



**UNIVERSITÄT
BAYREUTH**

**Synthese von Chinolizidin-Indolizidin-Alkaloiden
und Anteaglonialid-Naturstoffen**

DISSERTATION

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der Naturwissenschaften (Dr. rer. nat.)

an der Fakultät für Biologie, Chemie und Geowissenschaften
der Universität Bayreuth

Susanne Sigl

geboren in München

Bayreuth, 2024

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit vom Oktober 2017 bis Oktober 2020 in Bayreuth am Lehrstuhl für Organische Chemie I/2 unter Betreuung von Herrn Prof. Dr. Matthias Breuning angefertigt.

Art der Dissertation: Monographie

Dissertation eingereicht am: 28.08.2023

Zulassung durch die Promotionskommission: 27.09.2023

Wissenschaftliches Kolloquium: 22.01.2024

Amtierender Dekan: Prof. Dr. Cyrus Samimi

Prüfungsausschuss:

Prof. Dr. Matthias Breuning (Gutachter)

Prof. Dr. Rainer Schobert (Gutachter)

Prof. Dr. Seema Agarwal (Vorsitz)

Prof. Dr. Roland Marschall

Herrn Prof. Dr. M. Breuning

danke ich herzlichst für die interessanten Themen meiner Dissertation
und die hilfreiche Unterstützung bei der Durchführung dieser Arbeit.

Die vorliegende Arbeit ist als Monographie verfasst.

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht in:

S. Wagner, S. Sigl, M. Schenkl, M. Breuning, "Diastereodivergent Synthesis of the Quinolizidine-Indolizidine Alkaloids of the Leontidine/Camoensine Family", *Eur. J. Org. Chem.* **2021**, 2021, 2498–2505.

DOI: 10.1002/ejoc.202100270

Diese Publikation ist in der vorliegenden Arbeit als Literaturstelle [1] zitiert.

Fantasie ist wichtiger als Wissen, denn Wissen ist begrenzt.

Albert Einstein

Meiner Familie

INHALTSVERZEICHNIS

INHALTSVERZEICHNIS	6
ABKÜRZUNGEN	8
1 ZUSAMMENFASSUNG	9
2 SUMMARY	12
3 EINLEITUNG	15
4 STAND DER FORSCHUNG	18
4.1	Bischinolizidin-Alkaloide.....	18
4.1.1	Einteilung der Lupin-Alkaloide.....	18
4.1.2	Bioaktivitäten.....	19
4.1.3	Vorkommen der Camoensin-Familie.....	20
4.1.4	Erste Erkenntnisse zur Biosynthese der Camoensin-Familie.....	21
4.1.5	Interessante Totalsynthesen.....	23
4.1.6	Synthesen von Camoensin (17) und Leontidin (20).....	26
4.1.7	Einige Oxidationen von Bischinolizidin-Alkaloiden.....	27
4.1.8	Additionen in Aminale.....	29
4.2	Anteaglonialide.....	31
4.2.1	Strukturaufklärung.....	31
4.2.2	Die Klasse der Spirobisnaphthaline.....	32
4.2.3	Pharmakologische Eigenschaften der Spirobisnaphthaline.....	33
4.2.4	Biosynthese von Palmarumycinen und Anteaglonialiden.....	34
4.2.5	Synthese des Schlüsselbausteins 23 nach Krohn bzw. Coutts.....	36
4.2.6	Katalysatoren für die Diels-Alder-Reaktion.....	38
4.2.7	Katalysatoren für die diastereoselektive Mukaiyama-Michael-Reaktion.....	41
4.2.8	Stereoselektive Reduktionen.....	43
5 AUFGABENSTELLUNG	46
6 EIGENE ERGEBNISSE	48
6.1	Chinolizidin-Indolizidin Alkaloide.....	48
6.1.1	Oxidation von (-)-Cytisin (16).....	48
6.1.2	Synthese von Camoensin (17).....	54
6.1.3	Hydrierung von Camoensin (17) zu Camoensidin (18).....	66
6.2	Anteaglonialide.....	67
6.2.1	Synthese des Bausteins 23 für die C-C-Knüpfung.....	67
6.2.2	Diastereoselektive C-C-Knüpfung der Fragmente 23 und 24	67
6.2.3	Aufklärung der relativen Konfiguration durch Vergleich mit den Anteaglonialiden E und F (29 und 30).....	75
6.2.4	Experimente zur <i>anti-syn</i> -Isomerisierung via Deprotonierung.....	77
6.2.5	Reduktion des Ketons 159	81
6.2.6	Alternative Synthesen.....	89
7 AUSBLICK	93

7.1	Bischinolizidin-Alkaloide.....	93
7.2	Anteaglonialide	94
8	EXPERIMENTALTEIL	97
8.1	Allgemeine Methoden	97
8.1.1	Vorbereitung der Versuche.....	97
8.1.2	Chromatographie	97
8.1.3	Spektroskopie und Spektrometrie	97
8.2	Teilprojekt Chinolizidin-Indolizidin-Alkaloide.....	98
8.2.1	Synthese des Schlüsselbausteins 69 – Oxidations-Schützungs-Sequenz	98
8.2.2	Synthese des Schlüsselbausteins 69 – Schützungs-Oxidations-Sequenz	102
8.2.3	Synthese von 11-Allylcytisin (70) nach Breuning <i>et al.</i>	104
8.2.4	Versuche zur Synthese von Camoensin (17)	105
8.2.5	(1 <i>R</i> ,9 <i>R</i> ,10 <i>R</i>)-7,14-Diazatetracyclo[7.6.1.0 ^{2,7} .0 ^{10,14}]hexadecan-6-on (18).....	120
8.3	Teilprojekt Anteaglonialide.....	121
8.3.1	Synthese der Bausteine für die C-C-Knüpfung	121
8.3.2	Mukaiyama-Michael-Reaktion von 23 mit 24	122
8.3.3	Aufklärung der relativen Konfiguration durch Vergleich mit den Anteaglonialiden E und F (<i>syn</i> - 29 und <i>syn</i> - 30).....	128
8.3.4	<i>Anti-syn</i> -Isomerisierung via Deprotonierungsexperimente	130
8.3.5	Reduktion des γ -Ketoesters 159	135
8.3.6	Alternative Synthesen	141
	LITERATURVERZEICHNIS.....	146
	DANKSAGUNG	165
	ANHANG.....	166
	(EIDESSTATTLICHE) VERSICHERUNG UND ERKLÄRUNG.....	201

ABKÜRZUNGEN

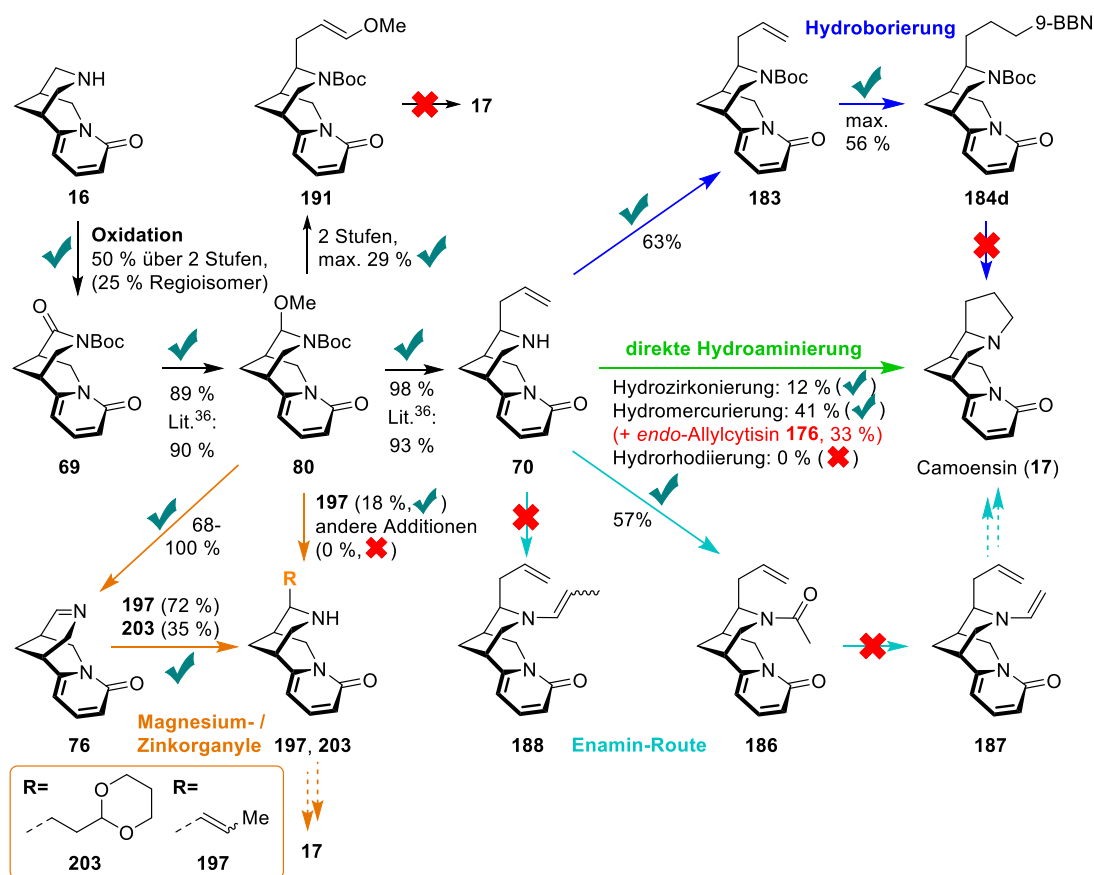
In den Formelbildern und im Text werden folgende Abkürzungen verwendet:

