

DISS. ETH Nr. 13329

Neuer Zugang zu den *Iboga*-Alkaloiden

ABHANDLUNG
zur Erlangung des Titels

DOKTOR DER NATURWISSENSCHAFTEN
der
EIDGENÖSSISCHEN TECHNISCHEN HOCHSCHULE
ZÜRICH

vorgelegt von

CHRISTINE FRAUENFELDER

Dipl. Chem. ETH
geboren am 24. Februar 1970
von Henggart ZH

Angenommen auf Antrag von
Prof. Dr. H.-J. Borschberg, Referent
Prof. Dr. D. Seebach, Korreferent

Zürich 1999

für meine Eltern und Geschwister

Danksagung

Bei meinem Doktorvater *Prof. Dr. H.-J. Borschberg* möchte ich mich ganz herzlich für die interessante Aufgabenstellung, die vielen Diskussionen, das grosse Interesse an meiner Arbeit und für das mir entgegengebrachte Vertrauen bedanken. Mit seinem unerschütterlichen Optimismus und den vielen Ideen hat er mir immer wieder über kleinere und grössere Hindernisse hinweg geholfen.

Herrn *Prof. Dr. D. Seebach* danke ich für die freundliche Übernahme des Korreferates.

Meinen Laborkollegen *Renato Galli, Reto Stahl, Christian Lohse, Thomas Vogelsang, Luc Boschung* und *Gavin Schmid*, meinen Diplomanden *Christian Meisterhans* und *Corinne Ensch*, sowie den Lehrlingen *Florian Koch, Roger Scherrer, Thomas Schmid, Sabine Studer* und *Claudia Schurtenberger* gilt mein besonderer Dank für die vielen gemeinsamen Stunden im Labor und die intensiven chemischen, politischen und allgemeinbildenden Diskussionen.

Dem Schweizerischen Nationalfonds danke ich für die finanzielle Unterstützung.

Einen herzlichen Dank geht an meine Schwester *Rahel Frauenfelder* für alle korrekt gesetzten Kommas und an *Jojo Hoffner* für das mühsame Durchhackern der ersten Entwürfe dieser Arbeit.

Vielen Dank gebührt auch meiner ganzen Familie für die finanzielle und moralische Unterstützung und ein spezielles Dankeschön an *Nina* für ihr wunderbares Lachen.

Bei *Boltzi, Üse, Daniela, Corinne, Max, Nik, Ecki, Eva, Jojo, Corsin, Matthi, Thomas, Gregi, Tinu, Thomas, Christian, MM, Urs, Titus, Christian, Richard* und *Marco* möchte ich mich für die Superzeit in- und ausserhalb der ETH bedanken.

Last but not least bedanke ich mich von ganzem Herzen bei *Gregor Battilana* für die Hilfe beim Überwinden von grösseren und kleineren Frustanfällen, für die geniale Zeit neben der Chemie und überhaupt!

May you live in interesting times!

Chinese proverb

INHALTSVERZEICHNIS

I ZUSAMMENFASSUNG / SUMMARY

II THEORETISCHER TEIL.....	1
1 EINLEITUNG	1
1.1 Alkaloide	1
1.2 <i>Iboga</i> - Alkaloide.....	3
1.3 Vorkommen und Verwendung der <i>Iboga</i> -Alkaloide	4
1.4 Medizinische Anwendungen	6
1.5 Biogenese.....	8
1.6 Zusammenstellung aller bis heute bekannten <i>Iboga</i> - Alkaloide.....	18
1.7 Bisherige synthetische Arbeiten.....	24
2 ZIELSETZUNG UND RETROSYNTHESE	46
2.1 Zielsetzung.....	46
2.2 Retrosynthetische Analyse.....	46
3 SYNTHETISCHER TEIL.....	53
3.1 Aufbau des Isochinuclidin-Bausteines.....	53
3.1.1 Synthese des Piperidinderivates	53
3.1.2 Oxidation zum Nitron	70
3.1.3 Nitron-Cycloaddition.....	79
3.2 Aufbau des Aromatischen Bausteines	93
3.2.1 <i>N</i> -Boc-2-(3-Brompropyl)-anilin	93
3.2.2 2-(3'-Brompropyl)-nitrobenzol	96
3.2.3 <i>N</i> -Boc-1-(2-Aminophenyl)-prop-2-en-1-on	97
3.2.4 Indolbaustein.....	98

3.3 Kondensation der beiden Teile und Ringschluss zum (19 <i>R</i>)-Epiheyneanin	99
3.3.1 Ringschluss durch <i>ortho</i> -Metallierung	99
3.3.2 Ringschluss durch die <i>Fürstner</i> -Variante der <i>McMurry</i> -Kupplung	105
3.3.3 Ringschluss durch intramolekulare <i>Friedel-</i> <i>Crafts</i> -Alkylierung	110
4 AUSBLICK	112
5 ALTERNATIVE SYNTHESWEGE	113
5.1 Malonester-Weg	113
5.1.1 Offene Variante	113
5.1.2 Vierring-Variante	117
5.1.3 α -Methylenester-Weg.....	119
5.1.4 Methylen-Malonsäure-Weg	121
5.2 Oxim-Weg	123
5.2.1 Offenkettiges Oxim	123
5.2.2 Formylmalonester-Oxim.....	130
5.3 Nitro-Variante.....	134
5.4 Hetero- <i>Diels-Alder</i> -Weg.....	135
5.4.1 Theorie.....	135
5.4.2 ...und Praxis.....	137
III EXPERIMENTELLER TEIL.....	150
6 ABKÜRZUNGEN	150
7 ALLGEMEINE BEMERKUNGEN.....	151
8 ANFÄRBUNGSREAGENZIER FÜR DC	154
9 ALLGEMEINE ARBEITSVORSCHRIFTEN	155

10 SYNTHESSEN	157
10.1 Aufbau des Isochinolidin-Bausteines	157
10.2 Aufbau des Aromatischen Bausteines.....	181
10.3 Ringschluss zum (19 <i>R</i>)-Epiheyneanin	192
10.4 Malonester-Weg.....	202
10.5 Oxim-Weg	218
10.6 Nitro-Variante.....	228
10.7 Hetero-Diels-Alder-Weg.....	230
IV LITERATURVERZEICHNIS	238
V ANHANG	248
11 KRISTALLOGRAPHISCHE DATEN	248

I ZUSAMMENFASSUNG

Die Familie der *Iboga*-Alkaloide umfasst über 60 strukturell eng verwandte Verbindungen. Interessanterweise kommen in der Natur Vertreter von beiden antipoden Serien vor. Einige einfache Strukturen wie Ibogain (**1**) und Ibogamin (**2**) sind schon synthetisiert worden. Ein effizienter Zugang zu den zahlreichen oxidierten Derivaten fehlt aber noch. In der vorliegenden Arbeit wird ein flexibler Zugang zu diesen biologisch höchst interessanten Alkaloiden aufgezeigt.

Retrosynthetisch lassen sich die *Iboga*-Alkaloide in Anlehnung an die Biosynthese in einen Isochinuclidin- und einen Indol-Baustein aufteilen. Der Isochinuclidin-Baustein wurde durch eine intramolekulare 1,3-dipolare Cycloaddition aufgebaut. Dabei lässt sich die Konfiguration von drei Stereozentren festlegen und gleichzeitig ein Sauerstoffsubstituent am C(19) einführen.

Der dazu benötigte α -Methylenester **172** konnte durch eine *Claisen*-Umlagerung in vier Stufen oder durch eine *Wittig-Horner*-Synthese in 2 Stufen synthetisiert werden. Nach einer *Michael*-Addition von Cyanessigsäuremethylester an α -Methylenester **172** wurde das Nitril selektiv reduziert. Das resultierende Amin cyclisierte in situ zum Lactam **178**, welches in fünf Stufen in das Piperidinderivat **151** transformiert werden konnte.

Die Oxidation zum Nitron **149** erwies sich als schwieriger als erwartet. Eine Wolfram-katalysierte Wasserstoffperoxid-Oxidation war schlussendlich erfolgreich. Die nachfolgende 1,3-dipolare Cycloaddition zum Isochinuclidin **147**, gefolgt von einer reduktiven Spaltung mit Zink in Eisessig ergab den Isochinuclidin-Baustein **209** in guter Ausbeute.

Für den Aufbau des Indolteiles wurden verschiedene Varianten geprüft. Die Synthesen von *N*-Boc-2-(3-Brompropyl)-anilin (**156**), 2-(3'-Brompropyl)-nitrobenzol (**157**), *N*-Boc-1-(2-Aminophenyl)-prop-2-en-1-on (**159**) und *N*-(*p*-MBS)-3-indolylacetaldehyd (**227**) bereiteten keine Schwierigkeiten, ebensowenig die Kondensation dieser Bausteine mit dem Isochinuclidin **209**.

Der Ringschluss durch *ortho*-Metallierung von **229** scheiterte aber ebenso wie die *McMurry*-Kupplung des Lactams **242** zum Epiheyneanin (**68**).

Durch die Überführung von **248** in das Bromid **250** *via Hunsdiecker*-Reaktion mit anschließender *Friedel-Crafts*-Alkylierung, könnte der Ringschluss zum Epiheyneanin (**68**) doch noch gelingen.

Weitere Synthesestrategien zum Piperidinderivat **151** unter anderem *via* Derivatisierung von Malonester **258**, Oxim **301** oder des Hetero-*Diels-Alder*-Produktes **333** mussten mangels Erfolgs abgebrochen werden.

SUMMARY

The family of the *Iboga*-alkaloids comprises over sixty, structurally closely related members. Interestingly, representatives of both antipodal series are naturally occurring. Some of the simple structures like ibogaine (**1**) and ibogamine (**2**) have been synthesized before. So far, an efficient approach to the numerous oxidized members of this alkaloid family does not exist. The present thesis discloses a novel flexible approach to these biologically extremely interesting alkaloids.

Following their biosynthesis, the *Iboga*-alkaloids were retrosynthetically divided in an isoquinuclidine- and an indole-building block. The isoquinuclidine part was built up by an intramolecular 1,3-dipolar cycloaddition. In this reaction, the stereochemical relations between three centers are defined and at the same time an oxygen substituent is positioned at center C(19).

The α -methylene ester **172** required for that purpose was synthesized via *Claisen*-rearrangement in four steps or via *Wittig-Horner*-synthesis in two steps. A *Michael*-addition of methyl cyanoacetate to α -methylene ester **172** was followed by the selective reduction of the nitrile and subsequent cyclisation to lactam **178**. Transformation of **178** into piperidine derivative **151** was accomplished in five steps.

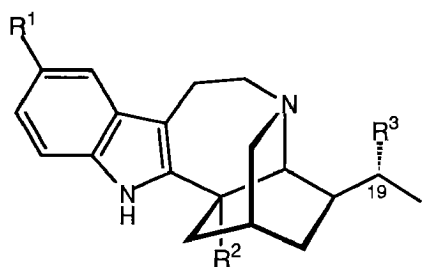
The oxidation of **151** to the nitron **149** proved to be more complicated than expected. A tungsten-catalyzed hydrogen peroxide oxidation was finally successful. The immediately following 1,3-dipolar cycloaddition to isoquinuclidine **147** and subsequent reductive cleavage with zinc in glacial acetic acid produced the isoquinuclidine building block **209** in good yield.

For the assembly of the indole part several possibilities have been considered. The synthesis of *N*-*boc*-2-(3-bromopropyl)-aniline (**156**), 2-(3'-bromopropyl)-nitrobenzene (**156**), *N*-*Boc*-1-(2-aminophenyl)-prop-2-en-1-one (**156**) and *N*-(*p*-MBS)-3-indolylacetaldehyd (**156**) caused no difficulties, neither did their condensation with isoquinuclidine **209**.

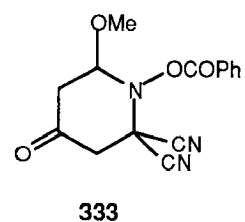
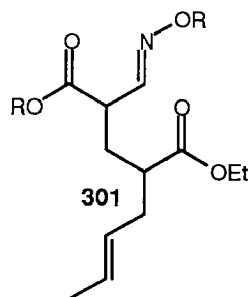
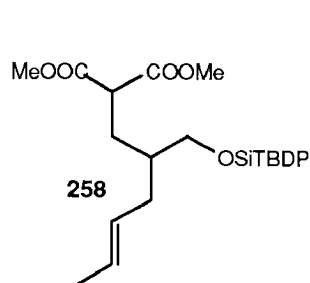
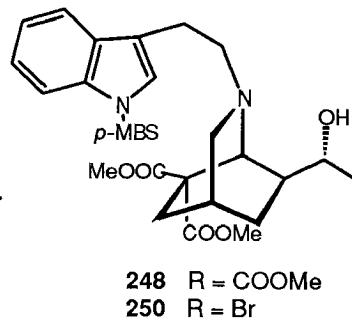
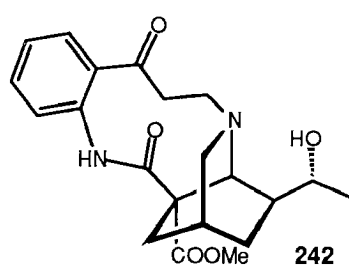
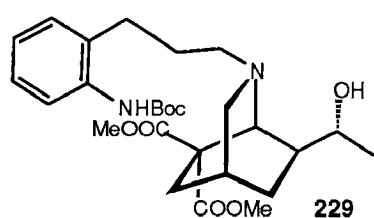
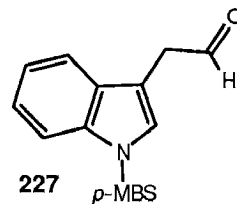
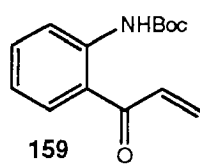
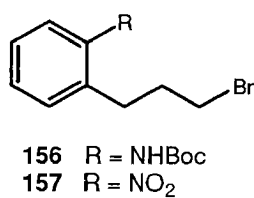
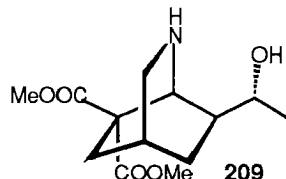
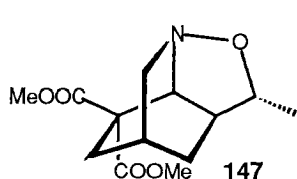
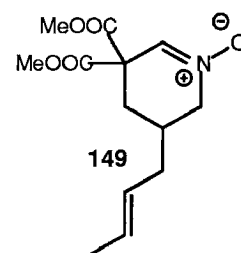
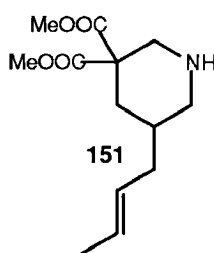
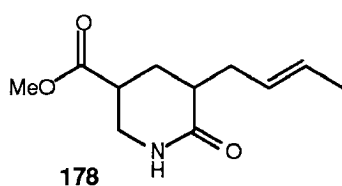
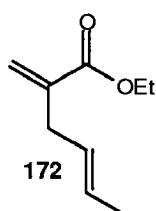
Ring-closure by *ortho*-metallation of **229** failed as well as a *McMurry*-coupling of lactam **242** to epiheyneanine (**68**).

Transformation of **248** to **250** by *Hunsdiecker*-reaction, followed by *Friedel-Crafts*-alkylation could still lead to a successful ring closure, resulting in epiheyneanine (**68**).

Several synthetic strategies leading to piperidine derivative **151** among others via derivatisation of malonic ester **258**, oxime **301** or *Hetero-Diels -Alder* product **333** had to be abandoned for lack of success.



- 1** $R^1 = \text{OMe}, R^2 = R^3 = \text{H}$
2 $R^1 = R^2 = R^3 = \text{H}$
68 $R^1 = \text{H}, R^2 = \text{COOMe}, R^3 = \text{OH}$



II THEORETISCHER TEIL

1 EINLEITUNG

1.1 Alkaloide

Der Begriff "Alkaloid" wurde 1819 von *Meissner*, einem in Halle wirkenden Apotheker geprägt und umfasste die damals bekannten organischen Substanzen pflanzlichen Ursprungs mit basischen Eigenschaften. Diese Definition erwies sich später als zuwenig scharf, denn einerseits macht es wenig Sinn, zum Beispiel die basischen Aminosäuren wie Lysin oder Ornithin unter die Alkaloide einzureihen, andererseits klassiert man sinnvollerweise zahlreiche nicht-basische Stickstoffverbindungen als Alkaloide. Zudem wurden Alkaloide auch aus tierischen und menschlichen Geweben isoliert. Ebenso können Mikroorganismen Metaboliten produzieren, die am besten als Alkaloide bezeichnet werden.

Die genaue Definition des Begriffs "Alkaloid" ist nach wie vor umstritten. Als praxistauglich hat sich eine Definition herausgestellt, die sich an biogenetischen Kriterien orientiert. Gemäss dieser Einteilung entstehen durch enzymatisch gesteuerte Decarboxylierung von Aminosäuren zunächst die Biogenen Amine, welche auch weiter umgewandelt werden können. Ein Beispiel ist die γ -Aminobuttersäure (=GABA), die aus Glutaminsäure entsteht. Die Alkaloide werden dann durch Kondensation von biogenen Aminen mit anderen Sekundärmetaboliten gebildet. Ihr Kohlenstoffskelett setzt sich also aus Teilen zusammen, die aus mindestens zwei verschiedenen metabolischen Quellen stammen (Abb. 1).

Kondensationsprodukte von Sekundärmetaboliten mit NH_3 als Stickstoffquelle bezeichnet man als Pseudoalkaloide.

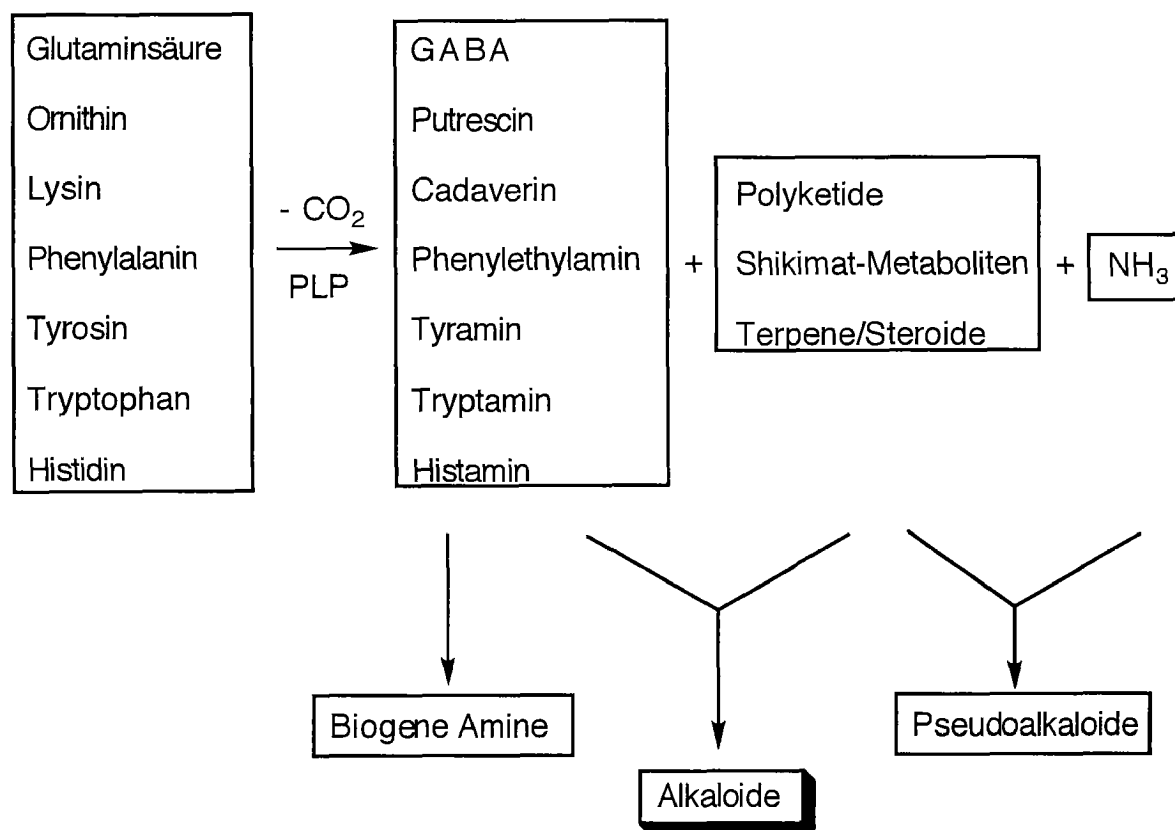


Abb. 1: Entstehung der Alkaloide

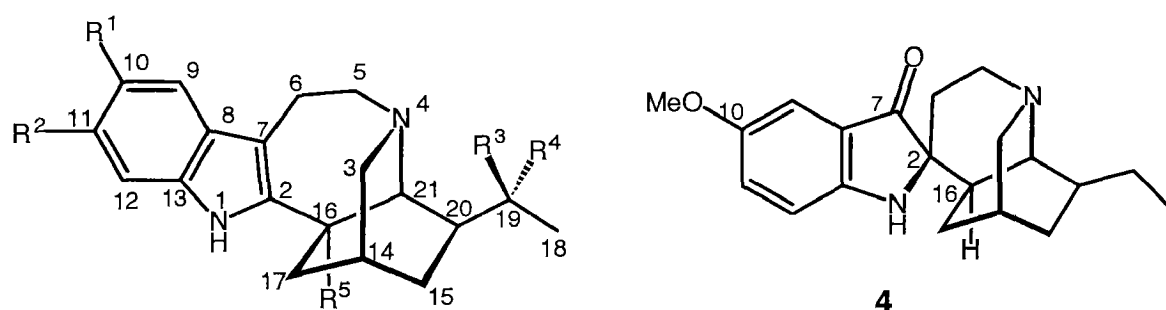
Morphin war 1805 das erste Alkaloid, welches in reiner, kristalliner Form isoliert werden konnte. Alkaloidhaltige Pflanzen wurden allerdings schon zu Urzeiten als Naturheilmittel für alle möglichen Zwecke eingesetzt. Ihre pharmakologische Wirksamkeit ist denn auch der Grund für das grosse Interesse der Wissenschaft an Isolierung, Struktur- aufklärung und Totalsynthese dieser Naturstoffe.

Ursprünglich wurden die Alkaloide nach den verschiedenen Pflanzengattungen benannt, aus denen man sie isolierte. Später wurde die chemische Klassifikation eingeführt. So unterscheidet man z.B. Pyridin-, Chinolin-, Steroid- oder Indol-Alkaloide.

Die Indol-Alkaloide sind neben den Isochinolin-Alkaloiden die grösste Alkaloidgruppe, kommen aber nur in wenigen Pflanzengattungen vor, v.a. in den *Apocynaceen*, *Loganiaceen* und *Rubiaceen*. Grundgerüst dieser Substanzen ist, wie der Name schon sagt, das Indol. [1, 2]

1.2 *Iboga* - Alkaloide

Mitte des neunzehnten Jahrhunderts brachten französische und belgische Forscher aus Gabun und dem Kongo Pflanzen mit bemerkenswerten pharmakologischen Wirkungen nach Europa. Die Rinde und Wurzel der Pflanze wurde von den Eingeborenen als Aphrodisiakum und als Aufputzmittel gebraucht. Im Jahre 1889 beschrieben *Baillon* in Paris und *Schumann* in Berlin etwa gleichzeitig die Stammpflanze als neue Gattung: *Baillon* als *Tabernanthe* und *Schumann* als *Iboga*. Man einigte sich auf *Tabernanthe iboga*. [3, 4]. Chemiker dieser Zeit befassten sich mit der Reindarstellung und Strukturaufklärung der Inhaltsstoffe der Pflanzen. 1901 konnten *Haller* und *Dybowski* das am häufigsten vorkommende Alkaloid, das Ibogain (1), isolieren [5, 6]. Später wurden weitere ähnliche Alkaloide isoliert, und es wurde schon bald klar, dass Ibogain (1) nur ein typischer Vertreter einer Reihe von Alkaloiden mit demselben Grundgerüst darstellte. Dieses Grundgerüst wurde in Anlehnung an den Pflanzennamen als "*Iboga*" - Gerüst bezeichnet (Abb. 2). Bis heute sind rund 60 *Iboga*-Alkaloide bekannt. Die *Iboga*-Alkaloide gehören zu den Monoterpen-Indolalkaloiden.



	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵
1	OMe	H	H	H	H
2	H	H	H	H	H
3	H	OMe	H	H	H
5	H	H	H	H	COOMe

Abb.2: *Iboga* - Gerüst mit üblicher Nummerierung

1.3 Vorkommen und Verwendung der *Iboga*-Alkaloide [7, 8]

Hauptlieferant für Alkaloide der Familie *Iboga* ist der Ibogastrauch, wissenschaftlich *Tabernanthe iboga*.

Er gehört zu der Familie der Hundsgiftgewächse, den *Apocynaceae*. Die Alkaloide kommen in der Wurzelrinde (ca. 6%, davon 35-85% Ibogain) [9], den Wurzeln (1-2%) [10], den Blättern und den Samen vor. Die Früchte enthalten kaum Alkaloide und sind essbar.

Weiter findet man die *Iboga*-Alkaloide auch in den mit *Tabernanthe iboga* verwandten Pflanzen der Gattung *Tabernaemontana*, die etwa 120 tropische und subtropische Arten aufweist, sowie in weiteren Gewächsen der Familie der *Apocynaceae*. Die meisten dieser Pflanzen kommen in tropischen Regenwäldern in Mittel- und Südamerika, sowie in Afrika vor [11, 12].

Der Ibogastrauch ist im tropischen Afrika heimisch, vor allem in Gabun und Kongo und von Kamerun bis Angola. Es ist eine schattenliebende Unterholzpflanze, die von Meereshöhe bis auf 1500 m ü. M. gedeiht und oft an Flussläufen und in sumpfigem Gebiet zu finden ist. Der immergrüne, verzweigte Strauch wird bis zu 2 m hoch, bildet 10 - 15 cm lange, gegenständige Lanzettblätter, kräftige, stark verzweigte Wurzeln, winzige, gelbe Blüten und orangegelbe, eiförmige Früchte [13]. Er ist unter zahlreichen volkstümlichen Namen bekannt. So kennt man ihn bei dem Volksstamm der *Fang* als Eboka ("Wunderholz") oder Sese, aber auch als Boccawurzel. Elahu, Gbana, Ibogakraut, Ikuke, Mbasoka, Mbondo, Pandu und Wunderholz sind weitere gebräuchliche Bezeichnungen. Einer Legende nach entstand der Ibogastrauch wie viele andere psychoaktive Pflanzen aus einem Menschen. In der Mythologie der westafrikanischen *Fang* heisst es [14]:

"*Zame ye Mebege*, der letzte der erschaffenden Götter, gab uns Iboga. Eines Tages bemerkte er den Pygmäen *Bitamu* hoch oben in einem Baum, beim Pflücken der Früchte. Er liess den Pygmäen zu Boden fallen. *Bitamu* starb und *Zame* schnitt dem Toten Finger und Zehen ab und vergrub sie im Wald. Aus ihnen entwickelte sich der Ibogastrauch."

Für viele westafrikanische Stämme wurden die Pflanzen zu einer "Brücke zu den Ahnen". Im Fall der *Fang* spricht die Weisheit des pflanzenkundigen Pygmäen *Bitamu* aus dem Ibogastrauch. Die Einnahme von Iboga bewirkt eine Reise durch die Zeit. Die Pflanze wird daher in verschiedenen Kulturen dazu benutzt, mit den Ahnen in Kontakt zu treten. Der Bwitikult, eine Mischung aus altem Ahnenkult und etwas modernerem Schutzkult gegen Hexen, gemischt mit christlichem Gedankengut, erfreut sich auch im heutigen Gabun immer noch einer grossen Beliebtheit. Wird ein neues Mitglied in die Glaubensgemeinschaft aufgenommen, muss er als Teil des Initiationsritus eine grosse Menge (50 - 200 g) getrocknete Ibogawurzel zu sich nehmen. Eine Menge, die ihn allmählich in ein tiefes Koma versetzt, aus dem schon mancher nicht mehr erwacht ist. Während sein Körper im Koma liegt, reist seine Seele durch die "andere Welt", die Welt der Urahnen und Götter [15, 16].

Kleinere Dosen (6 - 10 g) lösen Visionen und psychedelische Halluzinationen aus, ein gehäufter Kaffeelöffel voll Wurzelpulver wirkt als Wachmacher. So kauen Jäger im Kongo die gelben Ibogawurzeln auf langen Jagdausflügen, um wach und bei Kräften zu bleiben. Es heisst, die Ibogawurzel verleihe die Kraft, auf der Jagd nach Löwen zwei Tage lang unbeweglich zu verharren [17].

Ausser zu rituellen Zwecken werden die *Iboga*-Alkaloide auch in der Schulmedizin verwendet.



Abb. 3: *Tabernanthe iboga*

1.4 Medizinische Anwendungen [7, 18-21]

Ibogawurzeln werden in Westafrika volksmedizinisch als Stimulans, Tonicum, Aphrodisiakum, bei Nervenschwäche, gegen Fieber und Bluthochdruck, gegen Zahn- und Kopfschmerzen, sowie gegen Verstopfung eingesetzt. Im Kongo dienen Ibogaauszüge auch zur Behandlung der tropischen Schlafkrankheit. In Sri Lanka werden die Blätter des Ibogastrauches gegen Schlangenbisse eingesetzt und in Java als Brechmittel.

Französische Kolonialisten priesen in Äquatorialafrika *Iboga*-Extrakte als Heilmittel gegen Syphilis an. In Südamerika werden die *Iboga*-alkaloidhaltigen Pflanzen als Contraceptivum, als Fungizide und als Desinfektionsmittel verwendet.

In der traditionellen Medizin werden dabei immer die ganzen Pflanzenteile oder deren Extrakte verwendet, also ein ganzer Cocktail an Alkaloiden und anderen pharmakologischen Wirkstoffen.

In der modernen Medizin versucht man die Wirkung der einzelnen Inhaltsstoffe zu ergründen und anzuwenden:

Ibogamin (2), wie die meisten anderen *Iboga*-Alkaloide, wirkt schwach cytotoxisch, antibakteriell, brachycardisch und blutdrucksenkend. Wie auch Tabernanthin (3), Ibogain (1) und Ibolutein (4) hemmt es die Cholinesterase [22].

Coronaridin (5) wirkt cytotoxisch, analgetisch und harntreibend, regt das Zentralnervensystem an und wirkt als schwaches Oestrogen.

Ibogain (1) zeigt die grösste pharmakologische Aktivität. Es wirkt anregend, kramplösend, hungerstillend, cytotoxisch und blutdrucksenkend. Zudem stimuliert Ibogain (1) das Zentralnervensystem. Die Stimulation ist nicht Amphetamin-ähnlich. Toxische Dosen produzieren Krämpfe, Lähmungen und führen schliesslich zum Tod durch Atemstillstand bei weiter schlagendem Herzen.

Der interessanteste Effekt von Ibogain (1) ist sicher seine Fähigkeit, Halluzinationen zu erzeugen. Seine halluzinogene Wirkung ist dabei sogar stärker als die von LSD (Lysergsäurediethylamid), besitzt aber dieselben

unangenehmen "Nebenwirkungen": es können sogenannte Horrortrips, mit extremen Angstgefühlen und Verfolgungswahn auftreten. Die halluzinogene Wirkung liegt wesentlich über der stimulierenden Dosis [23, 24]. Ibogain (1) war in Amerika als Medikament unter dem Namen Bogadin™ im Handel, Ibogainhydrochlorid unter dem Namen Endabuse™ [25]. Beide stehen heute auf der Liste verbotener Drogen. Auch in der Schweiz steht Ibogain (1) (nicht aber die anderen *Iboga*-Alkaloide) auf der Betäubungsmittelliste und auf der im Februar 1997 zuletzt publizierten Liste der verbotenen Stoffe.

Heute glaubt man, dass mit Ibogain (1) die Sucht nach Heroin und Kokain geheilt werden kann. Ibogain (1) soll die Entzugsserscheinungen, wie hohe motorische Aktivität und Krämpfe, dämpfen und gleichzeitig einen Trip bewirken, "der den Betroffenen tiefe Einsichten in die Ursachen ihrer Sucht ermöglicht" [26].

In Tierversuchen an Affen, Mäusen und Ratten wurde bewiesen, dass Ibogain (1) Opiatsucht und deren Entzugssymptome mindert, aber wie das geschieht, ist immer noch Gegenstand zahlreicher Forschungsarbeiten. Man weiss, dass Ibogain die Serotonin-Rezeptoren besetzt. Dies führt zum LSD-ähnlichen, halluzinogenen Rausch. Weiter wurde aber festgestellt, dass Ibogain (1) auch mit vielen anderen Rezeptoren Wechselwirkungen aufbaut. Dies soll der Grund für die Wirkung als Antisuchtmittel sein [27, 28]. Die Suchttherapie mit Ibogain (1) ist sogar als klinische *Lotsof Procedure*™ in den USA patentiert worden, ist aber noch nicht als medizinische Methode zugelassen [29, 30].

Von pharmakologischem Interesse ist auch das Noribogain (6), ein Abbauprodukt von Ibogain (1). Es wirkt pharmakologisch ähnlich wie Prozac™ (Fluctin) [31]. Prozac™ ist eines der am meisten verschriebenen Antidepressiva und auch als "Glückspille" bekannt.

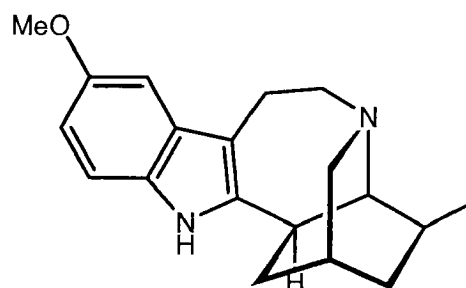


Abb. 4: *Noribogain* (6)

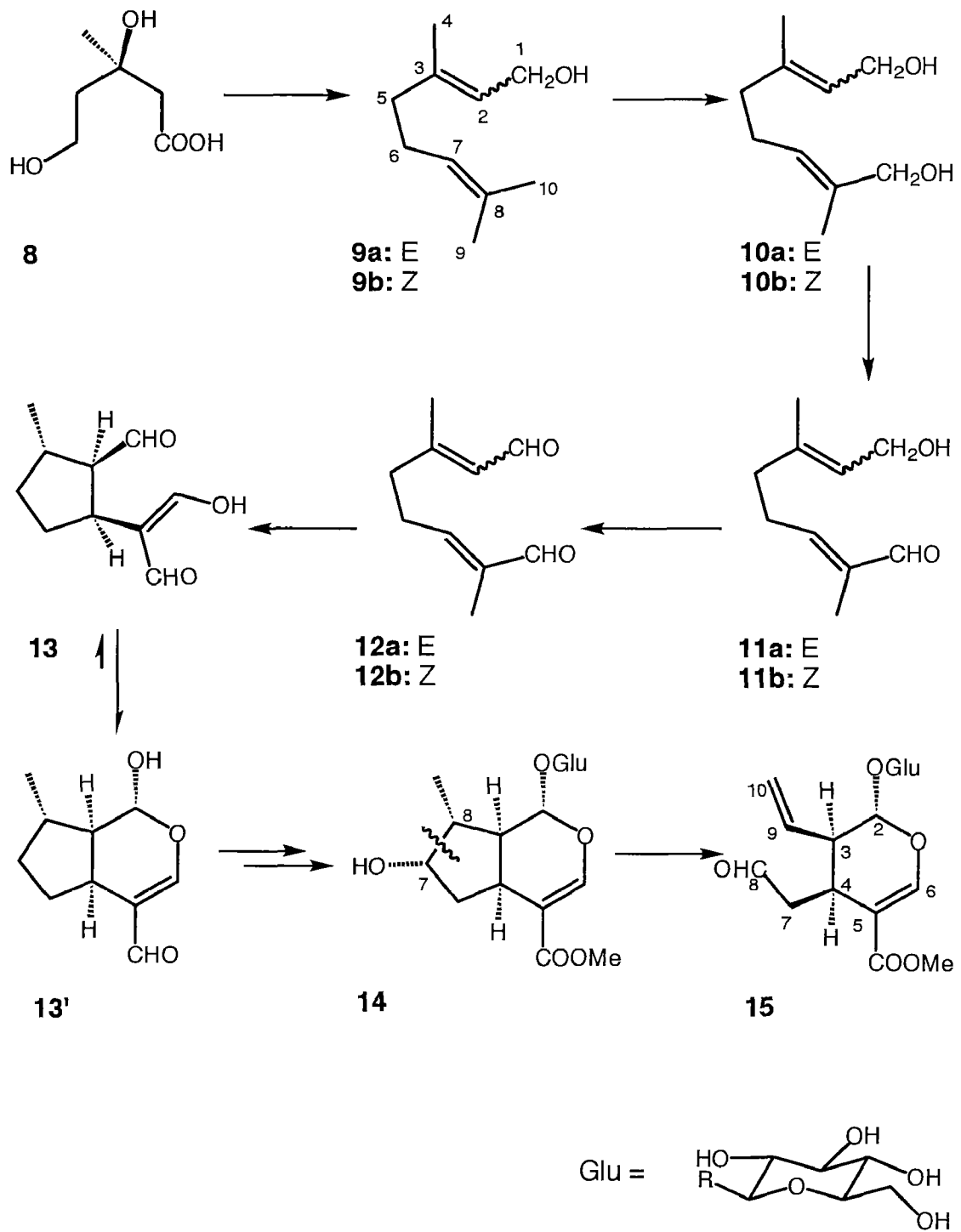
1.5 Biogenese [32-34]

Sekundärmetaboliten werden biogenetisch meistens aus einigen wenigen Grundbausteinen aufgebaut. Diese dienen dann als Edukte für eine ganze Reihe von Naturstoffen. Auch die *Iboga*-Alkaloide lassen sich in zwei Bausteine spalten: in Tryptamin (7) (Indol-Teil, siehe Schema 2) und eine C₁₀- (Coronaridin-artige) resp. C₉- (Ibogamin-artige) Einheit. Die Herkunft dieser Einheit war lange Zeit unklar. Als Vorläufer wurden Dihydroxyphenylalanin, Shikimisäure und Acetyl-CoA diskutiert. Anfangs der Sechziger Jahre schlugen *Wenkert* [35] und *Thomas* [36] ein cyclopentanoides Monoterpen als Vorstufe vor. *Battersby* [37] und *Arigoni* [38] konnten dann als Zwischenstufe der Indolalkaloid-Biosynthese das Iridoidglykosid Loganin (14), resp. Secologanin (15) nachweisen.

Loganin (14) und Secologanin (15) entstehen im pflanzlichen Organismus aus Geraniol (9a) bzw. Nerol (9b), die wiederum aus zwei Molekülen (3*R*)-Mevalonsäure (8) aufgebaut werden. Geraniol (9a) und Nerol (9b) werden enzymatisch zu 10-Hydroxygeraniol (10a), bzw. 10-Hydroxynерol (10b) oxidiert. Diese Zwischenprodukte werden in die Hydroxyaldehyde 11a/b, weiter in die Dialdehyde 12a/b und schlussendlich in die Aldehyde 13/13' umgewandelt (Schema 1). Die Richtigkeit dieser Biosynthesevorstellungen wurde von *Inouye* [39] mit Markierungsversuchen nachgewiesen.

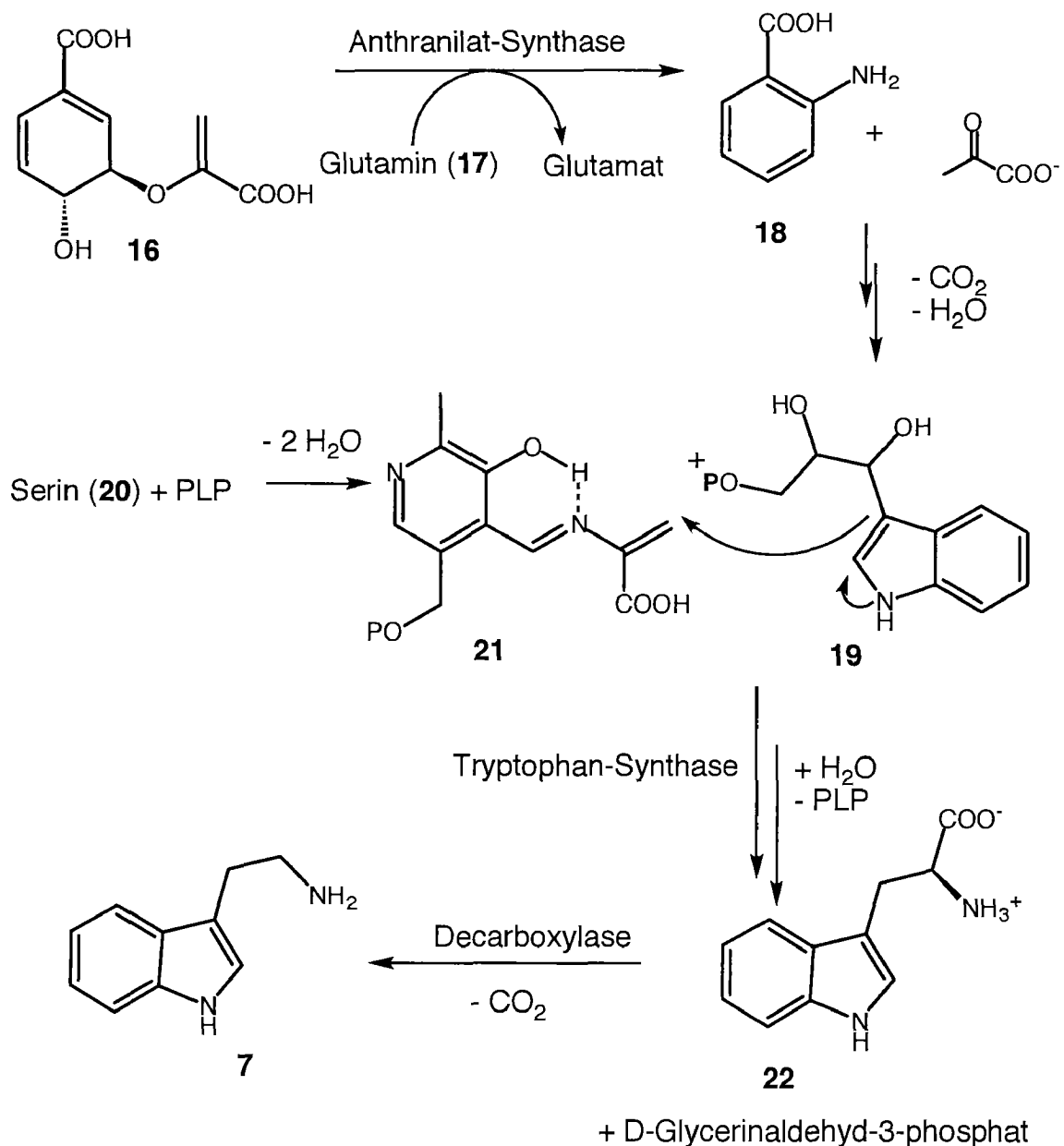
Der Bicyclus 13' kondensiert mit einer D-Glucoseeinheit und wird zum Loganin (14) oxidiert. Zuletzt wird die Bindung zwischen C(7) und C(8) gebrochen, was zum Secologanin (15) führt.

Battersby [40, 41] zeigte, dass *Catharanthus roseus* sowohl markiertes Geraniol, als auch sämtliche nachfolgenden Zwischenprodukte bis zum Secologanin einbaut.



Schema 1: *Biosynthese von Secologanin (14)*

Der zweite Baustein, Tryptamin (7), entsteht im Organismus aus Chorisminsäure (16) und Glutamin (17), welche mit Hilfe des Enzyms Anthranilat-Synthase zu Anthranilsäure (18) umgesetzt werden. Anthranilsäure (18) wird in der Folge enzymatisch zu Indol-3-glycerinphosphat (19) umgesetzt. Parallel dazu bildet sich aus Pyridoxalphosphat (PLP) und Serin (20) der *Michael*-Akzeptor 21, welcher nun vom Indolderivat 19 nucleophil angegriffen wird. Eine abschliessende Fragmentierung und Hydrolyse liefert Tryptophan (22). Nach dessen enzymatischer Decarboxylierung entsteht Tryptamin (7) (Schema 2) [42].



Schema 2: Biosynthese von Tryptamin

In der Biosynthese der monoterpenoiden Indol-Alkaloide kondensiert Secologanin (**9**) mit Tryptamin (**7**) zu Strictosidin (**23**). *Scott* [43] und *Stöckigt* [44] konnten zeigen, dass enzymatisch nur Strictosidin (**23**), nicht aber das epimere Vincosid (**24**) gebildet wird. Das dafür zuständige Enzym, die Strictosidin-Synthase, wurde von *Zenk* [45] aus *Catharanthus roseus* isoliert. Er zeigte auch, dass Tryptophan (**22**) von diesem Enzym nicht umgesetzt werden kann. Der zweite Baustein in der Biosynthese der *Iboga*-Alkaloide muss daher das Tryptamin (**7**) sein.

Strictosidin (**23**) ist der gemeinsame Vorläufer der meisten der Monoterpen-Indol-Alkaloide die sich grob in drei Klassen unterteilen lassen, basierend auf ihrem "Secologanin-Skelett". Beim Typ I handelt es sich um Alkaloide, deren Skelett unverändert von Secologanin übernommen wird. Zu ihnen gehören die *Coryanthe*-, *Yohimbin*- und *Strychnos*-Alkaloide. Beim Typ II wird die Bindung zwischen C(4) und C(5) gebrochen und eine neue zwischen C(3) und C(6,11) gebildet. Zu diesem Typ gehören die *Aspidosperma*- und *Hunteria*-Alkaloide. Beim Typ III wird dieselbe Bindung gebrochen, aber die neue Bindung entsteht zwischen C(7) und C(6,11). Zum Typ III gehören die *Iboga*-Alkaloide (Abb 5).

Strictosidin (**23**) wird in einer enzymatisch gesteuerten Reaktionsfolge über Geissoschizin (**25**) in Preakuammicin (**26**) und Stemmadenin (**27**) umgewandelt (Schema 3). Stemmadenin (**27**) isomerisiert zum Enamin **28**. Es folgt der Bindungsbruch zwischen C(4) und C(5) zum Zwischenprodukt **29**. Durch eine *Diels-Alder*-artige Reaktion wird die neue Bindung zwischen C(7) und C(6) gebildet, es entsteht Catharanthin (**30**), der einfachste Vertreter der *Iboga*-Alkaloide (Abb 7).

In Zellkulturen scheint zwar Geissoschizin (**25**) eine Sackgasse zu sein, d.h. es werden ausgehend von Geissoschizin (**25**) keine komplexeren Alkaloide gebildet. Pflanzen bauen aber sowohl markiertes Geissoschizin (**25**), wie auch Preakuammicin (**26**), Stemmadenin (**27**) und Tabersonin (**31**) in ihre Biosynthesen von komplexeren Alkaloiden des *Aspidosperma*- und *Iboga*-Typs ein [46, 47].

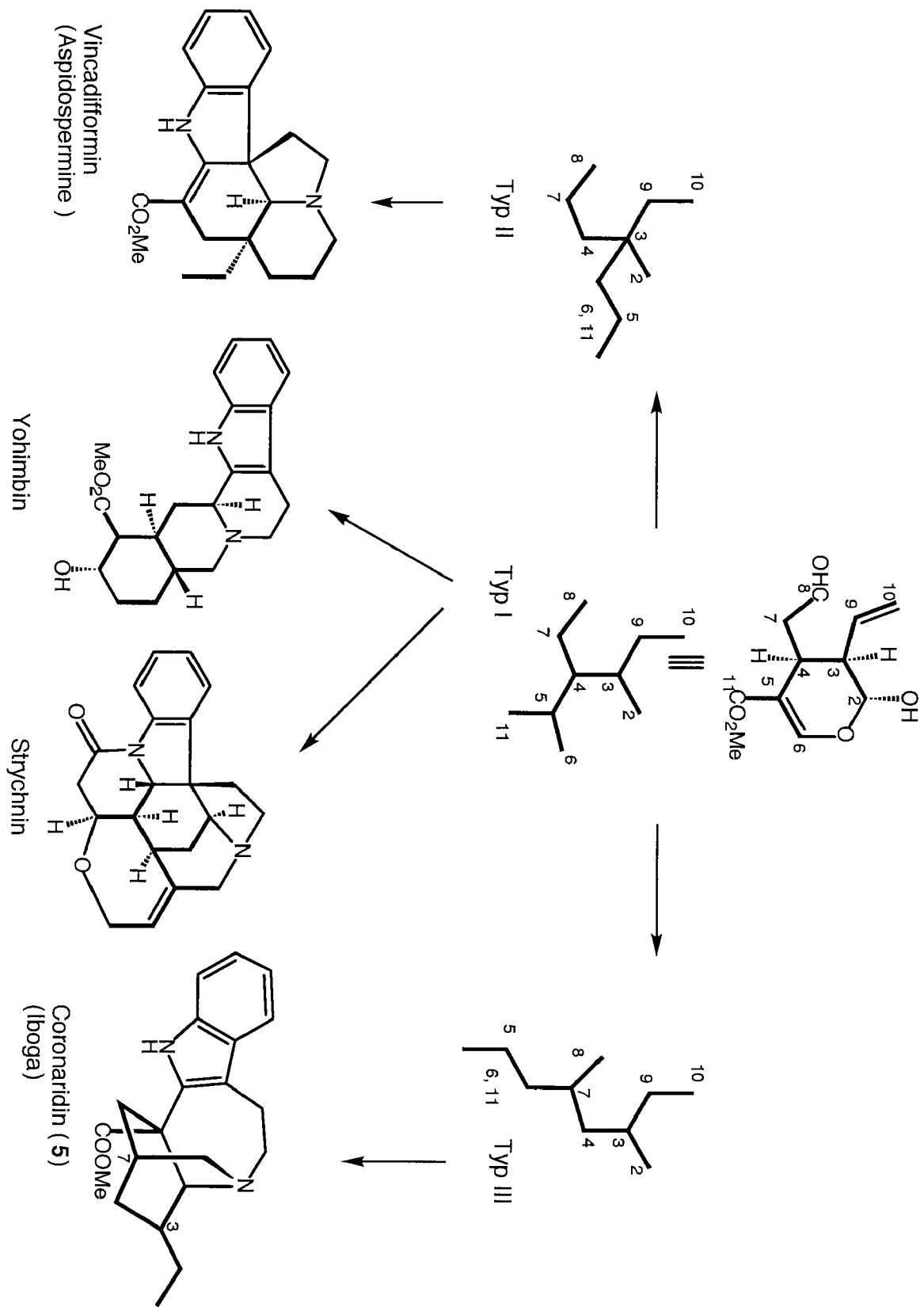
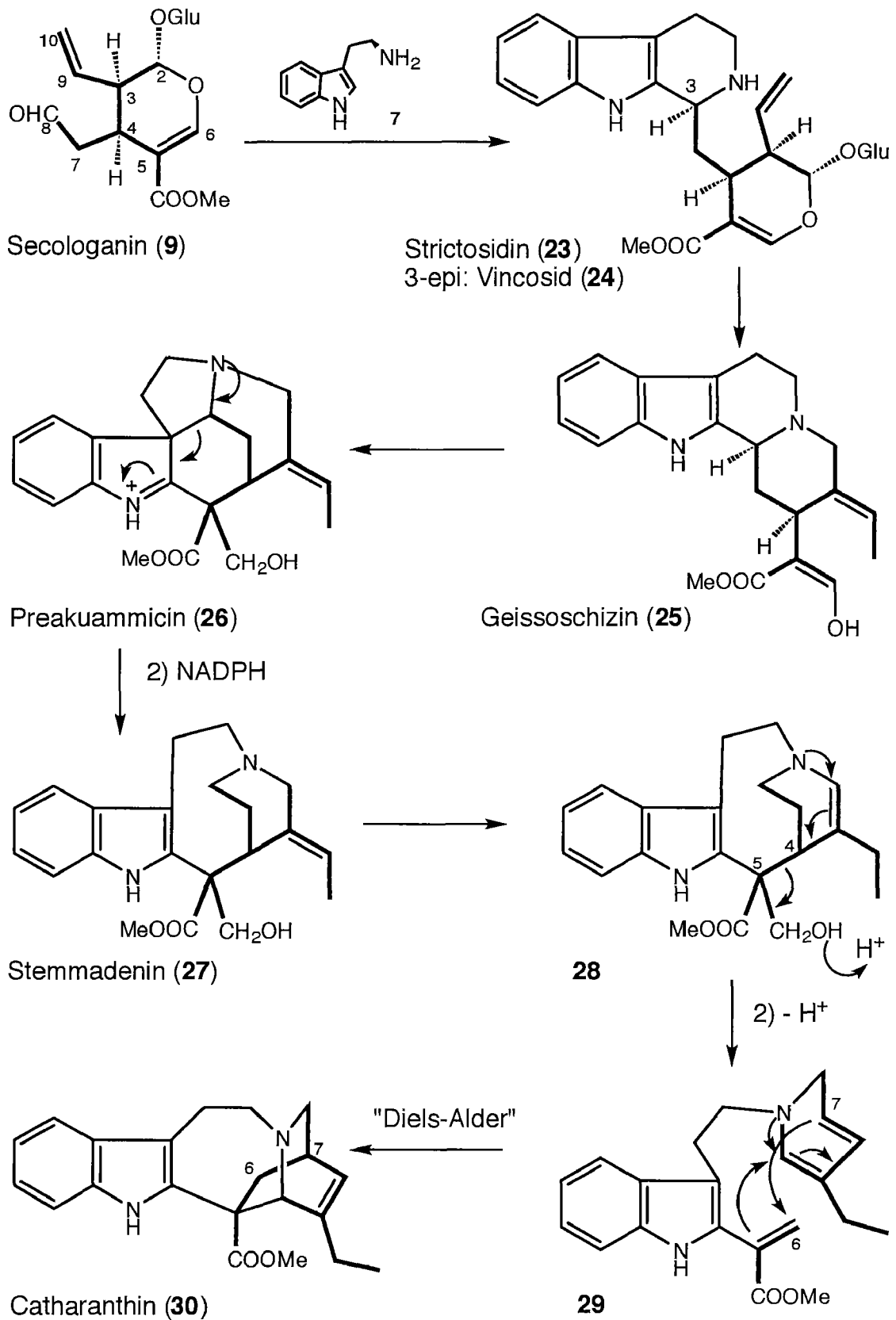
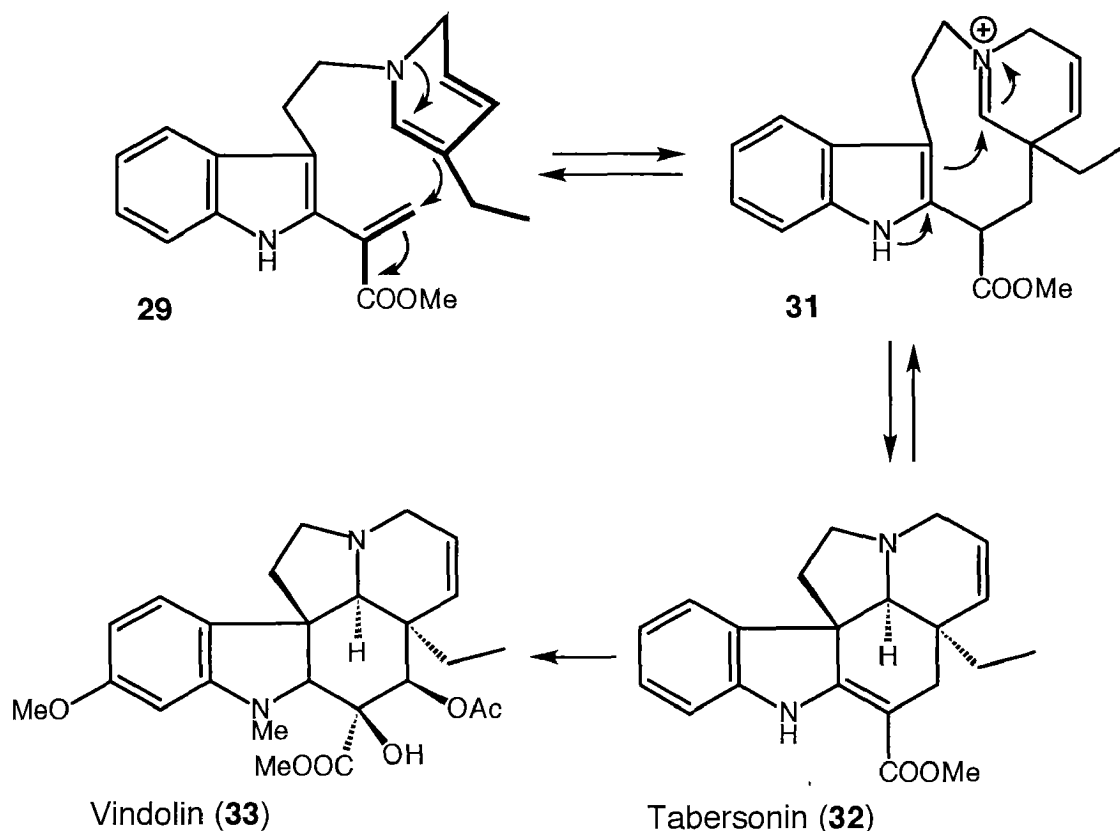


Abb.5: Drei Indol-Alkaloid-Grundtypen, ausgehend vom Secologanin-Gerüst



Schema 3: *Biosynthese der Iboga-Alkaloide*

Das Enamin **29** kann aber auch *Michael*-artig zum Zwischenprodukt **31** weiterreagieren, welches zum Tabersonin (**32**), einem *Aspidosperma*-Alkaloid führt. Diese Reaktion scheint reversibel zu sein, denn nur so ist zu erklären, dass markiertes Tabersonin (**32**) von *Catharanthus roseus* zu Catharanthin (**30**) umgesetzt werden kann (Schema 4) [48].



Schema 4: *Bildung von Tabersonin (31)*

Scott [48] verfolgte die sich bildenden Alkaloide in keimenden *Catharanthus roseus*-Samen und bestätigte damit die Hypothesen zum Biosyntheseweg der *Iboga*-Alkaloide: Die Samen enthalten am Anfang keine Alkaloide. Nach 1-2 Tagen tauchen die ersten Alkaloide des *Corynanthe*-Typs, wie Geissoschizin (**25**) und Preakuammicin (**26**) auf. Nach 3-4 Tagen folgen die etwas komplizierteren *Strychnos*-Alkaloide, beispielsweise Stemmadenin (**27**). Erst nach 5-6 Tagen entstehen die ersten *Aspidosperma*- und *Iboga*-Alkaloide, wie Tabersonin (**31**) und Vindolin (**33**), resp. Catharanthin (**30**) und Coronaridin (**5**). Nach 10-12 Tagen sind alle Alkaloide vorhanden, die auch in der reifen Pflanze zu finden sind.

Eine Besonderheit der *Iboga*-Alkaloide ist es, dass sie in der Natur in beiden enantiomeren Versionen vorkommen, zum Teil sogar in ein und derselben Pflanze. Ja, es kommen sogar Racemate vor [18]. Diese aussergewöhnliche Tatsache lässt sich auf die spezielle Biosynthese der *Iboga*-Alkaloide zurückführen, genauer auf das achirale Zwischenprodukt **29**. Aus ihm entstehen zu diesem späten Zeitpunkt der Biosynthese beide Enantiomere (Abb. 6). Sie lassen sich über die absolute Konfiguration am C(14) definieren. Die Hauptform von Catharanthin ist das (14*S*)-Catharanthin (**30**), während Coronaridin vornehmlich als (14*R*)-Coronaridin (**5**) vorliegt [18].

Blahá [49, 50] und *Kutney* [51] haben zwischen 1972 und 1974 gezeigt, dass sich die absolute Konfiguration der einzelnen Alkaloide durch chiroptische Messungen (Circular Dichroism, CD und Optische Rotations Dispersion, ORD) ermitteln lässt. So zeigen natürliches Catharanthin (**30**) und Coronaridin (**5**) ähnliche Cotton-Effekte, aber mit entgegengesetztem Vorzeichen. Wie sich später herausstellte, besitzen die beiden Alkaloide auch entgegengesetzte Drehwerte bei üblicher Wellenlänge (Na-Linie, 589 nm). Da man aber bis zu diesem Zeitpunkt davon ausging, dass die *Iboga*-Alkaloide nur in einer enantiomeren Form vorkommen, hatte sich bis dahin niemand die Mühe gemacht, einen Drehwert zu messen und dieser deutliche Hinweis auf eine Besonderheit der *Iboga*-Alkaloide wurde nicht bemerkt. Eine Drehwertmessung bei einer einzelnen Wellenlänge alleine genügt jedoch nicht, auch wenn sie grösstenteils übereinstimmend ist. Durch die verschiedenartige Funktionalität einzelner *Iboga*-Alkaloide könnte der eine oder andere Drehwerte schon mal aus der Reihe tanzen. Eine Kombination von Drehwert, CD und ORD sollte aber die gesuchte absolute Konfiguration aufzeigen.

Catharanthin (**30**) ist nicht nur das einfachste *Iboga*-Alkaloid, es ist auch der einzige Vertreter, der die Doppelbindung zwischen C(15) und C(20) beibehält (Nummerierung siehe Abb. 2). Alle anderen Vertreter gehen vom Coronaridin-Gerüst aus. Viele der *Iboga*-Alkaloide verlieren die Methoxycarbonylgruppe am C(16), der einfachste Vertreter dieser Art ist Ibogamin (**2**).

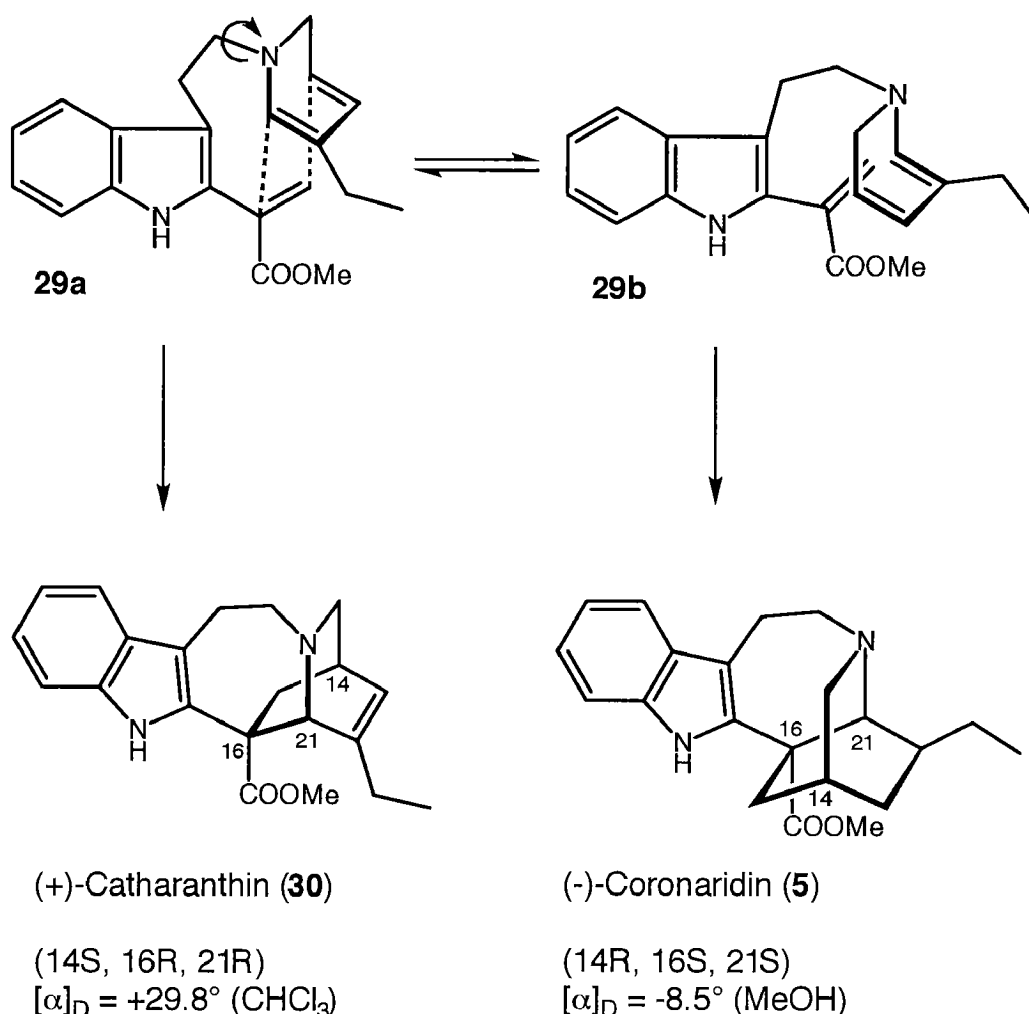


Abb.6: Hypothese zur Biogenetischen Bildung der zwei antipoden Reihen von *Iboga*-Alkaloiden

Weitere Derivate entstehen durch Oxidationen an C(10) und/oder C(11) des Indolringes einerseits, durch Oxidation an den Zentren C(19), C(3), C(5) oder C(6) andererseits. Schlussendlich können die *Iboga*-Alkaloide auch am C(7) zu den Hydroxyindoleninen oxidiert, und anschliessend zu den entsprechenden Pseudoindoxylen umgelagert werden. Allerdings ist man sich immer noch nicht sicher, ob diese Hydroxyindolenine, resp. Pseudoindoxyle in der Pflanze tatsächlich gebildet werden oder ob es sich bei den gefundenen Vertretern um Artefakte handelt. Diese Substanzen werden nämlich durch Oxidation der Indolvorläufer an der Luft sehr leicht gebildet. Die Oxidation ergibt wahrscheinlich bei den Vertretern des *Coronaridin*-Types die 7*R*-Hydroxyindolenine, bei denen des *Ibogamin*-Types die 7*S*-Hydroxyindolenine [52].

Interessanterweise wurden bis heute mit Ausnahme von Tabernoxidin (**34**) bei den *Iboga*-Alkaloiden keine Umlagerungsprodukte von einem Hydroxyindolenin zum entsprechenden Oxindol beobachtet.

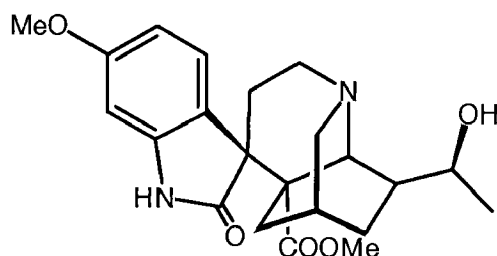
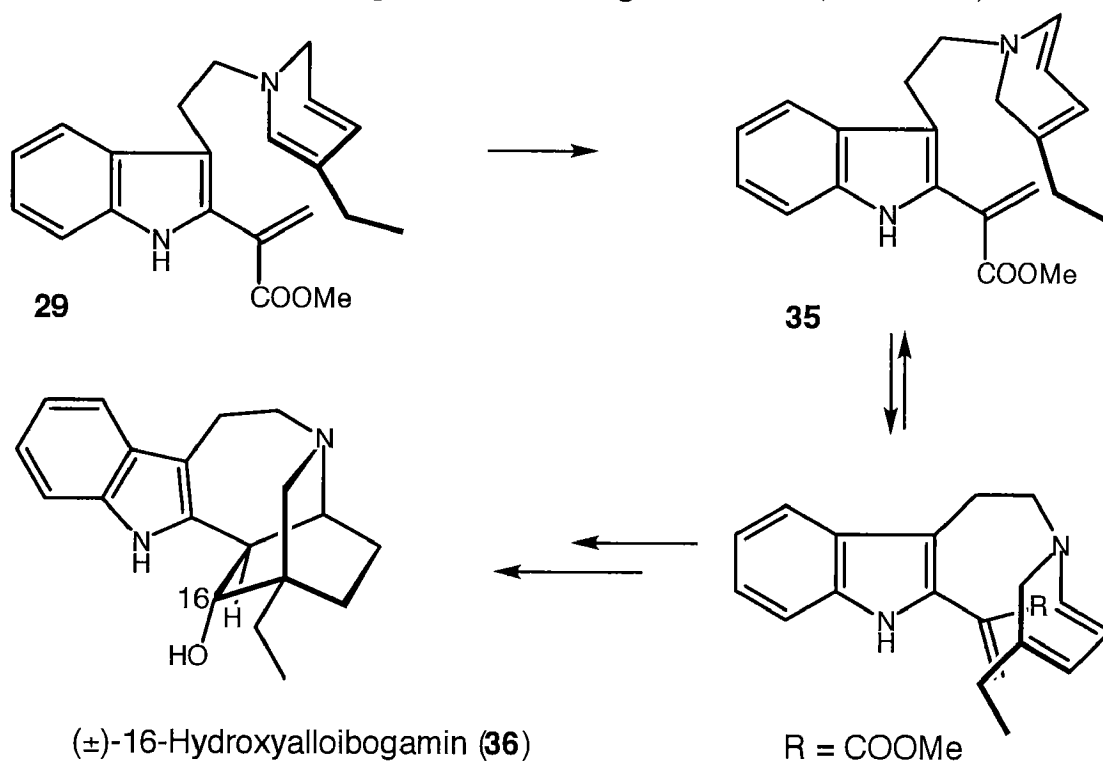


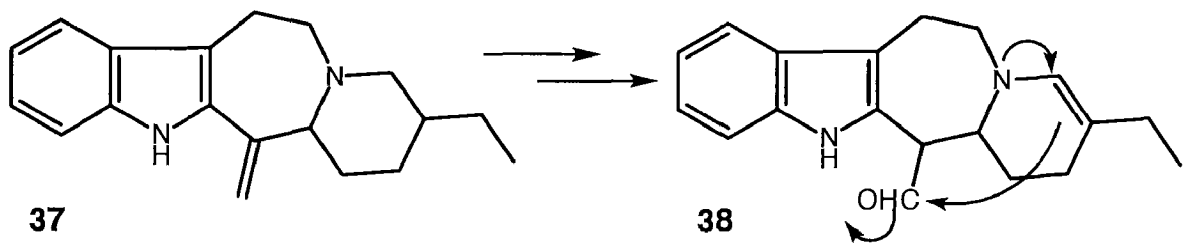
Abb.6 *Tabernoxidin (34)*

Eine Ausnahme bildet auch das (\pm)-16-Hydroxy-*allo*-ibogamin (**36**). Es ist das bisher einzige bekannte natürliche *allo*-*Iboga*-Alkaloid und es kommt als Racemat vor. Möglicherweise isomerisiert die achirale Zwischenstufe **29** zu **35**, was in der Folge zum *allo*-Ibogamin führt (Schema 5).



Schema 5: Mögliche Biosynthese von (\pm)-16-Hydroxy-*allo*-ibogamin (**36**)

Eine andere Hypothese stellte *Massiot* auf, der das *allo*-Hydroxyibogamin (**36**) isolierte [53]. Da er in der Pflanze auch Ngouniensin (**37**) fand, nahm er an, dass *allo*-Hydroxyibogamin (**36**) aus diesem gebildet wird. Dabei soll Ngouniensin (**37**) zum Aldehyd **38** oxidiert werden und der Ringschluss über das Enamin, mit nachfolgender Reduktion erfolgen (Schema 6).



Schema 6: *Alternative Biosynthese von (\pm)-16-Hydroxy-*allo*-ibogamin (36)*

1.6 Zusammenstellung aller bis heute bekannten *Iboga*-Alkaloide [18, 54]

Ein Grossteil der *Iboga*-Alkaloide liegt in der (-)-Form vor. Der bekannteste Vertreter der (+)-Serie ist Catharanthin (**30**). Wie schon erwähnt, können aber auch beide Enantiomere auftreten, z.B. (-)-Heyneanin (**39**) und (+)-Heyneanin (**39**) oder aber das Racemat, z.B. (\pm)-Ibogamin (**2**) [55]. Es folgt eine Auflistung aller bis dato bekannten, natürlich vorkommenden Alkaloide des *Iboga*-Typs (Abb. 7-12).

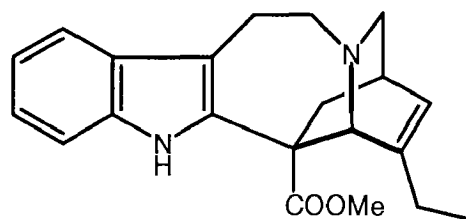
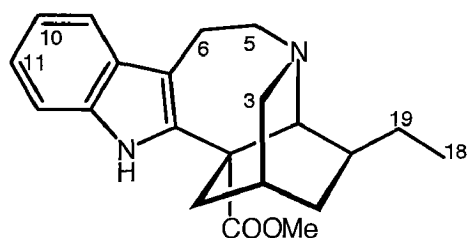
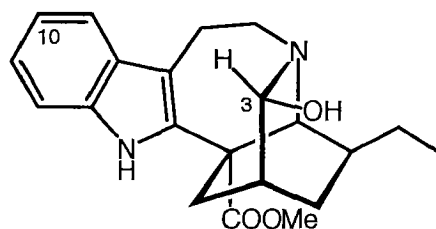


Abb. 7: (+)-*Catharanthin* (**30**)



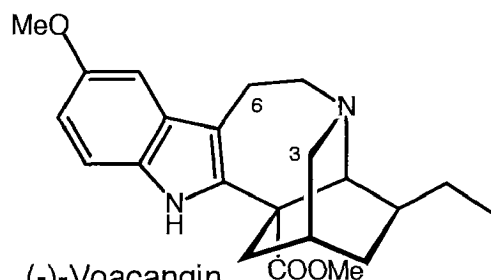
5 (-)-Coronaridin

- 40 (-)-10-Hydroxycoronaridin
 41 (-)-11-Hydroxycoronaridin
 42 (-)-3- β -Hydroxyethylcoronaridin
 43 (-)-3R-Methoxycoronaridin
 44 (-)-3,19-Oxidocoronaridin
 45 (-)-5-Oxocoronaridin
 46 (-)-6-Oxocoronaridin
 47 (-)-5-Hydroxy-6-oxocoronaridin
 48 (-)-3-(2-Oxopropyl)-coronaridin
 49 (-)-(19R)-18,19-Dihydroxycoronaridin
 50 (-)-5,6-Dehydrocoronaridin



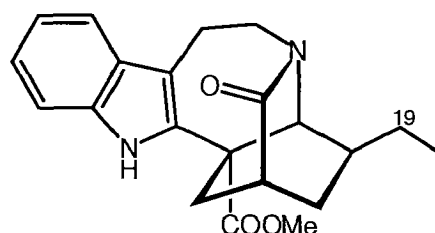
51 (-)-Eglandin

- 52 (-)-10-Methoxyeglandin
 53 (-)-10-Methoxyeglandin N-oxid
 54 (-)-Ethoxyeglandin
 ((-)-3-Ethoxycoronaridin)

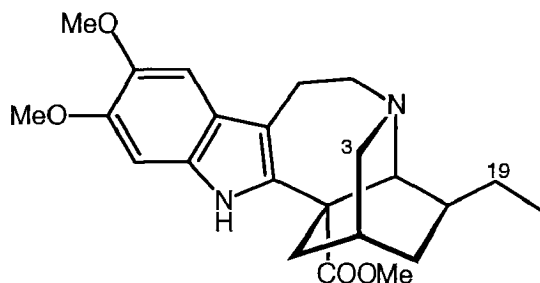


55 (-)-Voacangin

- 56 (-)-Voacangin-3-carbonitril
 57 (-)-3,6-Oxidovoacangin
 58 (-)-(3R)-Methoxyvoacangin

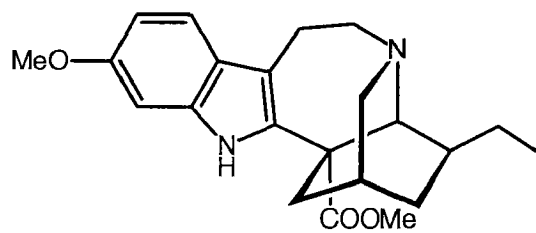
59 (-)-Eglandulosin
(3-Oxocoronaridin)

- 60 (-)-19-Hydroxy-3-oxocoronaridin



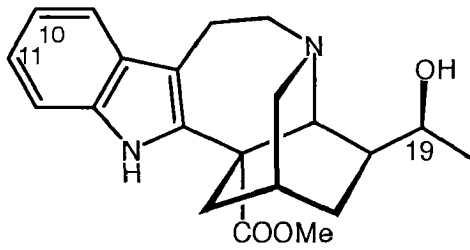
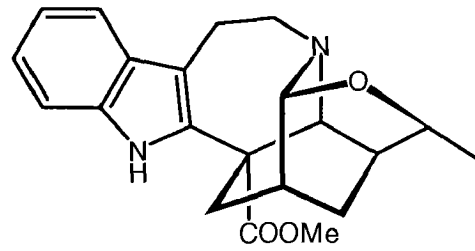
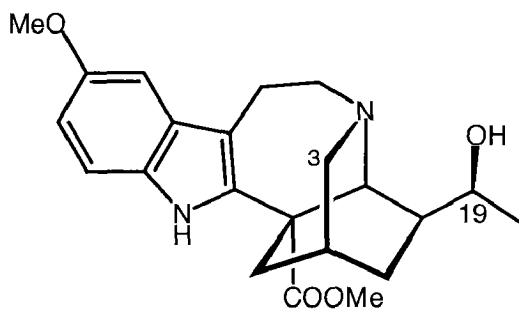
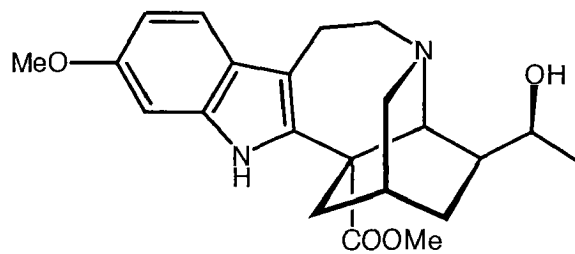
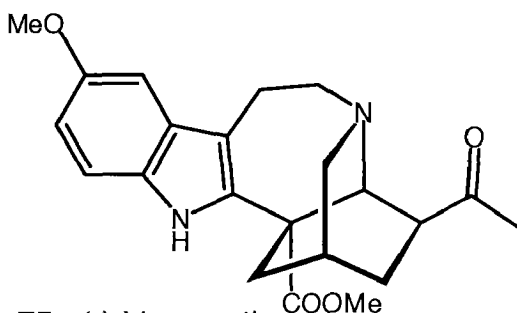
61 (-)-Conopharyngin

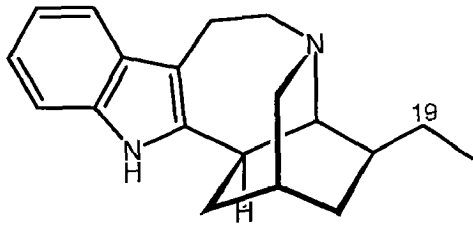
- 62 (-)-3-Hydroxyconopharyngin
 63 (-)-3-Oxoconopharyngin
 64 (-)-19-Hydroxyconopharyngin



65 Isovoacangin

Abb. 8: *Iboga-Alkaloide vom Coronaridin - Typ*

**39** (-)-Heyneanin**70** (-)-Heyneatin**39** (+)-Heyneanin**66** (-)-10-Hydroxyheyneanin**67** (-)-11-Hydroxyheyneanin**68** (-)-(19R)-Epiheyneanin**69** (-)-3-Oxo-19-epiheyneanin**39** (\pm)-19-Heyneanin**71** (-)-Voacristin**72** (-)-3-Oxovoacristin**73** (-)-(19R)-Epivoacristin**74** (-)-Isovoacristin**75** (-)-VoacryptinAbb. 9: *Iboga-Alkaloide vom 19-Hydroxy-Coronaridin - Typ*

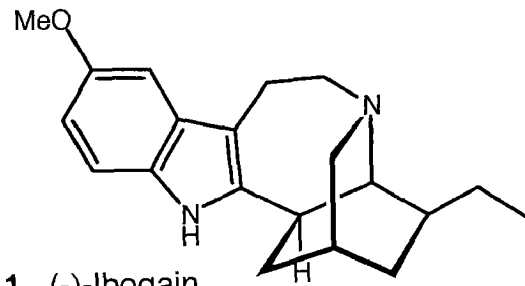


2 (-)-Ibogamin

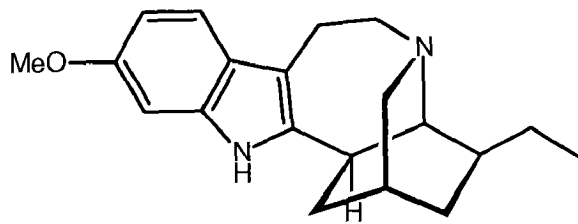
2 (\pm)-Ibogamin

76 (-)-20-Epiibogamin

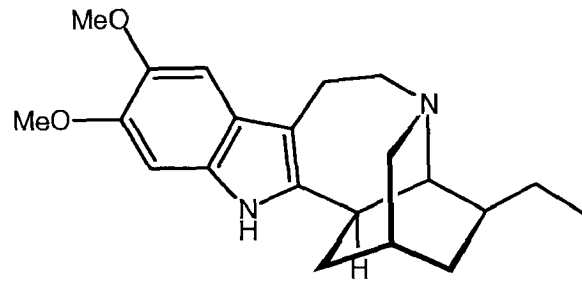
77 (-)-19R-Hydroxyibogamin



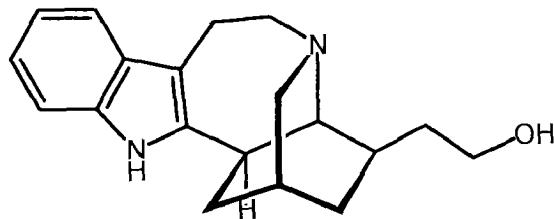
1 (-)-Ibogain



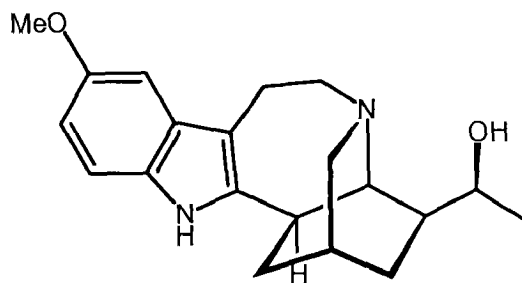
3 (-)-Tabernanthin



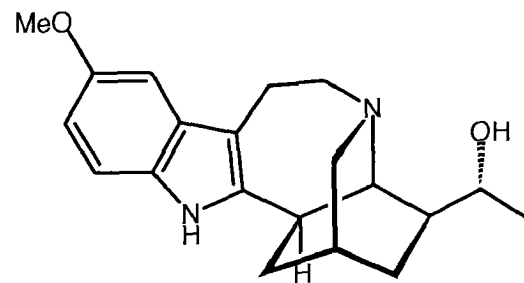
78 (-)-Ibogalin



79 (-)-Albifloranin



80 (-)-Iboxygain



81 (-)-19-Epi-iboxygain

Abb. 10: *Iboga-Alkaloide vom Ibogamin - Typ*

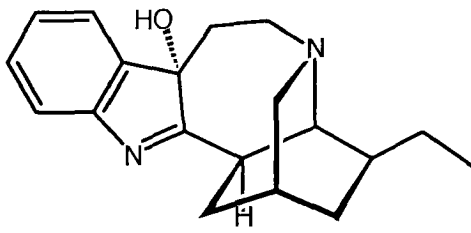
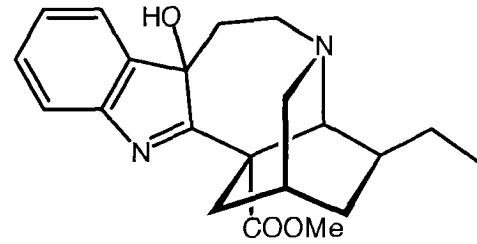
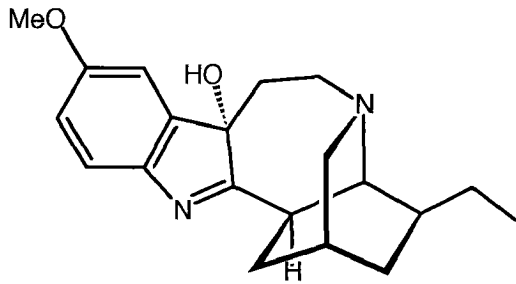
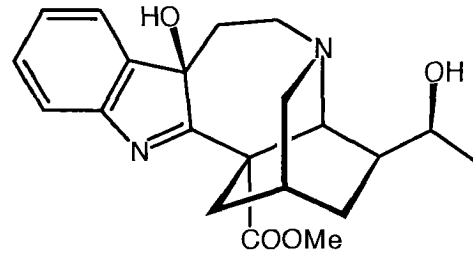
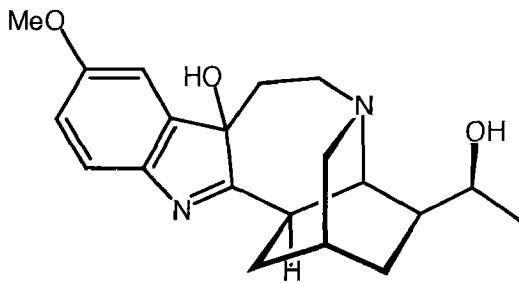
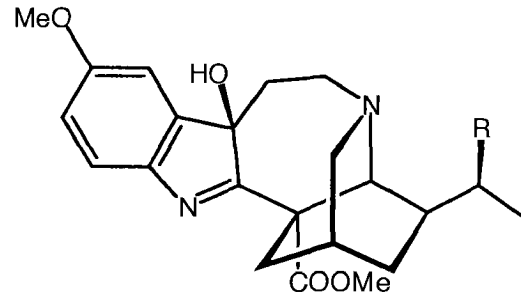
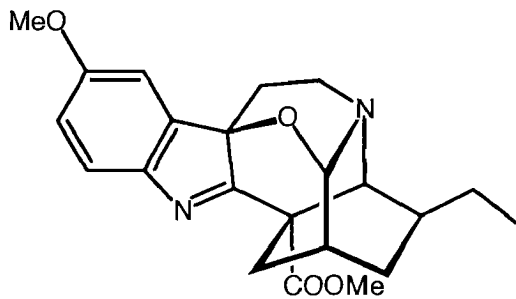
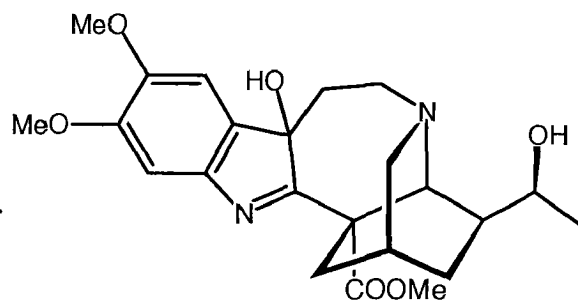
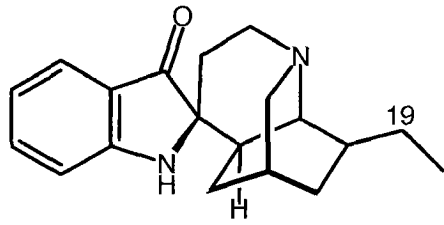
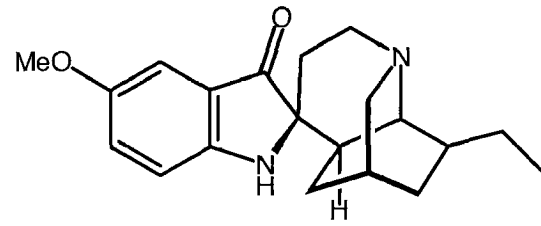
**82** (-)-Ibogaminhydroxyindolenin**83** (-)-Coronaridinhydroxyindolenin**84** (-)-Ibogainhydroxyindolenin**85** Heyneaninhydroxyindolenin**86** Iboxygainhydroxyindolenin**87** R = H (-)-Voacanginhydroxyindolenin**88** R = OH (-)-Voacristinhydroxyindolenin**89** (-)-Obovamin**90** (-)-Conopharynginhydroxyindolenin

Abb. 11: Hydroxyindoleninderivate der Iboga-Alkaloide

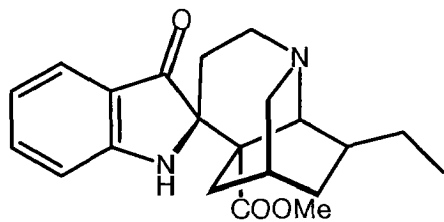


91 (-)-Ibogaminpseudoindoxyl
(Desmethoxyibolutein)

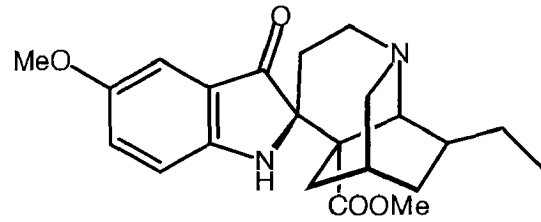
92 19R-Hydroxyibogaminpseudoindoxyl



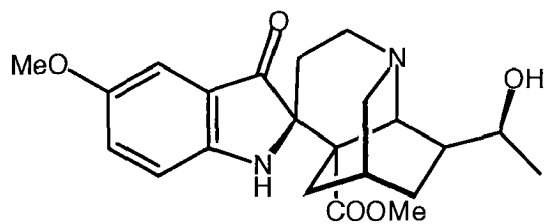
4 (-)-Ibolutein
(Ibogainpseudoindoxyl)



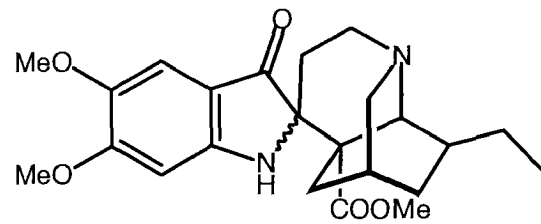
93 (-)-Coronaridinpseudoindoxyl



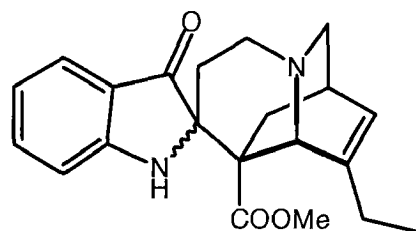
94 (-)-Voalutein
(Voacanginpseudoindoxyl)



95 (-)-Voacristinpseudoindoxyl



96 (-)-Conopharynginpseudoindoxyl



97 (+)-Rosamin

Abb. 12: Pseudoindoxyl-derivate der Iboga-Alkaloide

1.7 Bisherige synthetische Arbeiten

Seit Mitte der sechziger Jahre wurden einige Totalsynthesen von *Iboga*-Alkaloiden publiziert, u.a. auch über einen biomimetischen Zugang. Auffallend ist aber, dass nur jeweils die einfachsten, nicht-oxidierten Species synthetisiert wurden. Die Totalsynthesen beschränken sich auf Ibogamin (**2**), 20-Epiibogamin (**76**), Ibogain (**1**), Epiibogain (**98**), Catharanthin (**30**), Allo-catharanthin (**99**) und Coronaridin (**5**). Mit zwei Ausnahmen wurde dabei immer das Racemat erhalten, Epiibogain (**98**) und Allo-catharanthin (**99**) kommen in der Natur überhaupt nicht vor.

Eine Übersicht über die bisherigen Arbeiten zeigt Tabelle 1. Auf die Auflistung der zahlreichen Synthesen von in der Natur nicht vorkommenden Derivaten, wie Desethylibogamin, Desethylcatharanthin u.ä. wurde dabei verzichtet.

