(1)
C81	-2138(3)	9323(4)	1579(2)	24(1)
C91	-1329(3)	8563(3)	1950(2)	19(1)
C9A1	-520(2)	8012(3)	1542(2)	16(1)
C101	-358(3)	6519(3)	1520(2)	17(1)
C10A1	431(2)	6054(4)	1180(2)	17(1)
O111	720(2)	4660(3)	1094(1)	25(1)
C121	1627(3)	4782(4)	755(2)	27(1)
O131	1709(2)	6227(3)	531(1)	26(1)
C13A1	1014(2)	6977(4)	854(2)	20(1)
C141	866(2)	8435(4)	858(2)	20(1)
C14A1	87(2)	8946(3)	1210(2)	18(1)
C14B1	-87(2)	10546(4)	1258(2)	19(1)
O12	-2937(2)	5144(3)	-2652(2)	44(1)
C12	-2406(3)	5512(4)	-2222(2)	33(1)
C22	-1630(3)	6633(4)	-2277(3)	38(1)
C32	-1267(3)	6866(4)	-1598(3)	34(1)
C3A2	-1497(2)	5470(4)	-1236(2)	21(1)
C42	-1616(3)	5653(4)	-522(2)	30(1)
C52	-617(3)	5428(4)	-263(2)	28(1)
C62	-146(3)	4470(4)	-743(2)	21(1)
O22	625(2)	3855(3)	-684(2)	31(1)
N72	-706(2)	4430(3)	-1269(2)	16(1)

C82	-382(3)	3714(4)	-1843(2)	24(1)
C92	-1170(3)	2897(4)	-2209(2)	23(1)
C9A2	-1998(2)	2364(4)	-1814(2)	18(1)
C102	-2188(2)	892(3)	-1780(2)	18(1)
C10A2	-2969(3)	462(4)	-1434(2)	22(1)
O112	-3298(2)	-903(3)	-1332(2)	36(1)
C122	-4074(3)	-746(4)	-887(3)	38(1)
O132	-4242(3)	724(3)	-780(2)	43(1)
C13A2	-3526(3)	1429(4)	-1105(2)	24(1)
C142	-3367(3)	2862(4)	-1132(2)	26(1)
C14A2	-2602(2)	3332(3)	-1505(2)	18(1)
C14B2	-2424(3)	4913(3)	-1554(2)	24(1)

**Tabelle 3:** Bindungslängen [ $\text{\AA}$ ] und  $\angle$  für **180**.

O11-C11	1.219(5)	C11-C21	1.506(5)
C11-C14B1	1.543(6)	C21-C31	1.526(6)
C31-C3A1	1.538(5)	C3A1-N71	1.475(4)
C3A1-C41	1.554(6)	C3A1-C14B1	1.573(5)
C41-C51	1.527(6)	C51-C61	1.514(6)
C61-O21	1.222(5)	C61-N71	1.361(5)
N71-C81	1.468(5)	C81-C91	1.556(5)
C91-C9A1	1.520(5)	C9A1-C14A1	1.412(5)
C9A1-C101	1.422(4)	C101-C10A1	1.393(5)
C10A1-C13A1	1.380(5)	C10A1-O111	1.384(4)
O111-C121	1.468(5)	C121-O131	1.444(5)
O131-C13A1	1.385(4)	C13A1-C141	1.386(5)
C141-C14A1	1.410(5)	C14A1-C14B1	1.526(4)
O12-C12	1.227(5)	C12-C22	1.521(5)
C12-C14B2	1.525(6)	C22-C32	1.543(7)
C32-C3A2	1.554(5)	C3A2-N72	1.481(4)
C3A2-C42	1.535(6)	C3A2-C14B2	1.558(5)
C42-C52	1.523(6)	C52-C62	1.513(6)
C62-O22	1.234(5)	C62-N72	1.366(5)
N72-C82	1.464(5)	C82-C92	1.555(6)
C92-C9A2	1.518(5)	C9A2-C14A2	1.405(5)
C9A2-C102	1.412(5)	C102-C10A2	1.380(5)

C10A2-O112	1.381(4)	C10A2-C13A2	1.388(5)
O112-C122	1.449(5)	C122-O132	1.420(5)
O132-C13A2	1.388(4)	C13A2-C142	1.367(5)
C142-C14A2	1.407(5)	C14A2-C14B2	1.510(4)
O11-C11-C21	126.3(4)	O11-C11-C14B1	124.0(3)
C21-C11-C14B1	109.8(3)	C11-C21-C31	106.4(3)
C21-C31-C3A1	107.7(3)	N71-C3A1-C31	114.6(3)
N71-C3A1-C41	100.7(3)	C31-C3A1-C41	111.7(3)
N71-C3A1-C14B1	111.7(3)	C31-C3A1-C14B1	104.5(3)
C41-C3A1-C14B1	113.9(3)	C51-C41-C3A1	105.0(3)
C61-C51-C41	103.6(3)	O21-C61-N71	124.3(4)
O21-C61-C51	127.9(4)	N71-C61-C51	107.8(3)
C61-N71-C81	120.6(3)	C61-N71-C3A1	114.8(3)
C81-N71-C3A1	122.9(3)	N71-C81-C91	112.8(3)
C9A1-C91-C81	114.5(3)	C14A1-C9A1-C101	120.0(3)
C14A1-C9A1-C91	121.6(3)	C101-C9A1-C91	118.3(3)
C10A1-C101-C9A1	117.0(3)	C13A1-C10A1-O111	110.7(3)
C13A1-C10A1-C101	122.4(3)	O111-C10A1-C101	126.8(3)
C10A1-O111-C121	104.2(3)	O131-C121-O111	107.7(3)
C13A1-O131-C121	105.1(3)	C10A1-C13A1-O131	110.3(3)
C10A1-C13A1-C141	121.9(3)	O131-C13A1-C141	127.8(3)
C13A1-C141-C14A1	117.2(3)	C141-C14A1-C9A1	121.4(3)
C141-C14A1-C14B1	119.7(3)	C9A1-C14A1-C14B1	118.8(3)
C14A1-C14B1-C11	113.8(3)	C14A1-C14B1-C3A1	116.6(3)
C11-C14B1-C3A1	104.8(3)	O12-C12-C22	125.1(4)
O12-C12-C14B2	125.1(4)	C22-C12-C14B2	109.8(4)
C12-C22-C32	105.3(4)	C22-C32-C3A2	105.8(3)
N72-C3A2-C42	101.7(3)	N72-C3A2-C32	112.2(3)
C42-C3A2-C32	114.6(3)	N72-C3A2-C14B2	112.7(3)
C42-C3A2-C14B2	111.9(3)	C32-C3A2-C14B2	104.1(3)
C52-C42-C3A2	103.8(3)	C62-C52-C42	104.1(3)
O22-C62-N72	125.2(4)	O22-C62-C52	126.5(4)
N72-C62-C52	108.3(3)	C62-N72-C82	120.8(3)
C62-N72-C3A2	112.1(3)	C82-N72-C3A2	125.1(3)
N72-C82-C92	114.9(3)	C9A2-C92-C82	115.7(3)
C14A2-C9A2-C102	119.7(3)	C14A2-C9A2-C92	120.4(3)
C102-C9A2-C92	119.7(3)	C10A2-C102-C9A2	117.7(3)
C102-C10A2-O112	128.5(3)	C102-C10A2-C13A2	121.6(3)
O112-C10A2-C13A2	109.8(3)	C10A2-O112-C122	105.1(3)