9-BBN	9-Borabicyclo[3.3.1]nonan
aq.	wässrig
BINAP	2,2'-Bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl
DB	Doppelbindung
deakt. (SiO ₂)	deaktiviert (SiO ₂ mit 7.5 Gew.-% NH ₃ versetzt)
DAR	Diels-Alder-Reaktion
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
FPT	<i>Freeze-Pump-Thaw</i> (Gefrieren-Hochvakuum-Auftauen; zum Entgasen von Lösungsmitteln)
HF•Py	HF in Pyridin (70 %)
KET	Keto-Enol-Tautomerie
Lit.	Literatur
Lsg.	Lösung
MMR	Mukaiyama-Michael-Reaktion
PIDA	Phenyliododiacetat, Diacetoxyiodbenzol
Pos.	Position, Versuchsnummer
<i>p</i> TsOH	<i>p</i> -Toluolsulfonsäure
quant.	quantitativ
SKA	Silylketenacetal
Tf	Triflat, Trifluormethansulfonat
verd.	verdünnt
Δ	Siedehitze

1 ZUSAMMENFASSUNG

Im Rahmen dieser Arbeit sollten zwei heterocyclische Naturstoffklassen, die Chinolin-Indolizidin-Alkaloide der Camoensin-Familie (**17–19**) sowie die kürzlich entdeckten Anteaglonialide (**25–30**) enantio- und diastereoselektiv synthetisiert werden.

Ausgangspunkt der Synthese der Alkaloide **17–19** bildete der leicht zugängliche Naturstoff (–)-Cytisin (**16**, Schema 1), der durch simple I₂-Oxidation und weitere bekannte Stufen in die Schlüsselintermediate 11-Oxocytisin (**165**) und *exo*-11-Allylcytisin (**70**) überführt werden konnte. Alle unternommenen Transformationen von **70** in Camoensin (**17**) – via Enamin-Route, Hydroaminierung und Hydroborierung – waren nur eingeschränkt erfolgreich. Die Enamine **186** und **188**, Ausgangspunkte für eine Metathese-Sequenz zu **17**, konnten leider nicht generiert werden. Die Hydromercurierung von 11-Allylcytisin (**70**) lieferte zwar den gesuchten Naturstoff **17** (40 %), allerdings trat auch eine Epimerisierung an C-11 auf, was zum *endo*-Diastereomer von **70** führte (33 %). Bei der Hydroborierung von Boc-geschütztem Allylcytisin (**183**) konnte der Boranrest in **184** nicht oxidativ zur Hydroxyspezies abgespalten werden. Breuning *et al.* gelang dies später durch den Einsatz von NaOCl und H₂O₂ am NH-Derivat von **184d**, was die Synthese von Camoensin (**17**) aus **70** in 68 % Ausbeute über zwei Stufen ermöglichte.^[1]

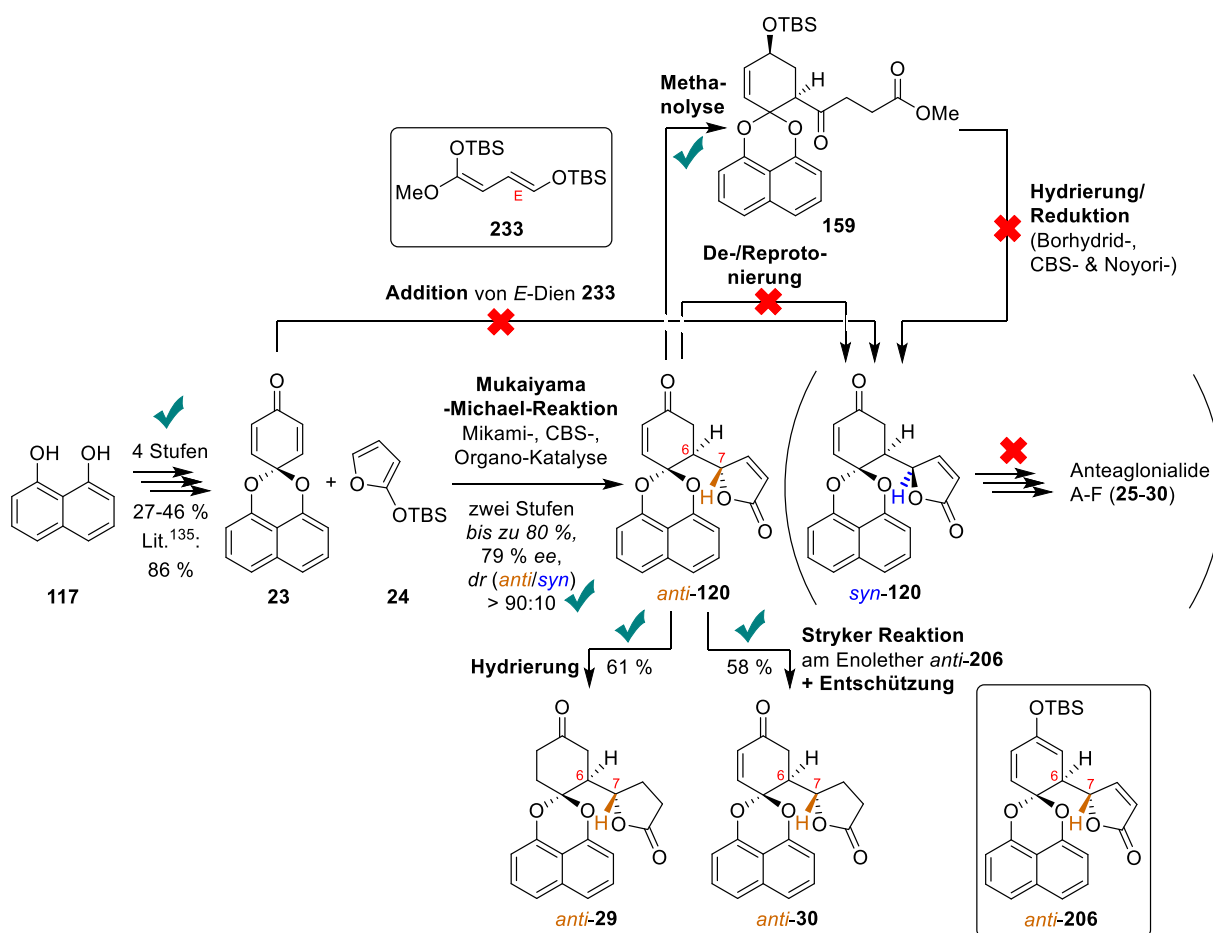


Schema 1. Übersicht der in dieser Arbeit erprobten Routen zur Synthese von Camoensin (**17**).

Das *N,O*-Acetal **80** ging nur in schwachen Ausbeuten Organometall-Additionen ein (**191**: 29 %, **197**: 18 %), dagegen konnten an das Imin **76**, das aus **80** synthetisierbar ist (60–100 %), Magnesium- und Zinkorganyle in guten bis akzeptablen Ausbeuten (**197**: 72 %, **203**: 35 %) addiert werden.

Die hier erbrachten Arbeiten zur Oxidation von Cytisin (**16**) zu 11-Oxocytisin (**165**) und zur Synthese des Chinolizidin-Indolizidin-Alkaloids Camoensin (**17**) waren Bestandteil der Publikation „Diastereodivergent Synthesis of the Quinolizidine-Indolizidine Alkaloids of the Leontidine/Camoensine Family“, die in Zusammenarbeit mit Stefan Wagner, Melanie Schenkl und Prof. Dr. M. Breuning 2021 in *Eur. J. Org. Chem.* erschienen.^[1]

Das zweite Projekt – die Synthese der Anteaglonialide A–F (**25–30**) – unterteilt sich in drei Abschnitte: Synthese der Bausteine, C-C-Knüpfung und Derivatisierung (Schema 2).



Schema 2. Die *syn*-konfigurierten Anteaglonialide A–F (**25–30**) konnten aufgrund der falschen Diastereoselektivität nicht synthetisiert werden. Auch alternative Katalysatoren oder Routen führten nicht zum Erfolg.

Zunächst wurde Baustein **23** gemäß der Literatur^[2] dargestellt, der dann einer Mukaiyama-Michael-Reaktion (MMR) mit dem Siloxyfuran **24** unterworfen wurde. Mit allen getesteten Katalysatorsystemen (Mikami, CBS und Organokatalyse) wurde vorrangig das ungewollte *anti*-konfigurierte Mukaiyama-Michael-Produkt *anti*-**120** erhalten (*dr* > 90:10). Dies konnte durch Vergleich der NMR-Daten der durch Hydrierung bzw. Stryker-Reduktion / Entschützung

erhaltenen Derivate *anti*-**29** und *anti*-**30** mit denen der Naturstoffe^[3] bestätigt werden, denn die Minderkomponente entsprach jeweils dem von Gunatilaka *et al.* extrahierten Naturstoffen **29** (= Anteaglonialid E) bzw. **30** (= Anteaglonialid F).