Tabelle 1: *Bisherige Synthesen von Iboga-Alkaloiden*

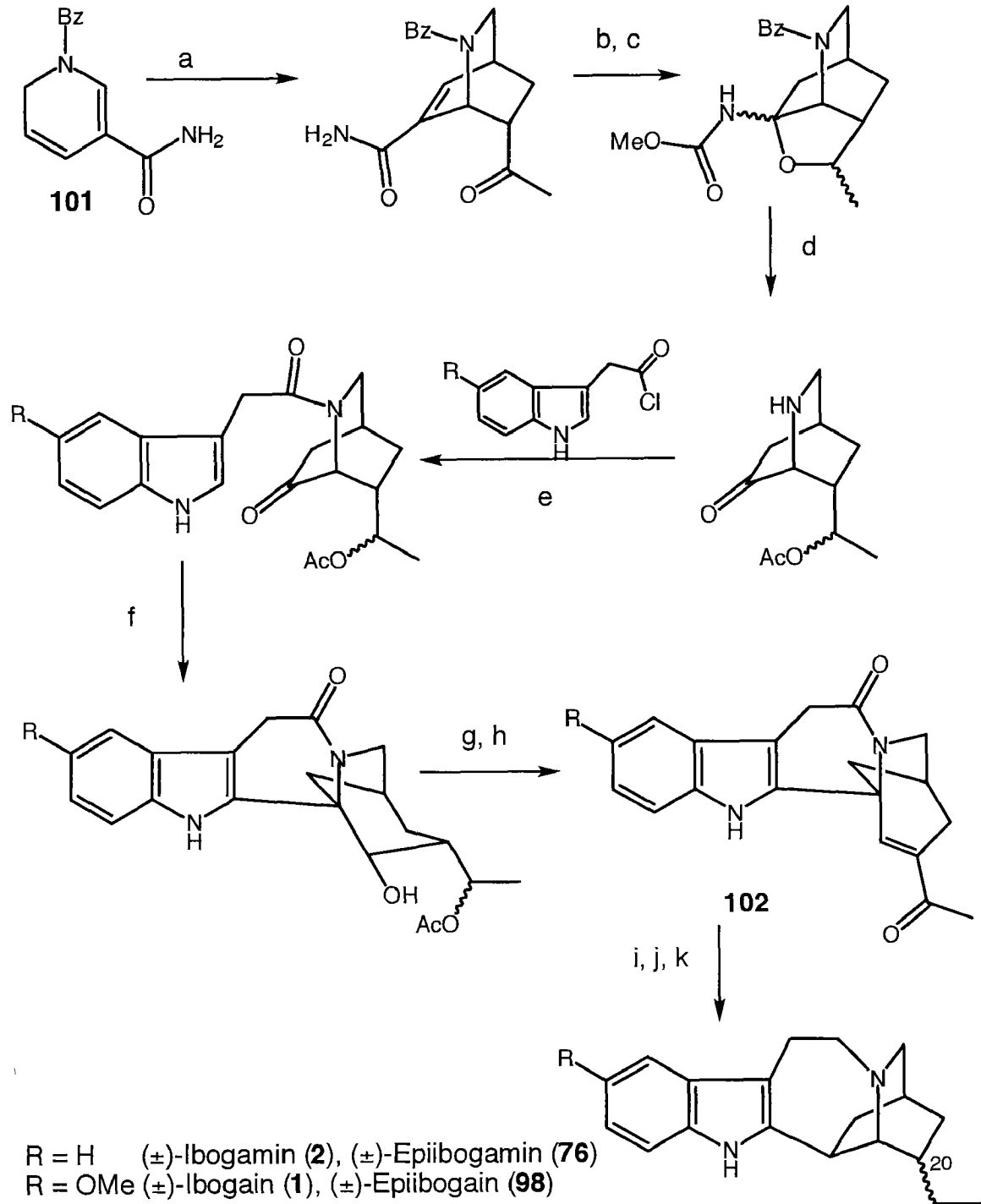
Jahr	Alkaloid	Autoren	Literatur
1965	(±)-Ibogamin (2) (±)-20-Epiibogamin (76)	Büchi et al.	[56]
1966	(±)-Ibogain (1) (±)-20-Epiibogain (98)	Büchi et al.	[57]
1967	(±)-Ibogamin (2)	Sallay et al.	[58]
1968	(±)-Ibogamin (2) (±)-20-Epiibogamin (76) (±)-Coronaridin (5)	Nagata et al. Hirai et al. Nagata et al. Ban et al. Hirai et al.	[59, 60] [61] [59] [62] [61]
1969	(±)-Ibogamin (2) (±)-20-Epiibogamin (76)	Ikezaki et al. Rosenmund et al.	[63] [64, 65]
1970	(±)-Ibogamin (2) (±)-Coronaridin (5) (±)-Catharanthin (30)	Kutney et al. Büchi et al.	[66-68] [69]
1975	(±)-Ibogamin (2) (±)-Ibogain (1) (±)-20-Epiibogamin (76)	Rosenmund et al.	[65]
1978	(±)-Ibogamin (2) (+)-Ibogamin (2) (-)-Ibogamin (2)	Trost et al.	[70]
1979	(±)-Catharanthin (30)	Trost et al.	[71]
1985	(±)-Ibogamin (2) (±)-Catharanthin (30)	Huffmann et al. Kuehne et al. Imanishi et al. Raucher et al.	[72] [73] [74, 75] [76, 77]
1986	(±)-Catharanthin (30)	Kuehne et al.	[78]
1990	(+)-Catharanthin (30) (±)-Allo-catharanthin (99)	Szàntay et al.	[79, 80]
1991	(±)-Ibogamin (2)	Herdeis et al.	[81]
1992	(±)-Ibogamin (2) (±)-Coronaridin (5)	Kuehne et al.	[82]
1996	(±)-Ibogamin (2) (±)-20-Epiibogamin (76)	Grieco et al.	[83]

Die erste Totalsynthese eines *Iboga*-Alkaloides gelang *Büchi* schon 1965 [56]. Er erhielt am Schluss seiner 13-stufigen Synthese ausgehend von Nicotinamid (**100**) (\pm)-Ibogamin (**2**) und (\pm)-20-Epiibogamin (**76**) als Epimerengemisch, welches sich chromatographisch trennen liess. Schlüsselschritte waren die *Diels-Alder* Reaktion des Dihydropyridins **101** mit Methylvinylketon und die Umlagerung von **102** zum Isochinclidin-Skelett. Auf dem gleichen Weg synthetisierte *Büchi* [57] auch (\pm)-Ibogain (**1**) und (\pm)-20-Epiibogain (**98**), ein paar Jahre später auch (\pm)-Catharanthin (**30**) [69]. Ein Vorteil dieser Synthese sind die einfachen Ausgangsmaterialien (Schema 7).

Sallay [58] stellte in seiner Synthese zuerst den 7-Ring durch eine Beckmann-Umlagerung her. Erst dann wird das Isochinclidin-Skelett aufgebaut. Zuletzt entsteht der Indolring durch eine *Fischer-Indol*-Synthese. Diese Synthese ist um einige Schritte länger als diejenige von *Büchi*. Zudem ergibt die *Fischer-Indol*-Synthesen vielfach keine hohen Ausbeuten (keine näheren Angaben in der Publikation). Auch hier fällt Ibogamin (**2**) racemisch an (Schema 8).

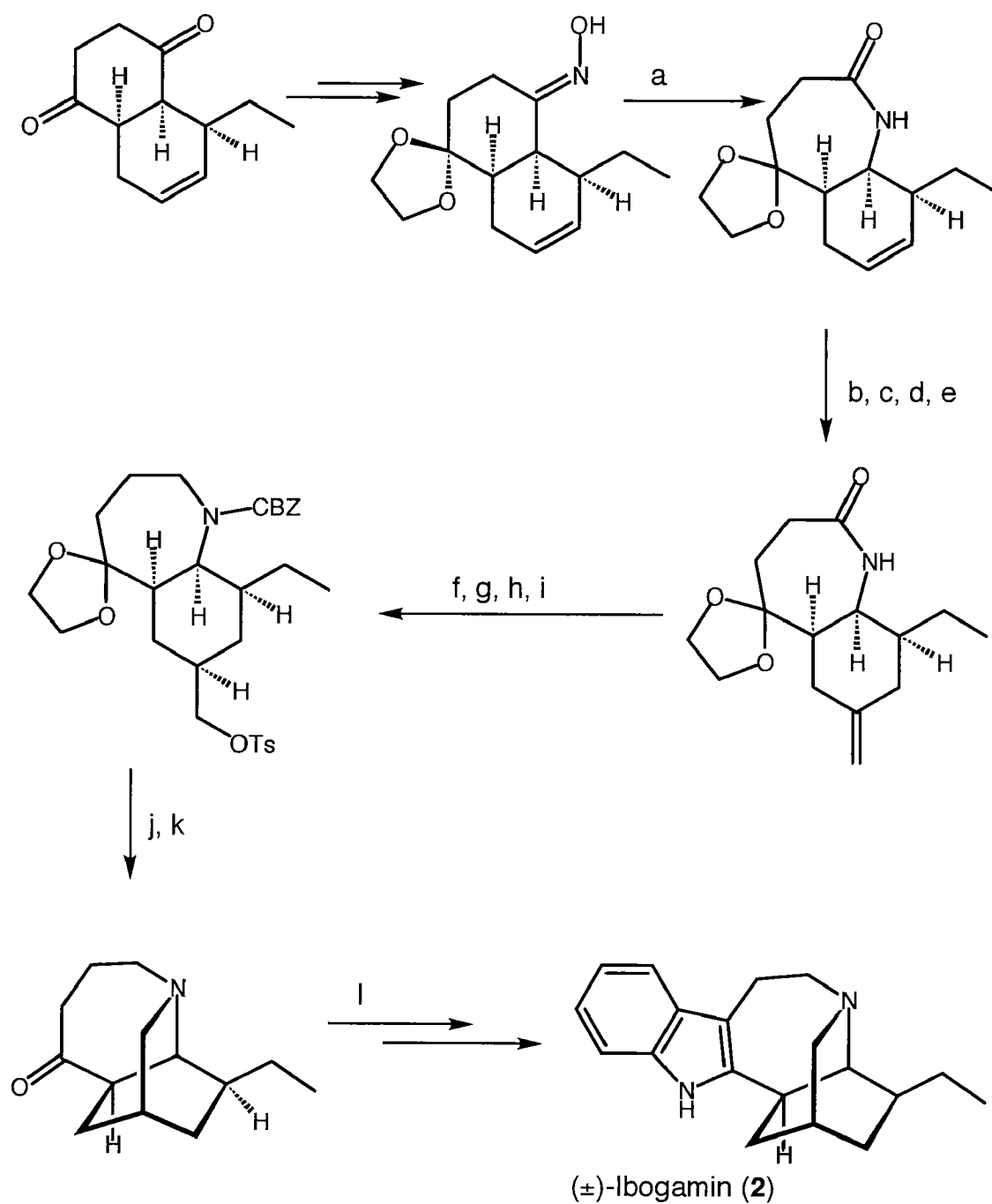
1968 stellten die Gruppen von *Ban und Ikezaki* [62, 63] sowie *Nagata und Hirai* [59-61] ihre *Iboga*-Synthesen fertig. *Ban's* Synthese ergab ausgehend von einem Cyano-Dihydropyridinderivat (\pm)-Ibogamin (**2**) und (\pm)-20-Epi-ibogamin (**76**). Schon in den ersten drei Schritten fallen unbrauchbare Zwischenprodukte an, ebenso bei der *Ziegler*-Kondensation zum Zwischenprodukt **103**. Diese müssen chromatographisch abgetrennt werden. Auch die stereoisomeren Desindolprodukte **104** mussten getrennt werden. Den Schluss bildet wieder eine *Fischer-Indol*-Synthese. *Ban* verwendete einigermaßen einfache und preiswerte Reagentien, seine Ausbeuten sind aber nicht sehr hoch (Schema 9).

Nagata und Hirai's Schlüsselschritt war die Oxidation eines δ,ϵ -ungesättigten primären Amins mit anschliessendem Ringschluss zu Aziridin **105**. Dazu kann Bleitetraacetat oder *N*-Chlorsuccinimid benutzt werden. Durch die Acylierung des Aziridins **105** wird die Dreiringbindung geöffnet und das benötigte Isochinclidin-Gerüst entsteht. Den beiden Japanern gelang es als ersten, die Methoxycarbonylgruppe am C(16) *via* Cyanid einzuführen. Nachfolgende basische Verkohlung ergab racemisches Coronaridin (**5**) (Schema 10).



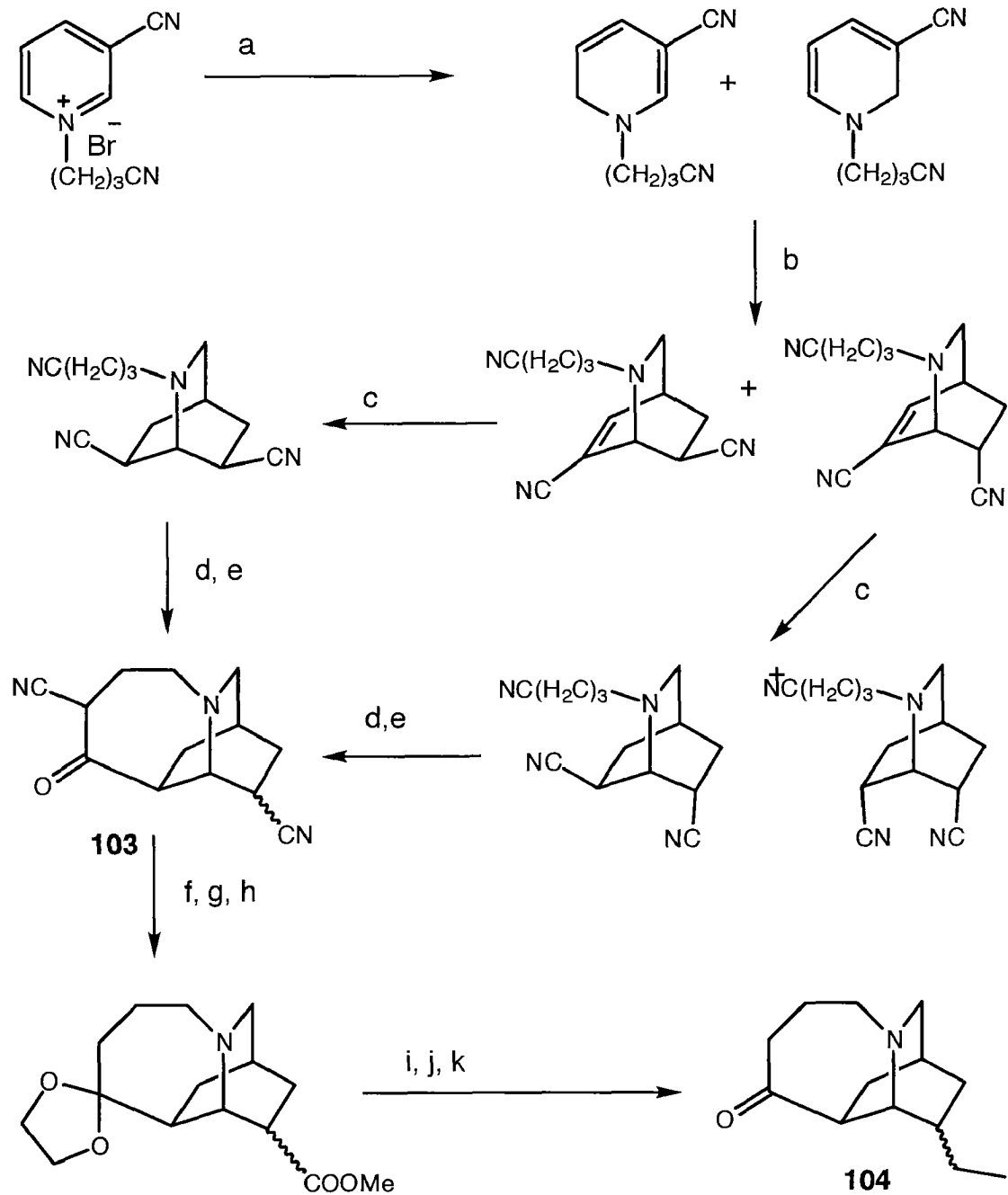
a) Methylvinylketon, $CHCl_3$, RF b) $NaBH_4$, MeOH c) $NaOCl$, KOH , MeOH d) H_2SO_4 , Ac_2O ; H_2 , Pd
 e) TEA, CH_2Cl_2 f) $TsOH$, $HOAc$, RF g) $LiAlH_4$, THF h) DCC, DMSO
 i) $NaOCH_3$, MeOH j) $Zn/HOAc$ k) NH_2NH_2 , KOH

Schema 7: Synthese von (\pm)-Ibogamin (**2**) und (\pm)-20-Epi-ibogamin (**76**) nach Büchi [56, 57]

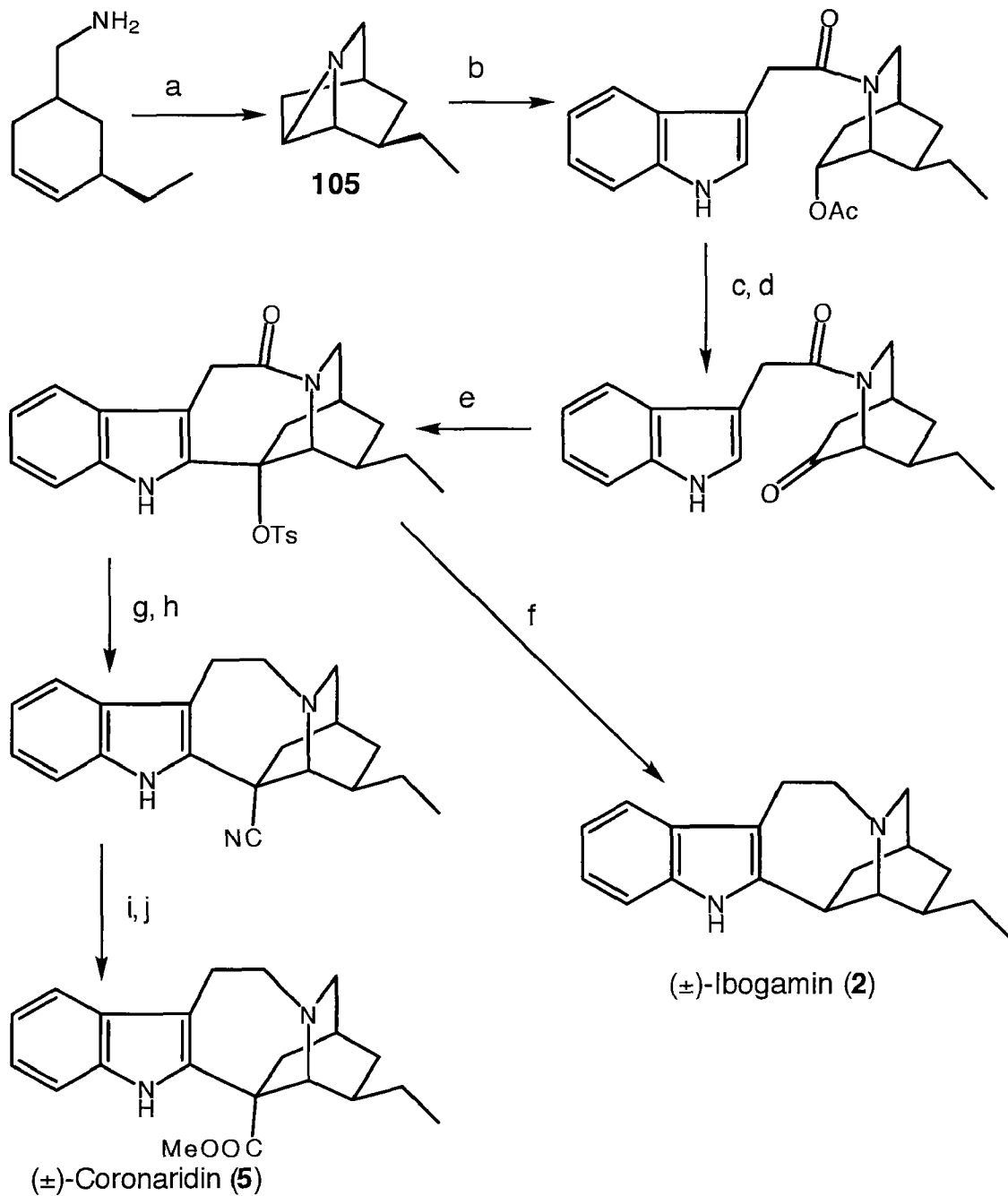


a) TsCl, Pyridin, RF b) m-CPBS, CH₂Cl₂ c) LiAlH₄ d) Sarett-Oxidation e) Wittig
 f) B₂H₆, dann H₂O₂, KOH g) LiAlH₄ h) CBZCl, Base i) TsCl, Pyridin j) HBr-AcOH
 k) Isoamylalkohol, RF l) Fischer-Indol-Synthese

Schema 8: Synthese von (±)-Ibogamin (2) nach Sallay [58]



Schema 9: *Synthese von (\pm)-Ibogamin (2) und (\pm)-20-Epi-ibogamin (76) nach Ban und Ikezaki [62, 63]*



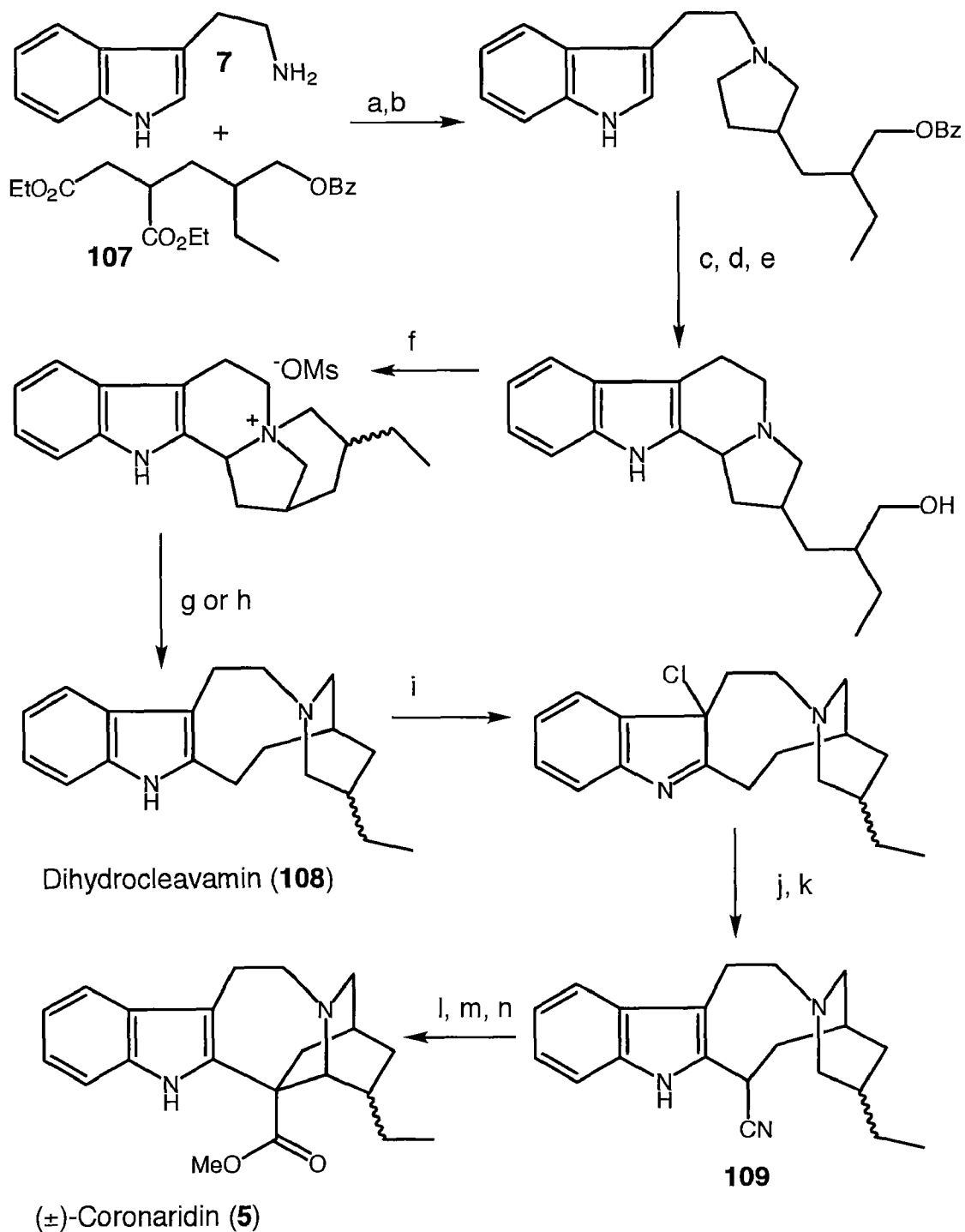
a) Pb(OAc)₄, Benzol b) β-Indolyl-essigsäureanhydrid c) KOH, MeOH d) Ac₂O, DMSO
 e) p-TsOH, Δ f) AlH₃, -70°C g) KCN, CH₃CN, RF h) AlH₃, -70°C i) KOH, Ethylenglycol, 160°C j) CH₂N₂ Ether

Schema 10: Synthese von (+/-)-Ibogamin (2) und (+/-)-Coronaridin (5) nach Nagata und Hirai [59-61]

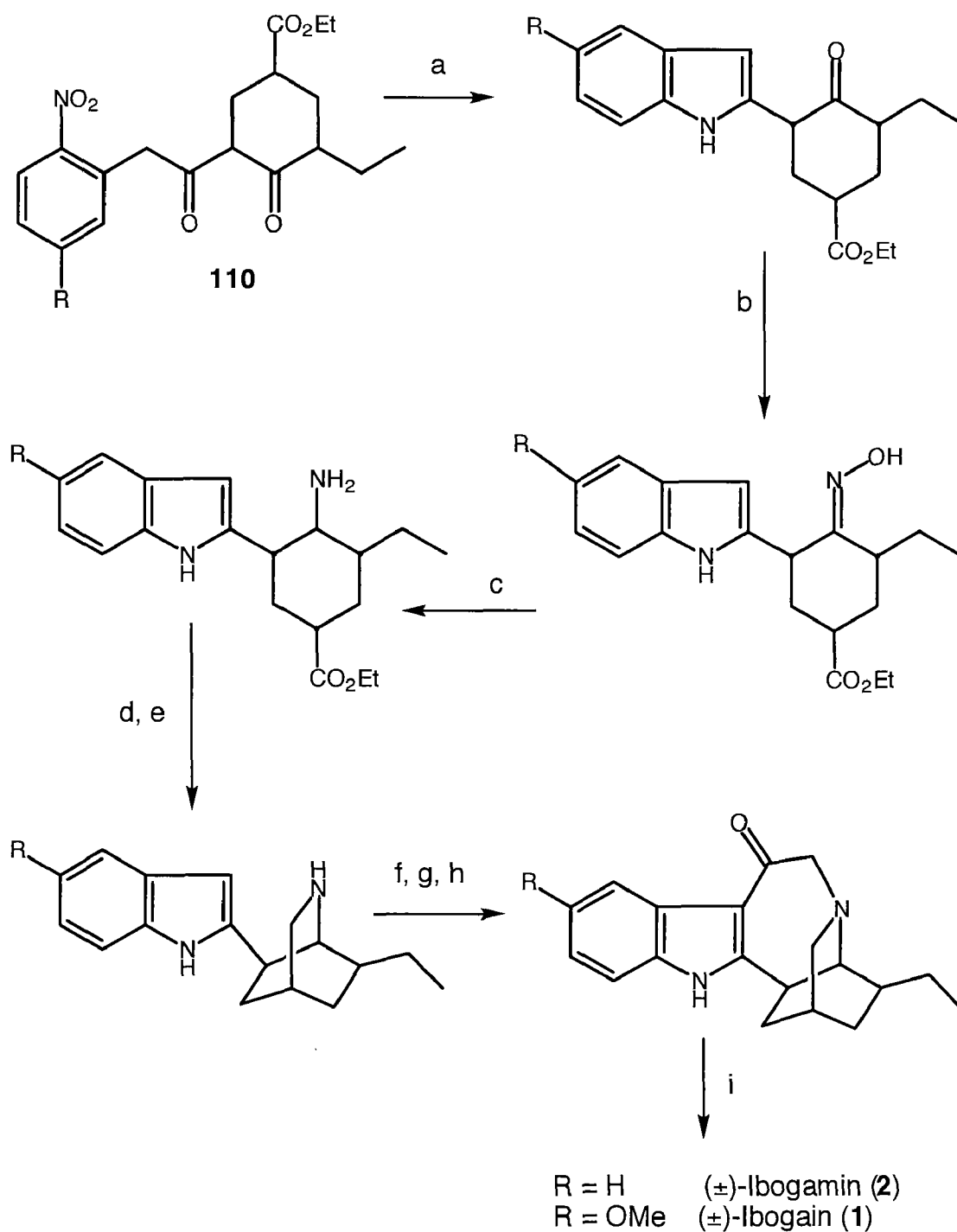
Kutney's [51, 66-68] Grund-Idee war die Cyclisierung eines Cleavamin-derivats, welches er durch Reduktion eines quarternären Ammoniumsalzes erhielt. Cleavamin **106** ist ein naher Verwandter der *Iboga*-Alkaloide und wurde sogar als deren Vorstufe in der Biosynthese diskutiert. Dihydrocleavamin (**108**) kann direkt zum (\pm)-Ibogamin (**2**) umgesetzt oder durch Einführung der Carbomethoxygruppe über das Cyanid **109** zum (\pm)-Coronaridin (**5**) umgewandelt werden. Dihydrocleavamin (**108**) ist aus Tryptamin (**7**) und Diester **107** in 7 Schritten erhältlich, bis zum Coronaridin (**5**) sind es nochmals 6 Stufen (Schema 11).

Mit *Rosenmund's* [64, 65] Synthese ist es möglich, Ibogamin (**2**) oder Epiibogamin (**76**) stereoselektiv zu erhalten, also ohne chromatographische Trennung am Schluss der Synthese. Trotzdem wurden auch hier nur die Racemate hergestellt. Ausgangspunkt der Synthese ist das Diketon **110**, welches in 5 Stufen aus Malonsäurediethylester (**111**) und Acrylsäureethylester (**112**) erhalten wird (Schema 12).

1978/79 versuchte sich *Trost* [70, 71] äusserst erfolgreich an der Ibogamin-Synthese. Er erreichte in wenigen Stufen nicht nur das (\pm)-Ibogamin (**2**), sondern konnte ein 80:20 Gemisch des (+)-Isomeren oder des (-)-Isomeren produzieren, je nachdem, welches Startmaterial er einsetzte. In einem ersten Versuch koppelte er 1-Acetoxy-1,3-hexadien (**113**) und Acrolein (**114**) in einer Bortrifluorid-Etherat katalysierten *Diels-Alder*-Reaktion. Es bildet sich dabei nur das eine, erwünschte Regio- und Stereoisomer **115**. Beendet wurde die Synthese durch zwei Palladium-katalysierte Cyclisierungen. Ausgehend von (*E,E*)-1-(*S*-2'-Phenyl-2'-methoxyacetoxy)-1,3-hexadien (**116**) erhielt *Trost* (+)-Ibogamin (**2**) in 15% Gesamtausbeute. Das natürliche (-)-Ibogamin (**2**) lässt sich durch das *R*-Hexadien **117** auf gleiche Weise herstellen (Schema 13). Damit ist es *Trost* als Erstem gelungen, ein enantiomerenreines *Iboga*-Alkaloid zu synthetisieren. Indem er diese Synthese leicht abwandelte und weiterführte, gelang es ihm auch (\pm)-Catharanthin (**30**) zu produzieren (Schema 14). *Trost's* Strategie ist sicher die bislang eleganteste.

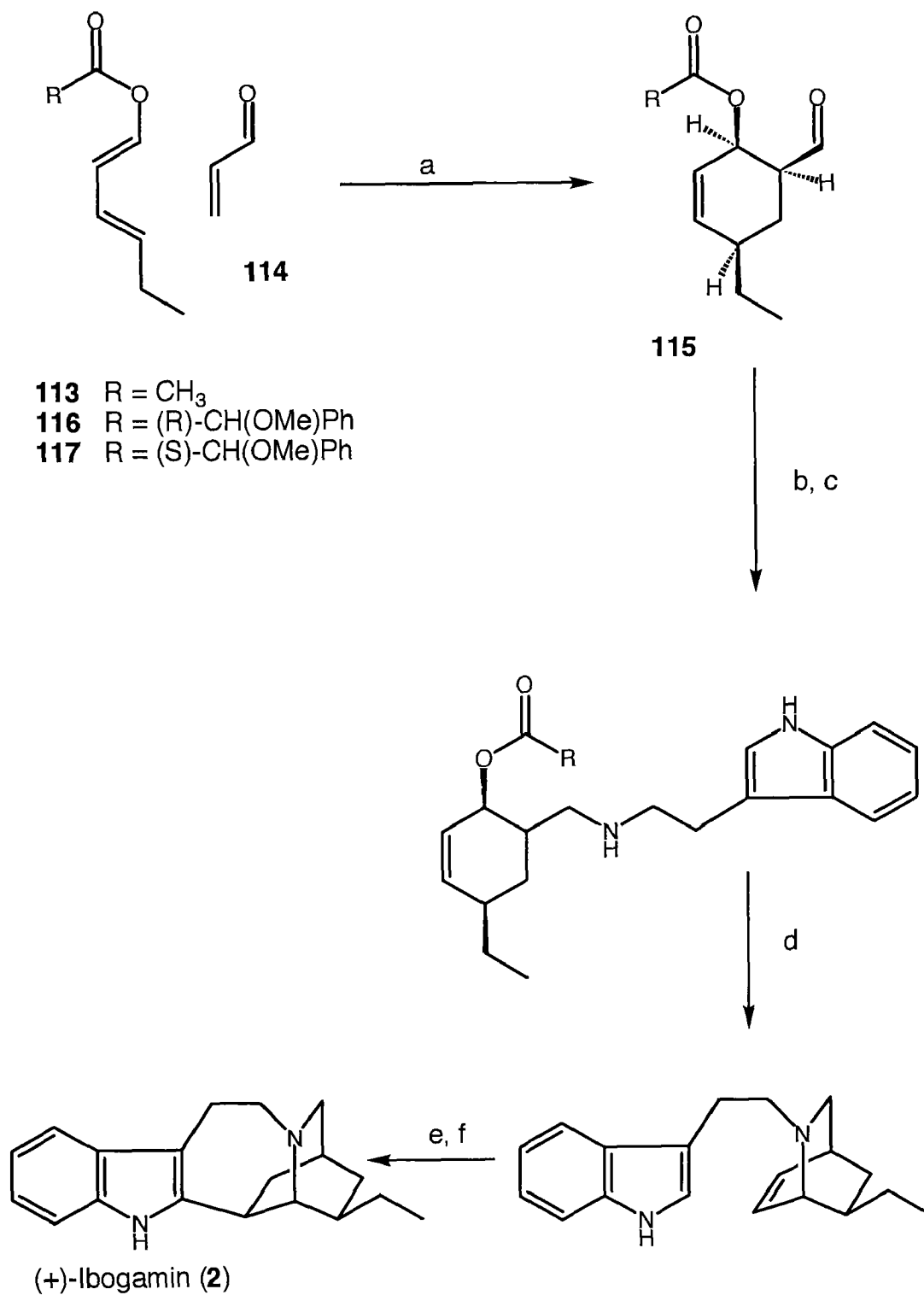


Schema 11: Synthese von (\pm)-Ibogamin (**2**) und (\pm)-Coronaridin (**5**)
 nach Kutney [51, 66-68]



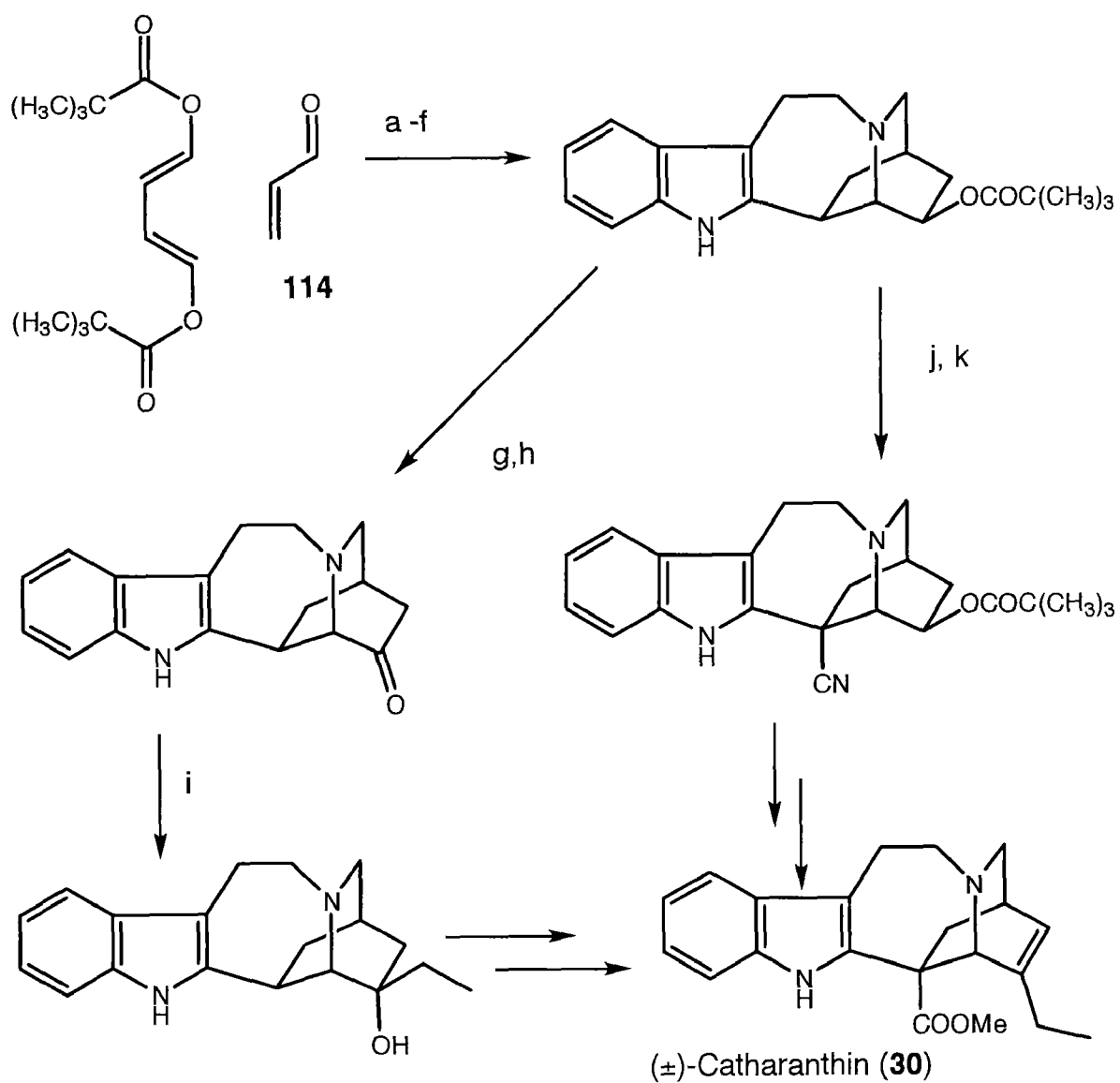
a) $H_2/Pd\ Ni$ b) $NaOAc$, Hydroxylamin-hydrochlorid, $MeOH$ c) Raney-Ni, 80 at., $60^\circ C$
 d) $200^\circ C$ e) $LiAlH_4$, THF f) Bromessigsäureethylester, Ethyldicyclohexylamin, $CHCl_3$
 g) KOH , $EtOH$ h) 85% Polyphosphorsäure, $60^\circ C$ i) $LiAlH_4$, THF

Schema 12: *Synthese von (\pm)-Ibogamin (2) und (\pm)-Ibogain (1) nach Rosenmund [64, 65]*



a) 5 mol % BF₃·Et₂O, -30 bis -10°C, Toluol b) Tryptamin, Toluol, MgSO₄ c) NaBH₄, MeOH
 d) 5 mol % (Ph₃P)₄Pd, TEA, CH₃CN e) (CH₃CN)₂PdCl₂, AgBF₄, TEA, CH₃CN f) NaBH₄, MeOH

Schema 13: Synthese von (+)-Ibogamin (2) nach Trost [70, 71]



- a) 5 mol % $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, -30 bis -10°C , Toluol b) Tryptamin, Toluol, MgSO_4 c) NaBH_4 , MeOH
 d) 5 mol % $(\text{Ph}_3\text{P})_4\text{Pd}$, TEA, CH_3CN e) $(\text{CH}_3\text{CN})_2\text{PdCl}_2$, AgBF_4 , TEA, CH_3CN f) NaBH_4 , MeOH
 g) CH_3Li , Ether h) $\text{C}_5\text{H}_5\text{NSO}_3$, DMSO, TEA i) EtMgBr , THF-Ether
 j) $(\text{CH}_3)_3\text{COCl}$, CCl_4 k) KCN , DMF

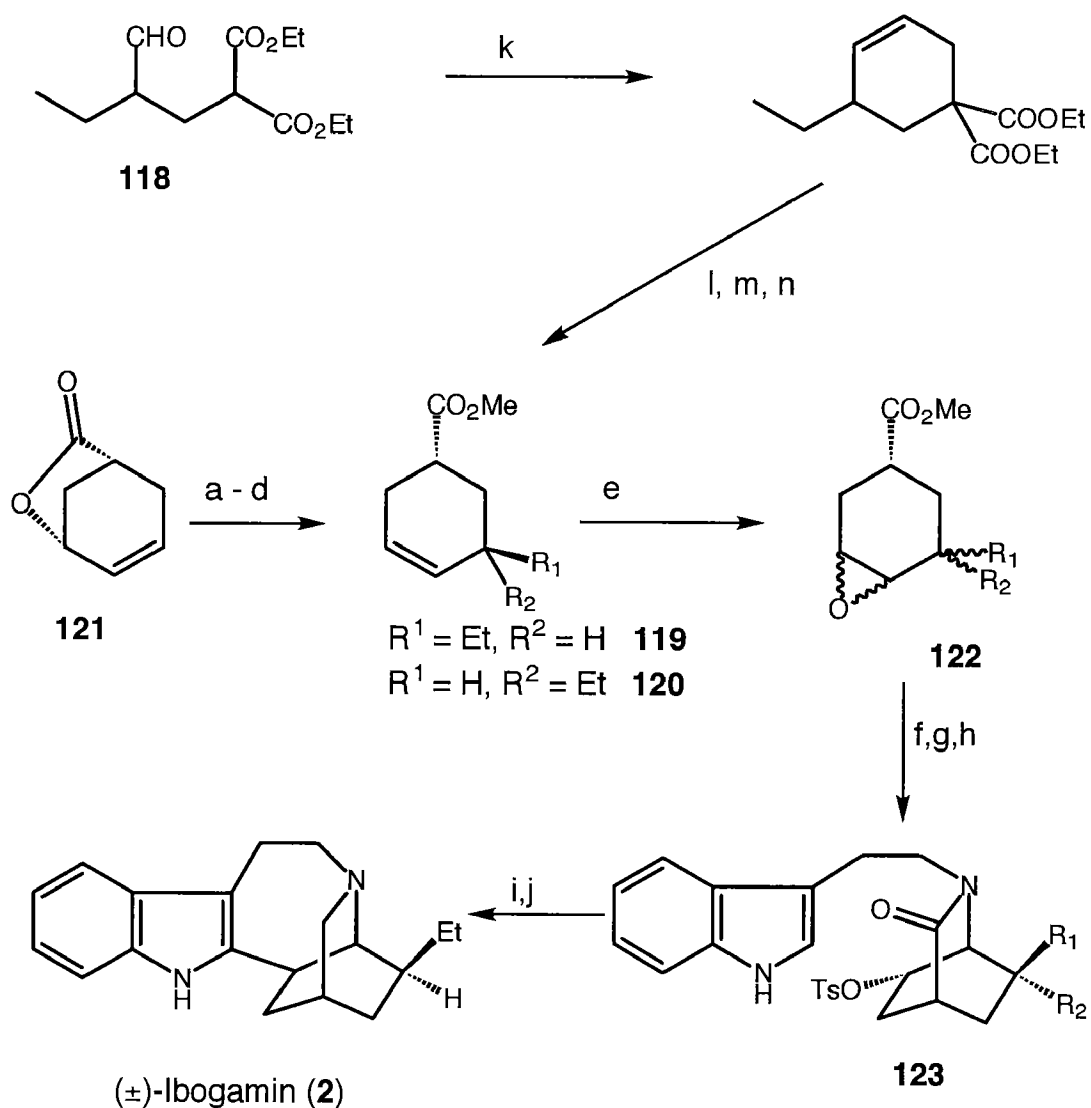
Schema 14: Synthese von (±)-Catharanthin (30) nach Trost [70, 71]

Huffmann [72] und *Kuehne* [73] gingen 1985 in ihren Synthesen auf gleiche Weise vor: *cis*-5-Ethylcyclohex-3-en-1-carboxylat (**120**), verunreinigt mit dem *trans*-Isomer (**119**), wurde epoxidiert und mit Tryptamin verknüpft. Das Isomerengemisch **122** (1.2:1) ergab beim nächsten Reaktionsschritt selektiv das Tosylat **123**, als Ethyl-Epimerengemisch im Verhältnis 3:1. Nach Cyclisierung und Reduktion resultierte racemisches Ibogamin (**2**).

Huffmann ging in seinem Versuch von Lactam **121** aus und erreichte das Carboxylat **119/120** in 4 Stufen. Ebensoviele Stufen benötigte *Kuehne* vom Aldehyd **118** aus (Schema 15).

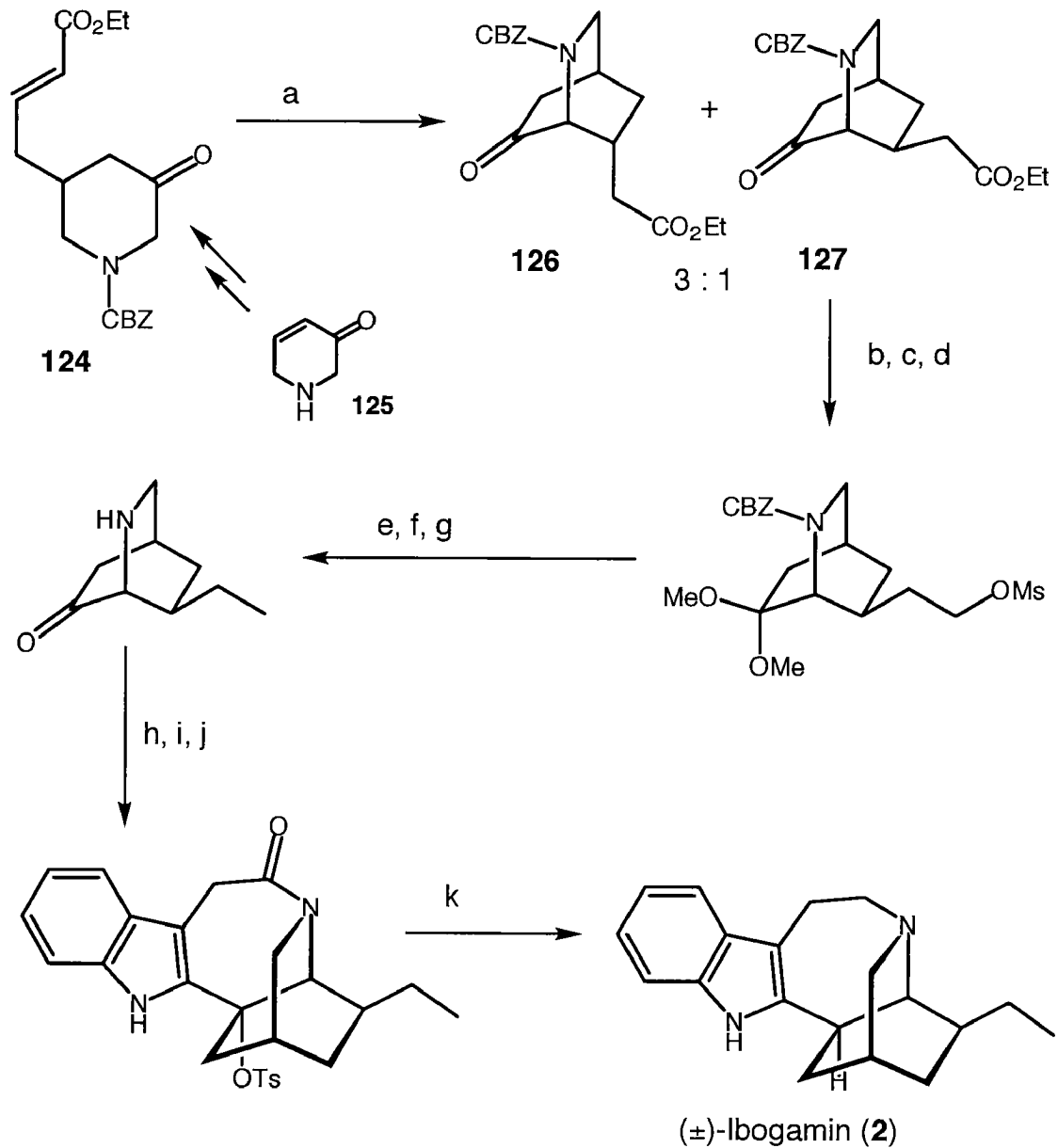
Im gleichen Jahr fand *Imanishi* [74, 75] eine neue Methode das Isochinuclidin-System *via* intramolekularer *Michael*-Addition aufzubauen. Der α,β -ungesättigte Ester **124** ist aus 1,6-Dihydro-3(2H)-pyridinon (**125**) in einigen Stufen erreichbar [84]. Die intramolekulare *Michael*-Addition ergab **126** als Haupt- und **127**, leider, als Nebenprodukt im Verhältnis 3:1. Isochinuclidin **127** wurde in zehn Stufen zum (\pm)-Ibogamin (**2**) umgesetzt. Das Hauptprodukt **126** ergab unter denselben Bedingungen das unnatürliche (\pm)-Epiibogamin (**76**) (Schema 16).

Kuehne belies es nicht bei der einen Synthesestrategie, die ihn 1985 zum Erfolg führte. Er versuchte in den folgenden Jahren, einen biomimetischen Zugang zum *Iboga*-Gerüst zu finden, was ihm auch gelang. Er synthetisierte das Dehydrosecodin-Derivat **128**, ähnlich dem Zwischenprodukt **29** der Biosynthese, welches spontan eine *Diels-Alder*-Cyclisierung eingeht. Diese führt aber direkt zum Tabersonin (**31**), einem Alkaloid der *Aspidospermin*-Gruppe und nahen Verwandten der *Iboga*-Alkaloide. Liess *Kuehne* die *Diels-Alder* Reaktion jedoch unter basischen Bedingungen laufen, wurde Catharanthin-Derivat **129** und 15-Oxocleavamin **130** gebildet, welche sich beide in (\pm)-Catharanthin (**30**) umwandeln liessen. Interessanterweise erwies sich das Produktverhältnis dieser *Diels-Alder*-Reaktion als nicht reproduzierbar (Schema 17) [78].

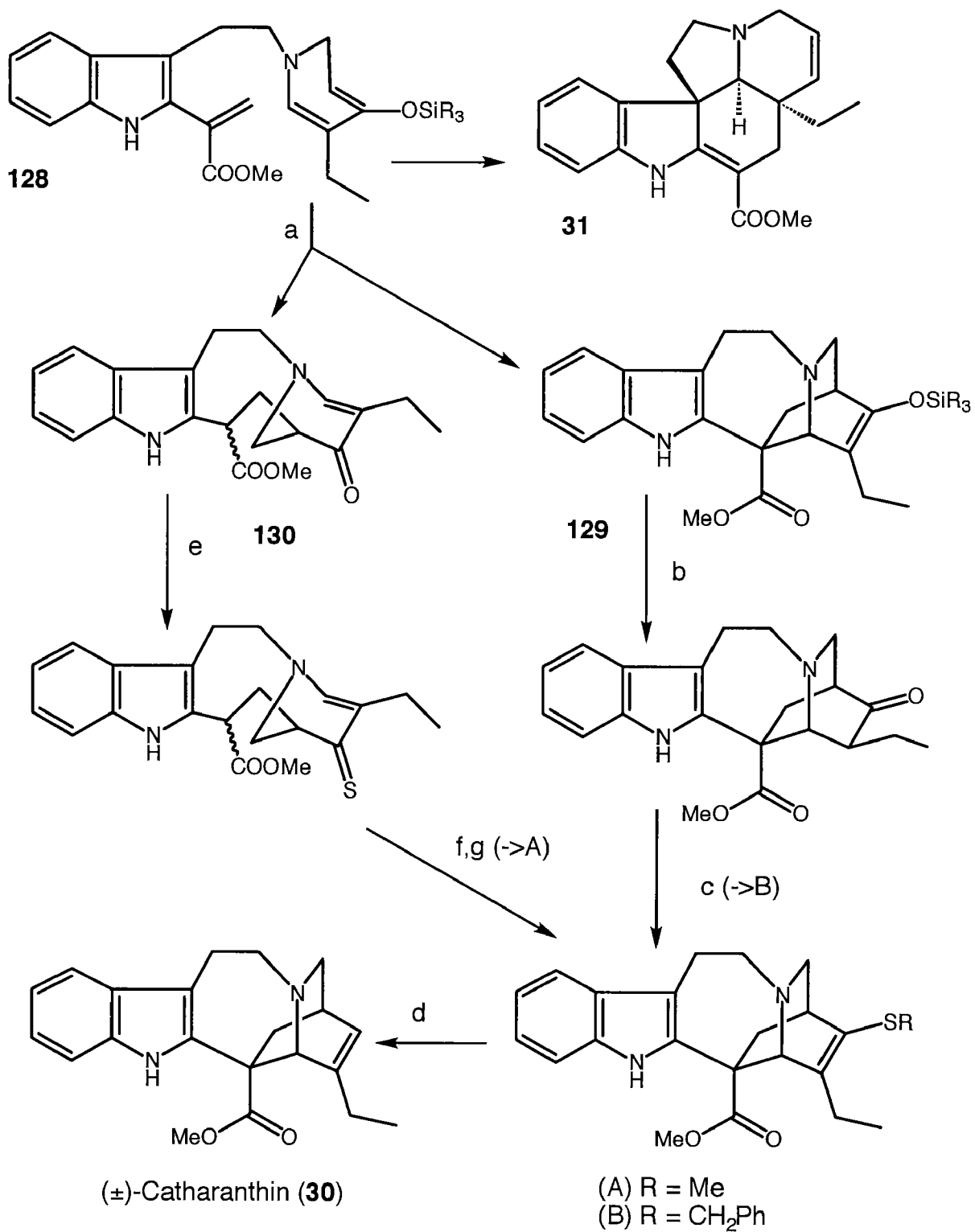


a) EtMgI, THF, N₂, CuI, Me₂S, -30°C b) MeCOCl, MeOH c) NaOMe, MeOH, N₂, Δ
 d) MeCOCl, MeOH e) m-CPBA f) Tryptamin, EtOH, Δ g) N₂, 150°C h) TsCl, Pyridin
 i) AlCl₃, PhMe, 100°C j) LiAlH₄, THF k) CH₂=CHPh₃⁺Br⁻, NaH, THF
 l) KCN, DMSO, Δ m) Ba(OH)₂, H₂O, Δ n) BF₃, MeOH, Δ

Schema 15: *Synthese von (±)-Ibogamin (2) nach Huffmann [72] und Kuehne [73]*



Schema 16: *Synthese von (±)-Ibogamin (2) und (±)-20-Epiibogamin (76) nach Imanishi [74, 75]*



a) Diels-Alder, RT b) Bu₄NF, Benzol, -78°C c) PhCH₂SH, BF₃, AcOH d) Raney Ni, MeOH
 e) P₂S₅, Toluol f) MeI, Benzol g) Diisopropylamin, MeOH

Schema 17: Synthese von (±)-Catharanthin (30) nach Kuehne [78]

Weiter synthetisierte *Kuehne* das tetracyclische Zwischenprodukt **133** in sechs Stufen aus Methylacrylat und N-But-1'-enyl-pyrrolidin (**132**) (42% Ausbeute) [82]. Der Tetracyclus **133** wurde vollständig stereoselektiv gebildet, wahrscheinlich weil das kurzlebige, mehrheitlich in der *E*-Form vorliegende Enamin-Zwischenprodukt **131** unter Retention cyclisiert. (\pm)-Coronaridin (**5**) und (\pm)-Ibogamin (**2**) sind in wenigen Stufen erreichbar. Tetracyclus **133** ist nicht nur das Ausgangsprodukt für die *Iboga*-Alkaloide, sondern auch für Iboxyphyllin (**134**), Ibophyllidin (**135**), Vinamidin (**136**) und Vinblastin (**137**), alles Monoterpen-Indol Alkaloide. Die letzteren zwei gehören zu den Bisindolen und zeigen eine grosse Antitumor-Wirkung (Schema 18).

Die zweite Synthese eines enantiomerenreinen, natürlichen *Iboga*-Alkaloides gelang *Szántay* [79, 80]. Das Isochinuclidin-Gerüst **139** entstand durch eine *Diels-Alder* Reaktion zwischen Dihydropyridin **138** und 2-Chloracryloylchlorid. *Szántay* setzte **140** mit Dibenzoyl-D-weinsäure um und konnte so die beiden Enantiomeren trennen. Nach der Kopplung mit Indol-3-acetylchlorid und einer photochemisch induzierten Cyclisierung erhielt er das natürliche (+)-Catharanthin (**30**).

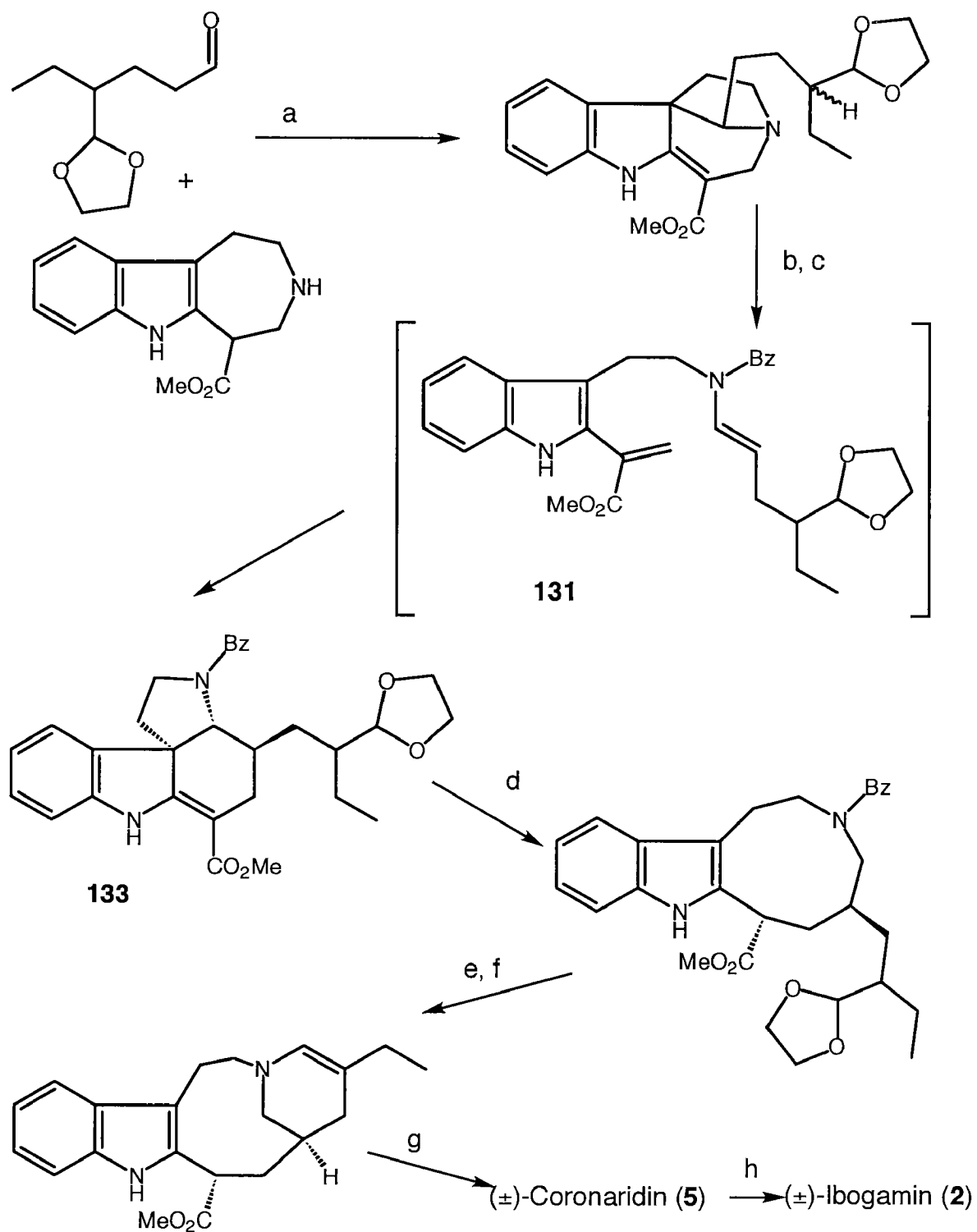
Die Ergebnisse seiner vorausgehenden Studien zu dieser Synthese-Strategie publizierte *Szántay* schon 1983 [79]. Damals stellte er das (\pm)-20-Desethylcatharanthin (**141**) her. Zwei Jahre später publizierte *Raucher* [76, 77] erste Ergebnisse seiner Synthese. Sie unterscheidet sich nur in den letzten paar Stufen von *Szántay*'s Synthese. Dieser bemerkte dazu in seiner nächsten Veröffentlichung folgendes: [80]

"In their synthesis of racemic catharanthine published in 1987 *Raucher et al.* followed our reaction sequence and strategy published in 1983 without mentioning that fact. They reproduced our photocyclization of the deethyl-compound X, but failed to extend it to the ethyl-derivative Y. So they transformed it to the corresponding thioamide..."

Raucher hielt es allerdings nicht für nötig, die Enantiomeren zu trennen und produzierte somit nur das racemische Catharanthin (**30**) (Schema 19).

Eine weitere Variation des Themas brachte *Herdeis* [81] ein: Seiner *Diels-Alder*-Addition folgte die Einführung des Ethylrestes (C(18), C(19)) *via* Organocuprat. Führt man statt einer Ethyl- nur eine Methylgruppe ein, erhält man das (\pm)-Noribogamin (**142**). Einführung des Indolteils, gefolgt von Cyclisierung und Reduktion schliessen die Reaktionssequenz ab. (\pm)-Ibogamin (**2**) wurde in 14%, (\pm)-Noribogamin (**142**) in 22% Ausbeute erhalten (Schema 20).

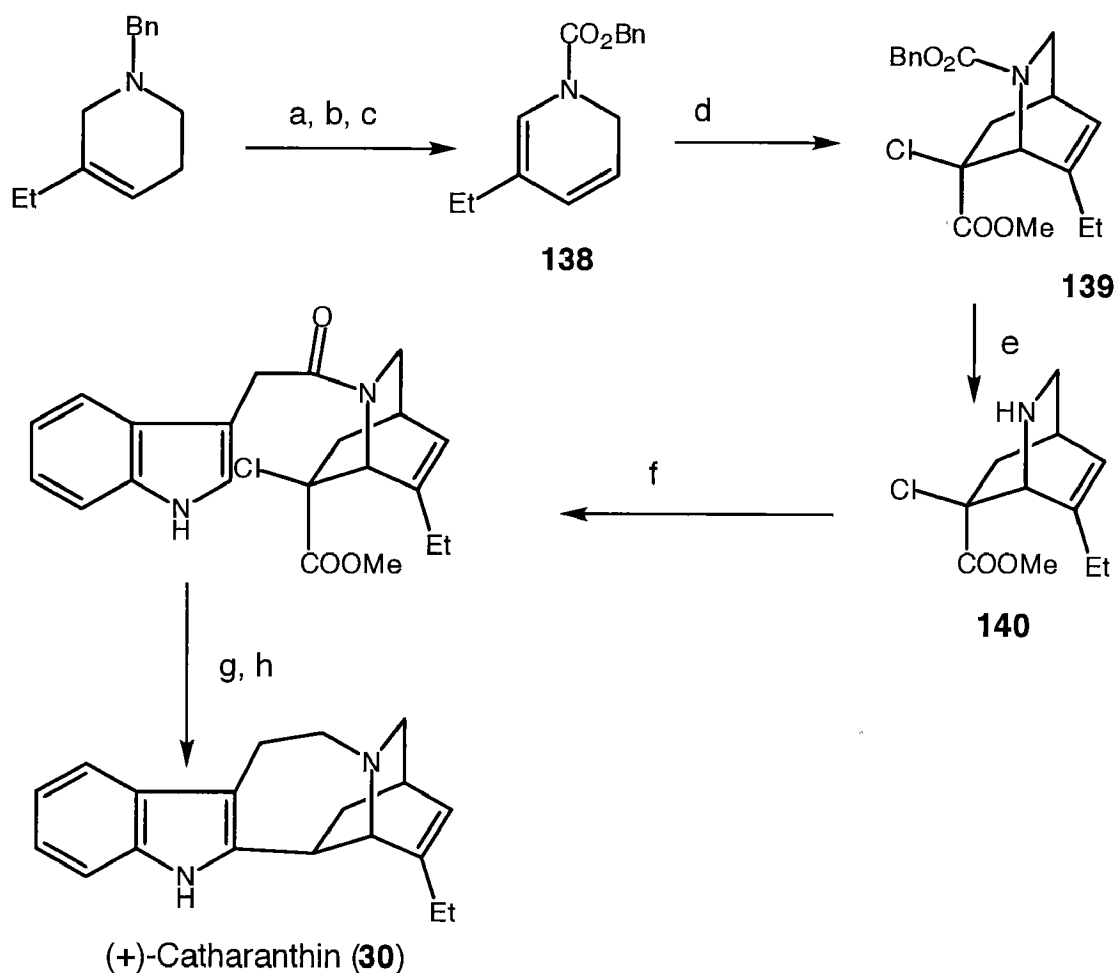
Die neuste Synthese befasste sich einmal mehr mit (\pm)-Ibogamin (**2**) und (\pm)-20-Epiibogamin (**76**). *Grieco* [83] baute aber, im Gegensatz zu den meisten Chemikern vor ihm, nicht das Isochinuclidin-System als Erstes auf. Vielmehr knüpft er zuerst die Bindung C(2)-C(17) zum Zwischenprodukt **143**, baut dann den sieben C-Atome umfassenden Hydroazepinring **145** auf und schlägt erst am Schluss die Brücke zum Ibogamin. Interessant ist die Oxidation zum Zwischenprodukt **144**, in Gegenwart des ungeschützten Indolringes. Nachdem die üblichen Standardoxidationsmethoden höchst komplexe Produktgemische ergaben, mit nur wenig des erwünschten **144**, versuchte *Grieco* die Methode nach *Saigo-Mukaiyama* [85] ebenso erfolglos wie die Oxidation mit dem *Dess-Martin* Periodan [86]. Aber die Oxidation mit der hypervalenten Iod-Species **146** gelang schliesslich: *Grieco* erhielt (\pm)-Ibogamin (**2**) und (\pm)-20-Epiibogamin (**76**) im Verhältnis 1 zu 2.4 (Schema 21).



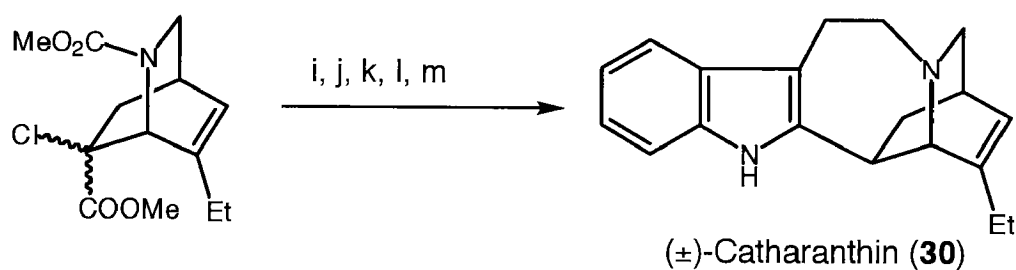
a) MeOH, RT; b) BzBr; THF, Δ c) TEA, MeOH, Δ d) NaBH₄, AcOH, 90°C e) H₂, Pd/C
f) HCl, MeOH g) 5 Tage Vacuum h) NH₂NH₂, EtOH

Schema 18: *Synthese von (±)-Coronaridin (5) und (±)-Ibogamin (2) nach Kuehne [82].*

43

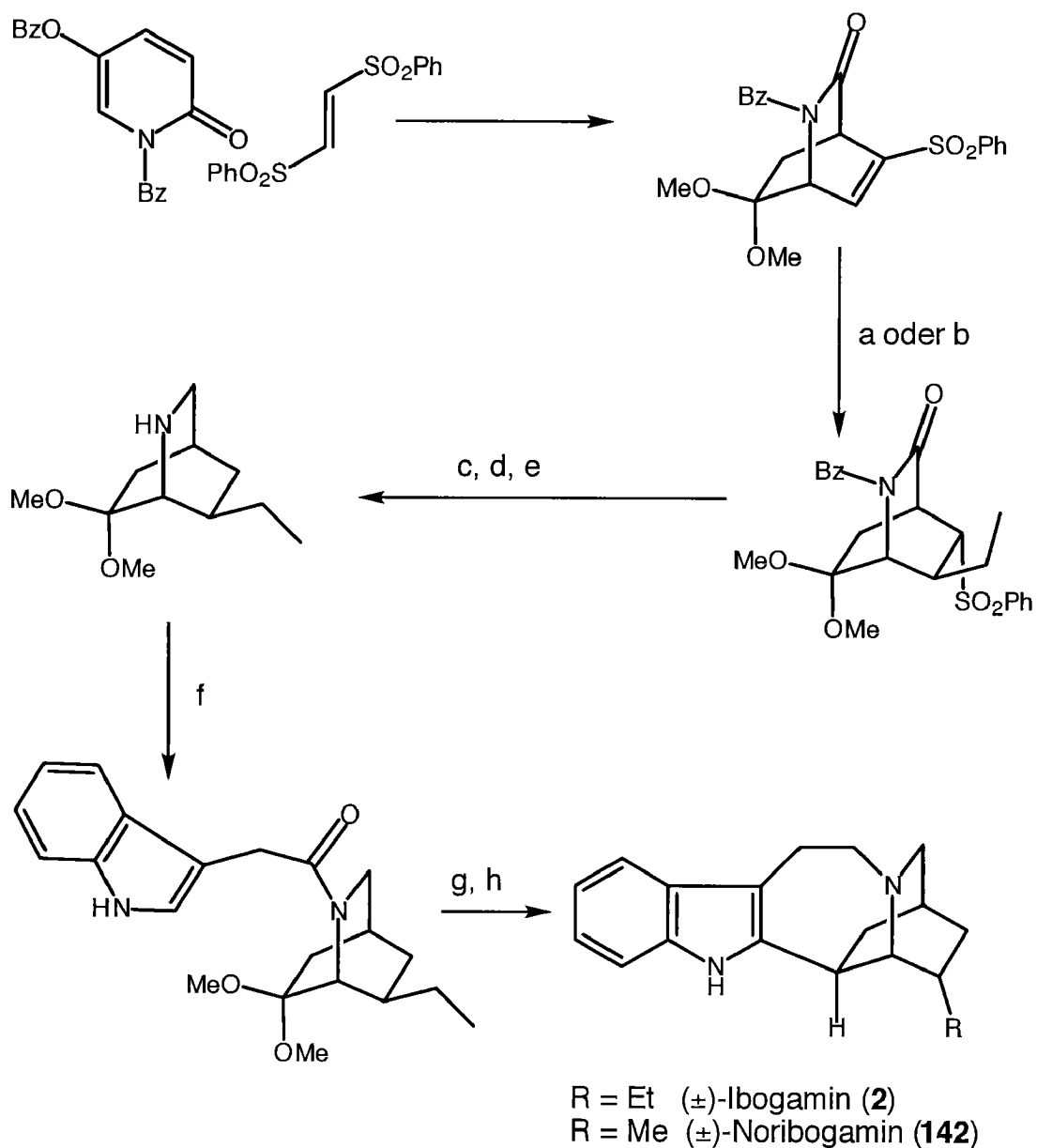


a) ClCOOBz, Benzol, RF b) Br₂, CH₂Cl₂, 0°C c) 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan, MeCN d) CH₂=C(Cl)COCl, MeOH e) AcOH, HBr f) Indol-3-acetylchlorid, TEA, DMF g) hν, SnBu₃Cl, NaBH₄, MeOH h) BF₃·Et₂O, NaBH₄, THF



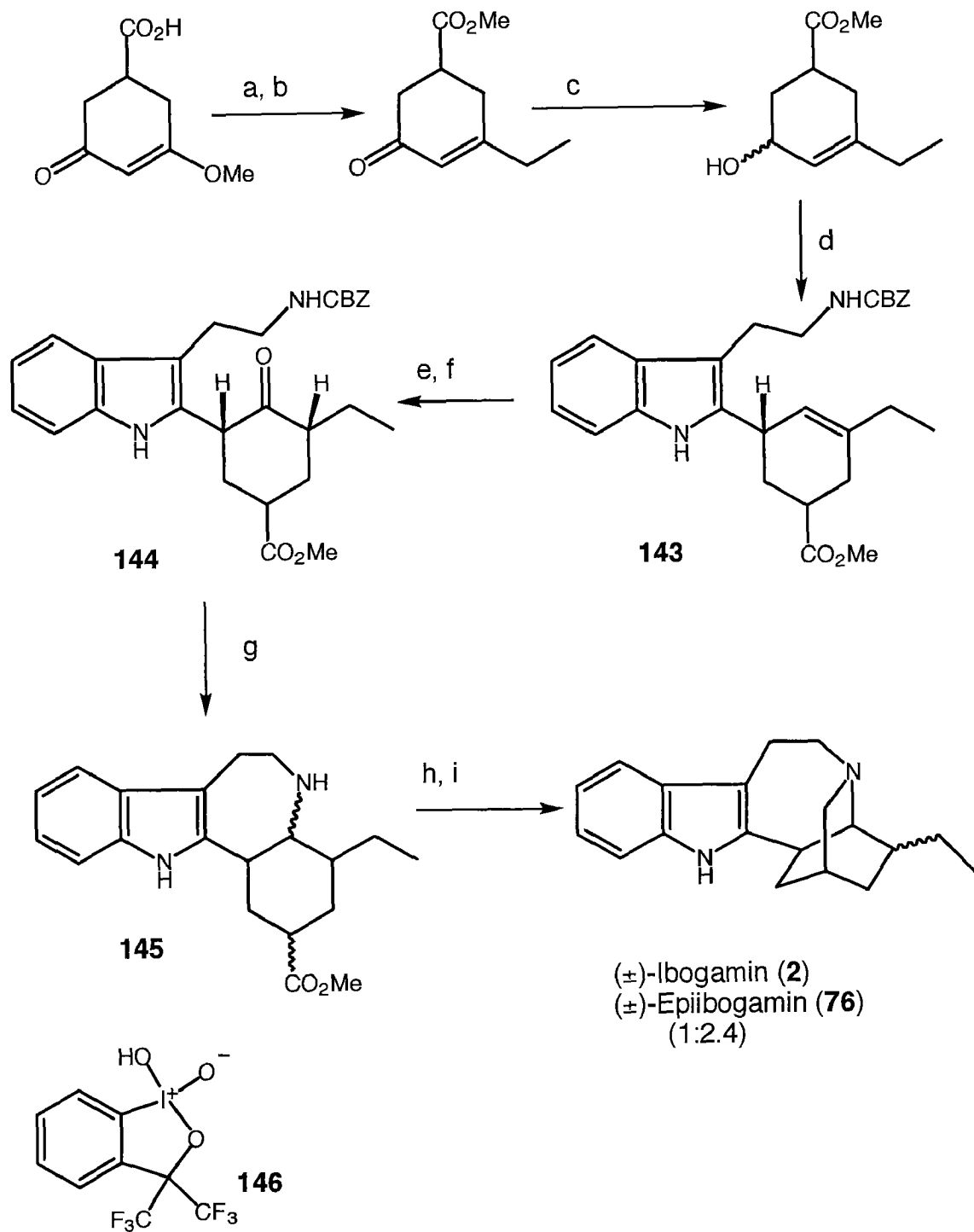
i) TMSI, CH₂Cl₂, RT j) Bis(trimethylsilyl)acetamid, Indol-3-acetylchlorid, CH₂Cl₂, 0°C k) Lawesson-Reagenz, DME, 65°C l) hν, CH₃CN, NaHCO₃, H₂O m) Et₃OBF₄, CH₂Cl₂, NaBH₄, MeOH

Schema 19: Synthese von (±)- und (+)-Catharanthin (30) nach Szántay [79, 80] und Raucher [76, 77]



a) $\text{Cu(I)Br} \cdot \text{Me}_2\text{S}$, EtLi, Ether b) $\text{PhSO}_2(\text{CH}_3)\text{CHLi}$, THF c) NaHg_x , MeOH d) LiAlH_4 , THF
 e) H_2 , Pd/C, MeOH f) 3-Indolylessigsäure, Ethyl-3-(3-dimethylamipropyl)-carbodiimid, CH_2Cl_2 g) p-TSS, Benzol h) LiAlH_4 , THF

Schema 20: *Synthese von (\pm)-Ibogamin (2) und (\pm)-Noribogamin (142) nach Herdeis [81]*



a) EtMgBr, Ether b) CH₂N₂, Ether c) Luche -Reduktion: CeCl₃, NaBH₄, MeOH d) LiClO₄, Ether, 48h, N'-carbobenzyloxytryptamin, H⁺ e) B₂H₆, THF, dann H₂O₂, NaOH f) **146**, CH₂Cl₂, RT g) Pd, H₂, THF-EtOH h) 220°C, 2h i) LiAlH₄, THF, 70°C, 6h

Schema 21: Synthese von (±)-Ibogamin (2) und (±)-20-Epiibogamin (76) nach Grieco [83]

2 ZIELSETZUNG UND RETROSYNTHESE

2.1 Zielsetzung

Viele der bis heute bekannten rund 60 *Iboga*-Alkaloide haben interessante biologische Wirkungen. Ein einfacher Syntheseweg, mit dem man das Grundgerüst und damit alle Derivate leicht synthetisieren kann, wäre deshalb sehr nützlich.

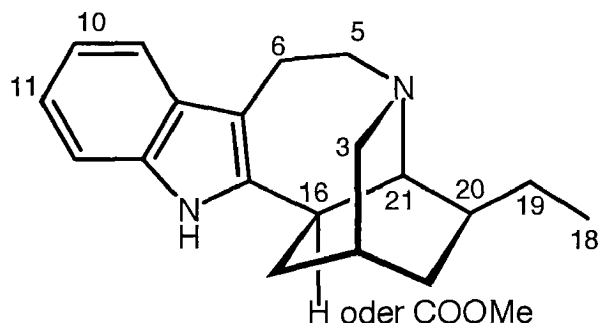


Abb. 13: *Iboga*-Indol-Grundgerüst: Kann an den Stellungen 3, 5, 6, 10, 11, 18 und 19 oxidiert sein.

Das Grundgerüst ist bekannt und wurde schon synthetisiert. Die oxidierten Derivate sind jedoch im Labor noch nie hergestellt worden.

Ziel dieser Dissertation war die Entwicklung eines Syntheseweges, bei dem man je nach Wahl der Edukte möglichst alle Derivate herstellen kann. Zusätzlich soll die Konfiguration am Zentrum C(19) kontrolliert werden.

2.2 Retrosynthetische Analyse

Bei unserer Retrosynthese sollten folgende Punkte beachtet werden:

1. Da die Biosynthese des *Iboga*-Skelettes über ein achirales Zwischenprodukt führt, sind in der Natur Vertreter von beiden enantiomeren

Serien bekannt. Sie sollten daher auch beide synthetisch hergestellt werden können.

2. In der Natur kommen beide C(19)-Epimere vor. Die Synthese sollte den selektiven Zugang zu beiden Epimeren gewähren.
3. Die Oxidationsstufen im aromatischen Ring und an den benachbarten Zentren sind variabel und wahrscheinlich wichtig für die biologische Aktivität. Eine Oxidation am Schluss der Synthese wäre schwierig zu kontrollieren und daher nicht sinnvoll. Die gewünschten Oxidationsstufen sollten über die Einführung eines entsprechend substituierten aromatischen Vorläufers erfolgen.
4. Die stereochemische Relation zwischen den Zentren C(16), C(20) und C(21) ist invariabel. Diese Beziehung muss im Voraus kontrolliert werden können.

Biogenetisch werden *Iboga*-Alkaloide aus Tryptamin (7) und Secologanin (15) aufgebaut. Es ist naheliegend diesen Weg auch im Labor zu verfolgen (Abb. 14).

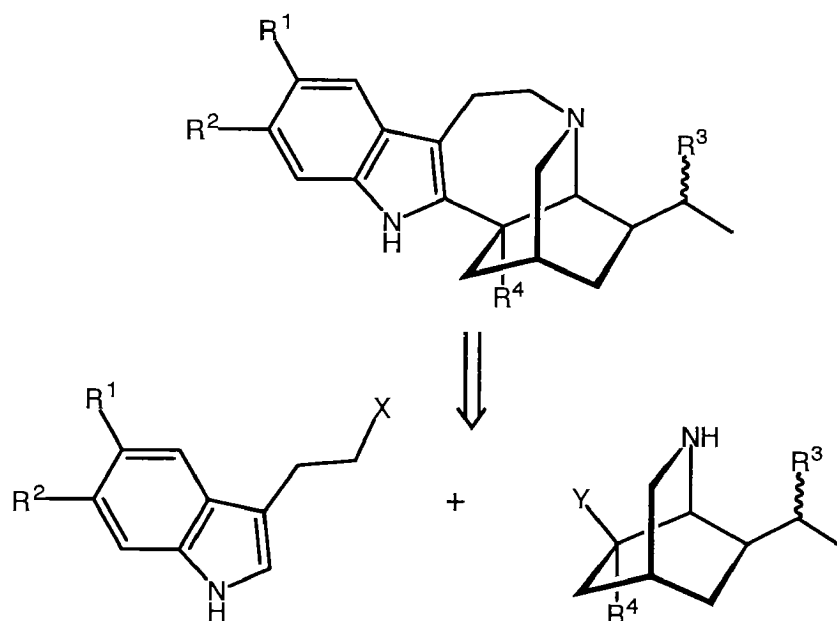


Abb. 14: *Retrosynthetische Trennung des Ibogaskellettes in einen Indol- und einen Isochinuclidin-Teil*

Das Isochinuclidin-Gerüst wurde in bisherigen Synthesen oft mittels einer *Diels-Alder-Reaktion* konstruiert, eine Methode, mit der 2 Bindungen gleichzeitig geknüpft und damit mehrere Stereozentren festgelegt werden. Eine in diesem Fall erstrebenswertere Methode ist die 1,3-dipolare Cycloaddition oder intramolekulare Nitron-Olefin-Cyclisierung. Mit ihr lassen sich nicht nur die Konfiguration von drei Zentren festlegen, sondern es wird auch ein Sauerstoffsubstituent an C(19) eingeführt, womit Punkte 2 und 4 erfüllt werden. Je nachdem ob die Doppelbindung *cis* oder *trans* konfiguriert ist, erhält man nämlich das 19*R*- oder 19*S*-Epimere (Abb.15)

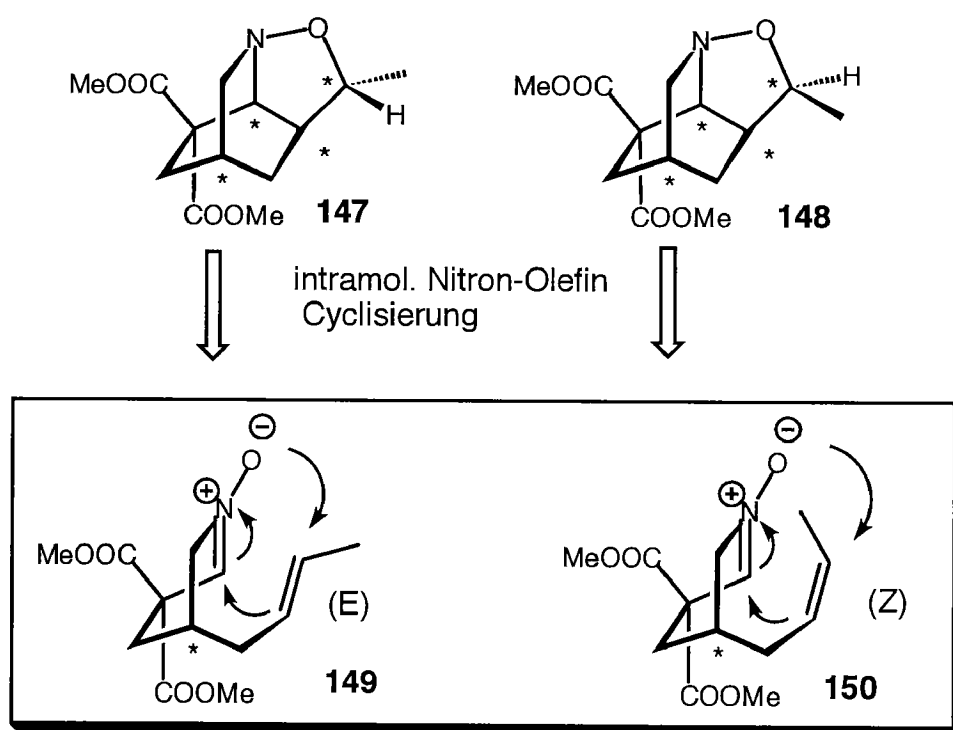
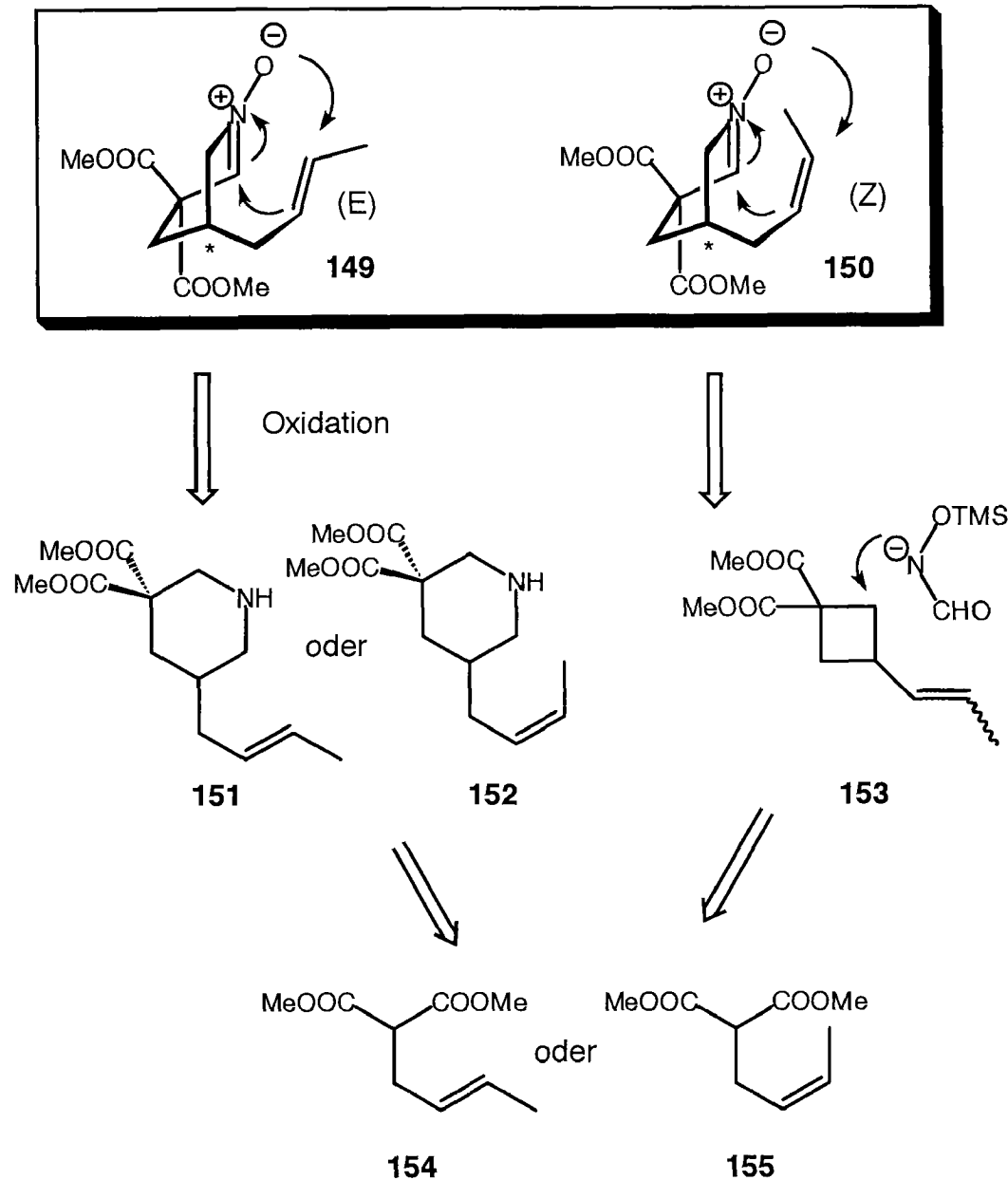


Abb.15: 1,3-Dipolare Cycloaddition

Bleibt noch Punkt 1: Die beiden Nitrone **149** und **150** werden als Racemate erzeugt und müssen im Lauf der Synthese getrennt werden, womit jeweils beide Enantiomere erhältlich sind.

Eine mögliche Synthese der Nitrone **149/150** besteht in der zweifachen Oxidation der Piperidinderivate **151** und **152**, die wiederum aus den Malonsäureestern **154** und **155** zugänglich sein sollten.

Vorstellbar wäre auch eine nucleophile Öffnung des Vierringes **153**. Analoge Dreiring-Öffnungen sind bekannt und bieten wegen der Ringspannung keine Probleme. Da beim Vierring auch Ringspannung abgebaut wird, war zu erwarten, dass diese bisher wenig genutzte Variante auch gangbar ist. Der Vierring **153** lässt sich ebenfalls aus Malonester **154/155** herstellen (Schema 22).



Schema 22: Retrosynthese der Nitronen **149/150**

Um unerwünschte Oxidationen zu vermeiden, soll der Indolteil zuletzt eingeführt werden, und zwar gerade in der richtigen Oxidationsstufe (Punkt 3). Zu diesem Zweck bieten sich mehrere Varianten an (Schema 23).

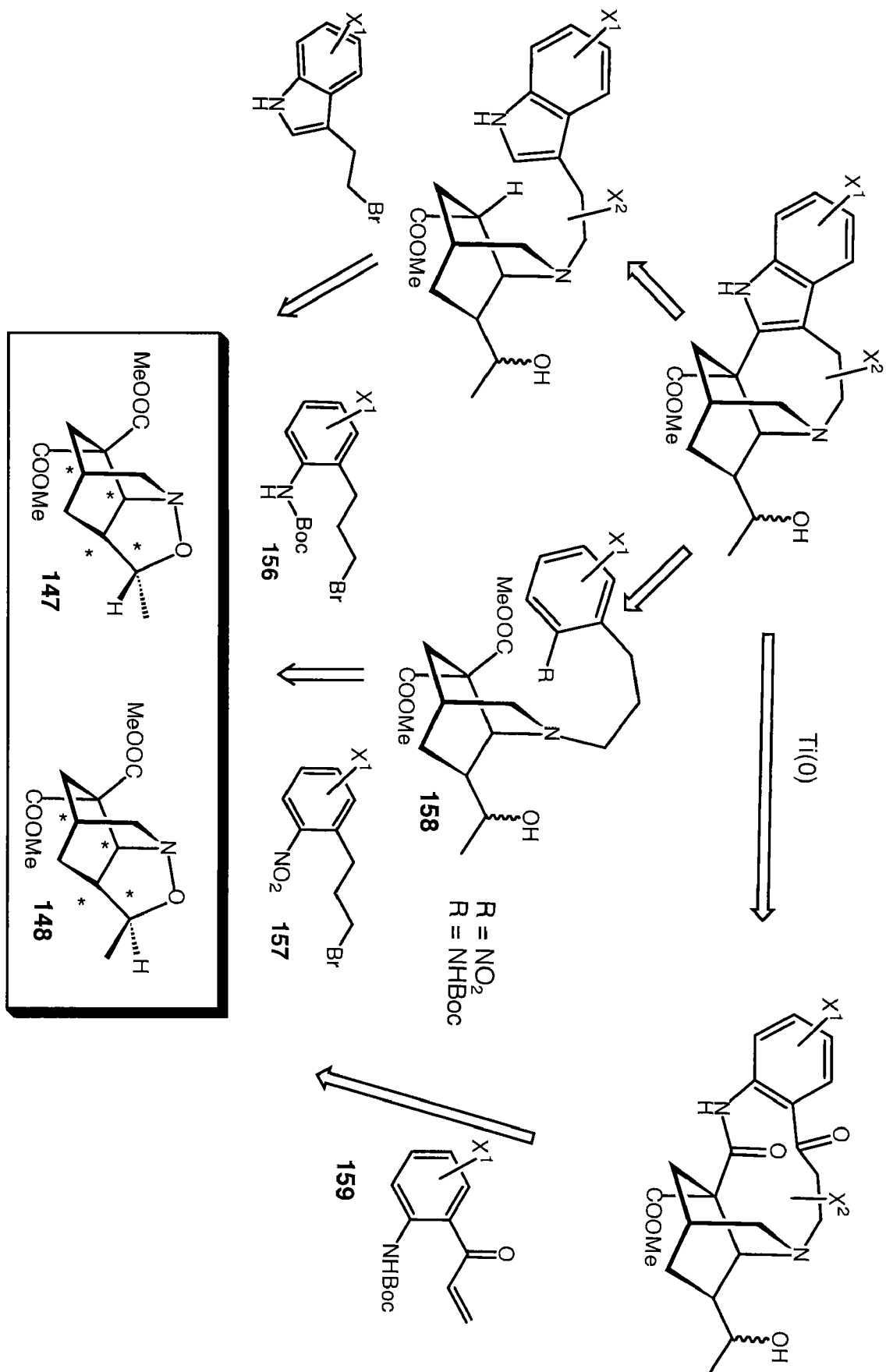
Eine naheliegende Variante wäre eine Verbindung von Isochinuclidine **147/148** mit einem gegebenenfalls substituierten Indolbromid, gefolgt von einer oxidativen Kopplung.

Aus verschiedenen Gründen bietet es sich aber an, den Pyrrol-Ring erst am Schluss zu schliessen, also von einem *N*-substituierten Aromaten auszugehen. An einem simplen Aromaten lassen sich die verschiedenen oxidativen Stufen besser einführen und für die Kupplung mit dem Isochinuclidin-Teil stehen mehrere Varianten zur Auswahl.