O132-C122-O112	109.2(3)	C13A2-O132-C122	105.3(3)
C142-C13A2-O132	127.6(3)	C142-C13A2-C10A2	122.1(3)
O132-C13A2-C10A2	110.3(3)	C13A2-C142-C14A2	117.3(3)
C9A2-C14A2-C142	121.4(3)	C9A2-C14A2-C14B2	120.3(3)
C142-C14A2-C14B2	118.3(3)	C14A2-C14B2-C12	115.4(3)
C14A2-C14B2-C3A2	116.0(3)	C12-C14B2-C3A2	105.3(3)

**Tabelle 4:** Anisotrope Auslenkungsparameter ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ) für **180**. Der anisotrope Auslenkungsfaktor-Exponent hat die Form:  $-\pi^2[h^2a^{*2}U_{11}+\dots+2hka^*b^*U_{12}]$ .

	$U_{11}$	$U_{22}$	$U_{33}$	$U_{23}$	$U_{13}$	$U_{12}$
O11	40(2)	31(1)	32(2)	-6(1)	-21(1)	7(1)
C11	19(2)	20(1)	30(2)	-1(2)	-8(2)	-2(1)
C21	24(2)	29(2)	24(2)	-7(2)	-3(2)	3(1)
C31	24(2)	28(2)	24(2)	-3(2)	-5(2)	4(1)
C3A1	20(2)	22(1)	17(2)	3(1)	-1(1)	1(1)
C41	26(2)	39(2)	22(2)	12(2)	1(2)	3(2)
C51	31(2)	58(2)	13(2)	-2(2)	0(2)	6(2)
C61	18(2)	35(2)	21(2)	-5(2)	-2(2)	9(1)
O21	31(2)	45(2)	40(2)	-19(1)	-7(1)	-4(1)
N71	11(1)	26(1)	19(2)	-1(1)	-1(1)	0(1)
C81	20(2)	30(2)	21(2)	2(2)	5(2)	-2(1)
C91	22(2)	22(1)	14(2)	0(1)	7(1)	2(1)
C9A1	14(2)	23(1)	9(2)	-1(1)	-1(1)	-2(1)
C101	20(2)	23(2)	9(2)	0(1)	-3(1)	-2(1)
C10A1	18(2)	25(2)	8(2)	-4(1)	-2(1)	1(1)
O111	26(1)	26(1)	24(2)	-3(1)	5(1)	2(1)
C121	23(2)	32(2)	26(2)	-2(2)	4(2)	3(1)
O131	22(1)	31(1)	26(2)	-4(1)	7(1)	3(1)
C13A1	16(2)	30(2)	14(2)	-5(1)	0(1)	0(1)
C141	12(2)	29(2)	19(2)	0(1)	2(1)	-4(1)
C14A1	15(2)	22(1)	15(2)	0(1)	-1(1)	4(1)
C14B1	14(2)	22(2)	23(2)	3(1)	1(1)	-4(1)
O12	45(2)	36(2)	52(2)	13(2)	-28(2)	-9(1)
C12	26(2)	26(2)	46(3)	13(2)	-17(2)	-2(2)
C22	33(2)	34(2)	48(3)	20(2)	-20(2)	-9(2)
C32	21(2)	30(2)	52(3)	13(2)	-9(2)	-2(1)

C3A2	15(2)	25(2)	24(2)	-5(2)	-3(1)	-1(1)
C42	31(2)	33(2)	26(2)	-13(2)	9(2)	-9(2)
C52	35(2)	35(2)	15(2)	-6(2)	0(2)	-10(2)
C62	22(2)	28(2)	15(2)	3(1)	-6(1)	-5(1)
O22	29(2)	32(1)	33(2)	4(1)	-11(1)	-3(1)
N72	13(1)	24(1)	11(2)	1(1)	-1(1)	1(1)
C82	21(2)	34(2)	17(2)	1(2)	3(1)	3(1)
C92	27(2)	28(2)	13(2)	0(1)	7(1)	-1(1)
C9A2	18(2)	32(2)	6(2)	-2(1)	1(1)	-2(1)
C102	20(2)	25(2)	9(2)	-2(1)	2(1)	6(1)
C10A2	31(2)	21(2)	16(2)	-3(1)	1(2)	-2(1)
O112	53(2)	25(1)	29(2)	-2(1)	16(2)	-6(1)
C122	36(2)	33(2)	45(3)	-2(2)	14(2)	-7(2)
O132	53(2)	32(1)	45(2)	-7(1)	35(2)	-13(1)
C13A2	24(2)	32(2)	15(2)	-2(2)	6(2)	-5(1)
C142	18(2)	25(2)	36(2)	-10(2)	6(2)	0(1)
C14A2	13(2)	22(1)	20(2)	-2(1)	-1(1)	1(1)
C14B2	16(2)	25(2)	31(2)	0(2)	-3(2)	-1(1)

**Tabelle 5:** H-Atomkoordinaten ( $\times 10^4$ ) und äquivalente isotrope Auslenkungsparameter ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ) für **180**.