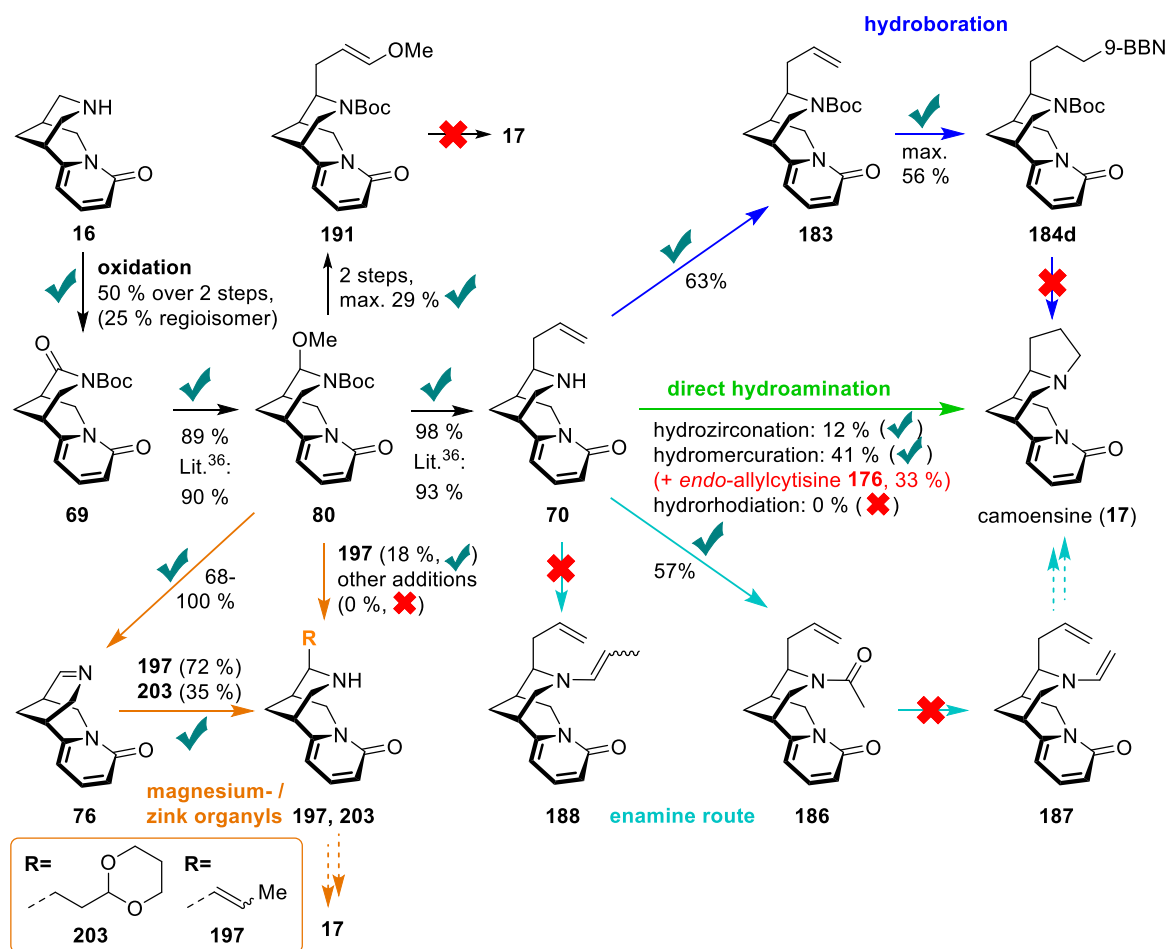
Alle Versuche, das ungewollte Diastereomer *anti*-**120** in das gesuchte *syn*-Derivat *syn*-**120** zu überführen, z. B. via De-/Reprotonierung von *anti*-**120**, Methanolyse von *anti*-**120** zu **159** und Reduktion oder Hydrierung mit Recyclisierung, scheiterten.

Als Alternative zum Siloxyfuran **24** wurde auch das lineare Ketenacetal **233**, das aufgrund der enthaltenen *E*-Doppelbindung *syn*-selektiv reagieren könnte, getestet. Leider fand keine Reaktion mit **23** statt.

2 SUMMARY

In this work, the enantio- and diastereoselective synthesis of two heterocyclic natural product classes, the quinoline-indolizidine alkaloids of the camoensine family (**17-19**) and the recently discovered anteaglonialides (**25-30**), were planned.

The starting point for the synthesis of the alkaloids **17-19** was the readily accessible natural product (–)-cytisine (**16**, Schema 3), which could be transformed into the key intermediates 11-oxocytisine (**165**) and *exo*-11-allylcytisine (**70**) by a simple I₂-oxidation and other known steps. All attempted transformations of **70** into camoensine (**17**) – via enamine routes, hydroamination, and hydroboration – had limited success. Unfortunately, the enamines **186** and **188**, starting points for a metathesis sequence to **17**, could not be generated. The hydromercuration of 11-allylcytisine (**70**) yielded the desired natural product **17** (40%), but epimerization at C-11 also occurred, resulting in the *endo*-diastereomer of **70** (33%). In the hydroboration of Boc-protected allylcytisine (**183**), the borane residue in **184d** could not be oxidatively cleaved to give hydroxy species. Breuning *et al.* later succeeded by using NaOCl and H₂O₂ on the NH derivative of **184d**, which allowed the synthesis of camoensine (**17**) from **70** in 68 % yield over two steps.^[1]

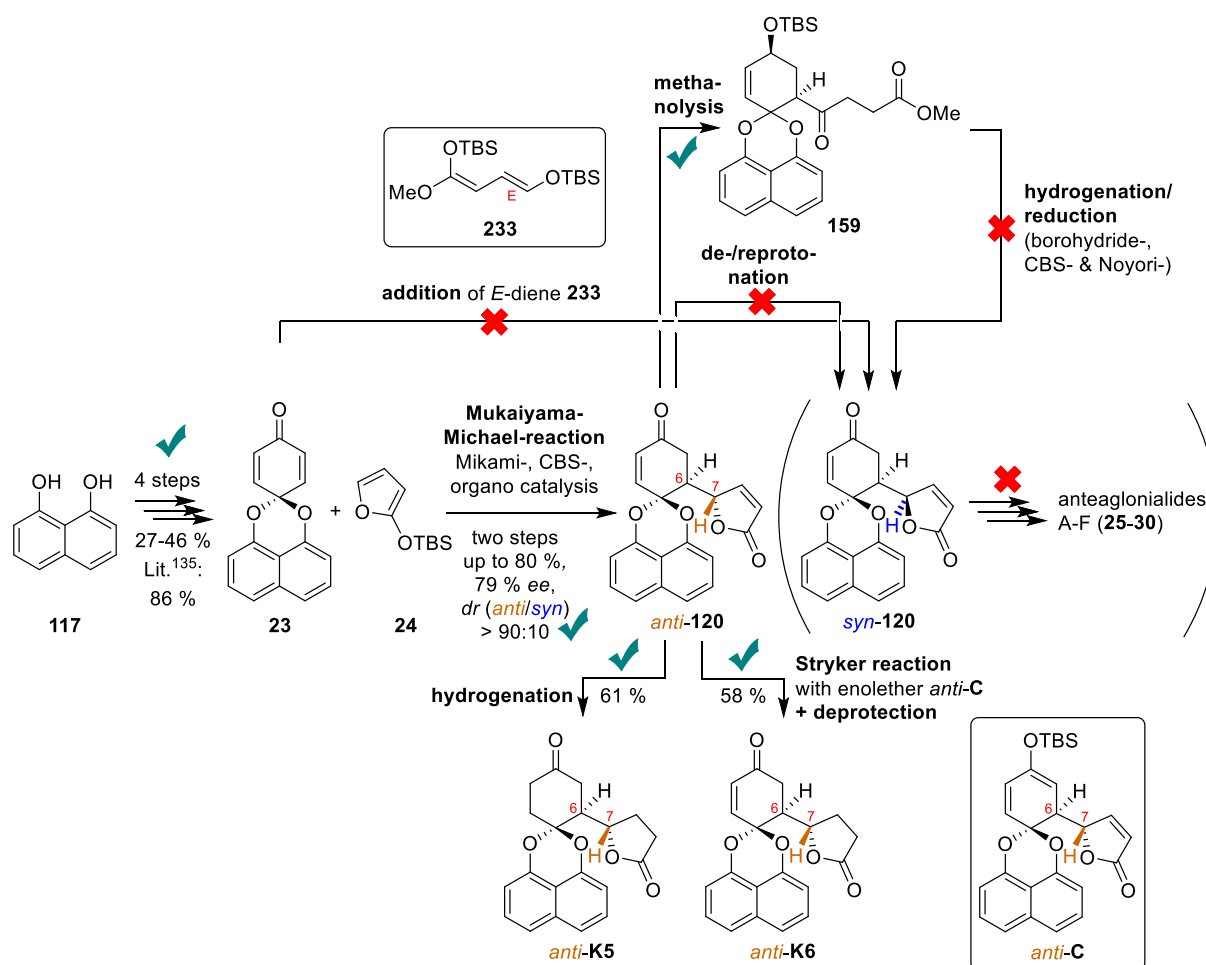


Schema 3. Overview about the synthetic routes to camoensine (**17**) tested in this work.