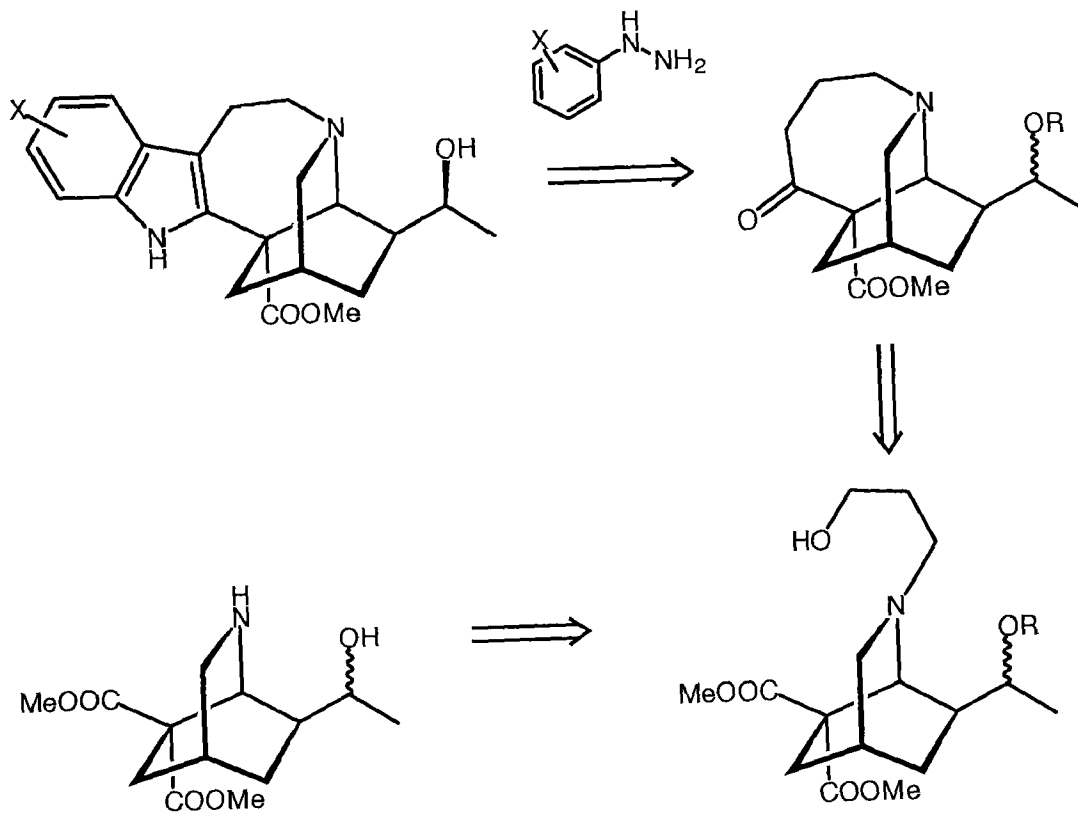
Denkbar wäre eine Alkylierung der Isochinuclidinen **147/148** mit *N*-Boc-(3-Brompropyl)-anilin (**156**) oder mit 3-*o*-Nitrophenyl-propylbromid (**157**) zum Zwischenprodukt **158**, welches *via* einer Aldolartigen Reaktion, gefolgt von Boc-Entschützung, resp. Reduktion und Cyclisierung zu den *Iboga*-Alkaloiden führt.

Eine weitere Möglichkeit besteht in einer *Michael*-Addition von **159** an **154/155**. Eine anschliessende modifizierte *McMurry*-Reaktion würde die *Iboga*-Alkaloide ergeben [87] .

Eine letzte Variante wäre die Alkylierung mit 3-Brompropanol, gefolgt von einer *Fischer-Indol*-Synthese (Schema 24). Allerdings bedingt das recht harsche Bedingungen, was am Schluss einer vielstufigen Synthese nicht unbedingt wünschenswert ist.



Schema 23: Einführung des Indol-Teils



Schema 24: Mögliche Fischer-Indol-Synthese

3 SYNTHETISCHER TEIL

3.1 Aufbau des Isochinclidin-Bausteines

3.1.1 Synthese des Piperidinderivates

Piperidine sind eine weitverbreitete Klasse von organischen Molekülen [88]. Synthesen von 3,5-disubstituierten Piperidinen sind jedoch eher seltener. Ein möglicher Zugang zeigte *Lapuyade* [89] auf, als er 1968 eine Reihe von substituierten Piperidin-3-carbonsäuren **160**, ausgehend von 2-Cyanoglutarisäuren **161** (Abb.16) synthetisierte.

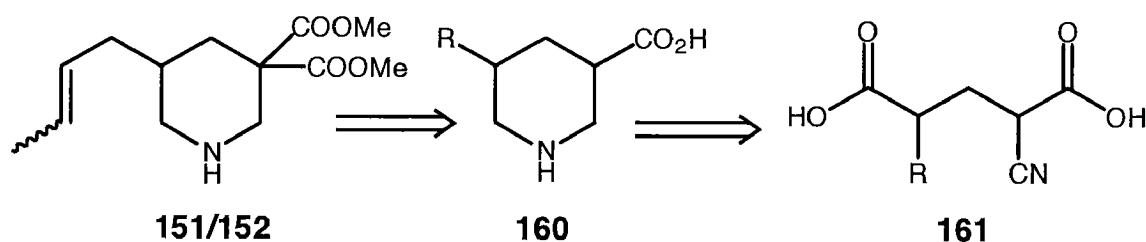


Abb. 16: *Retrosynthese von Piperidin-3-carbonsäuren nach Lapuyade*

Lapuyade's Strategie konnte auch auf die Synthese von Piperidin **151/152** angewendet werden.

Da die *cis*-Derivate schwieriger zugänglich und weniger stabil sind als die *trans*-Isomeren, beschränkte man sich vorderhand auf die Synthese des *trans*-Piperidinderivates **151**. Eine entsprechende Synthese des *cis*-Derivates **152** zu einem späteren Zeitpunkt sollte eigentlich ohne weiteres möglich sein.

3.1.1.1 (*E*)-2-Methylen-hex-4-ensäureethylester (172)

Ein Baustein auf dem Weg zum Piperidin **151** über ein Glutarsäurederivat ist der (*E*)-2-Methylen-hex-4-ensäureethylester (**172**). α -Methylenester können auf verschiedene Arten hergestellt werden. Ein Weg führt über eine Orthoacrylat-*Claisen*-Umlagerung zum Ziel, ein anderer über eine *Wittig-Horner*-Synthese, und ein dritter über einen α -Ethyl-oxalylester.

Die beiden ersten Wege wurden ausprobiert. Leider ergeben beide Versionen keine sehr hohen Ausbeuten (~35%). Die Synthese *via* Orthoacrylat-*Claisen*-Umlagerung führt über vier Stufen, deren Produkte zum Teil durch Flash-Chromatographie gereinigt werden müssen, und ist somit ziemlich aufwendig. Dafür sind die Reagentien billig und die einzelnen Stufen sind gut reproduzierbar.

Die *Wittig-Horner*-Variante umfasst zwei Stufen im Eintopfverfahren, was natürlich sehr vielversprechend tönt. Leider erwies sich die erste Stufe als kaum reproduzierbar. In diesem ersten Schritt sollte Triethylphosphonoacetat (**173**) mit Crotylbromid (**174**) einmal alkyliert werden. Das Bromid ist allerdings zu reaktiv, und es fallen zum Teil beträchtliche Mengen dialkyliertes Nebenprodukt an, welches dann für die *Wittig-Horner*-Reaktion nicht mehr zur Verfügung steht. *Kirschleger* und *Queignec* [90] haben dieses Problem behoben, indem sie auf eine sehr schwache Base und auf die Alkylchloride zurückgriffen. Im Fall des Crotylchlorides treten dann aber neue Probleme auf: Während Crotylbromid (**174**) in einem *cis-trans*-Verhältnis von 1:13 käuflich ist, verunreinigt mit 15% 3-Brom-1-buten, ist Crotylchlorid nur in einem *cis-trans*-Verhältnis von 1:6, verunreinigt mit 30% 3-Chlor-1-buten erhältlich. Im Fall des Bromides hat es sich gezeigt, dass die Additionsprodukte des 3-Brom-1-butens nicht abtrennbar waren. Was bei einer Verunreinigung von 15% schon ärgerlich ist, würde bei 30% untragbar!

Ein weiterer Nachteil ist der hohe Preis des Crotylbromides. Zur Herstellung des *cis*-Piperidines **152** müsste aber eventuell auf diesen Weg zurückgegriffen werden, denn die *Claisen*-Umlagerung ergibt nur den *trans*-Methylenester.

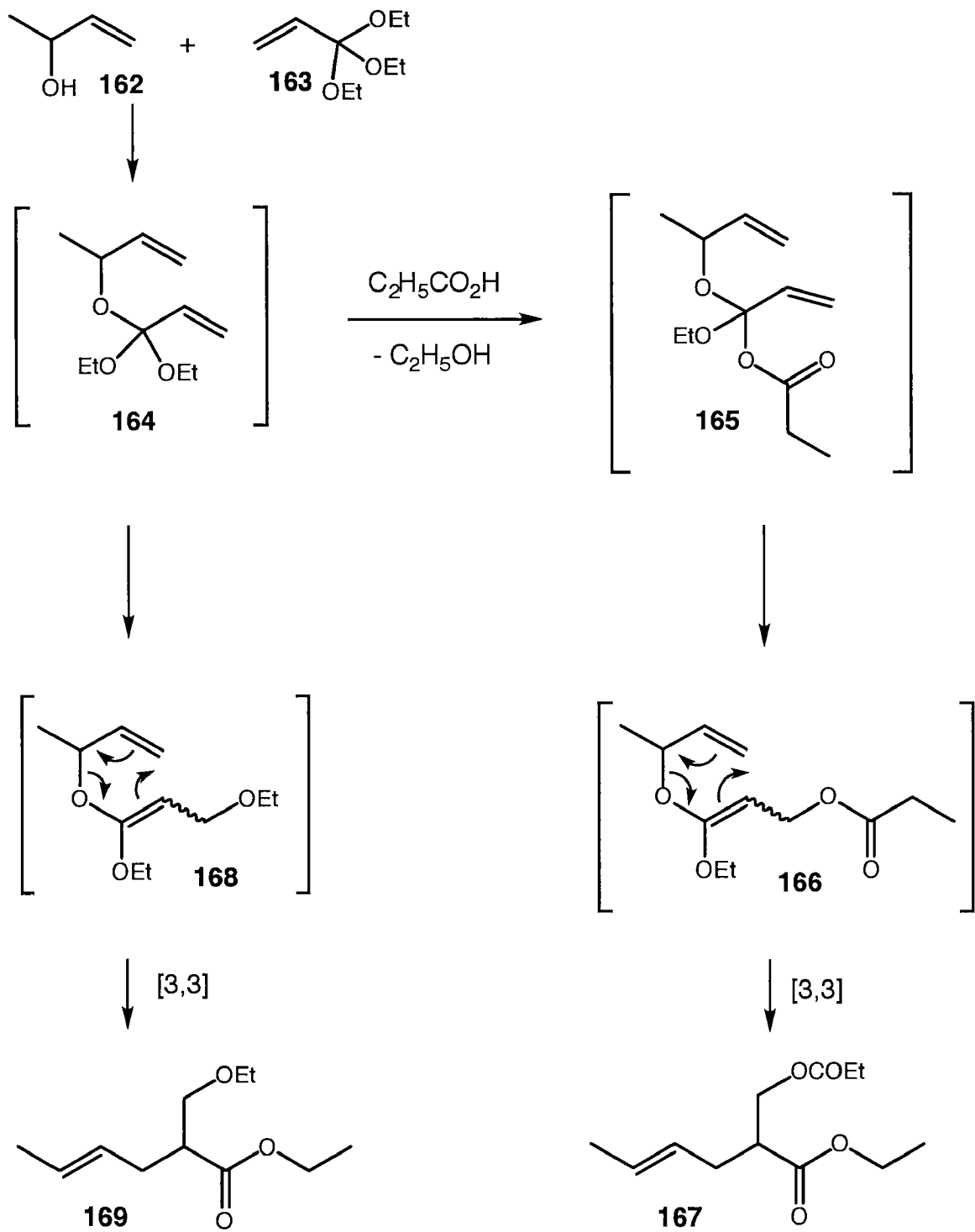
Eine andere Möglichkeit wäre die Verwendung von 1-Brom-2-butan, welches später selektiv sowohl zum *cis*-, wie auch zum *trans*-Olefin reduziert werden könnte.

Orthoacrylat-Claisen-Umlagerung

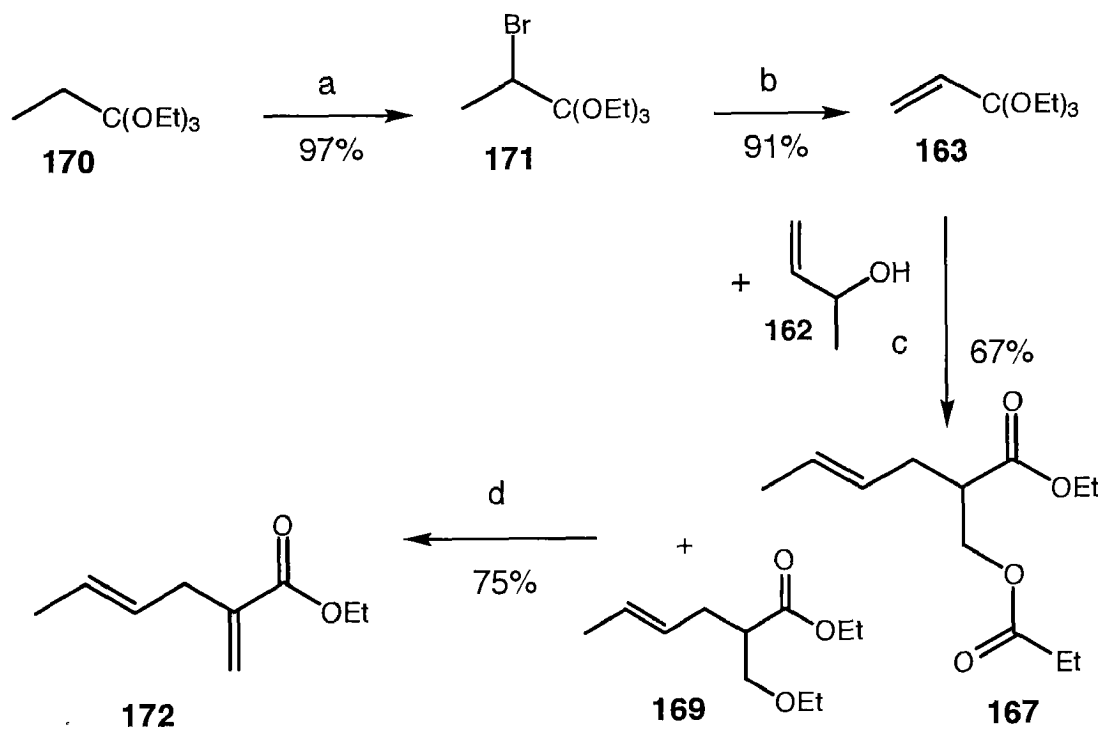
Orthopropansäuretriethylester (**170**) wurde mit elementarem Brom in Pyridin in α -Stellung bromiert. Der so erhaltene 2-Brom-ortho-propionsäure-triethylester (**171**) wurde im nächsten Schritt durch Elimination mit Kalium-*tert.*-butylat in Orthoacrylsäure-triethylester (**163**) überführt [91]. Wird dieser nach der Methode von Saucy [92] mit 3-But-2-enol (**162**) und einem Überschuss an Propionsäure in Toluol unter Rückfluss erhitzt, erhält man den Diester **167**, verunreinigt mit Monoester **169**. Gibt man Propionsäure nur katalytisch zu, wie das üblicherweise bei Claisen-Umlagerungen gemacht wird, erhält man den Monoester **169**, zusammen mit einer Reihe von Folgeprodukten. Dieser könnte möglicherweise auch in den α -Methylenester **172** überführt werden, da er aber unter den gewählten Bedingungen nur in kleiner Menge auftritt, wurde diese Möglichkeit nicht untersucht.

Lagert das erste Additionsprodukt **164** allylisch zum Zwischenprodukt **168** um, resultiert nach der Claisen-Umlagerung der Monoester **169**. Dieser Vorgang scheint aber nur langsam abzulaufen, und es bleibt genügend Zeit für eine Vielzahl von Nebenreaktionen. Gibt man aber genügend Propionsäure zu, erfolgt eine Substitutionsreaktion zum zu **164** analogen Zwischenprodukt **165**. Dieses reagiert in gleicher Weise weiter zu Dien **166** und schlussendlich zum Ethyl-2-[(propionyloxy)methyl]-4-hexenoat (**167**). Diese Claisen-Umlagerung läuft offensichtlich um einiges schneller und somit auch sauberer ab (Schema 25).

Die Elimination von Propionsäure aus Ethyl-2-[(propionyloxy)methyl]-4-hexenoat (**167**) erfolgte mit DBU in Benzol, (*E*) - 2-Methylen-hex-4-ensäureethylester (**172**) konnte in 36% Ausbeute über vier Stufen isoliert werden (Schema 26).



Schema 25: *Mechanismen der Claisen-Umlagerung*

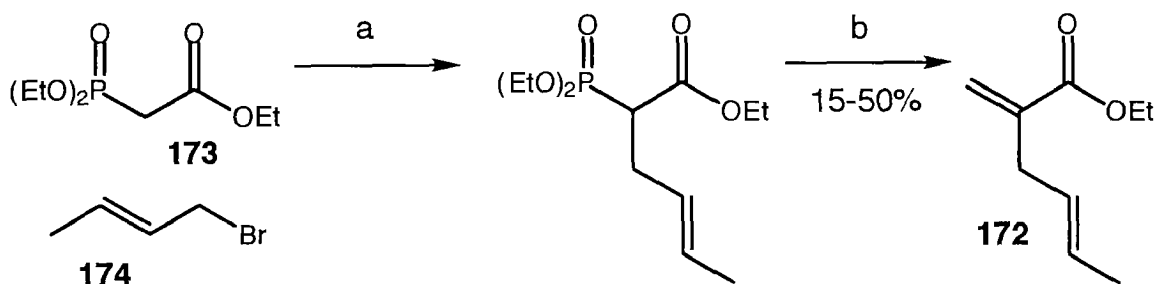


a) Br_2 , Pyridin, $-20^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 24h b) $t\text{-BuOK}$, $85^\circ\text{C} \rightarrow 130^\circ\text{C}$, 3h
 c) 1.5 eq Propionsäure, Toluol, RF, 19h d) DBU, Benzol, RF, 2 d

Schema 26: α -Methylenestersynthese via Claisen-Umlagerung

Wittig-Horner-Variante

Triethylphosphonoacetat (173) wurde in Dimethoxyethan mit Crotylbromid (174) alkyliert und dann direkt mit Paraformaldehyd zum Ester (172) umgesetzt. Dabei ist die Alkylierung wie schon erwähnt nicht sehr selektiv und kaum reproduzierbar, während die eigentliche Wittig-Horner-Reaktion keine Probleme bereitet (Schema 27).



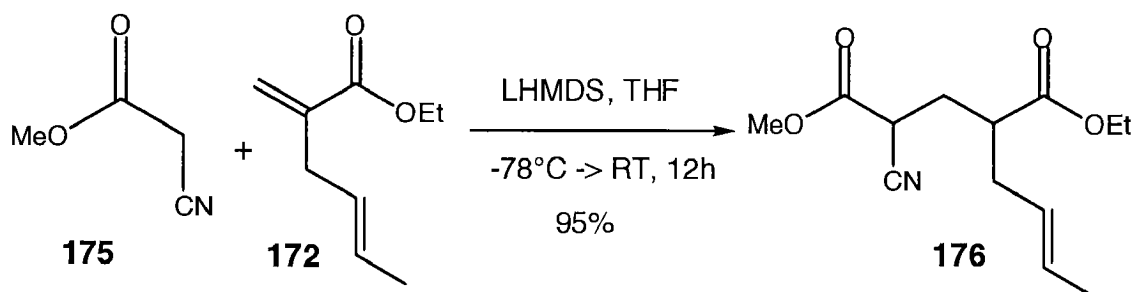
a) NaH , DME, RT b) NaH , Paraformaldehyd, DME, 50°C

Schema 27: α -Methylenestersynthese via Wittig-Horner

3.1.1.2 1-Ethyl-5-methyl-2-(2'-butenyl)-4-cyanoglutarensäureester (176)

Vom α -Methylenester **172** gelangt man in einem Schritt zum 1-Ethyl-5-methyl-2-(2'-butenyl)-4-cyanoglutarensäureester (**176**) (Schema 28).

Cyanessigsäuremethylester (**175**) wird mit einer starken Base deprotoniert und greift α -Methylenester **172** in einer *Michael*-Reaktion an. Als Base hat sich Lithium-hexamethyldisilazid bewährt, während Natriummethanolat und Lithium-diisopropylamid viel schlechtere Ausbeuten lieferten.



Schema 28: Synthese von Cyanoglutarensäureester **176**

3.1.1.3 Selektive Nitril-Reduktion

Theoretische Überlegungen

Nitrile sind Carbonsäurederivate, das heisst der Nitril-Kohlenstoff liegt in der gleichen Oxidationsstufe wie derjenige einer Carboxylgruppe vor. Analog zu den Carbonsäuren lassen sich Nitrile deshalb durch starke Reduktionsmittel wie Lithiumaluminiumhydrid (LAH) zu den Aminen reduzieren. Setzt man etwas weniger aktive Mittel ein, kann die Reduktion vorzeitig unterbrochen werden. So greifen modifizierte Lithiumaluminiumhydride wie Diisopropylaluminiumhydrid (DIBAL) das Nitril nur einmal, unter Bildung eines Iminanions an. Bei der wässrigen Aufarbeitung entsteht dann der Aldehyd.

Hybridisierung (sp) und Struktur der Nitrile entsprechen der der Alkine. Ihre Dreifachbindung lässt sich dementsprechend auch durch katalytisch aktivierten Wasserstoff hydrieren.

Für die Reduktion von Nitrilen steht also eine breite Palette von Reduktionsmitteln zur Verfügung, und es ist normalerweise kein Problem, ein passendes zu finden. In unserem Fall stellt sich das allerdings etwas komplizierter dar. Neben der Nitrilgruppe enthält 1-Ethyl-5-methyl-2-(2'-butenyl)-4-cyanoglutar säureester (**176**) ja noch zwei Estergruppen und eine Doppelbindung, die die Reduktion unversehrt überstehen sollten. Eine Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid würde die Ester mitreduzieren und kommt deshalb ebensowenig in Frage wie die Reduktion durch Palladium-katalysierten Wasserstoff, welche die C=C-Doppelbindung mitreduzieren würde. Weniger aktive Aluminium- oder Borhydride wiederum führen nur zum Aldehyd und kommen deshalb auch nicht in Betracht.

Tab. 2: *Chemoselektivität einiger gebräuchlicher Reduktionsmittel* [93]

	LiAlH ₄	AlH ₃	DIBAH	H ₂ / Pd	B ₂ H ₆	NaBH ₄	NaBH ₄ + CoCl ₂
CN	Amin	Amin	Aldehyd	Amin	Amin	—	Amin
CO ₂ Me	Alkohol	Alkohol	Alkohol	—	—	—	—
Olefin	—	—	—	Alkan	Alkan	—	kaum

Die Erforschung der reduktiven Eigenschaften komplexer Hydride beschränkte sich in den letzten 50 Jahren aber nicht nur auf LAH und NaBH₄. Durch Einführung von organischen Liganden an Bor oder Aluminium oder durch Auswechseln der Gegenionen lässt sich die Ausbeute, Regio- oder Stereoselektivität dieser Reduktionsmittel fast beliebig variieren. Zusätzlich lassen sich reduktive Eigenschaften durch Zugabe von Übergangsmetallsalzen verändern oder verstärken. So wurde eine riesige Vielfalt von Kombinationen dieser Reduktionsmittel mit Übergangsmetallsalzen ausprobiert. Die hieraus resultierenden Reduktionssysteme sind äusserst komplex und meistens ist über den Reaktionsmechanismus wenig bis gar nichts bekannt. Hauptsache es funktioniert! [93-95]

Mischt man Metallhalogenide und Bor- resp. Aluminiumhydride, können verschiedene Vorgänge ablaufen:

- Im einfachsten Fall findet ein Ionenaustausch statt. [96]
 $\text{LiCl} + \text{NaBH}_4 \rightarrow \text{NaCl} + \text{LiBH}_4$
- Das Metallhalogenid wird zum Metall reduziert. [97]
- Das Metallhalogenid wird in ein Metallhydrid verwandelt. [98]
- Kombination der oben erwähnten Vorgänge. [99]
 $\text{FeCl}_3 + \text{LiBH}_4 \rightarrow \text{Fe}(\text{BH}_4)_2$
- Bildung von Metallboriden, resp. -aluminiden. [96, 100]
 $2 \text{CoCl}_2 + 4 \text{NaBH}_4 + 9 \text{ROH} \rightarrow \text{Co}_2\text{B} + 4 \text{NaCl} + 3 \text{B}(\text{OR})_3 + 12.5 \text{H}_2$

Weiter ist es oft unklar, ob die zugegebenen Metallsalze direkt katalytisch wirken oder ob sich *in situ* ein Komplex bildet, welcher reduktiv wirkt.

Auf der Suche nach dem geeigneten Reduktionsmittel für das Nitril **176** wurden einige Kombinationen an gängigen und exotischeren Reduktionsmitteln ausprobiert. Methode der Wahl scheint die Reduktion mit Cobaltboran und Natriumborhydrid zu sein. *Ganem* und *Osby* [94, 101, 102] haben Bildung und Reaktionsweise von Cobalt- und Nickelboranen genauer untersucht, einen eindeutigen Reaktionsmechanismus konnten aber auch sie nicht präsentieren.

Gibt man Natriumborhydrid zu einer weinroten ($\text{CoCl}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$) oder violetten (CoCl_2 , wasserfrei) methanolischen Cobaltchloridlösung, fällt unter Wasserstoff- und Wärmeentwicklung sofort eine schwarze poröse Substanz, das Cobaltboran (Co_2B) aus. Cobaltboran lässt sich abfiltrieren und trocknen, ist aber pyrophor und muss daher feucht gelagert oder *in situ* hergestellt werden. (Es ist in diesem Labor schon vorgekommen, dass nicht abreagiertes Cobaltboran beim Abnutschen nach der Reaktion zu brennen begann.)

In diesem komplexen Reaktionsgemisch kommen verschiedene Species als Reduktionsmittel in Frage. *Ganem* und *Osby* konnten aber eine heterogene Katalyse durch $\text{Co}_2\text{B}/\text{H}_2$ ebenso ausschliessen, wie homogene Cobaltkatalyse oder einen löslichen Cobaltborhydridkomplex.

Es scheint so, dass das ausgefallene Cobaltborid gewisse funktionelle Gruppen wie Nitrile, Amide oder Olefine zu komplexieren und deren Reduktion durch überschüssiges Natriumborhydrid zu katalysieren vermag. Ob tatsächlich freies Natriumborhydrid als Reduktionsmittel wirkt oder ein komplexeres Reduktionsmittel an der Cobaltboranoberfläche gebildet wird, welches dann reagiert, konnte aber nicht abschliessend bewiesen werden.

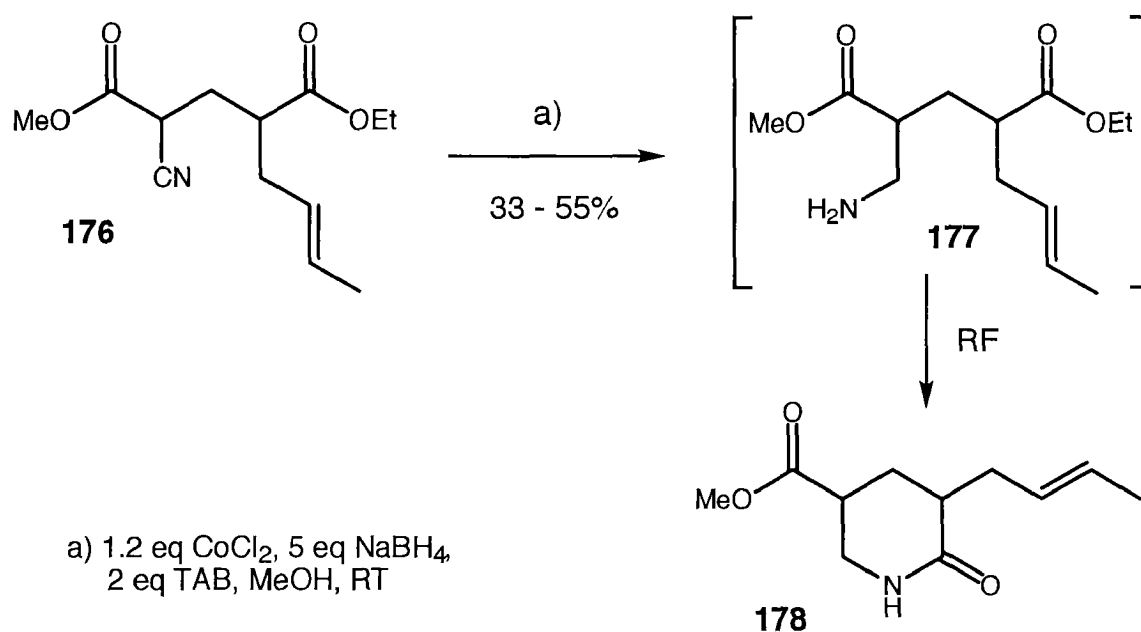
Ein Nachteil der Reduktion mit $\text{Co}_2\text{B}/\text{NaBH}_4$ in Methanol ist die Wasserstoffentwicklung durch den Zerfall des Natriumborhydrids. Dieser Wasserstoff, katalysiert durch Cobalt oder Cobaltboran, kann Olefine hydrieren, wodurch die Selektivität der Methode sinkt. *Ganem* und *Osby* ersetzten in der Folge Natriumborhydrid durch einen *tert.*-Butylamin-Boran-Komplex. Dieser ist in der Lage, Benzonitril katalytisch zu hydrieren. Da dieser Komplex in Methanol nicht zerfällt, also keinen Wasserstoff freisetzt, wird wenig bis gar kein Olefin reduziert.

Reduktion von Cyanoglutar säureester **176**

Die Reduktion von **176** mit $\text{Co}_2\text{B}/\text{NaBH}_4/\textit{tert.}$ -Butylamin-Boran-Komplex führte wie erwartet zum Amin **177** (Schema 29). Diese Methode wurde schon in einigen komplexen Synthesen in ähnlicher Form angewandt [103-106]. Das Amin **177** cyclisiert dabei sofort zum Lactam **178**. Allerdings mit niedrigen, aber reproduzierbaren Ausbeuten von 30-45%. Um die Ausbeute zu verbessern, wurden eine Reihe von Bedingungen ausprobiert. $\text{Co}_2\text{B}/\text{NaBH}_4$ alleine ergab sehr kleine Ausbeuten, der *tert.*-Butylamin-Boran-Komplex reagierte noch schlechter. Erst zusammen ergab sich die 45%-ige Ausbeute. Ausprobiert wurden auch verschiedene Lösungsmittelgemische und versch. Cobaltchloridqualitäten. Entgegen den Ergebnissen von *Ganem et al.* [94] ergab die Reaktion in THF-Wasser-Mischungen bei unserem System noch schlechtere Ausbeuten als in Methanol. Hingegen schien es keine Unterschiede zwischen wasserfreiem Cobaltchlorid und Cobaltchlorid-Hexahydrat zu geben.

Gründe für diese tiefen Ausbeuten gibt es mehrere: Wie schon *Ganem* bemerkte, können die anfallenden Natrium- und Chloridionen die Oberfläche des Cobalt-Komplexes besetzen und diesen vergiften. Dieses Problem behob er, indem er in Wasser-THF-Mischungen arbeitete, was aber in unserem Fall nicht funktionierte. Das Nitril resp. neu gebildete Amid kann am Komplex klebenbleiben und so verloren gehen. Die Ablösung erfolgt entweder basisch (28% NH_4OH) oder sauer (NH_4Cl oder verdünnte Salzsäure), möglicherweise erfolgt sie aber nicht vollständig, was v.a. bei kleineren Ansätzen ins Gewicht fallen würde. Oder das gebildete Amin cyclisierte nicht vollständig zum Lactam und geht infolgedessen bei der wässrigen Aufarbeitung in der Wasserphase verloren.

Bei grösseren Ansätzen (3 - 10g) konnten die Ausbeuten zum Glück auf 55% gesteigert werden. Das Lactam **178** fällt in einem Diastereomerenverhältnis von circa 1:1 an.

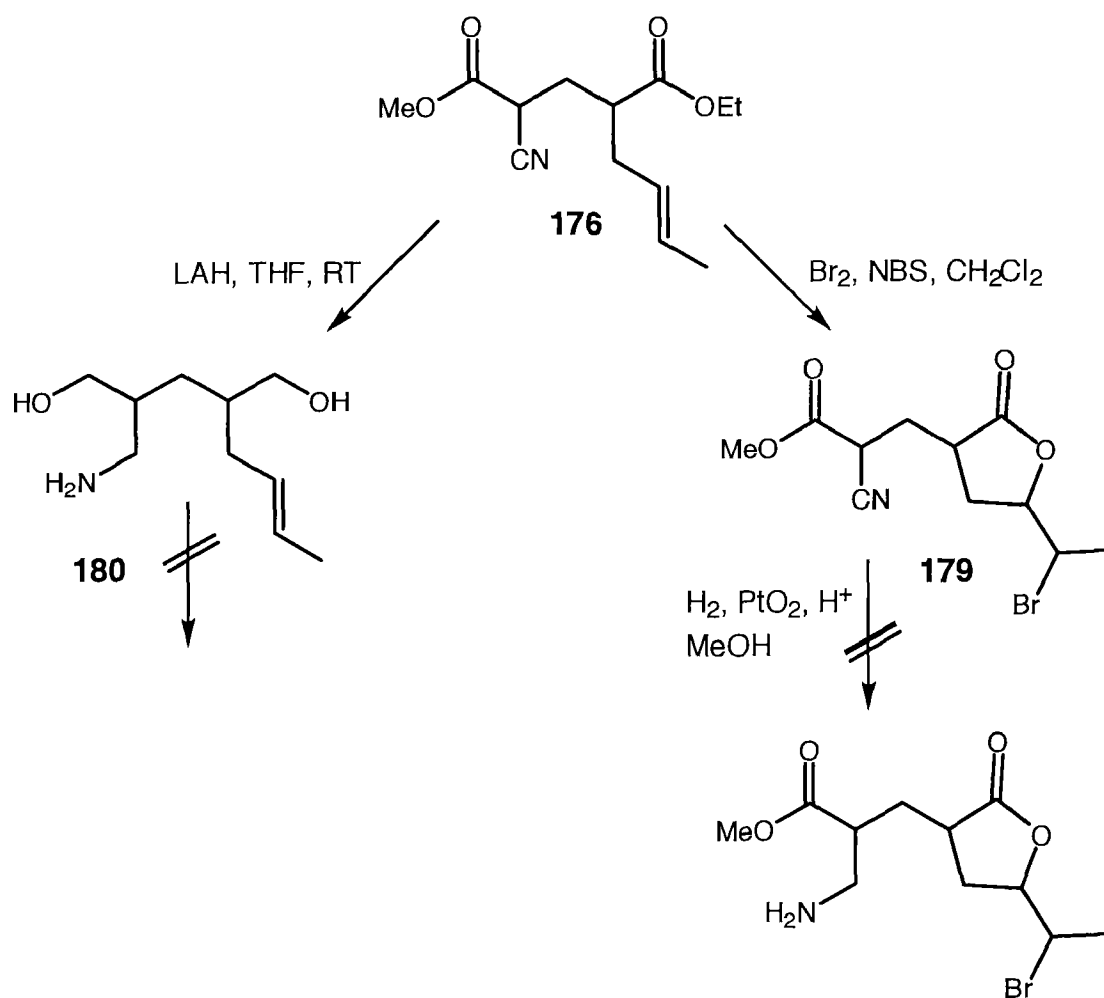


Schema 29: Reduktion des Cyanoglutaratesters **176**

Andere Methoden, das Nitril zu reduzieren ergaben keine Verbesserung:

- $\text{NaBH}_3(\text{OCOCF}_3)$ in THF
- $n\text{-Bu}_4\text{NBH}_4$ in CH_2Cl_2
- $\text{Co}_2\text{B}/\text{NaBH}_4$ und Ethylendiamin in Methanol
- Aluminiumpulver und NiCl_2 in THF

Es wurde auch versucht, die Doppelbindung als Dibromid zu schützen, um dann die Verbindung katalytisch zu hydrieren. Ein Dibromid konnte nicht isoliert werden, vielmehr bildete sich ausschliesslich das Lacton **179**. Dessen Hydrierung ergab aber eine Vielzahl von Nebenprodukten, weshalb dieser Weg ebenso verworfen wurde, wie die Totalreduktion mit LAH. Denn der erhaltene Aminodiol **180** war so hydrophil, dass er kaum mehr aus der Wasserphase zu extrahieren war (Schema 30).



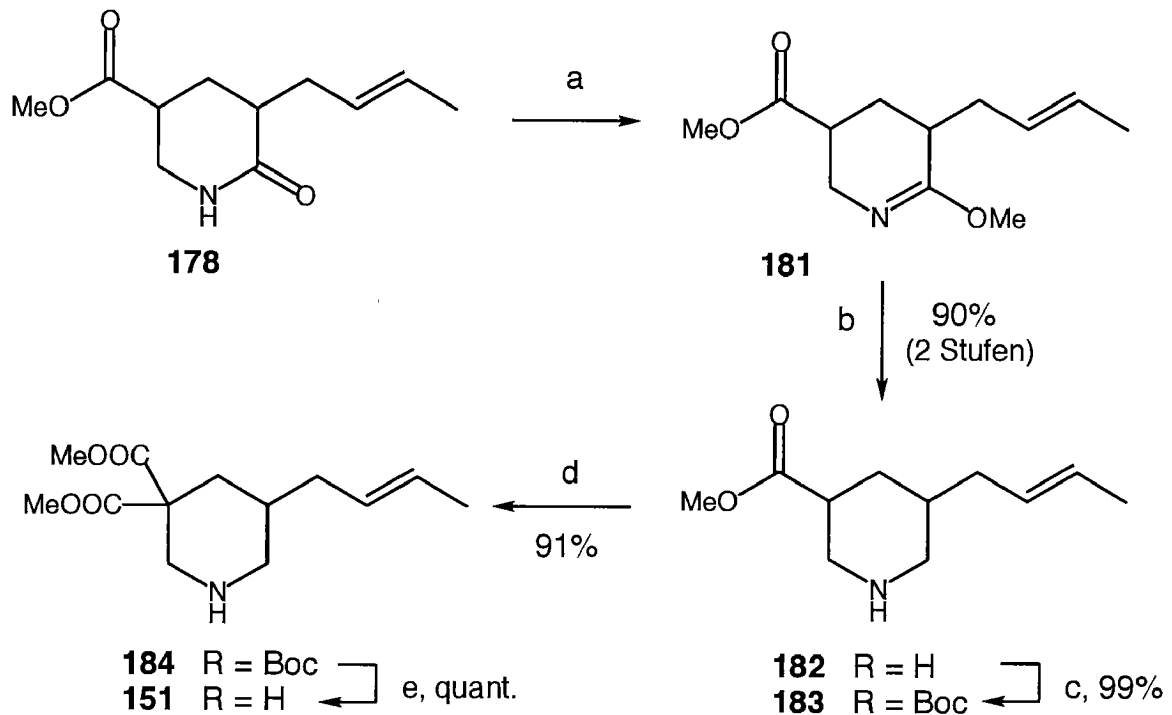
Schema 30: Varianten der Cyanid-Reduktion

3.1.1.4 Dimethyl-5-(2'-butenyl)-3,3-piperidindicarboxylat (151)

Da sich Lactone nicht direkt in Nitron umwandeln lassen, musste das Zwischenprodukt **178** zunächst chemoselektiv zum Amin **182** reduziert werden. Dies gelang mit der Methode von *Borch* [107] in einer Ausbeute von 90% über zwei Stufen. Lactam **178** wurde mit Trimethyloxonium-tetrafluoroborat in den Iminoether **181** überführt (Schema 31). Dieser wurde nach einem Lösungsmittelwechsel sofort mit Natriumborhydrid zum Piperidin **182** reduziert. *Borch* benützte das etwas stabilere Triethyloxonium-tetrafluoroborat. In unserem Fall ergab das aber viel schlechtere Ausbeuten und so musste auf das Trimethyl-Derivat zurückgegriffen werden. Auch Amin **182** liegt als Diastereomerenmischung vor, wobei das *cis*-substituierte Isomer leicht überwiegt (*cis-trans*-Verhältnis/ 3:2). Zu analytischen Zwecken wurde das Isomerenmischung *N*-acetyliert (Abb. 17).

Sämtliche Versuche, das Piperidinderivat **182** zu oxidieren, scheiterten. Darauf wird im nächsten Kapitel genauer eingegangen. Ein Grund für das Scheitern war die Aromatisierung, die sofort einsetzte, sobald sich etwas Nitron gebildet hatte. Um dies zu verhindern, wurde an dieser Stelle eine zweite Methoxycarbonylgruppe eingeführt. Damit schlägt man zwei Fliegen mit einer Klappe: Einerseits kann **151** nicht mehr aromatisieren, andererseits wird damit der Zugang zu den *Iboga*-Alkaloiden vereinfacht, die an C(16) noch eine Methoxycarbonylgruppe tragen. Piperidin **182** wurde also mit Boc-Anhydrid geschützt und mit Chlorameisensäure-methylester acyliert [108, 109]. Nach Abspaltung der Boc-Gruppe mit Trifluoressigsäure erhielt man das Piperidin-Derivat **151** in guter Ausbeute (Schema 31).[110]

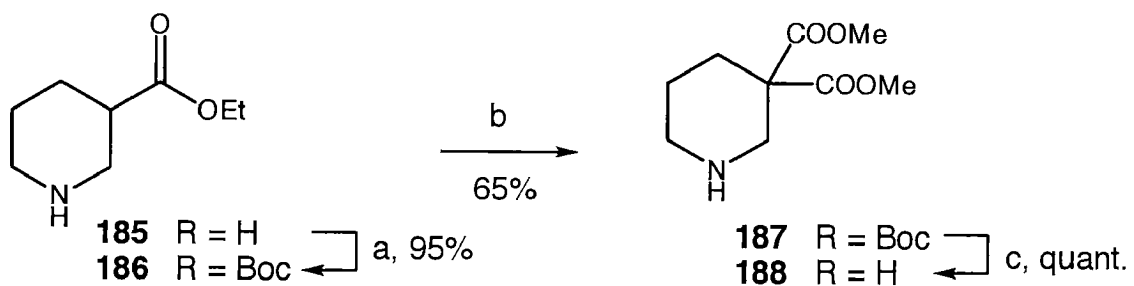
Die Einführung dieser zweiten Esterfunktion wurde schon auf der Stufe des Cyanessigsäuremethylesters versucht. Zwar konnte dieser mit Chlorameisensäuremethylester acyliert werden, das Produkt war aber zu reaktiv und spaltete sofort HCN ab.



a) $(\text{MeO})_3\text{OBF}_4$, CH_2Cl_2 , RT, 15h b) NaBH_4 , MeOH, RT, 24h c) Boc_2O , TEA, CH_2Cl_2 , RT, 12h d) LDA, ClCOOMe , THF, $0^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 15h e) TFA, CH_2Cl_2 , RT, 24h

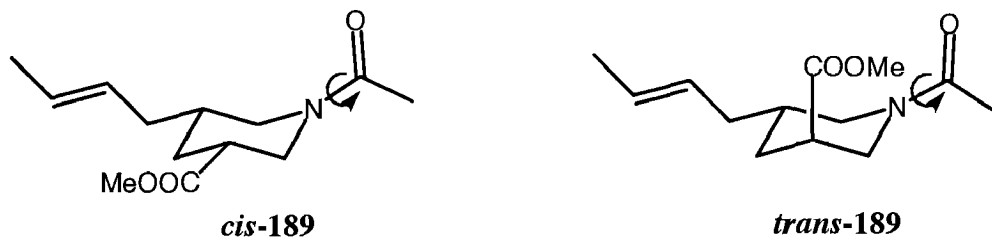
Schema 31: Einführung der zweiten Esterfunktion

Beim Versuch, die Piperidine **182** und **151** zu oxidieren, traten schon bald einige Probleme auf. Da die Synthese bis zum Piperidin **151** schon 11 Stufen umfasste, wurde dieses nur ungern für Voruntersuchungen eingesetzt. Stattdessen griff man auf das in Stellung 5 unsubstituierte Piperidin **188** zurück, welches in drei Stufen aus dem käuflichen Piperidin-3-carbonsäureethylester (**185**) zugänglich ist (Schema 32).



a) Boc_2O , TEA, CH_2Cl_2 , RT, 12h b) LDA, ClCOOMe , THF, $0^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 15h c) TFA, CH_2Cl_2 , RT, 24h

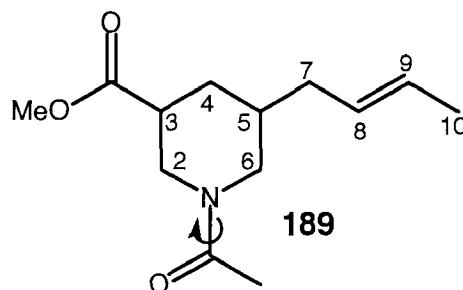
Schema 32: Synthese der Modellverbindung **188**

Einschub: Strukturaufklärung am *N*-acetylierten Piperidin **189**Abb.17: *cis*- und *trans*-Isomere **189**

Das *cis*- und das *trans*-*N*-Acetyl-methyl-5-(2'-butenyl)-3-piperidin-carboxylat (**189**) konnten chromatographisch getrennt werden. In den beiden NMR-Spektren traten unerwartet zwei Sätze von Signalen auf. Aufgrund eines Hetcor-Experimentes wiesen wir sie den zwei rotameren Formen **189A** und **189B** (S. 68) zu.

Zur Bestimmung der Konfiguration der beiden Isomeren (ohne Rotamerie) wurden die ^{13}C -NMR-Werte herangezogen. Im allgemeinen sind die Ringkohlenstoffe in äquatorial substituierten Cyclohexanderivaten gegenüber den axial substituierten um 3-4 ppm nach tiefem Feld verschoben. Diesen Effekt findet man etwas abgeschwächt auch bei den benachbarten Kernen.

In unserem Fall tritt die grösste Differenz, nicht unerwartet, beim C(3) auf. Die Carbomethoxygruppe ist im *trans*-Isomer axial. C(3) ist daher im *trans*-Isomer um 2.4-3.5 ppm hochfeld verschoben. Der (5)-Crotyl-Substituent besitzt einen grösseren A-Wert als der Carbomethoxy-Substituent und liegt deswegen in beiden Konfigurationen äquatorial vor.



Tab. 3: ^{13}C -NMR-Daten (CDCl_3 , 400MHz) von **189** (jeweils beide Rotamere)

Multipl.	Kern	<i>cis</i> (diäquat.) δ [ppm]	<i>trans</i> δ [ppm]	Δ [ppm]
<i>s</i>	Ester	173.4	173.3	
<i>s</i>	Acetyl	168.9	169.5	
<i>d</i>	C(9)	127.9 / 127.6	128.3 / 127.9	
<i>d</i>	C(8)	127.5 / 127.3	127.7 / 127.3	
<i>q</i>	OMe	51.9	52.0	
<i>t</i>	C(6)	51.8 / 48.1	50.8 / 47.4	1.0/0.7
<i>t</i>	C(2)	47.0 / 43.4	46.4 / 43.2	0.6/0.2
<i>d</i>	C(3)	42.0 / 41.4	39.6 / 37.9	2.4/3.5
<i>t</i>	C(7)	36.8 / 36.7	36.4 / 35.0	0.4/1.7
<i>d</i>	C(5)	36.0 / 35.0	34.1 / 34.0	1.9/1.0
<i>t</i>	C(4)	34.0 / 33.9	31.9 / 31.8	2.1/2.1
<i>q</i>	Acetyl	21.6	21.4	
<i>q</i>	C(10)	17.9	18.0	

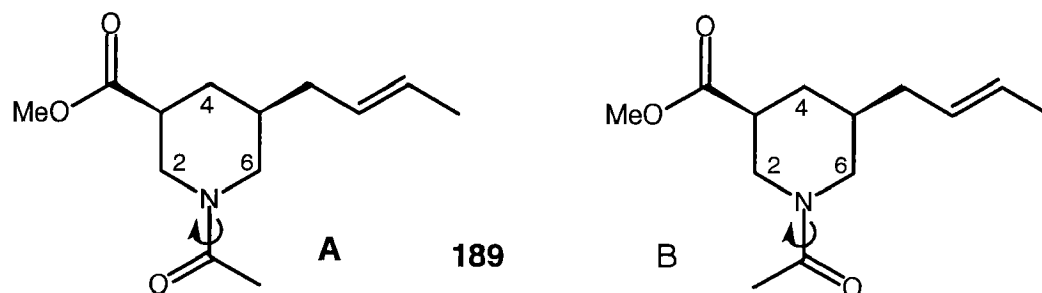
Mit Hilfe eines HETCOR-Experimentes konnten die Peaks den einzelnen Protonen des jeweiligen Rotamers zugeordnet werden. Dabei gilt es zu beachten, dass diejenigen Protonen, welche sich im "Einflussbereich" einer Carbonylgruppe befinden, nach tiefem Feld verschoben werden.

Die grössten Verschiebungen treten denn auch bei den Protonen an C(2) auf. Das äquatoriale Proton ist gegenüber dem axialen um ~ 2.4 ppm nach tiefem Feld verschoben, zusätzlich besteht eine Differenz von ~ 0.25 - 0.35 ppm zwischen den jeweiligen Protonen der beiden Rotamere.

Bei den Protonen an C(6), die sich nur noch im Einflussbereich von einer Carbonylgruppe befinden, ist die Differenz zwischen äquatorialem und axialem Proton schon merklich kleiner, sie beträgt noch ~ 1.2 ppm. Zwischen den beiden Rotameren besteht aber immer noch ein Unterschied von ~ 0.25 - 0.45 ppm. Dank dem HETCOR-Experiment konnten auch die übrigen ^1H -NMR-Peaks identifiziert und den jeweiligen Kernen zugeordnet werden.

In Tabelle 4 sind die wichtigsten Zuordnungen des *cis*-Isomeren notiert.

Die fett gedruckten Einträge beziehen sich auf Rotamer A, die normal gedruckten auf Rotamer B. Die Relationen der restlichen Protonen zu den entsprechenden Kohlenstoffen finden sich im experimentellen Teil, ebenso sämtliche Daten des *trans*-Isomeren.



Tab. 4: Die wichtigsten Ergebnisse aus dem HETCOR-Experiment

δ [ppm]	4.88	4.63	3.99	3.74	3.03	2.59	2.47	2.18	2.11-2.05	1.25
C(6) 51.9				<i>dp</i>		<i>dd</i>				
C(6) 48.2			<i>dp</i>		<i>dd</i>					
C(2) 46.9		<i>dp</i>							<i>m</i>	
C(2) 43.4	<i>ddm</i>						<i>qm</i>			
C(4) 34.0								<i>tm</i>		<i>ddm</i>
C(4) 33.8								<i>tm</i>		<i>ddm</i>

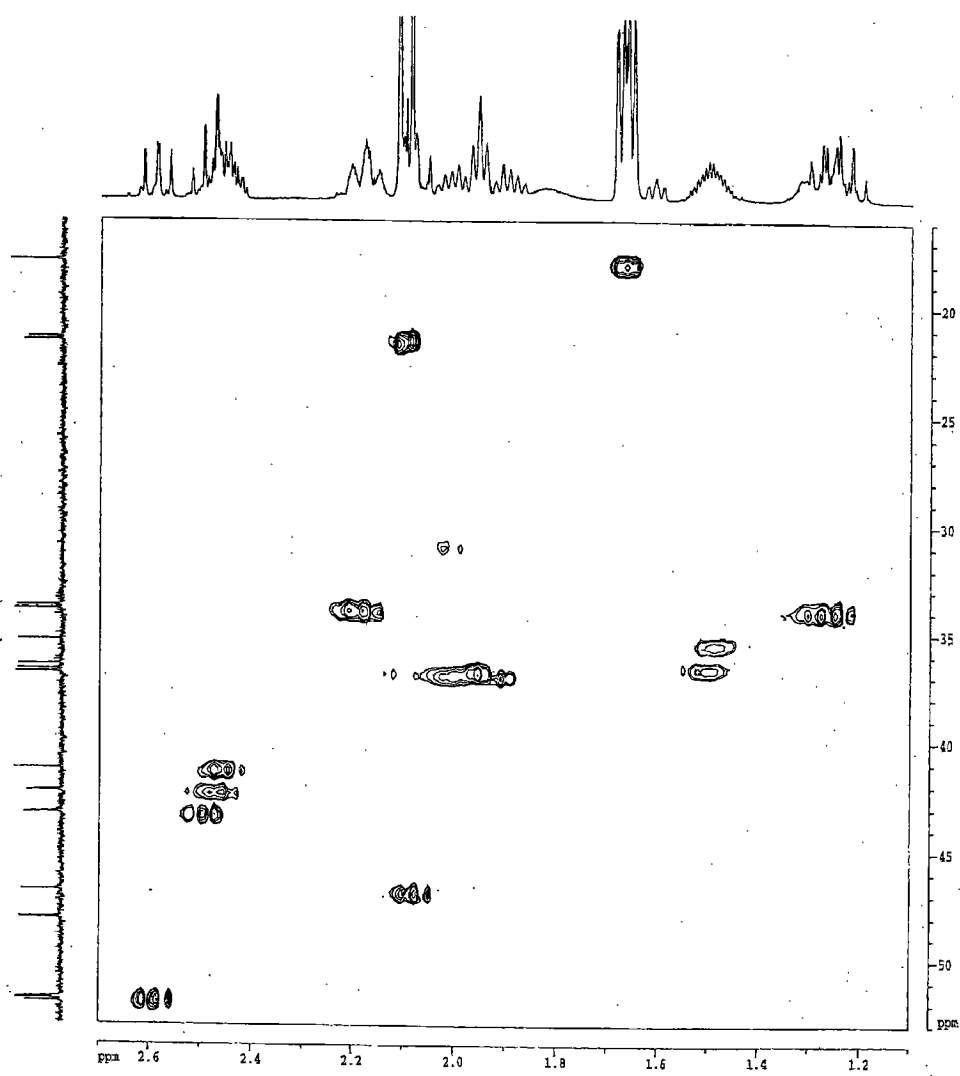


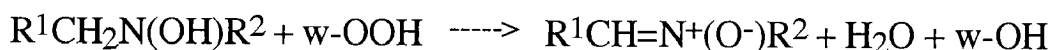
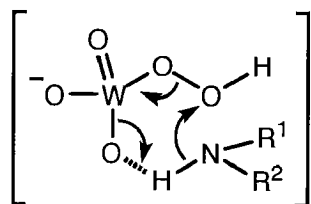
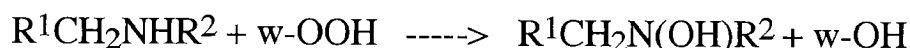
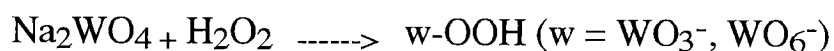
Abb. 18: HETCOR-Spektrum von *cis*-189 in CDCl_3 , 400MHz

3.1.2 Oxidation zum Nitron 149

3.1.2.1 Zur Herstellung von Nitronen

Eine übliche Art und Weise ein Nitron herzustellen, ist die Kondensation eines Ketons oder Aldehydes mit einem *N*-substituierten Hydroxylamin oder die Oxidation eines entsprechenden *N*-substituierten Hydroxylamines. Erstere Methode findet dabei v.a. bei den aliphatischen Nitronen Anwendung, letztere bei cyclischen Derivaten. Bei beiden Methoden treten aber oft Schwierigkeiten bei der Herstellung der benötigten Hydroxylamine auf. *Murahashi* [111-114] versuchte daher Katalysatoren zu finden, welche in der Lage sind, ein sekundäres Amin direkt zum Nitron zu oxidieren. Er liess sich dabei von Enzymen inspirieren, die diese N-Oxidation ohne Probleme vollbringen, wie zum Beispiel die Flavin-monooxygenase. Im Laufe seiner Forschung untersuchte *Murahashi* eine ganze Reihe von Schwermetall-Katalysatoren, die zusammen mit Wasserstoffperoxid oder *tert.*-Butylhydroperoxid *sec.* Amine zum Nitron oxidieren können.

Als am reaktivsten erwies sich die Kombination von Na_2WO_4 mit Wasserstoffperoxid in Methanol oder Wasser. Man nimmt an, dass Wolfram mit dem Wasserstoffperoxid eine "Wolfram-persäure" bildet, welche das *sec.* Amin zuerst zum Hydroxylamin oxidiert, das dann wiederum zum Nitron dehydriert wird :



Im Gegensatz zu den Ergebnissen von *Murahashi*, die zeigten, dass kleine cyclische Amine nur in Wasser oxidiert werden können, waren unsere Ausbeute in Wasser noch geringer als in Methanol.

"It is noteworthy that water is the only solvent that gives satisfactory formation of cyclic nitrones with small molecular weights."

Es zeigt aber klar, dass auch *Murahashi* Mühe hatte, einfache cyclische Nitronen in guter Ausbeute herzustellen. Dies wird noch bestätigt durch die Tatsache, dass oben erwähnte "satisfactory" Bildung der Nitronen sich auf Ausbeuten von 40 (Piperidin) bis 44 (Pyrrolidin) % bezieht.

Ein Problem, das bei cyclischen Derivaten auftritt ist, wie schon erwähnt, die Aromatisierung. Ein weit grösseres aber, welches nicht so einfach gelöst werden kann, ist die hohe Reaktivität der entstehenden Nitronen. Insbesondere die Di- oder Trimerisierung von in α -Stellung unsubstituierten Nitronen tritt immer wieder auf und kann bei höheren Temperaturen nicht verhindert werden.

Als praktische Methode erwies sich nach *Murahashi* [112] auch die Selendioxid-katalysierte Oxidation mit Wasserstoffperoxid in Aceton.

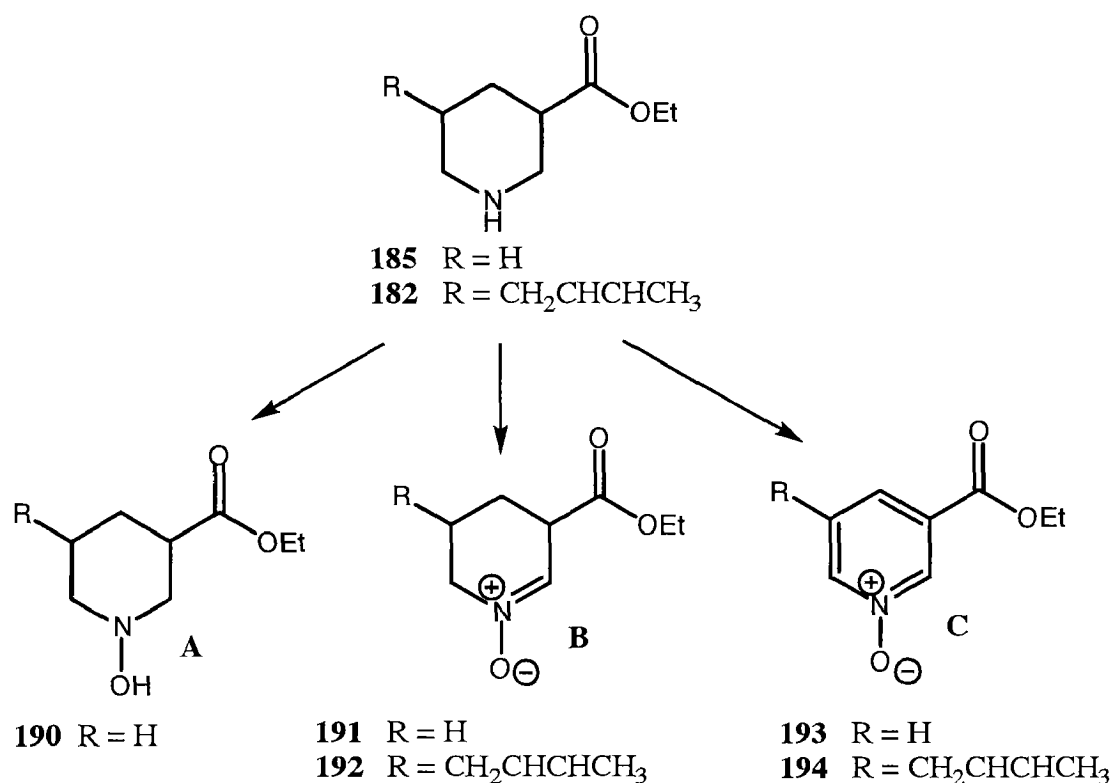
Auf der Suche nach dem idealen Oxidationsmittel begegnete uns eine grosse Fülle von Reagentien, die diese Reaktion vollbringen können. Leider sind diese Oxidationsmittel nicht sehr selektiv, es bestand immer die Gefahr, dass auch die Doppelbindung angegriffen werden könnte. Diese wird aber im direkt anschliessenden Schritt benötigt und sollte daher auf keinen Fall oxidiert werden.

3.1.2.2 Oxidationsversuche an Piperidinen 182 und 185

Erste Oxidationsversuche wurden an den Piperidinen **182** und **185** vorgenommen. Erstaunlicherweise konnte laut DC und NMR oft überhaupt keine Reaktion beobachtet werden. Ein Teil des Eduktes wurde wahrscheinlich oxidiert und polymerisierte dann, der Grossteil konnte aber jeweils unverbraucht wieder zurückgewonnen werden. Nicht einmal die von *Murahashi* [111, 112] genauestens untersuchten Systeme (H_2O_2 / Na_2WO_4 , resp. SeO_2) brachten Erfolg. In beiden Fällen erzielte *Murahashi* mit unsubstituiertem Piperidin ansprechende Ergebnisse.

Eine Erklärung für die ausserordentliche Reaktionsträgheit unserer Verbindung haben wir bis heute nicht gefunden.

In einigen Fällen erfolgte jedoch die Oxidation zum Hydroxylamin **190**. Mit der Selendioxid-katalysierten Oxidation durch Wasserstoffperoxid in *tert.*-Butanol, Bedingungen die normalerweise für die allylische Oxidation benutzt werden [115], konnte sogar etwas Nitron **191/192** erhalten werden. Sowohl die Nitrone **191/192**, wie auch Hydroxylamin **190** waren aber mit grossen Mengen des Pyridinoxids **193/194** verunreinigt (Schema 33, Tab.5).



Schema 33: Beobachtete Oxidationsprodukte, ausgehend von **182** und **185**

Auch die Versuche, das Hydroxylamin **190** zum Nitron **191** zu oxidieren, scheiterten. Einzig mit Kupferacetat in verdünnter Salzsäure konnte überhaupt eine Reaktion verfolgt werden, es bildete sich aber ausschliesslich das überoxidierte Pyridinoxid **193** (Tab. 6).

Tab. 5: Oxidationsversuche mit den Piperidinen 182 und 185

Oxidationsmittel	LM	T	t	Prod.	Ausb.	Lit.
<i>m</i> -CPBA	CH ₂ Cl ₂	RT	24 h	-		[116]
	CHCl ₃	RF	24 h	-		
<i>m</i> -CPBA	CH ₂ Cl ₂ / NaHCO ₃	RT	24 h	-		-
H ₂ O ₂ , Na ₂ WO ₄	MeOH / H ₂ O	RT	24 h	-	-	[111,
			8 d	190	(Spuren)	114]
		60°C	24 h	-		
2-Benzolsulfonyl-3-phenyloxaziridin	CHCl ₃	RT	24 h	190	(Spuren)	[117]
Tosylimidazol / H ₂ O ₂	MeOH / H ₂ O / NaOH	RT	18 h	190	(Spuren)	[118]
UHP / Trifluoressigsäureanhydrid	CH ₂ Cl ₂	RF	4 h	-		[119]
		RT	3 d	-		
H ₂ O ₂ / SeO ₂ (cat)	Aceton	RT	3 h	-		[112]
		RF	24 h	-		
	EtOH	RT	24 h	-		-
	MeOH	RT	5 d	190+ 193	(Spuren)	-
	<i>t</i> -BuOH	RT	24 h	190+ 193	(Spuren)	[115]
H ₂ O ₂ / SeO ₂ (1 eq)	<i>t</i> -BuOH	60°C	4 h	190+ 193	47 % 30 %	[115]
			2 h	191+ 193		
H ₂ O ₂ / SeO ₂ (cat) R = Crotyl	<i>t</i> -BuOH	50°C	0.5 h	192+ 194	(Spuren)	[115]

UHP = Wasserstoffperoxid-Harnstoff-Addukt

Tab. 6: Oxidationsversuche mit dem Hydroxylamin 190

Oxidationsmittel	LM	T	t	Prod.	Lit.
Cu(OAc) ₂ , Luft	CH ₂ Cl ₂	RT	2 h	-	[120]
Cu(OAc) ₂ ,Luft, NEt ₃	CH ₂ Cl ₂	RT	2 h	-	[121]
Cu(OAc) ₂ ,Luft	NH ₄ OH	RT	3 h	-	-
Cu(OAc) ₂ , Luft	CH ₃ CN	RT	4 h	-	-
Cu(OAc) ₂ , HCl	H ₂ O	60°C	12 h	193	[122]
Pd / C	Toluol	80°C	36 h	-	-
2-Benzolsulfonyl-3-phenyl-oxaziridin	CHCl ₃	RT	18 h	?	[117]

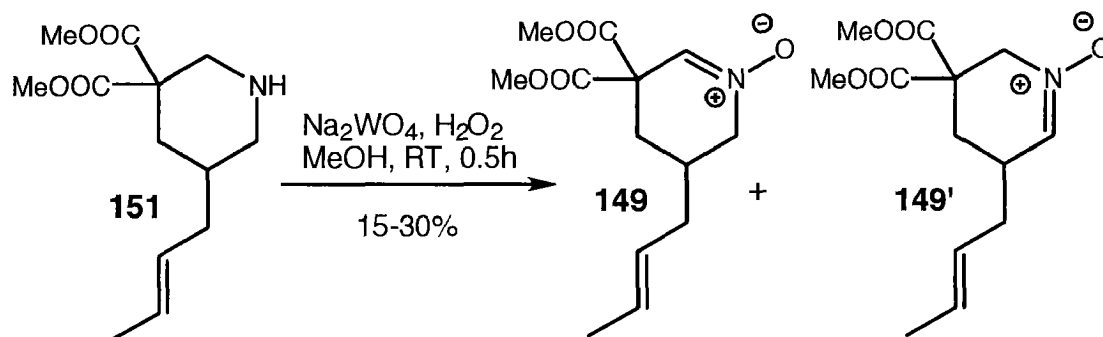
3.1.2.3 Oxidation der Piperidine 151 und 188

Bei der Oxidation der Piperidine **182** und **185** wurden die besten Ergebnisse mit Wasserstoffperoxid und Selendioxid in *tert.*-Butanol erzielt. Diese Reaktionsbedingungen wurden nun als Erste auch auf das Modellpiperidin **188** angewendet. Überraschenderweise reagierte **188** praktisch überhaupt nicht. Auch nach mehreren Stunden bei 60°C konnte hauptsächlich nur Edukt zurückisoliert werden. Die Bedingungen, die *Murahashi* als ideal bezeichnet hatte, führten jedoch in diesem Fall zum Erfolg. Nitron **195** konnte allerdings nicht in den erhofften hohen Ausbeuten isoliert werden.

Tab.7: Oxidationsversuche mit den Piperidinen 151 und 188

Oxidationsmittel	LM	T	t	Prod.	Lit.
H ₂ O ₂ / SeO ₂ (cat)	Aceton	RT	24 h	kaum	[112]
dito	<i>t</i> -BuOH	60°C	2 h	kaum	[115]
VO(C ₅ H ₇ O ₂) ₂ , <i>t</i> -Butyl-OOH	<i>t</i> -BuOH	RF	24 h	-	[123]
H ₂ O ₂ , Na ₂ WO ₄	MeOH / H ₂ O	RT	0.5 -1 h	25-30% 195	[111, 114]

Die Wolfram-katalysierte Oxidation mit Wasserstoffperoxid war, angewendet auf Piperidin **151**, die Methode der Wahl. Aber auch hier lagen die erzielten Ausbeuten weit unter den Erwartungen. Es bildete sich sowohl das erwünschte Nitron **149**, wie auch sein Regioisomer **149'** (Schema 34).



Schema 34: *Bildung der Nitrone 149 und 149'*

Wie schon erwähnt, beschrieb *Murahashi* Wasser als das einzige vernünftige Lösungsmittel zur Oxidation kleiner Ringsysteme. Wir erzielten aber weder mit dem Modell noch mit Piperidin **151** angemessene Ausbeuten, was wir auf die kaum vorhandene Löslichkeit der Piperidine in Wasser zurückführten. Andererseits löst sich Natriumwolframat nicht in Methanol und steht so nicht zur Bildung der Wolfram-persäuren zur Verfügung. Die besten Ergebnisse konnten in der Folge erzielt werden, indem Natriumwolframat in so wenig Wasser wie möglich (0.5 - 1 ml) gelöst und zu dem in Methanol gelösten Edukt gegeben wurde. Die Zugabe der 30-35% Wasserstoffperoxid-Lösung erfolgte im Eisbad, um hohe Temperaturen, die zur Polymerisierung führen würden, zu vermeiden.

Für den Erfolg der Reaktion ist es entscheidend, den richtigen Zeitpunkt für den Abbruch zu finden. Bei zu langer Reaktionszeit bilden sich Polymere, bei einer zu kurzen Reaktionszeit ist die Ausbeute schlecht. Unsere Ergebnisse zeigten ausserdem, dass die Reaktionszeiten auch von der Herkunft und Qualität des Wasserstoffperoxides abhängt.

Schliesslich wurde die Reaktion jeweils nach einer halben Stunde abgebrochen und sauer aufgearbeitet. Nicht abreagiertes Edukt wurde so protoniert und gelangte in die Wasserphase. Durch Waschen mit basischen Lösungen konnte später 10-30% des Amins **151** wieder zurückgewonnen werden.

Da die gebildeten Nitronen **149** und **149'** äusserst reaktiv sind und leicht zu Di-, Tri- und Polymeren reagieren, wurden sehr verdünnte Lösungen benutzt. Uns kam der Verdacht, dass bei der Aufarbeitung Produkt verloren geht, weil beim Einengen des Lösungsmittels die Konzentration der Nitronen und somit die Möglichkeit, dass sie polymerisieren zu hoch wird. Für die 1,3-dipolare Cycloaddition in der folgenden Stufe wird aber ein aprotisches Lösungsmittel benötigt. Wir gingen daher dazu über, den Lösungsmittelwechsel kontinuierlich zu vollziehen: Das Reaktionsgemisch wurde mit Toluol verdünnt und am RV vom Methanol befreit. Erst dann wurde wässrig aufgearbeitet. Die Wasserphase wurde mit Toluol extrahiert und die vereinigten Toluolauszüge konnten in der nächsten Stufe direkt eingesetzt werden.

Alles in allem muss der Verlauf dieser Oxidation als enttäuschend eingestuft werden. Anscheinend verhindert die fehlende Stabilisation des Nitrons durch Substituenten am C(2) die höheren Ausbeuten, die in anderen Synthesen schon oft erzielt worden waren [120, 124, 125].

Charakterisierung der Nitronen **149** und **149'**

Schwierigkeiten bereitete nicht nur die Oxidation an sich, sondern auch die Reaktionskontrolle derselben. Neben dem Nitron resp. dem Hydroxylamin bildeten sich jeweils eine grosse Anzahl von Nebenprodukten. Diese besitzen in etwa den selben R_f -Wert wie das Edukt. So wurde eine Reaktionskontrolle *via* DC praktisch unmöglich. Zwar konnten die Nitronen leicht identifiziert werden, da sie als einzige Substanzen UV-Aktivität zeigten, alle übrigen auftretenden Produkte konnten aber nicht vom Edukt unterschieden werden. In Ermangelung eines Gaschromatographen musste daher die Reaktionskontrolle *via* NMR erfolgen.

Mittels NMR-Spektroskopie lassen sich die Nitrone eindeutig identifizieren. Im ^1H -NMR-Spektrum erscheint für das Nitron **149** bei 7.3 ppm ein Singlet, für Nitron **149'** bei 7.2 ppm ein Dublett. Ebenso typisch sind die olefinischen ^{13}C -NMR-Verschiebungen eines Dubletts bei 137.9 ppm (**149**), resp. 132.1 ppm (**149'**).

Weniger einfach sieht das bei den Hydroxylaminen aus. Die Ringprotonen der Hydroxylamine unterscheiden sich zuwenig von denen des Amins, als dass sie in einem Spektrum des Rohgemisches eindeutig identifiziert werden könnten, und das Hydroxylproton verschwindet unter den Ringprotonen. In diesem Fall muss auf ^{13}C -NMR-Spektroskopie zurückgegriffen werden. Die zum Stickstoff benachbarten Kerne besitzen im Hydroxylamin mit $\sim 57\text{-}59$ ppm eine etwas grössere Tieffeld-Verschiebung als die des Amins mit $\sim 47\text{-}51$ ppm. So konnten also die Nitrone mit ^1H - und die Hydroxylamine mit ^{13}C -NMR-Spektroskopie im Rohgemisch identifiziert und im Vergleich mit den typischen und alleinstehenden Peaks der Methylester quantifiziert werden.

Im Fall der Modellpiperidine **185** und **188** konnten die Nitrone **191** und **195** (hier wurde nur ein Regioisomer gebildet), wie auch das Hydroxylamin **190** chromatographisch abgetrennt (oder angereichert) und isoliert werden.

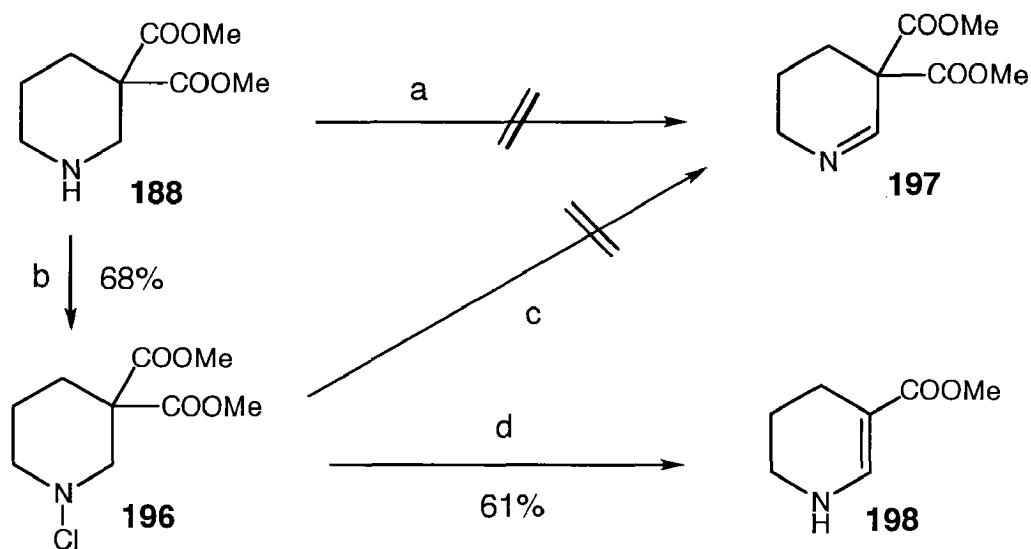
Dies gelang mit den Nitronen **149** und **149'** nicht. Diese Nitrone konnten somit auch nicht vollständig charakterisiert werden.

3.1.2.4 Weitere Oxidationsversuche *via* Imin

Angesichts dieser mässigen Erfolge verfolgten wir jeden noch so kleinen Hoffnungsschimmer, unser Ziel, das Nitron **149**, doch noch in höheren Ausbeuten zu erreichen. Wir überlegten uns, dass es wahrscheinlich leichter sein sollte, ein Imin zum Nitron zu oxidieren, anstatt eines Piperidins.

Die direkte Ruthenium-katalysierte Oxidation der Modellverbindung **188** nach *Murahashi* [126] funktionierte jedoch nicht.

Es gelang hingegen, das Modellpiperidin **188** mit *N*-Chlorsuccinimid in Methylchlorid in 67% Ausbeute zu chlorieren. Das resultierende *N*-Chlor-Piperidin **196** sollte unter basischen Bedingungen HCl abspalten. Das erwünschte Imin **197** konnte jedoch nie isoliert werden, denn bei Raumtemperatur reagierte **196** gar nicht, bei erhöhten Temperaturen hingegen decarboxylierte **196** zum Enamin **198** (Schema 35)[127].



a) $\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3$, *t*-Bu-OOH, Benzol, RT b) NCS, CH_2Cl_2 , RT c) Base, RT
 d) NaOMe, MeOH, RF

Schema 35: Oxidationsversuche zur Bildung des Imins **197**

3.1.3 Nitron-Cycloaddition

3.1.3.1 Regio- und Stereochemie [128-133]

Thermisch aktivierte Additionen von 1,3-Dipolen an Alkene oder Alkine führen über einen hochgeordneten aromatischen Übergangszustand unter gleichzeitiger Bildung von zwei σ -Bindungen zu 5-Ringen. Lange Zeit wurde diskutiert [134, 135], ob nicht vielleicht auch ein zweistufiger Mechanismus über ein Diradikal möglich wäre, aber heute ist der konzertierte Mechanismus allgemein anerkannt. Die beiden σ -Bindungen müssen allerdings nicht mit gleicher Geschwindigkeit gebildet werden, ja es ist sogar anzunehmen, dass dies nicht der Fall ist. Es wird dann von einer asynchron konzertierten Reaktion gesprochen. (Abb. 19)

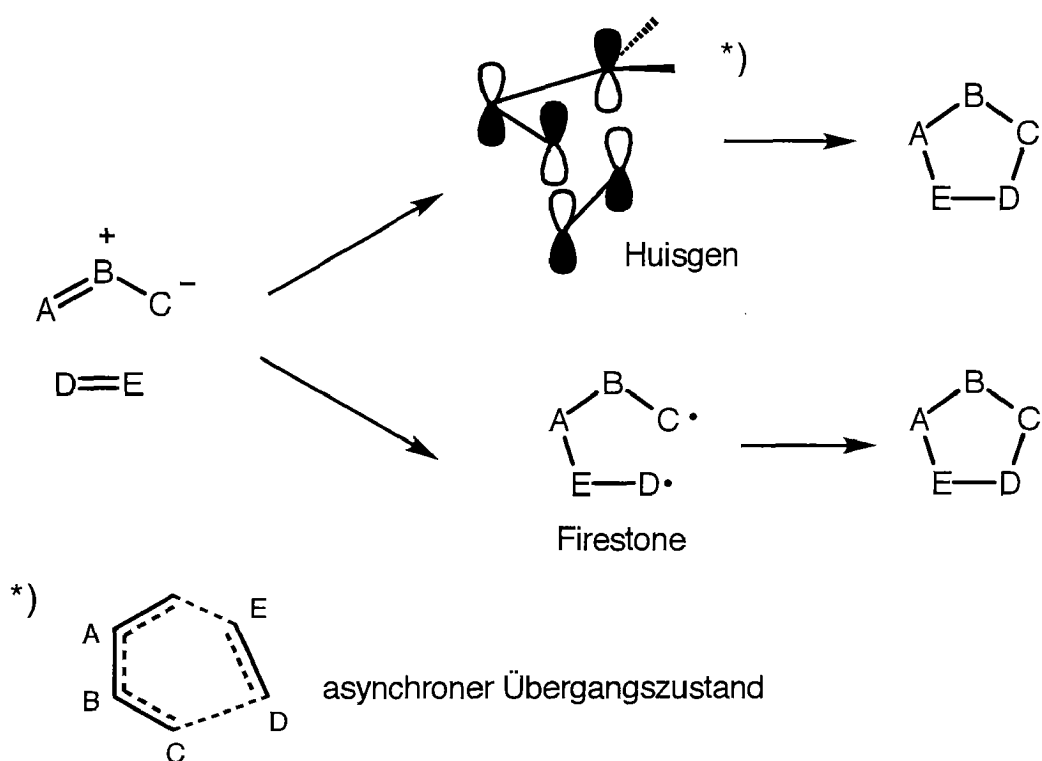


Abb.19: Vorgeschlagene Mechanismen der 1,3-dipolaren Cycloaddition nach Huisgen und Firestone, ersterer mit möglichem asynchronem Übergangszustand [132]

Theoretisch ist eine vielfältige Regio- und Stereoisomerie möglich. In der Praxis führen sterische und elektronische Effekte meistens zu einer erstaunlich hohen Selektivität.

Ein Grund für die Strukturvielfalt der 1,3-dipolaren Cycloaddition ist die *E/Z* - Isomerie des Nitrons. Die fällt aber in cyclischen Nitronen weg, weil zumindest die kleineren Ringe aus sterischen Gründen nur in der *E*-Form auftreten. Deshalb wird hier darauf nicht weiter eingegangen.

Regioselektivität

Die Regioselektivität der [3+2]-Cycloaddition kann meistens auf Grenzorbital-Wechselwirkungen zurückgeführt werden. Wenn irgendwie möglich, findet die Cycloaddition so statt, dass eine maximale Überlappung der Grenzorbitale zustande kommt. Dies geschieht, indem die Enden mit den grössten Koeffizienten der relevanten MO's zusammengebracht werden. [136]

Die Nitron-Cycloaddition gehört zu den Typ II Prozessen, d.h. beide HOMO-LUMO Wechselwirkungen können zur Stabilisierung des Übergangszustandes beitragen. Im Fall eines elektronenreichen mono-substituierten Alkens ziehen beide HOMO-LUMO-Wechselwirkungen die Bildung des 2-substituierten Adduktes (A) vor. Je elektronenärmer das Alken wird, desto grösser ist die Tendenz ein Gemisch von beiden Regioisomeren zu bilden. Im Extremfall kann es vorkommen, dass spezifisch das 3-substituierte Isomer gebildet wird (B). Wenn die LUMO-Koeffizienten an beiden Enden des Alkens etwa gleich gross sind, scheint die Nitron-LUMO - Alken-HOMO Wechselwirkung zu dominieren, es entsteht mehrheitlich das 2-substituierte Regioisomer (Abb.20) [130].

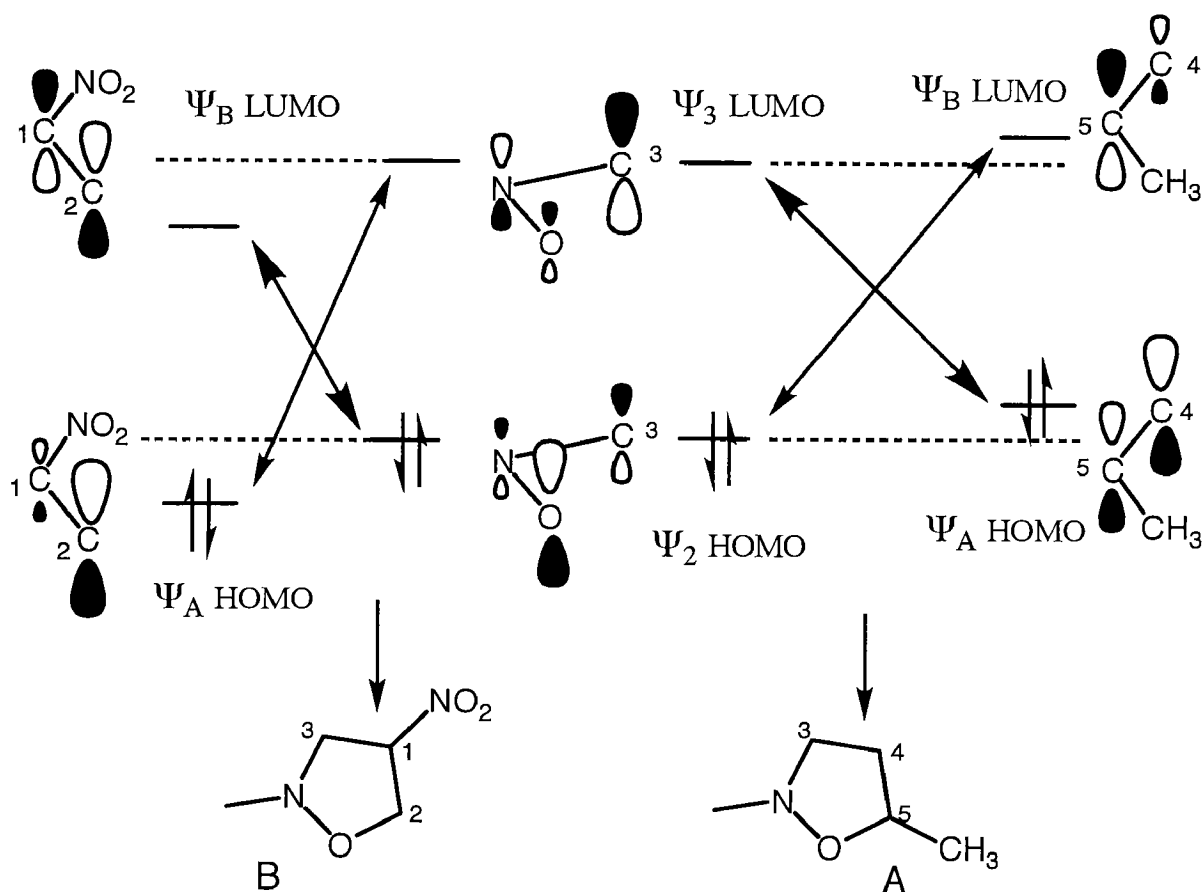
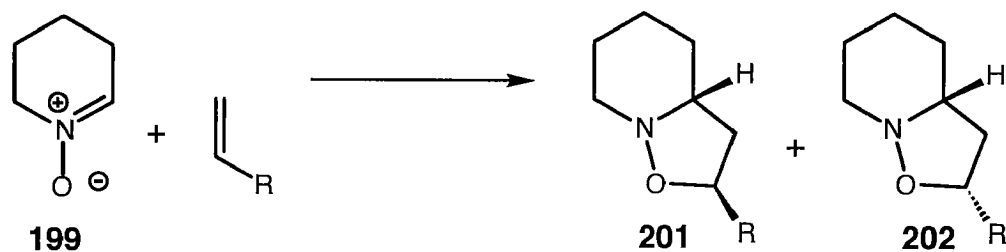


Abb. 20: Qualitative Darstellung der Orbital-Wechselwirkungen zwischen Nitron und Alken anhand von zwei Beispielen [130].

Stereoselektivität

Tufariello [128, 129] untersuchte die Stereoselektivität der Nitron-Cycloaddition mit Hilfe eines einfachen Systemes: Er liess 2,3,4,5-Tetrahydropyridin-1-oxid (**199**) mit verschiedenen monosubstituierten Alkenen, u.a. Styrol (**200**) reagieren. Mit der Wahl des cyclischen Nitrons **199** fällt die eingangs erwähnte *cis/trans*-Isomerisierung weg, mit den monosubstituierten Alkenen eliminierte *Tufariello* weitgehend allenfalls auftretende Regioselektivitätsprobleme. Er erhielt eine Mischung der zwei Diastereomeren **201** und **202**, in einem von den Substituenten abhängigen Verhältnis, wobei das Addukt **201** überwog (Schema 35).



Schema 35: Stereochemischer Verlauf der Nitron-Cycloaddition

Das überwiegende Addukt entsteht aus einem *exo*-Übergangszustand. Aus sterischen Gründen ist der Angriff, bei dem der grössere Rest nach aussen schaut, bevorzugt. Ausnahmen treten auf, wenn sich im Rest ein Atom mit einem freien Elektronenpaar befindet. In diesem Fall kann der Übergangszustand durch sekundäre Orbital-Wechselwirkungen stabilisiert werden, indem das einsame Elektronenpaar mit dem LUMO des Nitrons in Wechselwirkung tritt (Abb. 21).

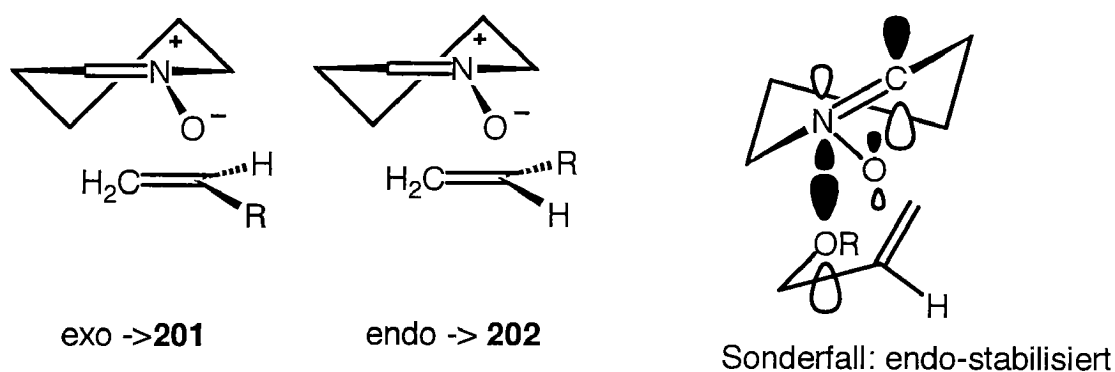
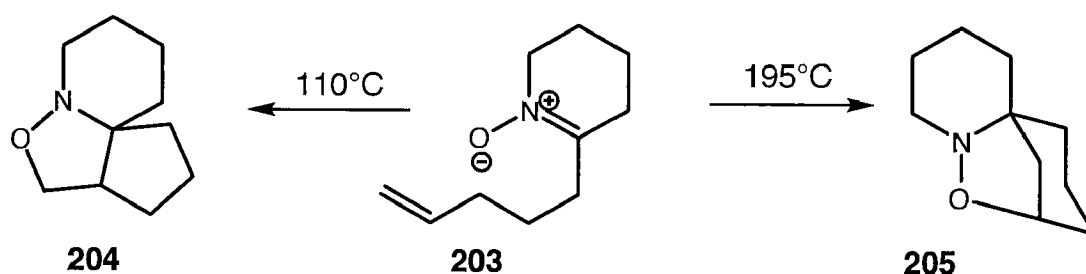


Abb.21: Angriffsmöglichkeiten des Alkens an das Nitron

Intramolekulare Cycloadditionen sind entropisch begünstigt und laufen daher rascher ab. Oftmals genügen schon einige Stunden bei Raumtemperatur für eine Nitron-Addition an eine nicht-aktivierte Doppelbindung, während für intermolekulare Reaktionen manchmal Temperaturen bis zu 200°C und aktivierte Olefine benötigt werden [137].

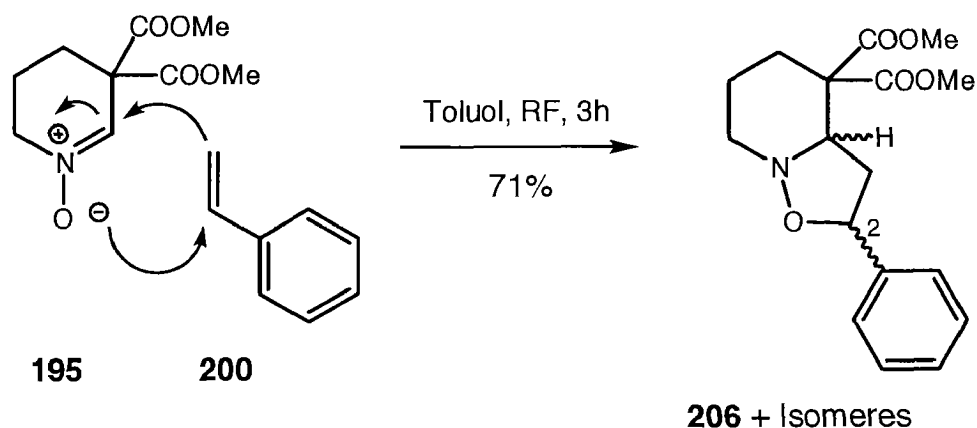
Beachtung verdient auch die Regioselektivität, die überwiegend zu annelierten und nicht zu überbrückten Addukten führt [137]. Im Rahmen einer Modellstudie zur Synthese des Alkaloids Histronicotoxin fand *Gössinger* diese Tatsache bestätigt [138]. Aus dem Ketonitron **203** erhielt er bei 110°C vorwiegend das annelierte Addukt **204**. Erst bei 195°C entstand das überbrückte Produkt **205**, welches offensichtlich thermodynamisch stabiler ist; das annelierte **204** ist das kinetisch kontrollierte Produkt (Schema 36). Diese kinetisch kontrollierte Regioselektivität beruht wahrscheinlich darauf, dass die Verknüpfung der näheren Enden des Dipols und des Dipolarophils entropisch bevorzugt ist. Je nach Länge und Art der Kette zwischen den Reaktionszentren kann es auch vorkommen, dass nur eine Orientierung möglich ist.



Schema 36: *Kinetisch und thermodynamisch kontrolliertes Produkt*

3.1.3.2 Modellverbindung

Wie schon bei der Bildung der Nitrone, wurde auch die 1,3-dipolare Cycloaddition zuerst an einer Modellverbindung ausprobiert. Dazu wurde das Nitron **195** und Styrol (**200**) in Toluol vereint und 3h unter Rückfluss gekocht. Die intermolekulare Nitron-Olefin-Cyclisierung erfolgte in 71% Ausbeute (Schema 37) [120, 130, 139].



Schema 37: 1,3-Dipolare Cycloaddition von Nitron **195** an Styrol (**200**)

Aus den NMR-Spektren war ersichtlich, dass sich mindestens zwei Isomere gebildet hatten, wobei das Hauptisomer **206** in einem Verhältnis von 6:1 überwiegte. Wie erwartet, wurde von den vier möglichen Regio- und Stereoisomeren A-D nur zwei, nämlich A und B gebildet (Abb. 22). Im ^1H -NMR-Spektrum lässt sich das *dd* bei 4.97 ppm eindeutig dem Proton am C(2) zuordnen. Im Fall der Isomere C und D würde das Signal bei 2.8 - 3 ppm erwartet. Diese Regioselektivität lässt sich auf Grund maximaler Überlappung der Grenz-Orbitale erklären und wurde im vorangegangenen Abschnitt besprochen.

Die Zuordnung der Konfiguration ergab sich aber nicht aus den NMR-Spektren, die Aufspaltung der einzelnen Peaks und deren Kopplungskonstanten konnten nicht eindeutig einem bestimmten Isomer zugeordnet werden. Auch pm3-Berechnungen ergaben keine eindeutigen Präferenzen für eine Konfiguration, resp. Konformation.