	<b>x</b>	<b>y</b>	<b>z</b>	<b>U(eq)</b>
H2A1	-534	13116	2176	31
H2B1	-1265	11903	2344	31
H3A1	-1052	13279	1191	31
H3B1	-1971	12518	1448	31
H4A1	-1452	12269	182	35
H4B1	-391	11731	146	35
H5A1	-1720	10356	-437	41
H5B1	-827	9531	-172	41
H8A1	-2626	8634	1475	28
H8B1	-2423	10042	1847	28
H9A1	-1070	9222	2257	23
H9B1	-1601	7768	2180	23
H101	-762	5883	1723	21
H12A1	2152	4558	1034	33

---

H12B1	1641	4124	403	33
H141	1263	9050	637	24
H14B1	420	11016	1019	23
H2A2	-1884	7510	-2450	46
H2B2	-1120	6301	-2548	46
H3A2	-1588	7669	-1405	41
H3B2	-588	7047	-1598	41
H4A2	-1849	6598	-420	36
H4B2	-2054	4953	-353	36
H5A2	-280	6326	-227	34
H5B2	-637	4976	148	34
H8A2	117	3048	-1731	28
H8B2	-106	4420	-2122	28
H9A2	-1419	3518	-2535	28
H9B2	-879	2087	-2417	28
H102	-1801	234	-1984	21
H12A2	-4644	-1188	-1055	46
H12B2	-3915	-1212	-493	46
H142	-3749	3501	-913	32
H14B2	-2955	5380	-1338	29

---

## 2 Abkürzungsverzeichnis

Ac	Acetyl	eq.	Äquivalente
AIBN	2,2'-Azobisisobutyronitril	Et	Ethyl
AIDS	Auto Immune Deficiency Syndrom	Gef.	gefunden
APT	Attached Proton Test	Hal	Halogen
Ber.	berechnet	HMDS	Hexamethyldisilazan
BINAP	2,2'-Bis(diphenylphosphino)- 1,1'-binaphthyl	HMQC	heteronuclear correlation through multiple quantum coherence
Bn	Benzyl	HOBt	1-Hydroxybenzotriazol
Boc	<i>tert</i> -Butoxycarbonyl	HPLC	High Pressure Liquid Chromatographie
Bu	Butyl	HRMS	hochaufgelöstes Massenspektrum
dba	Dibenzylidenaceton	Hz	Hertz
DBU	1,5-Diazabicyclo[4.3.0]non-5- en	IC <sub>50</sub>	Inhibitory Concentration: Toxinkonzentration, bei der das Zellwachstum um 50 % reduziert wird
DC	Dünnschichtchromatographie	IR	Infrarot-Spektroskopie
DCC	Dicyclohexylcarbodiimid	L	Ligand
DCI	Direkte chemische Ionisation	LDA	Lithium-diisopropylamid
DEAD	Diethyl azodicarboxylat	LG	Abgangsgruppe
DIBAH	Diisobutylaluminiumhydrid	M	Molar
DMAc	Dimethylacetamid	Me	Methyl
DMAP	4- <i>N,N</i> -Dimethylaminopyridin	MeOH	Methanol
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid	MS	Massenspektrometrie
DMG	Dimethylglycin	NCS	<i>N</i> -Chlorsuccinimid
DMSO	Dimethylsulfoxid	NMR	nuclear magnetic resonanz
dppe	1,2-Bis(diphenylphosphino)- ethan	Ph	Phenyl
EDC	<i>N</i> -(3-Dimethylaminopropyl)- <i>N'</i> -ethyl-carbodiimid- hydrochlorid	PMP	1,2,2,6,6-Pentamethylpiper- idin (Pempidin)
ee	Enantiomerenüberschuß	PN	Pentan
EE	Essigsäureethylester (EtOAc)		
EI	Elektronenstoßionisation		

---

PPA	Polyphosphorsäure	TFA	Trifluoressigsäure
PPTS	Pyridinium- <i>p</i> -toluolsulfonat	TFAA	Trifluoressigsäureanhydrid
PTS	<i>p</i> -Toluolsulfonsäure	THF	Tetrahydrofuran
Py	Pyridin	TMEDA	Tetramethylethylendiamin
R <sub>f</sub>	Retentionswert für DC	TMG	Tetramethylguanidin
RT	Raumtemperatur	TMS	Tetramethylsilan
Sdp.	Siedepunkt	TMSCl	Trimethylsilylchlorid
Smp.	Schmelzpunkt	Tol	Tolyl
TBAI	Tetra- <i>n</i> -butylammoniumiodid	Ts	Tosyl, <i>p</i> -Toluolsulfonyl
TBDMS	<i>t</i> -Butyldimethylsilyl (TBS)	UV	Ultraviolett-Spektrometrie
TBDPS	<i>t</i> -Butyldiphenylsilyl (TPS)	ÜZ	Übergangs-Zustand
<i>tert</i>	tertiär	VCI	Verband der chemischen Industrie
Tf	Trifluormethansulfonyl		

### 3 Literaturverzeichnis

- <sup>1</sup> D. J. Maly, L. Huang, J. A. Ellman, *ChemBioChem* **2002**, *3*, 16-37.
- <sup>2</sup> D. Leung, G. Abbenante, D. P. Fairlie, *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 305-341.
- <sup>3</sup> <http://www.aspirin.de>
- <sup>4</sup> a) A. Lee, J. W. Szewczyk, J. A. Ellman, In *Stimulating Concepts in Chemistry*, (Eds. M. Shibasaki, J. F. Stoddart, F. Vögtle), Wiley-VCH, Weinheim **2000**, 65-78; b) L. A. Thompson, J. A. Ellmann, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 555-600; c) S. R. Wilson, A. W. Czarnik (Eds.), *Combinatorial Chemistry*, John Wiley & Sons, New York, **1997**; d) E. M. Gordon, J. F. Kerwin (Eds.), *Combinatorial Chemistry and Molecular Diversity in Drug Discovery*, John Wiley & Sons, New York, **1998**; e) G. Jung (Ed.), *Combinatorial Chemistry*, Wiley-VCH, Weinheim, **1999**.
- <sup>5</sup> a) K. C. Nicolaou, P. G. Nantermet, H. Ueno, R. K. Guy, E. A. Couladouros, E. J. Sorensen, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 624-633; b) K. C. Nicolaou, J.-J. Liu, Z. Yang, H. Ueno, E. J. Sorensen, C. F. Claiborne, R. K. Guy, C.-K. Hwang, M. Nakada, P. G. Nantermet, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 634-644; c) K. C. Nicolaou, Z. Yang, J.-J. Liu, P. G. Nantermet, C. F. Claiborne, J. Renaud, R. K. Guy, K. Shibayama, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 645-652; d) K. C. Nicolaou, H. Ueno, J.-J. Liu, P. G. Nantermet, Z. Yang, J. Renaud, K. Paulvannan, R. Chadha, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 653-659; e) S. J. Danishefsky, J. J. Masters, W. B. Young, J. T. Link, L. B. Snyder, T. V. Magee, D. K. Jung, R. C. A. Isaacs, W. G. Bornmann, C. A. Alaimao, C. A. Coburn, M. J. Di Grandi, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 2843-2859; f) P. A. Wender, N. F. Badham, S. P. Conway, P. E. Floreancig, T. E. Glass, C. Gränicher, J. B. Houze, J. Jänichen, D. Lee, D. G. Marquess, P. L. McGrane, W. Meng, T. P. Mucciario, M. Mühlebach, M. G. Natchus, H. Paulsen, D. B. Rawlins, J. Satkofsky, A. J. Shuker, J. C. Sutton, R. E. Taylor, K. Tomooka, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 2755-2756; g) P. A. Wender, N. F. Badham, S. P. Conway, P. E. Floreancig, T. E. Glass, J. B. Houze, N. E. Krauss, D. Lee, D. G. Marquess, P. L. McGrane, W. Meng, M. G. Natchus, A. J. Shuker, J. C. Sutton, R. E. Taylor, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 2757-2758.
- <sup>6</sup> a) E. J. Corey, P. B. Hopkins, S. Kim, S. Yoo, K. P. Nambiar, J. R. Falck, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 7131-7134; b) R. B. Woodward, E. Logusch, K. P.