The *N,O*-acetal **80** underwent organometallic additions only in low yields (**191**: 29%, **197**: 18%), whereas magnesium and zinc organyls were added to the imine **76**, which was synthesized from **80** (60-100%), in good to acceptable yields (**197**: 72%, **203**: 35%).

The work here, the oxidation of cytosine (**16**) to 11-oxocytosine (**165**) and the synthesis of the quinolizidine-indolizidine alkaloid camoensine (**17**), was part of the publication "Diastereo-divergent Synthesis of the Quinolizidine-Indolizidine Alkaloids of the Leontidine/Camoensine Family", which was published in collaboration with Stefan Wagner, Melanie Schenkl and Prof. Dr. M. Breuning in 2021 in *Eur. J. Org. Chem.*^[1]

The second project – the synthesis of the anteaglonialides A-F (**25-30**) – is divided into three sections: synthesis of the building blocks, C-C linkage, and derivatization (Schema 4).



Schema 4. The *syn*-configured anteaglonialides A-F (**25-30**) could not be synthesized due to incorrect diastereoselectivity. Alternative catalysts or routes were also not successful.

Building block **23** was prepared according to the literature^[2] and then subjected to a Mukaiyama-Michael-reaction (MMR) with the siloxyfurane **24**. With all tested catalyst systems (Mikami, CBS and organocatalysis), the unwanted *anti*-configured Mukaiyama-Michael product *anti*-**120** was obtained with priority (*dr* > 90:10). This could be confirmed by comparing the NMR data of the *anti*-**29** and *anti*-**30** derivatives obtained by hydrogenation and Stryker reduction/deprotection, respectively, with those of the natural products.^[3] In each case, the

minor components corresponded to the natural products **29** (= anteaglonialide E) and **30** (= anteaglonialide F) extracted by Gunatilaka *et al.*.

All attempts to convert the undesired diastereomer *anti*-**120** into the desired *syn*-derivative *syn*-**120**, e. g. via de-/reprotonation of *anti*-**120**, methanolysis of *anti*-**120** to **159** and reduction or hydrogenation with recyclization, failed.

As an alternative to siloxyfuran **24**, the linear ketene acetal **233** was also tested. It might react *syn*-selectively due to the *E* double bond it contains. Unfortunately, no reaction with **23** took place.

3 EINLEITUNG

Noyori, der 2001 den Nobelpreis in Chemie für seine Arbeiten an chiral katalysierten Hydrierungen erhielt,^[4] postulierte in seinem Review „*Facts are the Enemy of Truth*“,^[5] dass Wirkstoffe zwei Voraussetzungen erfüllen müssen, um an einem Rezeptor andocken zu können. Sie müssen nicht nur die passende Form haben, sondern auch elektronisch kompatibel sein. Letzterer Aspekt, also das Oberflächenpotential fußt u. a. auf dem Vorhandensein von stickstoff- und sauerstoffhaltigen funktionellen Gruppen. Solche für die Pharmazie interessanten Moleküle finden sich überall in der Natur – in den höheren Pflanzen (50–60 %)^[6] und Tieren sowie in Pilzen, Bakterien, marinen Mikroorganismen, Schwämmen, Manteltieren (Tunicata) and Moostierchen (Bryozoen).^[7] Bislang wurden mehr als 1 Mio. Naturstoffe entdeckt,^[8] von denen ca. 20–25 % Bioaktivitäten zeigen.^[6] Pharmazeutisch besonders relevante Naturstoffe sind die Sekundärmetabolite. Das sind organische Verbindungen, die von Organismen gebildet werden, aber keine direkte Rolle in deren regulärem Metabolismus oder ihrer Fortpflanzung spielen.^[7] Sekundärmetabolite werden zur Interaktion mit anderen Organismen und Spezies verwendet, wie etwa als Lockpheromon^[9] oder zur Abwehr von Fressfeinden.^[10] Sekundärmetabolite werden nicht nur in der Medizin eingesetzt, sondern auch in der Kosmetik (Carotine, Retinsäure)^[11], in Lebensmitteln (Flavonoide, Ascorbinsäure)^[12] und in der Agrarwirtschaft (Insektizide, Pflanzenwachstumsregler = *plant growth regulators*, PGRs^[4])^[13].

Strukturell lassen sich Sekundärmetabolite grob in stickstoffhaltig und nicht stickstoffhaltig einteilen (Abbildung 1).^[14] Vertreter der stickstoffhaltigen sind die Alkaloide [z. B. Lupinin^[15] (**1**)], Amine [Hordenin^[16] (**2**)] und nichtproteinogene Aminosäuren [Mimosin^[17] (**3**)], während die nicht stickstoffhaltigen Sekundärmetabolite u. a. Terpene [Iridodial^[10] (**4**)], Flavonoide [Resveratrol (**5**)] und Polyketide [Palmarumycin CP₄^[18] (**6**)] enthalten.

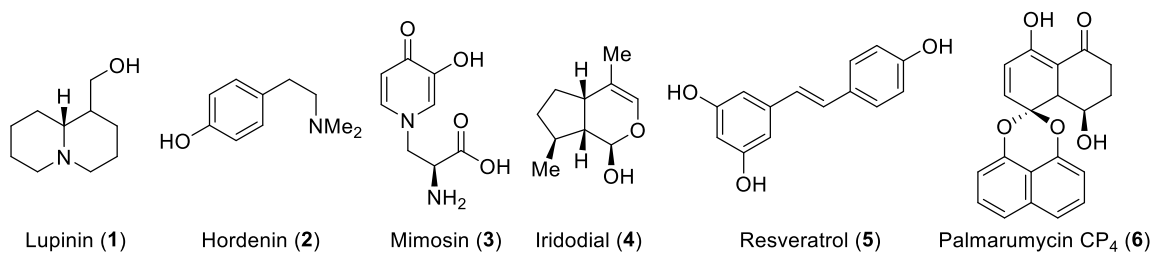


Abbildung 1. Beispiele für stickstoffhaltige (**1–3**) und nicht stickstoffhaltige (**4–6**) Sekundärmetabolite.

Oft produzieren höhere Pflanzen und Tiere diese Sekundärmetabolite nicht selbst. Sie gehen vielmehr eine Symbiose mit Pilzen oder endophytischen Pilzen ein, die im Austausch gegen Nährstoffe^[19] diese hochkomplexen Strukturen erzeugen.^[20] Mit Hilfe dieser Sekundärmetabolite können sich die Wirte besser an feindliche Lebensräume anpassen, sind überlebensfähiger und somit überlegen gegenüber Konkurrenten.^[21] Dies zeigt sich auch am breiten Einsatz von Sekundärmetaboliten in der Humanmedizin (Abbildung 2).^[7] Terpene [z. B. Bipolenin B (**7**) gegen Lungenkrebs A-549 und Brustkrebs MCF-7^[22]], Steroide [bspw. das Cardenolid Digitoxigenin (**8**) gegen Herzerkrankungen^[23]], Chinone [Microsporol A (**9**)^[24] ein 5-Lipoxy-

genase Inhibitor^[25] gegen Asthma und Artherosklerose] und andere [Anteaglonialid F (**30**), s. Schema 6, zytotoxisch gegen die Ewing Sarcoma Zelllinie CHP-100^[3]].

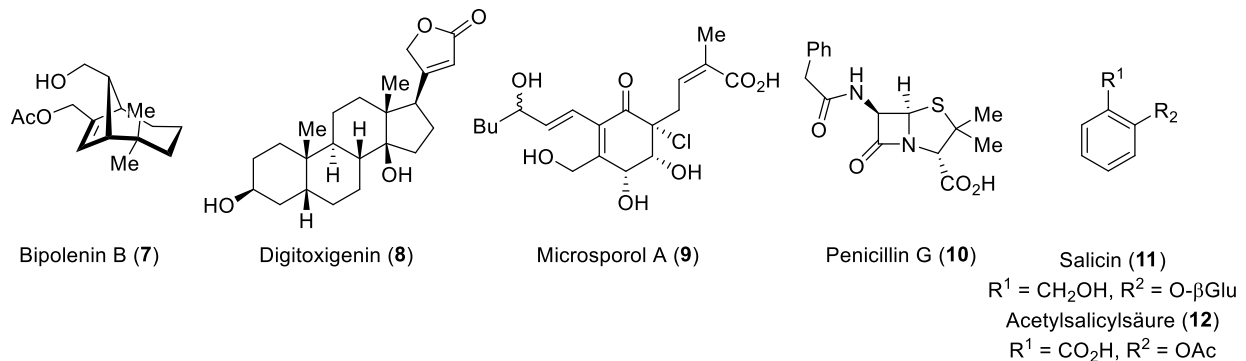
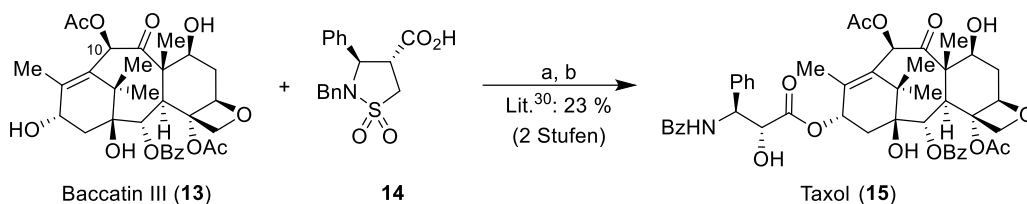


Abbildung 2. Beispiele für pharmakologisch interessante SM, die von endophytischen Pilzen produziert werden.