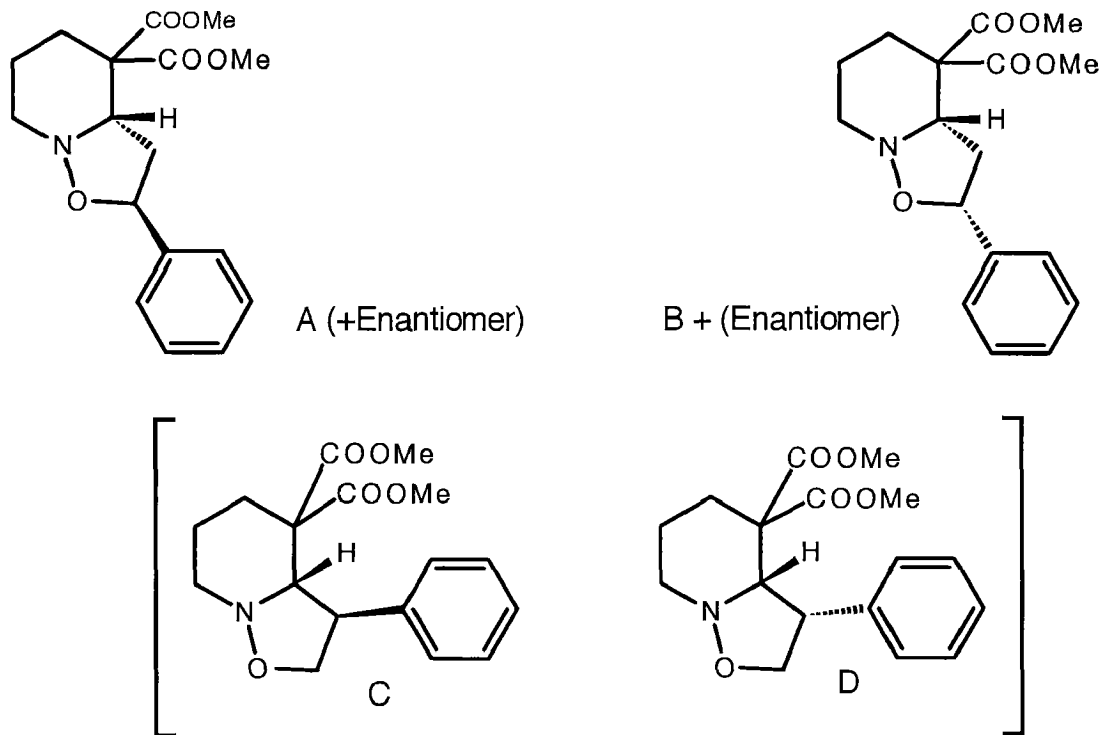


Abb.22: Regio- und Stereoisomerie der Nitron-Cycloaddition

Das Hauptisomer kristallisierte aber in farblosen Blättchen aus, und es gelang, einen Einkristall zu züchten. Anhand einer Röntgenstrukturanalyse konnte dann die Konfiguration und Konformation des Isoxazolidins **206** zugeordnet werden (Abb. 23)¹. Sie entspricht den Erwartungen, denn **206** ist das Produkt des bevorzugten *exo*-Angriffes.

Nachdem diese intermolekulare Nitron-Olefin-Cycloaddition problemlos funktionierte, konnte erwartet werden, dass die intramolekulare Cycloaddition des Nitrons **149** ebenso gut gelingt.

¹An dieser Stelle möchte ich mich ganz herzlich bei Dr. B. Schweizer für die Ausführung der Röntgenstrukturanalyse bedanken. Die Röntgenstrukturdaten sind im Anhang in Kapitel 10 zu finden.

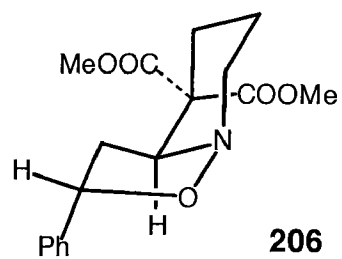


Abb. 23: *Konfiguration des Isoxazolidins 206*

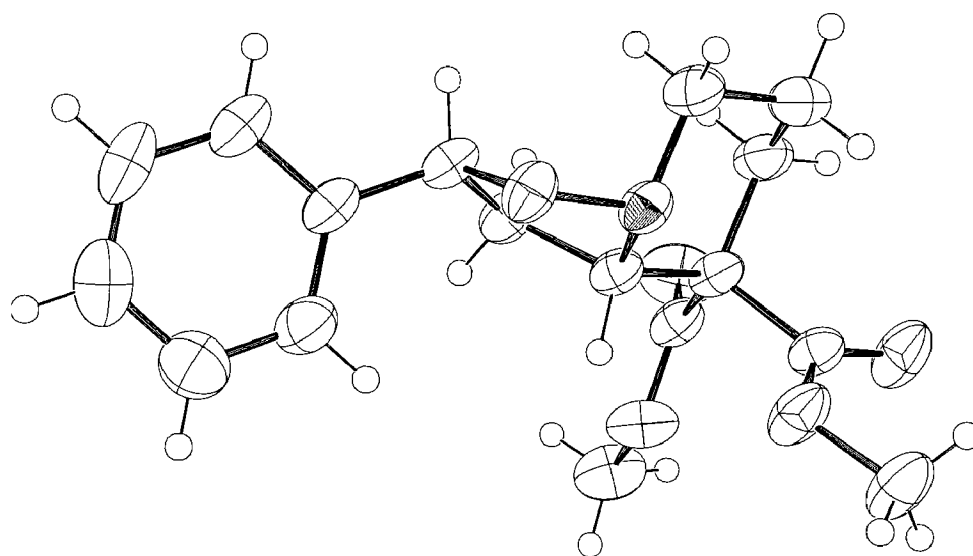


Abb. 24: *Röntgenstruktur des Isoxazolidins 206*

3.1.3.3 Isochinuclidin 147

Die Nitrone **149** und **149'** wurden nicht isoliert. Nach der Aufarbeitung der Oxidation wurden die gesammelten Toluol-Phasen direkt unter Rückfluss gekocht. Nach 3-4 Stunden war alles Nitron umgesetzt. Das resultierende Isochinuclidin **147** konnte nun auf dieser Stufe chromatographisch leicht von den Oxidationsnebenprodukten getrennt werden. Man erhielt zwischen 10 und 25% Ausbeute über zwei Stufen, wobei anzunehmen ist, dass die Cycloaddition recht gut verläuft und die niedrige Ausbeute auf die Probleme der Oxidation zurückzuführen ist.

Glücklicherweise wurden beide Nitrone **149** und **149'** vollständig umgesetzt. Unsere Befürchtungen, dass **149'** zuerst *via* *Behrend-Umlagerung* in **149** umgewandelt werden müsste, waren grundlos².

Die beiden Isomere stehen im Gleichgewicht zueinander. Während **149** zum Isochinuclidin **147** abreagiert, bildet sich ständig neues **149** aus **149'**. So werden schliesslich beide Isomere in das erwünschte Produkt **147** überführt (Schema 38). Die Cycloaddition von **149'** würde reversibel zum sehr gespannten 4-Ring **207** führen und sich im Verlauf der Reaktion in das thermodynamisch stabilere **147** umwandeln.

Mit dem Isochinuclidin **147** entstand das kinetisch kontrollierte und entropisch bevorzugte Produkt. Der Crotyl-Substituent muss im Übergangszustand in der weniger bevorzugten axialen Lage vorliegen, eine Überlappung der Orbitale wäre bei einer äquatorialen Lage unmöglich (Abb.25).

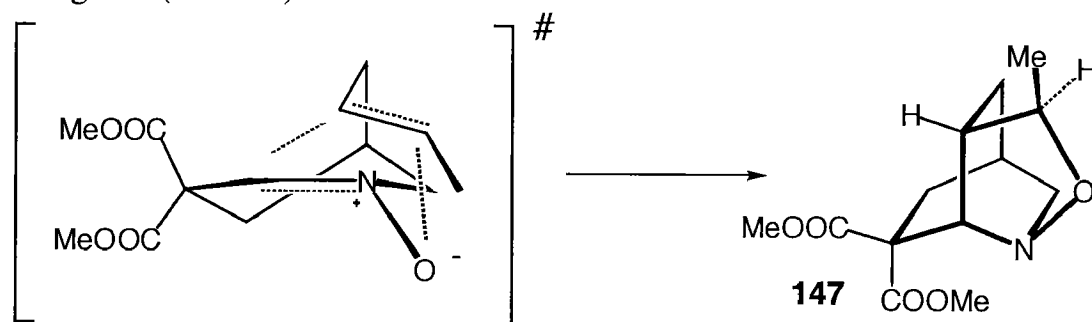
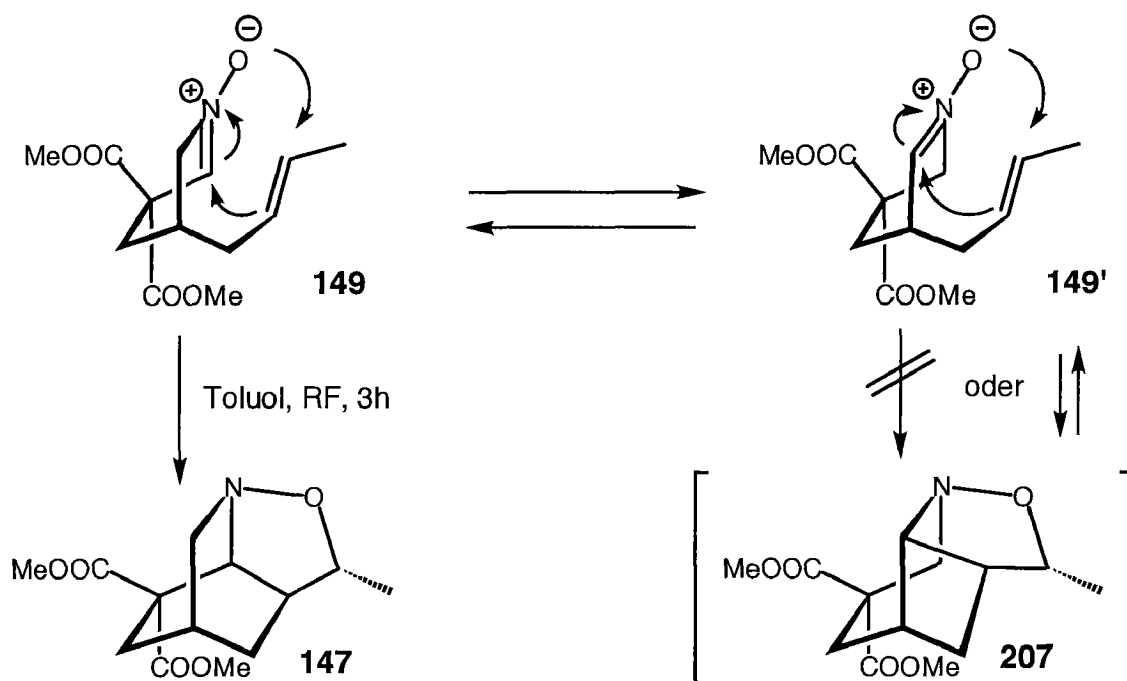


Abb.25: Übergangszustand bei der Bildung von **147**

²*Behrend* und *König* bemerkten schon 1891, dass gewisse Nitrone während der Synthese oder der Isolation isomerisieren können. Sie schlugen in ihrem Mechanismus vor, dass ein α -Proton abgespalten wird und im Übergangszustand ein delokalisiertes Carbanion entsteht. Normalerweise werden dazu katalytische Mengen einer Base wie NaOEt eingesetzt. Sind beide Nitrone einigermaßen stabil, stellt sich ein Gleichgewicht ein [140, 141].



Schema 38: Nitron-Olefin-Cyclisierung zum Isochinuclidin **147**

Die zwei neu entstandenen 5- und 6-Ringe sind *cis*-verknüpft; eine *trans*-Verknüpfung wäre sterisch auch gar nicht möglich. Auch diese Nitron-Cycloaddition verlief erwartungsgemäss nach den im Abschnitt 3.1.3.1. besprochenen Regeln.

Das alternative Addukt **208** kann ebenfalls aus sterischen Gründen nicht entstehen: ein Übergangszustand mit entsprechender Überlappung der Orbitale des Olefins mit denen des Nitrons ist räumlich unmöglich. (Abb. 26).

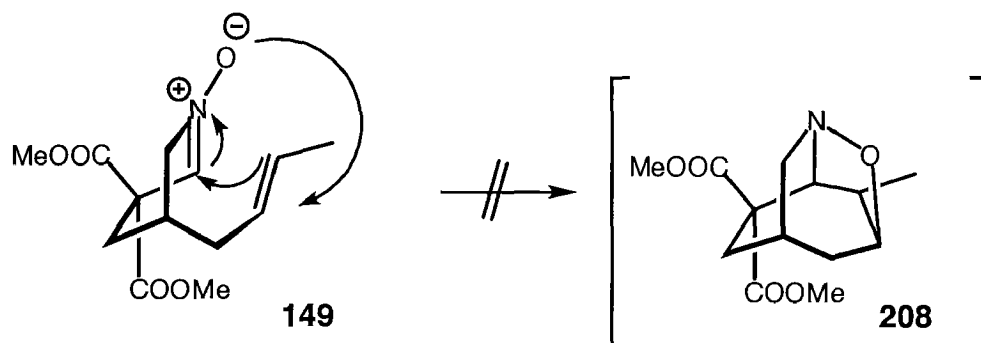


Abb. 26: **208** kann nicht gebildet werden

Charakterisierung des Isochinuclidins **147**

Das ^1H -NMR-Spektrum des Isochinuclidins **147** besitzt zwei sehr auffällige Signale: ein sauberes Quartett bei 4.07 mit einer Kopplungskonstante von 6.3 Hz, welches für ein Proton integriert, und dazu passend ein scharfes Dublett bei 1.23 ppm, Kopplungskonstante ebenfalls 6.3 Hz mit einem Integral für drei Protonen. Die Verbindung **147** besitzt nur eine Methylgruppe, die ein Dublett bei 1.23 ppm ergeben würde. (Die Methylester erscheinen als Singlette bei 3.79 und 3.75 ppm). Sein Kopplungspartner am C(5) müsste aber als *qd* erscheinen, denn sein zweiter Nachbar C(6) trägt auch ein Proton. Noch seltsamer wird es, wenn man dieses benachbarte Atom C(6) "betrachtet". Das Proton am C(6) erscheint als sauberes *dd*, obwohl es vier vizinale Kopplungspartner besitzt. Alle anderen Signale scheinen sinnvoll, an der vorgeschlagenen Struktur kann daher nicht gezweifelt werden.

Betrachtet man das Molekül mit seinen starren Winkeln etwas genauer, verschwindet der scheinbare Widerspruch aber schnell. Das Isochinuclidin-Gerüst ist starr, und die Diederwinkel sind fix. Misst man diese Winkel nach, bemerkt man, dass das Proton am C(6) mit zwei seiner möglichen Kopplungspartner einen Winkel von $\sim 90^\circ$ bildet. Dies führt gemäss Karplus-Gleichungen [142] zu zwei Kopplungskonstanten von $\sim 0\text{Hz}$ und erklärt die gefundenen vereinfachten Signale (Abb. 27).

Die Torsionswinkel wurden mit pm3 berechnet und ergaben für H-C(5)-C(6)-H 95.5° und für H-C(6)-C(10)-H 100° .

Mit der Kopplungskonstanten von 0 Hz zwischen dem C(5)-H und dem C(6)-H wird die *exo*-Anordnung der Methylgruppe am C(5) bewiesen. Würde das C(5)-Epimere vorliegen, wäre diese Konstante nicht mehr 0 Hz, und das Signal würde als *qd* erscheinen. Das ^1H -NMR-Spektrum des starren Isochinuclidins **147** zeichnet sich zudem durch seine vielen Signale mit *W*-Kopplungen aus.

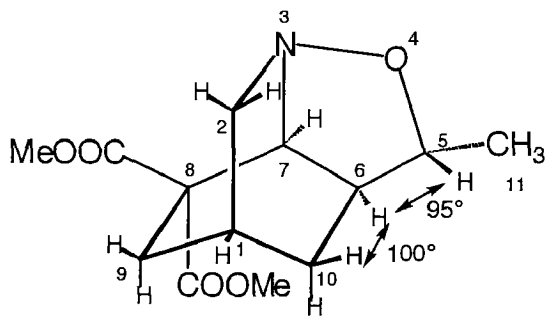


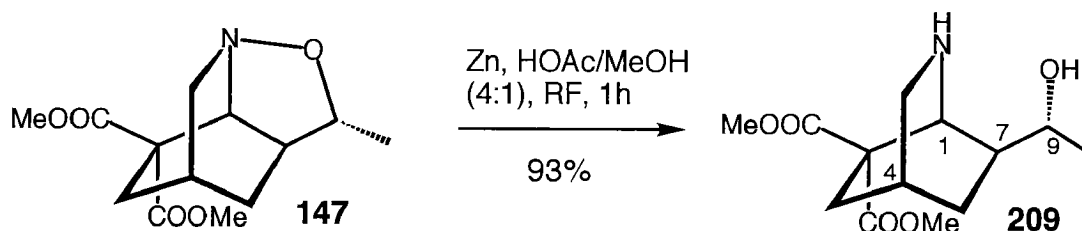
Abb. 27: Isochinuclidin **147**

Tab.8: $^1\text{H-NMR}$ -Daten (CDCl_3 , 400 MHz) des Isochinuclidins **147**

Kern	δ (ppm)	Signalform	Kopplungspartner, J (Hz)
C(5)-H	4.07	<i>q</i>	$\text{CH}_3(11)$ 6.3
COOMe	3.79 / 3.75	<i>s</i>	
C(7)-H	3.72	<i>d</i>	H(6) 3.4
C(2)-H exo	3.32	<i>ddd</i>	H(2) 14.5, H(10) <i>W</i> 2.9, H(1) 1.3
C(2)-H endo	2.87	<i>dt</i>	H(2) 14.5, H(1), H(9) <i>W</i> 2.9
C(9)-H ax	2.61	<i>dt</i>	H(9) 13.9, H(1), H(2) <i>W</i> 2.9
C(6)-H	2.57	<i>dd</i>	H(10) 9.5, H(7) 3.4
C(10)-H ax	1.85	<i>dddd</i>	H(10) 13.5, H(6) 9.5, H(2) <i>W</i> 2.9, H(1) 1.7
C(1)-H	1.78	<i>s, br</i>	
C(9)-H eq	1.62	<i>dt</i>	H(9) 13.9, H(1), H(10) <i>W</i> 2.6
C(10)-H eq	1.52	<i>dt, br</i>	H(10) 13.5, H(1), H(9) <i>W</i> 3.6
C(11)-H	1.23	<i>d</i>	H(5) 6.3

3.1.3.4 Öffnung zum Isochinuclidin **209**

Die reduktive Öffnung [143, 144] des Isochinuclidins **147** mit Zinkstaub oder Zinkwolle in kochendem Eisessig bereitet keine Probleme, vorausgesetzt man verwendet frisches oder frisch aktiviertes Zink. Die Reaktion dauert höchstens eine Stunde, bei schlechter Zink-Qualität länger. Der Aminoalkohol **209** konnte in ausgezeichneter Ausbeute von 93% isoliert werden. (Schema 39).



Schema 39: Reduktive Öffnung des Isochinuclidins

Da die Hydroxyethyl-Seitenkette nun nicht mehr starr mit dem Isochinuclidin-Gerüst verbunden ist, treten auch keine 90°-Dieder-Winkel mehr auf. Das Signal für das C(7)-Proton erscheint nun erwartungsgemäss als *dddd* bei 1.46 ppm. Das Signal für den Wasserstoff am C(9) sollte als *qd* auftauchen. Allerdings fällt dieses Signal zusammen mit den OH-, NH- C(1)-H und Methylester-Signalen. Das Signal konnte beobachtet werden, indem ein Spektrum in Deuterobenzol aufgenommen wurde. In diesem Lösungsmittel werden die Ester-Signale hochfeld verschoben und erscheinen nun bei ~3.26 ppm. Für C(1)-H findet man ein Dublett bei 3.90 ppm, mit einer Kopplungskonstante von 1.6 Hz. Das lang erwartete *qd* des C(9)-H findet man bei 3.81 ppm, mit den Kopplungskonstanten 6.2 und 4.1 Hz.

Tab. 9: $^1\text{H-NMR}$ -Daten (CDCl_3 , 400 MHz) des Isochinuclidins **209**

Kern	δ (ppm)	Signalform	Kopplungspartner, J (Hz)
C(1)-H	3.90*	<i>d</i>	H(7) 1.6
C(9)-H	3.81*	<i>qd</i>	H(10) 6.2, H(7) 4.1
COOMe	3.25/3.26*	<i>s</i>	
C(3)-H	2.99	<i>dt</i>	H(3) 10.3, H(8) <i>W</i> , H(4) 2.6
C(3)-H	2.86	<i>dt</i>	H(3) 10.3, H(4), H(5) <i>W</i> 2.6
C(5)-H ax	2.57	<i>dt</i>	H(5) 14.3, H(4), H(3) <i>W</i> 2.6
C(5)-H eq	2.09	<i>ddd</i>	H(5) 14.3, H(4) 3.4, H(8) <i>W</i> 2.6
C(4)-H	1.94	<i>m</i>	
C(8)-H ax	1.78	<i>dddd</i>	H(8) 13.5, H(7) 11.3, H(4) 3.5, H(5) <i>W</i> 2.6
C(8)-H eq	1.67	<i>ddt</i>	H(8) 13.5, H(7) 5.9, H(4), H(5) <i>W</i> 2.6
C(7)-H	1.46	<i>dddd</i>	H(8) 11.3, H(8) 5.9, H(9) 4.1, H(1) 1.6
C(10)-H	1.23	<i>d</i>	H(5) 6.2

* = δ entnommen aus dem Deutero-Benzol-Spektrum

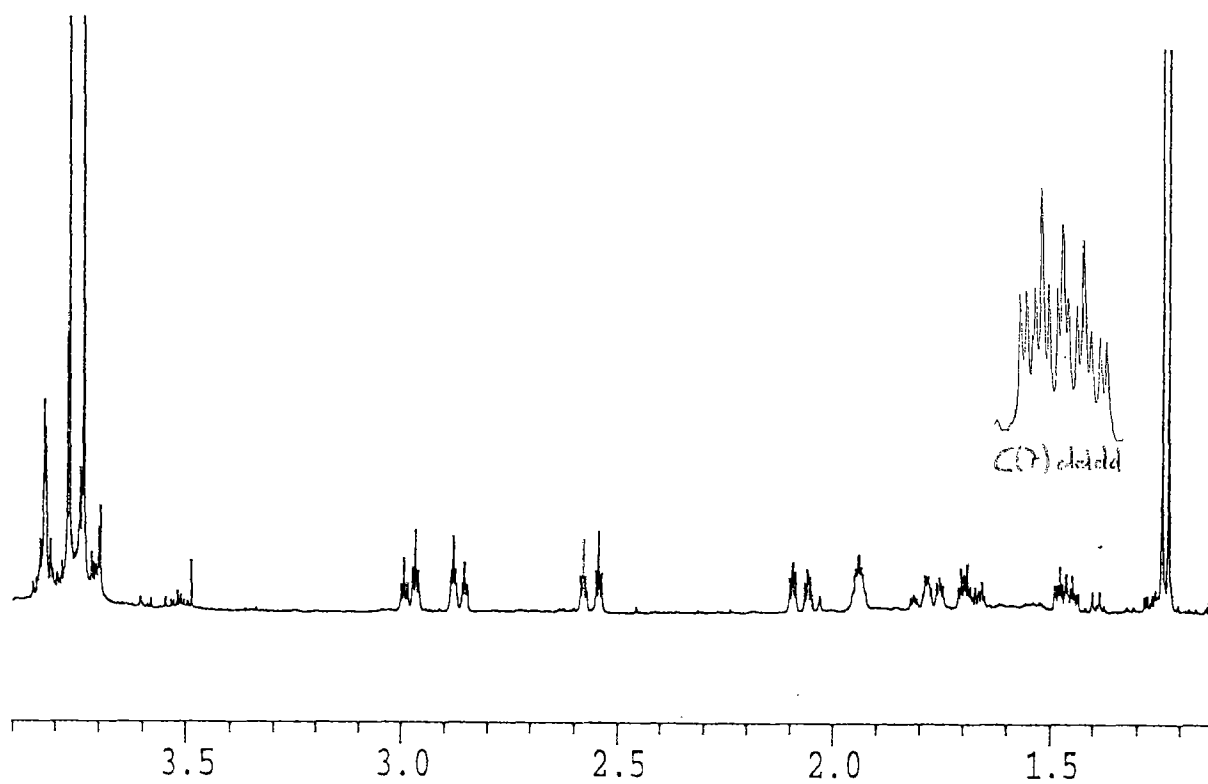
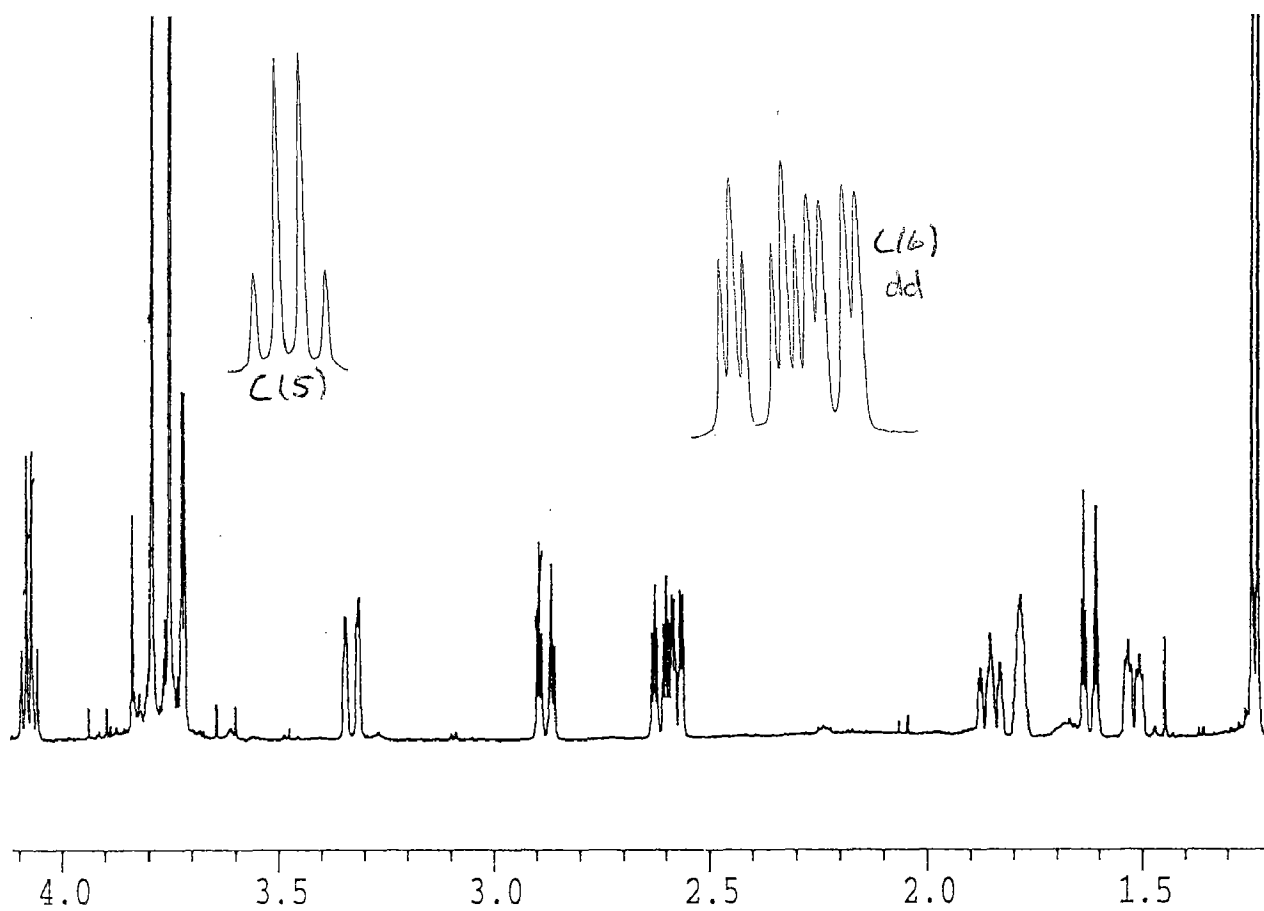
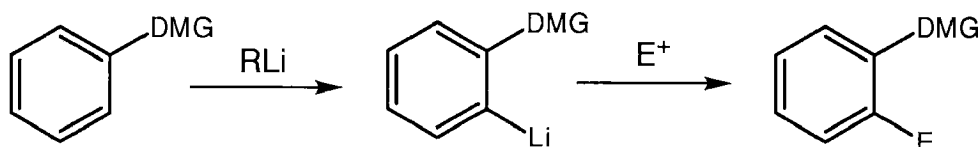


Abb. 29: $^1\text{H-NMR}$ -Spektren der Isochinuclidine 154 und 209

3.2 Aufbau des Aromatischen Bausteines

3.2.1 *N*-Boc-2-(3-Brompropyl)anilin (156)

Eine elegante Methode ein *ortho*-substituiertes Anilin herzustellen ist die "directed ortho metalation" (DoM) [145]. Diese Methode führt durch die Deprotonierung *ortho* zu einer Heteroatom tragenden Gruppe (Directing Metalation Group, DMG) zu einer Dilithiumverbindung, welche mit einem Elektrophil zu einem 1,2-disubstituierten Aromaten reagiert (Schema 40).

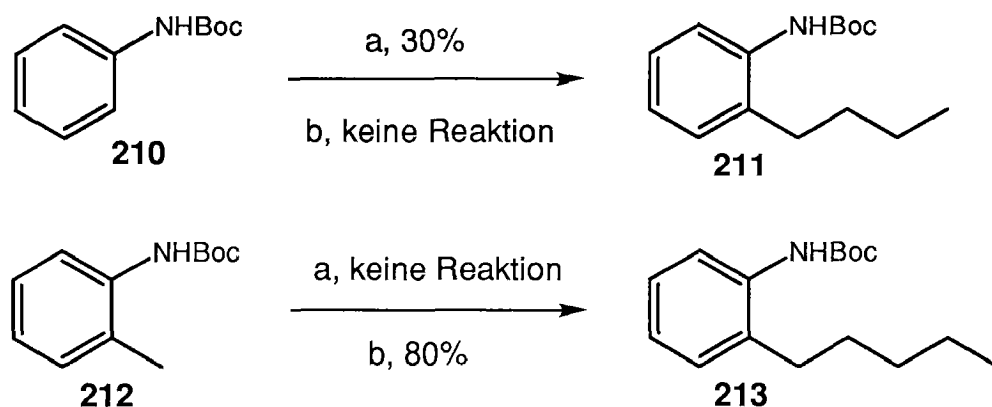


Schema 40: *Directed Ortho Metalation Reaktion*

Auf diese Weise lassen sich aus einfachen, käuflichen Aromaten eine Vielzahl von komplexen Substanzen generieren. Entscheidend für die Reaktion ist eine gute dirigierende Gruppe (DMG), welche in der Lage ist, Alkyllithium stark zu koordinieren und gleichzeitig gegenüber der Base nicht als Elektrophil wirkt. Notwendig ist sicher ein Heteroatom, wichtige Aspekte sind auch die sterische Hinderung und die Ladung der dirigierenden Gruppen. Eine bewährte dirigierende Gruppe ist das *N*-Boc-Anion [145].

In vielen Fällen ist es einfacher von einem Toluol-Derivat auszugehen, denn die benzyllischen Protonen sind etwas saurer als die aromatischen [145]. Dies zeigte auch ein Vorversuch mit *N*-Boc-Anilin (**210**), resp. *N*-Boc-Toluidin (**212**) und Butylbromid (Schema 41).

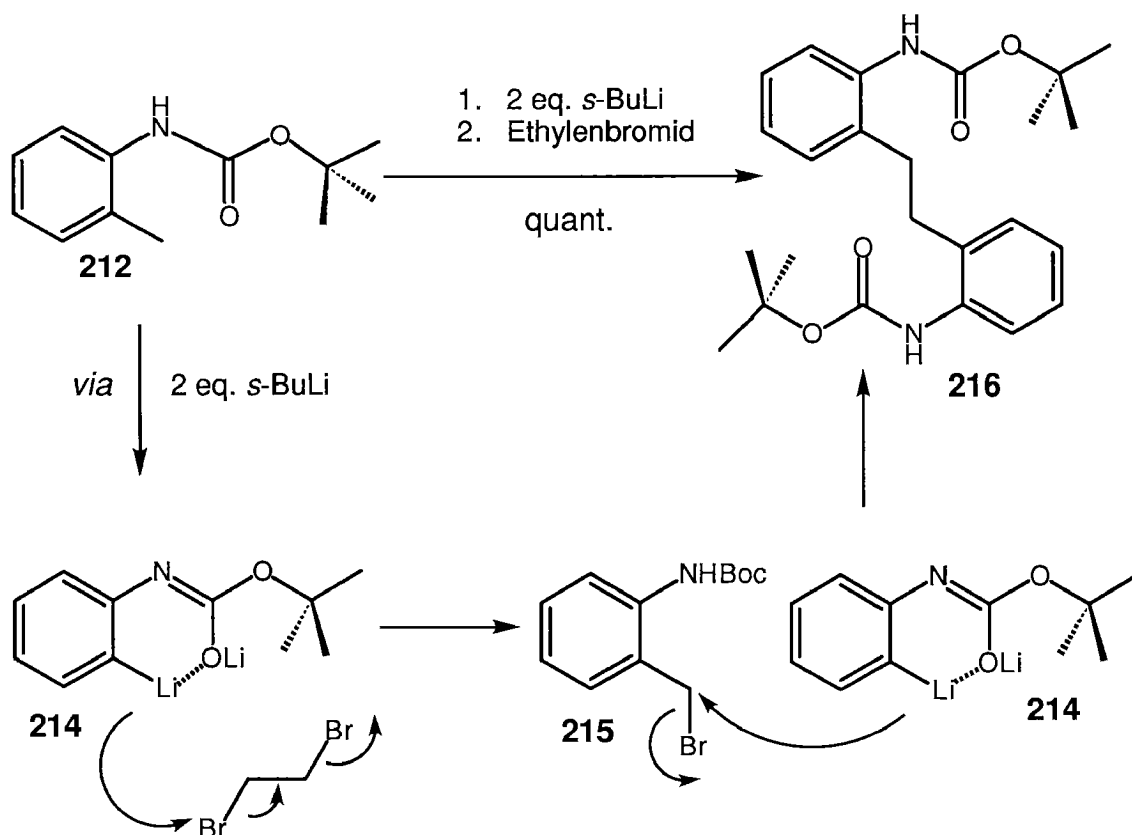
Interessanterweise reagierte **212** nur mit *sec*-BuLi, **210** ausschliesslich mit *tert*-BuLi. *N*-Boc-2-Butylanilin (**211**) konnte dabei nur in 30% Ausbeute isoliert werden, neben 60% unreaktiertem Edukt. Bei höheren Temperaturen oder längeren Reaktionszeiten konnte nur ein höheres Ausmass an Zersetzung, jedoch keine grösseren Mengen Produkt beobachtet werden. *N*-Boc-2-Pentylanilin (**213**) wurde in 80% Ausbeute isoliert.



- a) 1. 2.4 eq *tert.*-BuLi, THF, -78°C → -20°C 2. Butylbromid, -20°C, 1h
 b) 1. 2.4 eq *sec.*-BuLi, THF, -78°C → -20°C 2. Butylbromid, -20°C, 1h

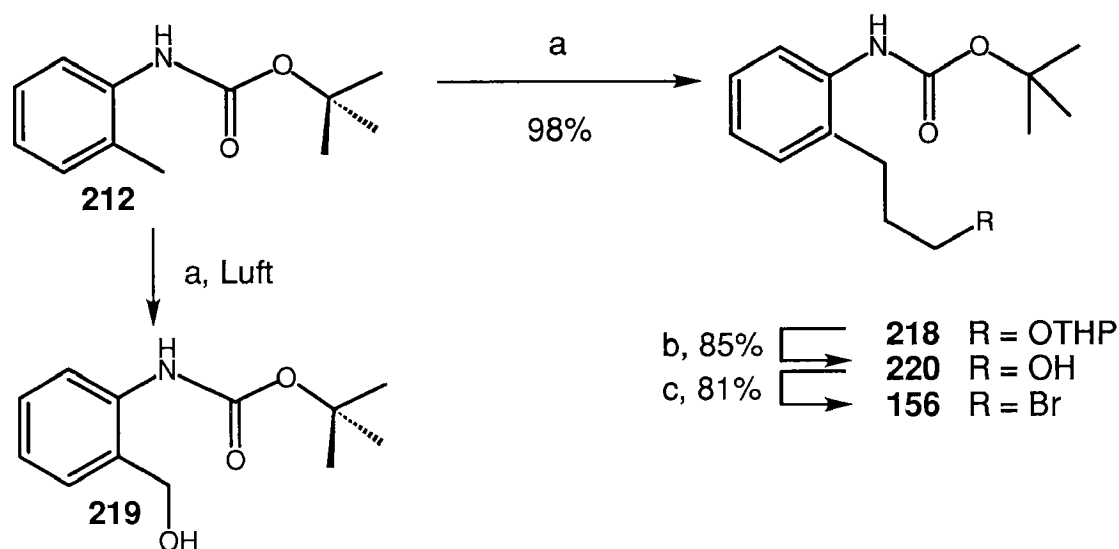
Schema 41: Vorversuche zur *ortho*-Metallierung von Anilin, resp. Touluidin.

Der Versuch, *N*-Boc-2-(3-Brompropyl)anilin (**156**) direkt aus *N*-Boc-Toluidin (**212**) und Ethylenbromid zu synthetisieren misslang. Isoliert wurde stattdessen in quantitativer Ausbeute ein weisser Feststoff, dessen ¹H-NMR-Spektrum neben den aromatischen Protonen und denen der *N*-Boc-Gruppe nicht das erwartete Kopplungsmuster mit *t*, *t* und *tt* aufwies, sondern ein einzelnes Singlett bei 2.90 ppm. Das Massenspektrum bestätigte mit einer Molmasse von 412.5 amu die Annahme, dass es sich bei dem unbekanntem Feststoff um ein Dimeres des *N*-Boc-Toluidins (**212**) handeln muss. Offensichtlich greift das Dilithiumderivat **214** unter Bildung von Ethen und eines Bromidions zuerst ein Bromatom des Ethylenbromids an. Erst in einem zweiten Schritt wird das gebildete *N*-Boc-2-Brommethylanilin **215** durch ein weiteres Dilithiumderivat **214** abgefangen. Es bildet sich *N,N'*-Diboc-2-(2'-aminophenethyl)-anilin (**216**) (Schema 42).



Schema 42: *Vorgeschlagener Mechanismus für die Bildung des Dimeren*

Die Synthese von *N*-Boc-2-(3-Brompropyl)anilin (**156**) gelang schliesslich über einen kleinen Umweg: *N*-Boc-Toluidin (**212**) wurde mit dem weniger aktiven 2-(2-Bromethoxy)-tetrahydropyran [146] in excellenter Ausbeute zum THP-geschützten *N*-Boc-2-(3-Hydroxypropyl)anilin (**218**) umgesetzt [147]. Bei einem ersten Versuch unter unvollständigem Luftausschluss entstand das einfachere *N*-Boc-2-Hydroxymethylanilin (**219**). Entgast man vor der Zugabe der Base die Reaktionslösung mit Argon, spielt diese ungewollte Nebenreaktion jedoch keine Rolle mehr. Die Entschützung zum Alkohol **220** [148] und die Umwandlung zum *N*-Boc-2-(3-Brompropyl)anilin (**156**) [149] bereitete hingegen keine Probleme mehr (Schema 43).

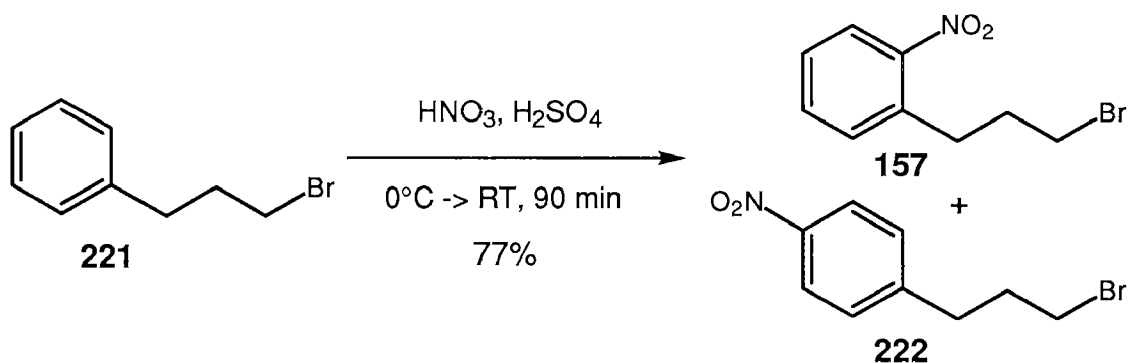


a) 1. 2 eq. *s*-BuLi, THF, -78° - -20°C , 20 min 2. 2-(2-Bromomethoxy)-tetrahydropyran, THF, -20°C , 2h b) Pyridinium- (toluol-4-sulfonat), Methanol, RF, 90 min c) CBr_4 , PPh_3 , CH_2Cl_2 , RT, 2h

Schema 43: Synthese von *N*-Boc-2-(3-Brompropyl)anilin (156)

3.2.2 2-(3'-Brompropyl)-nitrobenzol (157)

Die Ausführung der Nitrovariante zu 2-(3'-Brompropyl)-nitrobenzol (157) gestaltete sich weniger kompliziert. 3-Phenylpropylbromid (221) wurde in insgesamt 77% Ausbeute nitriert [150, 151]. Das Produktgemisch setzt sich dabei aus dem erwünschten *ortho*-nitriertem 157 und dem unbrauchbaren *para*-nitriertem 222 im Verhältnis 2:3 zusammen (Schema 44). Eine äusserst langsame Destillation im Kugelrohrfen resultierte in reinem 157 in rund 30% Ausbeute.

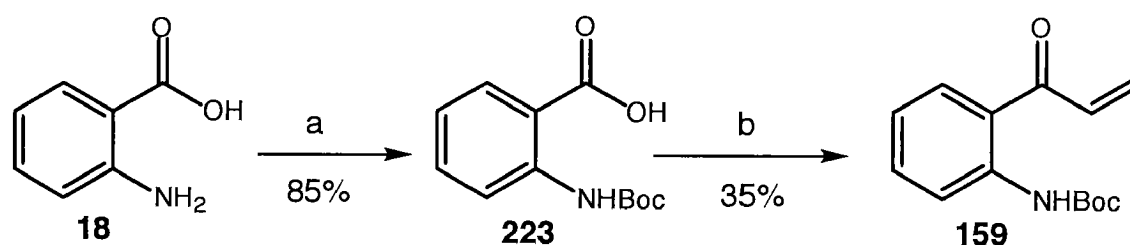


Schema 44: Nitrierung zum 2-(3'-Brompropyl)-nitrobenzol (157)

3.2.3 *N*-Boc-1-(2-Aminophenyl)-prop-2-en-1-on (159)

Setzt man Carbonsäuren mit *Grignard*-Reagentien um, erhält man ein Gemisch der entsprechenden Ketone und tertiären Alkohole, deren Verhältnis je nach Reaktionstemperatur schwankt. Im Allgemeinen überwiegen aber die Alkohole. Wird jedoch statt der Säure deren Lithiumsalz eingesetzt, kann die Reaktion auf der Keton-Stufe abgefangen werden. Diese Tatsache lässt sich auf Aminosäuren ausdehnen. Dabei wird ein Dilithiumderivat generiert und mit Alkylolithium- oder *Grignard*-Reagentien umgesetzt.

Auf diese Weise wurde Boc-geschützte Anthranilsäure (**223**) bei tiefen Temperaturen ($-78^{\circ}\text{C} \rightarrow -40^{\circ}\text{C}$) zuerst mit einem Überschuss BuLi, danach mit einem Überschuss Vinylmagnesiumbromid umgesetzt [152-154]. Neben dem Michael-Acceptor **159** (35% Ausbeute) und Spuren des Divinylalkohols, konnte eine grosse Menge Anthranilsäure (**18**) isoliert werden (Schema 45). Offenbar ist die Boc-Schutzgruppe unter diesen Bedingungen nicht stabil genug. Diese Tatsache beobachtete *Knudsen* [152] ebenfalls. Er schlug vor, statt Boc Phenylsulfonyle als Schutzgruppen zu benutzen, so könnten höhere Ausbeuten erwartet werden. Die Abspaltung dieser recht stabilen Schutzgruppe gegen Ende der ganzen Synthese bereitet aber grössere Schwierigkeiten als die Abspaltung der Boc-Gruppe, deshalb wurden die geringeren Ausbeute auf dieser frühen Stufe in Kauf genommen.



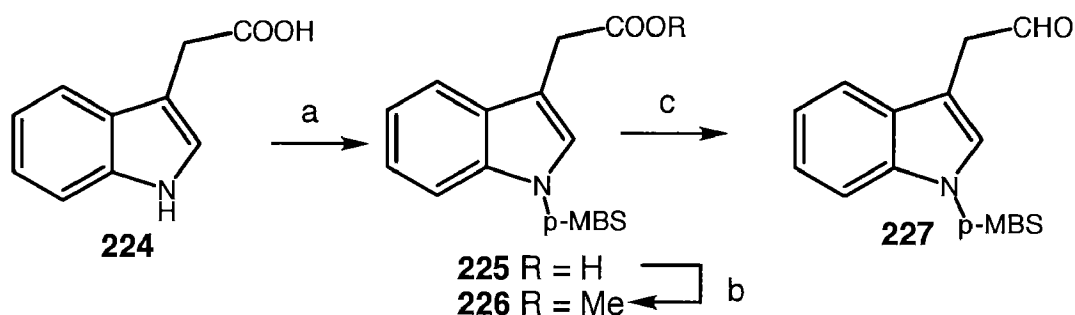
a) Boc_2O , NaOH, H_2O , *t*-BuOH, RT, 3 d b) 2.2 eq BuLi, THF, $-40^{\circ}\text{C} \rightarrow$ 3 eq Vinylmagnesiumbromid, RT, 12 h

Schema 45: *Synthese des Michael-Acceptors 159 aus Anthranilsäure*

3.2.4 Indolbaustein

Langjährige Erfahrungen im Umgang mit Indolderivaten in unserer Gruppe haben gezeigt, dass es sinnvoll ist, den Indolstickstoff für längere Synthesen zu schützen. Dabei hat sich die *p*-Methoxybenzolsulfonylgruppe (*p*-MBS) als Schutzgruppe bewährt.

Die einfachste Variante zur Einführung des Indolteils ist die Kondensation von *p*-MBS-geschütztem 3-(2-Bromoethyl)indol mit dem Isochinulidin **209**. Denkbar ist auch eine reduktive Aminierung von **209** mit *N*-(*p*-Methoxybenzolsulfonyl)-3-indolylacetaldehyd (**227**). Die Einführung der Schutzgruppe muss dabei wegen der hohen Reaktivität des 3-Indolylacetaldehyds auf einer Vorstufe erfolgen. Als solche bieten sich etwa 3-Indolylacetonitril oder 3-Indolylelessigsäure (**224**) an, die beide kommerziell erhältlich sind. Da das käufliche 3-Indolylacetonitril gemäss *Burkard* [155] teuer und von schlechter Qualität ist und die Reduktion zum Aldehyd nicht optimal verläuft, wurde auf die von ihm vorgeschlagene Synthese über die 3-Indolylelessigsäure (**224**) zurückgegriffen. Diese wurde mit 2 eq. BuLi bei -70°C zum Dianion deprotoniert und mit *p*-Methoxybenzolsulfonylchlorid versetzt. Die resultierende Säure **225** wurde ungereinigt mit TMSCl in Methanol verestert. Der Ester **226** konnte in guter Ausbeute isoliert werden und lieferte nach Umkristallisation aus Ether weisse kristalline Nadeln. Die Reduktion des Esters zum Aldehyd erfolgte bei -78°C . Dabei ist die sorgfältige Überwachung der Temperatur von höchster Wichtigkeit, da sonst grössere Mengen des entsprechenden Alkoholes anfallen. Der hydrolyseempfindliche *N*-(*p*-MBS)-3-Indolylacetaldehyd (**227**) fällt als weisser Feststoff an (Schema 46).



a) 2 eq. BuLi, -78°C , THF, *p*-MBS-Cl b) TMSCl, MeOH, RF, 3h c) DIBAL-H, -78°C , CH_2Cl_2

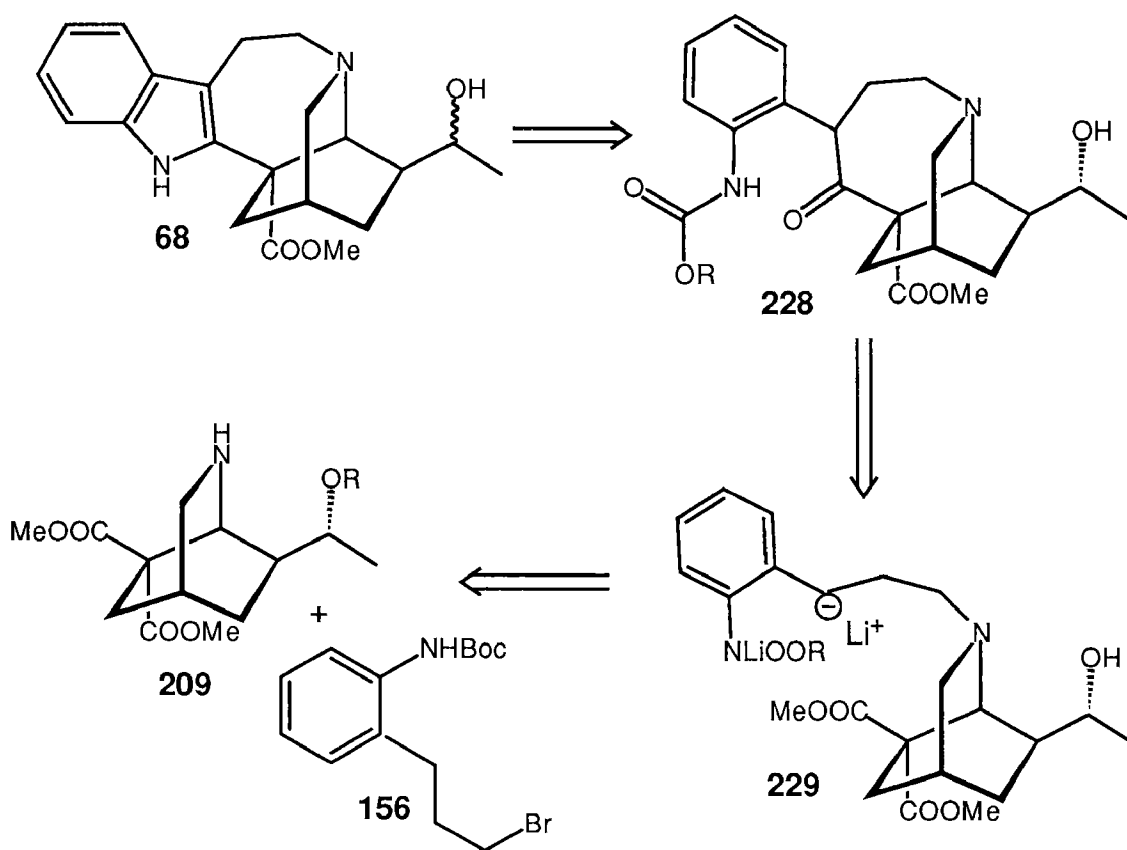
Schema 46: Synthese von *N*-(*p*-MBS)-3-indolylacetaldehyd (**227**)

3.3 Kondensation der beiden Teile und Ringschluss zum (19*R*)-Epi-Heyneanin (68)

3.3.1 Ringschluss durch *ortho*-Metallierung

3.3.1.1 Alkylierung von Isochinclidin 209 mit *N*-Boc-2-(3-Brompropyl)anilin (156)

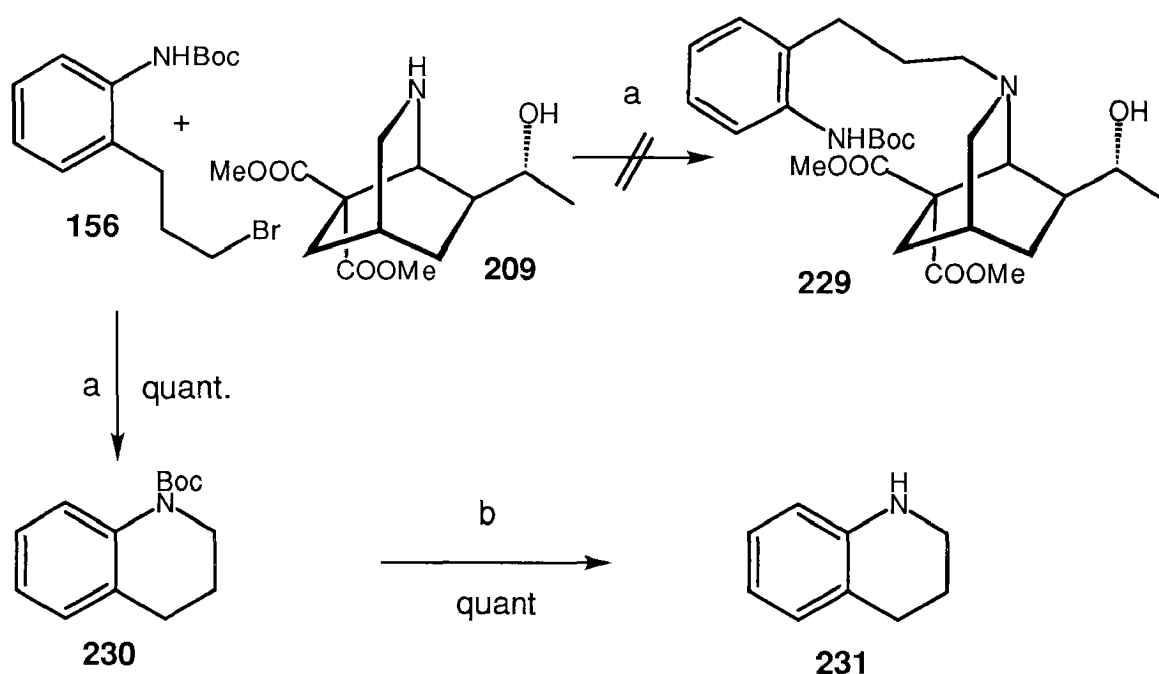
Eine Möglichkeit den Indolteil der *Iboga*-Alkaloide, in unserem Fall Epi-Heyneanin (68), aufzubauen, setzt eine weitere *ortho*-Metallierung voraus (siehe Kap. 3.2.1). Nach der Addition von 156 an das Isochinclidin 209 sollte das entstandene Isochinclidin 229 an benzylicher Stelle deprotonierbar sein. Ein intramolekularer *Aldol*-artiger Angriff auf einen der beiden Methylester sollte den Tetracyclus 228 ergeben. Der Ringschluss zum Indol nach der Entschützung des Anilins sollte keine Probleme ergeben (Schema 47).



Schema 47: Retrosynthetische Analyse für Epi-Heyneanin (68) aus Isochinclidin 209 und 156 via Directed Ortho Metalation

Soweit sollte es aber gar nicht kommen. Beim Versuch das Isochinclidin mit dem *N*-Boc-2-(3-Brompropyl)anilin (**156**) zu alkylieren, konnte jeweils nur ein relativ apolares Produkt isoliert werden.

Das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum zeigte neben den Signalen für vier aromatischen Protonen ein Singlett (9H) der Boc-Gruppe und das charakteristische Triplet-Triplett-Doppeltriplett-Muster des Eduktes, jedoch nicht mit der gleichen chemischen Verschiebung. Zudem fehlt das breite Singlett des Amid-Protons. Anscheinend ist der intramolekulare Angriff des Boc-Anilins zum Ringschluss gegenüber der intermolekularen Variante stark begünstigt, es bildete sich *N*-Boc-1,2,3,4-tetrahydrochinolin (**230**). Ein Kontrollexperiment bestätigte diese Annahme: Nach Abspaltung der Boc-Gruppe mit TFA in CH_2Cl_2 erhielt man in quantitaiver Ausbeute 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin (**231**) (Schema 48). Die spektroskopischen Daten von **231** stimmen mit den Literaturangaben [156] überein.



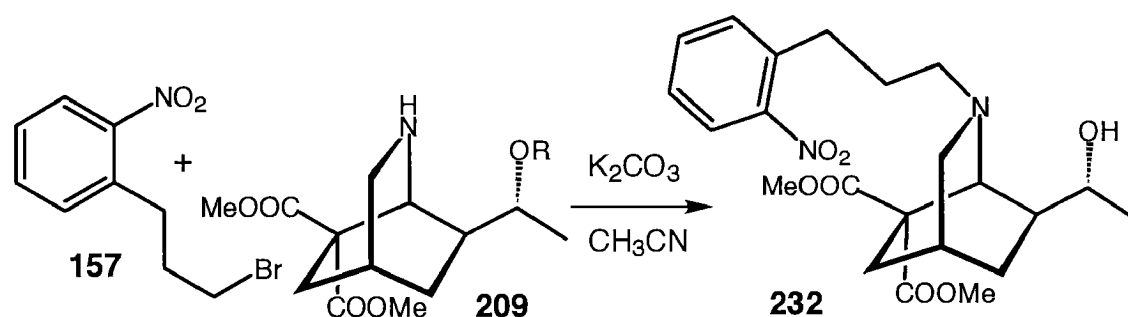
a) K_2CO_3 , KI, DMF, RT b) TFA, CH_2Cl_2 , RT, 24h

Schema 48: Intramolekulare Alkylierung zum *N*-Boc-1,2,3,4-tetrahydrochinolin (**230**)

3.3.1.2 Alkylierung von Isochinclidin **209** mit 2-(3'-Brompropyl)-nitrobenzol (**157**)

Um einen intramolekularen Ringschluss zu verhindern wurde Isochinclidin **209** mit der Nitroverbindung **157** alkyliert (Schema 49).

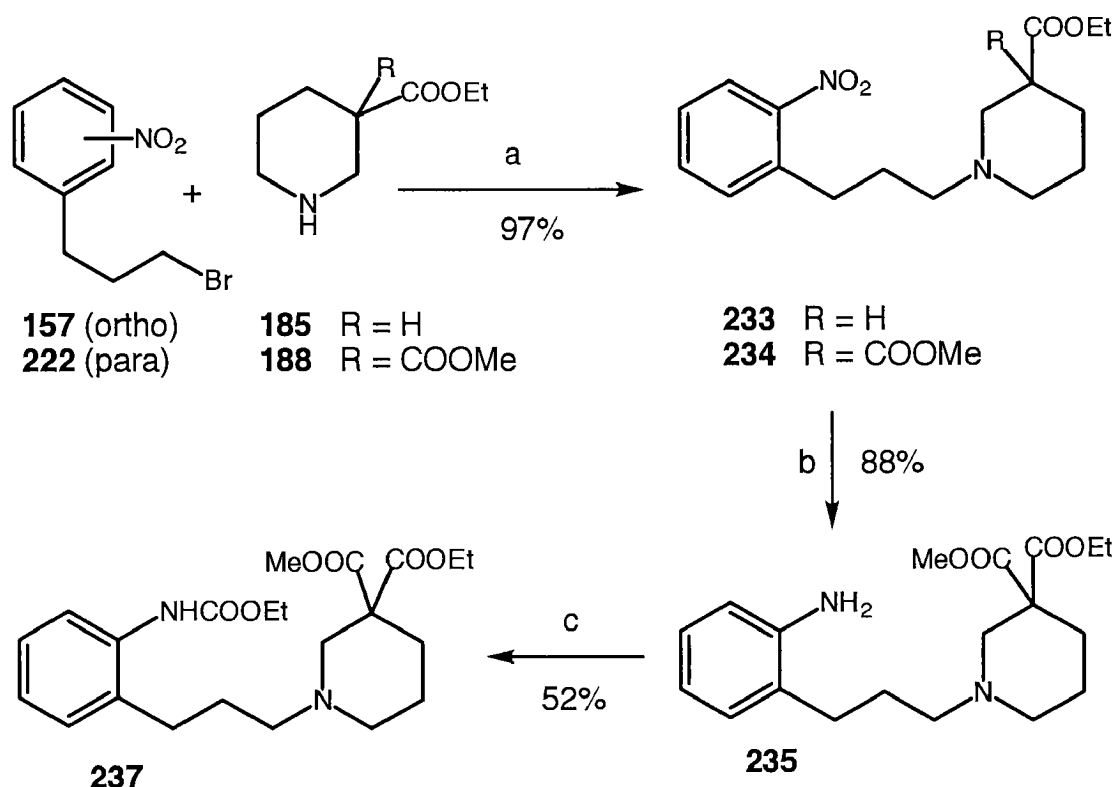
Da die Nitro-Gruppe eine schlechte DMG ist [145] müsste das Alkylierungsprodukt **232** danach zum Anilin-Derivat reduziert und wieder geschützt werden.



Schema 49: Alkylierung von **209** mit Nitrobenzol **157**

Die Alkylierung verlief aber nicht sehr gut, es konnten neben dem Produkt **232** eine Reihe von nicht näher charakterisierten Abbauprodukten isoliert werden. Um nicht zuviel Isochinclidin **209** verschwenden zu müssen, wurde für weitere Studien wieder auf die zwei Modellverbindungen Piperidin-3-carbonsäureethylester (**185**) und 3-Carbomethoxypiperidin-3-carbonsäureethylester (**188**) zurückgegriffen.

Die Alkylierung dieser zwei Verbindungen mit *ortho/para*-(3'-Brompropyl)-nitrobenzol (**157/222**) (als *ortho/para*-Gemisch eingesetzt) verlief quantitativ. Auf dieser Stufen konnten die *ortho*- und *para*-Produkte chromatographisch getrennt werden. Die Weiterreaktion erfolgte somit nur noch mit den *ortho*-Produkten. Sowohl der einfach substituierte Piperidincarbonsäureethylester **233**, wie auch der disubstituierte Carbomethoxypiperidin-3-carbonsäureethylester **234** konnte ohne Probleme mit Wasserstoff und Palladium auf Aktivkohle als Katalysator reduziert werden. Dabei genügte das Aufsetzen eines mit Wasserstoff gefüllten Ballones bereits zur Bildung der gewünschten Aniline **235** und **236** (Schema 50).

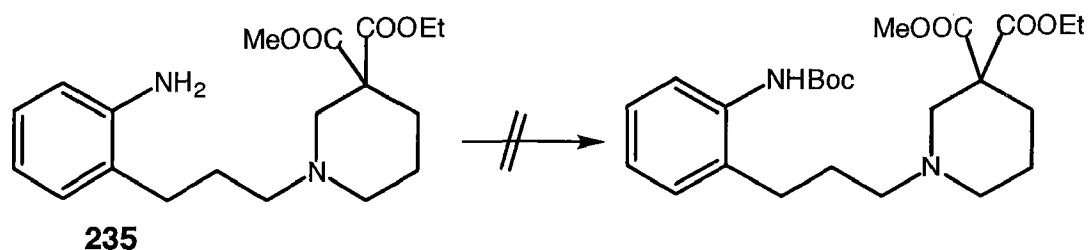


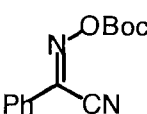
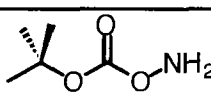
a) K_2CO_3 , KI, DMF, $50^\circ C$ b) H_2 / Pd, MeOH, RT, 18h c) Chlorameisensäureethylester, TEA, CH_2Cl_2 , RT, 18h

Schema 50: *Synthese der Modellsubstanzen 235 und 237*

Nun wurde versucht, das Anilin-Derivat **235** mit der Boc-Gruppe zu schützen, um wieder eine reaktive DMG zu generieren. Dies gelang jedoch überhaupt nicht. Einzig die Einführung von Chlorameisensäureethylester zum Piperidindicarbonsäureester **237** gelang in 52% Ausbeute.

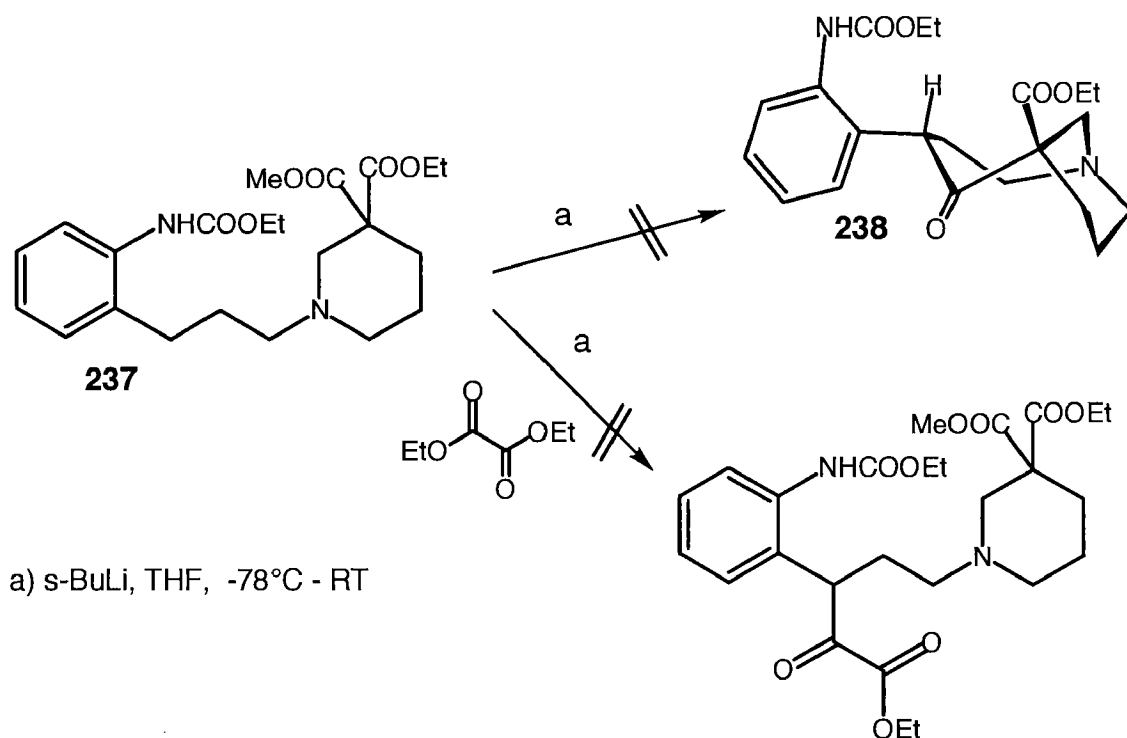
Um den Piperidindicarbonsäureester **235** mit der Boc-Gruppe zu schützen, wurden eine Reihe von Versuchen unternommen, jedoch ohne Erfolg. Bei tieferen Temperaturen wurde jeweils keinerlei Reaktion beobachtet, bei höheren Temperaturen und längeren Reaktionszeiten zerfiel das Anilinderivat **235** langsam (Tab. 10).

Tab. 10: *Boc-Schützungsversuche*

Boc-Derivat	LM	Base	T	t	Lit
Boc-Anhydrid	THF	-	RF	12 h	[147]
Boc-Anhydrid	CH ₂ Cl ₂	TEA, DMAP	RT -> RF	18 h	[110]
Boc-Anhydrid	CH ₂ Cl ₂	Hünig-Base, DMAP	RT -> RF	18 h	[110]
BOC-ON 	CHCl ₃	TEA	RT -> RF	2 d -> 5 h	[157]
	CH ₂ Cl ₂		RT -> RF	2 d	[158]

Der Versuch, die *ortho*-Metallierung mit dem Ethoxycarbamat **237** durchzuführen, erbrachte keinen Erfolg, der Bicyclus **238** wurde nicht gebildet. In einem zweiten Versuch wurde dem Reaktionsgemisch nach 30 min 1.5 eq Diethyloxalat zugesetzt (Schema 51). Falls **237** überhaupt deprotoniert wird, sollte es mit diesem Elektrophil reagieren. Das war aber nicht der Fall. Isoliert wurde einzig das umgeesterte Edukt, jetzt mit drei Ethylestern, statt zwei Ethyl- und ein Methylester.

Die Ethoxycarbamatgruppe scheint eine zu schlechte DMG zu sein. Die verminderte sterische Hinderung des Ethyl- gegenüber dem *tert.*-Butylesters könnte der Grund für diesen Reaktionsunterschied sein.



Schema 51: *Versuche zur ortho-Metallierung*

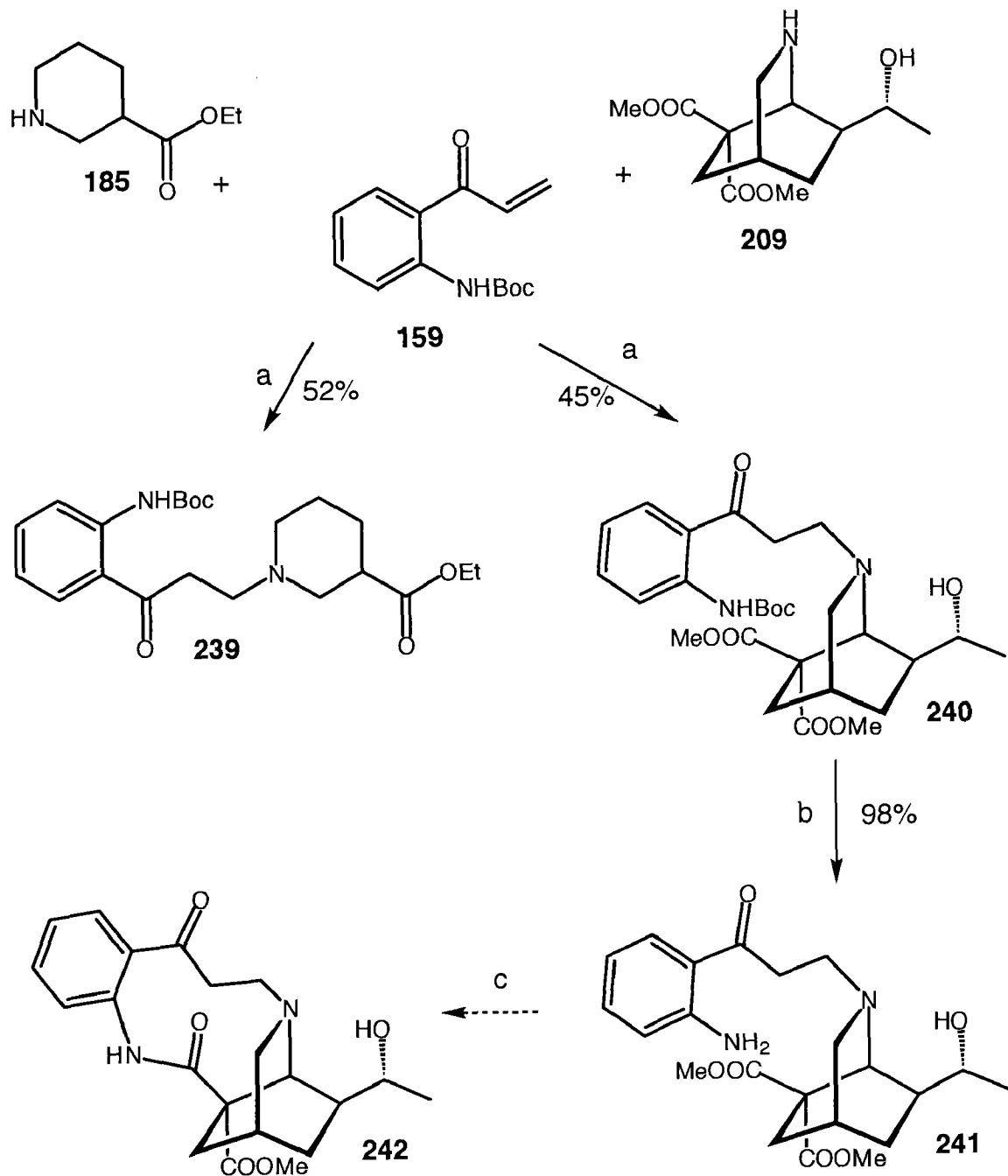
3.3.2 Ringschluss durch die *Fürstner*-Variante der *McMurry*-Kupplung

Bei der Syntheseplanung am Anfang dieses Projektes wurde für die Bildung des Indolringes auch ein Titan-induzierter reduktiver Ringschluss ins Auge gefasst. Voraussetzung dafür ist ein Zugang zum Oxo-Lactam **242** (Schema 52).

Sowohl das Modell **185**, wie auch das Isochinuclidin **209** reagierten in mässiger Ausbeute mit dem *Michael*-Akzeptor **159** zu den tertiären Amininen **240**, resp. **239**. Die Entschützung des Isochinuclidines **240** verlief quantitativ und das Anilinderivat **241** konnte ungereinigt weiterverwendet werden. Etwas problematischer verlief die Lactambildung zum Tetracyclus **242**. Einfaches Erhitzen in Toluol führte zur Abspaltung des Aromaten unter *Retro-Michael*-Bedingungen. Eine Amidbildung unter Cäsium- oder Lithiumcarbonat-Katalyse in Acetonitril fand nicht statt und die Bortribromid-Katalyse [159] in Benzol führte zur Zersetzung des Anilinderivats **241**.

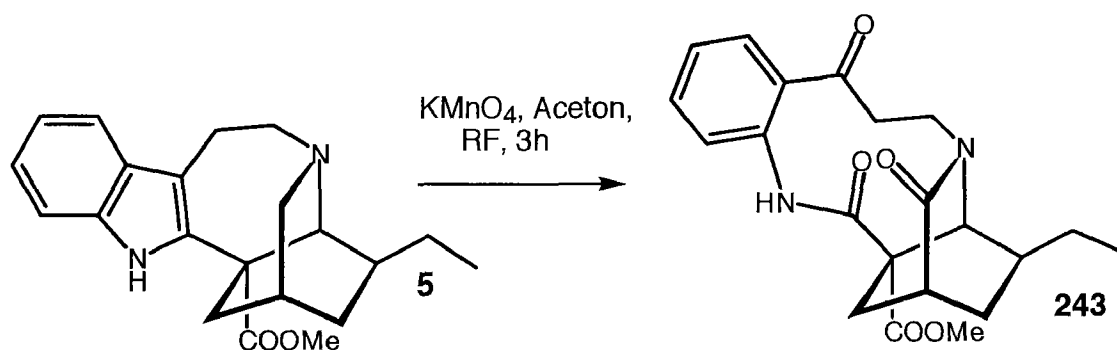
Einzig die basische Katalyse durch Na [160] oder NaCN [161] in absolutem Methanol brachte erste Ergebnisse. Die Reaktionskontrolle mit DC zeigte, dass sich ein neues, apolareres Produkt bildet. Gleichzeitig häuften sich aber auch die Anzeichen einer Zersetzung des Eduktes. Es zeigte sich schon bald, dass das neue Produkt extrem wasserempfindlich ist. An eine wässrige Aufarbeitung oder eine chromatographische Reinigung konnte deshalb auf keinen Fall gedacht werden. Schon Spuren von Wasser im Lösungsmittel führten zur Hydrolyse der neuen Verbindung. Die Zuordnung der Signale aus dem Roh-NMR erwies sich als sehr schwierig. Die Existenz des gewünschten Lactams **242** konnte deshalb nicht zweifelsfrei bewiesen werden. Befürchtungen, dass das Lactam **242** zu gespannt sei und deshalb gar nicht entstehen kann, erwiesen sich als unbegründet, denn *Rastogi* [162] isolierte das vergleichbare 10-Ring-Lactam **243** nach der Oxidation von Coronaridin (**5**) mit Kaliumpermanganat in 10% Ausbeute (Schema 53).

Trotz der unsicheren Existenz des Lactams **242** wurde versucht mit dem Rohprodukt eine *McMurry*-Kupplung durchzuführen.



a) Benzol, RT, 18h b) CH₂Cl₂-TFA (10:1), 6h c) MeOH, NaCN (cat.) oder Na (cat.), 50°C, 3h

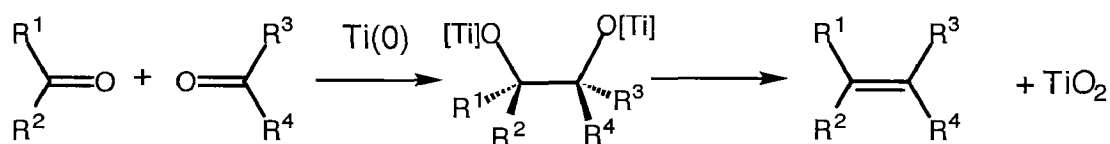
Schema 52: Synthese des Lactams 242



Schema 53: Oxidation von Coronaridin (5) mit KMnO_4 nach Rastogi [162]

3.3.2.1 McMurry-Kupplung und Fürstner-Variante

Anfangs der Siebziger Jahre berichtete *McMurry* [163] erstmals von der reduktiven Kupplung zweier Carbonylverbindungen zu einem Olefin mittels niedervalentem Titan. Dabei wird in einem ersten Schritt Titanchlorid (Ti(III) oder Ti(IV)) reduziert, danach die Carbonylderivate zugegeben und reduktiv verknüpft. Die Diol-Zwischenstufe kann durch Quenchen der Reaktion mit Wasser bei tiefen Temperaturen isoliert werden. In der Zwischenzeit wurde die *McMurry*-Reaktion unzählige Male angewandt, vor allem um Olefine in Carbocyclen jeder Grösse herzustellen (Schema 54) [164].



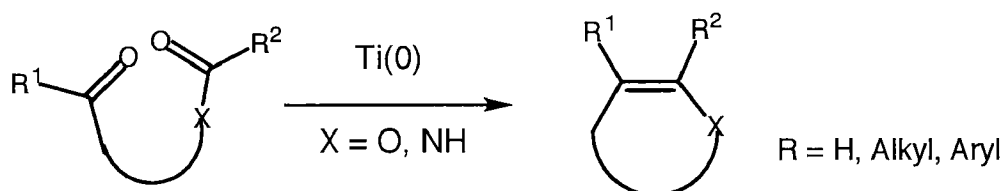
Ti(0) aus TiCl_3 , LAH oder TiCl_3 , Zn-Cu in zwei Schritten

R = H, Alkyl, Aryl

Schema 54: Klassische *McMurry*-Reaktion

Zwanzig Jahre später entwickelte *Fürstner* [165] die *McMurry*-Kupplung weiter: Durch Modifizierung des Titan-Reagens schaffte er es, die *McMurry*-Kupplung auf die Bildung von Heterocyclen auszuweiten. Es entstand eine einfach zu handhabende "Instant"-Methode zur Bildung von Indolen und Furanen (Schema 55) [87, 166-168]. Dabei wird die aktive Titan-Species *in situ* erzeugt:

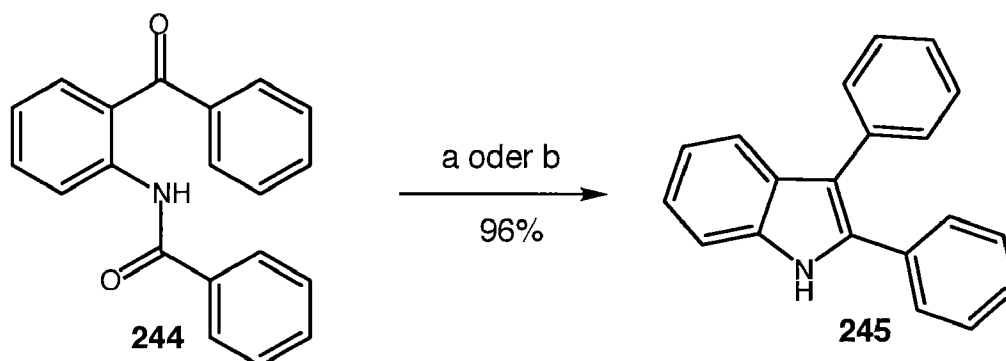
Zuerst komplexiert die Lewissäure Titantrichlorid das zu reduzierende Substrat. Durch den Einsatz von Zink-Staub, welcher die Ketoamide selber nicht angreift, wird nun TiCl_3 reduziert. Sobald die richtige Oxidationsstufe erreicht ist, führt das nun "aktive" Titan die reduktive Kupplung der Carbonylgruppe, an die es koordiniert ist, herbei.



Ti(0) aus TiCl_3 , C_8K oder TiCl_3 , Zn in situ

Schema 55: Fürstner-Variante der McMurry-Reaktion

In Vorversuchen konnte *N*-(2-Benzoylphenyl)-benzamide (**244**) sowohl mit Titantrichlorid und Zink in DME, wie auch mit dem stabileren Titan-tetrachlorid-THF-Komplex und Zink in THF in ausgezeichneter Ausbeute zu 2,3-Diphenylindol (**245**) umgesetzt werden (Schema 56).

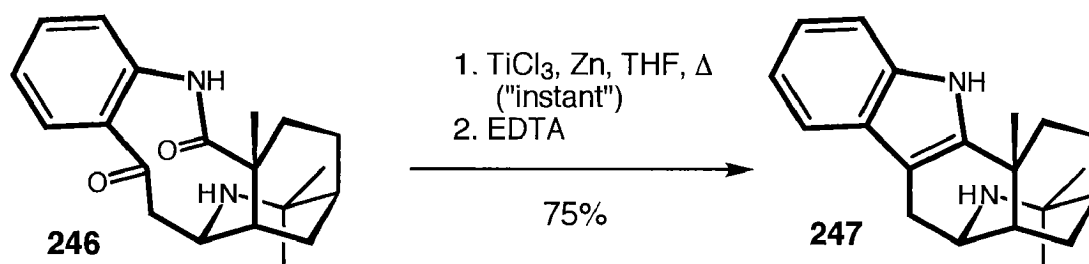


a) 2 eq TiCl_3 , 5 eq Zn (Pulver), DME oder THF, 4h, RF

b) 2eq $\text{TiCl}_4 \cdot 2\text{THF}$, 5 eq Zn (Pulver), THF, 4h, RF

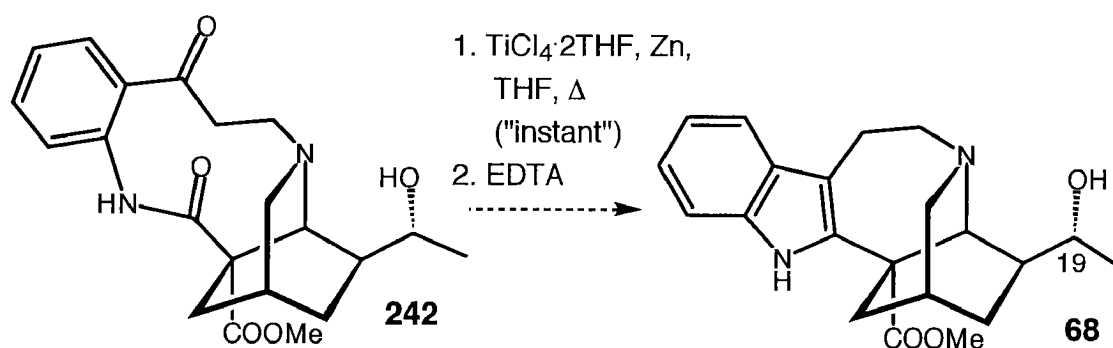
Schema 56: Beispiel einer Fürstner-Variante der McMurry-Reaktion

Dank der Selektivität der Titan-induzierten Bildung von Heterocyclen ist diese Methode sicher ideal für die Anwendung in der Naturstoffsynthese. Eine erfolgreiche Anwendung war der Ringschluss im Lactam **246** zum (+)-Aristotelin (**247**) [87] (Schema 57).



Schema 57: Synthese von (+)-Aristotelin (**247**) nach der Fürstner-Methode

Da die Grösse des zu schliessenden Ringes in Lactam **242** (10-Ring) mit der von Lactam **246** (9-Ring) vergleichbar ist und auch die sterische Hinderung ähnlich gross ist, sollte eine vergleichbare Indol-Bildung zum gewünschten *Iboga*-Alkaloid (19*R*)-Epiheyneanin (**68**) eigentlich möglich sein (Schema 58).

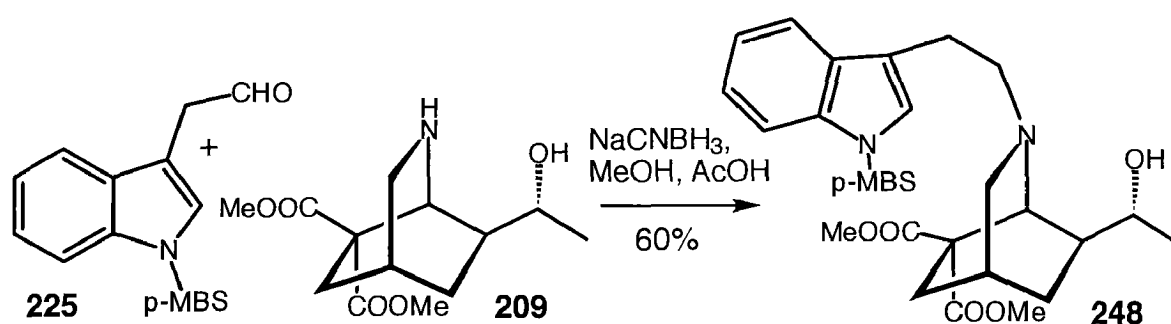


Schema 58: Geplanter Ringschluss zu (19*R*)-Epiheyneanin (**68**)

Mehrere Versuche, den Ringschluss nach *Fürstner* zu erzielen verliefen erfolglos. Sowohl mit TiCl_3 , wie auch mit dem stabileren $\text{TiCl}_4 \cdot 2\text{THF}$ -Komplex zersetzte sich das Edukt bei RT langsam. Bei höheren Temperaturen (Kochen unter Rückfluss in THF oder DME) konnte eine *Retro-Michael*-Reaktion beobachtet und das α,β -ungesättigte Keton **159** isoliert werden. Die Reaktion wurde jeweils mit dem rohen Lactamisierungsprodukt ausgeführt. Lactam **242** lag also möglicherweise für eine *Fürstner*-Kupplung in zu geringen Mengen - oder sogar gar nicht - vor. Die Reaktion sollte nochmals mit sauberem Lactam **242** durchgeführt werden, bevor eine eindeutige Aussage über deren Erfolg oder Misserfolg gemacht werden kann. Die Zeit dazu fehlte mir jedoch.

3.3.3 Ringschluss durch intramolekulare *Friedel-Crafts*-Alkylierung

Eine Variante zur Einführung des Indolteils ist die reduktive Aminierung des Isochinclidins **209** mit 3-(*p*-MBS)-Indolylacetaldehyd (**225**). Die Reaktion wird in Methanol durchgeführt, wobei mit Essigsäure ein pH von circa 6 eingestellt wird. Nach dieser Methode konnte Isochinclidin **248** in 60% Ausbeute isoliert werden (Schema 59).

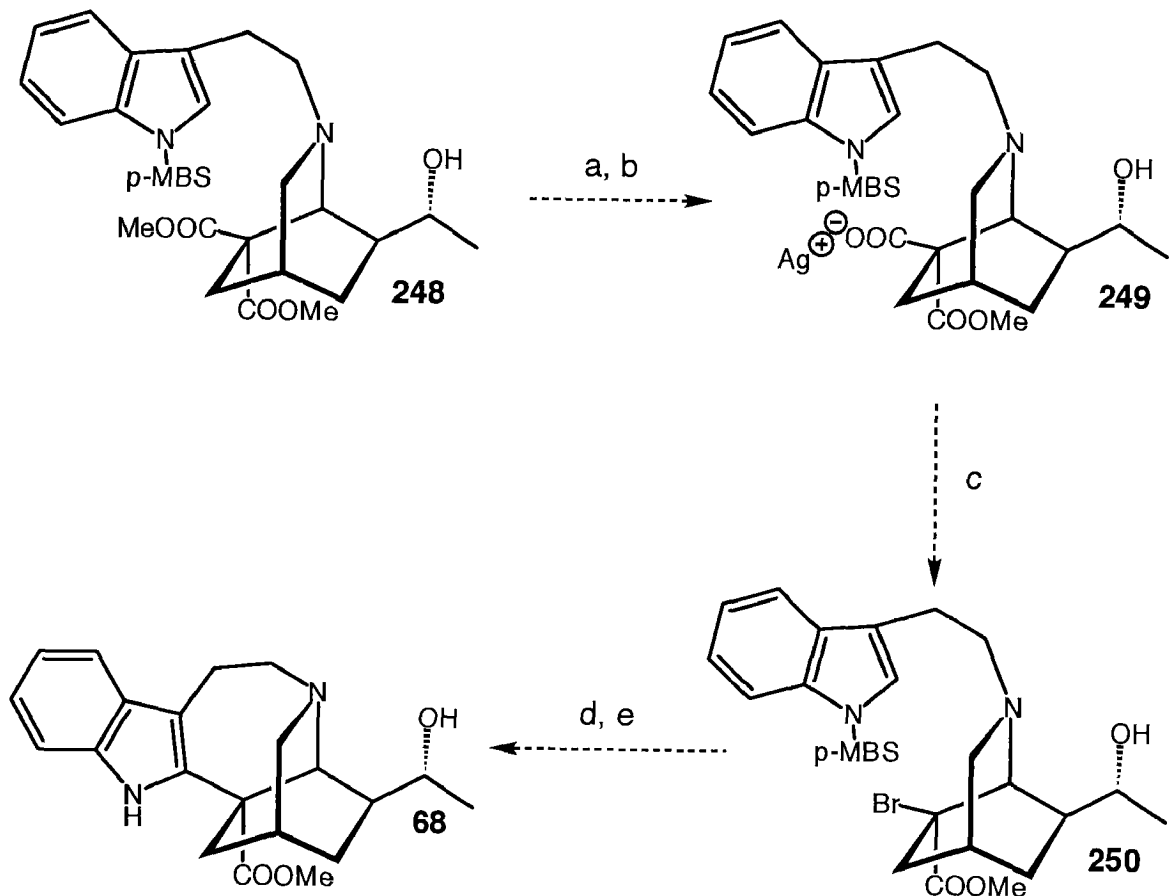


Schema 59: Reduktive Aminierung zum Isochinclidin **248**

Um den 7-Ring zum Epiheyneanin (**68**) schliessen zu können, ist es notwendig, die überzählige Carbomethoxygruppe am C(16) zu entfernen und durch eine Abgangsgruppe zu ersetzen. Dazu bietet sich eine *Hunsdiecker*-Reaktion an. Durch Verseifung von **248** mit 1 eq. Kalilauge und anschliessende Ummetallierung erhält man das Silbersalz **249**. Solch ein Silbersalz sollte sich durch die Behandlung mit elementarem Brom in Tetrachlorkohlenstoff zum Alkylbromid **250** decarboxylieren lassen. *Dice* [169] synthetisierte α -Haloester ausgehend von Kaliumsalzen mehrerer Monoalkylmalonsäureester. Dies gelang mit Ausbeuten zwischen 20 und 80%. *Cope* [170] erzielte ausgezeichnete Ausbeuten bei der Umsetzung eines β -Ketocarbonsäuresilbersalzes nach *Hunsdiecker*.

Durch einen intramolekularen *Friedel-Crafts*-ähnlichen Ringschluss, gefolgt von der reduktiven Abspaltung der Schutzgruppe könnte **250** ins Epiheyneanin (**68**) überführt werden (Schema 60).

Aus Zeitnot konnten diese Experimente leider nicht mehr durchgeführt werden.



- a) 1 eq. KOH, MeOH b) AgNO₃, MeOH/H₂O c) Br₂, CCl₄, Δ d) AlCl₃, Toluol, Δ
 e) Na, Naphtalin, THF

Schema 60: Geplanter Ringschluss durch eine intramolekulare Friedel-Crafts-Alkylierung

4 AUSBLICK

Die vorliegende Arbeit hat gezeigt, dass der vorgeschlagene flexible Zugang zu den oxidierten *Iboga*-Alkaloiden grundsätzlich möglich ist.

Der Schlüsselschritt, die 1,3-dipolare Cycloaddition, mit der man gleichzeitig mehrere Stereozentren selektiv erzeugen kann, hat sich bewährt. Leider funktioniert die Oxidation vom Piperidinderivat **151** zum Nitron **149**, dem Ausgangsprodukt eben dieser Cycloaddition nur sehr schlecht. Will man diesen Syntheseweg weiterverfolgen, wäre eine Verbesserung der Oxidation anzustreben.

Im Rahmen dieser Arbeit konnte ein Ziel, nämlich die Synthese von Epiheyneanin (**68**), aus zeitlichen Gründen nicht ganz erreicht werden. Ich bin aber zuversichtlich, dass die Synthese *via Hunsdiecker*-Reaktion und *Friedel-Crafts*-Alkylierung (siehe Kap. 3.3.3) noch gelingen wird.

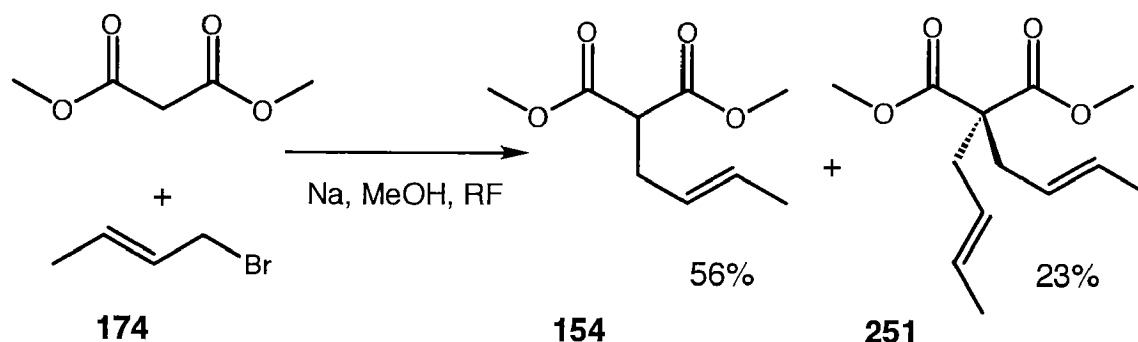
Die Synthese weiterer oxidierter *Iboga*-Alkaloide könnte dann mit leicht abgeänderten Ausgangsprodukten analog durchgeführt werden.

5 ALTERNATIVE SYNTHESEWEGE

5.1 Malonester-Weg

5.1.1 Offene Variante

Am Anfang unserer Synthesestrategie stand die Herstellung des Piperidinderivates **151** via Crotylmalonsäuredimethylester (**154**) [171]. Malonsäuremethylester wurde mit Crotylbromid **174** alkyliert. Bei dieser Reaktion entstand auch das dialkylierte Produkt **251** (Schema 61). Dieses konnte nur chromatographisch entfernt werden, was für die erste Stufe einer längeren Synthese nicht eben ideal ist. Es wurden einige Lösungsmittel / Basen-Systeme ausprobiert, die Ausbeute an monoalkyliertem **154** blieb aber immer etwa bei 50-60%. Eine etwas bessere Ausbeute würde man wahrscheinlich mit dem Crotylchlorid erhalten. Die Gründe, die gegen einen Einsatz des Chlorides sprechen, wurden schon in Kap. 3.1.1.1 erörtert.