- Nambiar, K. Sakan, D. E. Ward, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 3215-3217; c) G. Stork, S. D. Rychnovsky, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 1564-1565; c) G. Stork, S. D. Rychnovsky, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 1565-1567; d) G. Stork, S. D. Rychnovsky, *Pure Appl. Chem.* **1986**, *58*, 767-772; e) R. Stürmer, K. Ritter, R. W. Hoffmann, *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 112-114.
- <sup>7</sup> a) D. A. Evans, M. R. Wood, B. W. Trotter, T. I. Richardson, J. C. Barrow, J. L. Katz, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 2864-2868; b) D. A. Evans, C. J. Dinsmore, P. S. Watson, M. R. Wood, T. I. Richardson, B. W. Trotter, J. L. Katz, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 2868-2872; c) K. C. Nicolaou, S. Natarajan, H. Li, N. F. Jain, R. Hughes, M. E. Solomon, J. M. Ramanjulu, C. N. C. Boddy, M. Takayanagi, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 2872-2878; d) K. C. Nicolaou, N. F. Jain, S. Natarajan, R. Hughes, M. E. Solomon, H. Li, J. M. Ramanjulu, M. Takayanagi, A. E. Koumbis, T. Bando, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 2879-2881; e) K. C. Nicolaou, M. Takayanagi, N. F. Jain, S. Natarajan, A. E. Koumbis, T. Bando, J. M. Ramanjulu, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 2881-2883; f) J. Zhang, K. Burgess, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 666-669; g) K. C. Nicolaou, C. N. C. Boddy, S. Bräse, N. Winssinger, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 2230-2287; h) K. C. Nicolaou, H. Li, C. N. C. Boddy, J. M. Ramanjulu, T.-Y. Yue, S. Natarajan, X.-J. Chu, S. Bräse, F. Rübsam, *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 2584-2601; i) K. C. Nicolaou, C. N. C. Boddy, H. Li, A. E. Koumbis, R. Hughes, S. Natarajan, N. F. Jain, J. M. Ramanjulu, S. Bräse, M. E. Solomon, *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 2602-2621; j) K. C. Nicolaou, A. E. Koumbis, M. Takayanagi, S. Natarajan, N. F. Jain, T. Bando, H. Li, R. Hughes, *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 2622-2647; k) K. C. Nicolaou, H. J. Mitchell, N. F. Jain, T. Bando, R. Hughes, N. Winssinger, S. Natarajan, A. E. Koumbis, *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 2648-2667; l) D. L. Boger, S. Miyazaki, S. H. Kim, J. H. Wu, O. Loiseleur, S. L. Castle, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 3226-3227.
- <sup>8</sup> a) Einen aktuellen Überblick über Höhepunkte der Naturstoffsynthese bietet: K. C. Nicolaou, D. Vourloumis, N. Winssinger, P. S. Baran, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 46-126; b) ausgewählte Naturstoffsynthesen sind didaktisch aufbereitet in: C. Bittner, A. S. Busemann, U. Griesbach, F. Hauer, W.-R. Krahnert, A. Modi, J. Olschimke, P. L. Steck, *Organic Synthesis Workbook 2*, Wiley-VCH, Weinheim **2001**.
- <sup>9</sup> J. J. McIntyre, A. W. Bunch, A.T. Bull, *Biotechnol. Bioeng.* **1999**, *62*, 576-582.
- <sup>10</sup> L. F. Tietze, U. Beifuss, *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 137-170.

- <sup>11</sup> a) L. F. Tietze *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 115-136; b) L. F. Tietze, F. Hünert In *Stimulating Concepts in Chemistry*, (Eds. M. Shibasaki, J. F. Stoddart, F. Vögtle), Wiley-VCH, Weinheim **2000**, pp. 39-64. c) L. F. Tietze, A. Modi, *Med. Res. Rev.* **2000**, *20*, 304-322.
- <sup>12</sup> B. M. Trost, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 285-307.
- <sup>13</sup> a) L. F. Tietze, Y. Zhou, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 2076-2078; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1999**, *38*, 2045-2047; b) siehe auch Lit. 8b.
- <sup>14</sup> T. Sugihara, C. Coperet, Z. Owczarczyk, L. S. Harring, E. Negishi, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 7923-7924.
- <sup>15</sup> F. E. Meyer, A. de Meijere, *Synlett* **1991**, 777-778.
- <sup>16</sup> M. E. Fox, C. Li, J. P. Marino, Jr., L. E. Overman, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 5467-5480; b) siehe auch Lit. 8b.
- <sup>17</sup> Übersichten: a) R. F. Heck, *Palladium Reagents in Organic Synthesis*, Academic Press, New York **1985**; b) L. S. Hegeudus, *Organische Synthese mit Übergangsmetallen*, VCH, Weinheim **1995**; c) L. S. Hegeudus in *Organometallics in Synthesis – A Manual* (Hrsg. M. Schlosser), John Wiley and Sons Ltd, **1994**, Chapter 5; d) J. Tsuji, *Palladium Reagents and Catalysts: Innovations in Organic Synthesis*, Wiley, New York **1995**;
- <sup>18</sup> R. F. Heck, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 5518-5526.
- <sup>19</sup> Übersichten: a) I. P. Beletskaya, A. V. Cheprakov, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3009-3066; b) M. Beller, C. Bolm (Hrsg.), *Transition Metals for Organic Synthesis*, Wiley-VCH, Weinheim, **1998**; c) J.-L. Malleron, J.-C. Fiaud, J.-Y. Legros, *Handbook of Palladium-Catalyzed Organic Reactions*, Academic Press, San Diego, **1997**; d) P. J. Stang, F. Diederich (Hrsg.) *Metal-Catalyzed Cross Coupling Reactions*, Wiley-VCH, Weinheim **1997**; e) T. Jeffery, *Adv. Met. Org. Chem.* **1996**, *5*, 153-260; f) E. Negishi, C. Coperet, S. Ma, S.-Y. Liou, F. Liu, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 365-393; g) W. Cabri, I. Candiani, *Acc. Chem. Res.* **1995**, *28*, 2-7; h) J. Tsuji, *Palladium Reagents and Catalysts: Innovations in Organic Synthesis*, Wiley, Chichester, **1995**; i) A. de Meijere, F. E. Meyer, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 2473-2506; j) R. F. Heck, *Palladium Reagents in Organic Synthesis*, Academic Press, New York, **1985**.
- <sup>20</sup> B. M. Trost, *Organometallics* **1985**, *4*, 1143-1145.
- <sup>21</sup> R. Mc Crindle, G. Ferguson, G. J. Arsenault, A. J. McAlees, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1983**, 571-572.