Sekundärmetabolite spielen bewiesenermaßen eine große Rolle in der Steigerung der allgemeinen Lebenserwartung, welche 1900 noch bei 47 Jahren lag, im Jahr 2000 schon bei 74 Jahren für Männer und 80 Jahren für Frauen.^[26] Auch der Markt für Antiinfektiva floriert. War dieser 2000 noch bei 55 Mrd. US-\$, lag der Verkauf 2007 schon bei 66 Mrd. US-\$.^[27] Der globale Markt an Mikroben und deren Produkte belief sich im Jahr 2018 auf 186 Mrd. US-\$ und soll sich zwischen 2018–2023 jährlich um ca. 10 % auf 302 Mrd. US-\$ steigern. Medikamente auf der Basis von Sekundärmetaboliten bilden mit > 60 % aller verkauften Medikamente den Löwenanteil der Pharmazeutika.^[28] Sie werden eingeteilt in natürliche Therapeutika [Extrakte aus Pflanzen und Pilzen, z. B. Penicillin G (**10**)], partialsynthetische Produkte [chemisch synthetisierte Produkte auf Basis von Naturstoffen, z. B. Taxol (**15**), s. unten] und vollsynthetische Produkte [besitzen die Struktur der Naturprodukte, z. B. Aspirin (**12**)].^[29]

Die Nützlichkeit der chemischen Voll- oder Partialsynthese von Naturstoffen soll am Beispiel von Paclitaxel (**15**, Schema 5), auch Taxol genannt, betrachtet werden, welches zuerst nur aus der Rinde der pazifischen Eibe *Taxus brevifolia* extrahiert werden konnte.^[30] Für 1 g des in der Krebstherapie eingesetzten Wirkstoffs **15** mussten 12 dieser Eiben gefällt werden.^[31] Dahingegen bietet die Partialsynthese von **15** aus 10-Deacetylbaccatin III (aus *Taxus yuanensis*) oder Baccatin III (**13**), das aus den Nadeln der europäischen Eibe *Taxus baccata* gewonnen werden kann, ohne diese zu schädigen, deutliche Vorteile. Beispielsweise konnten Kingston *et al.*^[32] Baccatin III (**13**) in 2 Stufen und 23 % Ausbeute kostengünstig und schnell zu Taxol (**15**) um-



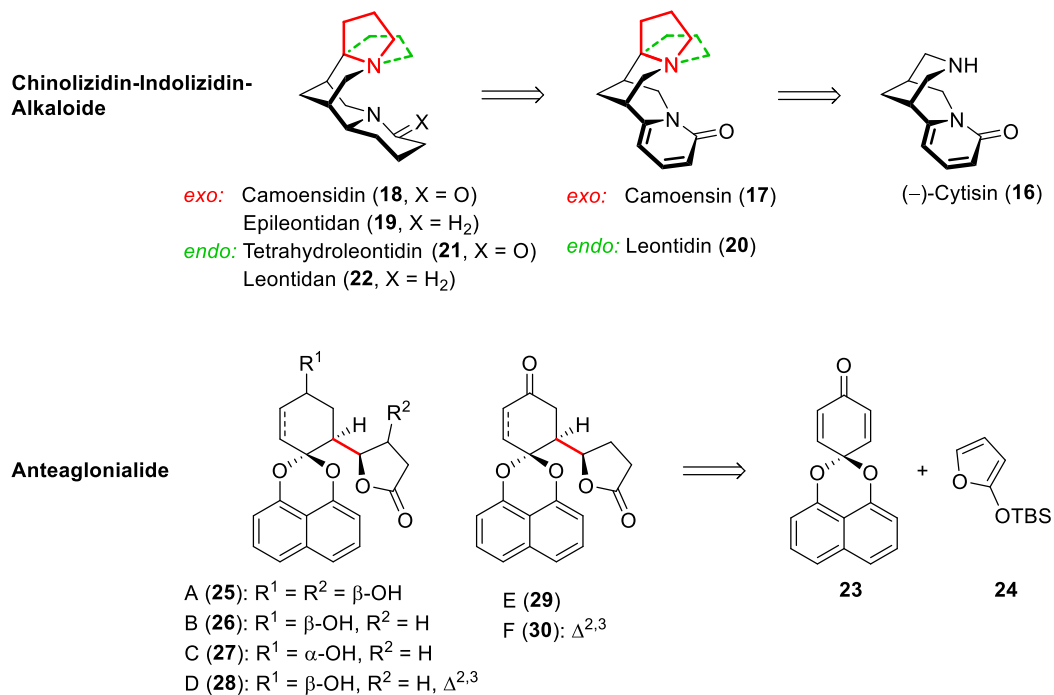
Schema 5. Partialsynthese von Taxol (**15**) aus dem leichter zugänglichen Baccatin III (**13**).^[30]
Reagenzien und Bedingungen: a) DCC, DMAP, Toluol (30 %); b) HCl; EtOH (75 %).

wandeln (andere Semisynthesen s. ^[33]).

Die ersten Totalsynthesen von Taxol (**15**) waren aufgrund ihrer geringen Gesamtausbeuten (bspw. 0.06 % für die von Nicolaou^[34]) nicht industriell nutzbar. Heute kann Paclitaxel (**15**) auch biotechnologisch aus Eibenzellkulturen^[35] oder dem Pilz *Nodulisporium sylviforme*^[36] gewonnen werden. Dies zeigt die Nützlichkeit der Naturstoffsynthese für die Medizin, da so auch schwer zugängliche Naturstoffe besser in ausreichenden Mengen für biologische Studien oder zur Behandlung von Patienten zugänglich gemacht werden können. Zusätzlich wird dabei durch Vermeidung von Rodung und Monokulturen die Umwelt geschont.

Ein weiteres Plus liegt im Potential der Derivatisierung der Naturstoffe, da so die Rezeptoraffinität, die Wirksamkeit, die Selektivität und die Verträglichkeit optimiert werden können. Dies sieht man gut am Beispiel des Salicins (**11**, s. Abbildung 2), das u. a. aus Weidenrinde gewonnen werden kann und seit Jahrhunderten gegen Schmerzen und Fieber eingesetzt wird. Als Acetylsalicylsäure (**12**, Aspirin®) ist sie jedoch verträglicher bei der oralen Aufnahme.^[37]

Im Rahmen dieser Arbeit sollen die Synthesestrategien zu zwei interessanten Naturstoffklassen entwickelt werden, die der Chinolizidin-Indolizidin-Alkaloide (**17–19**, Schema 6) und die der Anteaglonialide (**25–30**). Aufbauend auf der modularen *Inside-Out*-Strategie von Breuning *et al.*^[38] sollte ausgehend vom leicht zugänglichen Naturstoff (-)-Cytisin (**16**) die ungewöhnlichen Alkaloide des Camoensin-Typs (**17–19**, rot) synthetisiert werden. Die *endo*-Derivate des Leontidin-Typs (**20–22**, grün) sind Teil einer anderen Arbeit.^[1] Außerdem sollte die erste Totalsynthese der Anteaglonialide A–F (**25–30**) realisiert werden, die als Schlüsselschritt eine enantioselektive C-C-Knüpfung des Benzochinonmonoketals **23** mit dem Siloxyfuran **24** beinhaltet.



Schema 6. Ziel dieser Arbeit: Synthese der Camoensin-Derivate **17–19** und der Anteaglonialide A–F (**25–30**).