Schema 61: Alkylierung zum Crotyl-Malonsäuredimethylester **154**

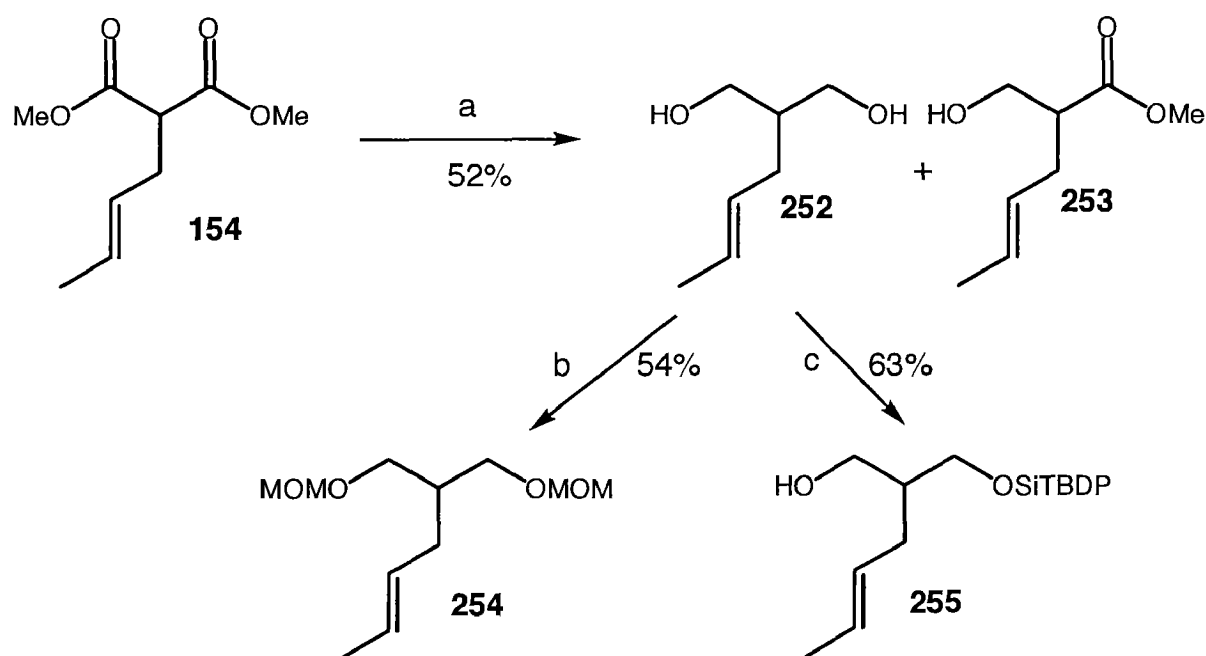
Die Reduktion des Malonesterderivat **154** mit Lithiumaluminiumhydrid in Ether verlief unsauber, und man konnte neben 52% Diol **252** auch ~10% des einfach reduzierten Alkohols **253** isolieren.

Nun sollte der symmetrische Diol **252** einseitig geschützt werden. Gesucht war eine Schutzgruppe, die sterisch anspruchsvoll ist und damit eine Umsetzung der zweiten Hydroxylgruppe erschwert.

Zudem sollte sie unter basischen Bedingungen stabil sein, um einige Synthese-Stufen zu überstehen. Es wäre auch hilfreich, wenn die Schutzgruppe selektiv abspaltbar wäre [110].

Die Reaktion des Diols **252** mit Trityl-Dimethylaminopyridin in Pyridin funktionierte nicht, es konnten nur Abbauprodukte isoliert werden. Die Umsetzung mit 1.5 Equiv. Methoxymethylchlorid ergab vor allem den doppelt geschützten Alkohol **254** (54%), neben einer kleinen Menge (14%) des gesuchten einseitig geschützten Alkohols.

Erst die Umsetzung mit 1.1 Equiv. *tert.*-Butyl-diphenylsilylchlorid und DMAP in Pyridin-CH₂Cl₂ (5:1) ergab den gewünschten einfach geschützten Alkohol **255** in einer zufriedenstellenden Ausbeute von 63% (Schema 62).

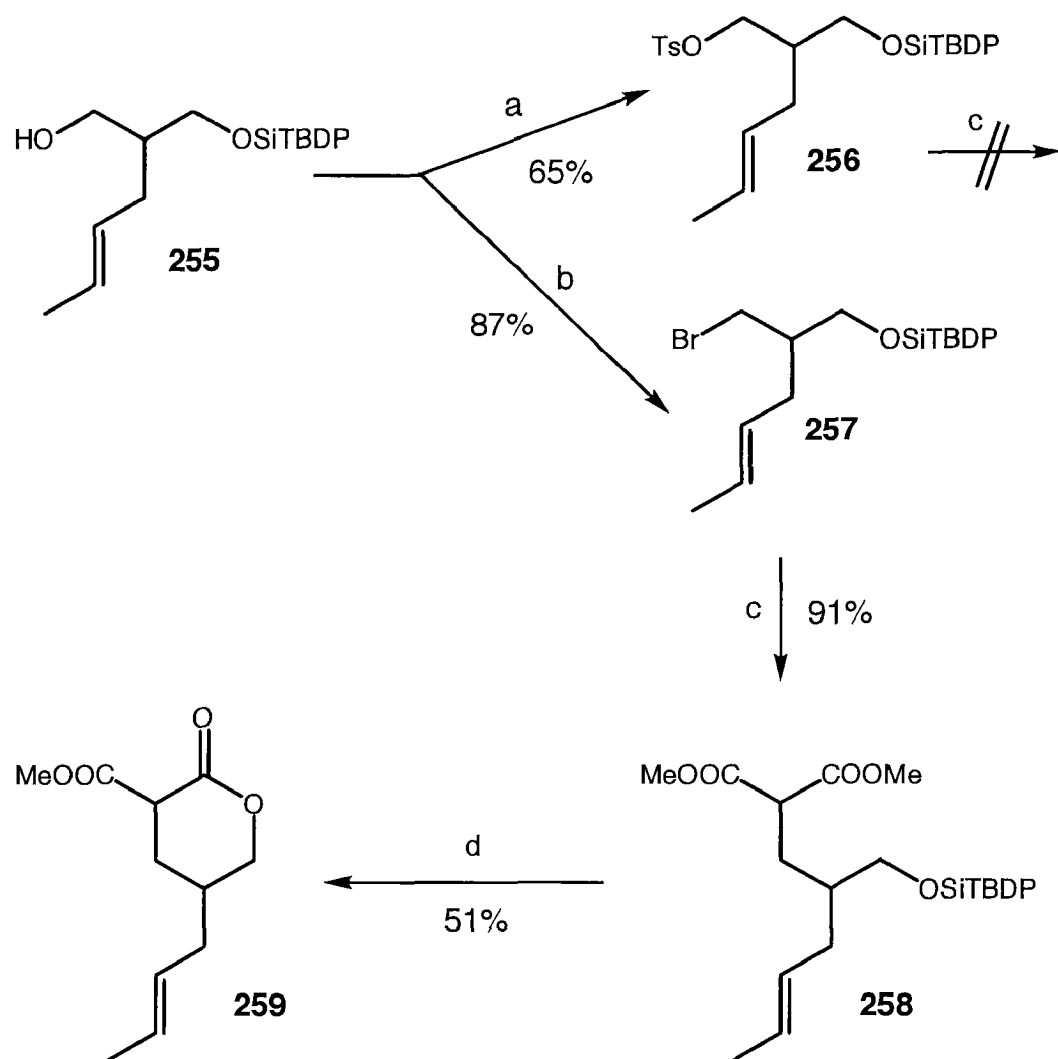


- a) 2 eq LiAlH₄, Ether, 18h, RT b) MOMCl, Hünig-Base, CH₂Cl₂, 0°C→RT, 12h
 c) TBDPSiCl, DMAP, Pyridin - CH₂Cl₂ (5:1), 15h, RT

Schema 62: Einführung von Schutzgruppen am Diol **252**

Alkohol **255** wurde zuerst mit Tosylchlorid zu **256** umgesetzt. Dieses reagierte aber nur schlecht mit Malonsäuredimethylester, deshalb wurde stattdessen das Bromderivat **257** aus **255** hergestellt [149]. Die Synthese des Bromides **257** mit Tetrabromkohlenstoff und Triphenylphosphin in Methylenechlorid ergab bessere Ausbeuten und die Umsetzung mit Malonsäuredimethylester verlief mit Ausbeuten von bis zu 91% einig erfolgreich.

Bemerkenswert ist dabei, dass die Reaktion in THF überhaupt nicht, in DMF hingegen sauber ablief. Das Produkt dieser Reaktion, der Malonsäureester **258** wurde nun mit Tetrabutylammoniumfluorid bei Raumtemperatur entschützt [110]. An dieser Stelle sollte eigentlich die zweite Alkoholgruppe zu einer Stickstoff-tragenden Gruppe umfunktioniert werden. Der entschützte Alkohol reagierte aber sofort intramolekular zum Lacton **259** und war so nicht mehr frei zugänglich (Schema 63).

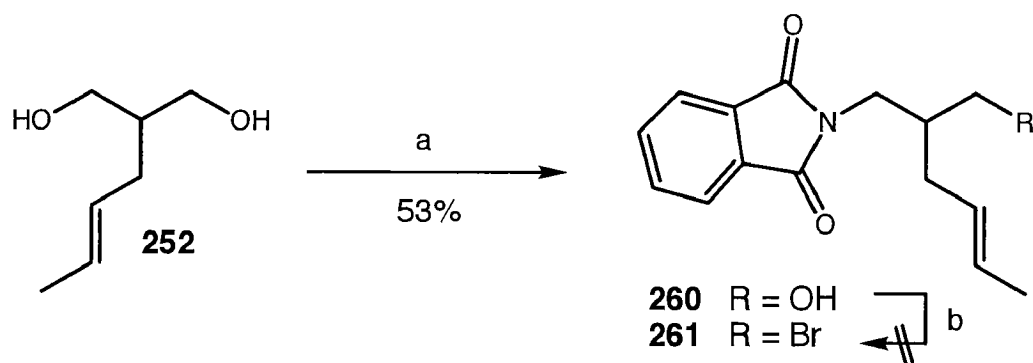


a) TsCl, DMAP, CH₂Cl₂, 24h, RT b) CBr₄, PPh₃, CH₂Cl₂, 1h, RT c) Malonsäuremethylester, NaH, DMF, 12h, RT -> 6h 100°C d) TBAF, 2h, RT

Schema 63: Sackgasse Lacton **259**

Als nächstes wurde deshalb versucht, den Stickstoff *via Gabriel-Synthese* schon früher einzubauen. Nach der Kopplung mit Malonsäuredimethylester war geplant das Phthalimid mit Hydrazin abzuspalten und das Amin freizusetzen. Der zum Piperidingerüst noch fehlende Kohlenstoff könnte zuletzt mittels eines Ameisensäureesters eingeführt werden. Diol **252** wurde zu diesem Zweck nach einer Vorschrift von *Mitsunobu* mit Phthalimid umgesetzt [172, 173].

Die Reaktion mit DEAD und Triphenylphosphin in THF erbrachte den einfach geschützten Alkohol **260** in 53% Ausbeute. Da der Alkohol **260** nicht in das Bromid **261** überführt werden konnte, wurde dieser Weg nicht weiter verfolgt (Schema 64).

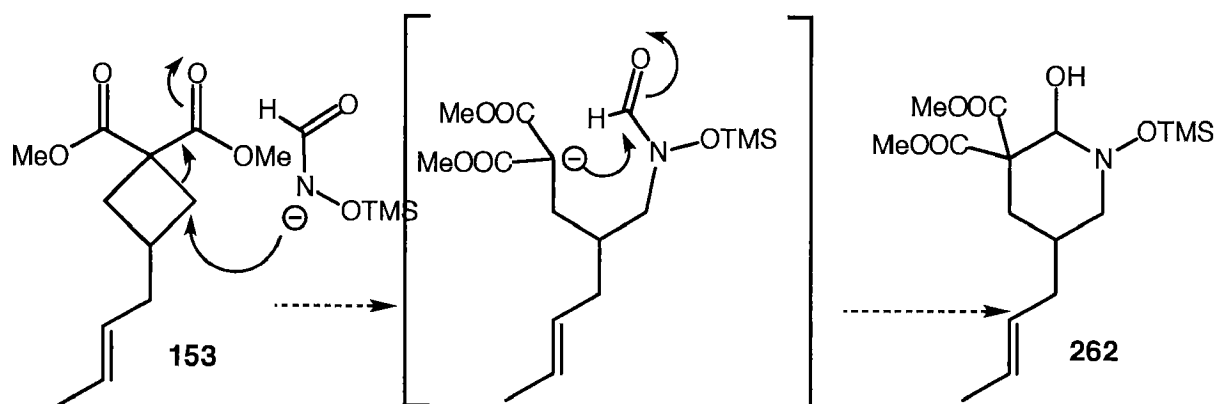


a) Phthalimid, DEAD, PPh₃, THF, 36h, RT b) CBr₄, PPh₃, CH₂Cl₂, 3h, RT

Schema 64: *Gabriel-Synthese nach der Methode von Mitsunobu*

5.1.2 Vierring-Variante

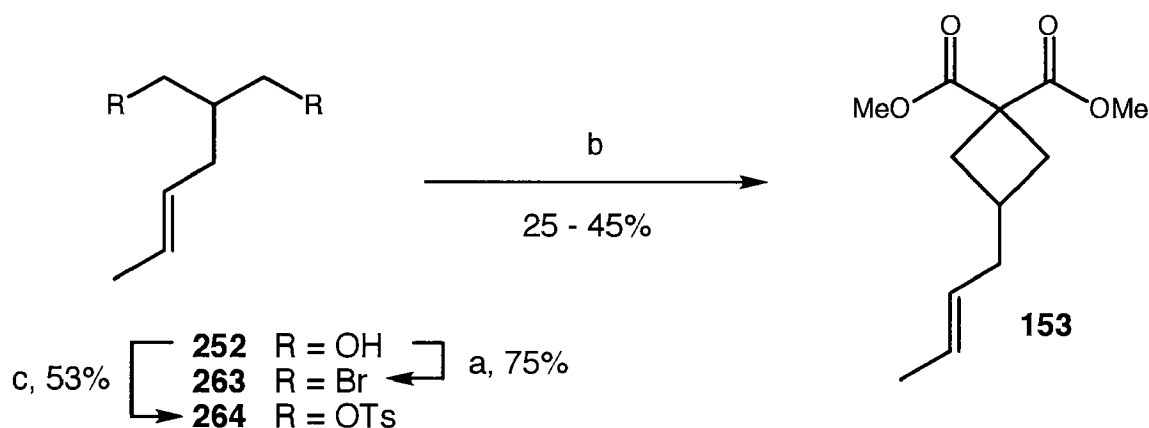
Ein interessanter Zugang zum Piperidinderivat **151** wäre die nucleophile Öffnung des Malonesterderivates **153** mit Hilfe einer geschützten Hydroxamsäure (Schema 65).



Schema 64: Geplante Vierring-Öffnung durch eine Hydroxamsäure

Das Cyclobutan **153** ist aus dem Diol **252** über das Dibromid **263** oder das Ditosylat **264** zugänglich (Schema 66). Zuerst wurde **252** mit Tosylchlorid in Pyridin umgesetzt. Nach Umkristallisation erhielt man weisse Kristallblättchen des Ditosylates **264** in 53% Ausbeute. Diese wurden mit Malonat und Natriumhydrid in DMF in 25% Ausbeute zum Cyclobutan **153** umgewandelt. Etwas besser verlief die Reaktion über das Dibromid **163**. Diol **252** reagierte mit Tetrabromkohlenstoff und Triphenylphosphin in Methylchlorid in 75% Ausbeute zum Dibromid **263**, welches seinerseits mit Malonsäuremethylester in 45% Ausbeute das Cyclobutan **153** ergab.

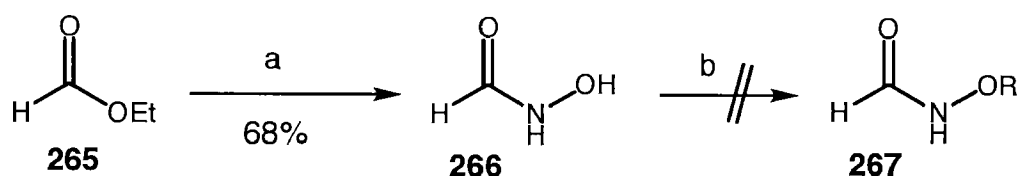
Grössere Probleme bereitete aber die Synthese der benötigten Hydroxamsäure. Ungeschütztes Ameisensäurehydroxamid **266** ist *via* Kondensation von Hydroxylamin und Ameisensäureethylester (**265**) zugänglich [174]. Dabei wird freies Hydroxylamin durch die Reaktion von Natriumethanolat mit Hydroxylamin-hydrochlorid in siedendem Ethanol erhalten. Hydroxylamin wird dann bei 0°C mit Ameisensäureethylester versetzt. Nach Umkristallisation erhält man **266** in 68% Ausbeute. Für die Öffnung des Vierringes muss die Hydroxylgruppe geschützt werden, damit der Angriff selektiv über das N-Atom erfolgen kann.



a) CBr_4 , PPh_3 , CH_2Cl_2 , 2h, RT b) Malonsäuredimethylester, NaH, DMF, 48h, RT c) TsCl, Pyridin, 24h, RT

Schema 66: *Synthese des 4-Ringes*

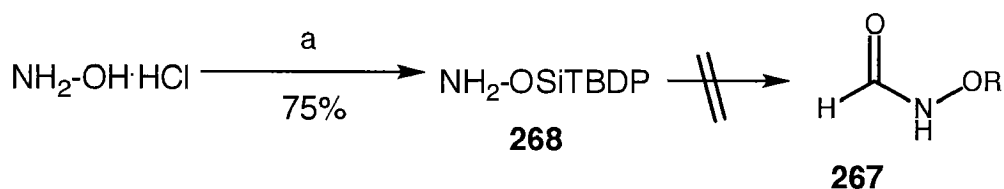
Alle Versuche, **266** direkt mit einem Silylchlorid zu schützen misslingen. Anfänglich wurde angenommen, dass die Trimethylsilyl-Gruppe allgemein zu labil sei. Aber auch die an sich sehr stabile *tert*-Butyldiphenylsilyl-Gruppe brachte keinen Erfolg (Schema 67).



a) Hydroxylamin-hydrochlorid, Na, EtOH, RT \rightarrow RT, 12h b) Base, R_3SiCl , CH_2Cl_2

Schema 67: *Synthese von Ameisensäurehydroxamid 266*

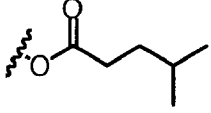
Es ist aber bekannt, dass sich Hydroxylamine mit Silylchloriden schützen lassen[175]. Setzt man Hydroxylamin-hydrochlorid mit *tert*-Butyldiphenylsilylchlorid und Ethylendiamin in Methylenechlorid um, erhält man das geschützte Hydroxylamin **268** als weisse lange Kristallnadeln in 75% Ausbeute (Schema 68). Leider reagierte **268** in der Folge nicht mehr mit Ameisensäureester. Nach einigen Versuchen mit wechselnden Basen und verschiedenen Ameisensäurederivaten (Tab. 11) wurde dieser Weg ebenfalls aufgegeben.



a) TBDPSiCl, Ethylendiamin, CH₂Cl₂, 12h, RT

Schema 68: *Synthese des geschützten Hydroxylamins 268*

Tab. 11: *Versuche zur Synthese von 267*

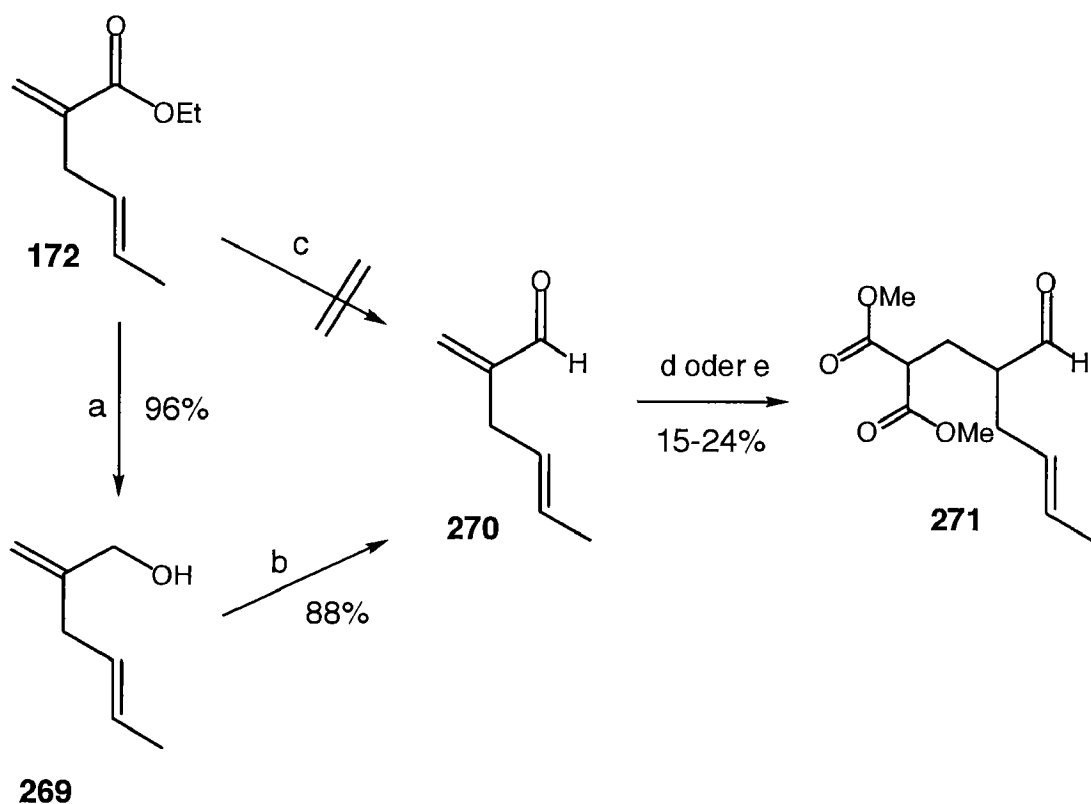
Base, resp. Lewissäure	Lösungsmittel	Ameisensäurederivat
-	CH ₂ Cl ₂	Ethyl
LiCl	THF	Ethyl
KH, 18-Crown-6	THF	Ethyl
Morpholin	THF	
Pentamethylpiperidin	THF	Ethyl
Pentamethylpiperidin	THF	<i>p</i> -Nitrophenyl
DCC	CH ₂ Cl ₂	Ethyl
DCC	CH ₂ Cl ₂	<i>p</i> -Nitrophenyl

5.1.3 α -Methylenester-Weg

Ein Grossteil der *Iboga*-Alkaloide trägt eine Carbomethoxygruppe am C(16). Eine Synthese mit Malonsäuremethylester als Baustein ist daher sicher sinnvoll. Da sich der Zugang zum asymmetrisch derivatisierten **154** als zu schwierig erwies, wurde versucht, diesen Teil der Synthesestrategie zu variieren. Eine mögliche Lösung für dieses Problem wurde im α -Methylenester **172** gefunden. In dem Ester **172** wurde eine der beiden Esterfunktionen durch eine Doppelbindung ersetzt. Das macht **172** zu einem *Michael*-Akzeptor.

Dieser Ester könnte zum α,β -ungesättigten Aldehyd **270** reduziert werden, welcher in einer *Michael*-Reaktion mit Malonsäuredimethylester zu **271** umgesetzt werden könnte. Weiter war geplant, Aldehyd **271** mit Hydroxylamin-hydrochlorid und Formaldehyd zu einem Piperidinderivat umzusetzen.

Die direkte Reduktion des Esters **172** zum Aldehyd **270** mit Diisobutylaluminiumhydrid bei -100°C gelang nicht. Auch bei sehr vorsichtigem Quenchen des Reaktionsgemisches bei -100°C und Zugabe von genau einem Äquivalent Hydrid bestand das Produktgemisch zur Hälfte aus dem vollständig reduzierten Alkohol **269**. Die Reduktion mit DIBAH in CH_2Cl_2 bei -78°C zum Alkohol **269** gelang hingegen in 96% Ausbeute. Die nachfolgende Oxidation mit TEMPO¹ ergab keinen Aldehyd. Braustein oxidierte **269** jedoch in 88% Ausbeute zum Aldehyd **270** [176] (Schema 69).



a) DIBAH, CH_2Cl_2 , 0.5h, -78°C b) MnO_2 , CH_2Cl_2 , 12h, RT c) DIBAH, CH_2Cl_2 , 0.5h, -100°C d) Malonat, Na, MeOH, 3h, RT e) Malonat, K_2CO_3 , Aceton, 15h, RT

Schema 69: *Michael*-Addition von Malonat an das Acroleinderivat **270**

¹TEMPO = 2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxyl

Die *Michael*-Reaktion unter klassischen Bedingungen, wie Natrium in Methanol oder Kaliumcarbonat in Aceton [177, 178], ergab nur niedrige Ausbeuten (15-20%). Andere Bedingungen (Tab. 12) ergaben keine Verbesserungen. Dieser Weg wurde daher nicht weiterverfolgt.

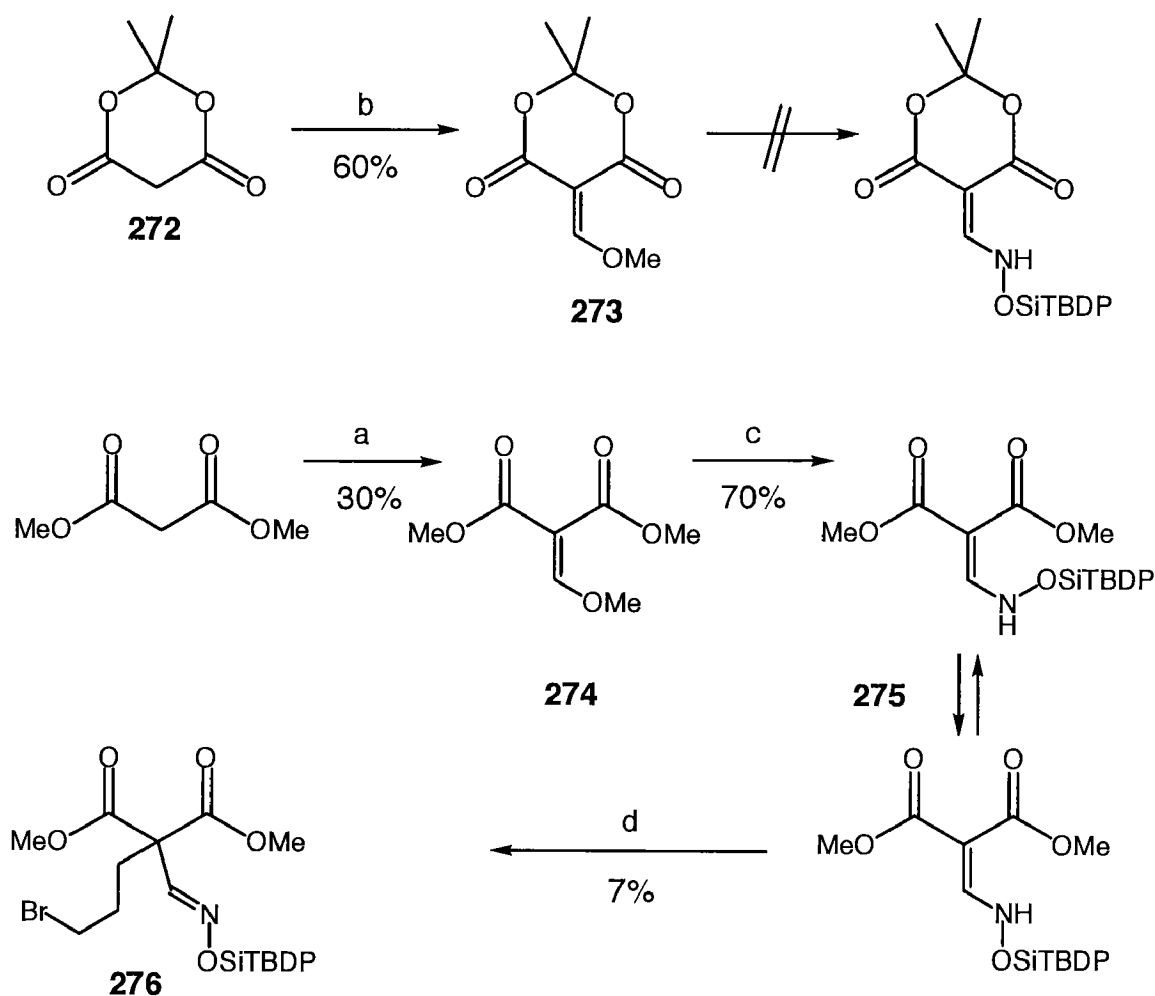
Tab. 12: *Getestete Bedingungen für eine Michael-Reaktion an einen α,β -ungesättigten Aldehyd*

Lithium-prolinat / MeOH / RT	10%	[179]
K ₂ CO ₃ , BzNET ₃ Cl / DMF / RT	12%	[180]
NaH / DMF / RT	13%	
TEA / CCl ₄ / RF	0%	[181]
Al ₂ O ₃ (Festphase)	0%	[182]
PPh ₃ , MeI / MeCN	0%	[183]
LiI / DME / RF	0%	[184]

5.1.4 Methylen-Malonsäure-Weg

Nachdem die *Michael*-Addition von Malonsäuremethylester an einen Michael-Akzeptor nicht geklappt hatte, wurde der umgekehrte Weg ins Auge gefasst. Dazu stellten wir erst einmal Methoxymethylenmalonsäureester (**274**), resp. Methoxymethylen-meldrumsäure (**273**) her; **273** bildet sich nach der Methode von *Bihlmayer* sehr einfach aus Meldrumsäure (**272**) und Orthoameisensäuretrimethylester bei 90°C [185]. Im Tiefkühler fielen tiefgelbe Kristalle in 60% Ausbeute aus. Schwieriger gestaltete sich die Synthese der offenen Malonester-Variante: Malonsäuremethylester wird mit Acetanhydrid, Orthoameisensäuretrimethylester und Zinkchlorid während mehrerer Stunden (ohne Lösungsmittel) gekocht. Dabei wurde die Temperatur nach und nach von 105° auf 155°C gesteigert. Es fand kein vollständiger Umsatz statt und die Abtrennung des Produktes von dem Edukt war relativ mühsam. Insgesamt konnten 30% **274** gesammelt werden [186].

Die Malonesterderivate **274** und **273** wurden je mit dem geschützten Hydroxylamin **268** in kochendem Methanol umgesetzt [187]. **274** wurde in 70% Ausbeute in Malonester **275** umgewandelt. Es entstand ein *cis/trans*-Gemisch im Verhältnis 7:3. Das besser zugängliche Meldum-säure-Derivat **273** reagierte jedoch mit Hydroxylamin **268** überhaupt nicht. Das Hydroxylaminderivat **275** wurde nun mit Base und Dibrompropan umgesetzt. 1,3-Dibrompropan wurde als Modell für das Dibromid **263** verwendet. Mit Diazabicyclo-undec-7-en (DBU) in DMF wurde ein Umsatz zum Oxim **276** von 7% gefunden, alle anderen Basen wie Natriumhydrid, Butyllithium, Kalium-bis-(trimethylsilyl)-amid mit 18-Crown-6 und Lithium-tetramethylpiperidin gaben keine brauchbaren Ergebnisse (Schema 70).



a) $\text{HC}(\text{OMe})_3$, Ac_2O , ZnCl_2 , $100^\circ\text{-}150^\circ\text{C}$, 15h b) $\text{HC}(\text{OMe})_3$, MeOH, 3h, RF c) **268**, MeOH, 12h, RF d) 1,3-Dibrompropan, DBU, THF, RT

Schema 70: Syntheseveruche über die Methoxymethylenmalonate

5.2 Oxim-Weg

In den bisher vorgestellten Strategien wurde der Stickstoff immer erst gegen Ende der Synthese eingeführt. Wir haben eine Möglichkeit gesucht, diesen schon am Anfang zu integrieren, und kamen auf die Idee, den Stickstoff in Form eines Oxims einzubauen. Das entsprechende C-Atom besitzt dann auch gerade die richtige Oxidationsstufe. Das Ziel-Nitron **149** kann retrosynthetisch auf zwei Arten geöffnet werden. Je nach Bindungsbruch würde die Oxim-Doppelbindung in Richtung Crotyl-Rest (**277**) oder in Richtung Ester (**278**) entstehen (Abb.28). Wir haben beide Varianten geprüft.

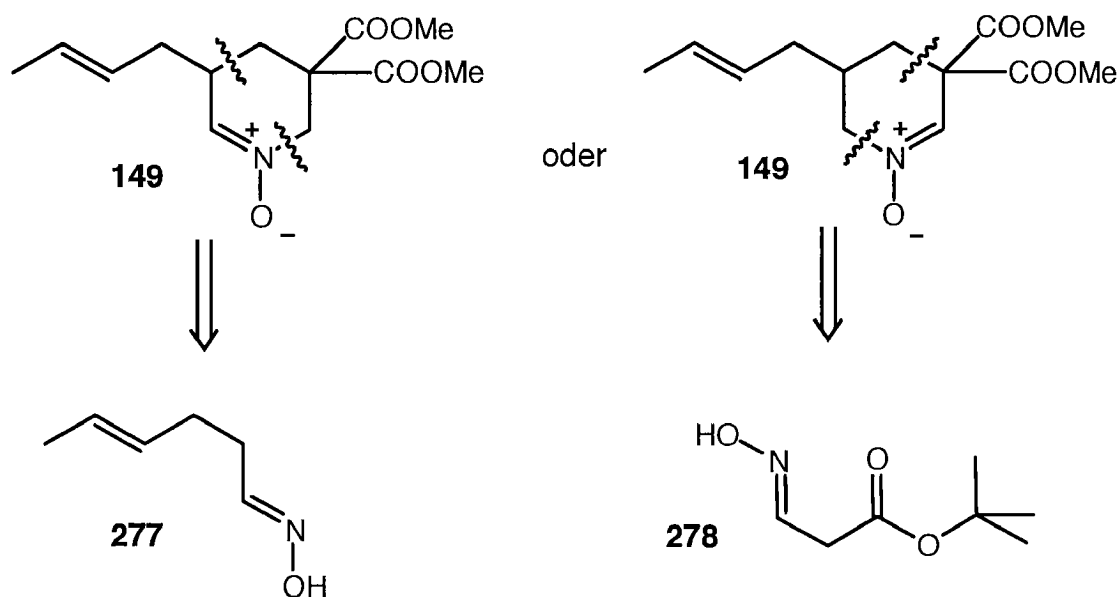


Abb.28: *Retrosynthetische Öffnung des Nitrons 149 zu den Oximen 277 und 278*

5.2.1 Offenkettiges Oxim

Oxime entstehen normalerweise durch die Kondensation einer Carbonylverbindung mit Hydroxylamin. Verwendet man Aldehyde entstehen Aldoxime, bei Ketonen entsprechend die Ketoxime.

Das Oxim **277** kann auf zwei verschiedene Arten hergestellt werden (Schema 71).

Wir probierten zuerst die naheliegendste Variante aus, nämlich die Reaktion von Hydroxylamin-Hydrochlorid mit Hex-4-enal (**281**). Dazu mussten wir Hex-4-enal (**281**) erst einmal herstellen. Die Vinylierung von 3-Buten-2-ol (**162**) mit Ethyl-Vinylether in Gegenwart von Quecksilberacetat zum Allylvinylether **280** und anschliessende *Claisen*-Umlagerung zu **281** funktionierte nur schlecht. Ersetzt man aber den Ethyl-Vinylether mit 1,4-Bis(vinyloxy)butan (**279**) wie das *Dyong* vorschlug [188], erhält man den leicht flüchtigen, äusserst übel riechenden Aldehyd **281** in 40% Ausbeute. Die eigentliche Ausbeute dürfte deutlich höher sein, auf Grund der hohen Flüchtigkeit ging während der wässrigen Aufarbeitung und der Destillation ein grösserer Teil des Materials verloren. Die Kondensation mit Hydroxylamin-hydrochlorid in Wasser ergab Oxim **277** in 70% Ausbeute [189]. Die Reaktion läuft in einem 2-Phasen-System unter heftigem Rühren ab. Hex-4-enaloxim (**277**) kristallisiert im Tiefkühler zu feinen, weissen Blättchen, welche bei Raumtemperatur wieder schmelzen. Oxime können in der *Z*- und *E*-Form vorkommen. Im Fall des Oxims **277** entstehen die zwei Isomeren im Verhältnis 1:1. Das Verhältnis lässt sich in den ¹H-NMR-Spektren deutlich an den typischen Oxim-Signalen ablesen. So erscheint das Triplett des Oximprotons für das *Z*-Isomer bei 6.74 ppm. Im (*E*)-Isomer gerät dieser Kern in den Einflussbereich des Hydroxyl-Sauerstoffes und erscheint darum bei etwas tieferem Feld (7.42 ppm).

Die Arbeit mit dem stinkenden Aldehyd und dem hochgiftigen Quecksilberacetat ist nicht gerade angenehm. Deshalb probierten wir auch noch einen zweiten Zugang zu Oxim **277** aus. Wir stellten Acetaldoxim (**282**) nach der oben beschriebenen Methode aus Acetaldehyd (**283**) in 75% Ausbeute her. Auch hier muss darauf geachtet werden, dass während dem Einfüllen in das Reaktionsgefäss und während der Reaktion selber nicht allzu viel des flüchtigen Eduktes entweicht. Acetaldoxim (**282**) selber besitzt mit 115°C auch einen tiefen Siedepunkt. Sein Schmelzpunkt liegt bei 15°C. Im Kühlschrank kristallisiert **282** zu weissen langen Nadeln, in denen grösstenteils die *Z*-Form vorliegt. Bei RT, also im flüssigen Zustand, stellt sich aber schnell wieder ein Gleichgewicht zwischen *E*- und *Z*-Isomer her, wobei das *Z*-isomer auch hier noch im Verhältnis von 3:2 überwiegt.

Die beiden Isomere lassen sich sogar chromatographisch trennen, aber nach kurzer Zeit ist das Gleichgewicht wieder hergestellt. Wieder lassen sich die zwei Isomere im $^1\text{H-NMR}$ anhand der typischen Verschiebungen quantifizieren: Im *Z*-Isomer sind die Wasserstoffe der OH-Gruppe und jene am C(2) gegenüber dem *E*-Isomer nach tieferem Feld verschoben, für die sp^2 -hybridisierten Protonen gilt das Gegenteil.

	OH [ppm]	C(1) [ppm]	C(2) [ppm]
<i>Z</i> -Isomer	8.95 (<i>s</i>)	6.86 (<i>q</i>)	1.91 (<i>d</i>)
<i>E</i> -Isomer	8.52 (<i>s</i>)	7.48 (<i>q</i>)	1.88 (<i>d</i>)

Für die Synthese von **277** musste das Oxim **282** nur noch mit Crotylbromid (**174**) alkyliert werden. Das sollte über das Dianion möglich sein, wobei die zweifache Deprotonierung eines Aldoxims anscheinend schon früher Schwierigkeiten bereitete. Wie sich im Laufe der Arbeit zeigte, sollte es auch uns nicht besser gehen... Erste Literaturrecherchen stimmten uns aber zuversichtlich. So schrieb *Gawley* [190]:

"In contrast to an earlier report, aldoximes can be deprotonated to their dianions and alkylated in high yield."

Demgegenüber steht *Kofron's* Auffassung, wonach Aldoxime nur sehr schwer alkylierbar sind und oftmals eine Reihe von unidentifizierbaren Produkten auftauchen [191]:

"...attempts to alkylate acetaldehyde oxime gave no identifiable product...but propionaldehyde oxime could be alkylated in low yield..."

Unmöglich scheint eine Alkylierung der Aldoxime nicht zu sein, aber *Gawley's* Alkylierung von Acetaldehyd mit Benzylbromid in 100% Ausbeute konnte bei Weitem nicht reproduziert werden! *Gawley* erhielt diese phantastische Ausbeute nach einer Stunde bei -78°C bis 0°C .

Nach mehreren Versuchen, die idealen Bedingungen zu finden, konnte Hex-4-enaloxim (**277**) in 80% Ausbeute hergestellt werden. Dazu waren aber mindestens 24h bei Raumtemperatur nötig.

Beim Zutropfen der Butyllithium-Lösung konnte ein verblüffender Effekt beobachtet werden: Während der Zugabe des ersten Äquivalentes wurde die Reaktionslösung zuerst trüb und schien dann zu polymerisieren. Der Rührfisch konnte sich zu diesem Zeitpunkt nicht mehr bewegen. Es bestand die Gefahr einer lokalen Überhitzung, was in einer Zersetzung der Reaktanden enden würde. Mit der Zugabe des zweiten Äquivalentes löste sich jedoch die gallertartige Masse wieder auf, und das Reaktionsgemisch färbte sich tiefgelb. Offensichtlich ist das Monolithiumsalz von **282** in THF nicht löslich, das Dilithiumsalz hingegen schon. Versetzte man die gelbe Lösung mit Crotylbromid, verschwand die Farbe wieder, und es setzte wieder eine leichte Trübung, diesmal von schlecht löslichem Lithiumbromid, ein.

Aus Experimenten mit Ketoximen weiss man, dass nur *Z*-Isomere (oder nur die *Z*-Seite eines Oxims) Dianionen bilden. Offenbar handelt es sich dabei um einen Chelat-Effekt (Abb. 29).

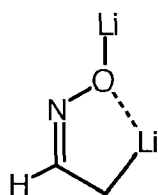
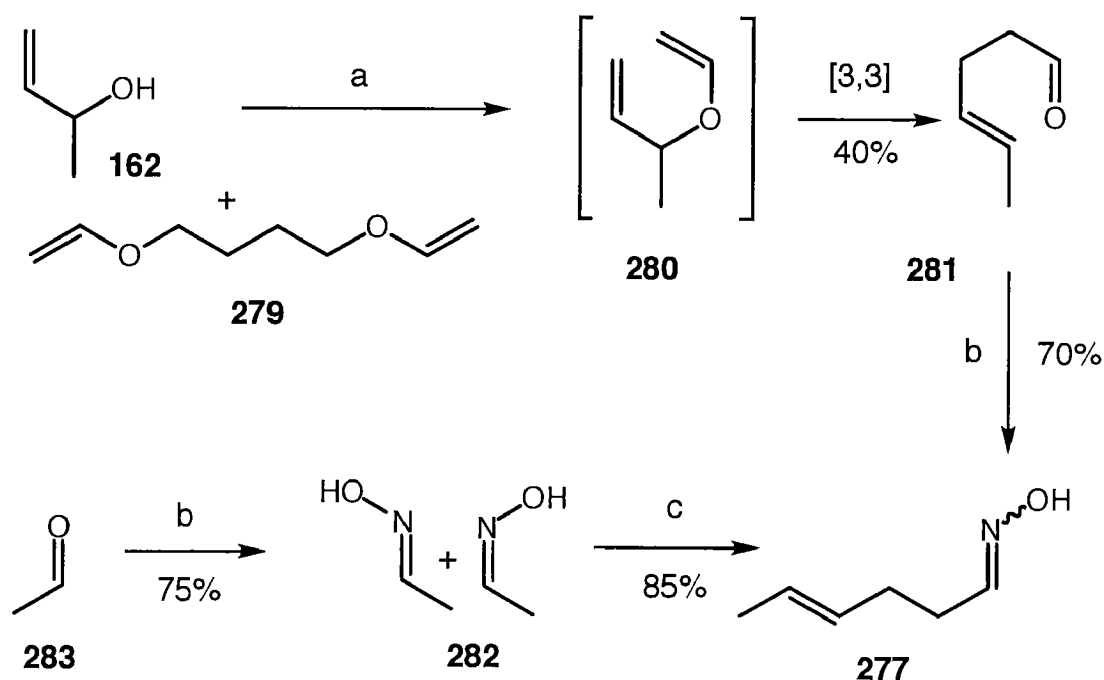


Abb.29: *Dianion 282 mit Chelat-Effekt*

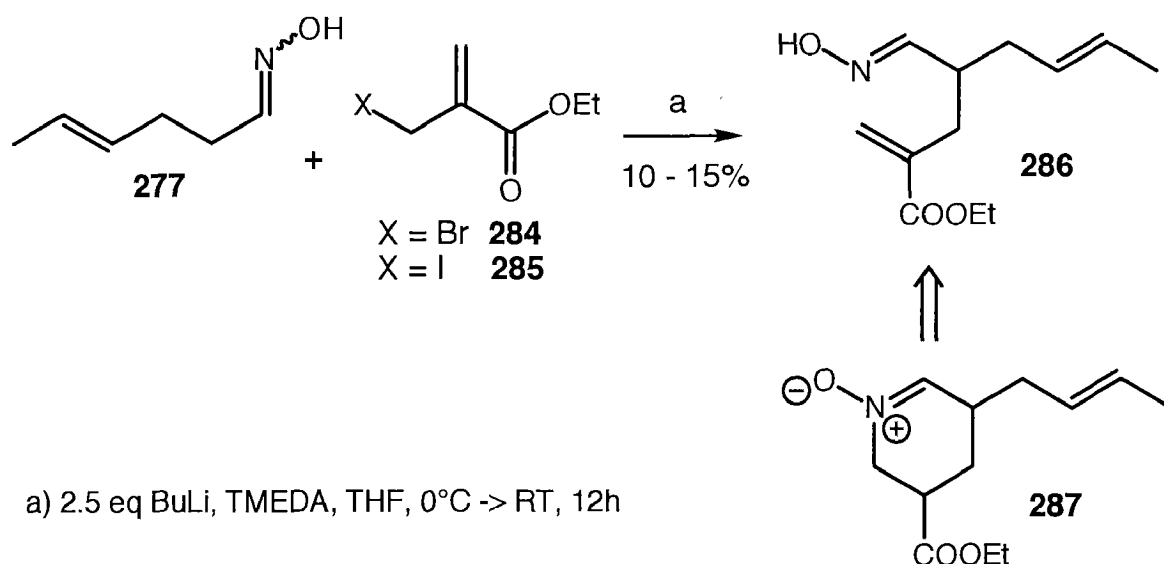
Umso erstaunlicher sind die guten Ausbeuten von 83% oder 100%, denn Acetaldoxim (**282**) liegt nur zu ~60% in der *Z*-Form vor. Anscheinend ist die Isomerisierung beim kleinen Acetaldoxim schnell genug, so dass doch mehr Material abreagieren kann. Möglicherweise ist das aber einer der Gründe, wieso sich - wie später gezeigt wird - eine weitere Alkylierung von **282** als nahezu unmöglich erwies.



a) $\text{Hg}(\text{OAc})_2$ 24h, 105°C b) Hydroxylamin-hydrochlorid, Na_2CO_3 , H_2O , 2h, RT
 c) 2.2 eq BuLi, **174**, THF, $-78^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 24h

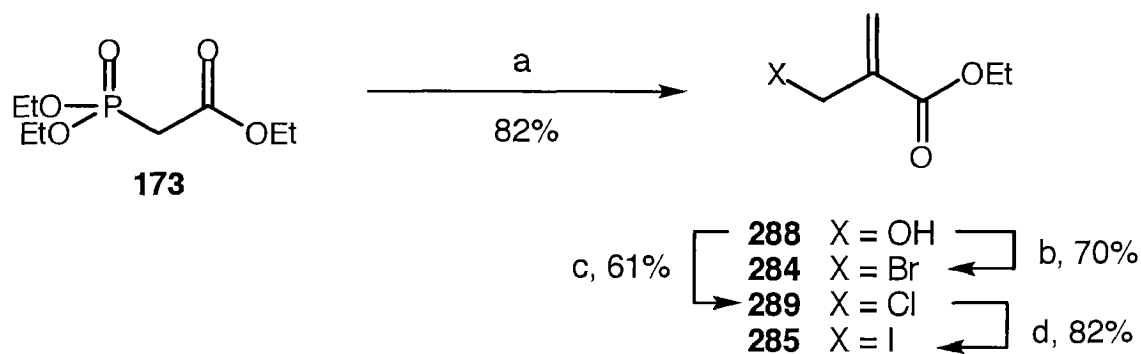
Schema 71: Oxim-Synthese mit Variationen

Nachdem diese erste Alkylierung eines Oxims geglückt war, dachten wir, dass auch eine zweite Alkylierung möglich wäre. Mit α -Brommethylacrylsäureethylester (**284**) könnten alle noch fehlenden C-Atome eingeführt werden. Dabei fungiert **284** entweder als normales Alkylierungsreagens (Abspaltung von Br^- unter $\text{S}_{\text{N}}2$ -Bedingungen) oder als Michael-Akzeptor. Das Resultat einer Addition von **277** an **284** wäre auf jeden Fall das Oxim **286**. Dieses sollte bei höheren Temperaturen zu Nitron **287** cyclisierbar sein (Schema 72). Es würde zwar das falsche Regioisomer entstehen, mit der Doppelbindung in die falsche Richtung, aber eine Isomerisierung sollte möglich sein (vgl. Kap.3.1.3.3).



Schema 72: Mögliche Synthese des Nitrons **287**

Nach der Methode von *Villieras* und *Rambaud* [192] lässt sich α -Hydroxymethyl-acrylsäureethylester (**288**) aus Triethylphosphonoacetat (**173**) und Formaldehyd via Bis-hydroxymethyl-triethylphosphonoacetat und nachfolgender *Wittig-Horner*-Elimination in guter Ausbeute synthetisieren. **288** wird mit Phosphortribromid in α -Brommethyl-acrylsäureethylester (**284**) umgewandelt. Aus Reaktivitätsgründen wurde auch noch das Iod-Derivat **285** hergestellt. Es ist auf dem Umweg über das Chlorderivat **289** zugänglich. Sowohl die Umsetzung von **284** mit Thionylchlorid und HMPT zum Chlorid **289**, wie auch dessen Umwandlung via *Finkelstein*-Synthese in das Iodid **285** verlief mit ausreichender bis guter Ausbeute (Schema 73).

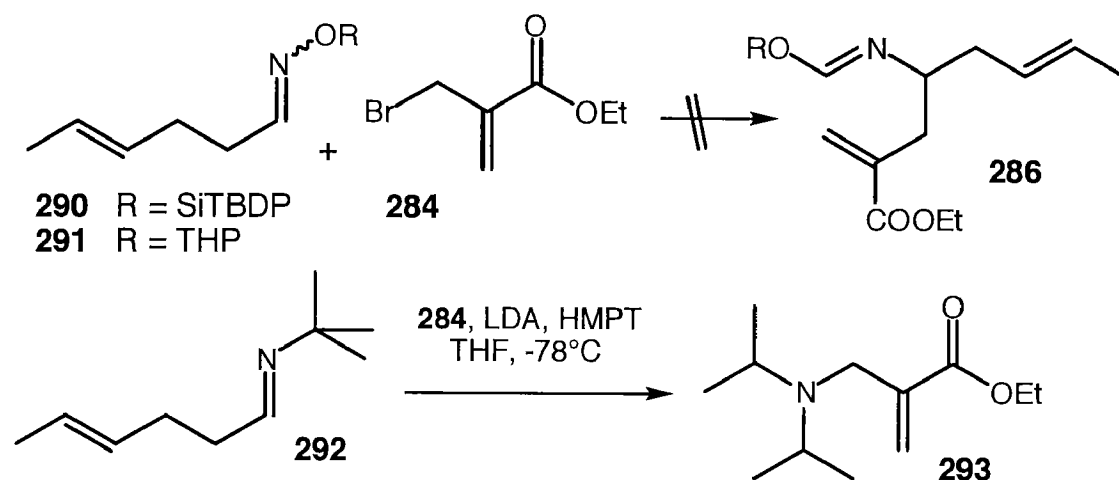


a) Formaldehyd, K_2CO_3 , H_2O , 3h, RT b) PBr_3 , Ether, 3h, 0°C c) SOCl_2 , HMPT, Ether, 3h, 0°C d) NaI, Aceton, 12h, RT

Schema 73: Synthese der α -Halomethylacrylsäureethylester

Leider hofften wir vergebens auf eine annähernd so gute Alkylierung wie dies bei der Synthese des Hexenaldoxims **277** der Fall gewesen war. Unter den erfolgreich erprobten Bedingungen, also Butyllithium in THF, passierte überhaupt nichts. Nach der Zugabe des ersten Äquivalentes BuLi polymerisierte das Oxim **277** zu einer gummiartigen Masse, was offenbar eine Weiterreaktion verhinderte. Eine Auswechslung von BuLi durch Lithium-diisopropylamin änderte nichts an dieser Tatsache. Auch erste Versuche mit Hexamethyl-phosphortriamid oder Tetramethylethylendiamin als Kosolvens brachten anfänglich nichts. Das Reaktionsgemisch wurde nur braun und gummig. Eine Erhöhung der Temperatur hätte den Gummi etwas gelöst, dabei zersetzte sich aber offensichtlich das Oxim. Bei weiteren Versuchen gelang es, das gewünschte Oxim **286** in 10-15% Ausbeute zu erreichen (Schema 72). Nun wurde noch versucht, statt des Bromides **284** das reaktivere Iodid **285** einzusetzen. Das brachte eine Steigerung der Ausbeute auf 30%. Die Resultate waren jedoch nicht reproduzierbar. Wahrscheinlich gelang es in den erfolgreichen Experimenten, einen Teil des Monoanions in Lösung zu halten. So konnte die Reaktion zu einem kleinen Teil ablaufen. Der grosse Rest aber polymerisierte oder zersetzte sich.

Um das Dianion-Problem zu umgehen, wurde auch versucht, geschützte Oxime zu alkylieren. Dies gelang aber weder im Falle des *tert.*-Butyldiphenylsilyloxyoxims **290**, noch beim THP-Derivat **291**. Setzt man **290** den obigen Bedingungen aus, wird die Silylschutzgruppe abgespalten, **291** zersetzt sich vollkommen. Im Falle des Iminderivates **292** wurde statt des Imins Diisopropylamin alkyliert (Schema 74).

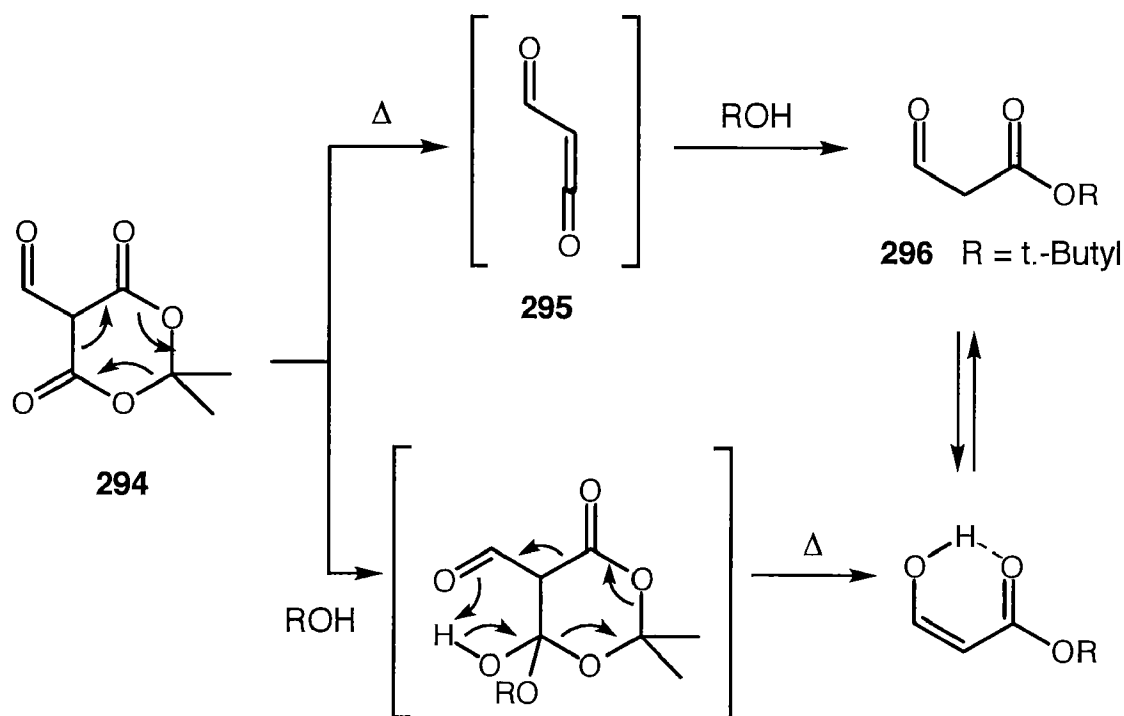


Schema 74: Alkylierungsversuche an den Oximen **290** - **292**

5.2.2 Formylmalonester-Oxim

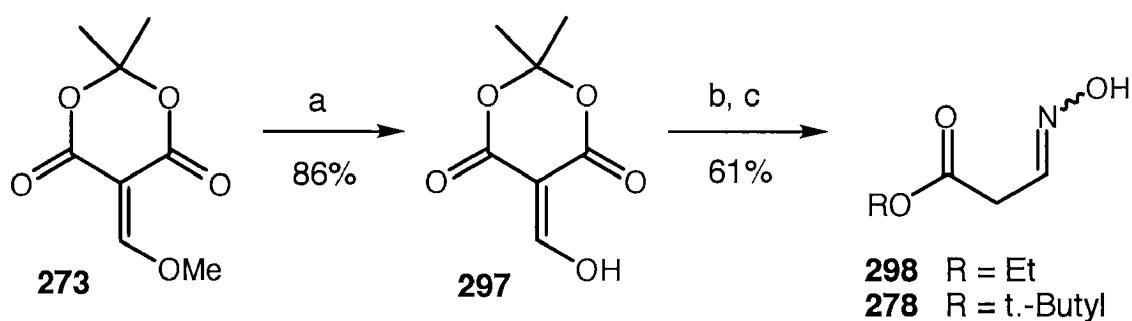
Das Oxim **278** entsteht aus Hydroxylamin und Formylessigsäure-*tert.*-butylester (**296**). Formylessigester sind aber sehr instabil und werden normalerweise nur als Natrium- oder Kaliumsalz hergestellt. Die klassische Synthese via Formylierung von Essigsäure ergibt zudem nur sehr schlechte Ausbeuten. *Sato's* Methode schneidet einiges besser ab, wenn auch nicht alle Ester gleich gut hergestellt werden können [193].

Sato liess Formyl-Meldrumsäure (**294**) mit verschiedenen Alkoholen in kochendem Benzol reagieren und erhielt unter Abspaltung von Kohlendioxid und Aceton die Formylessigsäureester in guten Ausbeuten. *tert.*-Butanol scheint besonders geeignet zu sein, Ethanol reagiert nur mässig, Methanol hingegen gar nicht. Mechanistisch gesehen kann die Reaktion auf zwei verschiedene Arten ablaufen. Es ist bekannt, dass Formyl-Meldrumsäure (**294**) beim Erhitzen CO₂ abspalten und Formylketen (**295**) bilden kann [194]. *tert.*-Butanol könnte das Keten abfangen und so **296** bilden. Möglich wäre aber auch, dass *tert.*-Butanol die Meldrumsäure zuerst angreift und erst danach CO₂ abgespalten wird (Schema 75).



Schema 75: Zwei mögliche Mechanismen für die Bildung von **296** aus **294**

Die Formyl-Meldrumsäure (**294**) ist nach *Bihlmayer* aus Methoxymeldrumsäure (**273**) zugänglich [185] (vgl. Kap. 4.1.4): Die gelben Kristalle der Methoxy-Meldrumsäure (**273**) werden in 2N HCl-Lösung eine Stunde stehengelassen. Danach konnte die farblose Formyl-Meldrumsäure (**294**) aus der Suspension extrahiert werden. **294** kristallisierte aus Ether zu weissen, langen Kristallnadeln. Der Umsetzung zum Malonesterderivates **296** mit *tert.* Butanol folgte die Reaktion mit Hydroxylamin zum Oxim **278**. Dieses konnte in 61% Ausbeute über zwei Sufen isoliert werden (Schema 76). Auch dieses Oxim existiert in der *Z*- und *E*-Form, wobei das *Z*-Isomer im Verhältnis 2:1 überwiegt. (Die NMR-Daten können im experimentellen Teil nachgeschlagen werden.)



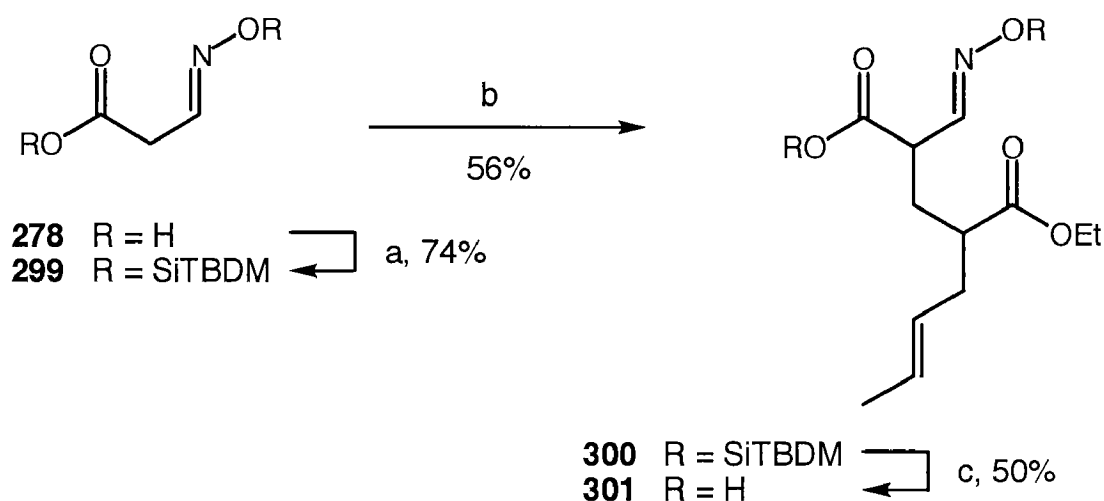
a) 2N HCl, 1h, RT b) ROH, Benzol, 3h, RF c) NH₂OH·HCl, NaHCO₃, H₂O, 12h, RT

Schema 76: *Synthese des Oxims 278*

Als nächstes wurde versucht, das Dianionderivat des Oxims **278** zu erzeugen, um es dann in einer *Michael*-Reaktion mit α -Methylenester **172** zu koppeln. Die Protonen in α -Stellung des Oxims sind in diesem Fall Dank der benachbarten Estergruppe saurer als im Oxim **277**, trotzdem gelang die Reaktion nicht. Oxim **278** wurde deshalb mit TBDMSiCl in Methylenchlorid-Pyridin am Sauerstoff geschützt. Das entstandene Oxim **299** liegt immer noch in einem *Z/E*-Verhältnis von 2:1 vor und weist weiterhin die typischen ¹H- und ¹³C-NMR-Oxim-Signale auf. Das geschützte Oxim **299** konnte nun mit dem *Michael*-Akzeptor **172** umgesetzt werden. Für diese Reaktion genügte wieder reines BuLi. Der Einsatz von LDA oder TMEDA führte nicht zum Erfolg.

Obwohl die grosse *tert.*-Butyldimethylsilyl-Gruppe relativ stabil ist, fiel die Ausbeute an Oxim **300** mit 56% eher tief aus, weil ein Teil der Schutzgruppe sich unter diesen Bedingungen abspaltete, und sich das

Edukt (oder Produkt) in der Folge zersetzte. Neben dem Produkt wurde jedenfalls immer ein Anteil eines TBDM-Silyl-Derivates isoliert. Dessen Struktur blieb aber unbekannt. Oxim **300** wurde nun mit Tetrabutylammoniumfluorid wieder entschützt. Normalerweise reagiert dieses Fluorid in ausgezeichneten Ausbeuten mit Silylgruppen, denn die Silyl-Fluor-Bindung ist mit 140 kcal/mol äusserst stabil. Das ungeschützte Oxim **301** konnte aber nur mit 50% Ausbeute isoliert werden (Schema 77).



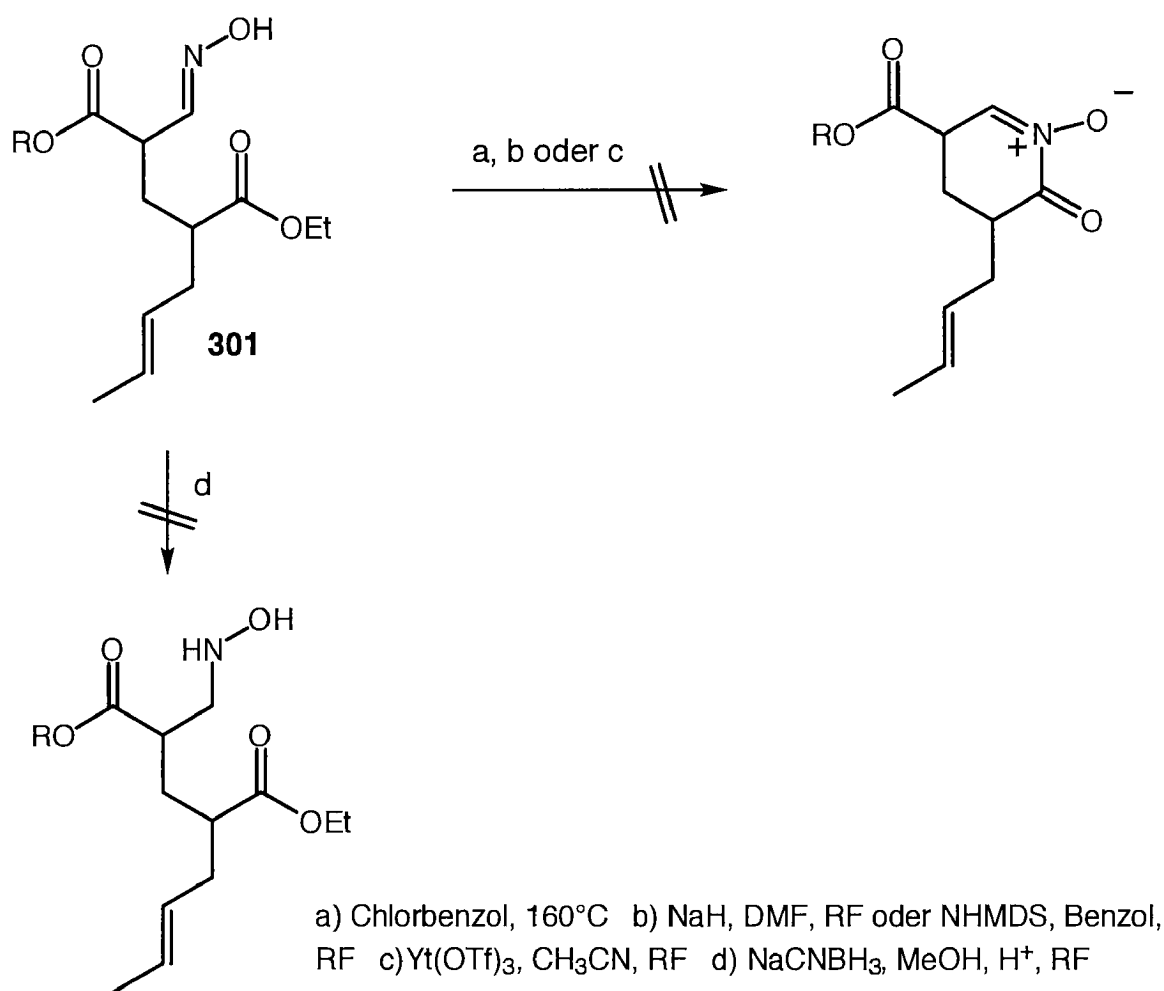
a) TBDMSCl, DMAP, Pyridin-CH₂Cl₂ (1:5), 18h, RT b) **172**, BuLi, THF, 5h, -78°C → RT c) TBAF, THF, RT, 0°C

Schema 77: *Synthese des Michael-Adduktes 301*

Alle Versuche, das Oxim **301** in ein Acylnitron überzuführen, misslingen: Eine direkte Cyclisierung des Oxims unter thermischen oder basischen Bedingungen versagten ebenso wie die Ytterbium-Triflat katalysierte Variante. Ein Versuch, die Cyclisierung mit dem geschützten **300** auszuführen, ergab nicht das gewünschte Produkt.

Was noch blieb, war der Versuch, das Oxim **301** selektiv zum Hydroxylamin zu reduzieren. Dieses sollte dann ohne Schwierigkeiten cycli-

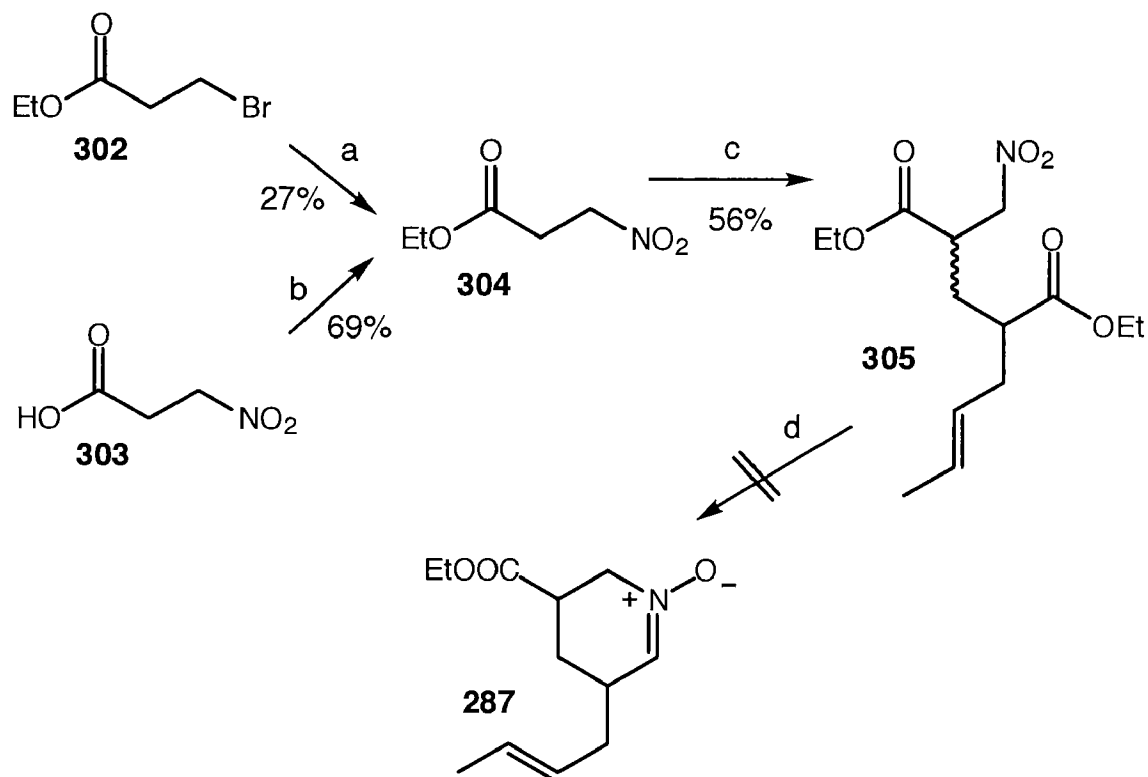
sieren. Die Reduktion mit Cyanoborhydrid bei leicht saurem pH (3-4, Kontrolle mit Methylorange oder Bromkresolgrün) funktionierte zwar beim nicht-alkylierten Oxim **278**, nicht aber beim Oxim **301**. Auch **300** reagierte nur unter Zersetzung. In beiden Fällen wurde unter anderem der *tert.*-Butylester hydrolysiert, Reduktion fand kaum statt. Auch der zu **301** analoge Diethylester wurde hergestellt, die Reduktion funktionierte aber in diesem Fall ebensowenig (Schema 78). Die Oxim-Strategie wurde nicht weiterverfolgt.



Schema 78: Jegliche Versuche ,**301** umzusetzen, scheiterten

5.3 Nitro-Variante

Eine weitere Variation des Themas ist die Einführung des Stickstoffes in Form einer Nitro-Gruppe. Dabei wird statt Cyanessigsäuremethylester (**175**) oder Oxim **278** 3-Nitropropionsäureethylester (**304**) mit α -Methylenester **172** alkyliert. **304** ist entweder aus 3-Brompropionsäureethylester (**302**) und Natriumnitrit [195] oder aus der käuflichen 3-Nitropropionsäure (**303**) zugänglich. Die Deprotonierung wurde mit BuLi in THF-HMPT (5:1) ausgeführt, und man erhielt **305** in 56% Ausbeute (Schema 79). In seiner Diplomarbeit beschreibt *Boschung* die Reduktion einer Nitrogruppe in γ -Stellung eines Esters [196]. Die Reduktion mit Natriumborhydrid über Palladium auf Aktivkohle sollte eigentlich ein Amin ergeben. Isoliert wurde aber ein cyclisches Nitron. Was in seinem Fall ungewollt passierte, funktionierte mit **305** nicht. Das Natriumborhydrid scheint ein zu schwacher Hydriddonor zu sein. Wasserstoff statt Natriumborhydrid hätte sicher etwas gebracht, aber die Doppelbindung wäre dann auch hydriert worden. Diese wird aber in der anschließenden Nitron-Olefin-Cyclisierung gebraucht.



a) NaNO_2 , DMF, 2h, RT b) H_2SO_4 , EtOH, 5h, RT c) **172**, BuLi, THF-HMPT (5:1), -20°C , 3h d) NaBH_4 , Pd/C, MeOH/ H_2O , 4h, RT

Schema 79: *Erfolgreiche Reduktion der Nitrogruppe in 305 zum Nitron*

5.4 Hetero-Diels-Alder-Weg

Die Hetero-Diels-Alder-Reaktion ist sicher eines der wichtigsten Werkzeuge für den Aufbau stickstoffhaltiger Sechsringe. Seit der ersten Entdeckung durch *Alder* im Jahre 1943 [197] ist diese Reaktion mit einer Fülle von Dienen und Iminen erfolgreich ausgeführt worden. Die Literatur dazu füllt Bände und ist schon mehrmals zusammengefasst worden [198, 199]. Es liegt daher nahe zu versuchen, diese nützliche Methode auch auf unser Problem anzuwenden.

Im allgemeinen werden Imine mit Elektronen ziehenden Substituenten oder wenigstens Iminium-Salze benötigt, also Komponenten mit einem tiefliegenden LUMO. Ungeladene und unaktivierte Imine reagieren nicht. Die Cycloaddition kann, ähnlich wie bei der "normalen" Variante, entweder thermisch oder Säure-katalysiert ablaufen.

5.4.1 Theorie

Retrosynthetisch lässt sich Nitron **149** am besten in das den Crotyl-Rest tragende Dien und ein Methyleneamin aufteilen (Abb.30).

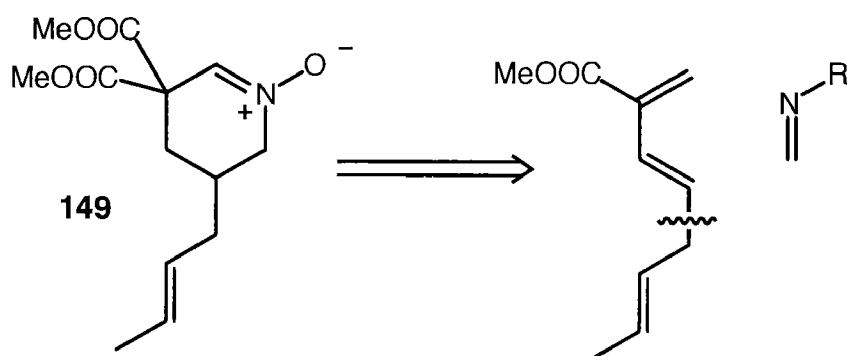


Abb. 30: Retrosynthese der Hetero-Diels-Alder-Reaktion

Als Imin-Komponente wäre ein Imino-Ether oder ein Oxim gut geeignet, das entschützt und in ein Hydroxylamin oder sogar direkt in ein Nitron umgewandelt werden könnte. Denkbar wäre aber auch eine *N*-Acyl- oder eine *N*-Sulfonyl-Komponente. Wenn möglich, sollte das Imin am Kohlenstoffende unsubstituiert sein.

Während die Imin-Komponente möglichst elektronenarm sein soll, wählt man als Dien eine möglichst elektronenreiche Variante, die sich durch ein hochliegendes HOMO auszeichnet. Je reicher das Dien an Elektronen ist, desto milder können die Reaktionsbedingungen gewählt werden. Denn neben der sterischen Hinderung spielen die elektronischen Faktoren die grösste Rolle in der Frage, ob und wie leicht eine *Diels-Alder*-Reaktion ablaufen kann (Abb. 31). Als ideales Dien hat sich (*E*)-1-Methoxy-3-trimethylsilyloxy-1,3-butadien (**306**), das sog. *Danishefsky*-Dien, eingebürgert [199-202].

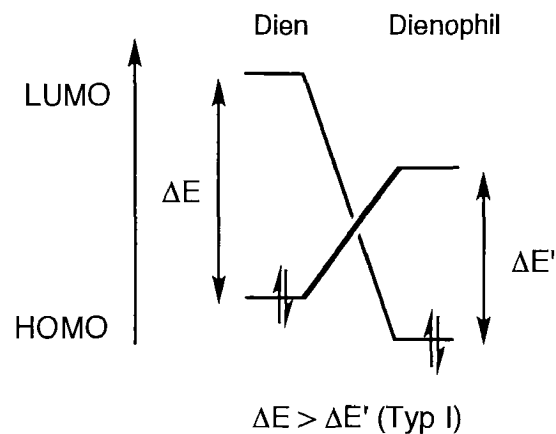
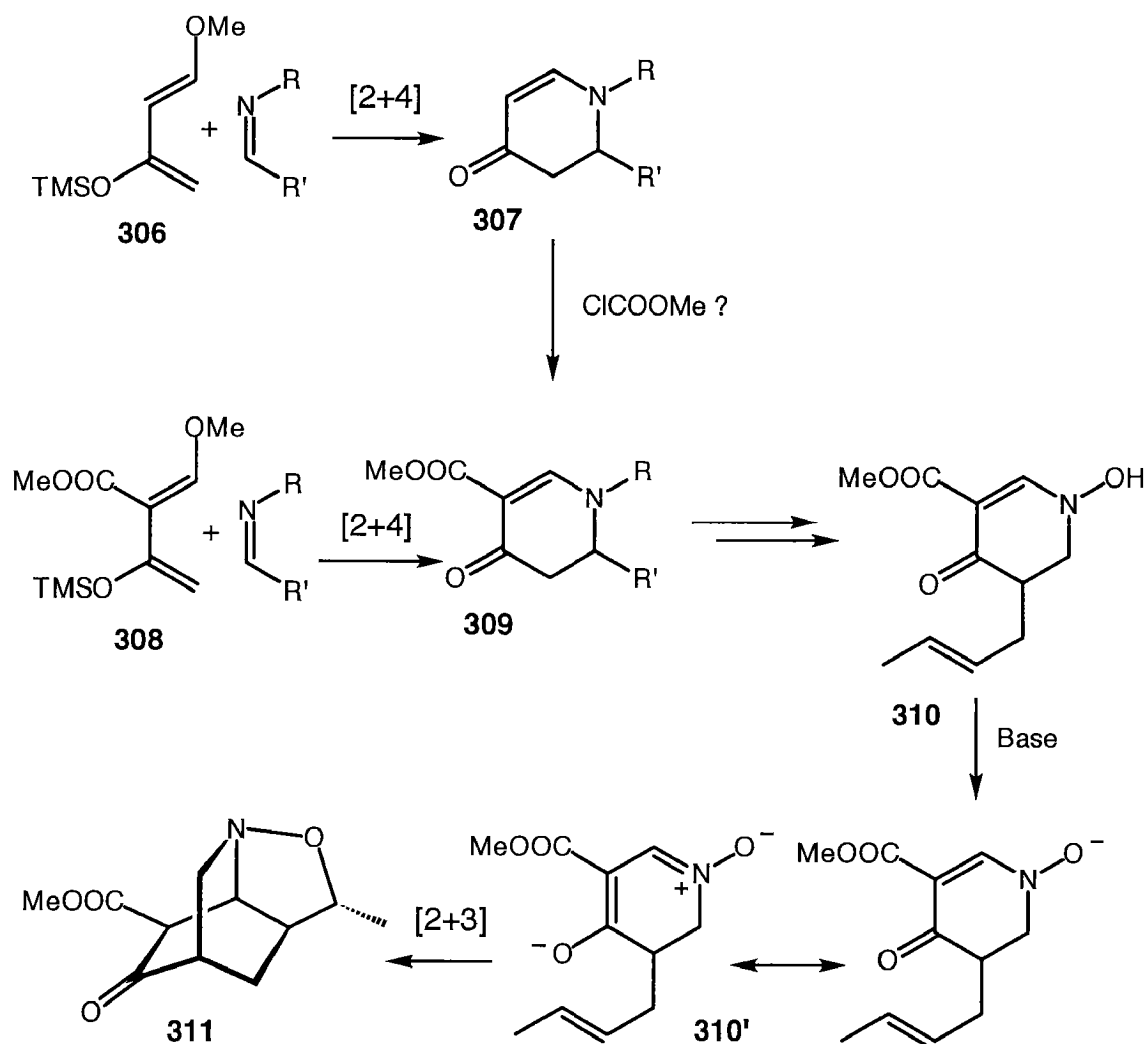


Abb. 31: HOMO/LUMO-Wechselwirkungen der *Diels-Alder*-Reaktion (Typ I)

Eine *Diels-Alder*-Cyclisierung zwischen dem *Danishefsky*-Dien (**306**) und einem Imin ergibt das Piperidon **307** [200]. Danach müssten die Carbomethoxy- und die Crotylgruppe eingeführt und der Substituent am Stickstoff in eine Hydroxylgruppe umgewandelt werden. Das deprotonierte Hydroxylamin **310** lässt sich auch in der mesomeren Grenzstruktur **310'** beschreiben. Die 1,3-dipolare Cycloaddition würde zum 9-Oxo-isochinuclidin **311** führen.

Denkbar wäre auch die Einführung der Carbomethoxygruppe schon auf der Dien-Stufe. (*E*)-2-Carbomethoxy-1-methoxy-3-trimethylsilyloxy-1,3-butadien (**308**) würde nach der *Diels-Alder*-Reaktion direkt zu Piperidon **309** führen. Damit könnte man die wahrscheinlich schwierige Acylierung von **307** umgehen (Schema 80).

Zum Schluss der Synthese, nach der Kupplung mit dem Indol-Teil, müsste die Ketogruppe noch reduziert werden.



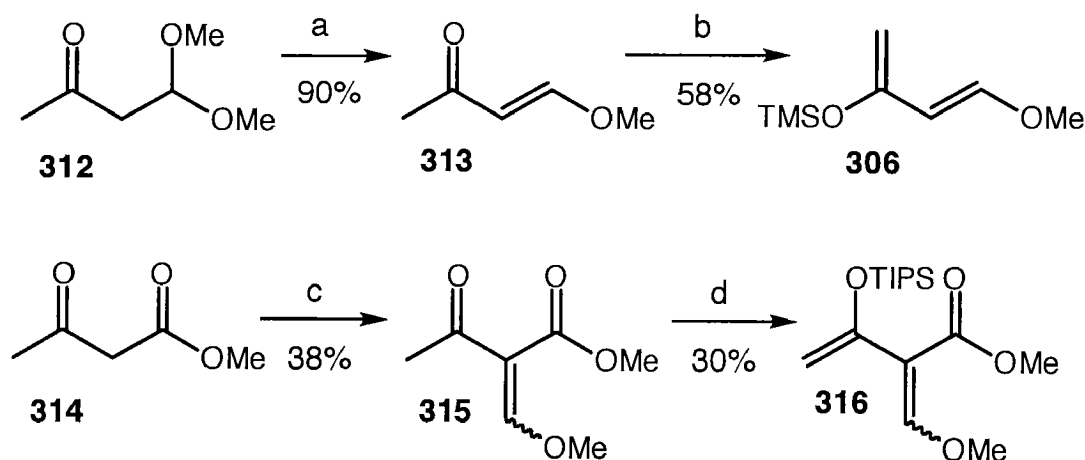
Schema 80: *Synthese-Strategie via Hetero-Diels-Alder-Reaktion*

5.4.2 ...und Praxis

5.4.2.1 Synthese und Derivatisierung des *Danishefsky*-Diens

Das *Danishefsky*-Dien lässt sich in zwei Stufen aus 3-Oxobutyralsäure (312) herstellen. Die Elimination von Methanol zum 4-Methoxybut-3-en-2-on (313) und die nachfolgende Enolisierung zum Dien **306** bereitet keine Probleme [200, 203].

Das Dien **308** lässt sich analog zum *Danishefsky*-Dien (**306**) aus Methoxymethylen-acetessigsäuremethylester (**315**) synthetisieren, das wiederum aus Acetessigsäuremethylester (**314**) und Orthoameisensäuremethylester zugänglich ist. Die "Verkochung" von **314** zu **315** nach *Claisen* [204] ergibt nur gerade 38% Ausbeute, wobei das Produkt noch mühsam von dem Nebenprodukt Dimethoxymethyl-acetessigsäuremethylester und den Edukten abdestilliert werden musste. Die Umsetzung von **315** zum Dien **308** funktionierte weder mit Trimethylsilylchlorid noch mit TMS-Triflat. Wahrscheinlich war die Trimethylsilylgruppe am Dien **308** zu labil, und das Produkt zerfiel noch während der Reaktion oder bei der Aufarbeitung wieder zu **315**. Zum Abfangen des Enols wurde deshalb eine stabilere Silylschutzgruppe benötigt. Auch *tert.*-Butyldimethylsilyl war noch zu labil. Erst die Einführung der sehr voluminösen Triisopropylsilyl-Gruppe mittels TIPS-Triflat brachte Erfolg. Schliesslich konnte TIPS-geschütztes Dien **316** in 30% Ausbeute isoliert werden (Schema 81).



a) NaOAc, RF, 6h b) ZnCl₂, TEA, TMSCl, Benzol, 40°C, 12h c) HC(OMe)₃, Ac₂O, RF, 2h d) TIPSOTf, Lutidin, CH₂Cl₂, RT, 3h

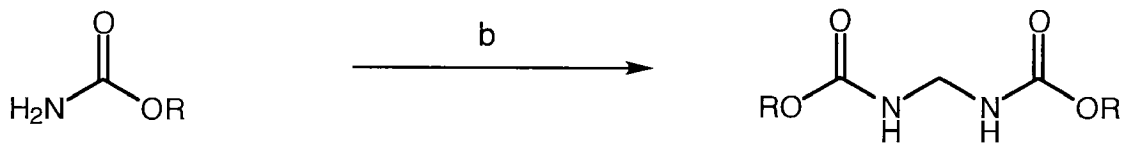
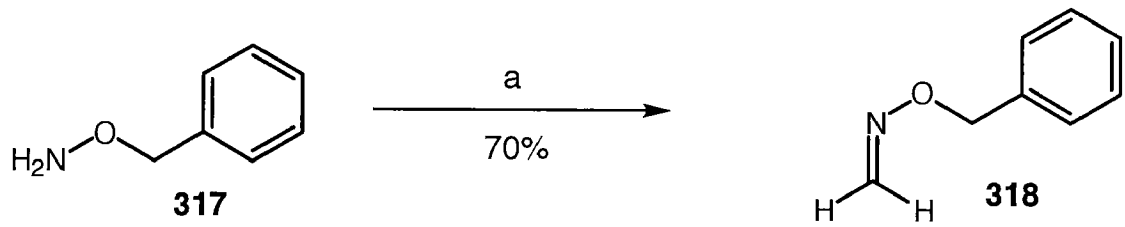
Schema 81: *Synthese der Dien-Komponenten*

5.4.2.2 Synthesen der Dienophilen

Als erstes wurde versucht, verschiedene Iminoether, resp. Oxime herzustellen. Die Kondensation von Formaldehyd mit dem *tert.*-Butyldiphenylsilyl-geschützten Hydroxylamin **268** gelang nicht. Das geschützte **268** scheint nicht mehr so reaktiv zu sein, wie das freie Hydroxylamin, was schon im Kapitel 5.1.2 beschrieben wurde. Das freie Formaldehydoxim erwies sich als zu instabil. Bevor es geschützt werden konnte, polymerisierte es. Hingegen gelang die Synthese von Formaldoxim-*O*-benzylether (**318**) aus Formalin und Benzyl oxyamin (**317**) in guter Ausbeute [205]. Allerdings trimerisiert **318** innerhalb weniger Tage und muss daher sofort weiter verarbeitet werden (Schema 82).

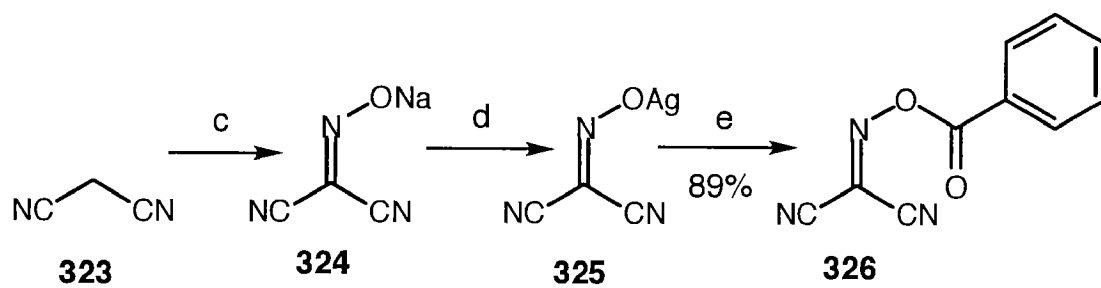
Als nächstes wurden die *N*-Acylimine in Angriff genommen. Die einfachste Variante davon sind Methylenurethane. Da Methylenurethane nicht stabil sind, müssen sie *in situ* aus Methylen-bis-carbamat generiert werden. Nach der Vorschrift von Cava [206] konnte Methylen-bis-ethylcarbammat (**321**) aus Urethan **319** und Formaldehyd in 67% Ausbeute synthetisiert werden. Die Reaktion von Formaldehyd mit *tert.*-Butylcarbaminsäureester (**320**) an Stelle des Urethans (**319**) zu **322** verlief nur noch in 39% Ausbeute (Schema 82).

Zuletzt wurden auch *C*-substituierte Imine in Betracht gezogen. Ein für Hetero-Diels-Alder häufig eingesetztes Imin ist (Phenacyloxyimino)-malonsäuredinitril (**326**). Es ist bekannt, dass sich Cyanid-Substituenten in α -Stellung zu einem Stickstoff mit Natriumborhydrid reduktiv entfernen lassen. Das sollte auf der Stufe des Cyclohexenons **309** machbar sein. Zugleich ist **326** mit seinen drei elektronenziehenden Gruppen ein viel besseres Dienophil als die unsubstituierten Imine **318**, **321** und **320**. Malonsäuredinitril (**323**) wurde mit Natriumnitrit zum Oxim-Natriumsalz **324** umgesetzt. Das gelöste Natriumsalz wird durch einen Kationenaustausch in das unlösliche Silbersalz **325** überführt. Die gelben Kristalle des Oxim-Silbersalzes werden in Benzol mit Benzoylchlorid zum Dienophil **326** acylier., und das alles in einer Gesamtausbeute von ausgezeichneten 89% (Schema 82) [207-209].



319 R = Et
320 R = tert.-Butyl

321 R = Et (67%)
322 R = tert.-Butyl (39%)



a) Formalin, 35% NaOH, Benzol, RT, 3h b) Formalin, HCl, H₂O, RT, 5d c) NaNO₂, AcOH, H₂O, RT, 4h d) AgNO₃, RT, 6h e) Benzoylchlorid, Pyridin (cat.), Benzol, RT, 1h

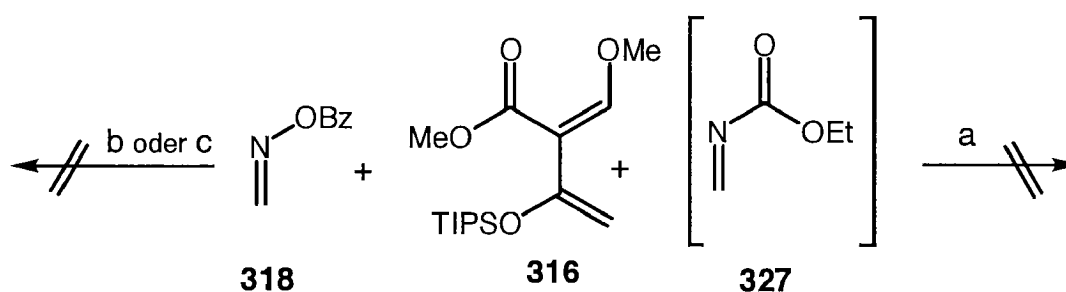
Schema 82: *Erfolgreiche Dienophil-Synthesen*

5.4.2.3 Cycloaddition

Sämtliche Versuche, das hochfunktionalisierte Dien **316** mit einem Imin umzusetzen, scheiterten.

Zuerst versuchten wir die Cycloaddition von **316** mit Methylen-bis-carbamat **321** nach der Methode von *Cava* [206]. Dabei sollte in einer Bortrifluorid katalysierten Reaktion in siedendem Benzol das *in situ* hergestellte Methylenurethan **327** an das Dien addiert werden. Diese Reaktion läuft normalerweise auch mit nicht aktivierten Dienen in guten Ausbeuten ab. Nicht aber im Fall des Diens **316**. Auch nach mehreren Stunden unter Rückfluss konnte keine Reaktion beobachtet werden.