- 22 a) C. Amatore, A. Jutand, M. A. M'Barki, *Organometallics* **1992**, *11*, 3009-3013; b) T. Hayashi, A. Kubo, F. Ozawa, *Pure Appl. Chem.* **1992**, *64*, 421-427; c) F. Ozawa, A. Kubo, T. Hayashi, *Chem. Lett.* **1992**, 2177-2180.
- 23 a) W. A. Herrmann, C. Broßmer, K. Öfele, C.-P. Reisinger, T. Priermeier, 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*, 1357-1364; d) M. Beller, T. H. Riermeier, *Eur. J. Inorg. Chem.* **1998**, 29-36; e) W. A. Herrmann, V. P. W. Böhm, C.-P. Reisinger, *J. Organomet. Chem.* **1999**, *576*, 23-41.
- 24 B. L. Shaw, S. D. Perera, E. A. Staley, *Chem. Commun.* **1998**, 1361-1362.
- 25 M. Ohff, A. Ohff, D. Milstein, *Chem. Commun.* **1999**, 357-358.
- 26 B. L. Shaw, S. D. Perera, *Chem. Commun.* **1998**, 1863-1864.
- 27 B. L. Shaw, *New J. Chem.* **1998**, 77-79.
- 28 a) J. P. Wolfe, S. L. Buchwald, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 2570-2573; b) A. Aranyos, D. W. Old, A. Kiyomori, J. P. Wolfe, J. P. Sadighi, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 4369-4378.
- 29 A. Littke, G. C. Fu, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 2568-2570.
- 30 a) A. F. Littke, G. C. Fu, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 10-11; b) A. Littke, G. C. Fu, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 3586-3587.
- 31 a) M. T. Reetz, G. Lohmer, R. Schwickardi, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 492-495; b) M. T. Reetz, E. Westermann, R. Lohmer, G. Lohmer, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 8449-8452.
- 32 a) W. A. Herrmann, M. Elison, J. Fischer, C. Köcher, G. R. J. Artus, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 2602-2605; b) W. A. Herrmann, M. Elison, J. Fischer, C. Köcher, G. R. J. Artus, *Chem. Eur. J.* **1996**, *2*, 772-780; c) W. A. Herrmann, C. Köcher, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 2256-2282; d) W. A. Herrmann, J. Fischer, K. Öfele, G. R. J. Artus, *J. Organomet. Chem.* **1997**, *530*, 259-262.
- 33 a) F. Ozawa, A. Kubo, T. Hayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 1417-1419; b) W. Cabri, I. Candiani, S. DeBernardinis, F. Francalanci, S. Penco, R. Santi, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5796-5800.
- 34 G.P. C. M. Dekker, C. J. Elsevier, K. Vrieze, P. W. N. M. Leuwen, *Organometallics* **1992**, *11*, 1598-1603.

- <sup>35</sup> W. Cabri, I. Candiani, A. Bedeschi, S. Penco, R. Santi, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 1481-1486.
- <sup>36</sup> 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.
- <sup>37</sup> R. H. Crabtree, *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 828-845.
- <sup>38</sup> 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.
- <sup>39</sup> J. Tsuji, H. Takahashi, M. Morikawa, *Tetrahedron Lett.* **1965**, 4387-4388.
- <sup>40</sup> Übersichten: a) Lit. 17d; b) B. M. Trost, *Angew. Chem.* **1989**, *101*, 1199-1219; c) S. A. Godleski in *Comprehensive Organic Synthesis, Vol. 4* (Hrsg. B. M. Trost), Pergamon Press, Oxford **1991**, S. 585-661; d) C. G. Frost, J. Howarth, J. M. J. Williams, *Tetrahedron Asymm.* **1992**, *3*, 1089-1122; e) A. Heumann, M. Réglie, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 975-1015; f) M. Johannsen, K. A. Jorgensen, *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 1689-1708.
- <sup>41</sup> Neuere Beispiele: a) S. R. Gilbertson, D. Xie, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 2915-2918; b) R. Kuwano, Y. Ito, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 3236-3237; c) A. Saitho, M. Misawa, T. Morimoto, *Synlett* **1999**, 483-485; d) K. Fuji, H. Ohnishi, S. Moriyama, K. Tanaka, T. Kawabata, K. Tsubaki, *Synlett* **2000**, 351-352; e) T. Kohara, Y. Yukihiro, K. Saigo, *Synlett* **2000**, 517-519; f) Y. Okuyama, H. Nakano, H. Hongo, *Tetrahedron Asymm.* **2000**, *11*, 1193-1198; g) T. Okauchi, K. Fujita, T. Ohtaguro, S. Ohshima, T. Minami, *Tetrahedron Asymm.* **2000**, *11*, 1397-1403.
- Übersichten: h) T. Hayashi in *Catalytic Asymmetric Synthesis* (Hrsg. I. Ojima), Verlag Chemie, Weinheim **1993**, S. 325-365; i) B. M. Trost, *Acc. Chem. Res.* **1996**, *29*, 355-364; j) B. M. Trost, D. L. Van Vranken, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 395-422; k) B. M. Trost, *Isr. J. Chem.* **1997**, *37*, 109-118; l) T. Hayashi, *J. Organomet. Chem.* **1999**, *576*, 195-202; m) G. Helmchen, *J. Organomet. Chem.* **1999**, *576*, 203-214; n) G. Helmchen, A. Pfaltz, *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 336-345.
- <sup>42</sup> a) T. Yamamoto, M. Akimoto, O. Saito, A. Yamamoto, *Organometallics* **1986**, *5*, 1559-1567; b) H. Kurosawa, *J. Organomet. Chem.* **1987**, *334*, 243-253.
- <sup>43</sup> J. Tsuji, I. Shimizu, I. Minami, Y. Ohashi, T. Sugkiura, K. Takahashi, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 1523-1529.