4 STAND DER FORSCHUNG

4.1 Bischinolizidin-Alkaloide

4.1.1 Einteilung der Lupin-Alkaloide

Die Hauptvertreter der Lupin-Alkaloide, welche in der Pflanzen-Familie der *Fabaceae* (*Luguminosae*) auftreten, sind die Chinolizidin-Alkaloide (Abbildung 3).^[39] Dabei gibt es Lupin-Alkaloide, die häufiger vorkommen, d. h. die höhere Massenanteile aufweisen oder auch aus mehreren Spezies isoliert wurden, und seltenere. Die bicyclischen Vertreter sind die sog. Lupinine (z. B.), die nur eine Chinolizidineinheit besitzen. Tricyclische Lupin-Alkaloide gehören zur Gruppe der Cytisine (wie etwa **16**) und haben am Bispidin-Grundgerüst (**39**) – dem 3,7-Diazabicyclo-[3.3.1]nonan – ein 2-Pyridon anelliert (dunkelblau). Die Tetracyclen lassen sich in vier weitere Typen unterteilen – den Spartein/Lupaninen [z. B. (+)-**31**, *endo*- (grün) bzw. *exo*- (rot) Piperidineinheiten], den Anagyrinen (**32**, tetracyclische Vertreter der Cytisin-Familie), den Aphyllin/Multiflorinen (z. B. **33**, 4-Pyridone, hellblau) und den Matrinen [z. B. (+)-**34**]. Strukturell abweichend sind dabei die Matrine (**34**), die zwar ebenfalls vier Heterocyclen aufweisen, jedoch im Gegensatz zu den anderen Tetracyclen nicht auf dem Bispidin-Grundgerüst (**39**) basieren. Doch nicht nur der anellierte Heterocyclen kann variieren, sondern auch dessen Positionierung [violette Markierung am Bispidin-Grundgerüst (**39**)]. So entstehen Derivate mit einem (*S,S*)- bzw. (*R,R*)-konfigurierten Kerngerüst [bspw. Multiflorin (**33**) vs. Anagyrin (**32**)].

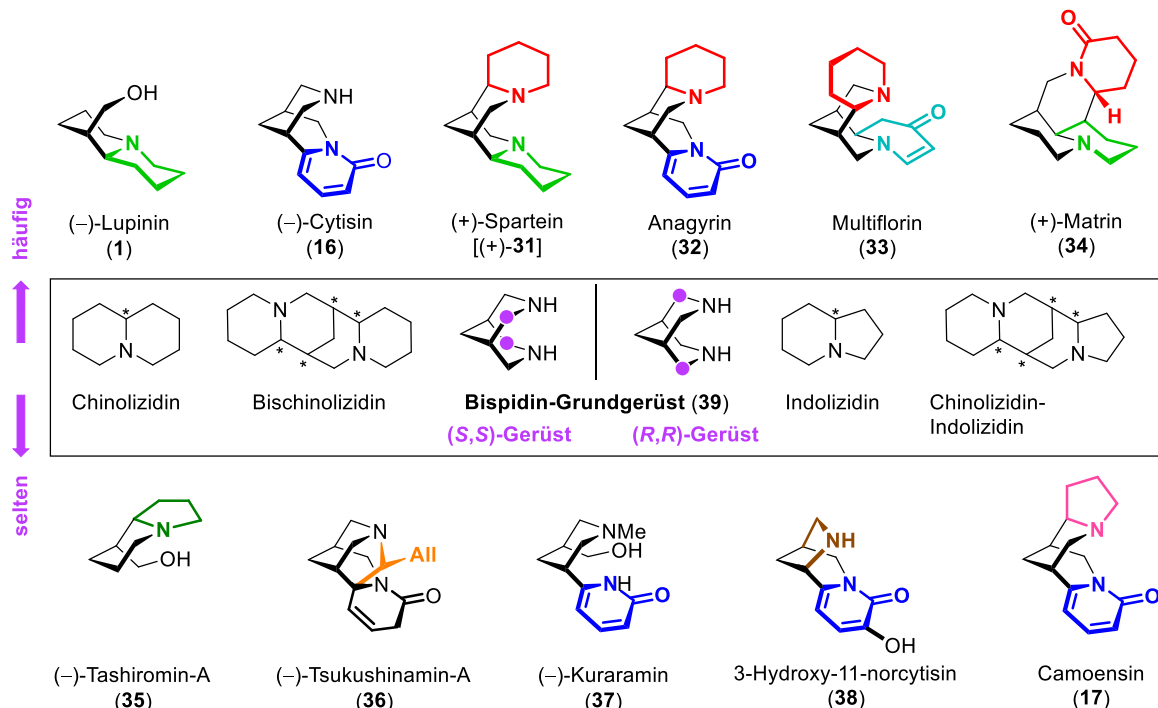


Abbildung 3. Die Lupin-Alkaloide besitzen häufig vorkommende und seltenere Vertreter. Die an das Bispidin-Grundgerüst (**39**) anellierte Heterocyclen sind farbig hervorgehoben: Piperidin (*exo* = rot, *endo* = hellgrün), 2-Pyridon (dunkelblau), 4-Pyridon (hellblau), Pyrrolidin (*exo* = pink, *endo* = dunkelgrün). und Veränderung am Grundgerüst (**39**, orange und braun).

Seltener vorkommend (untere Reihe) sind bicyclische Indolizidine wie Tashiromin-A (**35**), Verbindungen mit Variationen des Bispidin-Grundgerüsts wie in den Tsukushinaminen (**36**), den Piperidinen [z. B. Kuraramin (**37**)] oder den Norcytisininen (**38**) sowie die Tetracyclen der Camoensin-Familie (z. B. **17**). Letztere Naturstoffe sind aus je einer Chinolizidin- und einer Indolizidineinheit aufgebaut, die über das Bispidin-Grundgerüst (**39**) miteinander verknüpft sind.

Eine weitere Einteilung wurde von Saito und Murakoshi im Jahr 1995 diskutiert.^[40] Ihre anfängliche Einteilung in sieben Strukturtypen [Lupinin (**1**), Spartein (**31**), Anagyrin/Cytisin (**32/16**, α -Pyridon), Camoensidin (**18**, s. Schema 6), Matrinen (**34**), Dipiperidin (z. B. **37**) und Tsukushinamin (**36**)] konnten sie nach Analyse der Biosynthesen vereinfachen. Es wurde nachgewiesen, dass (–)-Kuraramin (**37**) aus (–)-Cytisin (**16**), (–)-Tsukushinamin (**36**) aus Anagyrin (**32**) und Albin (nicht abgebildet) aus Multiflorin (**33**) abstammen und somit zu deren Familien gezählt werden sollten. Sie vereinfachten daraufhin die Einteilung in vier Gruppen: den bicyclischen Lupininen (**1**), den Tetracyclen des Spartein-Typs (**31**), den α -Pyridonen (**16**) und letztlich den Matrinen (**34**, dargestellt in Abbildung 3).

4.1.2 Bioaktivitäten

Doch nicht nur das heterocyclische Strukturmotiv des Bispidin-Grundgerüsts (**39**) ist von Interesse. Besondere Aufmerksamkeit haben die Lupin-Alkaloide erregt, da sie eine Vielzahl von Bioaktivitäten aufweisen (Beispiele Abbildung 4). (–)-Cytisin (**16**) wurde schon früh als Raucherentwöhnungsmittel (z. B. in Osteuropa als Tabex®) eingesetzt, da es ein Agonist des nikotinischen Acetylcholinrezeptors (nAChR) ist.^[41] Daneben hemmt es Ödeme,^[40] wirkt teratogen,^[42] myopatisch^[43] und nematozid.^[44] Durch Derivatisierung von (–)-Cytisin (**16**) konnten Sparatore *et al.* viele neue pharmazeutische Wirkungen wie schmerzstillend und blutdrucksenkend nachweisen.^[45] Ähnliches gilt für Anagyrin (**32**), das wie Cytisin (**16**) zu den α -Pyridonen zählt. Es inhibiert nAChR,^[40] wirkt teratogen,^[42] myopatisch^[43] und ist nematozid.^[44] Das nah verwandte *N*-Methylcytisin (**40**) ist hingegen hypoglycemisch^[40] und myopatisch.^[43]

Das im Besenginster vorkommende (–)-Spartein [(–)-**31**] ist ein Antiarrhythmikum^[46] (Depasan®) und hemmt das Wachstum natürlicher Killerzellen.^[40] (+)-Lupandin [(+)-**41**] steigert die Insulinausschüttung^[47] und inhibiert die β -Glucuronidase (β GLU).^[40] Die Inhibierung von β GLU schwächt pathologische Bedingungen, die durch β GLU-vermittelte enterohepatische Zirkulation und Deglucuronierung entstehen würden.^[48] Der artverwandte Tricyclus Angustifolin (**42**) ist dagegen bakteriostatisch.^[49]

Multiflorin (**33**) und (+)-Matrinen (**34**) sind blutzucker-^[40,50] respektive fiebersenkend.^[51] Von Pörschke *et al.* wurden Bischinolizidin-Komplexe als Analoga für die Zytotoxika Cis- und Carboplatin getestet^[52] (s. a. Synthese neuartiger Bispidin-Liganden, C. Böhm^[53]) und dienen somit als Basis für neue Krebsmedikamente.

In der Reihe des *exo*-Derivats Camoensin (**17**) wird nach Reduktion Camoensidin (**18**; Piperidon-Einheit) und nach Deoxygenierung das Piperidin 11-Epileontidan (**19**) erhalten. Die Namensgebung letzterer Verbindung geht auf die Reduktions-Deoxygenierungs-Sequenz Leontidin (**20**) → Tetrahydroleontidin (**21**) → Leontidan (**22**) von Iskandarov *et al.* zurück, in der das erhaltene Piperidin **22** das C-11-Epimer zu **19** ist.^[57a,57b] In Tabelle 1 ist das Vorkommen der Naturstoffe **17–19**, **20** und **21** in diversen Pflanzen aufgezeigt. Während Camoensin (**17**), Camoensidin (**18**) und Leontidin (**20**) häufig vorkommen, wurden Epileontidan (**19**) und Tetrahydroleontidin (**21**) lediglich ein- bzw. zweimal nachgewiesen. Leontidan (**22**) wurde bisher noch in keiner natürlichen Quelle isoliert oder detektiert.