Ähnlich erfolglos verlief die Zinkchlorid-katalysierte Reaktion von **316** mit Formaldoxim-*O*-benzylether (**318**) [201]. Unter diesen Bedingungen genügt oft eine Stunde Rühren bei Raumtemperatur für eine *Diels-Alder*-Addition zwischen dem *Danishefsky*-Dien (**306**) und einem geeigneten Dienophil. Auch nach drei Tagen Rühren bei Raumtemperatur und 6h Kochen unter Rückfluss wurde kein Umsatz beobachtet. Auch ein Wechsel des Katalysators brachte keinen Erfolg. Die Reaktion der beiden Komponenten in kochendem THF mit Dibutylzinndichlorid, führte nur zur Zersetzung der Reaktanden (Schema 83).



a) $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}$, Benzol, RF, 12h b) ZnCl_2 , THF, RT (3d) \rightarrow RF (6h) c) Bu_2SnCl_2 , THF, RF

Schema 83: *Hetero-Diels-Alder-Versuche mit Dien 316*

Um herauszufinden, ob Dien **316** in der für eine *Diels-Alder*-Reaktion unbedingt erforderlichen *cisoiden*-Anordnung vorliegt, liessen wir das Dien **316** mit dem äusserst reaktiven Dienophil Maleinsäureanhydrid (**328**) reagieren. Falls die *cisoid*e Form des Diens genügend populiert ist, müsste es mit Maleinsäureanhydrid reagieren. Liegt es aber ausschliesslich in der *transoiden*-Form vor, kann es nicht reagieren. Nach 18h bei Raumtemperatur konnte noch keine Reaktion beobachtet werden, nach 2 Stunden unter Rückfluss zersetzte sich das Dien langsam. Eine *Diels-Alder*-Reaktion fand nicht statt.

Es muss daher angenommen werden, dass die sterisch anspruchsvolle TIPS- Gruppe in der *cisoiden*-Konformation **316A** der Methylestergruppe zu nahe kommt, was dazu führt, dass Dien **316** ausschliesslich in der unreaktiven *transoiden*-Form **316B** oder in einer nicht-planaren Konformation **316C** vorliegt. Weitere Versuche, eine Cycloaddition herbeizuführen, wurden deshalb als zwecklos eingestuft (Abb. 32).

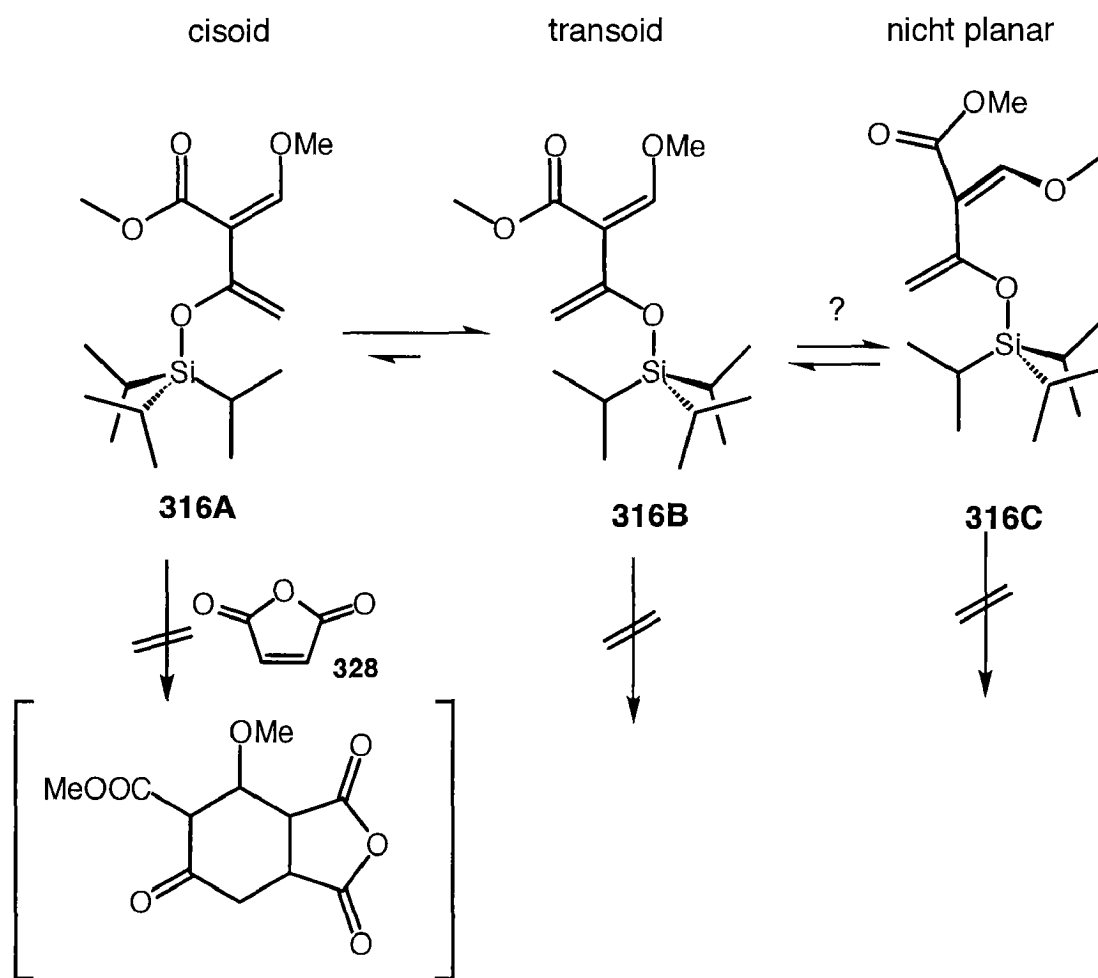
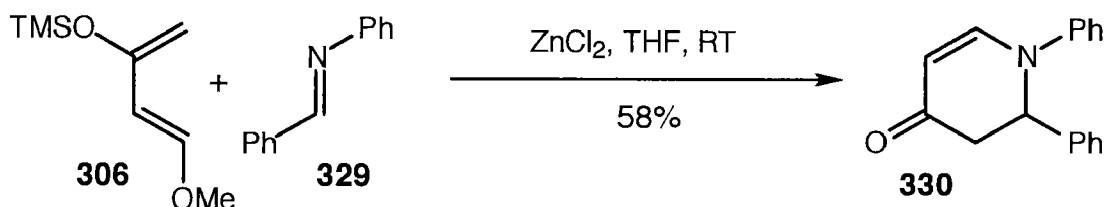


Abb. 32: Zum Konformerengleichgewicht des Diens **316**

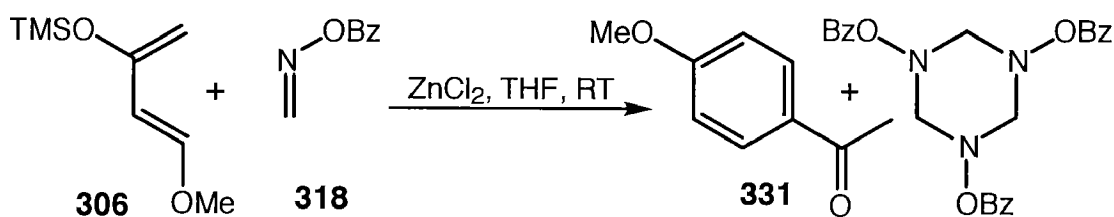
Vom *Danishefsky*-Dien **306** weiss man, dass die benötigte *cisoid*e Konformation leicht eingenommen werden kann. Daran konnte es also nicht liegen. Trotzdem brachten auch die folgenden Versuche nicht den erwünschten Erfolg.

Um die Bedingungen von *Danishefsky* nachzuvollziehen, wurde das Dien **306** als erstes mit N-Benzylidenanilin (**329**) umgesetzt. Die Zinkchlorid-katalysierte Reaktion führte bei Raumtemperatur zu 1,2-Diphenyl-1,2,3,4-tetrahydropyridin-4-on (**330**). Die 58% Ausbeute entsprachen den Erwartungen, konnte doch *Danishefsky* selber mit genau dieser Reaktion zwischen 48 und 62% des Tetrahydropyridinons **330** isolieren [201] (Schema 84).



Schema 84: *Modell-Reaktion nach Danishefsky* [200]

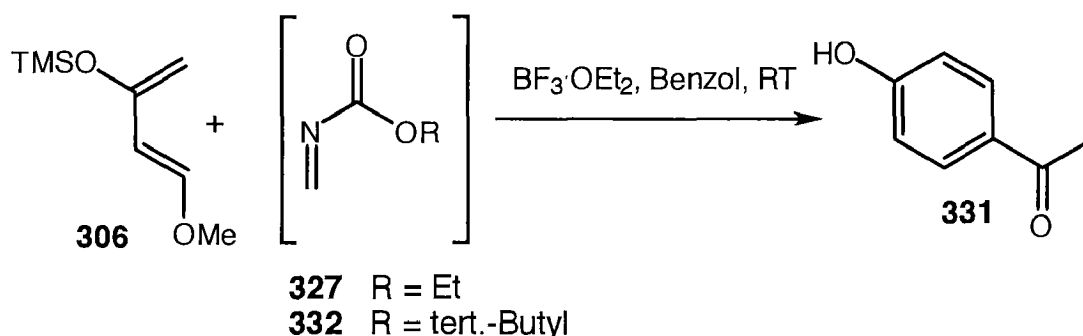
Liess man aber unter den gleichen Bedingungen Formaldoxim-*O*-benzylether (**318**) mit Dien **306** reagieren, wurde das Trimer von **318** und 4-Methoxyacetophenon (**331**), das Dimer von **306**, isoliert (Schema 85). Sowohl das Formaldoxim, wie auch das Dien reagierten schneller mit sich selbst als mit der jeweils anderen Komponente.



Schema 85: *Die Zinkchlorid katalysierte Reaktion führt zur Oligomerisierung der Reaktanden*

Sämtliche Versuche, eine rein thermische Diels-Alder Reaktion zwischen diesen beiden Reaktanden zu induzieren scheiterten. Allerdings konnte nach mehreren Stunden in Ether, Benzol, Dioxan oder Xylol, jeweils unter Rückfluss keinerlei Reaktion beobachtet werden, auch keine Dimerisierung. Nach längerer Zeit (24h und mehr) zerfiel das Dien langsam wieder in 4-Methoxybut-3-en-2-on (**313**). In Diglyme oder Benzol bei Temperaturen über 150°C im Autoklaven zersetzte sich das Dien ganz.

Die Reaktion zwischen Dien **306** und den *in situ* hergestellten Methylenurethanen **327** und **332** nach *Cava* führten zur Dimerisierung des Diens (Schema 86). Diese Dimerisierung findet offensichtlich unter Katalyse durch Lewissäuren statt, denn bei den rein thermischen Experimenten konnte diese nicht beobachtet werden. Die Reaktion des Diens **306** mit *N*-Benzylidenanilin muss daher schneller sein als die Dimerisierung.

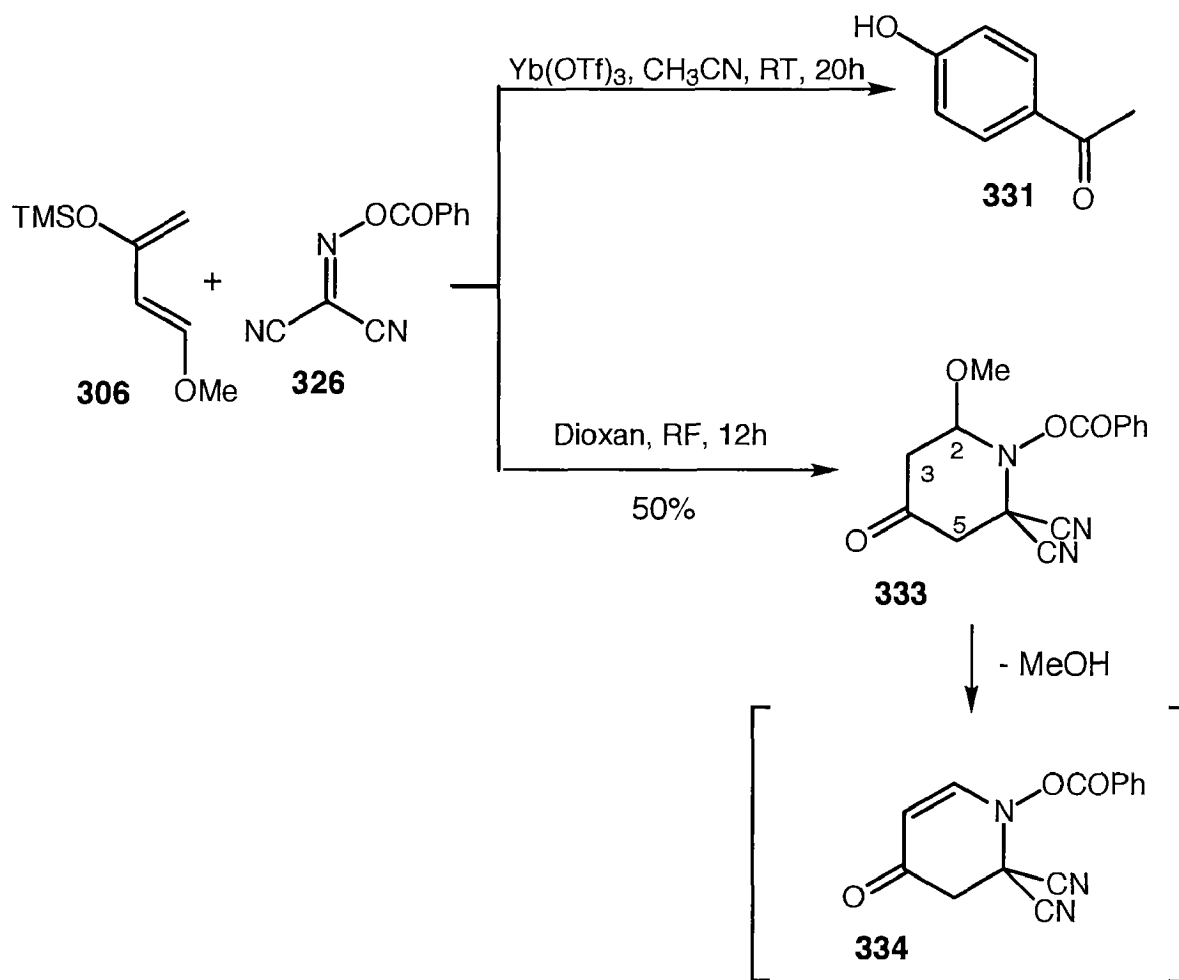


Schema 86: Auch die Bedingungen nach *Cava* führen zur Dimerisierung

Die Zinkchlorid-katalysierte Reaktion von Dien **306** mit dem hochaktivierten Malonsäuredinitril **326** führte ebenfalls zur Dimerisierung des Diens. Im NMR-Spektrum konnten aber immerhin Spuren eines neuen Produktes erkannt werden. Deshalb starteten wir noch einen letzten Versuch mit einem neuen Katalysator. *Kobayashi* war es möglich, die Reaktion von Dien **306** mit *N*-Benzylidenanilin (**329**) durch Lanthanid-Triflat Katalyse zu verbessern. Je nach eingesetztem Lanthanid konnte er die Ausbeuten auf 85 - 95% steigern [202]. Wir setzten Ytterbiumtriflat (10 mol%) in Acetonitril ein. Das Ergebnis blieb aber dasselbe: es konnten wiederum nur Spuren eines neuen Produktes neben viel **331** isoliert werden.

Diese Spuren des Produktes liessen uns dennoch auf einen Erfolg hoffen. Es war aber endgültig klar, dass eine Katalyse mit Lewissäure in unserem Fall nicht in Frage kommt.

Der erste Versuch einer thermisch induzierten *Diels-Alder*-Reaktion in kochendem Benzol führte zu keinem Umsatz. *Biehler* untersuchte die *Diels-Alder*-Reaktion von Malonsäuredinitril **326** und ähnlichen Derivaten mit Cyclopentadien. Er benutzte dabei als Lösungsmittel meistens Ether für tiefe und Dioxan für hohe Temperaturen [210, 211]. Fünf Tage bei Raumtemperatur und anschliessend acht Stunden in kochendem Ether genügten nicht. Aber die Reaktion in kochendem Dioxan brachte endlich Erfolg: Das Piperidon **333** konnte in 50% Ausbeute als leuchtend oranger Feststoff gesammelt werden (Schema 87). Bei einem späteren Versuch konnte festgestellt werden, dass die Reaktion ebensogut in kochendem Toluol ausgeführt werden kann.



Schema 87: Erfolgreiche Cycloaddition zum Piperidon **333**

Das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des orangenen Feststoffes weist keine olefinischen Protonen auf, dafür ein für drei Protonen integrierendes Singlett bei 3.72 ppm. Das bedeutet, dass die spontane Elimination von Methanol zum α,β -ungesättigten Cyclohexenon **334** ohne Lewissäure offenbar nicht stattfindet. Dies nachzuholen sollte später aber keine Schwierigkeiten bereiten.

Zwischen den beiden äquatorialen Protonen von C(3) und C(5) besteht eine *W*-Kopplung von 1.6 Hz. Die beiden Wasserstoffkerne an C(3) erscheinen erstaunlicherweise isochron. Abgesehen von der kleinen *W*-Kopplung, scheinen sie auch zufällig magnetisch äquivalent zu sein. Aufgrund der kleinen Kopplungen (3.9 Hz und 3.4 Hz) zwischen den Kernen an C(2) und C(3) kann man annehmen, dass die Methoxygruppe an C(2) axial steht, was offenbar auf einen Anomereffekt zurückzuführen ist.

Im IR-Spektrum ist die äusserst schwache Bande bei 2220 cm^{-1} bemerkenswert. Obwohl zwei Nitrilgruppen vorhanden sind, ist diese Bande kaum sichtbar. Diese geringe Intensität ist auf den Stickstoff in β -Stellung zurückzuführen [212].

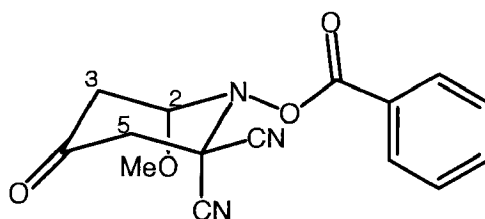


Abb.33: Piperidon 333

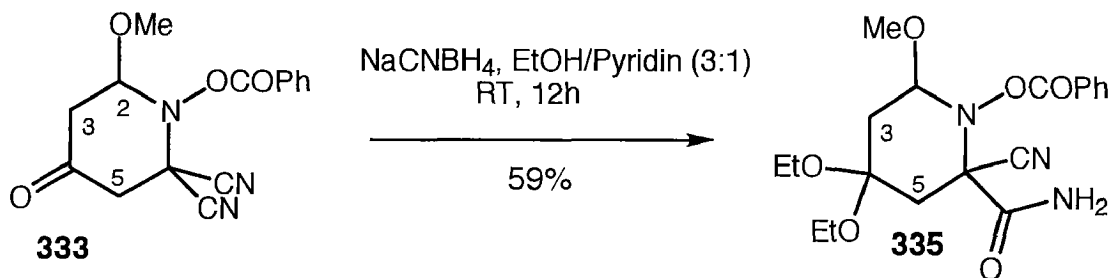
Tab. 13: Zusammenfassung aller Diels-Alder-Versuche

	Kat.	LM	T	Dien	Resultat
329	ZnCl ₂	THF	RT	306	58 %
328	-	THF	RT->RF	316	keine Reaktion -> Zersetzung
318	ZnCl ₂	THF	RT->RF	316	keine Reaktion
	Bu ₂ SnCl ₂	THF	RT	316	Zersetzung
	ZnCl ₂	THF	RT	306	Dien dimerisiert
	-	Xylol	RF	306	Keine Reaktion
	-	Ether	RF	306	keine Reaktion
	-	Dioxan	RF	306	keine Reaktion
	-	Benzol	RF	306	keine Reaktion
321	BF ₃ ·OEt ₂	Benzol	RF	316	keine Reaktion
	BF ₃ ·OEt ₂	Benzol	RT	306	Dien dimerisiert
326	ZnCl ₂	THF	RT	306	Dien dimerisiert, Spuren von Produkt
	Yb(OTf) ₃	CH ₃ CN	RT	306	Dien dimerisiert
	-	Ether	RT	306	keine Reaktion
	-	Benzol	RF	306	keine Reaktion
	-	Dioxan	RF	306	50 %

Die geplante Decyanierung mit Natriumborhydrid in Methanol bei 40°C führte zur Aromatisierung des Piperidons **333**. Setzte man **333** aber mit Natriumcyanoborhydrid in Ethanol oder Methanol um [213], konnte nach 12 Stunden bei Raumtemperatur ein neues Produkt isoliert werden.

Das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum zeigte zwei neue Ethoxygruppen, die durch die Acetalisierung der Ketogruppe eingeführt wurden. Bei 7.05 und 5.75 ppm tauchten zwei neue breite Singletts auf. Die fünf Ringprotonen konnten mit leichten Verschiebungen und einem ähnlichen Kopplungsmuster wieder identifiziert werden, neue Ringprotonen tauchten aber nicht auf. Insbesondere die Kerne am C(3) treten nicht mehr isochron auf. Das axiale H koppelt mit seinem geminalen Partner, das äquatoriale geht zudem noch eine *W*-Kopplung mit dem äquatorialen H am C(5) ein. Auch im $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum konnte kein neues Dublett identifiziert werden. Damit war klar: auch diese Decyanierung hat nicht funktioniert.

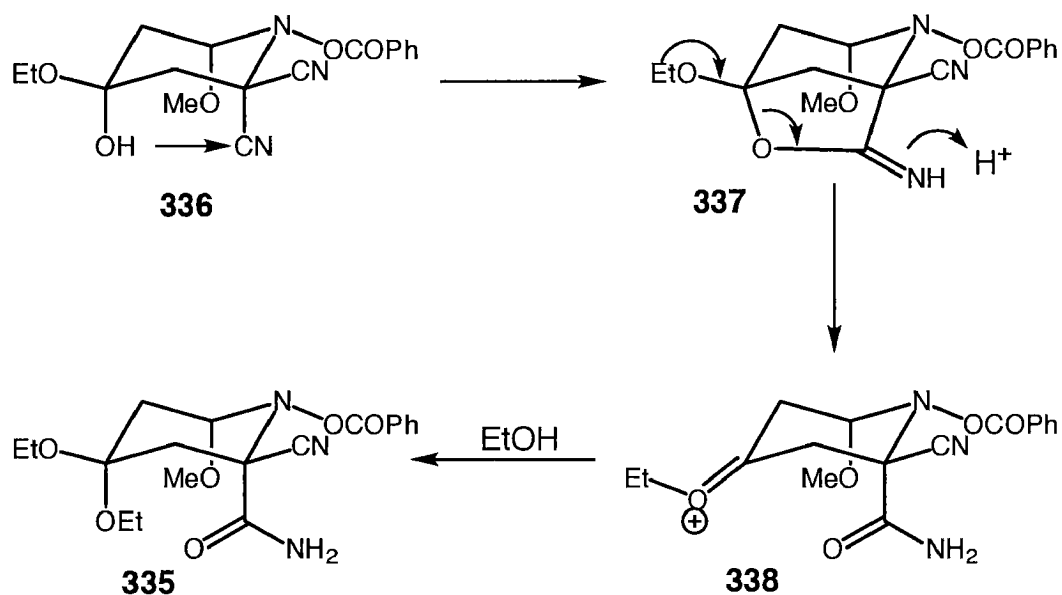
Im IR-Spektrum konnte weiterhin eine Bande bei 2240 cm^{-1} festgestellt werden, es befindet sich also immer noch eine Cyanogruppe im Molekül. Verschwunden ist die Keton-Bande bei 1745 cm^{-1} , neu aufgetaucht ist dafür eine Bande bei 1715 cm^{-1} . Diese neue Bande weist zusammen mit den zwei breiten neuen Signalen im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum auf ein Amid hin. Anstatt einer reduktiven Abspaltung der zwei Cyanidfunktionen, beobachtet man also eine Umwandlung einer der beiden Nitrilgruppen in eine primäre Amidgruppe (Schema 88)!



Schema 88: Umwandlung des Dinitrils **333** in das Amid **335**

Eine mögliche Erklärung für diese ungewöhnliche Reaktion wäre eine intramolekulare Amidbildung mit Nachbargruppenbeteiligung.

Nach der Bildung des Hemiacetals **336** greift die Hydroxylgruppe die Nitrilgruppe intramolekular an. Das gebildete Acetal **337** wird unter Bildung des Amides **338** geöffnet und reagiert mit dem Lösungsmittel zum Amid **335** weiter (Schema 89). Wenn diese Reaktionshypothese stimmt, müsste das neu gebildete Amid axial, das unreactierte Nitril äquatorial stehen. Um dies zu überprüfen wurde ein NOE-Experimente durchgeführt. Eingestrahlt wurde auf die Methoxygruppe an C(2). Differenzsignale konnten am H-C(2), am H_{eq} -C(3), an der axialen Ethoxygruppe, an den beiden *o*-Phenyl-Protonen und - wenn auch nur sehr schwach - an einem der beiden Amid-Protonen beobachtet werden. Leider waren die Resultate des NOE-Experimentes nicht so gut wie erwünscht, aber das schwach beobachtbare Differenzsignal des einen Amid-Protons unterstützt unsere Annahmen. Der schwache Effekt ist sicher durch die rel. grosse Distanz zwischen den Amid-Protonen und der Methoxy-Gruppe zu erklären.



Schema 89: Möglicher Bildungs-Mechanismus für Amid **335**

Der Versuch einer Abspaltung der beiden Nitrilgruppen mit Natrium-Naphtalinat in THF bei -78°C führte nur zur Zersetzung des Cyclohexanons **333**. Das gleiche Resultat brachte ein Reduktionsversuch mit metallischem Natrium in Ethylendiamin [214, 215].

III EXPERIMENTELLER TEIL

6 ABKÜRZUNGEN

AcOH	Essigsäure
Ar	Argon
boc	<i>tert</i> -Butyloxycarbonyl-
BuLi	<i>n</i> -Butyllithium
^t BuOH	<i>tert</i> .-Butylalkohol
^t BuOK	Kalium- <i>tert</i> .-Butylat
Cbz	Benzyloxycarbonyl-
CI	Chemische Ionisation
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en
DC	Dünnschichtchromatographie
DEA	Diethylamin
DEAD	Azodicarbonsäurediethylester
DIBALH	Diisobutylaluminiumhydrid
DMAP	4- <i>N,N</i> -Dimethylaminopyridin
DME	1,2-Dimethoxyethan
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
EE	Essigsäureethylester
EI	Elektronenstossionisation
eq.	Äquivalent
Ether	Diethylether
FAB	fast atom bombardement
FC	Flashchromatographie
GC	Gaschromatographie
HV	Hochvakuum (< 0.5 Torr)
Hz	Hertz
IR	Infrarot
LAH	Lithiumaluminiumhydrid
LDA	Lithiumdiisopropylamid
LHMDS	Lithiumhexamethyldisilazid
LM	Lösungsmittel
<i>p</i> -MBS	<i>p</i> -Methoxybenzolsulfonyl-
MG	Molekulargewicht
MS	Massenspektroskopie

NMR	Nuclear Magnetic Resonance
NOE	Nuclear Overhauser Enhancement
PE	Petrolether (Sdp 40° - 60°C)
Py	Pyridin
RF	Rückfluss
Rf	Retentionsfaktor
RG	Reaktionsgemisch
RT	Raumtemperatur
RV	Rotationsverdampfer
Sdp	Siedepunkt
Smp	Schmelzpunkt
TAB	<i>tert</i> -Butylamin-Boran Komplex
TEA	Triethylamin
TFA	Trifluoressigsäure
THF	Tetrahydrofuran
TIPS-OTf	Triisopropylsilyltrifluormethylsulfonat
TMEDA	Tetramethylethylendiamin
TMS	Trimethylsilyl-
<i>p</i> -TSS	<i>para</i> -Toluolsulfonsäure
UV	Ultraviolett

7 ALLGEMEINE BEMERKUNGEN

¹H-NMR-Spektren wurden auf einem *Varian Gemini 200* (200MHz), einem *Varian Gemini 300* (300MHz) oder durch den NMR-Service auf einem *Bruker AMX-400* (400 MHz) resp. einem *Bruker AMX-500* (500 MHz) aufgenommen. Die Spektren wurden, falls nichts anderes angegeben ist, in CDCl₃ bei RT aufgenommen. Die chemischen Verschiebungen sind in ppm bezüglich Tetramethylsilan ($\delta=0$ ppm) als internem Standard angegeben. Kopplungskonstanten (*J*) sind in Hz angegeben, wobei für die Multiplizitäten folgende Abkürzungen verwendet wurden: *s* (Singlett), *d* (Dublett), *t* (Triplet), *q* (Quartett), *p* (Pentuplett), *m* (Multiplet), *br* (breit) und deren Kombinationen.

^{13}C -NMR-Spektren wurden auf einem *Varian Gemini 200* (50MHz), einem *Varian Gemini 300* (75MHz) oder durch den NMR-Service auf einem *Bruker AMX-400* (100 MHz) resp. einem *Bruker AMX-500* (125 MHz) aufgenommen. Die Spektren wurden, falls nichts anderes angegeben ist, in CDCl_3 bei RT aufgenommen. Zur Bestimmung der Multiplizitäten der ^{13}C -Signale wurden DEPT-Spektren aufgenommen (**D**istortionless **E**nhancement by **P**olarisation **T**ransfer). Für die Multiplizitäten wurden folgende Abkürzungen benützt: *s* (C), *d* (CH), *t* (CH_2) und *q* (CH_3).

HETCOR-Experimente wurden entweder auf einem *Varian Gemini 300* mit einer Messfrequenz von 300 bzw. 75 MHz oder vom Service auf einem *Bruker AMX-500* (500 + 125 MHz) aufgenommen. Das Lösungsmittel war in allen Fällen CDCl_3 . Es wurde immer bei RT gemessen.

Massenspektren wurden vom MS-Service auf einem *Hitachi-Perkin-Elmer VG TRIBRID* aufgenommen. Ionenerzeugung erfolgte durch Elektronenstossionisation (EI) bei 70eV, durch chemische Ionisation mit Ammoniak (CI) oder durch fast atom bombardement (FAB). Die jeweils angewendete Methode ist bei den betreffenden Daten in Klammern angegeben. Aufgeführt wurden die wichtigsten Signale in m/z-Einheiten und deren prozentuale Intensität bezüglich des Basispeaks (100%).

IR-Spektren wurden von 3%igen Lösungen in Chloroform auf einem *Perkin-Elmer 298 IR* aufgenommen. Die Lage der Banden ist in cm^{-1} angegeben, die Intensitäten sind mit folgenden Abkürzungen bezeichnet: *s* (stark), *m* (mittel), *w* (schwach). Das Chloroform wurde vor den Messungen über Alox (Aluminium Woelm B, Aktivität I) filtriert. In Chloroform unlösliche Substanzen wurden in einer KBr-Pille auf einem *Perkin-Elmer 883 IR* aufgenommen.

Drehwerte $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ wurden auf einem *Perkin-Elmer 241 Polarimeter* in einer 10cm Küvette bei der Na-D-Linie (589 nm) bei RT gemessen, die Konzentration *c* ist in g/100 ml zusammen mit dem Lösungsmittel in Klammern angegeben.

Schmelzpunkte wurden in einer Schmelzpunktbestimmungsapparatur nach *Dr. Tottoli* der Firma *Büchi* gemessen und sind nicht korrigiert.

Flash-Säulenchromatographie (FC) wurde mit Kieselgel der Korngrösse 40-63 μ m (230-400 mesh) der Firma *Fluka* oder der Firma *Merck* durchgeführt. Normalerweise wurde die 50- bis 100-fache Menge an Kieselgel bezüglich Rohprodukt eingesetzt. Es wurde bei 0.1 - 0.3 bar Überdruck (Hausstickstoff) eluiert.

Dünnschichtchromatographie (DC) erfolgte auf Kieselgelplatten *Merck 60 F254* oder *Machery-Nagel Durasil-25 UV* mit einer Schichtdicke von 0.25 mm. Die Substanzflecken wurden, wo nichts anderes steht, mittels Tauchen in einer wässrigen 1%igen KMnO_4 -Lösung und anschliessendem Fönen entwickelt. Hinter dem R_f -Wert ist jeweils in Klammern das Laufmittel angegeben.

UV-Spektren wurden in Ethanol auf einem *Tegimenta UVIKON 860* aufgezeichnet. Die Banden sind in nm angegeben. In Klammern ist jeweils der $\log \epsilon$ angegeben. Schultern sind mit *sh* abgekürzt. Es wurde ein speziell für UV-Messungen erhältlicher Ethanol ohne UV-Indikator verwendet.

Lösungsmittel, Reagentien und Schutzgase: Für Reaktionen wurden Lösungsmittel der Firmen *Fluka*, *Riedel-de Haën* oder *J.T. Baker* in höchster Qualität eingesetzt.

THF wurde zusätzlich über Kalium, Ether über LAH unter Schutzgas absolutiert. Für die Chromatographie und zur Extraktion wurden technische Lösungsmittel über Sikkon (Ether über FeSO_4 und KOH) destilliert. Es wurde immer deionisiertes Wasser verwendet. Reagenzien der Firmen *Fluka*, *Aldrich* oder *Merck* wurden in höchst möglicher Qualität eingesetzt. Falls nicht anders beschrieben, wurden die Reaktionen unter Argon durchgeführt.

Einengen und Trocknen: Die Lösungsmittel wurden am RV bei einer Badtemperatur von 40° und einem Druck von 50 bis 550 mbar abgezogen. Getrocknet wurde am HV (< 0.5 Torr).

Ausbeuten werden in Mol-% bezüglich eingesetztem Edukt angegeben.

8 ANFÄRBUNGSREAGENZIEN FÜR DC

Kaliumpermanganat	1 g KMnO_4 100 ml Wasser
Iod I	Iod in einer geschlossenen Glaskammer
Iod II	1 g Iod 10 g Kaliumiodid 2 ml Eisessig 100 ml Wasser
Ninhydrin	0.3 g Ninhydrin 100 ml Butanol 3 ml Eisessig
Dinitrophenylhydrazin	1 g 2,4-Dinitro-phenylhydrazin 25 ml Ethanol 8 ml Wasser 5 ml H_2SO_4 conc.
Cer/Molybdän	25 g Phosphormolybdänsäure 10 g Cer(IV)-sulfat Tetrahydrat 60 ml H_2SO_4 conc. 940 ml Wasser
<i>Dragendorff-Munier</i>	Lösung I 1.7 g basisches Bismutnitrat 20 g Weinsäure 80 ml Wasser Lösung II 32 g Kaliumiodid 80 ml Wasser Vorratslösung: Lösung I und Lösung II 1:1 mischen. Im Kühlschrank auf- bewahren. Sprühreagens: 20 ml Vorratslösung 10 g Weinsäure 50 ml Wasser
Vanillin	0.5 g Vanillin 80 ml H_2SO_4 conc. 20 ml Ethanol

Anisaldehyd	340 ml Ethanol 18 ml H ₂ SO ₄ conc. 9 ml Anisaldehyd 3 ml Eisessig
<i>Schlittler</i>	Lösung I 1g H ₂ PtCl ₆ 6 ml Wasser 20 ml 1N HCl Lösung II 22.5 g KI 225 ml Wasser Sprühreagens: Lösung I und Lösung II mischen und auf einen Liter mit Wasser auffüllen
für Indole 1	100 ml 5% Perchlorsäure 2 ml 0.05 M Eisen(III)chloridlösung
für Indole 2	5 ml Zimtaldehyd in 96% Ethanol 5 ml rauchende Salzsäure (frisch zubereitet)
<i>Sonnenschein</i>	0.1 g (Cer(IV)-sulfat in 4 ml Wasser mit 1 g Trichloressigsäure versetzten, aufkochen H ₂ SO ₄ conc. zutropfen bis Lösung klar ist

9 ALLGEMEINE ARBEITSVORSCHRIFTEN

AAV1: Das Reaktionsgemisch wurde auf ges. NaCl - Lösung gegossen und dreimal mit Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl - Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, abfiltriert und am RV, sowie am HV bis zur absoluten Trockenheit eingeengt.

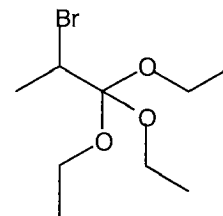
- AAV2: Das Reaktionsgemisch wurde mit gesättigter NH_4Cl - Lösung angesäuert und dreimal mit Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl - Lösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet, abfiltriert und am RV, sowie am HV bis zur absoluten Trockenheit eingengt.
- AAV3: Das Reaktionsgemisch wurde auf ges. NaCl - Lösung gegossen und dreimal mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl - Lösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet, abfiltriert und am RV, sowie am HV bis zur absoluten Trockenheit eingengt.
- AAV4: Das Reaktionsgemisch wurde mit gesättigter NH_4Cl - Lösung angesäuert und dreimal mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl - Lösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet, abfiltriert und am RV, sowie am HV bis zur absoluten Trockenheit eingengt.
- AAV5: Das Reaktionsgemisch wurde mit gesättigter NaHCO_3 - Lösung gequench und dreimal mit Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl - Lösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet, abfiltriert und am RV, sowie am HV bis zur absoluten Trockenheit eingengt.
- AAV6: Das Reaktionsgemisch wurde mit gesättigter Na_2CO_3 - Lösung gequench und dreimal mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl - Lösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet, abfiltriert und am RV, sowie am HV bis zur absoluten Trockenheit eingengt.
- LDA: LDA wurde jeweils frisch hergestellt. Dazu wurde die benötigte Menge Diisopropylamin in wenig THF gelöst und bei -78°C mit einer äquimolaren Menge BuLi versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde während 15 min bei RT gerührt und danach sofort eingesetzt.

10 SYNTHESSEN

10.1 Aufbau des Isochinuclidin-Bausteines

2-Brom-orthopropionsäure triethylester (**171**) [91]

In einem 4-Hals-Sulfierkolben, ausgestattet mit KPG-Rührer, Rückfluss-kühler, Thermometer und einem Tropftrichter, wurden 52.9 g (0.30 mol) Orthopropan-säureethylester (**170**) und 28.5 g (0.36 mol) Pyridin vorgelegt. Das Reaktionsgemisch wurde durch ein Eis/Salz - Kühlbad auf -10°C gekühlt. Unter heftigem Rühren tropfte man 57.5 g (0.36 mol) Brom so langsam zu, dass die Temperatur 10°C nie überschritt. Die gelb-braune Suspension wurde über Nacht gerührt. In dieser Zeit wärmte sich das Reaktionsgemisch langsam auf Zimmertemperatur auf. Die nun hellgelbe Suspension wurde mit 150 ml Ether verdünnt und noch 10 min gerührt. Danach wurde das hellgelb ausgefallene Pyridiniumhydrobromid abgenutscht und mehrmals mit Ether gewaschen. Die ätherische Phase wurde am RV eingengt, das nachträglich ausgefallene Pyridinhydrobromid abgenutscht. Nach Trocknung am HV erhielt man 74.7 g (97%) einer braunen Flüssigkeit, die ohne Reinigung weiterverwendet wurde.



$\text{C}_9\text{H}_{19}\text{BrO}_3$ 255.14

R_f: 0.64 Hexan - EE (5:1)

Sdp: 195°C (Lit. [91]: 74-75°C / 10 Torr)

$^1\text{H-NMR}$ (200): 4.23 (*q*, $J = 6.7$, 1H); 3.79 - 3.61 (*m*, 6H); 1.74 (*d*, $J = 6.7$, 3H); 1.22 (*t*, $J = 7.1$, 9H)

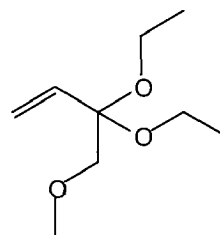
$^{13}\text{C-NMR}$ (50): 164.5 (*s*), 58.9 (*t*), 50.0 (*d*), 20.9 (*q*), 15.3 (*q*)

IR (CHCl_3): 3620 (*w*), 2980 (*s*), 2930 (*m*), 2920 (*m*), 1730 (*m*),
1440 (*m*), 1390 (*w*), 1370 (*w*), 1320 (*w*), 1170 (*s*), 980
(*w*), 650 (*w*)

MS (EI): 211.1 (70), 209.1 (70) [$M^+ - 46$], 183.1 (38), 181.1 (39), 155.0 (59), 153.0 (58), **147.1 (100)**, 137.0 (18), 135.0 (19), 119.1 (17), 91.1 (14)

Orthoacrylsäuretriethylester (**163**) [91]

In einem 4-Hals-Sulfierkolben, versehen mit KPG-Rührer, Rückflusskühler, Thermometer und einer Pulverschnecke, wurden 74.7 (0.29 mol) 2-Bromoorthopropionsäuretriethylester (**171**) vorgelegt. Mittels Pulverschnecke wurden langsam 40.4 g (0.36 mol) Kalium-*tert.*-butylat zugegeben. Dabei stieg die



Temperatur des Reaktionsgemisches auf 45°C. Die zähflüssige Masse wurden langsam auf 87°C erhitzt und bei dieser Temperatur 1 h gerührt. Danach wurde die Innentemperatur auf 130°C erhöht und weitere 2h bei dieser Temperatur belassen. Das anfangs sehr zähe Reaktionsgemisch veränderte sich während dieser Zeit zu einer dünnflüssigen Dispersion. Diese wurde abgekühlt und mit je 100 ml Wasser und Ether versetzt. Die ätherische Phase wurde abgetrennt, die wässrige Phase noch zweimal mit je 100 ml Ether extrahiert. Die gesammelten organischen Phasen wurden über K_2CO_3 getrocknet, am RV eingeeengt und am HV getrocknet. Es resultierten 46.2 g (91 %) einer gelblichen Flüssigkeit. Sie wurde ohne weitere Reinigung weiter eingesetzt.

$C_9H_{18}O_3$ 174.23

Rf: 0.44 Hexan - EE (5:1)

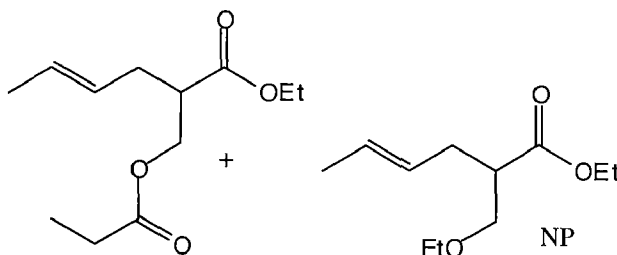
Sdp: 173°C (Lit. [91]: 78-79°C / 36 Torr)

1H -NMR (200): 5.64 (*d*, $J = 8.7$, 1H); 5.62 (*d*, $J = 4.2$, 1H); 5.42 (*dd*, $J = 8.7, 4.2$, 1H); 3.46 (*q*, $J = 7.1$, 6H); 1.19 (*t*, $J = 7.1$, 9H)

^{13}C -NMR (50): 132.3 (*d*), 117.6 (*t*), 54.9 (*t*, 3C), 12.5 (*q*, 3C)

2-[(Propionyloxy)methyl]-4-hexensäureethylester (**167**)

46.2 g (0.27 mol) Orthoacrylsäuretriethylester (**163**), 19.5 g (0.27 mol) 3-But-2-enol (**162**) und 5.4 g (0.07 mol) Propionsäure wurden in 200 ml Toluol



gelöst und während 24 h unter Rückfluss gekocht. Nach 2 Stunden wurden weitere 6 g (0.08 mol) Propionsäure zugegeben. Ebenso nach 3, nach 4 und nach 5 Stunden. Insgesamt wurden 29.5 g (0.40 mol) Propionsäure zugegeben. Das abgekühlte Reaktionsgemisch wurden nach AAV 5 aufgearbeitet. Nach Reinigung mittels FC (Hexan-Ether / 10:1) resultierten 41.3 g (67%) Produkt als gelbes Öl und 2.9 g (5%) des Nebenproduktes 2-Ethoxymethyl-4-hexensäureethylester (**169**).

$C_{12}H_{20}O_4$ 228.28

Rf: 0.45 Hexan-Ether (4:1); Iod

1H -NMR (400): 5.55 -5.46 (*dqt*; $J = 15.1, 6.3, 1.2$, 1H); 5.39 - 5.31 (*dtq*, $J = 15.1, 7.0, 1.5$; 1H); 4.21 (*m*; 2H); 4.16 (*dq*; $J = 7.1, 1.0$, 2H); 2.72 (*tt*; $J = 7.2, 7.2$); 2.31 (*q*; $J = 7.6$; 2H); 2.37 - 2.19 (*m*; 2H); 1.64 (*dd*; $J = 6.3, 1.5$; 3H); 1.25 (*t*; $J = 7.1$; 3H); 1.12 (*t*; $J = 7.6$; 3H)

^{13}C -NMR (100): 174.1 (*s*), 173.0 (*s*), 128.3 (*d*), 126.5 (*d*), 63.9 (*t*), 60.5 (*t*), 44.9 (*d*), 31.8 (*t*), 27.4 (*t*), 17.8 (*q*), 14.2 (*q*), 9.0 (*q*)

IR ($CHCl_3$): 3040 (*m*), 2980 (*m*), 2940 (*m*), 1740 (*s*), 1720 (*s*), 1460 (*m*), 1380 (*m*), 1350 (*w*), 1280 (*m*), 1180 (*s*), 1020 (*w*), 960 (*m*), 690 (*w*)

MS (EI): 201.1 [$M^+ + 1$], 183.0 (37), 155.1 (15), 154.1 (82), 126.0 (9), 125.0 (22), 111.0 (6), 110.0 (8), 109.0 (68), 108.0 (8), 99.0 (8), **81.1 (100)**, 80.0 (31), 79.0 (12), 73.0 (8), 57.0 (58), 55.0 (13), 41.0 (5), 29.0 (5)

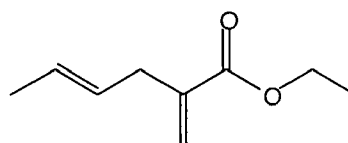
2-Ethoxymethyl-4-hexensäureethylester (**169**)C₁₁H₂₀O₃ 200.27R_f: 0.60 Hexan-Ether (4:1); Iod

¹H-NMR (200): 5.50 -5.31 (*m*; 2H); 4.13 (*q*; *J* = 7, 2H); 3.57 (*t*; *J* = 8, 1H); 3.48 - 3.41 (*m*; 3H); 2.63 (*tt*; *J* = 7, 6, 1H); 2.23 (*ddd*; *J* = 30, 14, 7, 2H); 1.61 (*d*; *J* = 6, 3H); 1.22 (*t*; *J* = 7, 3H); 1.14 (*t*; *J* = 7, 3H)

¹³C-NMR (50): 171.8 (*s*), 125.8 (*d*), 124.9 (*d*), 68.1 (*t*), 64.0 (*t*), 57.8 (*t*), 43.7 (*d*), 29.5 (*t*), 15.3 (*q*), 12.5 (*q*), 11.7 (*q*)

(E) - 2-Methylen-hex-4-ensäureethylester (**172**)

Eine Lösung aus 41.3 (0.19 mol) 2-[(Propionyloxy)methyl]-4-hexensäureethylester (**167**) und 33.8 g (0.22 mol) 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU) in 250



ml Benzol wurde während 2 Tagen unter Rückfluss gekocht. Das abgekühlte RG wurde nach AAV2 aufgearbeitet. Eine Reinigung mittels Chromatographie (Hexan-EE / 9:1) ergab 21.4 g (75%) einer farblosen, leicht öligen Flüssigkeit.

Wittig-Horner-Variante [90]:

Zu einer grauen Suspension aus 0.24 g (10 mmol) Natriumhydrid in 10 ml Dimethoxyethan wurde langsam 2.24 g (10 mmol) Triethylphosphonoacetat (**173**) getropft. Es konnte eine heftige H₂-Entwicklung beobachtet werden.

Nach beendigter Zugabe wurde das nun klare Reaktionsgemisch noch 30 min nachgerührt. Darauf wurde bei RT 1.35 g (10 mmol) But-2-enylbromid (**174**) zugetropft, wobei ein weisslich-brauner Ausfall beobachtet werden konnte. Das RG wurde auf 50°C erwärmt und während 45 min gerührt. Die Suspension wurde sodann in einem Eisbad auf 5°C abgekühlt. Bei dieser Temperatur wurde eine zweite Portion von

0.24 g (10 mmol) Natriumhydrid zugegeben. Wieder konnte eine heftige H₂-Entwicklung beobachtet werden. Das RG wurde nun aufgewärmt und während 90 min nachgerührt. Dann wurde eine Suspension von 0.30 g (10 mmol) Paraformaldehyd in 10 ml Dimethoxyethan langsam zugetropft. Nach 60 min rühren bei RT, wurde das RG mit Wasser verdünnt und dreimal mit Ether extrahiert. Die gesammelten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und eingengt. Nach chromatographischer Reinigung (Hexan-EE / 1:1) konnten 0.77 g (50%) des gewünschten Exomethylenester, neben 25% dialkyliertem Phosphonoessigsäure-triethylester und 25 % Edukt isoliert werden.

C₉H₁₄O₂ 154.20

R_f: 0.53 Hexan - EE (5:1); Iod

¹H-NMR (400): 6.14 (*dm*, *J* = 1.5, 1H); 5.52 (*dm*, *J* = 1.5, 1H); 5.50 - 5.40 (*m*, 2H); 4.20 (*q*, *J* = 7.1, 3H); 2.98 (*dd*, *J* = 5.3, 0.7, 2H); 1.68 (*dm*, *J* = 5.8, 3H); 1.30 (*t*, *J* = 7.1, 2H)

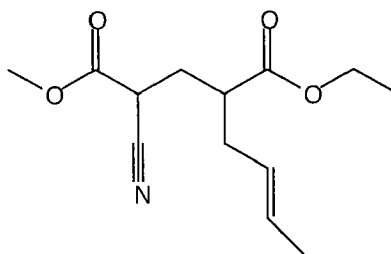
¹³C-NMR (100): 167.1 (*s*), 140.1 (*s*), 127.6 (*d*), 124.6 (*d*), 115.6 (*t*), 60.6 (*t*), 34.7 (*t*), 17.9 (*q*), 14.9 (*q*)

IR (CHCl₃): 3005 (*m*), 2980 (*m*), 2960 (*m*), 2925 (*m*), 1710 (*s*), 1630 (*s*), 1450 (*w*), 1370 (*m*), 1300 (*m*), 1250 (*m*), 1140 (*s*), 1100 (*w*), 1040 (*w*), 970 (*m*), 950 (*m*), 820 (*w*)

MS (EI): 155.1 [*M*⁺+1], 154.1 [*M*⁺], 144.0 (18), 143.0 (11), 141.1 (13), 139.0 (41), 127.0 (37), 126.0 (87), 125.0 (41), 113.0 (13), **111.0 (100)**, 109.0 (39), 108.0 (10), 98.0 (8), 97.0 (10), 81.1 (26), 79.0 (17), 67.0 (8), 57.1 (40), 55.0 (26), 53.0 (12), 41.0 (16), 39.0 (11)

(E)-4-Carboethoxy-2-cyano-oct-6-ensäuremethylester (**176**)

Zu 1.78 g (18 mmol) Cyanessigsäuremethylester (**175**) in 35 ml THF wurde bei 0°C 18 ml Lithiumhexamethyldisilazid-Lösung (1M in THF, 18 mmol) zugetropft. Nach 30 min Rühren bei RT wurde 2.31 g (15 mmol) *(E)*-2-Methylenhex-4-ensäureethylester (**172**) in



15 ml THF zugegeben. Das RG wurde bei RT über Nacht gerührt und dann nach AAV2 aufgearbeitet. Nach FC (Hexan-EE / 5:1) erhielt man 3.61 g (95%) farbloses Öl, welches als Isomerengemisch A+B anfiel. Die beiden Diastereoisomeren konnten nicht getrennt werden. Die nachfolgenden Daten wurden aus den Spektren des Isomerengemisches ermittelt.

$C_{13}H_{19}NO_4$ 253.28

R_f : 0.36 Hexan -EE (2:1)

Isomer A

1H -NMR (400): 5.52 (*dqt*, $J = 14.0, 6.5, 1.3$, 1H); 5.33 (*dtq*, $J = 14.0, 6.9, 1.2$, 1H); 4.16 (*q*, $J = 7.0$, 2H); 3.82 (*s*, 3H); 3.68 (*dd*, $J = 10.8, 5.1$, 1H); 2.69 (*dddd*, $J = 10.8, 6.9, 6.5, 3.5$, 1H); 2.37 (*m*, 1H), 2.33 - 2.23 (*m*, 2H); 1.99 (*ddd*, $J = 14.1, 10.8, 3.5$, 1H), 1.66 (*dd*, $J = 6.5, 1.2$, 3H); 1.28 (*t*; $J = 7.0$, 3H)

^{13}C -NMR (100): 173.7 (*s*), 166.2 (*s*), 129.0 (*d*), 126.1 (*d*), 116.0 (*s*), 60.9 (*t*), 53.5 (*q*), 42.4 (*d*), 35.7 resp. 35.1 (*d*), 35.4 resp. 35.0 (*t*), 30.6 (*t*), 17.8 (*q*), 14.2 (*q*)

IR ($CHCl_3$): 3030 (*m*), 2980 (*m*), 2960 (*m*), 1750 (*s*), 1730 (*s*), 1440 (*m*), 1380 (*w*), 1270 (*m*), 1240 (*m*), 1180 (*m*), 1030 (*w*), 970 (*w*)

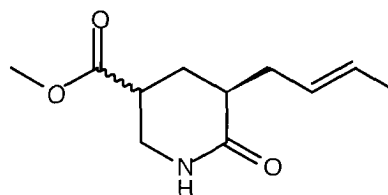
MS (EI): 253.3 (1, M^+), 209.2 (28), 181.2 (11), **180.2 (100)**, 179.2 (37), 176.1 (53), 153.1 (61), 148.1 (31), 141.1 (15), 140.1 (20), 138.1 (41), 121.1 (26), 120.1 (37), 113.1 (14), 101.1 (18), 94.1 (14), 81.1 (71), 79.1 (11), 55.0 (12)

Isomer B

$^1\text{H-NMR}$ (400): 5.52 (*dqt*, $J = 14.0, 6.5, 1.3$, 1H); 5.33 (*dtq*, $J = 14.0, 6.9, 1.2$, 1H); 4.15 (*q*, $J = 7.0$, 2H); 3.81 (*s*, 3H); 3.62 (*dd*, $J = 7.7, 7.0$, 1H); 2.61 (*dddd*, $J = 8.9, 6.6, 6.6, 5.5$, 1H); 2.37 (*m*, 1H), 2.33 - 2.23 (*m*, 2H); 2.13 (*ddd*, $J = 14.1, 7.7, 5.5$, 1H), 1.66 (*dd*, $J = 6.5, 1.2$, 3H); 1.27 (*t*; $J = 7.0$, 3H)

3-(2'-Butenyl)-2-oxopiperidin-3-carbonsäuremethylester (**178**)

7.73 g (59.5 mmol) Cobaltchlorid (CoCl_2 , wasserfrei) in 150 ml Methanol werden im Eisbad sehr vorsichtig mit 7.56 g (0.2 mol) NaBH_4 versetzt. Die violette Lösung wird unter heftiger H_2 - Entwicklung



sofort schwarz. Es entsteht ein schwarzer, poröser Feststoff. Nach 10 min Rühren wird nacheinander 12.41 g (49.0 mmol) **176** und 8.70 g (0.1 mol) *tert.*-Butylamin-Boran-Komplex zugegeben. Das RG wurde über Nacht bei RT gerührt, danach noch eine Stunde unter Rückfluss gekocht. Das abgekühlte RG wurde mit gesättigter Ammoniumchloridlösung gequench, über Cellite abgenutscht und mit CH_2Cl_2 gewaschen. Das schwarze Cobaltboran wurde mit 25% Ammoniumhydroxid-Lösung 10 min gerührt und ebenfalls mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die gesammelten organischen Phasen wurden mit MgSO_4 versetzt, eingengt und am HV getrocknet. Eine Reinigung mittels FC ergab 5.60 g (54%) eines weissen Feststoffes, welcher für analytische Zwecke aus Hexan umkristallisiert wurde. Das Lactam **178** liegt als Diastereomerengemisch vor (*cis/trans* - 1.25:1), welches nicht getrennt werden konnte. Die Zuweisung der NMR-Verschiebungen erfolgte aus den Spektren des Isomerengemisches.

$C_{11}H_{17}NO_3$ 211.25

R_f: 0.33 EE

Smp: 67°C (Isomerengemisch)

trans-Isomer:

¹H-NMR (400): 5.52 (*dqt*, *J* = 15.1, 6.3, 1.2, 1H); 5.39 (*dtq*, *J* = 15.1, 7.6, 1.3, 1H); 3.73 (*s*, 3H); 3.56 (*dddd*, *J* = 12.2, 7.3, 3.4, 0.7, 1H); 3.52 - 3.45 (*m*, 1H); 2.88 (*dddd*; *J* = 12.5, 11.0, 5.5, 3.2, 1H); 2.63 - 2.52 (*m*, 1H); 2.44 (*dddd*, *J* = 9.1, 6.7, 6.7, 4.0, 1H); 2.29 - 2.19 (*m*, 1H); 2.13 (*dddd*, *J* = 14.5, 8.1, 6.5, 0.7, 1H); 1.91 (*dddd*, *J* = 13.8, 7.0, 4.4, 0.8, 1H); 1.66 (*dd*, *J* = 6.3, 1.3, 1H)

¹³C-NMR (100): 174.1 (*s*), 173.1 (*s*), 128.1 (*d*), 127.9 (*d*), 52.2 (*q*), 43.2 (*t*), 38.6 (*d*), 36.4 (*d*), 34.8 (*t*), 27.4 (*t*), 18.0 (*q*)

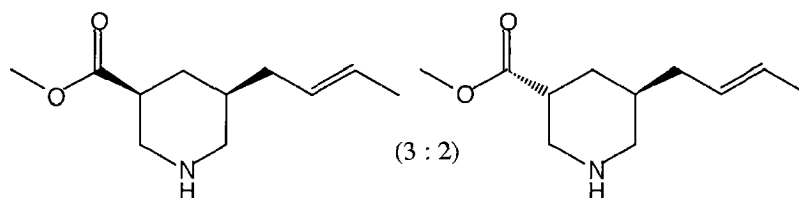
IR (CHCl₃): 3500 (*m*), 3000 (*m*), 2950 (*m*), 2910 (*w*), 2880 (*w*), 1740 (*s*), 1660 (*s*), 1490 (*m*), 1440 (*m*), 1380 (*m*), 1260 (*m*), 1130 (*w*), 960 (*m*)

MS (EI): 212.0 (12), 211.0 (18, *M*⁺), 196.0 (33), 180.0 (14), 157.0 (85), 152.0 (26), 124.0 (19), 110.0 (29), 101.0 (23), **98.0 (100)**, 97.0 (14), 96.0 (30), 95.0 (25), 82.0 (12), 81.0 (19), 79.0 (10), 68.0 (11), 68.0 (17), 55.0 (30)

cis-Isomer:

¹H-NMR (400): 5.50 (*dqt*, *J* = 15.1, 6.3, 1.2, 1H); 5.37 (*dtq*, *J* = 15.1, 7.6, 1.1, 1H); 3.72 (*s*, 3H); 3.56 (*dddd*, *J* = 12.2, 7.3, 3.4, 0.7, 1H); 3.43 (*qm*, *J* = 12.2, 1H); 2.82 (*ddm*; *J* = 8.1, 4.6, 1H); 2.63 - 2.52 (*m*, 1H); 2.36 (*dddd*, *J* = 9.2, 6.0, 6.0, 3.2, 1H); 2.29 - 2.19 (*m*, 2H); 1.85 (*s,br*, 1H); 1.67 (*dd*, *J* = 6.3, 1.1, 1H)

¹³C-NMR (100): 173.4 (*s*), 172.9 (*s*), 128.1 (*d*), 127.7 (*d*), 52.1 (*q*), 43.6 (*t*), 40.4 (*d*), 39.3 (*d*), 34.2 (*t*), 30.0 (*t*), 18.0 (*q*)

5-(2'-Butenyl)-3-piperidin-carbonsäuremethylester (**182**)

1.55 g (7.35 mmol) Lactam **178** wurden in 60 ml CH₂Cl₂ vorgelegt und bei 0°C mit 1.63 g (11.00 mmol) Trimethyloxonium-tetrafluoroborat versetzt. Das RG wurde über Nacht bei RT gerührt. Nach vollständigem Umsatz wurde das Lösungsmittel am RV abgezogen. Der Rückstand wurde sofort in Methanol gelöst. Es folgte die vorsichtige Zugabe von 0.56 g (14.71 mmol) NaBH₄. Nach 4 h Rühren bei RT wurde nach AAV5 aufgearbeitet.

Man erhielt 1.3 g (90%, 2 Stufen) eines gelben Öles, welches direkt weiterverarbeitet wurde (Schützen mit Boc-Anhydrid). Zu analytischen Zwecken wurde das Öl mittels FC (EE-MeOH-DEA / 70:10:1) gereinigt. Das Piperidinderivat **182** fällt als *cis/trans*-Isomerengemisch (3:2) an, welches nicht getrennt werden konnte. Die Zuteilung der NMR-Daten erfolgte aus den Spektren des Isomerengemisches.

C₁₁H₁₉NO₂ 197.27

R_f: 0.13 EE - EtOH (10:1); Ninhydrin
 0.33 EE - MeOH - DEA (70:10:1); Ninhydrin

cis-Isomer:

¹H-NMR (400): 5.48 - 5.33 (*m*, 2H); 3.72 (*s*, 3H); 3.28 (*dm*, *J* = 12.3, 1H); 2.98 (*dd*, *J* = 12.7, 3.5, 1H); 2.58 (*m*, 1H); 2.46 (*ddt*, *J* = 12.1, 11.3, 3.5, 1H); 2.31 (*dd*, *J* = 12.7, 11.3, 1H); 2.18 (*dd*, *J* = 12.3, 11.2, 1H); 1.97 - 1.83 (*m*, 1H); 1.95 (*t*, *J* = 7.0, 1H); 1.66 (*ddd*, *J* = 4.7, 1.1, 1.0, 3H); 1.61 (*dtd*, *J* = 6.7, 1.7, 0.8, 1H); 1.52 - 1.37 (*m*, 1H); 1.12 (*q*, *J* = 12.1, 1H)

¹³C-NMR (100): 175.2 (*s*), 128.7 (*d*), 126.6 (*d*), 51.8 (*q*), 51.6 (*t*), 48.6 (*t*), 43.5 (*d*), 37.5 (*t*), 37.0 (*d*), 34.0 (*t*), 17.9 (*q*)

IR (CHCl₃): 3020 (m), 2960 (s), 2850 (m), 2250 (w), 2200 (w), 1730 (s), 1450 (m), 1440 (s), 1370 (w), 1250 (m), 1200 (s), 1170 (s), 1120 (w), 100 (w), 970 (m), 860 (w)

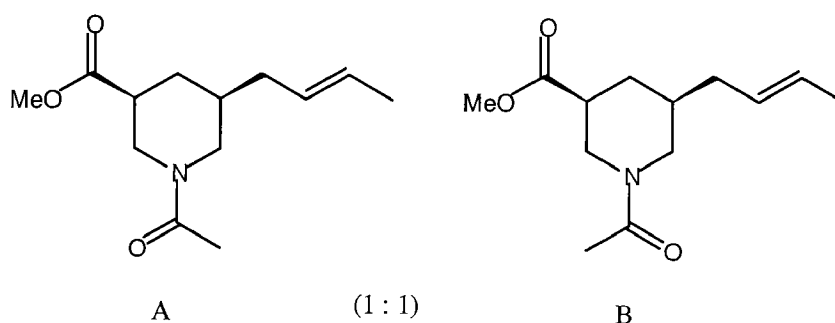
MS (EI): 197.1 (20, M⁺), 182.1 (21), 168.1 (9), 166.1 (17), 155.0 (11), **154.0 (100)**, 142.0 (15), 141.0 (13), 140.1 (12), 138.1 (23), 128.0 (9), 115.0 (10), 110.1 (14), 98.1 (7), 97.1 (7), 96.1 (13), 94.1 (11), 87.0 (42), 84.1 (12), 82.1 (40), 81.1 (16), 80.0 (11), 79.1 (8), 70.1 (8), 68.1 (9), 67.1 (17), 56.1 (12), 55.1 (20), 44.1 (139), 32.0 (6), 28.1 (16)

trans-Isomer:

¹H-NMR (400): 5.48 - 5.33 (*m*, 2H); 3.68 (*s*, 3H); 3.28 (*dm*, *J* = 12.3, 1H); 3.05 (*dm*, *J* = 12.9, 1H); 2.78 (*dd*, *J* = 12.9, 3.6, 1H); 2.58 (*m*, 1H); 2.18 (*dd*, *J* = 12.3, 11.2, 1H); 2.17 - 2.09 (*m*, 1H); 1.97 - 1.83 (*m*, 1H); 1.95 (*t*, *J* = 7.0, 1H); 1.75 (*s, br*, 3H); 1.61 (*dtd*, *J* = 6.7, 1.7, 0.8, 1H); 1.52 - 1.37 (*m*, 1H); 1.30 - 1.13 (*m*, 1H)

¹³C-NMR (100): 174.7 (*s*), 128.5 (*d*), 126.8 (*d*), 52.1 (*t*), 51.7 (*q*), 47.6 (*t*), 39.6 (*d*), 36.9 (*t*), 33.8 (*d*), 32.3 (*t*), 17.9 (*q*)

N-Acetyl-5-(2'-butenyl)-3-piperidin-carbonsäuremethylester (**189**)



100 mg (0.51 mmol) des gelben **182** wurden in 3 ml Pyridin gelöst und mit 306 mg (3 mmol) Acetanhydrid versetzt. Das RG wird über Nacht bei RT gerührt. Dabei wechselt seine Farbe von gelb über rosa bis zu

weinrot. Nach 16 h wird das RG leicht eingengt, dann zwischen wässrigem NaHCO_3 und CH_2Cl_2 verteilt. Die organischen Phasen wurden mit einer gesättigten CuSO_4 - Lösung gewaschen. Das Rohprodukt wurde mittels FC (EE) gereinigt. So konnten das *cis* - und das *trans*-Isomere voneinander getrennt werden. Die NMR-Signale der einzelnen Rotamere konnten aus den gemeinsamen Spektren gelesen werden.

$\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{NO}_3$ 239.30

***cis*-Isomer**

R_f: 0.17 Hexan - EE (1:1)

Rotamer A

$^1\text{H-NMR}$ (400): 5.47 (*dqm*, $J = 15.0, 6.1$, 1H); 5.37 (*dtq*, $J = 15.0, 6.8, 1.4$, 1H); 4.88(*ddm*, $J = 10.6, 1.8$, 1H); 3.74 (*dp*; $J = 13.5, 2.0$, 1H); 3.68 (*s*, 3H); 2.59 (*dd*, $J = 13.4, 11.7$, 1H); 2.53 - 2.27 (*m*, 1H); 2.47 (*qm*, $J = 12.0$, 1H); 2.18 (*tm* $J = 12.0$, 1H), 2.11 (*s*, 3H); 2.02 - 1.86 (*m*, 1H); 1.95 (*t*, $J = 6.9$, 1H); 1.68 (*dd*, $J = 6.1, 1.4$, 3H); 1.56 - 1.43 (*m*, 1H); 1.25 (*ddm*, $J = 12.8, 12.4$, 1H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100): 173.4 (*s*), 168.9 (*s*), 127.6 (*d*), 127.3 (*d*), 51.9 (*t*), 51.8 (*q*), 43.4 (*t*), 41.4 (*d*), 36.8 (*t*), 35.4 (*d*), 34.0 (*t*), 21.6 (*q*), 17.9 (*q*)

HETCOR: 127.6/5.37; 127.3/5.47; 51.9/3.74, 2.59; 51.8/3.68; 43.4/4.88, 2.47; 41.4/ 2.53 - 2.27; 36.8/2.02 - 1.86, 1.95; 35.4/1.56 - 1.43; 34.0/2.18, 1.25; 21.6/2.11; 17.9/1.68

Rotamer B

$^1\text{H-NMR}$ (400): 5.47 (*dqm*, $J = 15.0, 6.1$, 1H); 5.37 (*dtq*, $J = 15.0, 6.8, 1.4$, 1H); 4.63 (*dp*, $J = 13.0, 12.1$, 1H); 3.99 (*dp*; $J = 13.5, 2.0$, 1H); 3.71 (*s*, 3H); 3.03 (*dd*, $J = 13.5, 11.7$,

1H); 2.53 - 2.27 (*m*, 1H); 2.18 (*tm* $J = 12.0$, 1H), 2.09 (*s*, 3H); 2.11 - 2.05 (*m*, 1H); 2.02 - 1.86 (*m*, 1H); 1.95 (*t*, $J = 6.9$, 1H); 1.66 (*dd*, $J = 6.1, 1.4$, 3H); 1.56 - 1.43 (*m*, 1H); 1.25 (*ddm*, $J = 12.8, 12.4$, 1H)

¹³C-NMR (100): 173.6 (*s*), 169.0 (*s*), 127.9 (*d*), 127.6 (*d*), 52.0 (*q*), 48.2 (*t*), 46.9 (*t*), 42.4 (*d*), 36.9 (*t*), 36.6 (*d*), 33.8 (*t*), 21.5 (*q*), 17.9 (*q*)

HETCOR: 127.9/5.37; 127.6/5.47; 52.0/3.71; 48.2/3.99, 3.03; 46.9/4.63, 2.11 - 2.05; 42.4/2.53 - 2.27; 36.9/2.02 - 1.86, 1.95; 36.6/1.56 - 1.43; 33.8/2.18, 1.25; 21.5/2.09; 17.9/1.66

***trans*-Isomer (A/B 1.6:1)**

R_f: 0.11 Hexan - EE (1:1)

Rotamer A

¹H-NMR (400): 5.53 - 5.33 (*m*, 2H); 4.24 (*ddm*, $J = 13.1, 4.0$, 1H); 3.74 (*dd*; $J = 13.6, 7.9$, 1H); 3.71 (*s*, 3H); 3.25 (*dd*, $J = 13.6, 3.7$, 1H); 2.68 (*p*, $J = 4.3$, 1H); 2.52 (*dd*, $J = 13.1, 9.7$, 1H); 2.21 (*dm* $J = 13.6$, 1H), 2.16 (*s*, 3H); 2.01 - 1.87 (*m*, 2H); 1.66 (*dd*, $J = 6.1, 1.1$, 3H); 1.61 (*tm*, $J = 6.7, 1H$); 1.42 (*ddd*, $J = 13.6, 10.4, 4.8$, 1H)

¹³C-NMR (100): 173.2 (*s*), 169.5 (*s*), 127.9 (*d*), 127.3 (*d*), 52.0 (*q*), 47.4 (*t*), 46.4 (*t*), 39.6 (*d*), 36.4 (*t*), 32.9 (*d*), 31.9 (*t*), 21.4 (*q*), 18.0 (*q*)

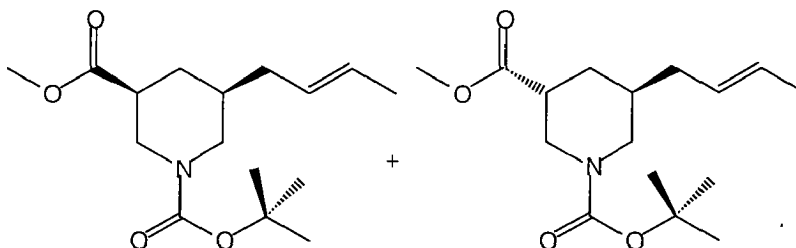
HETCOR: 127.9/5.35; 127.3/5.43; 52.0/3.71; 47.4/3.74, 3.25; 46.4/4.24, 2.52; 39.6/2.68; 36.4/2.01 - 1.87; 32.9/1.61; 31.9/2.21, 1.42; 21.4/2.16; 18.0/1.66

Rotamer B

$^1\text{H-NMR}$ (400): 5.53 - 5.33 (*m*, 2H); 4.08(*ddm*, $J = 13.5, 4.0$, 1H); 3.87 (*dd*; $J = 13.3, 4.1$, 1H); 3.68 (*s*, 3H); 3.41 (*dd*, $J = 13.3, 3.6$, 1H); 3.16 (*dd*, $J = 13.5, 6.2$, 1H); 2.63 (*p*, $J = 3.9$, 1H); 2.55 - 2.43 (*m*, 1H); 2.06 (*s*, 3H); 2.01 - 1.87 (*m*, 2H); 1.69 (*dd*, $J = 6.1, 1.1$, 3H); 1.65 (*tm*, $J = 6.7$, 1H); 1.42 (*ddd*, $J = 13.6, 10.4, 4.8$, 1H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100): 173.9 (*s*), 169.5 (*s*), 128.3 (*d*), 127.7 (*d*), 51.8 (*q*), 50.4 (*t*), 43.2 (*t*), 37.7 (*d*), 35.0 (*t*), 33.2 (*d*), 31.7 (*t*), 21.4 (*q*), 18.0 (*q*)

HETCOR: 128.3/5.35; 127.7/5.43 51.8/3.68; 50.4/3.87, 3.41; 43.2/4.08, 3.16; 37.7/2.63; 35.0/2.01 - 1.87; 33.2/1.65; 31.7/2.55 - 2.43, 1.42; 21.4/2.06; 18.0/1.69

N-Boc-5-(2'-Butenyl)-3-piperidincarbonsäuremethylester (**183**)

Zu 0.71 g (3.6 mmol) **182** in 20 ml CH_2Cl_2 wurden nacheinander 0.26 g (4.0 mmol) TEA und 0.87 g (4.0 mmol) Boc_2O gegeben. Nach 18 h Rühren bei RT konnte das RG nach AAV4 aufgearbeitet werden. Nach FC (Hexan-EE / 5:1) konnten 0.47 g (99%) eines farblosen Öles isoliert werden. Das *cis/trans*-Isomerengemisch wurde für analytische Zwecke chromatographisch getrennt. Wurden die NMR-Spektren bei RT in CDCl_3 aufgenommen, führte die Rotamerie der Boc-Piperidine **183** zu sehr breiten Signalen. Bei 70°C in Deuterobenzol konnte die Qualität der Spektren verbessert werden.

$\text{C}_{16}\text{H}_{27}\text{NO}_4$ 297.38

cis-Isomer

R_f: 0.30 Hexan - EE (5:1)

¹H-NMR (300): 5.33 - 5.19 (*m*, 2H); 4.56 (*d*, *br*, *J* = 10.9, 1H); 4.20 (*d*, *br*, *J* = 11.8, 1H); 3.31 (*s*, 3H); 2.67 (*dd*, *J* = 12.8, 11.8, 1H); 2.35 (*dddd*, *J* = 12.1, 11.8, 4.12, 3.7, 1H); 1.99 (*dm*, *J* = 12.12, 1H); 1.99 - 1.94 (*m*, 1H); 1.72 - 1.61 (*m*, 2H); 1.52 (*d*, *J* = 4.7, 3H); 1.44 (*s*, 9H); 1.33 - 1.22 (*m*, 1H); 1.03 (*qm*, *J* = 12.5, 1H)

¹³C-NMR (75): 173.3 (*s*), 153.7 (*s*), 128.5 (*d*), 127.1 (*d*), 79.3 (*s*), 50.9 (*q*), 49.6 (*t*), 46.3 (*t*), 42.1 (*d*), 37.0 (*t*), 35.9 (*d*), 34.3 (*t*), 28.4 (*q*, 3C), 17.6 (*q*)

IR (CHCl₃): 3000 (*m*), 2980 (*m*), 2960 (*m*), 2940 (*m*), 2860 (*w*), 1730 (*s*), 1685 (*s*), 1475 (*m*), 1465 (*m*), 1420 (*s*), 1390 (*w*), 1370 (*w*), 1360 (*m*), 1320 (*w*), 1260 (*m*), 1250 (*m*), 1170 (*s*), 1150 (*s*), 970 (*m*), 940 (*w*), 925 (*w*), 880 (*w*), 860 (*w*)

MS (EI): 241.1(32), 224.0 (11), 223.0 (17), 197.1 (18), 196.1 (17), 192.1 (17), 182.0 (14), 155.0 (12), **154.0 (100)**, 142.0 /19), 141.0 (17), 138.0 (11), 128.0 (12), 82.0 (12), 57.0 (53)

trans-Isomer:

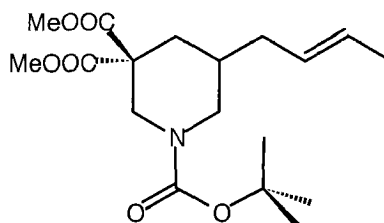
R_f: 0.25 Hexan -EE (5:1)

¹H-NMR (300): 5.40 - 5.27 (*m*, 2H); 3.76 (*dd*, *J* = 13.1, 6.2, 1H); 3.46 - 3.38 (*m*, *br*, 2H); 3.36 (*s*, 3H); 2.89 (*dd*, *J* = 13.1, 6.8, 1H); 2.39 - 2.33 (*m*, 1H); 1.87 - 1.66 (*m*, 4H); 1.54 (*d*, *J* = 5.0, 3H); 1.45 (*s*, 9H); 1.31 - 1.23 (*m*, 1H)

¹³C-NMR (75): 173.5 (*s*), 153.8 (*s*), 129.2 (*d*), 126.9 (*d*), 79.0 (*s*), 51.0 (*q*), 48.4 (*t*), 45.8 (*t*), 38.6 (*d*), 35.7 (*t*), 33.1 (*d*), 32.0 (*t*), 28.4 (*q*, 3C), 17.7 (*q*)

N-Boc-5-(2'-Butenyl)-piperidin-3,3-dicarbonsäuredimethylester (**184**)

Zu einer frisch hergestellten Lithium-diisopropylamid-Lösung [0.42 g (4.2 mmol) Diisopropylamin / 2.63 ml Butyllithium-Lösung (1.6 M in Hexan, 4.2 mmol) in 25 ml THF] tropfte man bei -78°C 0.83 g (2.8 mmol) **183** in 5 ml



THF. Nach 1 h Rühren bei RT wurde wieder bei -78°C 0.40 g (4.2 mmol) Chlorameisensäuremethylester zugetropft. Nach 1 h bei RT konnte gemäss AAV2 aufgearbeitet werden. Chromatographische Reinigung (Hexan-EE / 5:1) ergab 0.91 g (91%) gelbes Öl.

$C_{18}H_{29}NO_6$ 355.41

R_f: 0.25 Hexan - EE (4:1)

¹H-NMR (400): 5.50 - 5.34 (*m*, 2H); 4.73 (*d, br, J* = 12.3, 1H); 4.17 (*s, br*, 1H); 3.73 (*s*, 6H); 3.00 (*d, br, J* = 13.3, 1H); 2.48 (*d, br, J* = 13.3, 1H); 2.26 - 2.17 (*s, br*, 1H); 2.00 - 1.85 (*m*, 1H); 1.90 (*t, J* = 6.1, 1H), 1.65 (*d, br, J* = 5.5, 3H); 1.45 (*s, br*, 9H); 1.29 (*dd, J* = 13.3, 12.0, 2H)

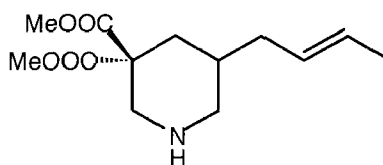
¹³C-NMR (100): 170.9 (*s*), 170.8 (*s, br*), 154.2 (*s*), 127.6 (*d*), 127.4 (*d*), 79.8 (*s*), 54.5 (*s*), 52.8 (*q*), 52.5 (*q*), 48.0 (*t*), 37.0 (*t*), 36.5 (*t*), 32.2 (*d*), 30.9 (*t*), 28.3 (*q, 3C*), 17.9 (*q*)

IR (CHCl₃): 3000 (*m*), 2980 (*m*), 2950 (*m*), 2920 (*m*), 2850 (*m*), 1760 (*s*), 1690 (*s*), 1560 (*m*), 1460 (*m*), 1430 (*s*), 1390 (*m*), 1365 (*s*), 1320 (*m*), 1260 (*s*), 1150 (*s*), 1070 (*w*), 1025 (*w*), 970 (*m*), 950 (*w*), 890 (*w*), 860 (*w*), 700 (*w*), 660 (*w*)

MS (EI): 355.2 (0.15, *M*⁺), 299.2 (14), 255.2 (31), 254.2 (13), 224.2 (11), 213.1 (12), **212.1 (100)**, 199.1 (15), 197.1 (12), 196.2 (27), 154.1 (31), 145.0 (15), 140.1 (13), 113.0 (13), 57.1 (26)

5-(2'-Butenyl)-piperidin-3,3-dicarbonsäuredimethylester (**151**)

Zu einer Lösung aus 0.50 g (1.41 mmol) **184** in CH₂Cl₂ wurde bei 0°C langsam 0.40 g (3.53 mmol) Trifluoressigsäure getropft. Das RG wurde 24 h bei RT gerührt, danach mit wässrigem Na₂CO₃ gequench und nach AAV6 aufgearbeitet. Man erhielt ein gelbes Öl in quantitativer Ausbeute, welches direkt weiter umgesetzt wurde.



C₁₃H₂₁NO₄ 255.30

R_f: 0.36 CH₂Cl₂ - MeOH (15:1); Ninhydrin, KMnO₄

¹H-NMR (400): 5.47 - 5.30 (*m*, 2H); 3.78 (*s*, 3H); 3.70 (*s*, 3H); 3.61 (*ddd*, *J* = 13.2, 2.5, 1.0, 1H); 3.01 (*dm*, *J* = 13.1, 1H); 2.73 (*d*, *J* = 13.2, 1H); 2.42 (*dq*, *J* = 13.0, 2.4, 1H); 2.17(*dd*, *J* = 13.1, 11.1, 1H), 1.94 (*s, br*, 1H); 1.86 (*tm*, *J* = 6.6, 2H); 1.65 (*ddm*, *J* = 6.0, 1.2, 3H); 1.52 (*dd*, *J* = 13.0, 12.5, 1H); 1.46 - 1.38 (*m*, 1H)

¹³C-NMR (100): 171.4 (*s*), 171.2 (*s*), 128.0 (*d*), 127.0 (*d*), 55.0 (*s*), 52.7 (*q*), 52.6 (*q*), 51.4 (*t*), 50.8 (*t*), 37.3 (*t*), 36.1 (*t*), 34.1 (*d*), 17.9 (*q*)

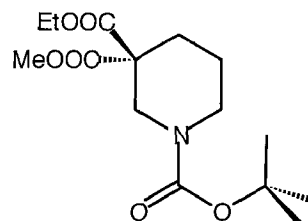
HETCOR: 128.0/5.35; 127.0/5.41; 52.7/3.78; 52.6/3.70; 51.4/3.01, 2.17; 50.8/3.61, 2.73; 37.3/1.86; 36.1/2.42, 1.52; 34.1/1.42; 17.9/1.65

IR (CHCl₃): 3000 (*w*), 2960 (*m*), 2850 (*w*), 1730 (*s*), 1460 (*m*), 1430 (*m*), 1300 (*w*), 1260 (*s*), 1150 (*m*), 1100 (*w*), 1060 (*w*), 025 (*w*), 970 (*m*), 950 (*w*), 870 (*w*), 660 (*w*)

MS (EI): 255.2 (26, *M*⁺), 224.2 (15), 213.2 (13), **212.1 (100)**, 199.1 (12), 196.2 (32), 145.1 (40), 140.1 (14), 113.1 (52), 82.1 (20), 81.1 (13), 80.1 (11), 67.1 (18)

N-Boc-3-Carbomethoxy-piperidin-3-carbonsäureethylester (**187**)

Zu einer frisch hergestellten Lithiumdiisopropylamin-Lösung [1.51 g (15 mmol) Diisopropylamin / 9.38 ml Butyllithium-Lösung (1.6 M in Hexan, 15 mmol) in 150 ml THF] tropfte man bei -78°C 2.57 g (10 mmol) *N*-Boc-Piperidin-3-carbonsäureethylester (**186**) in 20



ml THF. Nach 1 h Rühren bei RT wurde wieder bei -78°C 1.42 g (15 mmol) Chlorameisensäuremethylester zugetropft. Nach 1 h bei RT konnte gemäss AAV2 aufgearbeitet werden. Chromatographische Reinigung (Hexan-EE / 5:1) ergab 2.05 g (65%) gelbes, öliges Produkt. Daneben konnten auch 0.69 g (22%) Edukt zurückgewonnen werden.

$\text{C}_{15}\text{H}_{25}\text{NO}_6$ 315.35

R_f : 0.37 Hexan - EE (5:1); Ninhydrin

$^1\text{H-NMR}$ (300): 4.18 (*q*, $J = 7.2$, 2H); 3.91 (*d*, $J = 14.0$, 1H); 3.85 (*d*, $J = 14.0$, 1H); 3.72 (*s*, 3H); 3.33 (*t*, $J = 5.6$, 2H); 2.06 (*m*, 2H); 1.66 (*tm*, $J = 6.2$, 2H); 1.44 (*s*, 9H), 1.25 (*t*, $J = 7.2$, 3H)

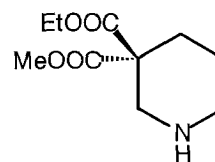
$^{13}\text{C-NMR}$ (75): 170.5 (*s*), 169.9 (*s*), 79.7 (*s*), 61.5 (*t*), 53.8 (*s*), 52.5 (*q*), 47.9 (*t*, *br*), 43.0 (*t*, *br*), 30.1 (*t*), 28.3 (*q*, 3C), 21.8 (*t*), 14.0 (*q*)

IR (CHCl_3): 3000 (*m*), 2980 (*m*), 2950 (*m*), 2940 (*m*), 2860 (*m*), 1730 (*s*), 1690 (*s*), 1480 (*w*), 1460 (*m*), 1450 (*m*), 1430 (*s*), 1390 (*m*), 1370 (*s*), 1350 (*w*), 1310 (*m*), 1280 (*s*), 1150 (*s*), 1090 (*w*), 1070 (*w*), 1030 (*w*), 980 (*w*), 950 (*w*), 850 (*w*)

MS (EI): 315.2 (2, M^+), 259.1 (16), 258.1 (43), 256.1 (15), 242.1 (28), 228.1 (15), 215.1 (20), 214.1 (42), 200.1 (24), 186.0 (32), 170.0 (19), 159.0 (12), 156.0 (65), 155.0 (14), 143.0 (13), **142.0 (100)**, 141.0 (24); 138.0 (27), 126.0 (11), 110.0 (11), 57.0 (28)

3-Carbomethoxypiperidin-3-carbonsäureethylester (**188**)

Zu einer Lösung aus 1.07 g (3.4 mmol) **187** in CH₂Cl₂ wurde bei 0°C langsam 0.97 g (8.5 mmol) Trifluoressigsäure getropft. Das RG wurde 24 h bei RT gerührt, danach mit wässrigem Na₂CO₃ gequench und nach AAV6 aufgearbeitet. Man erhielt ein gelbes Öl in quantitativer Ausbeute, welches direkt weiter umgesetzt wurde.



C₁₀H₁₇NO₄ 215.24

R_f: 0.18 EE; Ninhydrin

¹H-NMR (300): 4.17 (*q*, *J* = 7.2, 2H); 3.70 (*d*, *J* = 1.2, 3H); 3.17 (*s*, 2H); 2.75 (*t*, *J* = 5.3, 2H); 2.45 (*s*, 1H); 2.12 (*t*, *J* = 6.1, 2H); 1.47 (*tt*, *J* = 6.1, 5.3, 2H), 1.22 (*td*, *J* = 7.2, 1.2, 3H)

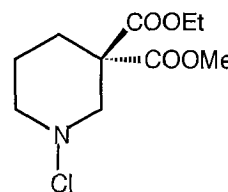
¹³C-NMR (75): 171.4 (*s*), 170.8 (*s*), 61.3 (*t*), 54.3 (*s*), 52.4 (*q*), 50.9 (*t*), 45.6 (*t*), 29.8 (*t*), 23.4 (*t*), 14.0 (*q*)

IR (CHCl₃): 3320 (*w*), 2980 (*m*), 2850 (*w*), 1730 (*s*), 1710 (*s*), 1460 (*m*), 1450 (*m*), 1410 (*m*), 1370 (*w*), 1300 (*m*), 1260 (*s*), 1150 (*s*), 1100 (*m*), 1070 (*m*), 1040 (*m*), 1020 (*w*), 880 (*w*), 870 (*w*), 660 (*w*)

MS (EI): 215.1 (33 *M*⁺), 184.1 (15), 170.1 (28), 159.0 (14), 156.1 (59), 155.1 (11), 143.1 (13), **142.1 (100)**, 141.0 (21), 138.0 (63), 128.0 (18), 127.0 (17), 126.0 (20), 113.0 (20), 110.0 (26), 82.0 (25)

N-Chlor-3-Carbomethoxypiperidin-3-carbonsäureethylester (**196**)

1g (4.6 mmol) 3-Carbomethoxypiperidin-3-carbonsäureethylester (**188**) in 50 ml CH₂Cl₂ wurden bei 0°C mit 0.69 g (5.1 mmol) *N*-Chlorsuccinimid versetzt. Nach 12 h Rühren bei RT wurde das RG eingengt und mit Hexan versetzt. Das ausgefallene Succinimid wurde



abfiltriert und dreimal mit Pentan gewaschen. Es konnten 0.78 g (68%) eines weissen Feststoffes isoliert werden.

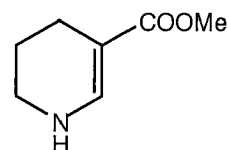
$C_{10}H_{16}ClNO_4$ 249.68

R_f: 0.49 Hexan-EE (5:1)

¹H-NMR (200): 4.21 (*q*, *J* = 7.1, 2H); 3.76 (*s*, 3H); 3.58 (*s, br*, 2H); 3.09 (*d*, *J* = 5.4, 2H); 1.93 - 1.83 (*m, br*, 4H); 1.26 (*t*, *J* = 7.1, 3H)

3-Carbomethoxy-1,4,5,6-tetrahydropyridin (**198**)

160 mg (7 mmol) Natrium wurden in 50 ml Methanol gelöst. Dazu gab man 200 mg (0.8 mmol) *N*-Chlor-3-Carbomethoxypiperidin-3-carbonsäureethylester (**196**).



Das RG wurde während einer Stunde am Rückfluss gekocht und dann nach AAV3 aufgearbeitet. Nach einer chromatographischen Reinigung (Pentan-EE / 5:1) konnten 104 mg (61%) eines gelben Öles isoliert werden.

$C_7H_{11}NO_2$ 141.16

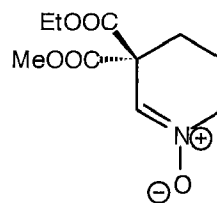
R_f: 0.33 Hexan - EE (2:1)

¹H-NMR (200): 7.47 (*d*, *J* = 6.2, 0.8, 1H); 3.66 (*d*, *J* = 0.8, 3H); 3.22 (*m*, 2H); 2.63 (*s*, 1H); 2.33 (*tm*, *J* = 6.2, 2H); 1.81 (*p*, *J* = 5.3, 2H)

¹³C-NMR (50): 169.3 (*s*), 143.0 (*d*), 95.2 (*s*), 50.6 (*q*), 40.7 (*t*), 20.9 (*t*), 20.6 (*t*)

3-Carbomethoxy-3-carbethoxy-3,4,5,6-tetrahydropyridin-*N*-oxid (**195**)

100 mg (0.47 mmol) **186** wurden in einem Kölbchen mit 4 ml Wasser - Methanol (1:1) versetzt (löst sich nicht vollständig). Dazu wurden 14 mg (0.046 mmol) Natriumwolframat gegeben. Bei 0°C tropfte man 135 mg (1.39 mmol, 35% in H₂O) H₂O₂ zu.



Das RG wurde während maximal 90 min bei RT gerührt. Aufarbeitung nach AAV3 erfolgte trotz unvollständiger Reaktion. Nach FC (CH₂Cl₂-MeOH / 15:1) erhielt man 27 mg (25%) eines gelben Öles.

C₁₀H₁₅NO₅ 229.22

R_f: 0.27 CH₂Cl₂ - MeOH (15:1); UV, KMnO₄

¹H-NMR (300): 7.31 (*s*, 1H); 4.24 (*m*, 2H); 3.77 (*m*, 5H); 2.23 (*m*, 2H); 2.04 (*m*, 2H); 1.25 (*m*, 3H)

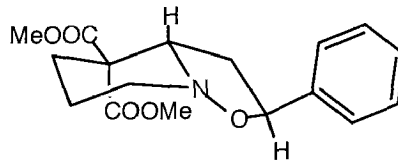
¹³C-NMR (75): 168.2(*s*), 167.6 (*s*), 132.1 (*d*), 63.0 (*t*), 58.5 (*t*), 56.4 (*s*), 53.6 (*q*), 25.0 (*t*), 20.2 (*t*), 13.9 (*q*)

IR (CHCl₃): 2980 (*s*), 2880 (*w*), 1755 (*s*), 1740 (*s*), 1600 (*m*), 1450 (*s*), 1440 (*s*), 1370 (*m*), 1290 (*s*), 1260 (*s*), 1180 (*s*), 1110 (*m*), 1070 (*m*), 1040 (*m*), 1020 (*m*), 960 (*w*), 910 (*s*), 850 (*w*), 660 (*w*)

MS (EI): 229.1 (24, *M*⁺), 170.1 (25), 157.0 (63), **156.0 (100)**, 142.0 (52), 140.0 (22), 126.0 (13), 125.0 (21), 124.0 (50), 108.0 (19), 98.0 (14), 97.0 (11), 96.0 (18), 83.9 (13), 80.0 (12), 67.0 (11), 59.0 (11)

(±)-(2*S**,8*aS**)-2-Phenyl-3-oxa-perhydroindolizidin-8,8-dicarbonsäuredimethylester (**206**) (Hauptisomer)

100 mg (0.44 mmol) Nitron **195** und eine Spatelspitze Radikalfänger (Bis-(5-tert-butyl-4-hydroxy-2-methylphenyl)sulfid) wurden in Toluol vorgelegt, 68



mg (0.66 mmol) Styrol (**200**) zugetropft. Das Ganze wurde 3 Stunden unter Rückfluss gekocht. Aufarbeitung erfolgte nach AAV1. Chromatographische Reinigung (Pentan-Ether / 4:1) ergaben 100 mg (71%) farbloses Öl, welches aus CH₂Cl₂-Hexan zu farblosen Blättchen kristallisiert werden konnte.