- 44 J. C. Fiaud, J. Y. Legros, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 1907-1911.
- 45 a) H. Matsushita, E. Negishi, *Chem. Commun.* **1982**, 160-161; b) J. S. Temple, M. Riediker, J. Schwartz, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 1310-1315.
- 46 a) B. M. Trost, L. Weber, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 1611-1612; b) B. M. Trost, T. R. Verhoeven, *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 3215-3216.
- 47 a) B. Akermark, S. Hansson, B. Krakenberger, A. Vitagliano, K. Zetterberg, *Organometallics* **1984**, *3*, 679-682; b) B. Akermark, B. Krakenberger, S. Hansson, A. Vitagliano, *Organometallics* **1987**, *6*, 620-628; c) Lit. 20d.
- 48 a) C. A. Tolman, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 2953-2956; b) G. M. Bodner, M. P. May, L. E. McKinney, *Inorg. Chem.* **1980**, *19*, 1951-1958.
- 49 a) B. Bosnich, P. B. Mackenzie, *Pure Appl. Chem.* **1982**, *54*, 189-195; b) T. Hayashi, A. Yamamoto, T. Hagihara, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 723-727; c) U. Kazmaier, F. L. Zumpe, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 805-807.
- 50 a) E. Smutny, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 6793; b) T. Mandai, T. Matsumoto, Y. Nakao, H. Teramoto, M. Kawada, J. Tsuji, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 2549-2552; c) J. M. Takacs, E. C. Lawson, F. Clement, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 5956-5957.
- 51 a) L. E. Overman, *Pure Appl. Chem.* **1994**, *66*, 1423-1430; b) C. Y. Hong, L. E. Overman, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 3453-3456.
- 52 L. F. Tietze, T. Nöbel, M. Spescha, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 8971-8977.
- 53 N. E. Carpenter, D. J. Kucera, L. E. Overman, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 5846-5848.
- 54 Y. Sato, M. Sodeoka, M. Shibasaki, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 4738-4739.
- 55 A. Ashimori, T. Matsuura, L. E. Overman, D. J. Poon, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 6949-6951.
- 56 S. Schleich, G. Helmchen, *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 2515-2521.
- 57 a) F. Bracher, *J. Prakt. Chem.* **1999**, *341*, 88-91; b) K. Maruoka, H. Yamamoto, *Tetrahedron* **1988**, *44*, 5001-5032.
- 58 a) D. E. von Horn, E. Negishi, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 2252-2253. b) E. Negishi, D. Y. Kondakov, D. Choueiry, K. Kasai, T. Takahashi, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 9577-9588.
- 59 A. Basha, M. Lipton, S. M. Weinreb, *Tetrahedron Lett.* **1977**, *18*, 4171-4174.
- 60 a) T. Hirabayashi, K. Itoh, S. Sakai, Y. Ishii, *J. Organometal. Chem.* **1970**, *25*, 33-41; b) J. K. Gilbert, J. D. Smith, *J. Chem. Soc.* **1968**, 233-237.

- <sup>61</sup> J. I. Levin, E. Turos, S. M. Weinreb, *Synth. Comm.* **1988**, *29*, 739-740.
- <sup>62</sup> A. Benderly, S. Stavchansky, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 739-740.
- <sup>63</sup> A.B. Smith, III, G. K. Friestad, J. Barbosa, E. Bertounesque, J. J.-W- Duan, K. G. Hull, M. Iwashima, Y. Qiu, P. G. Spoor, B. A. Salvatore, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 10478-10486.
- <sup>64</sup> W. W. Paudler, G. I. Kerley, J. McKay, *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 2194-2197.
- <sup>65</sup> M. E. Wall, C. R. Eddy, J. J. Willaman, D. S. Cordell, B. G. Schubert, H. S. Gentry, *J. Am. Pharm. Assoc.* **1954**, *43*, 503-507.
- <sup>66</sup> L. Huang, Z. Xue in *The Alkaloids*, Vol. 23 (Hrsg. A. Brossi), *Academic Press*, New York 1984, S. 157-226.
- <sup>67</sup> D. J. Abraham, R. D. Rosenstein, E. L. McGandy, *Tetrahedron Lett.* **1969**, 4085-4086.
- <sup>68</sup> S. K. Arora, R. B. Bates, R. A. Grady, R. G. Powell, *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 1269-1271.
- <sup>69</sup> 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>70</sup> R. G. Powell, D. Weisleder, C. R. Smith Jr., I. A. Wolff, *Tetrahedron Lett.* **1969**, 4081-4084.
- <sup>71</sup> R. G. Powell, D. Weisleder, C. R. Smith Jr., W. K. Rohwedder, *Tetrahedron Lett.* **1970**, 815-818.
- <sup>72</sup> T. Ipaktchi, S. M. Weinreb, *Tetrahedron Lett.* **1973**, 3895-3898.
- <sup>73</sup> a) R. G. Powell, R. V. Madrigal, C. R. Smith Jr., K. L. Mikolajczak, *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 676-680; b) I. Takano, I. Yasuda, M. Nishijima, Y. Hitotsuyanagi, K. Takeya, H. Itokawa, *Phytochemistry* **1996**, *43*, 299-303; c) I. Takano, I. Yasuda, M. Nishijima, Y. Hitotsuyanagi, K. Takeya, H. Itokawa, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1996**, *6*, 1689-1690; d) I. Takano, I. Yasuda, M. Nishijima, Y. Yanagi, K. Takeya, H. Itokawa, *Phytochemistry* **1997**, *44*, 735-738; e) H. Moriati, M. Arisaka, N. Yoshida, J. Kobayashi, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 2929-2934.
- <sup>74</sup> S. Takeda, N. Yajima, K. Kitazato, N. Unemi, *J. Pharmacobio.* **1982**, *5*, 841-849.
- <sup>75</sup> Zur biologischen Wirkung siehe die Zusammenfassungen in a) Lit. 66; 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.