Weitere Naturstoffe mit einer Chinolizidin-Indolizidin-Einheit sind in Abbildung 5 zusammengestellt: Camoensidin-11-*N*-oxid (**43**, s.)^[63], ein nicht genauer definiertes Isomer von Camoensidin,^[68] 12 α -Hydroxycamoensin (**44**),^[60] 12-Hydroxycamoensidin (**45**),^[60] 12-Hydroxy-16-methoxy-11:12,13:14-tetrahydrocamoensin (**46**, anelliertes Pyrrol)^[60] und Guianodendrin [10-Oxo-2,3-dehydroleontidin (**47**)].^[61,69] Da es sich bei diesen Vertretern um seltene Sonderfälle handelt, sollen diese im Rahmen dieser Arbeit nicht weiter beachtet werden.

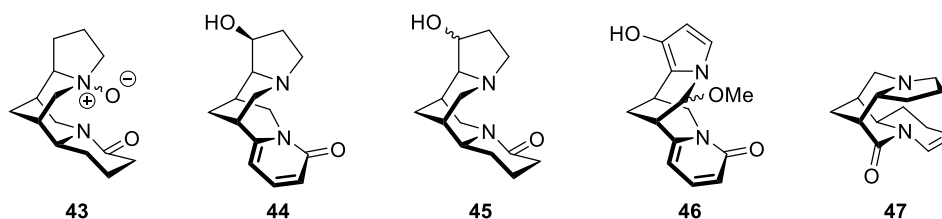
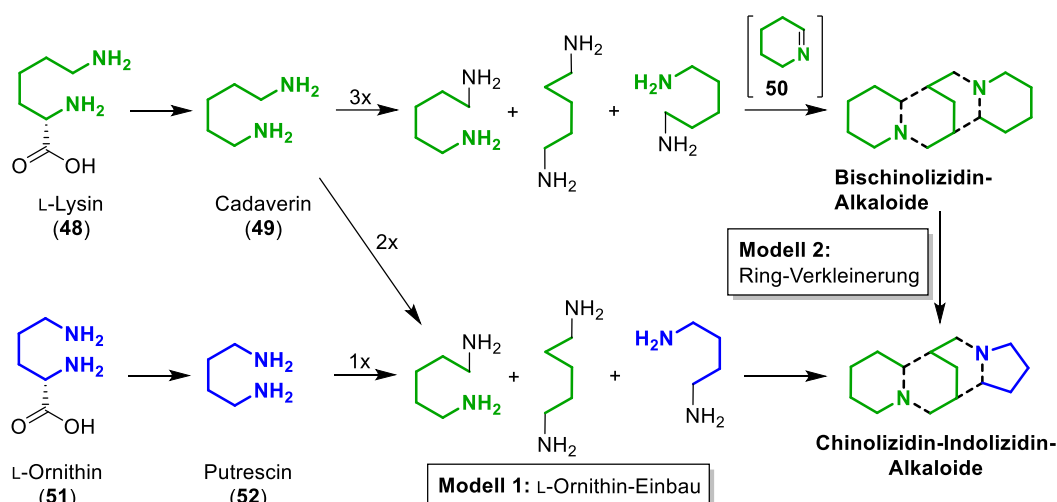


Abbildung 5. Seltene Chinolizidin-Indolizidin-Alkaloide.

4.1.4 Erste Erkenntnisse zur Biosynthese der Camoensin-Familie

Seit den 1960er Jahren haben Mothes und Schütte *et al.* die Hypothese etabliert, dass Cadaverin (**49**) – ein Decarboxylierungsprodukt von L-Lysin (**48**) – als einziger Grundbaustein für die bi- und tetracyclischen Chinolizidin-Alkaloide fungiert (Schema 7).^[70] Dabei bilden zwei Cadaverin-Einheiten (**49**) die äußeren Piperidinringe (C₅N-Einheiten) und die dritte die zentrale Verbrückung (C₅-Einheit).^[71] Dies konnte durch Markierungsexperimente (D, ¹³C, ¹⁵N) an Lysin (**48**), Cadaverin (**49**) und Δ^1 -Piperidein (**50**) bestätigt werden.^[72]

Die Biosynthese der Chinolizidin-Indolizidin-Alkaloide wirft hingegen noch Fragen auf, da hier einer der beiden anellierten Piperidine durch ein Pyrrolidin ersetzt ist. Es konnte bis heute nicht genau geklärt werden, ob ein modifiziertes Mothes-Schütte-Modell zutrifft, d. h. Ersatz eines Lysins (**48**) gegen die kürzere Aminosäure Ornithin [**51**, via Putrescin (**52**), Modell 1], oder ob zunächst ein Bischinolizidin synthetisiert und dieses dann einer Ringverengung (Piperidin → Pyrrolidin) unterworfen wird (Modell 2).^[39ac,62b,62c] Da die Gattung *Maackia* (s. Tabelle 1) sowohl Indolizidin- als auch Chinolizidin-Alkaloide produziert, ist jedoch eine gemischte Verwendung von Cadaverin (**49**) und Putrescin (**52**) in der Biosynthese, also Modell 1, naheliegend.



Schema 7. Markierungsexperimente bewiesen, dass die Bischinolizidin-Alkaloide aus drei Einheiten L-Lysin (48) / Cadaverin (49) aufgebaut werden (Mothes-Schütte-Modell^[79]). Im Falle der Chinolizidin-Indolizidin-Alkaloide ist noch unklar, ob ein gemischter Einbau von L-Lysin (48) / Cadaverin (49) und L-Ornithin (51) / Putrescin (52, Modell 1 präferiert) oder eine Ringverkleinerung (Modell 2, weniger wahrscheinlich) stattfinden.

(-)-Camoensidin (18) tritt, wenn es aus Pflanzen isoliert werden konnte, immer paarweise mit (-)-Lupinin [(-)-41] in den *Maackia*-Spezies auf (Abbildung 6).^[62c] Auch deren Abbauprodukte (-)-Lusitanin (53)^[73] und (-)-Tenuamin (54)^[74] werden paarweise isoliert. Die Bicyclen von 53 und 54 entsprechen den C,D-Ringen von 41 respektive 18 und werden vermutlich durch partiellen Abbau der A,B-Ringe erhalten. Für diese These spricht die Retention des Stereozentrums an C-11 im Tetracyclus zu C-6 im Bicyclus.

Während bereits nachgewiesen werden konnte, dass das dem (-)-Lusitanin (53) sehr ähnliche (-)-Lupinin (L1, s. Abbildung 3) kein Abbauprodukt eines Tetracyclus ist, sondern direkt aus Lysin (48) aufgebaut wird,^[75] ist die Biosynthese von (-)-Tashiromin-A (35) bisher nicht geklärt. Es ist noch offen, ob ein Ornithin-Einbau bzw. eine Ringverkürzung im Bicyclus stattgefunden haben oder ob es sich bei 35 um ein Abbauprodukt des Tetracyclus Leontidin (20) handelt.

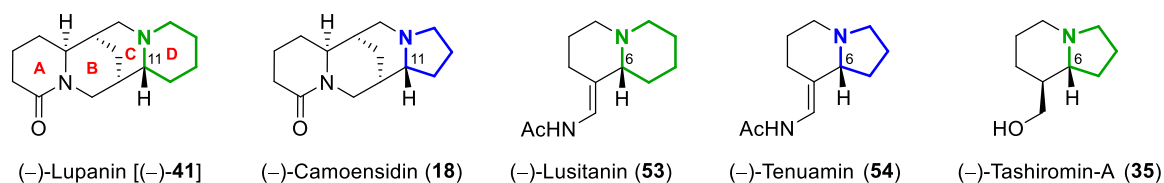


Abbildung 6. Die Alkaloide Lupinin (41) und Camoensin (18) bzw. Lusitanin (53) und Tenuamin (54) kommen immer paarweise in der *Maackia*-Spezies vor. Die Bicyclen entsprechen den C,D-Ringen der Tetracyclen und werden vermutlich durch enzymatischen Abbau erhalten.

4.1.5 Interessante Totalsynthesen

Frühe Totalsynthesen der Bischinolizidin-Alkaloide zielten üblicherweise nur auf einen einzigen Naturstoff ab, z. B. auf das weit verbreitete Spartein (*rac*-**31**, s. Abbildung 3), welches erst stereoselektiv,^[76] dann diastereoselektiv^[77] und letztlich enantioselektiv^[78] synthetisiert wurde. Außerdem wurden sog. „*Single-Target*“-Synthesen zu α - und β -Isosparteinen (**55** bzw. **56**, s. Abbildung 7),^{[[76f,76j,77c,79]} Lupanin (**41**, s. Abbildung 6),^[80] Retamin (**57**),^[81] Epibaptifolin (**58**),^[82] Anagyrin (**32**)^[83] und Thermopsin (**59**)^[83e,84] entwickelt.