C₁₇H₂₁NO₅ 319.35

R_f: 0.20 Hexan - EE (5:1)

Smp: 127-129°C

¹H-NMR (400): 7.52 - 7.27 (*m*, 5H); 4.97 (*dd*, *J* = 8.6, 6.6, 1H); 3.82 (*s*, 3H); 3.72 (*s*, 3H); 3.55 (*dm*, *J* = 7.4, 1H); 3.22 (*dt*, *J* = 12.1, 9.2, 1H); 2.96 (*t*, *J* = 8.7, 1H); 2.63 (*ddd*, *J* = 12.3, 8.6, 3.2, 1H); 2.60 (*d*, *J* = 11.4, 1H); 2.38 (*ddd*, *J* = 12.3, 8.0, 6.6, 1H); 2.19 (*qt*, *J* = 13.6, 4.4, 1H); 1.86 (*dm*, *J* = 13.9, 1H); 1.57 (*td*, *J* = 13.3, 5.0, 1H)

¹³C-NMR (100): 170.5 (*s*), 169.1 (*s*), 140.5 (*s*), 128.5 (*d*, 2C), 127.9 (*d*), 126.9 (*d*, 2C), 78.3 (*d*), 70.3 (*d*), 57.6 (*s*), 55.3 (*t*), 52.8 (*q*), 52.5 (*q*), 39.2 (*t*), 31.9 (*t*), 22.1 (*t*)

IR (CHCl₃): 3020 (*m*), 2990 (*m*), 2975 (*m*), 2900 (*w*), 2860 (*w*), 2840 (*w*), 1760 (*s*), 1500 (*w*), 1450 (*m*), 1430 (*m*), 1360 (*m*), 1300 (*s*), 1270 (*s*), 1180 (*s*), 1160 (*m*), 1120 (*m*), 1080 (*m*), 1060 (*m*), 990 (*w*), 950 (*w*), 900 (*s*), 860 (*m*), 700 (*m*), 660 (*w*), 640 (*w*)

MS (EI): 334.2 (10, *M*⁺+1), 333.2 (47, *M*⁺), 317.2 (21), **316.2 (100)**, 157.1 (21), 156.1 (18), 146.1 (12), 104.0 (20)

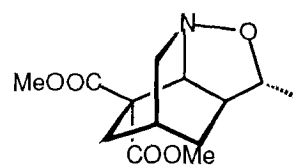
Röntgenkristallstruktur: Monokline Raumgruppe $P2(1)/n$

$$D_c = 1.336 \text{ Mg/m}^3, Z = 4, a = 10.493(2) \text{ \AA}, b = 8.455(5) \text{ \AA}, c = 18.410(10) \text{ \AA}, \beta = 103.57(3)^\circ, V = 1587.7 \text{ \AA}^3$$

Einkristalle wurden durch Diffusion von Hexan in eine Lösung von **206** in CH_2Cl_2 erhalten. Von einem $0.30 \times 0.20 \times 0.15$ mm grossen Kristall wurden bei $293(\pm 2)$ K auf einem *Enraf Nonius CAD-4* Diffraktometer, (CuK α -Strahlung, $\lambda = 1.54 \text{ \AA}$) 2908 Reflexe gemessen. Die Struktur wurde von Dr. B. Schweizer durch direkte Methoden (SIR97) gelöst. Nicht-H-Atome wurden anisotropisch mit SHELXL-97 verfeinert. H-Atome wurden an idealen Positionen berechnet und mit fixen isotropischen Ersetzungsparameter in die Rechnungen einbezogen. $R_1 = 0.0473$, $wR_2 = 0.1530$, $I > 3\sigma(I)$. Weitere Details siehe Anhang.

(\pm)-(1*R**,5*R**,6*S**,7*S**)-5-Methyl-4-oxa-3-azatricyclo[4.3.1.0^{3,7}]decan-8,8-dicarbonsäuredimethylester (**147**)

130 mg (0.5 mmol) Piperidinderivat **151** wurden in 10 ml MeOH vorgelegt. 15 mg (0.05 mmol) Na_2WO_4 vollständig gelöst in 0.5 ml Wasser wurden zugegeben. Bei 0°C wurden 170 mg (1.5 mmol, 30% in H_2O) H_2O_2 zugetropft. Nach 45 min rühren bei RT wurde das RG mit 1 ml 10% Natriumsulfit-Lösung gequenchet. Nach Zugabe von 10 ml Toluol wurde der Methanol am RV abgezogen. Das übriggebliebene Toluol-Wasser-Gemisch wurde mit 0.5N HCl gewaschen. Die Wasserphase wurde einmal mit Toluol und dreimal mit CH_2Cl_2 rückextrahiert. Die Wasserphase wurde mit KOH-Plätzchen basisch gestellt und allenfalls vorhandenes Edukt konnte mit CH_2Cl_2 wieder zurückgewonnen werden. Die gesammelten organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet und das Methylenchlorid wurde am RV wieder abgezogen. Die resultierende Toluollösung wurde mit einer Spatelspitze Radikalfänger versetzt und am Rückfluss gekocht. Nach einer Stunde konnte das RG eingeeengt werden. Reinigung mittels FC (Pentan-EE / 2:1) ergaben 37 mg (27%, 2 Stufen) eines dunkelgelben, zähen Öles.



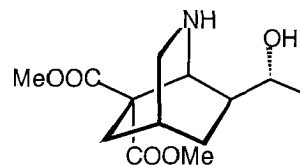
$\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{NO}_5$

269.28

- Rf: 0.20 Hexan - EE (2:1); *Dragendorff*, *Schlittler*
- ¹H-NMR (500): 4.07 (*q*, *J* = 6.3, 1H); 3.79 (*s*, 3H); 3.75 (*s*, 3H); 3.72 (*d*, *J* = 3.4, 1H); 3.32 (*ddd*, *J* = 14.5, 2.9, 1.3, 1H); 2.87 (*dt*, *J* = 14.5, 2.9, 1H); 2.61 (*dt*, *J* = 13.9, 3.1, 1H); 2.57 (*dd*, *J* = 9.5, 3.4, 1H); 1.85 (*dddd*, *J* = 13.5, 9.5, 2.9, 1.7, 1H); 1.78 (*s*, *br*, 1H); 1.62 (*dt*, *J* = 13.9, 2.6, 1H); 1.52 (*dt*, *br*, *J* = 13.5, 3.6, 1H); 1.23 (*d*, *J* = 6.3, 3H)
- ¹³C-NMR (125): 171.1 (*s*), 170.8 (*s*), 86.2 (*d*), 59.4 (*t*), 59.2 (*d*), 53.5 (*q*), 52.9 (*q*), 51.1 (*s*), 40.3 (*d*), 34.3 (*t*), 32.7 (*t*) 22.0 (*d*), 20.8 (*q*)
- IR (CHCl₃): 3000 (*m*), 2950 (*m*), 2870 (*w*), 1740 (*s*), 1440 (*m*), 1380 (*w*), 1270 (*m*), 1180 (*m*), 1120 (*m*), 1100 (*w*), 980 (*m*), 1050 (*w*), 970 (*m*), 870 (*w*)
- MS (EI): 269.0 (61, *M*⁺), 254.0 (11), 252.0 (34), 210.0 (26), 192.0 (11), 166.0 (10), 154.0 (15), 145.0 (13), 138.0 (18), **125.0 (100)**, 124.0 (38), 113.0 (16), 108.0 (16), 107.0 (34), 106.0 (13), 105.0 (12), 85.9 (11), 83.9 (18), 81.0 (16), 80.0 (17), 79.0 (11)

(±)-(1*S**, 4*R**, 7*S**, 1'*R*')-7-(1'-Hydroxyethyl)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-6,6-dicarbonsäuredimethylester (**209**)

Zu 217 mg (0.81 mmol) Isochinuclidin **147** in 5 ml Eisessig/MeOH (4:1) wurde bei RT 310 mg (4.74 mmol) Zinkstaub gestreut. Der Zinkstaub wurde vorher mit 2N HCl, dann mit Ethanol und



zuletzt mit Ether gut gewaschen und am HV getrocknet. Die Suspension wurde 1h bei 60°C gerührt, dann am RV eingengt und in CH₂Cl₂ aufgenommen. Diese Lösung wurde mit 15% KOH-Lösung gewaschen. Die basische, wässrige Phase wurde dreimal mit CH₂Cl₂ rückextrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und eingengt. Es resultierten 204 mg (93%) eines gelben Öles, welches ohne

Reinigung weiterverwendet wurde. Eine kleine Probe wurde für analytische Zwecke chromatographisch (EE-EtOH-DEA / 100:10:1) gereinigt.

$C_{13}H_{21}NO_5$ 271.30

Rf: 0.21 EE - MeOH (10:1); *Schlittler, Dragendorff's*

1H -NMR (400): 3.85 - 3.70 (*m*, 4H); 3.78 (*s*, 3H); 3.73 (*s*, 3H); 2.98 (*dt*, $J = 10.3, 2.8$, 1H); 2.86 (*dt*, $J = 10.3, 2.3$, 1H); 2.56 (*dt*, $J = 14.3, 2.6$, 1H); 2.08 (*ddd*, $J = 14.3, 3.4, 2.6$, 1H); 1.97 - 1.92 (*m*, 1H); 1.78 (*dddd*, $J = 13.5, 11.3, 3.5, 2.6$, 1H); 1.68 (*ddt*, $J = 13.5, 5.9, 2.6$, 1H); 1.46 (*dddd*, $J = 11.3, 5.9, 4.0, 1.7$, 1H); 1.23 (*d*, $J = 6.4, 3H$)

1H -NMR (300): 3.90 (*d*, $J = 1.6$, 1H); 3.81 (*qd*, $J = 6.2, 4.1$, 1H); 3.44 - 3.08 (*m*, 2H); 3.26 (*s*, 3H); 3.25 (*s*, 3H); 2.67 (*dt*, $J = 10.0, 2.8$, 1H); 2.60 (*dt*, $J = 14.3, 2.5$, 1H); 2.45 (*d*, *br*, $J = 10.0$, 1H); 1.96 (*dm*, *br*, $J = 14.3$, 1H); 1.59 (*m*, 1H); 1.56 (*q*, *br*, $J = 2.2$, 1H); 1.53 - 1.46 (*m*, 1H); 1.42 (*dd*, $J = 5.9, 2.8$, 1H); 1.24 (*d*, $J = 6.2$, 3H)

^{13}C -NMR (100): 172.4 (*s*), 170.7 (*s*), 70.7 (*d*), 56.4 (*s*), 53.0 (*q*), 53.0 (*q*), 48.4 (*d*), 45.7 (*t*), 38.3 (*d*), 31.6 (*t*), 28.0 (*t*), 25.3 (*d*), 22.1 (*q*)

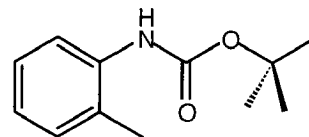
IR ($CHCl_3$): 3580 (*w*), 3380 (*w*), 3040 (*m*), 3000 (*m*), 2950 (*m*), 2870 (*m*), 1760 (*s*), 1460 (*m*), 1440 (*m*), 1250 (*s*), 1150 (*w*), 1120 (*w*), 1080 (*m*), 1040 (*w*), 1030 (*w*), 1020 (*w*), 910 (*m*)

MS (CI): 271.2 (41, $M^+ + 1$), 271.2 (21, M^+), **256.2 (100)**, 254.2 (60), 253.2 (25), 228.2 (30), 227.2 (20), 196.2 (16), 168.2 (17), 138.1 (16), 122.2 (33), 121.2 (32), 112.1 (24), 109.2 (34), 108.1 (89), 107.1 (26), 96.2 (21), 94.1 (58), 83.1 (40), 82.1 (55), 80.1 (36), 68.1 (14), 55.1 (32), 43.1 (15), 41.1 (15)

10.2 Aufbau des Aromatischen Bausteines

N-Boc-*ortho*-Toluidin (**212**) [147]

2.68 g (25 mmol) *o*-Toluidin und 6.00 g (27.5 mmol) Bocanhydrid wurden in 25 ml THF gelöst und während 3 h unter Rückfluss



gekocht. Das ausgekühlte RG wurde eingengt, in EE gelöst und mit 10% Citronensäurelösung, dann mit gesättigter NaHCO₃ gewaschen. Nach Trocknung über MgSO₄ und am HV erhielt man 5.2 g (quant) Boc-*o*-Toluidin als rosa Feststoff. Nach Umkristallisation aus Hexan erhielt man 4.82 g (93%) weisse Kristallnadeln.

C₁₂H₁₇NO₂ 217.34

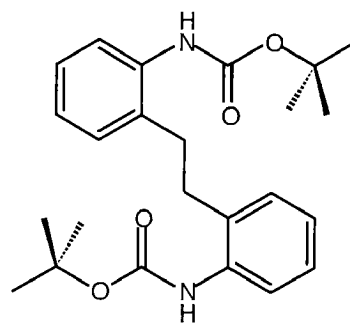
R_f: 0.27 Hexan - EE (5:1); UV

Smp: 81°C

¹H-NMR (200): 7.81 (*d*, *J* = 8.3, 1H); 7.28 - 7.14 (*m*, 2H); 7.00 (*t*, *J* = 7.5, 1H); 6.28 (*s,br*, 1H); 2.26 (*s*, 3H); 1.53 (*s*, 3H)

N,N'-Diboc-2-(2'-aminophenethyl)-anilin (**216**)

Zu einer Lösung aus 217 mg (1.05 mmol) *N*-Boc-*ortho*-Toluidin (**212**) in 5 ml THF wurde bei -78°C 1.77 ml (2.31 mmol, 1.3 M in Cyclohexan) *sec*-Butyllithium-Lösung getropft. Nach 15 min rühren bei -20°C wurde das gelbe RG bei -40°C mit 197 mg (1.05 mmol) Ethylenbromid versetzt. Das RG entfärbte sich sofort. Nach 10 min



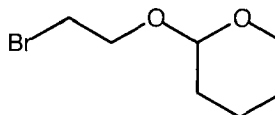
konnte nach AAV1 aufgearbeitet werden. Es konnte ein weisser Feststoff in quantitativer Ausbeute isoliert werden.

C₂₄H₃₂N₂O₄ 412.50

Rf:	0.31 Hexan - EE (5:1); UV, KMnO ₄
Smp:	174°C
¹ H-NMR (300):	7.68 (<i>d</i> , <i>J</i> = 7.5, 2H); 7.29 - 7.10 (<i>m</i> , 6H); 6.11 (<i>s</i> , 2H); 2.90 (<i>s</i> , 4H); 1.50 (<i>s</i> , 18H)
¹³ C-NMR (75):	154.1(<i>s</i>), 136.1 (<i>s</i>), 132.3 (<i>s</i>), 129.8 (<i>d</i>), 127.5 (<i>d</i>), 125.0 (<i>d</i>), 123.6 (<i>d</i>), 80.5 (<i>s</i>), 31.9 (<i>t</i>), 28.4(<i>q</i> , 3C)
MS (EI):	412.2 (0.4, <i>M</i> ⁺), 264.1 (15), 132.0 (100) , 106.1 (49), 77.0 (13), 59.1 (34), 57.1 (22), 41.1 (11)

2-(2-Bromethoxy)-tetrahydropyran (**217**) [146]

Zu einer Lösung aus 25.0 g (0.2 mol) 2-Bromethanol und 3.0 g (16 mmol) *p*-Toluolsulfonsäure in 350 ml CH₂Cl₂ wurde bei 0°C 25.2 g (0.3 mol) 3,4-Dihydro-2H-Pyran getropft. Das RG verfärbte sich nach 1 min gelb, dann schwarz. Nach 2 h rühren bei RT wurde nach AAV6 aufgearbeitet. Die schwarze Flüssigkeit wurde destilliert (HV, 0.5 mm) oder bei kleineren Ansätzen chromatographiert (Hexan-EE / 5:1). Man erhielt 36.3 g (87%) einer farblosen Flüssigkeit.



C₇H₁₃BrO₂ 209.08

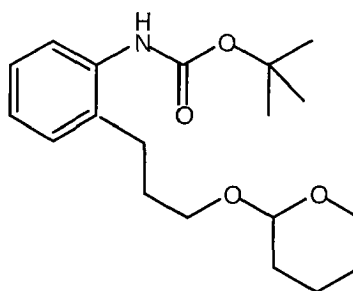
Rf: 0.33 Hexan - EE (5:1)

Sdp: 65-70°C (0.5 mm)

¹H-NMR (200): 4.69 (*m*, 1H); 4.09 - 3.96 (*m*, 1H); 3.94 - 3.87 (*m*, 1H); 3.85 - 3.72 (*m*, 1H); 3.59 - 3.49 (*m*, 3H); 1.88 - 1.52 (*m*, 6H)

N-Boc-2-[3-(tetrahydro-2*H*-2-pyran-2-yloxy)-propyl]-anilin (**218**)

Bei -78°C wurde zu einer Lösung aus 6.84 g (33 mmol) *N*-Boc-*ortho*-Toluidin (**212**) in 150 ml THF 55.85 ml (73 mmol, 1.3 M in Cyclohexan) *s*-BuLi-Lösung getropft. Dabei stieg die Temperatur nie über -65°C. Das RG blieb während der Zugabe des ersten



Equivalents *s*-BuLi farblos, bei der Zugabe des zweiten Equivalents wurde es tiefgelb. Nach 5 min wurde das RG auf -20°C erwärmt und so 20 min gerührt. Wieder bei -40°C wurden 6.90 g (33 mmol) 2-(2-Bromethoxy)-tetrahydropyran (**218**) in 50 ml THF zugegeben. Nach 2 h bei -40°C bis -10°C konnte nach AAV1 aufgearbeitet werden. Nach chromatographischer Reinigung (Pentan-EE / 9:1) erhielt man 10.85 g (98%) eines gelben Öles.

$C_{19}H_{29}NO_4$ 335.42

R_f: 0.33 Hexan - EE (5:1); UV, KMnO₄

¹H-NMR (200): 7.75 (*d*, *J* = 8.3, 1H); 7.27 - 7.12 (*m*, 2H); 7.09 (*s*, *br*, 1H); 7.02 (*td*, *J* = 7.5, 1.3, 1H); 4.63 - 4.61 (*m*, 1H); 3.92 - 3.84 (*m*, 1H); 3.75 - 3.65 (*m*, 1H); 3.57 - 3.48 (*m*, 1H); 3.43 - 3.32 (*m*, 1H); 2.77 - 2.68 (*m*, 1H); 1.96 - 1.86 (*m*, 2H); 1.79 - 1.71 (*m*, 3H); 1.52 (*s*, 9H)

¹³C-NMR (50): 153.3 (*s*), 136.0 (*s*), 131.2 (*s*), 129.2 (*d*), 126.3 (*d*), 123.6 (*d*), 122.3 (*d*), 98.3 (*d*), 79.6 (*s*), 64.6 (*t*), 62.2 (*t*), 30.2 (*t*), 29.7 (*t*), 28.0 (*q*, 3C), 26.4 (*t*), 24.9 (*t*), 19.4 (*t*)

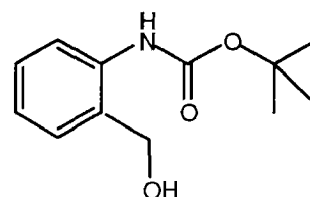
IR (CHCl₃): 3440 (*m*), 3340 (*m*), 3000 (*m*), 2940 (*s*), 2870 (*s*), 1725 (*s*), 1590 (*m*), 1520 (*s*), 1480 (*m*), 1450 (*s*), 1390 (*m*), 1370 (*s*), 1360 (*w*), 1320 (*w*), 1300 (*m*), 1240 (*m*), 1160 (*s*), 1140 (*m*), 1120 (*m*), 1080 (*m*), 1050 (*w*), 1020 (*s*), 980 (*m*), 960 (*w*), 900 (*m*), 860 (*w*), 840 (*w*), 810 (*w*)

MS (EI): 335.2 (7, M^+), 251.1 (17), 195.1 (39), 177.1 (11), 160.1 (17), 159.1 (31), 152.1 (10), 151.1 (78), 134.1 (14), 133.1 (26), 132.0 (72), 131.1 (20), 130.0 (15), 118.0 (17), 117.0 (15), 107.0 (17), 106.1 (23), **85.1 (100)**, 59.0 (13), 57.1 (54), 41.0 (26), 29.1 (10)

Nebenprodukt: *N*-Boc-2-Hydroxymethylanilin (**219**)

Die spektralen Daten stimmen mit denen von *Cervantes et al.* [216] überein.

$C_{12}H_{17}NO_3$ 223.26



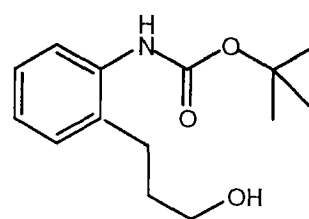
R_f: 0.10 Hexan - EE (5:1)

1H -NMR (200): 7.90 (*d*, $J = 8.3$, 1H); 7.65 (*s, br*, 1H); 7.31 (*tm*, $J = 7.9$, 1H); 7.16 (*dd*, $J = 7.5, 1.7$, 1H); 7.01 (*td*, $J = 7.5, 1.3$, 1H); 4.67 (*d*, $J = 5.8$, 2H); 2.25 (*t, br*, $J = 5.8$, 1H); 1.52 (*s*, 9H)

^{13}C -NMR (50): 153.1 (*s*), 137.6 (*s*), 136.5 (*s*), 128.8 (*d*), 128.6 (*d*), 122.8 (*d*), 120.7 (*d*), 80.0 (*s*), 63.8 (*t*), 27.9 (*q*, 3C)

N-Boc-2-(3-Hydroxypropyl)anilin (**220**)

324 mg (0.97 mmol) **218** und 125 mg (0.5 mmol) Pyridinium-(toluol-4-sulfonat) wurden in 20 ml Methanol gelöst und 90 min unter Rückfluss gekocht. Das abgekühlte RG wurde eingengt und chromatographiert. Es konnten 207 mg (85%) weisse Kristalle isoliert werden.



$C_{14}H_{21}NO_3$ 251.31

R_f: 0.30 Hexan - EE (2:1); UV, $KMnO_4$

Smp: 57 - 59°C

$^1\text{H-NMR}$ (300): 7.13 (*d*, $J = 8.1$, 1H); 7.24 (*s, br*, 1H); 7.22 - 7.13 (*m*, 2H); 7.02 (*td*, $J = 7.5, 1.3$, 1H); 3.60 (*t*, $J = 5.9$, 2H); 2.71 (*t*, $J = 6.9$, 2H); 2.07 (*s, br*, 1H); 1.85 (*tt*, $J = 6.9, 5.9$, 2H); 1.51 (*s*, 9H)

D_2O -Austausch:

$^1\text{H-NMR}$ (200): 7.13 (*d*, $J = 8.1$, 1H); 7.22 - 7.13 (*m*, 2H); 7.02 (*td*, $J = 7.5, 1.3$, 1H); 3.60 (*t*, $J = 5.9$, 2H); 2.71 (*t*, $J = 6.9$, 2H); 7.85 (*tt*, $J = 6.9, 5.9$, 2H); 1.51 (*s*, 9H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (75): 153.9 (*s*), 136.4 (*s*), 131.8 (*s*), 129.6 (*d*), 126.8 (*d*), 124.1 (*d*), 122.5 (*d*), 80.2 (*s*), 60.8 (*t*), 32.4 (*t*), 28.4 (*q*, 3C), 26.6 (*t*)

IR (CHCl_3): 3620 (*m*), 3440 (*m*), 3330 (*m*), 2980 (*m*), 2935 (*m*), 2880 (*w*), 1725 (*s*), 1590 (*m*), 1520 (*m*), 1480 (*w*), 1450 (*m*), 1390 (*w*), 1370 (*m*), 1300 (*m*), 1240 (*m*), 1160 (*s*), 1050 (*m*), 1020 (*m*), 930 (*w*), 905 (*m*)

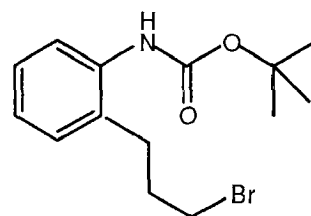
MS (EI): 251.2 (14, M^+), 195.1 (34), 177.1 (38), 159.1 (13), 151.1 (59), 146.1 (13), 133.1 (42), 132.1 (87), 130.1 (37), 120.1 (11), 118.1 (41), 117.1 (23), 107.1 (36), 106.1 (69), 104.1 (14), 91.1 (16), 78.1 (12), 77.1 (23), 59.1 (52), **57.1 (100)**, 41.1 (22), 39.1 (12)

N-Boc-2-(3-Brompropyl)anilin (**156**)

3.51 g (12 mmol) *N*-Boc-2-(3-Hydroxypropyl)anilin (**220**), 5.97 g (18 mmol) Tetrabromkohlenstoff und 4.72 g (18 mmol) Triphenylphosphin wurden in 150 ml CH_2Cl_2 vereinigt.

Nach 2 h bei RT wurde das RG etwas eingengt und mit 200 ml Ether versetzt. Das ausgefallene Triphenylphosphinoxid wurde abfiltriert, der Rest musste durch FC

(Pentan-EE / 10:1) abgetrennt werden. Es konnten 3.05 g (81%) eines gelben, zähen Öles isoliert werden, welches im Tiefkühler langsam auskristallisierte.



$C_{14}H_{20}BrNO_2$ 314.21

Rf: 0.38 Hexan - EE (9:1); UV, $KMnO_4$

Smp: 35 - 38°C

1H -NMR (200): 7.77 (*d*, $J = 7.9$, 1H); 7.29 - 7.17 (*m*, 2H); 7.11 (*td*, $J = 7.1, 1.3$, 1H); 6.41 (*s, br*, 1H); 3.46 (*t*, $J = 6.2$, 2H); 2.78 (*t*, $J = 7.9$, 2H); 2.17 (*tt*, $J = 7.9, 6.2$, 2H); 1.54 (*s*, 9H)

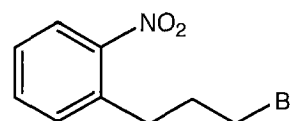
^{13}C -NMR (50): 151.2 (*s*), 133.5 (*s*), 127.3 (*d*), 126.0 (*s*), 124.9 (*d*), 122.0 (*d*), 120.4 (*d*), 78.0 (*s*), 30.9 (*t*), 30.1 (*t*), 26.8 (*q*, 3C), 25.9 (*t*)

IR ($CHCl_3$): 3440 (*m*), 3980 (*m*), 2930 (*m*), 1730 (*s*), 1600 (*m*), 1520 (*s*), 1480 (*m*), 1450 (*s*), 1390 (*m*), 1370 (*m*), 1500 (*m*), 1240 (*m*), 1155 (*s*), 1050 (*m*), 1030 (*w*), 900 (*w*), 860 (*w*), 830 (*w*)

MS (EI): 315.1 (8, M^+), 313.1 (8, M^+), 259.0 (76), 257.0 (78), 241.0 (18), 239.0 (18), 215.0 (28), 213.0 (30), 134.1 (39), 133.0 (25), **132.1 (100)**, 118.0 (14), 106.1 (59), 59.1 (12), 57.1 (54)

2-(3'-Brompropyl)-nitrobenzol (**157**) [150, 151]

In einem Eisbad wurden bei 0°C langsam 28.35 g (0.45 mol) 65%ige Salpetersäure mit 45.60g (0.45 mol) conc. Schwefelsäure vereint. Zu dieser Nitriersäure wurde langsam 29.85 g (0.15 mol) 3-



Phenylpropylbromid (**221**) getropft. Nach 20 min bei 0°C wurde das RG auf RT erwärmt und weitere 90 min gerührt. Die braune Lösung wurde auf Eiswasser gegossen und fünfmal mit Ether extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit 10% KOH-Lösung gewaschen, die basische Phase wurde noch dreimal mit Ether rückextrahiert. Die gesamten organischen Phasen wurden über $MgSO_4$ getrocknet und

eingeeengt. Es fallen 28 g eines *o*-/*p*-1-(3-Brompropyl)-nitrobenzol-Gemisches an. Das *ortho*-Isomer konnte durch sehr langsame und vorsichtige Kugelrohrdestillation in reiner Form isoliert werden.

$C_9H_{10}BrNO_2$ 244.08

Rf: 0.25 Hexan - EE (5:1); UV, $KMnO_4$

Sdp: 85°C (0.2 Torr)

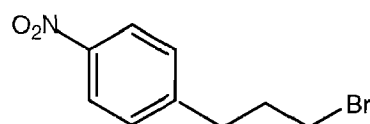
1H -NMR (200): 7.96 (*dd*, $J = 8.3, 1.7$, 1H); 7.59 - 7.52 (*m*, 1H); 7.40 (*dm*, $J = 7.9$, 2H); 3.46 (*t*, $J = 6.2$, 2H); 3.06 (*t*, $J = 7.5$, 2H); 2.23 (*tt*, $J = 7.5, 6.2$, 2H)

^{13}C -NMR (50): 150.5 (*s*), 135.3 (*s*), 132.7 (*d*), 131.8 (*d*), 127.1 (*d*), 124.5 (*d*), 32.9 (*t*), 32.5 (*t*), 31.1 (*t*)

IR ($CHCl_3$): 3070 (*w*), 3000 (*m*), 2960 (*m*), 2760 (*w*), 1710 (*w*), 1610 (*s*), 1580 (*m*), 1530 (*s*), 1480 (*w*), 1450 (*m*), 1440 (*m*), 1345 (*s*), 1270 (*m*), 1260 (*m*), 1240 (*m*), 1160 (*w*), 1150 (*w*), 1080 (*w*), 960 (*w*), 860 (*m*), 830 (*m*), 700 (*m*), 660 (*w*), 645 (*w*)

MS (EI): 245.0 (21, M^+), 243.0 (21, M^+), 229.0 (10), 228.0 (90), 227.0 (11), **226.0 (100)**, 171.0 (13), 169.0 (13), 163.1 (12), 147.1 (19), 146.1 (71), 136.0 (28), 130.1 (13), 120.0 (26), 118.1 (20), 117.1 (22), 115.1 (36), 107.0 (12), 92.1 (33), 91.1 (48), 90.0 (820), 89.0 (25), 78.0 (36), 77.0 (25), 65.0 (23), 51.0 (12)

NP: 4-(3'-Brompropyl)-nitrobenzol (**222**)



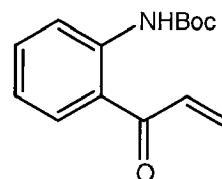
Sdp: 95°C (0.2 Torr)

Rf: 0.17 Hexan - EE (5:1); UV, $KMnO_4$

1H -NMR (200): 8.16 (*d*, $J = 8.7$, 2H); 7.37 (*d*, $J = 8.7$, 2H); 3.40 (*t*, $J = 6.2$, 2H); 2.91 (*t*, $J = 7.5$, 2H); 2.22 (*tt*, $J = 7.5, 6.2$, 2H)

N-Boc-Anthranilsäure (**223**)

10.7 g (79 mmol) Anthranilsäure (**18**) und 25.5 g (117 mmol) Boc-Anhydrid wurden zusammen mit 3.4 g (86 mmol) NaOH in 150 ml H₂O/*t*-Butanol (1:1) gelöst und



3 Tage bei RT gerührt. Das wässrige RG wurde zweimal mit Pentan extrahiert und die Pentanphasen wurden mit gesättigter Natriumcarbonatlösung gewaschen. Die vereinigten wässrigen Phasen wurden mit 20% H₂SO₄ sauer gestellt und mit Ether extrahiert. Die vereinigten Etherphasen wurden eingengt und getrocknet. Der erhaltene gelbliche Feststoff konnte aus Hexan-Ether (2:1) umkristallisiert werden. Man erhielt 15.0 g (85%) weisse kristalline Nadeln. Die spektralen Daten stimmen mit den Literaturdaten [217] überein.

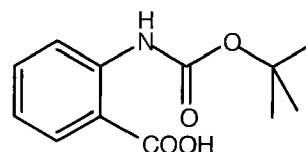
C₁₂H₁₅NO₄ 237.24

Smp: 153-155°C (Lit [217]: 155-156°C)

¹H-NMR (200): 10.06 (*s, br*, 1H); 8.50 (*dd*, *J* = 8.7, 0.8, 1H); 8.12 (*dd*, *J* = 7.9, 1.7, 1H); 7.64 - 7.55 (*m*, 1H); 7.10 - 7.03 (*m*, 1H); 1.54 (*s*, 9H)

N-Boc-1-(2-Aminophenyl)-prop-2-en-1-on (**159**)

Zu 2.37 g (10 mmol) *N*-Boc-Anthranilsäure (**223**) in 25 ml THF wurde bei -78°C 13.75 ml (22 mmol, 1.6 M in THF) BuLi getropft. Nach



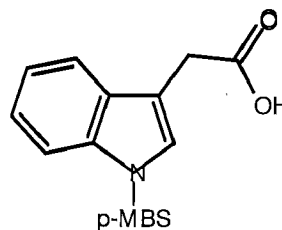
15 min wurde das Reaktionsgemisch auf -40°C erwärmt. Nach weiteren 15 min Rühren bei dieser Temperatur wurden 30 ml (30 mmol, 1 M in THF) Vinylmagnesiumlösung zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht aufgetaut, mit 0.5 M Salzsäure gequenchet und mit EE extrahiert. Chromatographie an 200 g Kieselgel ergab 0.74 g (35%) Produkt in Form eines gelben Öles. Neben dem Produkt konnte eine grössere Menge entschützter Anthranilsäure (**18**) isoliert werden.

C₁₄H₁₇NO₃ 247.29

- R_f: 0.50 Hexan - EE (5:1); UV, KMnO₄
- ¹H-NMR (300): 10.70 (*s, br*, 1H); 8.44 (*d, J* = 8.4, 1H); 7.82 (*dd, J* = 8.1, 1.6, 1H); 7.55 - 7.49 (*m*, 1H); 7.19 (*dd, J* = 17.1, 10.6, 1H); 7.06 - 7.00 (*m*, 1H); 6.41 (*d, J* = 17.1, 1H); 5.91 (*d, J* = 10.6, 1H); 1.52 (*s*, 9H)
- ¹³C-NMR (75): 194.0 (*s*), 153.3 (*s*), 142.4 (*s*), 135.1 (*d*), 133.6 (*d*), 121.3 (*d*), 130.4 (*d*), 128.5 (*d*), 121.2 (*d*), 119.7 (*d*), 113.4 (*s*), 28.3 (*q*, 3C)
- IR (CHCl₃): 3300 (*w, br*), 2980 (*m*), 1725 (*s*), 1650 (*m*), 1600 (*m*), 1580 (*s*), 1515 (*s*), 1450 (*s*), 1400 (*m*), 1390 (*m*), 1370 (*s*), 1310 (*m*), 1150 (*s*), 1050 (*m*), 1030 (*w*), 990 (*m*), 900 (*w*), 830 (*w*)
- MS (EI): 247.1 (14, *M*⁺), 191.0 (23), 174.0 (47), 148.1 (20), 147.0 (37), **146.0 (100)**, 120.0 (10), 57.1 (46)

N-(*p*-Methoxybenzolsulfonyl)-3-Indolylessigsäure (**225**)

3.5 g (20 mmol) 3-Indolylessigsäure (**224**) in 100 ml THF wurden bei -70°C mit 42 mmol einer 1.6 M BuLi-Lösung in Hexan während 15 min versetzt. Nach 1h Rühren bei dieser Temperatur wurde eine Lösung



von 4.2 g (20 mmol) *p*-Methoxybenzolsulfonylchlorid in 20 ml THF zugegeben. Die resultierende gelbe Suspension wurde über Nacht auf RT erwärmt. Das Lösungsmittel wurde abgezogen und der Rückstand zwischen CH₂Cl₂ und 1N wässriger HCl verteilt. Die organischen Auszüge wurden über MgSO₄ getrocknet und eingeeengt. Das Produkt wurde ungereinigt weiter umgesetzt.

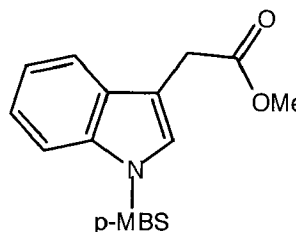
C₁₇H₁₅NO₃S 345.35

R_f: 0.30 Hexan - EE - AcOH (10:20:1); UV, Vanillin

$^1\text{H-NMR}$ (200): 7.91 (*d*, $J = 7.5$, 1H); 7.83 (*dm*, $J = 9.1$, 2H); 7.60 (*m*, 1H); 7.51 (*dm*, $J = 8.1$, 1H); 7.35 - 7.20 (*m*, 2H); 6.88 (*dm*, $J = 9.1$, 2H); 6.80 - 5.80 (*br*, 1H); 3.79 (*s*, 3H); 3.73 (*s*, *br*, 2H)

N-(*p*-Methoxybenzolsulfonyl)-3-Indolylessigsäuremethylester (**226**)

20 mmol ungereinigte *N*-(*p*-MBS)-3-Indolylessigsäure (**225**) wurden in 100 ml Methanol gelöst und mit 7.5 ml (60 mmol) Trimethylsilylchlorid versetzt. Das rote RG wurde während 3 h unter Rückfluss gekocht und dann eingeengt. Reinigung erfolgte durch



Kristallisation aus Ether oder mittels FC (Pentan-EE / 1:1). Es konnten 2.95 g (42%, 2 Stufen) in Form von farblosen Kristallen isoliert werden. Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur [155] überein.

$\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{NO}_5\text{S}$ 359.39

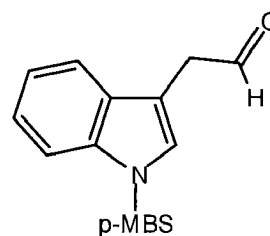
R_f : 0.45 Hexan - EE (1:1); UV, Vanillin

Smp: 94°C (Lit[155]: 93°C)

$^1\text{H-NMR}$ (200): 7.99 (*d*, $J = 8.3$, 1H); 7.81 (*dm*, $J = 8.7$, 2H); 7.59 (*s*, *br*, 1H); 7.49 (*dd*, $J = 6.6, 0.8$, 1H); 7.48 - 7.24 (*m*, 2H); 6.84 (*dm*, $J = 8.7$, 2H); 3.73 (*s*, 3H); 3.70 (*s*, *br*, 5H)

N-(*p*-Methoxybenzolsulfonyl)-3-indolylacetaldehyd (**227**)

1.80 g (5 mmol) *N*-(*p*-MBS)-3-Indolylessigsäuremethylester (**226**) wurden in 120 ml CH₂Cl₂ gelöst und bei -78°C langsam mit 5 ml DIBAH-Lösung (1 M, in Hexan) versetzt. Die Temperatur stieg dabei nie über -70°C. Nach beendiger Zugabe wurde noch 30 min gerührt. Das RG wurde mit eiskalter



1M aq. Weinsäurelösung gequenchet. Die wässrige Phase wurde noch dreimal mit CH₂Cl₂ gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen wurde über MgSO₄ getrocknet und eingengt. Das gelbliche Öl kristallisierte im Kühlschrank aus CH₂Cl₂/Ether aus. Das Rohprodukt wurde ohne weitere Reinigung weiterverwendet. Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur [155] überein.

C₁₇H₁₅NO₄S 329.38

R_f: 0.45 Hexan - EE (2:1); UV, Vanillin

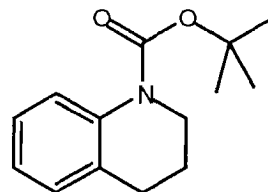
Smp: 99°C (Lit[155]: 101°C)

¹H-NMR (200): 9.75 (*t*, *J* = 0.5, 1H); 8.01 (*d*, *J* = 8.3, 1H); 7.82 (*dm*, *J* = 8.7, 2H); 7.58 (*s, br*, 1H); 7.42 (*dd*, *J* = 7.6, 0.8, 1H); 7.45 - 7.18 (*m*, 2H); 3.78 (*s*, 3H); 3.73 (*d*, *J* = 0.5, 2H)

10.3 Ringschluss zum (19*R*)-Epiheyneanin (68)

N-Boc-1,2,3,4-tetrahydrochinolin (230)

395 mg (0.15 mmol) Isochinuclidin **209** und 137 mg (0.44 mmol) *N*-Boc-2-(3-Brompropyl)anilin (**156**) wurden zusammen mit 46 mg (0.44 mmol) Na₂CO₃ in 3 ml DMF gelöst und 12 h bei RT gerührt. Nach der Aufarbeitung nach AAV6 wurde



N-Boc-1,2,3,4-tetrahydrochinolin (**230**) in quantitativer Ausbeute isoliert. Die spektralen Daten stimmen mit den Literaturdaten [218] überein.

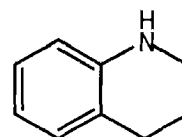
C₁₄H₁₉NO₂ 233.30

R_f: 0.54 Hexan - EE (5:1); UV, KMnO₄

¹H-NMR (200): 7.67 (*d*, *J* = 8.3, 2H); 7.16 - 7.00 (*m*, 3H); 3.73 (*t*, *J* = 6.2, 2H); 2.79 (*t*, *J* = 6.6, 2H); 1.95 (*q*, *J* = 6.2, 2H); 1.55 (*s*, 9H)

1,2,3,4-Tetrahydrochinolin (231)

N-Boc-1,2,3,4-tetrahydrochinolin (**230**) wurde in CH₂Cl₂ gelöst und mit einigen Tropfen TFA versetzt. Nach 1h Rühren bei RT konnte nach AAV6 aufgearbeitet werden. Das entschützte Tetrahydrochinolin (**231**) konnte quantitativ isoliert werden.



Die spektralen Daten stimmen mit den Literaturdaten [156] überein.

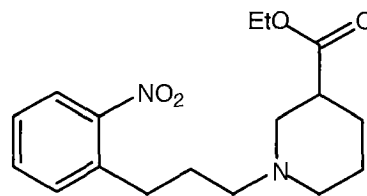
C₉H₁₁N 133.18

R_f: 0.33 Hexan - EE (5:1); UV, Ninhydrin

¹H-NMR (200): 7.02 - 6.94 (*m*, 2H); 6.66 - 6.59 (*m*, 1H); 6.49 (*d*, *J* = 8.3, 1H); 3.49 (*s, br*, 1H); 3.32 (*t*, *J* = 5.4, 2H); 2.78 (*t*, *J* = 6.6, 2H); 1.96 (*tt*, *J* = 6.6, 5.4, 2H)

N-[3-(*o*-Nitrophenyl)-propyl]-3-piperidincarbonsäureethylester (**233**)

100 mg (0.63 mmol) Piperidin-3-carbonsäureethylester (**185**) und 300 mg (1.2 mmol) (3'-Brompropyl)-nitrobenzol (**157/222**) als *ortho/para*-Gemisch wurden zusammen mit 166 mg (1.2 mmol)



Kaliumcarbonat und einer Spatelspitze Kaliumiodid in 5 ml DMF gelöst und über Nacht bei 50°C gerührt. Aufarbeitung erfolgte nach AAV5. Nach FC (Hexan-EE / 5:1 → 1:1) erhielt man 98 mg (49%) des *ortho*-Produktes und 96 mg (48%) des *para*-Produktes, jeweils als gelbes Öl.

$C_{17}H_{24}N_2O_4$ 320.37

Rf: 0.27 Hexan - EE (1:1); UV, $KMnO_4$

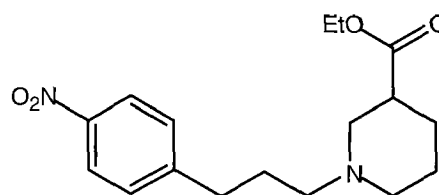
1H -NMR (300): 7.88 (*dd*, $J = 7.8, 0.9$, 1H); 7.50 (*td*, $J = 7.8, 1.2$, 1H); 7.37 - 7.29 (*m*, 2H); 4.11 (*q*, $J = 7.2$, 2H); 2.95 - 2.86 (*m*, 3H); 2.72 (*dm, br*, $J = 10.9$, 1H); 2.53 (*tt*, $J = 10.3, 3.7$, 1H); 2.38 (*t*, $J = 7.5$, 2H); 2.15 (*t, br*, $J = 10.6$, 1H); 2.01 - 1.91 (*m*, 2H); 1.85 (*tm*, $J = 7.8$, 2H); 1.71 (*dt*, $J = 12.8, 3.7$, 1H); 1.62 - 1.41 (*m*, 2H); 1.24 (*t*, $J = 7.2$, 3H)

^{13}C -NMR (75): 174.6 (*s*), 150.5 (*s*), 137.5 (*s*), 133.0 (*d*), 132.3 (*d*), 127.2 (*d*), 124.9 (*d*), 60.4 (*t*), 58.1 (*t*), 55.5 (*t*), 53.8 (*t*), 42.0. (*d*), 30.7 (*t*), 27.8 (*t*), 27.1 (*t*), 24.6 (*t*), 14.2 (*q*)

IR ($CHCl_3$): 2940 (*s*), 2870 (*m*), 2000 (*m*), 2780 (*m*), 1730 (*s*), 1610 (*m*), 1570 (*m*), 1530 (*s*), 1470 (*m*), 1450 (*m*), 1440 (*m*), 1350 (*s*), 1180 (*m*), 1150 (*m*), 1100 (*w*), 1030 (*w*), 860 (*w*), 700 (*w*), 660 (*w*)

MS (EI): 320.2 (2, M^+), 303.2 (5), 275.1 (9), 247.1 (3), **170.1 (100)**, 156.1 (2), 142.1 (4)

NP: *N*-[3-(*p*-Nitrophenyl)-propyl]-3-piperidincarbonsäure-ethylester

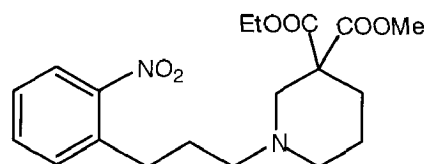


Rf: 0.18 Hexan - EE (1:1); UV, KMnO₄

¹H-NMR (300): 8.13 (*d*, *J* = 8.7, 2H); 7.33 (*d*, *J* = 8.7, 2H); 4.13 (*qd*, *J* = 7.2, 0.9, 2H); 2.91 (*dm*, *br*, *J* = 7.8, 1H); 2.74 (*t*, *J* = 7.5, 2H); 2.74 - 2.68 (*m*, 1H); 2.54 (*tt*, *J* = 10.0, 3.7, 1H); 2.34 (*t*, *J* = 7.5, 2H); 2.17 (*t*, *J* = 10.4, 1H); 2.02 - 1.88 (*m*, 2H); 1.83 (*tm*, *J* = 7.5, 2H); 1.73 (*dt*, *J* = 13.1, 4.0, 1H); 1.60 - 1.43 (*m*, 2H); 1.24 (*t*, *J* = 7.2, 3H)

N-[3'-(*o*-Nitrophenyl)propyl]-3-carbomethoxypiperidin-3-carbonsäure-ethylester (**234**)

Die Reaktion erfolgte analog zur Synthese von (**233**).



C₁₉H₂₆N₂O₆ 378.41

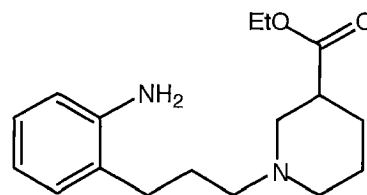
Rf: 0.55 Hexan - EE (2:1); UV, KMnO₄

¹H-NMR (300): 7.86 (*dd*, *J* = 8.1, 0.9, 1H); 7.50 (*td*, *J* = 7.8, 1.2, 1H); 7.37 - 7.26 (*m*, 2H); 4.15 (*q*, *J* = 7.2, 2H); 3.71 (*s*, 3H); 2.89 - 2.84 (*m*, 4H); 2.37 - 2.33 (*m*, 4H); 1.96 - 1.94 (*m*, *br*, 1H); 1.80 (*tm*, *J* = 7.2, 2H); 1.74 (*tm*, *J* = 5.6, 2H); 1.25 (*t*, *J* = 7.2, 3H)

¹³C-NMR (75): 171.1 (*s*), 170.5 (*s*), 148.2 (*s*), 137.4 (*s*), 132.6 (*d*), 132.2 (*d*), 126.8 (*d*), 124.6 (*d*), 61.5 (*t*), 57.4 (*t*), 57.3 (*t*), 54.9 (*s*), 53.9 (*t*), 52.4 (*q*), 30.3 (*t*), 29.8 (*t*), 27.6 (*t*), 22.6 (*t*), 14.2 (*q*)

N-[3-(*o*-Aminophenyl)propyl]-piperidin-3-carbonsäureethylester (**236**)

Die in Methanol gelösten 108 mg (0.34 mmol) *N*-[3-(*o*-Nitrophenyl)-propyl]-3-piperidincarbonsäureethylester (**233**) wurden mit einem Spatel Pd-C (10% Pd) versetzt und unter heftigem Rühren über Nacht mit



ca 4 l H₂ aus einem Ballon begast. Der Katalysator wurde über Cellite abfiltriert und mit Methanol gewaschen. Das Filtrat wurde eingengt und durch FC (Cyclohexan-THF-TEA / 100:40:5) gereinigt. Es resultierten 86 mg (88%) eines leicht braunen Öles.

C₁₇H₂₆N₂O₂ 290.39

Rf: 0.38 Cyclohexan-THF-TEA (100:40:5); UV, Ninhydrin

¹H-NMR (300): 6.99 (*tm*, *J* = 7.5, 2H); 6.70 (*td*, *J* = 7.5, 0.9, 1H); 6.64 (*d*, *J* = 7.8, 1H); 4.20 - 4.10 (*m, br*, 2H); 4.15 (*qd*, *J* = 7.2, 0.9, 3H); 2.92 (*d, br*, *J* = 10.9, 1H); 2.71 (*dm, br*, *J* = 10.6, 1H); 2.59 - 2.53 (*m*, 1H); 2.57 (*t*, *J* = 6.8, 2H); 2.32 (*t*, *J* = 6.5, 2H); 2.24 (*t, br*, *J* = 10.9, 1H); 2.03 (*t, br*, *J* = 10.6, 1H); 1.91 (*dd*, *J* = 8.7, 3.7, 1H); 1.84 - 1.73 (*m*, 1H); 1.82 (*td*, *J* = 6.8, 2.2, 2H); 1.60 - 1.41 (*m*, 2H); 1.26 (*t*, *J* = 7.2, 3H)

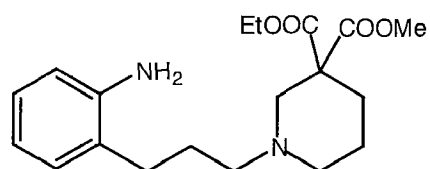
¹³C-NMR (75): 174.5 (*s*), 145.6 (*s*), 130.2 (*d*), 127.1 (*d*), 126.6 (*s*), 118.6 (*d*), 115.6 (*d*), 60.5 (*t*), 56.7 (*t*), 55.2 (*t*), 53.8 (*t*), 41.9. (*d*), 27.7 (*t*), 27.1 (*t*), 27.0 (*t*), 24.6 (*t*), 14.3 (*q*)

IR (CHCl₃): 3400 (w), 3310 (w), 3180 (w), 2940 (m), 2870 (w), 2700 (m), 1725 (s), 1620 (m), 1585 (w), 1500 (m), 1470 (m), 1460 (m), 1370 (w), 1300 (m), 1270 (m), 1185 (s), 1150 (m), 1100 (w), 1030 (m),

MS (EI): 290.2 (20, *M*⁺), 245.2 (7), **170.1 (100)**, 106.1 (11)

N-[3'-(*o*-Aminophenyl)propyl]-3-carbomethoxypiperidin-3-carbonsäure-ethylester (**235**)

Die Reaktion erfolgte analog zur Synthese von (**236**).



$C_{19}H_{28}N_2O_4$ 348.42

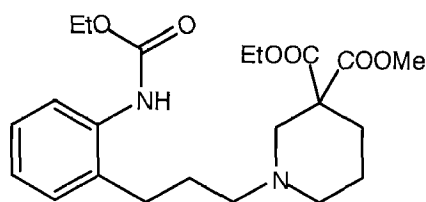
Rf: 0.45 Cyclohexan-THF-TEA (100:40:5); UV, Ninhydrin

1H -NMR (300): 7.02 - 6.97 (*m*, 2H); 6.70 - 6.60 (*m*, 2H); 4.21 (*qd*, $J = 7.2, 0.9$, 2H); 4.18 - 3.77 (*m*, *br*, 2H); 3.75 (*s*, 3H); 2.90 (*d*, *br*, $J = 11.8$, 2H); 2.55 (*t*, $J = 7.2$, 2H); 2.38 - 2.36 (*m*, 2H); 2.30 (*t*, $J = 6.2$, 2H); 2.00 - 1.98 (*m*, 2H); 1.84 - 1.73 (*m*, 4H); 1.25 (*t*, $J = 7.2$, 3H)

^{13}C -NMR (75): 171.1 (*s*), 170.5 (*s*), 145.5 (*s*), 130.2 (*d*), 127.1 (*d*), 126.3 (*s*), 118.3 (*d*), 115.4 (*d*), 61.5 (*t*), 56.7 (*t*), 56.2 (*t*), 54.8 (*s*), 54.5 (*t*), 52.5 (*q*), 29.8 (*t*), 27.7 (*t*), 27.0 (*t*), 22.5 (*t*), 14.1 (*q*)

N-Ethoxycarbonyl-3-ethyl-3-methyl-1-[3-(*o*-Aminophenyl)-propyl]-3-piperidin-dicarbonsäureester (**237**)

150 mg (0.40 mmol) Anilinderivat **235** und 61 mg (0.6 mmol) TEA wurden in 5 ml CH_2Cl_2 gelöst und mit 66 mg (0.6 mmol) Chlorameisensäureethylester versetzt. Das RG wurde über Nacht bei RT gerührt. Aufarbeitung gemäss AAV4 ergab 101 mg (60%) eines gelben Öles.



$C_{22}H_{32}N_2O_6$ 420.48

Rf: 0.54 Hexan-EE (2:1); UV, Ninhydrin

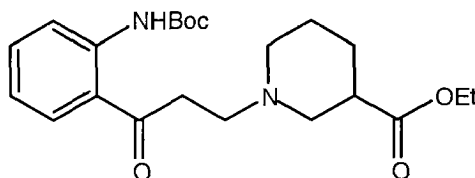
1H -NMR (300): 8.51 (*s*, 1H); 7.79 (*d*, $J = 8.3$, 1H); 7.23 - 7.11 (*md*, $J = 1.6$, 2H); 7.06 - 6.99 (*m*, 1H); 4.23 (*q*, $J = 7.1$, 2H);

4.22 (*q*, $J = 7.1$, 2H); 3.76 (*s*, 3H); 2.94 (*d*, *br*, $J = 10.9$, 1H); 2.82 (*d*, *br*, $J = 10.9$, 1H); 2.72 (*t*, $J = 6.2$, 2H); 2.34 (*q*, $J = 5.8$, 2H); 2.18 - 2.03 (*m*, 4H); 1.92 - 1.80 (*m*, 4H); 1.34 (*t*, $J = 7.1$, 3H); 1.27 (*t*, $J = 7.1$, 3H)

^{13}C -NMR (75): 170.8 (*s*), 170.2 (*s*), 154.8 (*s*), 137.2 (*s*), 131.5 (*s*), 129.9 (*d*), 126.5 (*d*), 123.8 (*d*), 121.9 (*d*), 61.6 (*t*), 60.9 (*t*), 55.2 (*t*), 55.1 (*t*), 55.0 (*t*), 54.7 (*s*), 52.6 (*q*), 29.9 (*t*), 27.7 (*t*), 26.3 (*t*), 21.7 (*t*), 14.6 (*q*) 14.0 (*q*)

N-Boc-1-[3-(2-Aminophenyl)-3-oxopropyl]-piperidin-3-carbonsäureethylester (**239**)

112 mg (0.45 mmol) (**159**) und 71 mg (0.45 mmol) Piperidin-3-carbonsäureethylester (**185**) wurden in 5 ml Benzol gelöst, 3h unter Rückfluss



gekocht und dann eingengt. Chromatographische Reinigung (Cyclohexan-THF-TEA / 100:40:5) ergab 95 mg (52%) eines gelben Öles.

$\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_5$ 404.48

R_f: 0.45 EE; UV, KMnO_4
0.17 Cyclohexan-THF-TEA (100:40:5); UV

^1H -NMR (400): 10.83 (*s*, *br*, 1H); 8.45 (*dd*, $J = 8.6, 1.1$, 1H); 7.86 (*dd*, $J = 8.1, 1.5$, 1H); 7.49 (*dddd*, $J = 8.6, 7.4, 1.5, 0.4$, 1H); 7.01 (*ddd*, $J = 8.1, 7.4, 1.1$, 1H); 4.12 (*q*, $J = 7.1$, 2H); 3.23 - 3.21 (*m*, 2H); 3.00 (*d*, *br*, $J = 8.1$, 1H); 2.81 (*t*, $J = 7.0$, 2H); 2.79 - 2.77 (*m*, 1H); 2.55 (*tt*, $J = 10.5, 3.8$, 1H); 2.25 (*t*, $J = 10.6$, 1H); 2.09 (*td*, $J = 10.9, 2.9$, 1H); 1.94 (*ddm*, $J = 12.8, 3.8$, 1H); 1.73 (*ddd*, $J = 13.3, 3.9, 3.2$, 1H); 1.62 - 1.54 (*m*, 1H); 1.51 (*s*, 9H); 1.50 - 4.41 (*m*, 1H); 1.24 (*t*, $J = 7.1$, 3H)

^{13}C -NMR (100): 203.2 (*s*), 174.1 (*s*), 153.1 (*s*), 141.8 (*s*), 134.8 (*d*), 130.7 (*d*), 121.4 (*s*), 121.0 (*d*), 119.4 (*d*), 80.5 (*s*), 60.4

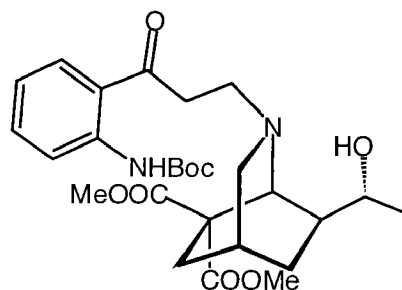
(*t*), 55.4 (*t*), 53.8 (*t*), 53.7 (*t*), 41.8 (*d*), 37.6 (*t*), 28.3 (*q*, 3C), 26.7 (*t*), 24.6 (*t*), 14.2 (*q*)

IR (CHCl₃): 3280 (w, br), 2980 (w), 2940 (w), 1725 (s), 1650 (m), 1610 (w), 1580 (m), 1520 (m), 1450 (m), 1390 (w), 1370 (m), 1250 (m), 1150 (s), 1100 (w), 1050 (w), 1030 (w), 980 (w), 900 (w)

MS (EI): 404.2 (5, *M*⁺), 247.1 (16), 191.0 (27), 184.1 (12), 174.0 (20), 170.1 (90), 169.1 (18), 157.1 (13), 147.0 (41), **146.0 (100)**, 128.0 (24), 120.0 (16), 112.0 (12), 84.0 (22), 57.1 (51)

(±)-(1*S**, 4*R**, 7*S**, 1'*R**)-*N*-Boc-2-[3''-(2-Aminophenyl)-3''-oxopropyl]-7-(1'-hydroxymethyl)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-6,6-dicarbonsäuredimethylester (**240**)

137 mg (0.55 mmol) *N*-Boc-1-(2-Aminophenyl)-prop-2-en-1-on (**159**) und 100 mg (0.37 mmol) Isochinuclidin **209** wurden in 5 ml Benzol gelöst, 18h bei RT gerührt und dann eingengt. Chromatographische Reinigung (Pentan-EE / 100:40:5 → EE) ergab 86 mg (45%) eines gelben Öles.



C₂₇H₃₈N₂O₈ 518.58

R_f: 0.45 Hexan - EE (1:1); UV, KMnO₄

¹H-NMR (500): 10.82 (*s*, 1H); 8.46 (*dd*, *J* = 8.6, 1.1, 1H); 7.84 (*dd*, *J* = 8.1, 1.5, 1H); 7.50 (*ddd*, *J* = 8.6, 7.3, 1.5, 1H); 7.02 (*ddd*, *J* = 8.1, 7.3, 1.1, 1H); 3.89 (*d*, *J* = 0.7, 1H); 3.80 - 3.64 (*m*, 2H); 3.77 (*s*, 3H); 3.70 (*s*, 3H); 3.16 - 3.05 (*m*, 3H); 2.96 (*ddd*, *J* = 8.8, 3.5, 2.4, 1H); 2.88 - 2.82 (*m*, 1H); 2.75 (*ddd*, *J* = 14.1, 4.1, 2.7, 1H); 2.64 (*dm*, *J* = 8.8, 1H); 2.01 - 1.99 (*m*, 1H), 1.89 (*dt*, *J* = 14.1, 2.1, 1H); 1.75 - 1.55 (*m*, 2H); 1.54 (*s*, 9H); 1.41 - 1.37 (*m*, 1H); 1.24 (*d*, *J* = 6.2, 3H)

$^1\text{H-NMR}$ (200): 11.41 (*s*, 1H); 8.87 (*dd*, $J = 8.3, 0.8$, 1H); 7.41 (*dd*, $J = 8.3, 1.7$, 1H); 7.44 - 7.39 (*m*, 1H); 6.62 - 6.54 (*m*, 1H), 4.08 (*s*, 1H); 3.59 - 3.36 (*m*, 1H); 3.35 - 3.25 (*m*, 1H); 3.33 (*s*, 3H); 3.26 (*s*, 3H); 3.23 - 2.64 (*m*, 5H); 2.57 (*s, br*, 2H); 1.87 (*d, br*, $J = 14.1$, 1H); 1.74 - 1.56 (*m*, 2H); 1.43 - 1.01 (*m*, 2H); 1.37 (*s*, 9H); 1.16 (*d*, $J = 6.2$, 3H)

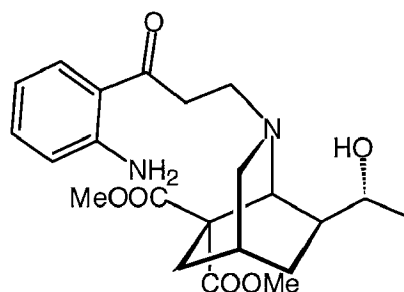
$^{13}\text{C-NMR}$ (125): 202.9 (*s*), 172.1 (*s*), 171.2 (*s*), 153.1 (*s*), 141.8 (*s*), 134.8 (*d*), 130.8 (*d*), 121.3 (*s*), 121.0 (*d*), 119.3 (*d*), 80.6 (*s*), 70.3 (*d*), 57.2 (*s*), 56.3 (*d*), 53.2 (*t*), 52.9 (*q*), 52.7 (*q*), 51.7 (*t*), 41.6 (*t*), 39.0 (*d*), 30.9 (*t*), 28.8 (*t*), 28.3 (*q*, 3C), 26.8 (*d*), 21.7 (*q*)

IR (CHCl_3): 3280 (*w, br*), 3000 (*m*), 2990 (*m*), 2975 (*m*), 2965 (*m*), 1730 (*s*), 1660 (*m*), 1610 (*w*), 1580 (*m*), 1520 (*m*), 1450 (*m*), 1390 (*w*), 1320 (*m*), 1250 (*s*), 1150 (*s*), 1050 (*w*), 1025 (*w*), 970 (*w*)

MS (EI): 518.3 (15, M^+), 447.2 (14), 284.2 (14), 268.2 (11), 256.1 (23), 253.2 (17), 247.1 (14), 239.1 (13), 194.1 (13), 191.0 (23), 180.1 (13), 174.1 (18), 170.1 (12), 147.1 (41), **146.1 (100)**, 121.1 (12), 120.1 (25), 114.1 (12), 113.1 (10), 109.1 (15), 108.1 (29), 94.1 (17), 86.0 (23), 84.0 (37), 81.1 (13), 57.1 (26)

(±)-(1*S**, 4*R**, 7*S**, 1'*R**)-2-[3''-(2-Aminophenyl)-3''-oxopropyl]-7-(1'-hydroxymethyl)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-6,6-dicarbonsäuredimethylester (**241**)

117 mg (0.22 mmol) **240** wurden in 5 ml CH_2Cl_2 -TFA (10:1) gelöst und während 6h bei RT gerührt. Aufarbeitung nach AAV6 ergab 93 mg (98%) eines orangen Öles, welches ungereinigt weiterverarbeitet werden konnte.

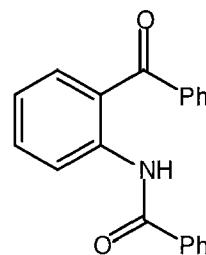


$\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_6$ 418.47

- R_f: 0.45 Hexan - EE (1:1); UV, KMnO₄, VIS (gelb)
- ¹H-NMR (300): 7.66 (*dd*, *J* = 8.1, 1.3, 1H); 7.22 (*ddd*, *J* = 8.4, 7.2, 1.6, 1H); 6.63 - 6.57 (*m*, 2H); 6.26 (*s, br*, 2H); 3.88 (*s*, 1H); 3.74 (*s*, 3H); 3.72 - 3.60 (*m*, 2H); 3.67 (*s*, 3H); 3.14 - 2.96 (*m*, 4H); 2.80 - 2.70 (*m*, 2H); 2.58 (*dm*, *J* = 8.7, 1H); 1.96 - 1.95 (*m*, 1H), 1.87 (*dt*, *J* = 14.0, 2.2, 1H); 1.71 - 1.54 (*m*, 2H); 1.37 - 1.23 (*m*, 1H); 1.19 (*d*, *J* = 6.5, 3H)
- ¹³C-NMR (75): 201.8 (*s*), 172.5 (*s*), 171.5 (*s*), 150.7 (*s*), 134.6 (*d*), 131.3 (*d*), 118.1 (*s*), 117.6 (*d*), 116.0 (*d*), 70.3 (*d*), 57.2 (*s*), 56.6 (*d*), 53.1 (*t*), 52.9 (*q*), 52.7 (*q*), 51.9 (*t*), 41.7 (*t*), 38.0 (*d*), 31.1 (*t*), 28.8 (*t*), 26.9 (*d*), 21.6 (*q*)
- IR (CHCl₃): 3500 (w), 3350 (w), 3000 (w), 2950 (m), 1730 (s), 1690 (s), 1615 (m), 1580 (m), 1550 (m), 1480 (w), 1450 (w), 1430 (w), 1160 (m), 1080 (w), 1025 (w)
- MS (EI): 419.3 (23), 418.3 (98, *M*⁺), 404.2 (24), **403.2 (100)**, 401.3 (34), 400.3 (19), 284.1 (57), 283.1 (27), 268.1 (46), 266.1 (13), 256.1 (17), 255.1 (14), 238.1 (11), 147.0 (23), 146.0 (27), 120.0 (26)

N-(2-Benzoylphenyl)-benzamide (**244**)

Zu einer Lösung aus 1.97 g (10 mmol) 2-Aminobenzophenon und 0.95 g (12 mmol) Pyridin in 30 ml CH₂Cl₂ wurden bei 0°C 1.55 g (11 mmol) Benzoylchlorid zugetropft. Das RG wurde über Nacht gerührt, mit 1 N HCl gequench und fünfmal mit CH₂Cl₂ extrahiert. Das eingeeengte gelbe Öl



kristallisierte aus kaltem Ethanol. Es konnten 2.80 g (93%) weisse Kristalle isoliert werden. Smp und NMR-Daten stimmen mit der Literatur [165] überein.

C₂₀H₁₅NO₂ 301.32

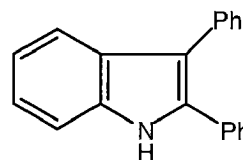
R_f: 0.36 Hexan - EE (5:1); UV, KMnO₄

Smp: 89 - 91°C (Lit [165]: 91°C)

¹H-NMR (200): 12.0 (*s, br*, 1H); 8.93 (*d, J* = 8.7, 1H); 8.10 (*dm, J* = 8.3, 2H); 7.75 - 7.44 (*m*, 10H); 7.12 (*td, J* = 7.5, 1.2, 1H)

2,3-Diphenylindol (**245**)

In einem 2-Halskolben mit Rückflusskühler wurden unter Argon 300 mg (1 mmol) *N*-(2-Benzoylphenyl)-benzamide (**244**) in 10 ml DME gelöst. Die Lösung wurde mit Argon gespült und so von Sauerstoff



befreit. Nach der Zugabe von 310 mg (2 mmol) Titantrichlorid wurde das RG auf 80°C erwärmt. Die dunkelrote, kochende Suspension wurde mit 330 mg (5 mmol) frisch aktiviertem Zink-Pulver versetzt und während 4 h am Rückfluss gekocht. Dabei konnte eine Farbänderung von rot über blau zu schwarz beobachtet werden. Das vollständig umgesetzte RG wurde abgekühlt und über eine kurze Kieselgelsäule filtriert. Die anorganischen Reste wurden gut mit EE gespült. Nach einer FC (Pentan-EE / 9:1) konnten 258 mg (96%) eines weissen Feststoffes isoliert werden, der aus Ethanol zu weissen Nadeln umkristallisiert wurde. Smp und NMR-Daten stimmen mit der Literatur [165] überein.

Statt Titantrichlorid in DME kann auch der gelbe Titantetrachlorid-Tetrahydrofuran-Komplex in THF verwendet werden. Es konnten 245 mg (92%) der weissen Nadeln isoliert werden.

C₂₀H₁₅N 269.33

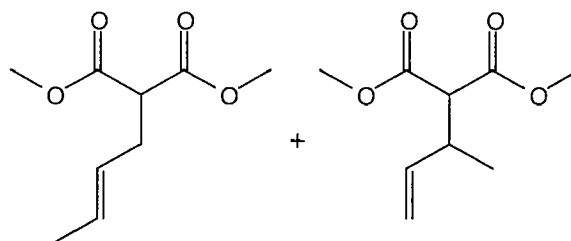
R_f: 0.39 Hexan - EE (5:1); UV (blau)

Smp: 122 - 124°C (Lit [165]: 124 - 125°C)

¹H-NMR (300): 8.31 (*s, br*, 1H); 8.93 (*dm, J* = 7.8, 1H); 7.47 - 7.22 (*m*, 12H); 7.16 (*ddd, J* = 8.1, 6.9, 0.9, 1H)

¹³C-NMR (75): 135.9, 135.1, 134.1, 132.7, 130.2, 128.7, 128.5, 128.2, 127.7, 126.2, 122.7, 120.4, 119.7, 110.9

10.4 Malonester-Weg

2-(2'-Butenyl)-malonsäuredimethylester (**154**)

In einem Zweihalskolben mit Rückflusskühler und Tropftrichter wurden 6.9 g (0.3 mol) Natrium vorsichtig in 250 ml Methanol gelöst. Die Lösung wurde auf 50°C erwärmt. 39.6 g (0.3 mol) Malonsäuredimethylester wurde über eine halbe Stunde zu der warmen Lösung getropft. Nach 90 Minuten wurden 44.6 g (0.33 mol) Crotylbromid (**174**) (Gemisch der *cis*- und *trans*-Isomeren, verunreinigt mit 15% 3-Brom-1-buten) zum trüben RG getropft, wobei dieses langsam wieder klar wurde. Nach 20 h Kochen unter Rückfluss konnte das RG gemäss AAV1 aufgearbeitet werden. Eine Trennung durch FC (Hexan - EE / 5:1) ergab 31.5 g (56%) des gewünschten Produktes **154** als Isomeren-gemisch, plus 16.6 g (22%) dialkyliertes Produkt **251**.

Die spektralen Daten stimmen mit denjenigen von *Brown* überein, der das Malonat **154** via Platin-katalysierte allylische Alkylierung erhielt [219].

$C_9H_{14}O_4$ 186.20

Sdp: 70-72°C / 0.2 Torr

R_f: 0.18 Hexan - EE (5:1)

UV (EtOH): 200 (3.16)

¹H-NMR (400): 5.55 (*dqt*; *J* = 12.8, 6.4, 1.3, 1H); 5.37 (*dtq*; *J* = 12.8, 6.9, 1.5, 1H); 3.73 (*s*; 6H); 3.41 (*t*; *J* = 7.6, 1H); 2.57 (*dddq*; *J* = 7.6, 6.9, 1.3, 1.2, 2H); 1.64 (*ddt*; *J* = 6.4, 1.5, 1.2, 3H)

¹³C-NMR (100): 169.5 (*s*; 2C), 128.5 (*d*), 126.4 (*d*), 52.5 (*q*; 2C), 52.0 (*d*), 31.9 (*t*), 17.9 (*q*)

IR (CHCl₃): 2940 (m), 1745 (s), 1725 (s), 1595 (w), 1430 (m),
1335 (w), 1295 (m), 1270 (m), 1230 (m), 1150 (m),
1015 (w), 960 (m)

MS (EI): 186.1 (15, *M*⁺+1), 132.0 (27), 127.1 (27), 126.1 (70),
123.1 (42), **111.1 (100)**, 101.0 (24), 100.0 (16),
95.1(43), 69.0 (20), 67.1 (70), 65.0 (23), 59.0 (38),
55.1 (71), 54.1 (15), 53.0 (16), 41.1 (23), 39.1 (25),
29.1 (11), 28.1 (15), 27.1 (11)

Nebenprodukt: 2-(2'-But-3'-enyl)-malonsäuredimethylester (**154'**)
(Diese Daten wurden den Spektren des Hauptisomeren entnommen)

¹H-NMR (400): 5.77 (*ddd*, *J* = 17.1, 10.3, 7.8, 1H); 5.09 (*ddd*, *J* = 17.1,
1.4, 0.8, 1H); 5.02 (*ddd*, *J* = 10.3, 1.4, 0.8); 3.74 (*s*;
6H); 3.32 (*d*, *J* = 8.9; 1H); 2.95 (*ddqt*, *J* = 8.9, 7.8, 6.8,
0.8, 1H); 1.10 (*d*, *J* = 6.8, 3H)

¹³C-NMR (100): 169.5 (*s*; 2C), 139.7 (*d*), 109.2 (*t*), 52.3 (*q*; 2C), 51.6
(*d*), 38.1 (*d*), 12.7 (*q*)

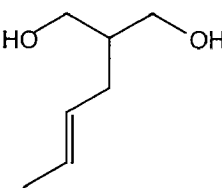
2,2-Di-(2'-butenyl)-malonsäuredimethylester (**251**)

¹H-NMR (200): 5.54 - 5.17 (*m*, 4H); 3.67 (*s*; 6H); 2.51 (*d*; *J* = 6.8,
4H); 1.62 (*dd*; *J* = 6.3, 1.2, 6H)

¹³C-NMR (50): 171.2 (*s*; 2C), 129.4 (*d*, 2C), 124.3 (*d*, 2C), 57.8 (*s*),
52.1 (*q*; 2C), 35.3 (*t*, 2C), 17.7 (*q*, 2C)

2-(2'-Butenyl)-1,3-propandiol (+Isomeres) (**252**)

Bei 0°C wurde zu einer Suspension von 13.64 g (0.36 mol) Lithiumaluminiumhydrid in 500 ml Ether während einer Stunde eine Lösung aus 33.36 g (0.18 mol) 2-(2'-Butenyl)-malonsäuredimethylester (**154**) in 50 ml Ether zugetropft. Dabei konnte ein



Temperaturanstieg von 10°C beobachtet werden. Das RG wurde 18 h bei

RT gerührt un dann vorsichtig mit EE gequencht. Der entstandene weisse Ausfall wurde mit 20% H₂SO₄ gelöst. Der Diol **252** wurde mit viel Ether extrahiert, über MgSO₄ getrocknet und eingengt. Nach FC an 500g Kieselgel konnten neben 2 g einfach reduziertem Malonsäurederivat **253** 12.1 g (52%) Diol **252** (+ Isomer) isoliert werden.

C₇H₁₄O₂ 130.18

R_f: 0.30 EE

UV (EtOH): 200 (3.23), 225 (2.57), 272 (2.80)

¹H-NMR (400): 5.36 - 5.52 (*m*, 2H); 3.78 (*dd*, *J* = 10.7, 4.1, 2H); 3.63 (*dd*, *J* = 10.7, 7.4, 2H); 4.65 (*s*, 2H); 1.97 (*ddd*, *J* = 6.7, 6.7, 1.3, 2H); 1.76 - 1.85 (*m*, 1H); 1.65 (*dd*, *J* = 6.0, 1.2, 3H)

¹³C-NMR (100): 128.6 (*d*), 127.1 (*d*), 65.8 (*t*, 2C), 42.2 (*d*), 31.3 (*t*), 17.9 (*q*)

IR (CHCl₃): 3620 (*m*), 3500 (*br, w*), 3005 (*s*), 2960 (*m*), 2920 (*s*), 2880 (*m*), 2845 (*m*), 1440 (*m*), 1380 (*w*), 1230 (*m*), 1065 (*m*), 1025 (*s*), 965 (*s*), 905 (*w*), 660 (*w*)

MS (EI): 131.1 (15, *M*⁺+1), 112.1 (45), 97.1 (18), 94.1 (24), 84.1 (12), 83.1 (17), 82.1 (33), **81.1 (100)**, 79.1 (43), 74.1 (11), 69.1 (15), 68.1 (47), 66.1 (46), 58.1 (11), 57.1 (23), 56.1 (20), 55.1 (47), 53.1 (14), 41.1 (18), 39.1 (13), 31.1 (12)

2-(2'-But-3'-enyl)-1,3-propandiol (**252'**)

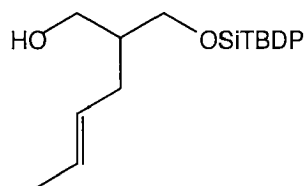
(Diese Daten wurden den Spektren des Hauptisomeren entnommen)

¹H-NMR (400): 5.74 (*ddd*, *J* = 17.1, 10.2, 8.2, 1H); 5.02 (*ddd*, *J* = 17.1, 1.7, 1.1, 1H); 5.00 (*ddd*, *J* = 10.2, 1.7, 0.8, 1H); 3.70 (*m*, 4H); 4.65 (*s*, 2H); 2.30 (*m*, 1H); 2.03 (*m*, 1H); 1.04 (*d*, *J* = 6.9, 3H)

^{13}C -NMR (100): 127.8 (*d*), 125.8 (*t*), 65.8 (*t*, 2C), 42.5 (*d*), 36.6 (*d*), 17.8 (*q*)

(*E*)-2-(*tert*-Butyldiphenylsilyloxymethyl)-hex-4-en-1-ol (**255**)

Bei 0°C wurde zu einer Lösung aus 2.6 g (20 mmol) 2-(2'-Butenyl)-1,3-propandiol (**252**) und 100 mg (cat.) Dimethylaminopyridin in 50 ml Pyridin - CH_2Cl_2 (1:4) langsam 6.05 g (22 mmol) *tert*-Butyldiphenylsilylchlorid getropft. Nach 15



h RT wurde das RG gemäss AAV4 aufgearbeitet. Nach einer chromatographischen Reinigung (Hexan - EE / 5:1) konnten 3.64 g (49%) Produkt als farbloses Öl isoliert werden. Daneben fielen noch 2.8 g (23%) zweifach geschützter Diol und 0.5 g (20%) Edukt an.

$\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{O}_2\text{Si}$ 368.60

R_f : 0.26 Hexan - EE (5:1)

UV (EtOH): 202 (4.01), 215 (sh, 3.80)

^1H -NMR (400): 7.67 (*dd*, $J = 7.8, 1.6$, 4H); 7.39 (*m*, 6H); 5.40 (*dqt*, $J = 15.1, 6.1, 1.1$, 1H); 5.30 (*dtq*, $J = 15.1, 6.7, 1.4$, 1H); 3.62 - 3.86 (*m*, 4H); 2.46 (*s, br*, 1H); 1.96 (*t*, $J = 6.8$, 2H); 1.82 (*m*, 1H); 1.59 (*dd*, $J = 6.1, 1.3$, 3H); 1.06 (*s*, 9H)

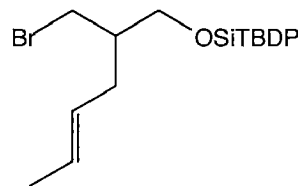
^{13}C -NMR (100): 135.6 (*d*, 4C), 133.1 (*s*, 2C), 129.8 (*d*, 2C), 128.7 (*d*), 127.7 (*d*, 4C), 126.8 (*d*), 66.5 (*t*), 65.6 (*t*), 42.6 (*d*), 31.0 (*t*), 26.8 (*q*, 3C), 19.1 (*s*), 17.8 (*q*)

IR (CHCl_3): 3500 (*m, br*), 3080 (*w*), 3000 (*m*), 2980 (*m*), 2940 (*s*), 2860 (*s*), 1590 (*w*), 1470 (*m*), 1430 (*s*), 1390 (*m*), 1360 (*w*), 1240 (*w*), 1110 (*s*), 1070 (*m*), 960 (*m*), 840 (*m*), 700 (*s*), 610 (*m*)

MS (EI): 311.2 (18), 229.1 (11), 200.1 (30), **199.1 (100)**, 139.1 (12), 95.1 (28), 55.1 (6)

(2-Bromomethyl-hex-4-enyloxy)-*tert*-butyldiphenylsilan (**257**)

Bei 0°C wurden zu einer Lösung aus 9.0 g (24 mmol) (*E*)-2-(*tert*-Butyldiphenylsilanyloxymethyl)-hex-4-en-1-ol (**255**) in 100 ml CH₂Cl₂ nacheinander 9.5 g (36 mmol) Triphenylphosphin und 12.0 g (36 mmol) Tetrabromkohlenstoff



gegeben. Das RG verfärbte sich gelb, dann orange-braun. Nach 3 h rühren bei RT konnte ein vollständiger Umsatz beobachtet werden. Das RG wurde mit 150 ml Ether versetzt, wobei weisses Triphenylphosphinoxid ausfiel, welches abgefiltert wurde. Dieser Vorgang wurde noch dreimal wiederholt, bis kein Ausfall mehr beobachtet werden konnte. Die gesammelten org. Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und eingengt. FC-Auftrennung mit Hexan lieferte 9.0 g (87%) farbloses, öliges Produkt, welches als Isomerengemisch anfällt.

C₂₃H₃₁BrOSi 431.49

R_f: 0.36 Hexan

UV (EtOH): 202 (4.17), 215 (sh, 3.97)

¹H-NMR (400): 7.66 (*ddd*, *J* = 7.8, 2.4, 1.6, 4H); 7.35 - 7.44 (*m*, 6H); 5.41- 5.50 (*dqt*, *J* = 15.1, 6.3 1.3, 1H); 5.24 - 5.32 (*dtq*, *J* = 15.1, 7.0, 1.6, 1H); 3.56 - 3.70 (*m*, 4H); 2.08 (*tt*, *J* = 7.0, 1.1, 2H); 1.83 - 1.91 (*m*, 1H); 1.60 - 1.62 (*ddm*, *J* = 6.3, 1.6, 3H); 1.06 (*s*, 9H)

¹³C-NMR (100): 135.6 (*d*, 4C), 133.5 (*s*, 2C), 129.7 (*d*, 2C), 127.8 (*d*), 127.6 (*d*, 5C), 63.9 (*t*), 43.0 (*d*), 35.8 (*t*), 32.6 (*t*), 26.9 (*q*, 3C), 19.3 (*s*), 17.9 (*q*)

IR (CHCl₃): 3080 (w), 3000 (m), 2980 (m), 2940 (s), 2860 (s), 1590 (w), 1470 (m), 1430 (s), 1390 (w), 1360 (w), 1260 (w), 1110 (s), 1080 (m), 960 (m), 840 (m), 700 (s), 610 (m)

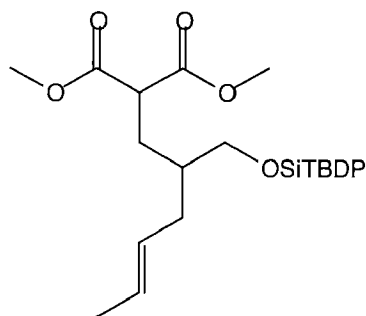
MS (EI): 375.1 (8), 373.1 (8), 293.0 (6), 291.0 (5), 263.0 (44), 261.0 (43), 211.0 (9), 200.1 (8), 199.1 (10), 183.1 (7), 181.1 (13), 161.1 (8), **95.1 (100)**, 55.0 (11)

(2-Bromomethyl-3-methyl-pent-4-enyloxy)-*tert*-butyldiphenylsilan (**257'**)

$^1\text{H-NMR}$ (400): 7.66 (*ddd*, $J = 7.8, 2.4, 1.6$, 4H); 7.35 - 7.44 (*m*, 6H); 5.58 - 5.66 (*ddd*, $J = 17.1, 8.5, 1.4$, 1H); 5.02 - 5.07 (*ddd*, $J = 17.1, 1.8, 1.1$, 1H); 4.98 - 5.01 (*ddd*, $J = 10.2, 1.8, 1.1$, 1H) [resp. 4.91 - 4.96 und 4.87 - 4.90]; 3.56 - 3.70 (*m*; 4H); 2.08 (*tt*, $J = 7.0, 1.1$, 2H); 1.83 - 1.91 (*m*, 1H), 1.06 (*s*, 9H); 0.99 (*d*, $J = 6.8$, 3H) [resp. 0.93 (*d*; 6.8; 3H)]

2-[2'-(*tert*-Butyldiphenylsilanyloxymethyl)-hex-4'-enyl] malonsäuredimethylester (**258**)

0.8 g (34 mmol) frisch gereinigtes Natriumhydrid wurde in 100 ml DMF suspendiert und bei 0°C langsam mit 4.5 g (34 mmol) Malonsäuredimethylester versetzt. Nach 30 min wurden 7.5 g (17 mmol) (2-Bromomethyl-hex-4-enyloxy)-*tert*-butyldiphenylsilan (**257**) in 10 ml DMF zugetropft. Das RG wurde über Nacht 14 h bei RT, danach noch 6 h bei 90°C gerührt. Aufarbeitung erfolgte nach AAV2. Chromatographie an 200 g Kieselgel (Hexan - EE / 5:1) ergab 7.44 g (91%) farbloses, zähflüssiges Öl.



$\text{C}_{28}\text{H}_{38}\text{O}_5\text{Si}$ 482.70

R_f : 0.36 Hexan

UV (EtOH): 202 (4.17), 215 (sh, 3.96)

$^1\text{H-NMR}$ (400): 7.66 (*dm*, $J = 7.3$, 4H); 7.35 - 7.44 (*m*, 6H); 5.35 - 5.44 (*dqt*, $J = 15.1, 6.3, 1.1$, 1H); 5.24 - 5.32 (*dtq*, $J = 15.1$,

6.9, 1.5, 1H); 3.70 (*s*, 3H); 3.69 (*s*, 3H); 3.51 - 3.55 (*m*, 3H); 1.89 - 2.12 (*m*, 4H); 1.59 - 1.61 (*dd*, $J = 6.3$, 1.3, 3H); 1.51 - 1.58 (*m*, 1H); 1.05 (*s*, 9H)

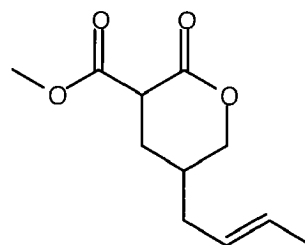
^{13}C -NMR (100): 170.0 (*s*, 2C), 135.6 (*d*, 4C), 133.6 (*s*, 2C), 129.6 (*d*, 2C), 128.4 (*d*), 127.6 (*d*, 4C), 127.1 (*s*), 65.2 (*t*), 52.3 (*d*), 49.6 (*q*, 2C), 38.6 (*d*), 34.2 (*t*), 30.5 (*t*), 26.8 (*q*, 3C), 19.2 (*s*), 17.9 (*q*),

IR (CHCl_3): 3080 (*w*), 3000 (*m*), 2960 (*m*), 2940 (*s*), 2860 (*m*), 1750 (*m*), 1730 (*s*), 1590 (*w*), 1470 (*w*), 1460 (*w*), 1440 (*m*), 1430 (*m*), 1390 (*w*), 1360 (*w*), 1230 (*m*), 1150 (*m*), 1110 (*s*), 960 (*m*), 910 (*m*), 820 (*m*), 700 (*s*), 610 (*m*)

MS (EI): 482.1 (M^+), 451.1 (5), 426.1 (32), 425.1 (99), 393.1 (8), 311.1 (6), 299.1 (18), 253.1 (11), 214.1 (19), **213.1 (100)**, 199.1 (43), 197.1 (17), 183.1 (50), 181.1 (17), 167.1 (12), 163.1 (16), 153.1 (13), 135.1 (37), 113.1 (13), 107.1 (11), 105.1 (20), 95.1 (24), 94.1 (10), 77.1 (14), 55.1 (14)

4-[(*E*)-2-Butenyl]-2-carbomethoxy-5-pentanolid (**259**)

145 mg (0.3 mmol) 2-[2'-(*tert*-Butyldiphenylsilyloxymethyl)-hex-4'-enyl]-malonsäuredimethylester (**258**) und 167 mg (1.5 mmol) TMSCl wurden in 5 ml Methanol vereint und unter Rückfluss gekocht. Nach einer Stunde wurde das RG eingengt und chromatographisch gereinigt. Es wurden 50 mg (70%) des Lactons **259** erhalten.



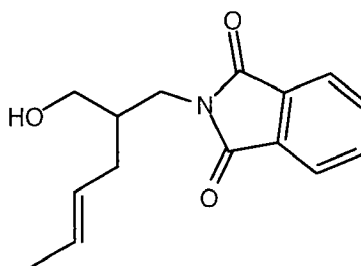
$\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}_4$ 200.22

R_f : 0.11 Hexan-EE (5:1)

$^1\text{H-NMR}$ (200): 5.65 - 5.25 (*m*, 2H); 4.35 (*m*, 1H); 4.05 (*m*, 1H); 3.75 (*s*, 3H); 3.63 - 3.45 (*m*, 1H); 2.40 - 1.70 (*m*, 6H); 1.63 (*dm*, $J = 6.5$, 3H)

2-[(*E*)-2-(Hydroxymethyl)-4-hexenyl]-1,3-isoindolindion (**260**)

0.39 g (3.0 mmol) 2-(2'-Butenyl)-1,3-propandiol (**252**), 0.87 g (3.3 mmol) Triphenylphosphin und 0.49 g (3.3 mmol) Phthalimid wurden in 20 ml THF vereint und mit 0.58 g (3.3 mmol) DEAD versetzt. Nach 36 h bei RT erfolgte Aufarbeitung nach AAV1. Reinigung mittels FC (Hexan-EE / 2:1) lieferte 0.41 g (53%) des Produktes als weissen Feststoff.



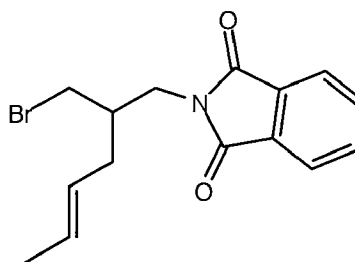
$\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{NO}_3$ 259.29

R_f : 0.33 Hexan-EE (2:1)

$^1\text{H-NMR}$ (200): 7.9(*m*, 2H); 7.8 (*m*, 2H); 5.6 - 5.3 (*m*, 2H); 3.7 (*m*, 2H); 3.5 (*m*, 1H); 2.7 (*t*, $J = 8$, 1H); 2.1 (*tm* $J = 7$, 2H); 1.9 (*m*, 1H); 1.6 (*dm*, $J = 6$, 3H)

2-[(*E*)-2-(Bromomethyl)-4-hexenyl]-1,3-isoindolindion (**261**)

Zu einer Lösung aus 0.41 g (1.6 mmol) **260** und 0.79 g (3 mmol) Triphenylphosphin in 10 ml CH_2Cl_2 wurde bei 0°C nach und nach 1.00 g (3 mmol) Tetrabromkohlenstoff zugegeben. Nach 45 min rühren bei RT wurde das gebildete Triphenylphosphinoxid mit 20 ml Ether gefällt und abfiltriert. Das Filtrat wurde eingeeengt und am HV getrocknet.



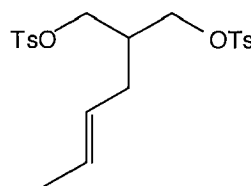
$\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{BrNO}_3$ 259.29

R_f: 0.33 Hexan-EE (2:1)

¹H-NMR (200): 7.9(*m*, 2H); 7.8 (*m*, 2H); 5.6 - 5.3 (*m*, 2H); 3.7 (*dm* *J* = 7, 2H); 3.4 (*d*, *J* = 6, 2H); 2.4 - 2.1 (*m*, 3H); 1.6 (*dm*, *J* = 6, 3H)

2-(2'-Butenyl)-1,3-ditosylpropandiol (**263**)

Zu einer im Salz/Eisbad gekühlten Lösung aus 5.66 g (29.7 mmol) Tosylchlorid in 10 ml Pyridin wurde 1.76 g (13.5 mmol) 2-(2'-Butenyl)-1,3-propandiol (**252**) in 5 ml Pyridin getropft. Das RG wurde über Nacht bei RT gerührt, dann mit 10% HCl angesäuert, mit CH₂Cl₂ extrahiert, über MgSO₄ getrocknet und eingengt. Der so erhaltene Feststoff wurde aus Ethanol auskristallisiert. Es resultierten 3.13 g (53%) weisse Kristalle.