- Neuere Untersuchungen: c) Y.-Y. Wang, H.-T. Liu, *Acta Pharmacologica Sinica* **1998**, *19*, 265-268; d) P. Z. Benderra, H. Morjani, A. Trussardi, M. Manfait, *Leukemia* **1998**, *12*, 1539-1544; e) S. Sacchi, H. M. Kantarjian, S. O'Brien, J. Cortes, M. B. Rios, F. J. Giles, M. Beran, C. A. Koller, M. J. Keating, M. Talpaz, *Cancer* **1999**, *86*, 2632-2641; f) V. I. Shifrin, P. Anderson, *J. Biol. Chem.* **1999**, *274*, 13985-13992.
- <sup>76</sup> T. C. Chou, F. A. Schmidt, A. Feinberg, F. S. Phillips, J. Han, *Cancer Res.* **1983**, *43*, 3074-3081.
- <sup>77</sup> a) M. Fresno, A. Jimenez, D. Vazquez, *Eur. J. Biochem.* **1977**, *72*, 323-328; b) A. Maier, C. Maul, M. Zerlin, S. Grabley, R. Thiericke, *J. Antibiot.* **1999**, *52*, 952-959.
- <sup>78</sup> J. M. Whaun, N. D. Brown, *Ann. Trop. Med. Parasit.* **1990**, *84*, 229-237.
- <sup>79</sup> I. Takano, I. Yasuda, M. Nishijima, Y. Hitotsuyanagi, K. Takeya, H. Itokawa, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 7053-7054.
- <sup>80</sup> N. Harada, J. Iwabuchi, Y. Yokota, H. Uda, K. Nakanishi, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 5590-5591.
- <sup>81</sup> J. S. Fitzgerald, S. R. Johns, J. A. Lamberton, A. A. Sioumis, *Aust. J. Chem.* **1969**, *22*, 2187-2201.
- <sup>82</sup> 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.
- <sup>83</sup> R. G. Powell, *Phytochemistry* **1972**, *11*, 1467-1472.  
Überblick siehe: a) Lit. 66; b) I. R. C. Bick, S. Panichanun in *Alkaloids: Chemical and Biological Perspectives, Vol. 7* (Hrsg.: S. W. Pelletier), Springer Verlag, Berlin **1991**, S. 1-41.
- <sup>84</sup> 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.
- <sup>85</sup> J. Auerbach, S. M. Weinreb, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 7172-7173.
- <sup>86</sup> Überblicke siehe: a) 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**, S. 639-690; b) Lit. 75b.  
Neuere Arbeiten: c) siehe Lit. 87; d) D. Schinzer, U. Abel, P. G. Jones, *Synlett* **1997**, 632-634; e) M. Nyerges, M. Rudas, I. Bitter, L. Töke, C. Szántay Jr.,

- Tetrahedron* **1997**, *53*, 3269-3280; f) E. R. de Oliveira, F. Dumas, J. d'Angelo, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 3723-3726; g) G. A. Molander, M. Hiersemann, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 4347-4350; h) M. Ikeda, K. Hirose, S. A. A. El Bially, T. Sato, T. Yakura, S. M. M. Bayomi, *Chem. Pharm. Bull.* **1998**, *46*, 1084-1089; i) L. S. Beall, A. Padwa, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 4159-4162; j) M. Ikeda, S. A. A. El Bially, 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.
- <sup>87</sup> a) L. F. Tietze, H. Schirok, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 1159-1160; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 1124-1125; b) L. F. Tietze, H. Schirok, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 10264-10269; c) L. F. Tietze, H. Schirok, M. Wöhrmann, *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 510-518; d) L. F. Tietze, H. Schirok, M. Wöhrmann, K. Schrader, *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 2433-2444.
- <sup>88</sup> S. M. Weinreb, J. Auerbach, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 2503-2506.
- <sup>89</sup> siehe Anmerkung in Lit.88, Ref. 19.
- <sup>90</sup> M. F. Semmelhack, B. P. Chong, L. D. Jones, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 8629-8630.
- <sup>91</sup> M. E. Kuehne, W. G. Bornmann, W. H. Parsons, T. D. Spitzer, J. F. Blount, J. Zubieta, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 3499-3450.
- <sup>92</sup> S. Zhong, W. Liu, Y. Ling, R. Li, G. Tu, L. Ma, S. Fong, *Acta Pharm. Sin.* **1994**, *29*, 33-38.
- <sup>93</sup> N. Isono, M. Mori, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 115-119.
- <sup>94</sup> D. Seebach, M. Boes, R. Naef, W. B. Schweizer, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 5390-5398; b) D. Seebach, A. R. Sting, M. Hoffmann, *Angew. Chem.* **1996**, *23/24*, 2880-2921; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 2708-2748.
- <sup>95</sup> Übersichten: a) S. Wallbaum, J. Martens, *Tetrahedron Asymm.* **1992**, *3*, 1475-1504; b) E. J. Corey, C. J. Helal, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 2092-2118; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1998**, *37*, 1986-2012.
- <sup>96</sup> M. Wöhrmann, *Dissertation Göttingen* **2001**; P. L. Steck, M. Wöhrmann, L. F. Tietze, *abstracts 221st ACS National Meeting, San Diego, CA*, **2001**, ORGN 380.
- <sup>97</sup> F. Dallacker, D. Bernabei, *Monatsheft Chem.* **1967**, *98*, 785-797.
- <sup>98</sup> F. Dallacker, D. Bernabei, R. Katzke, P.-H. Benders, *Chem. Ber.* **1971**, *104*, 2517-2525.
- <sup>99</sup> J. Fidalgo, L. Castedo, D. Dominguez, *Heterocycles* **1994**, *39*, 581-589.

- <sup>100</sup> S. Kim, P. Ho Lee, *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 5413-5416.
- <sup>101</sup> A. L. Gemal, J.-L. Luche, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 4723-4726.
- <sup>102</sup> L. F. Tietze, P. L. Steck, *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 4353-4356.
- <sup>103</sup> a) K. B. Simonsen, N. Svenstrup, M. Robertson, K. A. Jørgensen, *Chem. Eur. J.* **2000**, 6, 123-128; b) K. B. Simonsen, P. Bayón, R. G. Hazell, K. V. Gothelf, K. A. Jørgensen, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 3845-3853.
- <sup>104</sup> a) M. Kawatsura, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 1473-1478; b) J. M. Fox, X. Huang, A. Chieffi, S. M. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 1360-1370; c) D. A. Culkin, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 5816-5817; d) M. A. Ciufolini, H.-B. Qi, M. E. Browne, *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 4149.
- <sup>105</sup> a) H. Muratake, A. Hayakawa, N. Natsume, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 7577; b) H. Muratake, H. Nakai, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 2355; c) D. Solé, L. Vallverdú, E. Peidró, J. Bonjoch, *Chem. Commun.* **2001**, 1888-1889.
- <sup>106</sup> Y. Ito, T. Hirao, T. Saegusa, *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 1011-1013.
- <sup>107</sup> K. Högenauer, J. Mulzer, *Org. Lett.* **2001**, 3, 1495-1497.
- <sup>108</sup> D. A. Evans, E. B. Sjogren, J. Bartroli, R. L. Dow, *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 4957-4960.
- <sup>109</sup> D. A. Evans, E. B. Sjogren, J. Bartroli, R. L. Dow, *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 4957-4960.
- <sup>110</sup> B. Lal, B. N. Pramanik, M. S. Manhas, A. K. Bose, *Tetrahedron Lett.* **1977**, 18, 1977-1980.
- <sup>111</sup> a) M. Arend, B. Westermann, N. Risch, *Angew. Chem.* **1998**, 110, 1096-1122; b) M. Tramontini, L. Angiolini, *Tetrahedron* **1990**, 46, 1791-1837.
- <sup>112</sup> H. C. Brown, S. J. Krishnamurthy, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 1669-1670.
- <sup>113</sup> a) R. K. Dieter, R. R. Sharma, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 4180-4184; b) F. Zanardi, L. Battistini, G. Rassu, L. Auzzas, L. Pinna, L. Marzocchi, D. Acquotti, G. Casiraghi, *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 2048-2064.
- <sup>114</sup> D. F. Oliveira, P. C. M. L. Miranda, C. R. D. Correia, *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 6646-6652.
- <sup>115</sup> G. Kinast, L. F. Tietze, *Angew. Chem.* **1976**, 88, 261-262; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1976**, 15, 239-240.
- <sup>116</sup> T. Tokuyama, N. Nishimori, I. L. Karle, M. W. Edwards, J. W. Daly, *Tetrahedron* **1986**, 42, 3453-3460.

- <sup>117</sup> D. D. Perrin, W. L. F. Armarego, D. R. Perrin, *Purification of Laboratory Chemicals*, Pergamon Press, Oxford-N.Y.-Toronto-Sydney-Paris-Frankfurt, **1988**.
- <sup>118</sup> a) S. M. Morehouse, A. R. Powell, J. P. Heffer, T. A. Stephenson, G. Wilkinson, *Chemistry and Industry*, **1964**, 544-545; b) G. Wilkinson, *J. Chem. Soc.* **1965**, 3632-3640; c) T. Hosokawa, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2752-2757.
- <sup>119</sup> D. R. Coulson, *Inorg. Synth.* **1975**, *13*, 121-124.
- <sup>120</sup> M. E. Jung, P. Y. Lam, M. M. Mansuri, L. M. Speltz, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 1087-1105.
- <sup>121</sup> Eine Elementarzelle enthält zwei versch. Moleküle. Die letzte Ziffer kennzeichnet das Molekül: C11 = C1 des 1. Moleküls, C12 = C1 des 2. Moleküls.

## IV DANKSAGUNG

Für die tatkräftige und hochmotivierte Unterstützung bei der Synthese möchte ich Brigitte Worbs sehr herzlich danken. Die erste Anlaufstelle nach jeder Reaktion eines Synthesechemikers ist sicherlich die Spektroskopieabteilung, daher geht mein Dank an die NMR-Abteilung und deren Mitarbeiter Matthias Decke, Andrea Godawa, Ulrich Leonhardt, Christiane Siebert und Carola Zolke und ganz besonders Reinhard Machinek für die vielen ein und mehrdimensionalen Spektren. Für die schnelle und kompetente Messung der Massenspektren danke ich Gerd Remberg, Gyorgyi Udvarnoki und Holm Frauendorf. Frank Hambloch möchte ich für die Verbrennungsanalysen danken. Weiterhin gebührt mein Dank für zahlreiche IR- und UV-Messungen Evelyn Pfeil und Katja Schäfer. Für die Röntgenstrukturanalyse danke ich Gábor Bunkoczi. Wir wären völlig von der Außenwelt und unseren Ergebnissen abgeschnitten, wenn nicht unsere IT-Experten uns gegen jedwede Computerprobleme abschirmten. Vielen Dank an Wolf Hees, Sascha Hellkamp, Sören Hölsken und vor allem natürlich Martina Pretor; möge der Samba weiter Tango tanzen!

Nie war es langweilig oder leise im internationalen Forschungszentrum 408. Dafür danke ich unserem Skilehrer Jens Adrio, dem Traktorstrahl Holger Evers, Freund Carlos Güntner-Montevideo-Uruguay, H. M. Eva Kühn, Kellnerwegpräsident Jens Olschimke, Marta dancing Polomska, Arbeitstier Enno Töpken, sowie unserem Materialwart Michael Wöhrmann. Danke an die Abteilung für 3 Jahre voller Inspiration und Tradition, Spaß und Freundschaft.

Vielen Dank den gewissenhaften Korrekturlesern Martina Behm, Hubertus Bell, Holger Braun, Ulrich Griesbach, Frank Haunert, Klaas Lohmann und Michael Wöhrmann. Für die Unterstützung während des Schreibens danke ich Jonathan Archer und Benjamin Sisco, sowie der Deutschen Bahn AG für die Entwicklung des ICE III. Meinen Eltern und Gabi kann ich nicht genug für den liebevollen Rückhalt danken, den sie mir auf meinem Weg gegeben haben.

Für meine volkswirtschaftlich vorbelastete Schriftstellerin Martina: Du bist meine Ergänzung! Gestern, heute, morgen.

Meine akademischen Lehrer waren u. a. die Professoren H. H. Brintzinger, S. D. Burke, C. Casey, E. Daltrozzo, H. Fischer, J. C. Jochims, G. F. Kahl, F. Metz, G. Müller, M. Przybylski, H. J. Reich, R. R. Schmidt, L. F. Tietze, E. Vedejs, W. Weyrich, H. W. Whitlock und H. E. Zimmerman.



# V LEBENS LAUF

## Persönliche Daten

Name	<b>Peter Leonhard Steck</b>
Geburtsdatum	15. Oktober 1973
Geburtsort	Furtwangen im Schwarzwald
Eltern	Leonhard Steck, Elisabeth Steck geb. Bonnet
Staatsangehörigkeit	deutsch

## Ausbildung

1984 – 1993	Gymnasium St. Georgen
1993	Abitur
1993 – 1994	Zivildienst bei der ev. Pflegestation Villingen
10/1994 – 07/1997	Chemiestudium an der Universität Konstanz
09/1996	Diplomvorprüfung Chemie, Universität Konstanz
09/1997 – 12/1998	Graduate Studies an der University of Wisconsin at Madison, USA (Fulbright Scholarship)
23. 12. 1998	Master of Science (Chemistry) unter Anleitung von Prof. Dr. Edwin Vedejs, Thesis: " <i>Novel Oxaphosphoranes from the cyclization of ortho-ortho'-disubstituted tolanes</i> "
03/1999 – 01/2002	Dissertation am Institut für Organische Chemie, Georg-August-Universität, Göttingen in der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. Dr. h. c. Lutz F. Tietze, " <i>Synthese von Cephalotaxin und Analoga durch Palladium-Katalyse und neuartige Domino-Reaktionen</i> "
25. 04. 2002	Mündliche Promotionsprüfung