C₂₁H₂₆O₆S₂ 438.53

Smp: 76-77°C

R_f: 0.17 Hexan - EE (5:1)

UV (EtOH): 201 (4.57), 224 (4.51)

¹H-NMR (400): 7.75 (*dm*, *J* = 8.4, 4H); 7.35 (*dm*, *J* = 8.4, 4H); 5.30 (*dm*, *J* = 15.2, 1H); 5.29 (*dm*, *J* = 15.2, 1H); 3.96 (*dd*, *J* = 24.7, 4.6, 2H); 3.89 (*dd*, *J* = 24.7, 5.7, 2H); 2.46 (*s*, 6H); 1.96 (*m*, 3H); 1.54 (*dd*, *J* = 6.2, 1.2, 3H)

¹³C-NMR (100): 145.1 (*s*, 2C), 132.5 (*s*, 2C), 129.9 (*d*), 129.2 (*d*), 127.9 (*d*, 4C), 125.9 (*d*), 68.5 (*t*), 38.1 (*d*), 30.2 (*t*), 21.7 (*q*, 2C), 17.8 (*q*)

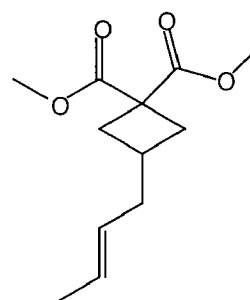
IR (CHCl₃): 3010 (*m*), 2960 (*w*), 2920 (*m*), 2850 (*w*), 1920 (*w*), 1720 (*br*, *w*), 1600 (*m*), 1495 (*w*), 1460 (*m*), 1450 (*m*), 1360 (*br*, *s*), 1305 (*m*), 1290 (*w*), 1190 (*s*), 1175

(s), 1120 (w), 1095 (s), 1020 (m), 965 (s), 825 (s), 10 (s), 680 (w), 660 (s)

MS (EI): 439.0 (0.05, M^{++1}), 266.0 (13), 225.0 (34), 155.0 (38), 95.1 (17), **94.0 (100)**, 92.0 (10), 91.1 (66), 81.0 (13), 79.0 (41), 65.0 (10), 55.0 (7)

3-(2'-Butenyl)-cyclobutan-1,1-dicarbonsäuredimethylester (**153**)

Zu einer Lösung aus 0.67 g (5.1 mmol) Dimethylmalonat in 50 ml Dioxan wurde bei 10°C 7.3 ml (5.15 mmol) Kalium-bis-(trimethylsilyl)-amid-Lösung (15% in Toluol) zugetropft. Nach 10 min rühren bei RT folgte die Zugabe von 2.25 g (5.1 mmol) **263** in 50 ml Dioxan. Weitere 10 min später wurden nochmals 7.3 ml Basenlösung zugegeben.



Das RG wurde 16 h unter Rückfluss gekocht. Aufarbeitung nach AAV2, trotz unvollständigem Umsatz, und Reinigung mittels FC (Hexan - EE / 5:1) ergaben 0.24 g (21%) **153** als Isomerengemisch in Form eines gelben Öles. Daneben konnten 1.11 g (50%) des Eduktes (**263**) zurückgewonnen werden.

$C_{12}H_{18}O_4$ 226.26

R_f : 0.35 Hexan - EE (5:1)

UV (EtOH): 201 (3.33), 223 (2.93)

1H -NMR (400): 5.41 (*dqt*, $J = 15.2, 6.3, 1.3$, 1H); 5.29 (*dtq*, $J = 15.2, 6.5, 1.3$, 1H); 3.75 (*s*, 3H); 3.73 (*s*, 3H); 2.58 - 2.64 (*m*, 2H); 2.39 (*tt*, $J = 8.6, 7.5$, 1H); 2.16 - 2.27 (*m*, 2H); 2.07 (*ddm*, $J = 7.5, 6.5$, 2H); 1.63 (*ddm*, $J = 6.3, 2.6$, 3H)

^{13}C -NMR (100): 172.5 (*s*), 172.2 (*s*), 127.9 (*d*), 126.5 (*d*), 52.7 (*q*), 52.6 (*q*), 49.4 (*s*), 39.2 (*t*), 34.5 (*t*, 2C), 29.3 (*d*), 17.9 (*q*)

IR (CHCl₃): 3000 (m), 2950 (m), 2910 (m), 2840 (w), 1730 (s), 1450 (w), 1435 (m), 1270 (s), 1160 (m), 1145 (m), 1070 (w), 965 (m), 710 (w), 660 (m)

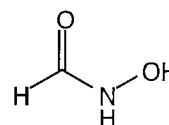
MS (EI): 226.2 (3, M⁺), 195.1 (11), 163.1 (13), 162.1 (13), **145.1(100)**, 134.1 (11), 113.0 (70), 107.1 (44), 106.1 (12), 91.1 (16), 81.1 (16), 79.1 (17), 67.1 (22), 59.0 (16), 55.0 (12)

3-(2'-But-3'-enyl)-cyclobutan-1,1-dicarbonsäuredimethylester (**153'**)
(Diese Daten wurden den Spektren des Hauptisomeren entnommen)

¹H-NMR (400): 5.59 (*ddd*, *J* = 17.3, 10.3, 7.5, 1H); 4.97 (*ddd*, *J* = 17.3, 1.8, 1.2, 1H); 4.95 (*ddd*, *J* = 10.3, 1.8, 0.9, 1H); 3.76 (*s*, 3H); 3.73 (*s*, 3H); 2.58 - 2.64 (*m*, 2H); 2.39 (*m*, 1H); 2.16 - 2.27 (*m*, 2H); 2.07 (*m*, 2H); 0.90 (*d*, *J* = 1.6, 3H)

Ameisensäure-hydroxamid (**266**) [174]

Zu einer Lösung aus 34.8 g (0.5 mol) Hydroxylamin - hydrochlorid in kochendem Methanol wurde langsam 11.5 g (0.5 mol) Natrium in 200 ml Methanol zugetropft. Bei der Zugabe fiel sofort NaCl aus. Das RG wurde im Eisbad so lange stehengelassen, bis nichts mehr ausfiel (2h). Die gefilterte Flüssigkeit wurde auf einen Drittel eingengt, nochmals abgenutscht und dann bei 0°C mit 35.5 g (0.48 mol) Ameisensäureethylester (**265**) versetzt. Es konnte eine leichte Wärmeentwicklung beobachtet werden. Das RG wurde über Nacht bei RT stehengelassen. Nach Einengen am RV erhielt man ein rosa Öl, welches aus heissem Acetonitril auskristallisiert wurde. Man erhielt 20.7 g (68%) weisse Kristalle.



CH₃NO₂ 61.04

Smp: 77-80°C (Lit. [174]: 82°C)

¹H-NMR (200) 10.42 (*s, br*, 1H); 8.85 (*s*, 1H); 7.69 (*s*, 1H)

IR (KBr) 3200 (s, br), 2900 (m), 1680 (s), 1370 (m), 1260 (w),
980 (m), 830 (m)

O-*tert*-Butyldiphenylsilyl-hydroxylamin (**268**)

3.0 g (50 mmol) Ethylendiamin und 3.5 g (50 mmol) Hydroxylaminhydrochlorid wurden in 20 ml CH₂Cl₂ vereint. Das RG wurde 7 h bei RT gerührt, wobei sich das Hydroxylaminhydrochlorid langsam auflöste und ein 2-Phasengemisch entstand. Unter Rückflusskühlung wurden nun langsam 13.6 g *tert*-Butyldiphenylsilylchlorid zugetropft. Das RG wurde noch 12 h bei RT gerührt und dann abfiltriert. Das Filtrat wurde eingengt, wobei ein weisser Feststoff ausfiel. Nach Umkristallisation aus heissem Methanol erhielt man 10.15 g (75%) weisse, lange Kristallnadeln.

C₁₆H₂₁NOSi 271.44

Smp: 82° - 85°C

R_f: 0.39 Hexan - EE (5:1)

¹H-NMR (400): 7.67 (*dm*, *J* = 7.8, 4H); 7.44 - 7.36 (*m*, 6H); 5.25 (*s*, 2H); 1.08 (*s*, 9H)

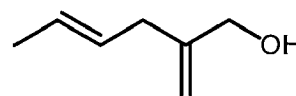
¹³C-NMR (100): 135.5 (*d*, 4C), 133.4 (*s*, 2C), 129.7 (*d*, 4C), 127.7 (*d*, 4C), 27.2 (*q*, 3C), 19.1 (*s*)

IR (CHCl₃): 3320 (w), 3085 (m), 3025 (m), 3000 (s), 2960 (s),
2925 (s), 2895 (m), 2860 (s), 1960 (w), 1900 (w), 1830 (w),
1780 (w), 1580 (s), 1470 (m), 1430 (s), 1390 (m), 1310 (m),
1190 (m), 1110 (s), 900 (m), 840 (s), 700 (s), 620 (s)

MS (EI). **214.1 (100)**, 199.1 (20), 198.1 (16), 197.1 (58),
181.1 (8), 152.1 (11), 138.1 (33), 136.1 (17), 135.1 (10),
121.1 (7), 105.1 (9), 77.1 (17), 57.1 (5), 51.1 (7), 28.1 (5)

(E) - 2-Methylenhex-4-enol (**269**)

Bei -78°C wurde eine Lösung von 1.7 g (11 mmol) *(E)* - 2-Methylenhex-4-ensäureethylester (**172**) in 80 ml CH_2Cl_2 langsam mit 22 ml



DIBAH - Lösung (1 M in Hexan, 22 mmol) versetzt. Die gelbliche Lösung wurde 10 min bei -78°C gerührt und dann langsam auf Raumtemperatur erwärmt. Die nun farblose Lösung wurde mit 2 N HCl gequenchet. Die wässrige Phase wurde dreimal mit CH_2Cl_2 extrahiert. Nach Trocknung über Magnesiumsulfat und Einengen an RV und HV wurden 1.25 g (96%) farbloses Öl erhalten. *(E)* - 2-Methylenhex-4-enol (**269**) ist eine bekannte Substanz, aber weder *Bernadau* noch *Cutting* geben in ihren Publikationen spektrale Daten an [220, 221].

$\text{C}_7\text{H}_{12}\text{O}$ 112.16

R_f: 0.23 Hexan - EE (5:1) (Iod)

$^1\text{H-NMR}$ (400): 5.55 - 5.40 (*m*, 2H); 5.02 (*pm*, $J = 0.8$, 1H); 4.88(*dm*, $J = 1.4$, 1H); 4.06 (*s*, 2H); 2.74 (*d*, $J = 6.3$, 2H); 1.80 - 1.71 (*m*, *br*, 1H); 1.67 (*ddm*, $J = 5.9$, 1.1, 3H)

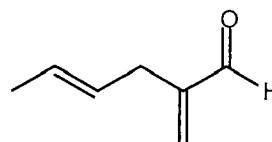
$^{13}\text{C-NMR}$ (100): 148.1 (*s*), 128.1 (*d*), 127.1 (*d*), 109.8 (*t*), 65.6 (*t*), 36.4 (*t*), 17.8 (*q*)

IR (CHCl_3): 3605 (*m*), 3440 (*w*), 3080 (*w*), 3000 (*s*), 2960 (*s*); 2920 (*s*), 2880 (*s*), 2860 (*s*), 1760 (*w*), 1720 (*w*), 1650 (*m*), 1450(*m*), 1440 (*m*), 1380 (*m*), 1140 (*w*), 1080 (*m*), 1020 (*m*), 970 (*s*), 940 (*w*), 900 (*m*)

MS (EI): 112.1 [M^+], 97.0 (12), 95.1 (19), 94.1 (79), 93.1 (13). 81.1 (22), **80.0 (100)**, 77.0 (21), 67.0 (69), 57.0 (39), 56.0 (13), 55.0 (53), 53.0 (31), 51.0 (11), 43.0 (14), 41.0 (18), 39.0 (17)

(E) - 2-Methylenhex-4-enal (270)

Eine Lösung aus 1.00g (9.0 mmol) *(E)* - 2-Methylenhex-4-enol (**269**) in 100 ml CH₂Cl₂ wurde mit 15.6 g (180 mmol) Braunstein (MnO₂) versetzt und bei 40°C während 6 h heftig gerührt.



Das abgekühlte RG wurde über Cellite filtriert. Das Filtrat wurde am RV eingengt und vorsichtig am HV getrocknet. Es resultierten 0.87 g (88%) farblose Flüssigkeit, welche ohne weitere Reinigung weiterverarbeitet wurde.

Die spektralen Daten stimmen mit denjenigen von *Manisse* überein [222].

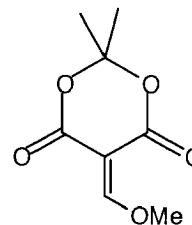
C₇H₁₀O 110.15

R_f: 0.28 Hexan - Ether (5:1) (Iod, Hydrazin)

¹H-NMR (200): 9.60 (*s*, 1H); 6.25 (*s*, 1H); 6.05 (*s*, 1H); 5.60 - 5.35 (*m*, 2H); 2.90 (*d*, *J* = 6.3, 2H); 1.65 (*dm*, *J* = 6.0, 3H)

Methoxymethylenmeldrumsäure (273) [185]

3.0 g (20.8 mmol) Meldrumsäure (**272**) wurden in 11.1 g (0.1 mol) Orthoameisensäuremethylester suspendiert und während 3 h bei 90°C (Badtemperatur) gerührt. Dabei ging die Säure in Lösung. Über Nacht kristallisierten im Tiefkühler (-20°C) 2.3 g (60%) Methoxymethylenmeldrumsäure (**273**) als gelbe Nadeln aus.



C₈H₁₀O₅ 186.16

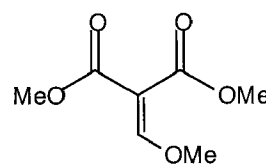
Smp.: 86-87°C (Lit. [185]: 88°C)

R_f: 0.15 Hexan-EE (1:1)

¹H-NMR (200): 8.2 (*s*, 1H); 4.3 (*s*, 3H); 1.8 (*s*, 6H)

Methoxymethylenmalonsäuredimethylester (**274**) [186]

In einem 2-Halskolben mit Thermometer und Rückflusskühler wurden 5.3 g (50 mmol) Methylorthoformat, 9.31 g (90 mmol) Essigsäureanhydrid, 5.95 g (45 mmol) Methylmalonat und 50 mg (cat.)

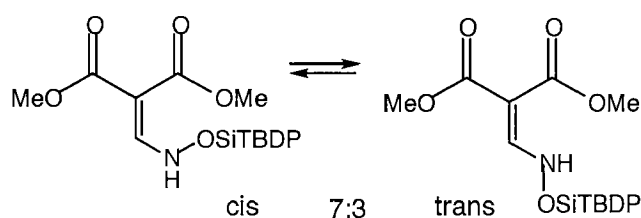


Zinkchlorid vereinigt und auf 100°C erwärmt. Über die nächsten 6 Stunden wurde die Temperatur langsam bis auf 155°C erhöht. Nach insgesamt 14h wurde das RG etwas abgekühlt, abgefiltert und bei 120°C (Ölbad) destilliert. Bei 100°C (0.2 Torr) konnte eine Produkt-Edukt-Mischung gesammelt werden, die dann noch chromatographisch (Hexan - EE / 2:1) gereinigt wurde. Es konnten 2.3 g (27%) einer farblosen Flüssigkeit gesammelt werden.

$C_7H_{11}O_5$ 186.16

R_f : 0.31 Hexan-EE (2:1)

1H -NMR (200): 7.6 (s, 1H); 4.0 (s, 3H); 3.7 (s, 6H)

tert.-Butyl-dimethylsilyloxyiminomethylenmalonsäuredimethylester (**275**)

1.75 g (10 mmol) Methoxymethylenmalonsäuredimethylester (**274**) und 3.26 g (12 mmol) *O-tert.*-Butyldiphenylsilyl-hydroxylamin (**268**) wurden in 80 ml DMF gelöst und während 5 Stunden unter Rückfluss gekocht. Nach der Aufarbeitung (AAV1) wurde das Rohgemisch chromatographisch (Hexan - EE / 5:1) gereinigt. Man erhielt 2.89 g (70%) des *cis/trans*-Gemisches in Form eines gelben Öles. Die beiden Isomere konnten nicht voneinander getrennt werden. Die unten

aufgeführten Daten der beiden Isomere wurden deshalb jeweils denselben Spektren entnommen.

$C_{22}H_{27}NO_5Si$ 413.52

R_f: 0.21 Hexan-EE (5:1)

cis-Isomer:

¹H-NMR (200): 7.8 - 7.6 (*m*, 4H); 7.5 - 7.3 (*m*, 7H); 5.0 (*d*, *J* = 6, 1H); 3.8 (*s*, 3H); 3.7 (*s*, 3H); 1.2 (*s*, 9H)

¹³C-NMR (50): 165.9 (*s*), 146.7 (*d*), 135.1 (*s*, 4C), 132.5 (*s*, 2C), 129.4 (*d*, 2C), 127.5 (*d*, 4C), 52.8 (*s*), 49.2 (*d*), 26.6 (*q*, 3C), 19.1 (*s*)

trans-Isomer:

¹H-NMR (200): 7.9 (*d*, *J* = 10, 1H); 7.8 - 7.6 (*m*, 4H); 7.5 - 7.3 (*m*, 6H); 4.6 (*d*, *J* = 10, 1H); 3.8 (*s*, 3H); 3.7 (*s*, 3H); 1.2 (*s*, 9H)

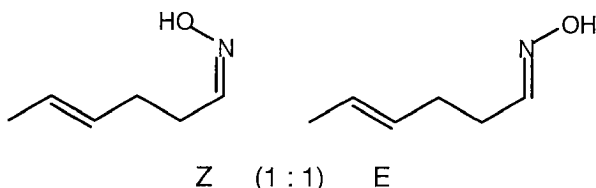
¹³C-NMR (50): 166.1 (*s*), 148.7 (*d*), 135.3 (*s*, 4C), 132.8 (*s*, 2C), 129.7 (*d*, 2C), 127.4 (*d*, 4C), 52.8 (*s*), 52.5 (*d*), 26.6 (*q*, 3C), 19.1 (*s*)

10.5 Oxim-Weg

Hex-4-enaloxim (277)

Variante 1:

3.3 g (34 mmol) Hex-4-enal
(**281**) und 3.0 g (43 mmol)
Hydroxylamin hydrochlorid
wurden in 15 ml Wasser vereint



und mit 2.3 g (22 mmol) Na_2CO_3 in 10 ml Wasser versetzt. Nach 2 h bei RT konnte das Oxim mit viel Ether extrahiert werden. Nach Trocknung im Exsikkator über P_2O_5 erhielt man 2.7 g (70%) farblose Flüssigkeit, welche im Kühlschrank zu Blättchen erstarrte.

Variante 2:

Zu einer Lösung aus 0.89 g (15 mmol) Acetaldoxim (**283**) in 15 ml THF wurde bei -78°C 20.6 ml (33 mmol, 1.6 M in Hexan) Butyllithium getropft. Nach 45 Minuten rühren bei RT wurde wieder bei -78°C 2.30 g (17 mmol) Crotylbromid (**174**) zugetropft. Nach 24 h bei RT wurde das RG nach AAV2 aufgearbeitet. FC-Auftrennung ergaben 1.43 g (85%) Produkt.

Hex-4-enaloxim (**277**) fällt als Z/E-Gemisch im Verhältnis 1:1 an. Die nachfolgenden Daten wurden aus den Spektren des Isomeren-Gemisches ermittelt.

$\text{C}_6\text{H}_{11}\text{NO}$ 113.15

Z-Isomer:

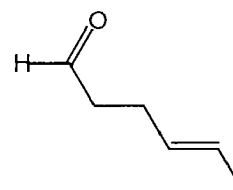
$^1\text{H-NMR}$ (200): 8.48 (*s, br*, 1H); 6.74 (*t*, $J = 5.0$, 1H); 5.51 - 5.43 (*m*, 2H); 2.48 - 2.41 (*m*, 1H); 2.30 - 2.22 (*m*, 3H); 1.66 (*d*, $J = 4.6$, 3H)

E-Isomer:

$^1\text{H-NMR}$ (200): 8.25 (*s, br*, 1H); 7.42 (*t*, $J = 5.8$, 1H); 5.51 - 5.43 (*m*, 2H); 2.48 - 2.41 (*m*, 1H); 2.30 - 2.22 (*m*, 3H); 1.66 (*d*, $J = 4.6$, 3H)

4-Hexenal (**281**) [188, 223]

7.2 g (0.1 mol) But-3-en-2-ol (**162**), 21.3 g (0.15 mol) Butandioldivinylether (**279**) und 0.64 g (2 mmol) Quecksilberacetat wurden 24 h bei 100°C gerührt. Das abgekühlte RG wurde nach AAV1 aufgearbeitet. Reinigung durch Destillation ergaben 3.9g (40%) einer leichtflüchtigen, übel riechenden Flüssigkeit.



$C_6H_{10}O$ 98.14

Sdp: 58°C / 80 Torr (Lit. [188]: 50°C / 50 Torr)

R_f: 0.28 Pentan / Ether (15:1)

UV (EtOH): 202 (4.17), 250 (sh, 1.12)

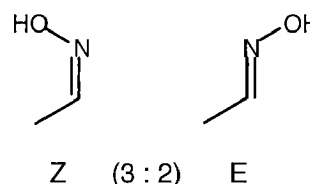
¹H-NMR (300): 9.73 (*s*, 1H); 5.43 (*m*, 2H); 2.48 (*tm*, *J* = 7.1, 2H); 2.32 (*ddm*, *J* = 6.9, 5.9, 2H); 1.62 (*dd*, *J* = 4.7, 1.3, 3H)

¹³C-NMR (75): 202.4 (*s*), 128.9 (*d*), 126.3 (*d*), 43.5 (*t*), 25.1 (*t*), 17.8 (*q*)

IR (CHCl₃): 3000 (*w*), 2920 (*m*), 2720 (*w*), 1720 (*s*), 1440 (*w*), 965 (*m*), 910 (*s*)

Acetaldoxim (**283**) [189]

22.0 g (0.5 mol) Acetaldehyd (**283**) und 43.4 g (0.62 mol) Hydroxylamin-hydrochlorid wurden in 75 ml Wasser vereint und mit 33.1 g (0.31 mol) Na₂CO₃ in 60 ml Wasser versetzt. Nach 2



h bei RT konnte das Oxim mit viel Ether extrahiert werden. Nach Trocknung im Exsikkator über P₂O₅ erhielt man 29.5 g (75%) farblose Flüssigkeit, welche im Kühlschrank zu langen Nadeln erstarrte. Es handelt sich dabei um das *Z/E*-Gemisch. Die beiden Isomere lassen sich chromatographisch trennen, das 3:2-Gleichgewicht

stellt sich aber auch im Tiefkühler innerhalb kurzer Zeit wieder ein. Die spektralen Daten stammen aus dem Mischspektrum, Siede- und Erstarrungspunkt beziehen sich auf das Isomerengemisch.

C_2H_5NO 59.07

R_f : 0.75 EE

Sdp: 114°C

Ep: 15°C

Z-Isomer:

1H -NMR (200): 8.95 (*s, br*, 1H); 6.86 (*q, J* = 5.4, 1H); 1.91 (*d, J* = 5.4, 3H)

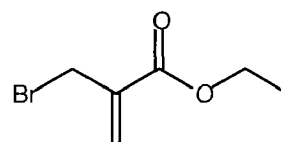
^{13}C -NMR (100): 145.5 (*d*), 8.6 (*q*)

E-Isomer:

1H -NMR (200): 8.52 (*s, br*, 1H); 7.48 (*q, J* = 5.8, 1H); 1.88 (*d, J* = 5.8, 3H)

α -Brommethyl-acrylsäureethylester (**284**) [192]

Zu 10.6 g (81 mmol) α -Hydroxymethyl-acrylsäureethylester (**288**) in 100 ml Ether wurde bei -10°C langsam 10.1 g (37 mmol) Phosphortribromid getropft. Das RG wurde noch 3 h bei RT nachgerührt und dann wieder bei -10°C mit 50 ml Wasser gequencht. Die organische Phase wurde destilliert. Bei 85°C (20 Torr) konnten 8.3 g (53%) Produkt als farblose Flüssigkeit gesammelt werden.



$C_6H_9BrO_2$ 193.03

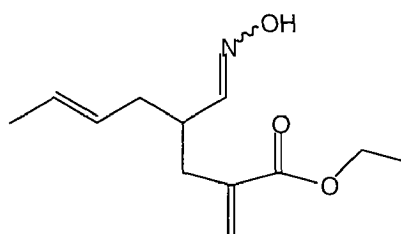
R_f : 0.38 Hexan - EE (10:1)

Sdp: 85°C (20 Torr) (Lit. [192]: 86°C / 20 Torr)

¹H-NMR (200): 6.39 (*s*, 1H); 6.00 (*s*, 1H); 4.28 (*q*, *J* = 7.1, 2H); 4.20 (*s*, 2H); 1.28 (*t*, *J* = 7.1, 3H)

(*E*)-4-(Hydroxyiminomethyl)-2-methylen-6-octensäureethylester (**286**)

Zu einer Lösung aus 113 mg (1 mmol) Hex-4-enaloxim (**277**) und 232 mg (2 mmol) TMEDA in 5 ml THF wurde bei 0°C 1.38 ml (2.2 mmol, 1.6 M in Hexan) Butyllithium getropft. Nach einem Equivalent BuLi entstand eine



gallertartige Masse, die sich nach dem zweiten Equivalent BuLi wieder auflöste. Die tiefgelbe Lösung wurde während 1 h bei RT gerührt. Bei -78°C wurden 212 mg (1.1 mmol) **2284** zugetropft. Nach 1 h bei -78°C wurde das RG nach AAV2 aufgearbeitet. FC-Auftrennung ergaben 40 mg (18%) Produkt.

C₁₂H₁₉NO₃ 225.28

R_f: 0.3 Hexan - EE (3:1); Cer

¹H-NMR (400): 7.82 (*s, br*, 1H); 6.45 (*d*, *J* = 8.0, 1H); 6.18 (*d*, *J* = 1.0, 1H); 5.56 (*d*, *J* = 1.2, 1H); 5.48 (*dqt*, *J* = 15.1, 6.2, 1.1, 1H); 5.38 (*dtq*, *J* = 15.1, 6.5, 1.4, 1H); 4.21 (*q*, *J* = 7.1, 2H); 3.44 - 3.27 (*m*, 1H); 2.52 (*ddm*, *J* = 14.6, 5.2, 1H); 2.30 (*ddm*, *J* = 14.6, 9.5, 1H); 2.24 - 2.07 (*m*, 2H); 1.65 (*dd*, *J* = 6.1, 1.2, 3H); 1.30 (*t*, *J* = 7.1, 3H)

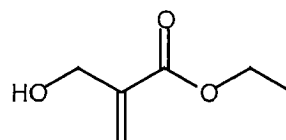
¹³C-NMR (100): 167.0 (*s*), 155.1 (*d*), 138.3 (*s*), 127.6 (*d*), 127.5 (*d*), 126.0 (*t*), 60.7 (*t*), 35.4 (*t*), 34.3 (*t*), 33.9 (*d*), 17.9 (*q*), 14.1 (*q*)

IR (CHCl₃): 3250 (*br*), 3000 (*s*), 2580 (*br*), 1710 (*s*), 1630 (*m*), 1440 (*m*), 1370 (*w*), 1330 (*w*); 1300 (*w*), 1190 (*m*), 1150 (*m*), 1020 (*w*), 960 (*m*), 900 (*w*)

MS (EI): 226.1 (42, $M^+ + 1$), 192.1 (18), 180.1 (100), 179.1 (33), 178.1 (15), 162.0 (18), 154.1 (40), 153.1 (11), 152.1 (37), 151.1 (42), 146.1 (11), 134.0 (17), 122.0 (15), 106.0 (43), 105.0 (36), 66.0 (13), 43.0 (11),

α -Hydroxymethyl-acrylsäureethylester (**288**) [192]

Zu einer Mischung aus 22.4 g (0.1 mol) Triethylphosphonoacetat und 33.3 g (0.4 mol) 36 % - wässrigem Formalin wurde unter heftigem Rühren langsam (exotherm!) eine gesättigte Kaliumcarbonat-Lösung (27.6 g, 0.2 mol) getropft. Nach 2 h wurde das RG mit 2 N HCl neutralisiert und mit Ether extrahiert. Nach Trocknung über $MgSO_4$, RV und HV erhielt man 10.7 g (82%) einer farblosen Flüssigkeit.



$C_6H_{10}O_3$ 130.14

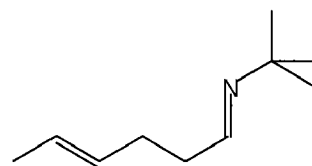
R_f: 0.55 EE

Sdp: 68°C (1 Torr) (Lit. [192]: 65-70°C / 1 Torr)

1H -NMR (200): 6.23 (*s*, 1H); 5.91 (*s*, 1H); 4.35 (*s*, 2H); 4.25 (*q*, $J = 7.1$, 2H); 2.10 (*s, br*, 1H); 1.25 (*t*, $J = 7.1$, 3H)

Hex-4-enyliden-*tert.*-butylamin (**292**) [224]

In einem 2-Halskolben mit Tropftrichter wurden 0.73 g (10 mmol) *tert.*-Butylamin vorgelegt. Dazu wurden langsam 0.98 g (10 mmol) Hex-4-enal (**281**) zugetropft. Nach einer Stunde bei RT wurden 2.5 g K_2CO_3 zugegeben. Am nächsten Tag wurde das K_2CO_3 abgenutscht. Die farblose Flüssigkeit wurde am Kugelrohrföfen destilliert. Es resultierten 0.74 g (48%).

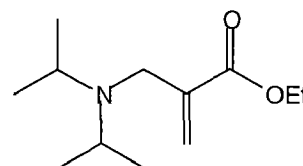


$C_{10}H_{19}N$ 153.26

$^1\text{H-NMR}$ (200): 7.58 (*t*, $J = 5.1$, 1H); 5.50 - 5.33 (*m*, 2H); 2.35 - 2.05 (*m*, 4H); 1.65 - 1.50 (*m*, 3H); 1.15 (*s*, 9H)

(*E*)-4-(*tert.*-Butyliminomethyl)-2-methylen-6-octensäureethylester (**293**)

Zu einer Lösung aus 153 mg (1 mmol) Hex-4-enylden-*tert.*-butylamin (**292**) und 175 μl (1 mmol) HMPT in 5 ml THF wurde bei 0°C 1.1 eq. LDA getropft. Die gelbe Lösung wurde während 1 h bei RT gerührt. Bei -78°C wurden 212 mg (1.1 mmol) **284** zugetropft. Nach 1 h bei -78°C wurde das RG nach AAV2 aufgearbeitet. Eine FC-Auftrennung ergab 112 mg (53%) Produkt.

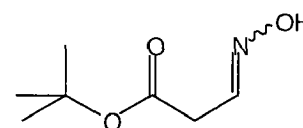


$\text{C}_{12}\text{H}_{23}\text{NO}_2$ 213.31

$^1\text{H-NMR}$ (200): 6.21 (*dd*, $J = 4.6, 0.8$, 1H); 5.97 (*dd*, $J = 4.6, 1.7$, 1H); 4.18 (*q*, $J = 7.1$, 2H); 3.23 (*t*, $J = 1.7$, 2H); 3.02 (*p*, $J = 6.6$, 2H); 1.30 (*t*, $J = 7.1$, 3H); 1.10 (*d*, $J = 6.6$, 12H)

(*Z*:*E*/2:1) 3-Hydroxyimino-propionsäure-*tert.*-butylester (**278**) [185, 193]

26.0 g (0.18 mol) Meldrumsäure (**272**) wurden in 134.0 g (0.9 mol) Orthoameisensäureethylester suspendiert und während 4 h bei 90°C (Badtemperatur) gerührt. Dabei ging die Säure in



Lösung. Über Nacht kristallisierten im Tiefkühler (-20°C) 24.5 g (68%) Ethoxymeldrumsäure als gelbliche Nadeln aus. Diese wurden ungereinigt in 2N HCl suspendiert und bei RT gerührt. Dabei erhielt man nie eine klare Lösung. Nach 1 h wurde die wässrige Suspension mit viel Ether extrahiert. Es konnten 14.1 g (86%) Hydroxymethylenmeldrumsäure (**297**) isoliert werden, die als weisse Kristalle im Kühlschrank ausfielen (Smp = 95°C / Lit. [185]:95-96°C). 3.2 g (19 mmol) dieser Kristalle wurden zusammen mit 1.6 g (22 mmol) *tert.*-Butanol in 20 ml Benzol gelöst und während 3 h unter Rückfluss gekocht. Das RG wurde eingengt und zusammen mit 1.4 g (20 mmol) Hydroxylaminhydrochlorid und 1.7 g

(20 mmol) NaHCO₃ in 50 ml Wasser vereint. Nach einer Nacht bei RT konnte mit viel CH₂Cl₂ extrahiert werden. Nach FC (Hexan-EE / 2:1) erhielt man 1.5 g (61%, 2 Stufen) des Produktes als gelbes Öl. Das Oxim **278** liegt als *Z/E*-Isomeregemisch im Verhältnis 2:1 vor. Die NMR-Daten stammen aus den Spektren des Isomeren-Gemisches und stimmen mit den Literaturdaten überein [193].

C₇H₁₃NO₃ 159.18

R_f: 0.18 Hexan - EE (5:1);

(*Z*)-Isomer

¹H-NMR (200): 9.44 (*s, br*, 1H); 7.01 (*t, J* = 5.0, 1 H); 3.34 (*d, J* = 5.0, 2 H); 1.45 (*s*, 9H)

¹³C-NMR (50): 168.1 (*s*), 144.6 (*d*), 81.3 (*s*), 31.6 (*t*), 27.6 (*q*, 3C)

IR (CHCl₃): 3580 (*m*), 3310 (*m, br*), 3000 (*w*), 2980 (*m*), 2930 (*w*), 1725 (*s*), 1460 (*w*), 1390 (*m*), 1370 (*s*), 1340 (*m*), 1290 (*m*), 1260 (*m*), 1160 (*s*), 960 (*w*), 910 (*m*), 840 (*m*)

MS (EI): 160.1 (5, *M*⁺+1), 144.1 (5), 143.1 (6), 104.0 (43), 87.0 (13), 86.0 (55), 85.0 (10), 83.0 (13), 59.0 (19), 58.0 (11), **57.0 (100)**, 43.0 (8), 41.0 (12)

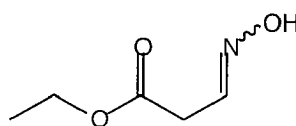
(*E*)-Isomer

¹H-NMR (200): 9.20 (*s, br*, 1H); 7.50 (*t, J* = 6.2, 1 H); 3.15 (*d, J* = 6.2, 2 H); 1.44 (*s*, 9H)

¹³C-NMR (50): 168.1 (*s*), 145.3 (*d*), 81.3 (*s*), 35.9 (*t*), 27.6 (*q*, 3C)

(*Z:E* / 2:1) 3-Hydroxyimino-propionsäureethylester (**298**) [185, 193]

Die Synthese erfolgte analog zu **278**. Im letzten Schritt wurde Ethanol statt *tert.*-Butanol eingesetzt. Ausgehend von 11.2 g (65 mmol)



Hydroxymethylenmeldrumsäure (**297**) konnten 3.84 g (45%, 2 Stufen) des Produktes als *Z/E*-Isomerengemisch im Verhältnis 7:4 isoliert werden. Die NMR-Daten stammen aus den Spektren des Isomerengemisches und stimmen mit den Literaturdaten überein [193].

$C_5H_9NO_3$ 131.13

R_f: 0.45 Hexan - EE (2:1);

(*Z*)-Isomer

¹H-NMR (200): 8.72 (*s, br*, 1H); 7.06 (*t*, *J* = 5.0, 1 H); 4.21 (*q*, *J* = 7.1, 2H); 3.44 (*d*, *J* = 5.0, 2 H); 1.29 (*t*, *J* = 7.1, 3H)

¹³C-NMR (50): 168.1 (*s*), 145.0 (*d*), 60.8 (*t*), 30.4 (*t*), 13.7 (*q*)

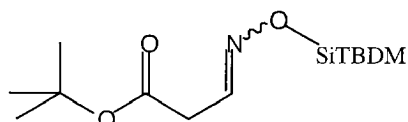
(*E*)-Isomer

¹H-NMR (200): 8.25 (*s, br*, 1H); 7.56 (*t*, *J* = 6.2, 1 H); 4.19 (*t*, *J* = 7.1, 2H); 3.26 (*d*, *J* = 6.2, 2 H); 1.28 (*t*, *J* = 7.1, 3H)

¹³C-NMR (50): 168.1 (*s*), 144.3 (*d*), 60.8 (*t*), 34.8 (*t*), 13.7 (*q*)

3-*tert.*-Butyl-dimethylsilyloxyimino-propionsäure-*tert.*-butylester (**299**)

Bei 0°C wurden 7.50 g (50 mmol) *tert.*-Butyldimethylsilylchlorid in 5 ml CH₂Cl₂ zu einer Lösung aus 7.95 g (50 mmol) **278** und 1.2 g (10 mmol) DMAP in 100 ml CH₂Cl₂ -



Pyridin (4:1) getropft. Nach 18 h bei RT wurde das RG nach AAV4 aufgearbeitet. FC (Hexan-EE / 20:1) ergab 10.1 g (74%) eines zähen Öles. Das Oxim **299** fällt als *Z/E*-Isomerengemisch (7:4) an. Dieses Verhältnis, wie auch die einzelnen NMR-Verschiebungen, wurden aus dem Mischspektrum ermittelt.

$C_{13}H_{27}NO_3Si$ 273.43

R_f: 0.31 Hexan - EE (20:1)

(Z)-Isomer

$^1\text{H-NMR}$ (300): 7.15 (*t*, $J = 5.0$, 1 H); 3.34 (*d*, $J = 5.0$, 1 H); 1.46 (*s*, 9H); 0.93 (*s*, 9H); 0.16 (*s*, 6H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100): 168.7 (*s*), 148.6 (*d*), 81.4 (*s*), 32.5 (*t*), 28.1 (*q*, 3C), 26.0 (*q*, 3H), 18.1 (*s*), -5.3 (*q*, 2C)

IR (CHCl_3): 2980 (*m*), 2960 (*m*), 2860 (*m*), 1730 (*s*), 1470 (*m*), 1460 (*m*), 1390 (*w*), 1370 (*m*), 1250 (*m*), 1150 (*s*), 930 (*s*), 840 (*s*)

MS (EI): 274.3 (3, $M^+ + 1$), 216.2 (5), 200.2 (12), 172.2 (6), 162.1 (10), 161.1 (20), 160.1 (76), 142.1 (14), 132.1 (17), 77.0 (7), 76.0 (8), **75.0 (100)**, 73.1 (24), 59.0 (6), 57.1 (58)

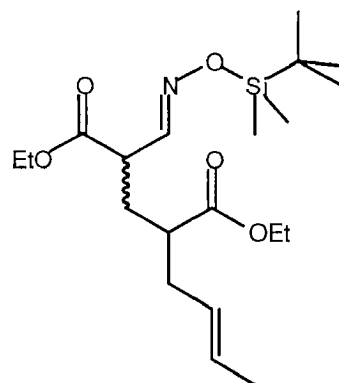
(E)-Isomer

$^1\text{H-NMR}$ (300): 7.57 (*t*, $J = 6.2$, 1 H); 3.16 (*d*, $J = 6.2$, 1 H); 1.45 (*s*, 9H); 0.92 (*s*, 9H); 0.15 (*s*, 6H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100): 168.5 (*s*), 149.2 (*d*), 81.6 (*s*), 36.6 (*t*), 28.1 (*q*, 3C), 26.0 (*q*, 3H), 18.2 (*s*), -5.3 (*q*, 2C)

2-((E)-2-butenyl)-4-(tert.-butyl-dimethylsilyloxy-iminomethyl)-glutar-säureester (300)

3.68 g (15 mmol) **299** in 50 ml THF wurden bei -78°C mit 10.15 ml (16 mmol; 1.6 M Lösung in Hexan) BuLi deprotoniert. Nach 2 h rühren bei RT, wurde wieder bei -78°C 2.51 g (16 mmol) **172** zugetropft. Man liess das RG über Nacht auftauen und arbeitete dann nach AAV2 auf. FC (Hexan-EE / 10:1) ergab 3.35 g (56%) gelbes Öl. Die NMR-Signale der jeweiligen Isomere konnten aus den Spektren des *cis/trans*-Gemisches (1:1) ermittelt werden.



$C_{20}H_{37}NO_5Si$ 399.58

R_f: 0.22 Hexan - EE (10:1);

trans-Isomer

¹H-NMR (400): 7.46 (*d*, *J* = 7.4, 1H); 5.44 (*dqt*, *J* = 15.1, 6.3, 1.3, 1H), 5.32 (*dtq*, *J* = 15.1, 6.9, 1.5, 1H), 4.14 (*q*, *J* = 7.2, 4H); 3.30 (*ddd*, *J* = 14.9, 7.4, 3.8, 1H); 2.50 - 2.40 (*mq*, *J* = 7.2, 1H); 2.33 - 2.20 (*m*, 1H); 2.15 (*ddd*, *J* = 14.0, 10.1, 5.2, 1H); 1.97 (*t*, *J* = 7.5, 1H); 1.82 (*ddd*, *J* = 14.0, 9.8, 4.4, 1H); 1.62 (*dd*, *J* = 6.3, 1.5, 3H); 1.23 (*t*, *J* = 7.2, 6H); 0.92 (*s*, 9H); 0.15 (*s*, 6H)

¹³C-NMR (100): 174.7 (*s*), 171.5 (*s*), 152.0 (*d*), 128.0 (*d*), 127.0 (*d*), 61.2 (*t*), 60.3 (*t*), 44.5 (*d*), 42.7 (*d*), 35.7 (*t*), 31.1 (*t*), 26.1 (*q*, 3C), 18.2 (*s*), 17.8 (*q*), 14.1 (*q*, 2C), -5.3 (*q*, 2C)

IR (CHCl₃): 2980 (*m*), 2960 (*s*), 2940 (*s*), 2860 (*m*), 1760 (*s*), 1470 (*m*), 1460 (*m*), 1445 (*m*), 1380 (*m*), 1300 (*w*), 1250 (*s*), 1180 (*s*), 1100 (*w*), 1030 (*m*), 970 (*s*), 940 (*s*), 840 (*s*)

MS (EI): 399.3 (0.2, *M*⁺), 342.3 (35), 298.3 (10), 188.2 (14), 128.2 (10), 109.2 (14), 103.1 (14), 88.0 (10), 86.0 (66), **84.0 (100)**, 81.2 (37), 77.1 (12), 75.1 (99), 73.1 (16), 57.2 (13), 55.1 (18), 51.0 (29), 49.0 (88), 47.1 (15), 41.1 (11)

cis-Isomer

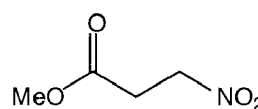
¹H-NMR (400): 7.45 (*d*, *J* = 7.4, 1H); 5.48 (*dqt*, *J* = 15.1, 6.3, 1.3, 1H), 5.23 (*dtq*, *J* = 15.1, 6.9, 1.5, 1H), 4.15 (*q*, *J* = 7.2, 4H); 3.30 (*ddd*, *J* = 14.9, 7.4, 3.8, 1H); 2.50 - 2.40 (*mq*, *J* = 7.2, 1H); 2.33 - 2.20 (*m*, 1H); 2.15 (*ddd*, *J* = 14.0, 10.1, 5.2, 1H); 1.97 (*t*, *J* = 7.5, 1H); 1.82 (*ddd*, *J* = 14.0, 9.8, 4.4, 1H); 1.62 (*dd*, *J* = 6.3, 1.5, 3H); 1.25 (*t*, *J* = 7.2, 6H); 0.91 (*s*, 9H); 0.15 (*s*, 6H)

^{13}C -NMR (100): 174.6 (*s*), 171.4 (*s*), 152.2 (*d*), 128.1 (*d*), 126.9 (*d*), 61.1 (*t*), 60.4 (*t*), 44.5 (*d*), 42.9 (*d*), 35.1 (*t*), 31.2 (*t*), 26.0 (*q*, 3C), 18.2 (*s*), 17.8 (*q*), 14.3 (*q*, 2C), -5.3 (*q*, 2C)

10.6 Nitro-Variante

3-Nitropropionsäureethylester (**304**)

14.3 g (0.08 mol) 3-Brompropionsäureethylester (**302**) wurden zu einer Lösung von 8.3 g (0.12 mol) Natriumnitrit in 150 ml DMF gegeben. Nach 2 h bei RT wurde das RG eingengt und chromatographiert (Hexan-EE / 5:1). Man erhielt 3.1 g (27%) farbloses Öl. Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen von *Park* überein [225].



$\text{C}_5\text{H}_9\text{NO}_4$ 147.13

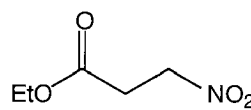
R_f : 0.38 Hexan - EE (2:1)

^1H -NMR (200): 4.67 (*t*, $J = 5.8$, 2H); 4.21 (*q*, $J = 7.1$, 2H); 3.00 (*t*, $J = 5.8$, 2H); 1.29 (*t*, $J = 7.1$, 3H)

^{13}C -NMR (50): 167.2 (*s*), 67.3 (*t*), 59.1 (*t*), 28.6 (*t*), 11.6 (*q*)

3-Nitropropionsäuremethylester (**304'**) [226]

4.6 g (39 mmol) 3-Nitropropionsäure **303** und 0.8 ml H_2SO_4 conc. wurden in 60 ml Methanol während 5 h unter Rückfluss gekocht. Das auf einen Drittel eingengte RG wurde in Ether aufgenommen und mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Nach Trocknung über MgSO_4 , am RV und HV erhielt man 3.14 g (62%) farbloses Öl.



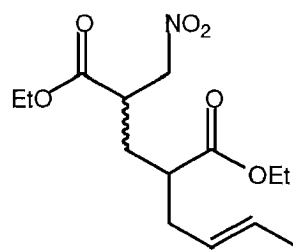
$\text{C}_4\text{H}_7\text{NO}_4$ 133.10

R_f: 0.50 Hexan - EE - AcOH (1:10:1)

¹H-NMR (200): 4.66 (*t*, *J* = 6.2, 2H); 3.75 (*s*, 3H); 3.00 (*t*, *J* = 6.2, 2H)

2-((*E*)-2-butenyl)-4-(nitromethyl)-glutarsäure-diethylester (**305**)

Bei -70°C wurde zu einer Lösung aus 0.45 g (3.1 mmol) **304** in 15 ml THF-HMPT (5:1) langsam 4.3 ml (6.9 mmol, 1.6 M in Hexan) Butyllithium getropft. Die klare, gelbe Lösung wurde 1 h bei -70°C gerührt, dann wurden 0.59 g (3.8 mmol) **172** zugegeben. Nach 4 h wurde nach AAV2 aufgearbeitet. Reinigung durch FC (Hexan-EE / 2:1) ergab 0.53 g (56%) gelbes Öl.



C₁₄H₂₃NO₆ 301.32

R_f: 0.51 Hexan - EE (2:1)

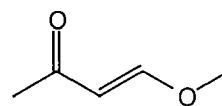
¹H-NMR (200): 5.53 - 5.44 (*m*, 1H); 5.34 - 5.24 (*m*, 1H); 4.73 (*dd*, *J* = 9.0, 5.0, 0.5H); 4.67 (*q*, *J* = 4.7, 0.5H); 4.50 (*q*, *J* = 4.4, 0.5H); 4.45 (*dd*, *J* = 4.3, 4.7, 0.5H); 4.20 (*q*, *J* = 7.2, 2H); 4.18 (*q*, *J* = 7.2, 2H); 3.16 (*qm*, *J* = 4.7, 1H); 2.54 - 2.02 (*m*, 4H); 1.78 (*q*, *J* = 5.0, 0.5H); 1.72 (*q*, *J* = 4.4, 0.5H); 1.63 (*d*, *J* = 6.5, 3H); 1.60 - 1.31 (*m*, 1H); 1.28 (*t*, *J* = 7.2, 3H); 1.27 (*t*, *J* = 7.1, 3H)

¹³C-NMR (50): 174.6 (*s*), 171.8 (*s*), 128.8 (*d*), 126.8 (*d*), 75.8 (*t*), 61.7 (*t*), 60.7 (*t*), 43.2 (*d*), 41.4 (*d*), 36.1 (*t*), 30.6 (*t*), 17.8 (*q*), 14.2 (*q*), 14.0 (*q*)

10.7 Hetero-Diels-Alder-Weg

1-Methoxybut-1-en-3-on (**313**) [203]

In einem 25 ml Kolben wurden 13.2 g (0.1 mol) 3-Oxobutylaldehyd-dimethylacetal (**312**) und 0.41 g (5 mmol) Natriumacetat 6 h unter RF gekocht. Dabei wurde laufend Methanol abdestilliert. Nachdem kein Methanol mehr überdestillierte, wurde bei 110°C (80mm, Wasserstrahlvacuum) 9.0 g (90%) einer farblosen Flüssigkeit gesammelt.



$C_5H_8O_2$ 100.11

R_f: 0.42 Hexan - EE (5:1); KMnO₄, UV

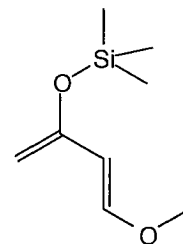
Sdp: 110°C (80mm) (Lit. [203]: 175°C)

¹H-NMR (200): 7.56 (*d*, *J* = 12.9, 1 H); 5.56 (*d*, *J* = 12.9, 1H); 3.69 (*s*, 3H), 2.17 (*s*, 3H)

¹³C-NMR (100): 195.0 (*s*), 160.9 (*d*), 104.3 (*d*), 54.9 (*q*), 25.2 (*q*)

(*E*)-1-Methoxy-3-trimethylsilyloxy-1,3-butadien (**306**) [200]

11.1 g (0.11 mol) TEA und 0.20 g (1.5 mmol) Zinkchlorid wurden während 1 h bei RT gerührt. Zu diesem RG wurden 5.01 g (0.05 mol) **313** in 50 ml Benzol, dann 10.86 g (0.10 mol) TMSCl getropft. Nach einer Nacht bei 40°C wurde das RG auf 100 ml Ether gegossen, abfiltriert und eingengt. Eine Destillation (42°C / 0.7 mm) ergab 4.99 g (58%) einer farblosen Flüssigkeit.



$C_8H_{16}O_2Si$ 172.29

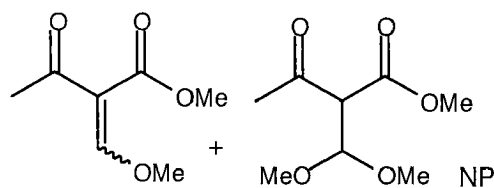
Sdp: 42°C (0.7 mm) (Lit. [200]: 45-49°C / 5 Torr)

$^1\text{H-NMR}$ (200): 6.85 (*d*, $J = 12.5$, 1 H); 5.37 (*d*, $J = 12.5$, 1H); 4.10 (*d*, $J = 7.9$, 2H), 3.61 (*s*, 3H), 0.25 (*s*, 9H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (50): 151.7 (*s*), 148.0 (*d*), 100.8 (*d*), 88.7 (*t*), 54.0 (*q*), -2.5 (*q*, 3C)

2-Methoxymethylen-acetessigsäuremethylester (**315**) und 2-Dimethoxymethyl-acetessigsäuremethylester [204]

15.7 g (0.15 mol) Orthoacmeisensäuremethylester und 17.2 g (0.15 mol) Acetessigsäuremethylester (**314**) wurden in 70 ml Essigsäureanhydrid gelöst und unter Rückfluss



während 26 h gekocht. Trotz unvollständigem Umsatz wurde das mittlerweile schwarze RG destilliert. Es konnte 9 g (38%) des Produktes gesammelt werden, verunreinigt mit ca. 3 % des Nebenproduktes.

$\text{C}_7\text{H}_{10}\text{O}_4$ 158.15

R_f : 0.45 Hexan - EE (1:1); Cer, UV

Sdp 110°C (0.4 mm) (Lit. [204]: 150°C / 16 Torr)

$^1\text{H-NMR}$ (300): 7.58 (*s*, 1 H); 4.00 (*s*, 3H); 3.81 (*s*, 3H); 2.36 (*s*, 3H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100): 196.1 (*s*), 167.2 (*s*), 114.3 (*s*), 103.4 (*d*), 63.9 (*q*), 51.9 (*q*), 28.8 (*q*)

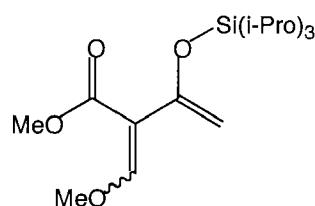
IR (CHCl_3): 3000 (m), 2950 (m), 2840 (w), 1750 (s), 1720 (s), 1440 (m), 1360 (m), 1130 (m), 1110 (m), 1070 (s)

MS (EI): 158.1 (3, $M^+ + 1$), 143.1 (14), 131.1 (34), 117.1 (91), **85.0 (100)**, 75.0 (92)

Nebenprodukt:

 $C_8H_{14}O_5$ 190.19 1H -NMR (300): 4.95 (*d*, *J* = 7.7, 1 H); 3.88 (*d*, *J* = 7.7, 1H); 3.68 (*s*, 3H); 3.42 (*s*, 3H); 3.40 (*s*, 3H); 2.24 (*s*, 3H) ^{13}C -NMR (100): 199.4 (*s*), 166.3 (*s*), 102.9 (*d*), 62.9 (*d*), 54.9 (*q*), 54.6 (*q*), 52.1 (*q*), 29.9 (*q*)1-Methoxy-2-methoxycarbonyl-3-triisopropylsilyloxy-1,3-butadien (**316**)

Bei $-20^\circ C$ wurden 3.66 g (12 mmol) TIPS-Triflat zu einer Lösung aus 1.58 g (10 mmol) 2-Methoxymethylen-acetessigsäuremethylester **315** und 1.07 g (12 mmol) Lutidin in 30 ml CH_2Cl_2 getropft. Nach 3 h bei RT konnte gemäss AAV3 aufgearbeitet werden. Nach FC (Hexan-EE / 10:1) konnten 0.94 g (30%) eines farblosen Öles isoliert werden.

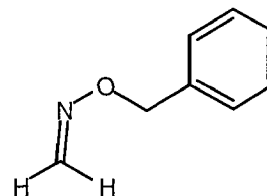
 $C_{16}H_{30}O_4Si$ 314.48

Rf: 0.33 Hexan -EE (9:1);

 1H -NMR (400): 7.28 (*s*, 1H); 4.55 (*d*, *J* = 0.9, 1H); 4.33 (*d*, *J* = 0.9, 1H); 3.85 (*s*, 3H); 3.71 (*s*, 3H); 1.17 (*q*, *J* = 6.6, 3H); 1.08 (*d*, *J* = 6.6, 18H) ^{13}C -NMR (100): 167.8(*s*), 159.8 (*d*), 148.9 (*s*), 111.3 (*s*), 96.5 (*t*), 61.8 (*q*), 51.4 (*q*), 17.9 (*q*, 6C), 12.6 (*d*, 3C)IR ($CHCl_3$): 3680 (w), 2960 (m), 2860 (m), 1710 (s), 1620 (s), 1460 (m), 1430 (m), 1360 (w), 1270 (m), 1140 (s), 1090 (m), 1020 (m), 880 (m)MS (EI): 315.3 (1, $M^+ + 1$), 283.3 (7), 273.2 (7), 272.2 (19), 271.2 (100), 257.2 (5), 241.2 (5), 240.2 (10), 239.2 (55), 145.2 (20), 117.1 (13), 89.1 (5), 75.1 (5)

Formaldoxim-*O*-benzylether (**318**) [205]

1.23 g (10 mmol) Benzyloxyamin (**317**) und 1 g (12 mmol) Formalin (35% in Wasser) wurden zusammen mit 2 ml 35%iger Natronlauge in 5 ml Benzol gelöst und bei RT heftig gerührt. Nach 3h wurde die Benzolphase abgetrennt und die Wasserphase dreimal mit CH₂Cl₂ gewaschen. Nach der Trocknung über MgSO₄ wurde das eingeeengte Rohprodukt direkt weiter eingesetzt.



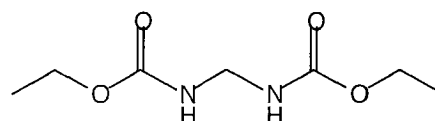
C₈H₉NO 138.16

R_f: 0.55 EE; KMnO₄, UV

¹H-NMR (200): 7.45 - 7.25 (*m*, 5H); 7.12 (*d*, *J* = 8, 1H); 6.48 (*d*, *J* = 8, 1H); 5.15 (*s*, 2H)

Methylen-bis-ethylcarbammat (**321**) [206]

8.9 g (0.1 mol) Urethan, 1.5 g (0.05 mol) Formaldehyd (4.5 g 35% Formalinlösung) und 0.2 ml HCl conc. wurden in 50 ml H₂O gelöst und



während 5 d stehengelassen. Der ausgeschiedene Feststoff wurde abfiltriert und über Phosphorpentoxid getrocknet. Es resultierten 6.4 g (67%) weisse Kristalle.

C₇H₁₄N₂O₄ 190.19

R_f: 0.26 Hexan - EE (2:1)

Smp: 130°C (Lit. [206]: 127-130°C)

¹H-NMR (200): 5.78 (*s, br*, 2 H); 4.49 (*t*, *J* = 6.6, 2 H); 4.11 (*q*, *J* = 7.0, 4H); 1.23 (*t*, *J* = 7.0, 6H)

¹³C-NMR (50): 156.5 (*s*), 60.6 (*t*, 2C), 47.6 (*t*), 14.0 (*q*, 2C)

IR (CHCl₃): 3450 (m), 2980(m), 2860 (m), 1750 (m), 1730(s), 1720 (s), 1500 (s), 1470(m), 1390(w), 1330(w), 1300 (w), 1260(s), 1090(w), 1020 (m), 930(w)

MS (EI): 190.2 (1, M^+), 161.1 (62), 118.1 (6), **117.1 (100)**, 102.1 (80), 89.1 (18), 62.0 (7), 56.0 (8), 45.0 (8)

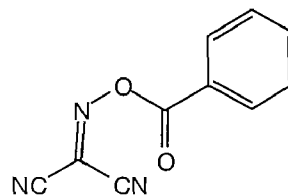
In gleicher Weise, mit *tert.*-Butylcarbaminsäureester statt Urethan, wurde Methylen-bis-*tert.*-butylcarbammat (**322**) hergestellt. Die Ausbeute betrug aber nur 39%.

C₁₁H₂₂N₂O₄ 190.19

¹H-NMR (200): 5.55 (*s, br*, 2 H); 4.41 (*t, J = 6*, 2 H); 1.42 (*s*, 9H)

(Phenacyloxyimino)-malonsäuredinitril (**326**) [208, 209]

Zu einer Mischung aus 6.6 g (0.1 mol) Malonsäuredinitril (**323**) und 0.5 ml Eisessig wurde im Eisbad langsam 6.9 g (0.1 mol) Natriumnitrit in 50 ml Wasser getropft. Es entstanden gelb-braune, nitrose Gase. Nach 4 h rühren bei RT wurde das RG mit 100 ml Wasser verdünnt und mit 17.0 g (0.1 mol) Silbernitrat in 50 ml Wasser versetzt. Das Oxim-Silbersalz **325**, welches als gelbe Kristalle ausfällt, wird abfiltriert und über P₂O₅ getrocknet (quantitative Rohausbeute). Das ungereinigte Silbersalz wurde in 150 ml Benzol suspendiert und mit 14.1 g (0.11 mol) Benzoylchlorid versetzt. Dazu wurden noch 10 Tropfen Pyridin gegeben. Das gelbe Salz verschwand, es fiel allmählich weisses Silberchlorid aus. Nach 1 h bei RT wurde das Silberchlorid abfiltriert und mit Benzol gewaschen. Das Filtrat wurde eingeeengt. Der ausgefallene weisse Feststoff wurde aus heissem Ether/Petrolether umkristallisiert. Man erhielt 17.9 g (89%, 2 Stufen) weisse, kleine Nadeln.



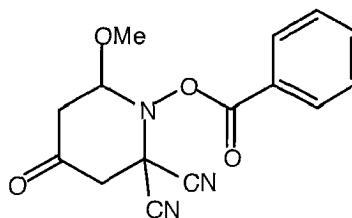
C₁₀H₅N₃O₂ 199.16

R_f: 0.25 Hexan - EE (1:1); KMnO₄, UV

- Smp: 105°C (Lit. [209]:110°C)
- ¹H-NMR (200): 8.16 (*tm*, *J* = 8.3, 2 H); 7.78 (*tm*, *J* = 7.5, 1H); 7.60 (*tm*, *J* = 7.5, 2H)
- ¹³C-NMR (100): 159.4 (*s*), 135.8 (*d*), 130.8 (*d*), 129.4 (*d*), 124.6 (*s*), 114.8 (*s*), 108.0 (*s*), 105.1 (*s*)
- IR (CHCl₃): 3010 (*m*), 2250 (*m*), 1990 (*w*), 1970 (*w*), 1930 (*w*), 1910 (*w*), 1790 (*s*), 1730 (*w*), 1600 (*s*), 1450 (*m*), 1250 (*s*), 1180 (*s*), 1030 (*m*), 1010 (*s*), 990 (*s*), 970 (*s*), 880 (*m*), 700 (*s*)

2,2-Dicyano-6-methoxy-4-oxo-piperidin-benzoat (**333**)

3.45 g (0.02 mol) Danishefski-Dien **306** und 3.98 g (0.02 mol) Malonsäuredinitril **326** wurden in 70 ml Toluol gelöst und während 17 h unter Rückfluss gekocht. Wässrige Aufarbeitung und FC (Hexan-EE / 2:1) ergaben 3.01 g (50%) eines orangen Feststoffes.



C₁₅H₁₃N₃O₄ 299.27

R_f: 0.49 Hexan - EE (1:1); VIS (gelb), KMnO₄

Smp: 75 - 78°C

¹H-NMR (500): 8.12 (*dd*, *J* = 8.4, 1.3, 2 H); 7.70 (*tt*, *J* = 7.5, 1.3, 1H); 7.55 (*tt*, *J* = 8.4, 7.5, 2H); 5.07 (*dd*, *J* = 3.9, 3.4, 1H); 3.72 (*s*, 3H), 3.36 (*d*, *J* = 1.6, 1H); 3.36 (*s*, 1H); 3.18 (*dd*, *J* = 15.2, 3.4, 1H); 2.84 (*ddd*, *J* = 15.1, 3.9, 1.6, 1H)

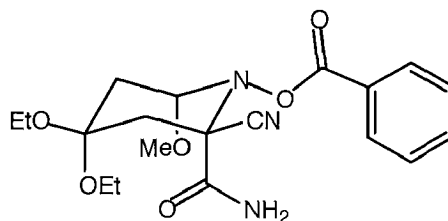
^{13}C -NMR (125): 194.0 (*s*), 163.0 (*s*), 134.7 (*d*), 130.0 (*d*, 2C), 129.1 (*d*, 2C), 126.5(*s*), 112.7 (*s*), 112.2 (*s*), 92.8 (*d*), 60.4 (*q*), 47.3 (*t*), 45.8 (*t*), 31.0 (*s*)

IR (CHCl_3): 3020 (*m*), 2940 (*m*), 2840 (*w*), 2220 (*w*), 1765 (*s*), 1745 (*s*), 1625 (*m*), 1600 (*m*), 1580 (*w*), 1490 (*w*), 1450 (*s*), 1420 (*m*), 1370 (*m*), 1350 (*w*), 1340 (*w*), 1320 (*m*), 1290 (*m*), 1250 (*s*), 1180 (*m*), 1100 (*s*), 1030 (*s*), 1010 (*s*), 905 (*s*), 870 (*m*), 850 (*m*), 700 (*s*), 650 (*m*)

MS (EI): 297.2 (0.2, $M^+ + 1$), 122.1 (13), 106.1(26), **105.1 (100)**, 77.0 (61), 58.0 (13), 51.0 (14)

2-(Aminocarbonyl)-2-cyano-4,4-diethoxy-6-methoxy-piperidin-benzoat (**335**)

100 mg (0.33 mmol) 2,2-Dicyano-6-methoxy-4-oxo-piperidin-benzoat (**333**) wurden in 5 ml Ethanol-Pyridin (3:1) vorgelegt und vorsichtig mit 94 mg (1.5 mmol) NaCNBH_3 versetzt. Nach 12h bei RT wurde das RG mit wenig Wasser



gequencht und zwischen CH_2Cl_2 und wässriger CuSO_4 -Lösung verteilt. Die organische Phase wurde über MgSO_4 getrocknet und am RV, resp. HV eingengt. Man erhielt 76 mg (59%) eines braunen Feststoffes.

$\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_6$ 391.40

R_f: 0.28 Hexan - EE (1:1); UV

Smp: 168 - 172°C (unter Zersetzung)

^1H -NMR (400): 8.08 (*ddd*, $J = 8.4, 3.1, 1.5, 2 \text{ H}$); 7.64 (*t*, $J = 7.5, 1.5, 1\text{H}$); 7.48 (*m*, 2H); 7.05 (*s, br*, 1H); 5.75 (*s, br*, 1H); 4.76 (*t*, $J = 3.41, 1\text{H}$); 3.61 (*s*, 3H), 3.54 (*q*, $J = 7.0, 2\text{H}$); 3.53 (*q*, $J = 7.0, 2\text{H}$); 2.82 (*dd*, $J = 13.9, 3.1,$

1H); 2.46 (*ddd*, $J = 14.5, 3.2, 3.1$, 1H); 2.30 (*d*, $J = 13.9$, 1H); 2.15 (*dd*, $J = 14.5, 3.6$, 1H); 1.27 (*t*, $J = 7.0$, 3H); 1.16 (*t*, $J = 7.0$, 3H)

^{13}C -NMR (100): 168.0 (*s*), 164.8 (*s*), 134.5 (*d*), 130.0 (*d*, 2C), 128.9 (*d*, 2C), 127.0 (*s*), 115.8 (*s*), 95.2 (*s*), 91.7 (*d*), 63.7 (*s*), 60.8 (*q*), 56.9 (*t*), 55.8 (*t*), 40.9 (*t*), 36.2 (*t*), 15.3 (*q*), 14.8 (*q*)

IR (CHCl_3): 3500 (*m*), 3380 (*m*), 3000 (*m*), 2840 (*w*), 2240 (*w*), 1745 (*s*), 1715 (*s*), 1570 (*m*), 1450 (*m*), 1140 (*w*), 1340 (*w*), 1320 (*w*), 1240 (*s*), 1180 (*w*), 1150 (*m*), 1100 (*m*), 1080 (*m*), 1050 (*s*), 1020 (*s*), 910 (*m*), 700 (*s*)

NOE: eingestrahlt bei 3.61 (C(2)-OMe) -> Differenzsignale bei 4.76 (H-C(2)), 2.46 (H_{eq} -C(3)), 8.08 (*o*-Phenyl-H's) und 7.05 (Amid-NH)

IV LITERATURVERZEICHNIS

- [1] P. Nuhn, *Naturstoffchemie - Mikrobielle, pflanzliche und tierische Naturstoffe*, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, Stuttgart 1990.
- [2] G. Habermehl, P. E. Hamman, *Naturstoffchemie - eine Einführung*, Springer Verlag, Berlin 1992.
- [3] J. Braun, *Deutsches Kolonialblatt* **1889**, 2, 172.
- [4] H. Baillon, *Bull. Mens. Soc. Linéenne de Paris* **1889**, 1, 782.
- [5] J. Dybowski, A. Landrin, *C. R. Hebd. Seances Acad. Sci.* **1901**, 133, 748.
- [6] A. Haller, E. Heckel, *C. R. Hebd. Seances Acad. Sci.* **1901**, 133, 850.
- [7] C. Räsch, *Enzyklopädie der psychoaktiven Stoffe*, AT Verlag, Aarau 1998.
- [8] M. Hesse, *Indolalkaloide in Tabellen*, Springer-Verlag, Berlin 1964, 1968.
- [9] R. Brenneisen, *Hagers Handbuch der pharmazeutischen Praxis*, Vol. 6, Springer Verlag, Berlin 1994.
- [10] P. Roth, *Giftpflanzen - Pflanzengift*, Ecomed, München 1994.
- [11] T. A. Van Beek, F. L. C. Kuijlaars, A. M. Thomassen, R. Verpoorte, A. Baerheim Svendsen, *Phytochemistry* **1984**, 23, 1771.
- [12] H. Achenbach, B. Raffelsberger, *Phytochemistry* **1980**, 19, 716.
- [13] G. J. A. Vonk, A. J. M. Leeuwenberg, *Wageningen Agricultural University Papers* **1989**, 89, 1-18.
- [14] Schultes, Hofmann, *Pflanzen der Götter*, AT Verlag, Aarau 1995.
- [15] G. Samorini, *Integration* **1995**, 5, 105.
- [16] G. Samorini, *Integration* **1993**, 4, 4.
- [17] A. Bouquet, *Féticheurs et médecines traditionnelles du Congo*, ORSTOM, Paris 1969.
- [18] I. W. Southon, J. Buckingham, *Dictionary of Alkaloids*, Chapman and Hall, London 1989.
- [19] J. E. Saxton, *The Monoterpenoid Indole Alkaloids*, John Wiley & Sons, Chichester 1994.
- [20] G. A. Cordell, *The Monoterpenoid Indole Alkaloids*, Wiley - Interscience, Chichester 1983.

- [21] H. D. Neuwinger, *Afrikanische Arzneipflanzen und Jagdgifte*, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, Stuttgart 1994.
- [22] D. Vincent, I. Sero, *C. R. Hébd. Séances Acad. Sci.* **1942**, *136*, 612-614.
- [23] J. A. Schneider, E. B. Sigg, *Psychopharmacology*, New York 1958.
- [24] S. Gershon, W. J. Lang, *Arch. Int. Pharmacodyn.* **1962**, *135*, 31
- [25] J. Schneider, M. McArthur, *Experientia* **1956**, *8*, 323.
- [26] K. Naeher, *Hanfblatt* **1996**, *3*, 12-15.
- [27] D. C. Mash, J. K. Staley, M. H. Baumann, R. B. Rothmann, W. L. Hearn, *Life Sciences* **1995**, *57*, 45.
- [28] D. C. Mash, *Maps* **1995**, *6*, 16.
- [29] H. S. Lotsof, *Maps* **1995**, *5*, 16.
- [30] N. Touchette, *Nature Medicine* **1995**, *1*, 288.
- [31] P. D. Kramer, *Glück auf Rezept: Der unheimliche Erfolg der Glückspille Fluctin*, Kösel, München 1995.
- [32] L. F. Tietze, *Angew. Chem.* **1983**, *95*, 840-853.
- [33] Atta-ur-Rahman, A. Basha, *Biosynthesis of Indole Alkaloids*, Oxford University Press, Oxford 1983.
- [34] R. B. Herbert, *The Biosynthesis of Secondary Metabolites*, Chapman and Hall, London 1981.
- [35] E. Wenkert, *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 98.
- [36] R. Thomas, *Tetrahedron Lett.* **1961**, 544.
- [37] A. R. Battersby, R. S. Kapil, J. A. Martin, L. Mo, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1968**, 133.
- [38] D. Arigoni, P. Loew, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1968**, 137.
- [39] H. Inouye, *Planta Med.* **1978**, *33*, 193.
- [40] A. R. Battersby, E. S. Hall, R. Southgate, *J. Chem. Soc. (C)*, **1969**, 721.
- [41] A. R. Battersby, J. C. Byrne, R. S. Kapil, J. A. Martin, T. G. Payne, D. Arigoni, P. Loew, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1968**, 951.
- [42] D. Voet, J. G. Voet, *Biochemie*, VCH Verlagsgesellschaft, Weinheim 1992.
- [43] A. I. Scott, S.-L. Lee, W. Wan, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1977**, *75*, 1004.
- [44] J. Stöckigt, H. P. Husson, C. Kan-Fan, M. H. Zenk, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1977**, 164.
- [45] M. H. Zenk, U. Pfitzner, *Planta Med.* **1982**, *46*, 10.

- [46] J. Stöckigt, M. Rüffer, C. Kan-Fan, H. P. Husson, H. M. Zenk, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1979**, 1016.
- [47] A. J. Scott, P. B. Reichardt, M. B. Slaytor, J. G. Sweeney, *Bioorg. Chem.* **1971**, *1*, 157.
- [48] A. I. Scott, P. C. Cherry, A. A. Qureshi, *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 4932.
- [49] K. Bláha, Z. Koblicová, J. Trojánek, *Tetrahedron Lett.* **1972**, *27*, 2763.
- [50] K. Bláha, Z. Koblicová, J. Trojánek, *Coll. Czech. Chem. Com.* **1974**, *39*, 2258.
- [51] J. P. Kutney, K. Fuji, A. M. Treasurywala, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 5407.
- [52] A. Madinaveitia, G. de la Fuente, A. González, *Helv. Chim. Acta* **1998**, *81*, 1645.
- [53] G. Massiot, M.-J. Jacquier, P. Thepenier, J. Lévy, L. Le Men-Olivier, C. Delaude, J. Guilhem, C. Pascard, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1983**, 1018.
- [54] M. Zèches-Hanrot, J.-M. Nuzillard, B. Richard, H. Schaller, H. A. Hadi, T. Sévenet, L. Le Men-Olivier, *Phytochemistry* **1995**, *40*, 587.
- [55] M.-J. Hoizey, L. Olivier, M. Debray, M. Quirin, J. LeMen, S. Kwok-Chum, *Ann. Pharm. Franc.* **1970**, *28*, 127.
- [56] G. Büchi, D. L. Coffin, K. Kocsisi, P. E. Sonnet, F. E. Ziegler, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 2073.
- [57] G. Büchi, D. L. Coffin, K. Kocsisi, P. E. Sonnet, F. E. Ziegler, *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 3099.
- [58] S. I. Sallay, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 6762.
- [59] W. Nagata, S. Hirai, T. Okumura, K. Kawata, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 1650.
- [60] W. Nagata, S. Hirai, *Chem. Abstr.*, Vol. 74, Japan 1971, p. 112282c.
- [61] S. Hirai, K. Kawata, W. Nagata, *J. Chem Soc., Chem Commun.* **1968**, 1016.
- [62] Y. Ban, T. Wakamatsu, Y. Fujimoto, T. Oishi, *Tetrahedron Lett.* **1968**, 3383.
- [63] M. Ikezaki, T. Wakamatsu, Y. Ban, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1969**, 88.
- [64] P. Rosenmund, W. Haase, J. Bauer, *Tetrahedron Lett.* **1969**, 4121.

- [65] P. Rosenmund, W. Haase, J. Bauer, R. Frische, *Chem. Ber.* **1975**, *108*, 1871.
- [66] J. P. Kutney, F. Bylsma, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 6090.
- [67] J. P. Kutney, W. J. Cretney, P. La Quesne, B. McKague, E. Piers, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 1712.
- [68] J. P. Kutney, F. Bylsma, *Helv. Chim. Acta* **1975**, *58*, 1672.
- [69] G. Büchi, P. Kulsa, K. Ogasawara, R. L. Rosati, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 999.
- [70] B. M. Trost, S. A. Godleski, J. P. Genét, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 3930.
- [71] B. M. Trost, S. A. Godleski, J. L. Belletire, *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 2052.
- [72] J. W. Huffmann, R. Shanmugasundaram, R. Sawdaye, P. C. Raveendranath, R. C. Desai, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 1460.
- [73] M. E. Kuehne, P. J. Reider, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 1464.
- [74] T. Imanishi, N. Yagi, H. Shin, M. Hanaoka, *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 4001.
- [75] T. Imanishi, N. Yagi, M. Nahaoka, *Chem. Pharm. Bull.* **1985**, *33*, 4202.
- [76] S. Raucher, B. L. Bray, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 3236.
- [77] S. Raucher, B. L. Bray, R. F. Lawrence, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 442.
- [78] M. E. Kuehne, W. G. Bornmann, W. G. Earley, I. Marko, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 2913.
- [79] C. Szàntay, T. Keve, H. Bölcskei, T. Acs, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 5539.
- [80] C. Szàntay, T. Keve, H. Bölcskei, E. Gàcs-Baitz, *Tetrahedron* **1990**, *46*, 1711.
- [81] C. Herdeis, C. Karger-Hartke, *Liebigs Ann. Chem.* **1991**, 99.
- [82] M. E. Kuehne, W. G. Bornmann, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 1752.
- [83] P. A. Grieco, K. J. Henry, W. J. DuBay, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 8289.
- [84] T. Imanishi, I. Imanishi, T. Momose, H. Shin, M. Hanaoka, *Chem. Pharm. Bull.* **1982**, *30*, 3617.
- [85] T. Mukaiyama, K. Saigo, A. Morikawa, K. Narasaka, *Bull. Chem. Soc. Japan* **1977**, *50*, 2773.
- [86] D. B. Dess, J. C. Martin, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7277.

- [87] A. Fürstner, A. Hupperts, A. Ptock, E. Janssen, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 5215.
- [88] M. Rubiralta, E. Giralt, A. Diaz, *Piperidine: Structure, Preparation, Reactivity and Synthetic Applications of Piperidines and its Derivatives*, Elsevier, Amsterdam 1991.
- [89] G. Lapuyade, G. Schlewer, C.-G. Wermuth, *Bull. Soc. Chem. Fr.* **1986**, *4*, 663.
- [90] B. Kirschleger, R. Queignec, *Synthesis* **1986**, *11*, 926.
- [91] H. Stetter, W. Uerdinger, *Synthesis* **1973**, *4*, 207.
- [92] G. Saucy, N. Cohen, B. L. Banner, D. P. Trullinger, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 2080.
- [93] J. Seyden-Penne, *Reductions by the Alumino- and Borohydrides in Organic Chemistry*, VCH, Weinheim 1991.
- [94] B. Ganem, J. O. Osby, *Chem. Rev.* **1986**, *86*, .
- [95] A. Pelter, K. Smith, H. C. Brown, *Borane Reagents*, Academic Press, London 1988.
- [96] H. J. Schlesinger, H. C. Brown, E. K. Hyde, *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, *75*, 215.
- [97] E. Wiberg, M. Z. Schmidt, *Z. Naturforsch. B* **1951**, *6b*, 334.
- [98] M. F. Semmelhack, R. D. Stauffer, A. Yamashita, *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 3180.
- [99] G. W. Schaeffer, J. S. Roscoe, A. C. Stewart, *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 729.
- [100] A. C. Stewart, G. W. Schaeffer, *J. Inorg. Nucl. Chem.* **1956**, *3*, 194.
- [101] B. Ganem, S. W. Heinzman, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 6801.
- [102] B. Ganem, J. O. Osby, W. Heinzman, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 67.
- [103] L. A. Paquette, J. P. Williams, D. R. S. Laurent, D. Friederich, E. Pinard, B. A. Roden, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 4689.
- [104] T. Harayama, M. Ohtani, O. Masaharu, Y. Inubushi, *Chem. Pharm. Bull.* **1975**, *7*, 1511.
- [105] M. A. Brimble, D. D. Rowan, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1988**, 978.
- [106] S.-K. Chung, *J. Org. Chem* **1979**, *44*, 1014.
- [107] R. F. Borch, *Tetrahedron Lett.* **1968**, *1*, 61.
- [108] A. P. Krapcho, E. G. E. Jahngen, D. S. Kashdan, *Tetrahedron Lett.* **1974**, *32*, 2721.

- [109] C. R. Davis, D. C. Swenson, D. J. Burton, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 6843.
- [110] P. J. Kocienski, *Protecting Groups*, Georg Thieme Verlag, New York 1994.
- [111] S. Murahashi, H. Mitsui, S. Zenki, T. Shiota, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1984**, 874.
- [112] S.-I. Murahashi, T. Shiota, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 2383.
- [113] S. Murahashi, H. Mitsui, T. Shiota, T. Tsuda, S. Watanabe, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 1736-1744.
- [114] S. Murahashi, T. Shiota, Y. Imada, *Org. Synth.* **1991**, *70*, 265-271.
- [115] J. M. Coxon, E. Dansted, M. P. Hartshorn, *Org. Synth. Coll.* **1988**, *VI*, 946.
- [116] G. Büchi, K. C. Luk, B. Kobbe, J. M. Townsend, *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 244.
- [117] W. W. Zajac, T. R. Walters, M. G. Darcy, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 5856.
- [118] R. Kluge, M. Schulz, S. Liebsch, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 5773.
- [119] M. S. Cooper, *Synlett* **1990**, 533.
- [120] G. W. Gribble, T. C. Barden, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 5900.
- [121] R. F. C. Brown, V. M. Clark, I. O. Sutherland, A. Todd, *J. Chem. Soc.* **1959**, 2109.
- [122] J. Thesing, H. Mayer, *Chem. Ber.* **1956**, *89*, 2159.
- [123] M. N. Sheng, J. G. Zajacek, *Org. Synth.* **1970**, *50*, 56.
- [124] H. Ripperger, *Liebigs Ann. Chem.* **1992**, 1091.
- [125] W. Carruthers, P. Coggins, J. B. Weston, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1990**, 2323.
- [126] S.-I. Murahashi, T. Naota, H. Taki, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1985**, 613.
- [127] J. Hill, J. K. Sutherland, P. Crowley, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1992**, 969.
- [128] J. J. Tufariello, A. Ali, *Tetrahedron Lett.* **1978**, *47*, 4647.
- [129] J. J. Tufariello, *Acc. Chem. Res.* **1979**, *12*, 396.
- [130] A. Ali, I. M. Wazeer, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1988**, 597.
- [131] D. C. Black, R. F. Crozier, V. C. Davis, *Synthesis* **1975**, 205.
- [132] K. N. Houk, J. Gonzalez, Y. Li, *Acc. Chem. Res.* **1995**, *28*, 81.
- [133] A. Padwa, in E. C. Taylor, A. Weissberger (Eds.): *General Heterocyclic Chemistry, Vol. 1 + 2*, John Wiley & Sons, New York 1984.

- [134] R. A. Firestone, *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 2291.
- [135] R. Huisgen, *Angew. Chem., In. Ed. Engl.* **1968**, *7*, 321.
- [136] I. Collins, A. Nadin, A. B. Holmes, M. A. Long, M. E. Long, J. Man, R. Baker, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1994**, 2205.
- [137] W. Oppolzer, *Angew. Chem.* **1977**, *89*, 10.
- [138] E. Gössinger, R. Imhof, H. Wehrli, *Helv. Chim. Acta* **1975**, *58*, 96.
- [139] C. Kibayashi, I. Masayuki, I. Hiroji, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 1023-1029.
- [140] R. Behrend, E. König, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1891**, *263*, 355.
- [141] P. A. S. Smith, S. E. Gloyer, *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 2504.
- [142] D. H. Williams, I. Fleming, *Spektroskopische Methoden zur Strukturaufklärung*, Thieme Verlag, Stuttgart 1975.
- [143] C. Kibayashi, M. Ito, *Tetrahedron* **1991**, *47*, 9329.
- [144] R. Plate, P. H. H. Hermkens, H. Behm, H. C. J. Ottenheijm, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 560.
- [145] V. Snieckus, *Chem. Rev.* **1990**, *90*, 879-933.
- [146] P. Deslongchamps, A. Marinier, *Can. J. Chem.* **1992**, *70*, 2350.
- [147] J. M. Muchowski, M. C. Venuti, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 4798-4801.
- [148] E. J. Corey, H. Niwa, J. Knolle, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 1942.
- [149] J. Ackermann, M. Matthes, C. Tamm, *Helv. Chim. Acta* **1990**, *73*, 122-132.
- [150] P. T. Litak, J. M. Kauffmann, *J. Heterocyclic Chem.* **1993**, *31*, 457.
- [151] W. Davis, J. J. Roberts, W. C. J. Ross, *J. Chem. Soc.* **1955**, 890.
- [152] C. G. Knudsen, H. Rapoport, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 2260.
- [153] P. J. Maurer, C. G. Knudsen, A. D. Palkowitz, H. Rapoport, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, .
- [154] R. C. Roemmele, H. Rapoport, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 1866.
- [155] S. Burkard, *Dissertation*, ETH Zürich 1990.
- [156] A. Srikrishna, T. J. Reddy, R. Viswajanani, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 1631.
- [157] O. Keller, W. E. Keller, G. van Look, G. Weersin, *Org. Synth. Coll. Vol. VII* **1990**, 70.
- [158] R. B. Harris, I. B. Wilson, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 231.

- [159] H. Yazawa, K. Tanaka, K. Kariyone, *Tetrahedron Lett.* **1974**, *46*, 3995.
- [160] M. Tichy, L. Ridvan, P. Holy, J. Závada, I. Císarová, J. Podlaha, *Tetrahedron* **1998**, *9*, 227.
- [161] T. Högberg, P. Ström, M. Ebner, S. Råmsby, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 2033.
- [162] K. Rastogi, R. S. Kapil, S. P. Popli, *Heterocycles* **1983**, *20*, 2001.
- [163] J. E. McMurry, M. P. Fleming, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 4708.
- [164] J. E. McMurry, *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1513.
- [165] A. Fürstner, D. N. Jumbam, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 5991.
- [166] A. Fürstner, A. Ernst, H. Krause, A. Ptock, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 7329.
- [167] A. Fürstner, B. Bogdanovic, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 2582.
- [168] A. Fürstner, A. Hupperts, G. Seidel, *Org. Synth.* **1998**, *76*, 142.
- [169] J. R. Dice, J. N. Bowden, *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, *71*, 3107.
- [170] A. C. Cope, M. E. Synerholm, *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, *72*, 5229.
- [171] L. K. M. Chan, P. A. Gemmell, G. W. Gray, D. Lacey, K. J. Toyne, *Mol. Cryst. Liq. Cryst.* **1987**, *147*, 113-140.
- [172] O. Mitsunobu, M. Wada, T. Sano, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 679.
- [173] O. Mitsunobu, *Synthesis* **1981**, 1-28.
- [174] S. R. Sandler, W. Karo, *Org. Funct. Group Preparations, Vol. 3*, Academic Press, New York 1972.
- [175] J. C. Bottaro, C. D. Bedford, A. Dodge, *Synth. Commun.* **1985**, *15*, 1333-1335.
- [176] D. Butina, F. Sondheimer, *Synthesis* **1980**, 543.
- [177] D. T. Warner, O. A. Moe, *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, *70*, 3470.
- [178] N. Ouvrears, J. Rodriguez, M. Santelli, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, *31*, 1651.
- [179] M. Yamaguchi, N. Yokota, T. Minami, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1991**, 1088.
- [180] G. V. Krysthal, V. V. Kulganek, V. F. Kucherov, Yanovskaya, *Synthesis* **1979**, 107.
- [181] I. Crossland, S. I. Hommeltoft, *Acta. Chim. Scand.* **1983**, *37*, 21.
- [182] B. C. Ranu, S. Bhar, D. C. Sarkar, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 2811.
- [183] E. Benkert, M. Hesse, *Helv. Chim. Acta* **1987**, *70*, 2166.

- [184] R. Antonioletti, F. Bonadies, E. S. Monteagudo, A. Scettri, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 5373.
- [185] G. A. Bihlmayer, G. Derflinger, J. Derkosch, O. E. Polansky, *Monatsh. Chem.* **1967**, 98, 564.
- [186] W. E. Parham, L. J. Reed, *Liebigs Ann. Chem.* **1897**, 297, 76.
- [187] A. Donkor, R. H. Prager, M. J. Thompson, *Aust. J. Chem.* **1992**, 45, 1571.
- [188] I. Dyong, R. Wiemann, *Chem. Ber.* **1980**, 113, 1592-1602.
- [189] E. W. Bousquet, *Org. Synth. Coll. Vol. II* **1943**, 313.
- [190] R. E. Gawley, T. Nagy, *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 263.
- [191] W. G. Kofron, M. K. Yeh, *J. Org. Chem.* **1976**, 41, 439.
- [192] J. Villieras, M. Rambaud, *Synthesis* **1982**, 924.
- [193] M. Sato, N. Yoneda, N. Katagiri, H. Watanabe, C. Kaneko, *Synthesis* **1986**, 672.
- [194] M. Sato, K. Sekiguchi, H. Ogasawara, C. Kaneko, *Synthesis* **1985**, 224.
- [195] G. Rosini, R. Ballini, M. Petrini, *Synthesis* **1986**, 47. R. Henning, F. Lehr, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta* **1976**, 59, 2213.
D. Seebach, E. W. Colvin, F. Lehr, T. Weller, *Chimia* **1979**, 33, 1.
- [196] L. Boschung, *Diplomarbeit*, ETH Zürich 1995.
- [197] K. Alder, *Neue Methoden der Präparativen Organischen Chemie*, Verlag Chemie, Weinheim 1943.
- [198] M. Lora-Tomayo, in J. Hamer (Ed.): *1,4-Cycloaddition Reactions*, Academic Press, New York 1967.
- [199] S. M. Weinreb, J. I. Levin, *Heterocycles* **1979**, 12, 949-975.
- [200] S. Danishefsky, C. Yan, R. K. Singh, R. B. Gammill, P. M. McCurry, N. Fritsch, J. Clardy, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, 101, 7001.
- [201] S. Danishefsky, J. F. Kerwin, *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 2739.
- [202] S. Kobayashi, H. Ishitani, S. Nagayama, *Synthesis* **1995**, 1195.
- [203] U. Lienhard, *Helv. Chim. Acta* **1978**, 61, 1609-1621.
- [204] L. Claisen, *Liebigs Ann. Chem.* **1897**, 297, 1-97.
- [205] K. Ikeda, K. Achiwa, M. Sekiya, *Chem. Pharm. Bull.* **1989**, 37, 1179.
- [206] M. P. Cava, C. K. Wilkins, D. R. Dalton, K. Bessho, *J. Org. Chem.* **1965**, 30, 3772.
- [207] K. Gewald, P. Bellmann, H. Jansch, *Liebigs Ann. Chem* **1980**, 1623.

- [208] G. Kinast, *Liebigs Ann. Chem.* **1981**, 1561.
- [209] J. Perrocheau, R. Carrié, *Can. J. Chem.* **1994**, 72, 2462.
- [210] J. Biehler, J. Fleury, *J. Heterocycl. Chem.* **1971**, 8, 431.
- [211] J. Biehler, J. Perchais, J. Fleury, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1971**, 2711.
- [212] E. Pretsch, J. Seibl, W. Simon, T. Clerc, *Tabellen zur Struktur-
aufklärung organischer Verbindungen mit spektroskopischen
Methoden*, Springer-Verlag, Berlin 1986.
- [213] C. Pellegrini, *Dissertation*, ETH Zürich 1995.
- [214] J. Sungchul, L. B. Gortler, A. Waring, A. Battisti, S. Bank, W. D.
Closson, P. Wriede, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, 89, 5311.
- [215] S. D. Rychnovsky, J. P. Powers, T. J. LePage, *J. Am. Chem. Soc.*
1992, 114, 8375.
- [216] A. Cervantes, et al., *Can. J. Chem.* **1995**, 73, 336-342.
- [217] H. Zhao, T. R. Burke, *Tetrahedron* **1997**, 53, 4219.
- [218] J. N. Reed, J. Rotchford, D. Strickland, *Tetrahedron Lett.* **1988**,
29, 5725.
- [219] J. M. Brown, J. E. MacIntyre, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. II*
1985, 961.
- [220] I. Cutting, P. J. Parsons, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1983**,
23, 1435.
- [221] F. Bernadau, L. Miginiac, *Tetrahedron Lett.* **1976**, 3038.
- [222] N. Manisse, J.-C. Pommelet, J. Chucho, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1972**,
2422.
- [223] J. K. Crandall, C. F. Mayer, *J. Org. Chem.* **1970**, 35, 3049.
- [224] G. R. Kieczkowski, R. H. Schlessinger, R. B. Sulsky,
Tetrahedron Lett. **1976**, 8, 597.
- [225] K. K. Park, C. W. Lee, S. Y. Choi, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*
1992, 601.
- [226] D. Seebach, R. Henning, T. Mukhopadhyay, *Chem. Ber.* **1982**,
115, 1705.

V ANHANG

11 KRISTALLOGRAPHISCHE DATEN

From a crystal of size 0.30x0.20x0.15 mm 2908 reflexions were measured on an Enraf Nonius CAD-4 Diffractometer with $\text{CuK}\alpha$ radiation (graphite monochromator, $\lambda=1.54 \text{ \AA}$). The structure was solved by direct method with SIR97 (Altomare). The non-H atoms were refined anisotropically with SHELXL-97 (Sheldrick, 1997). H-atoms were calculated at idealized positions and included in the structure factor calculation with fixed isotropic displacement parameters. Drawings of the molecule were done with PLUTO, ORTEP (Johnson, 1976). Final R values and experimental data see Table 1.

Table 1. Crystal data and structure refinement for **206**

Empirical formula	C ₁₇ H ₂₁ N O ₅
Formula weight	319.35
Temperature	293(2) K
Wavelength	0.71069 Å
Crystal system	Monoclinic
Space group	P2 ₁ /n
Unit cell dimensions	a = 10.493(2) Å alpha = 90 deg. b = 8.455(5) Å beta = 103.57(3) deg. c = 18.410(10) Å gamma = 90 deg.
Volume	1587.7(13) Å ³
Z	4
Density (calculated)	1.336 Mg/m ³
Absorption coefficient	0.098 mm ⁻¹
F(000)	680
Crystal size	0.30 x 0.20 x 0.15 mm
Theta range	2.05 to 24.24 deg.
Index ranges	0 ≤ h ≤ 12, 0 ≤ k ≤ 9, -21 ≤ l ≤ 20
Reflections collected	2908
Independent reflections	2562 [R(int) = 0.0200]
Max / min. transmission	0.9854 and 0.9711
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	2090 / 0 / 208
Goodness-of-fit on F ²	463
Final R indices [I > 3σ(I)]	R ₁ = 0.0473, wR ₂ = 0.1530
R indices (all data)	R ₁ = 0.0601, wR ₂ = 0.1619
Largest diff. peak and hole	0.169 and -0.304 e.Å ⁻³

Lebenslauf

Am 24. Februar 1970 wurde ich als Tochter von Eva und Bruno Frauenfelder-Bünzli in Wetzikon geboren. Den sechs Jahren Primarschule in Wetzikon folgten sechseinhalb Jahre Gymnasium an der KZO Wetzikon, welche ich im Herbst 1989 mit der eidgenössischen Matur (Typus B) beendete. Nach einem Zwischenjahr in San Francisco immatrikulierte ich mich an der Eidgenössischen Technischen Hochschule in Zürich, wo ich das Studium an der Abteilung IV mit Vertiefung in Organischer Chemie und Wahlfach Analytische Chemie im Frühling 1995 abschloss. Im Sommer 1995 begann ich meine Doktorarbeit bei Prof. Dr. H.-J. Borschberg. Während dieser Zeit betreute ich zwei Diplomanden und zahlreiche Studierende der Abteilungen Chemie (IV) und Biologie (XA) in deren Übungen und Praktika.

Zürich, August 1999

Christine Frauenfelder