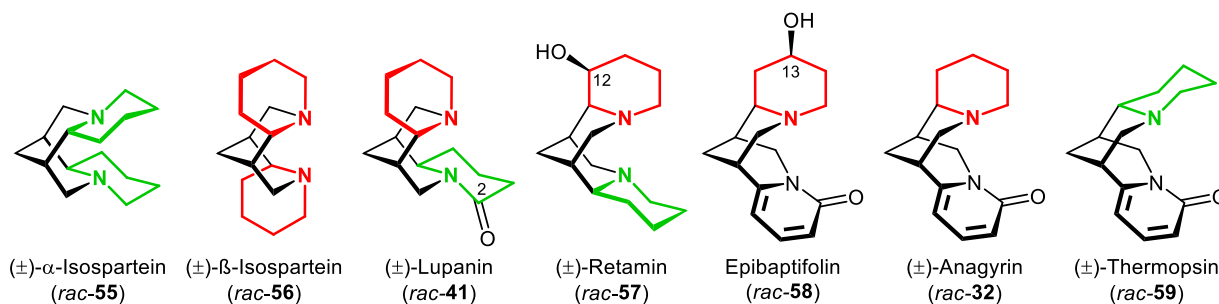


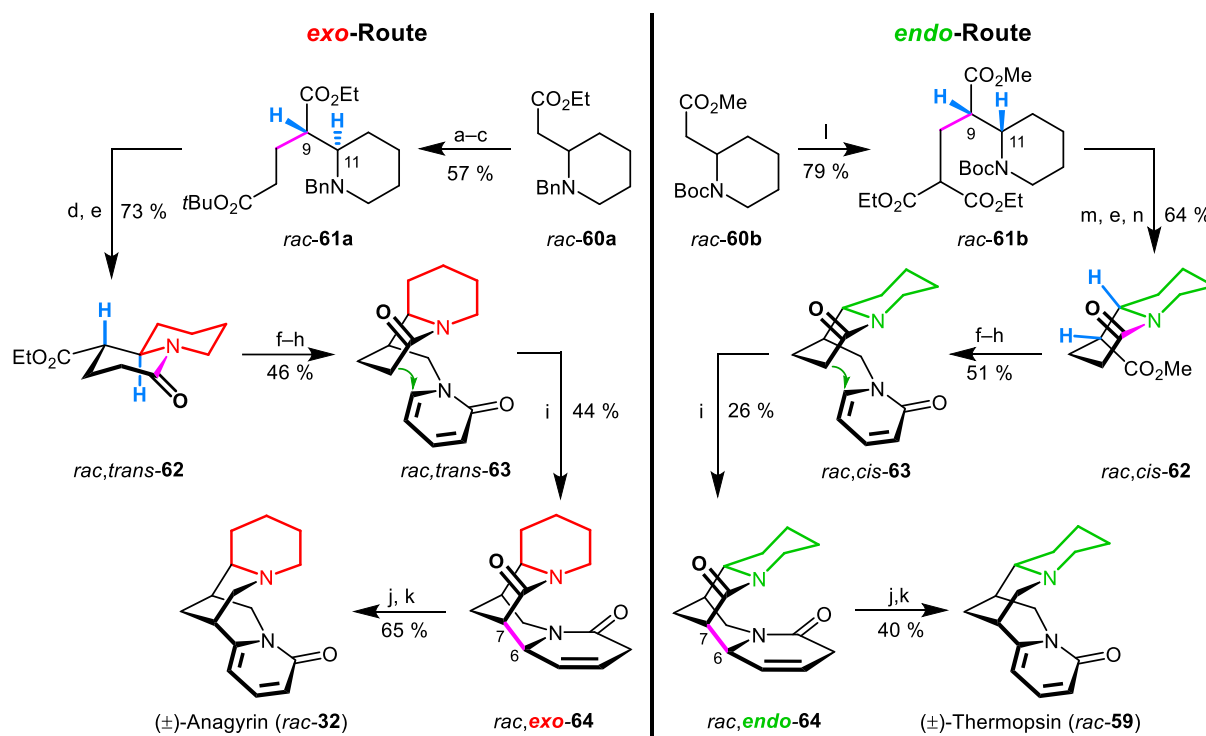
Abbildung 7. Ziele der frühen „*Single-Target*“-Synthesen von Bischinolizidin-Alkaloiden.

Als Beispiel soll hier die „*Outside-In*“-Strategie von Gray und Gallagher zur Synthese des (\pm)-Anagyrins (*rac*-**32**) und seines C-11-Epimers Thermopsin (*rac*-**59**) diskutiert werden (Schema 8).^[83e] Bei einer „*Outside-In*“-Strategie wird erst die Peripherie (hier: **60a/b** und **61a/b**) und danach an dieser das Bispidin-Kerngerüst (**39**) aufgebaut.

Ausgehend vom Piperidin *rac*-**60a** wird durch α -Alkylierung und Eliminierung gefolgt von einer hoch diastereoselektiven Michael-Addition der Diester *rac*-**61a** in guten 57 % über drei Stufen erhalten. Die Protonen 9-H und 11-H befinden sich dabei, entsprechend der (+)-Sparteinein-Synthese von O'Brien *et al.*,^[78d] in *anti*-Position. Hydrogenolytische Entschützung und Lactamisierung lieferte den Bicyclus *rac,trans*-**62** in 73 % Ausbeute. Ester-Reduktion, Aktivierung der Abgangsgruppe (OH/Br-Austausch) und *N*-Alkylierung von 2-Pyridon ergab die tricyclische Vorstufe *rac,trans*-**63** (46 %), aus welcher nach Deprotonierung und intramolekularer 1,6-Addition der Tetracyclus *rac,exo*-**64** und somit das Bispidin-Grundgerüst mit einer Ausbeute von 44 % hervorging. Nach Braunstein-Oxidation unter Rearomatisierung zum 2-Pyridon lieferte eine abschließende, selektive Lactam-Reduktion den Naturstoff (\pm)-Anagyrin (*rac*-**32**) in 5 % Ausbeute über insgesamt elf Stufen.

Die Synthese von (\pm)-Thermopsin (*rac*-**59**) unterscheidet sich in der Wahl der Schutzgruppe – Boc ist säurelabil im Gegensatz zu hydrogenolytisch spaltbarem Bn – und dem aktiven Aufbau der *cis*-Konfiguration in *rac,cis*-**62**. Der stereochemische Schlüsselschritt, die Addition des Enolats von *rac*-**60b** an Diethylmetylenmalonat, gelang in 79 % Ausbeute nach dem Vorbild von Knight *et al.*^[85] Saure Entschützung des *syn*-Produkts *rac*-**61b** und Lactamisierung führten in 64 % über drei Stufen zum Bicyclus *rac,cis*-**62**. Dieser wurde unter der zuvor bei (\pm)-Anagyrin (*rac*-**32**) diskutierten Sequenz aus Substitution (\rightarrow *rac,cis*-**63**), Addition (\rightarrow

rac,endo-**64**) sowie Oxidation und Lactam-Reduktion abschließend (\pm)-Thermopsin (*rac*-**59**) in einer Gesamtausbeute von 3 % Ausbeute über zehn Stufen gewonnen.



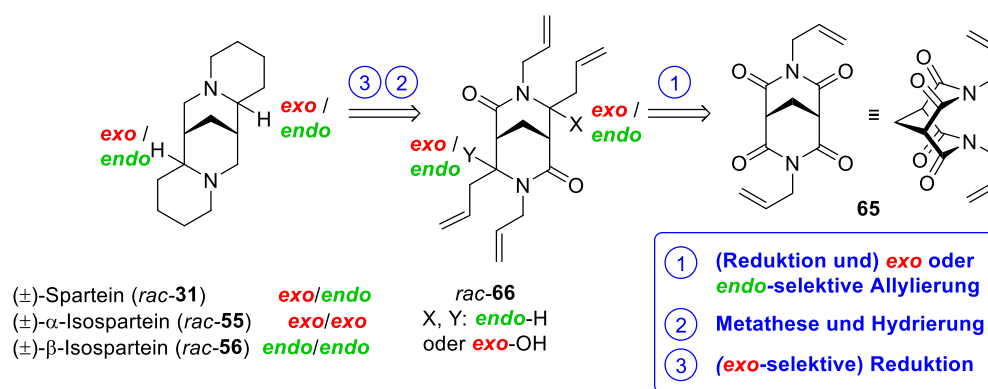
Schema 8. In der „*Outside-In*“-Strategie von Gray und Gallagher^[97] wird erst die Molekülperipherie inkl. späterer *exo*- bzw. *endo*-Anordnung des Piperidins (rot/grün) aufgebaut. Das Bispidin-Grundgerüst entsteht nachträglich durch eine 1,6-Addition des 2-Pyridons an das Chinolizidin *rac*-**63**.
 Reagenzien und Bedingungen: a) LiHMDS, EtOCH₂Cl, THF, -78 °C; b) KO^tBu, THF, -78 °C; c) MeCO₂^tBu, LDA, THF, -78 °C; d) H₂ (1 bar), Pd/C, EtOH; e) AcOH, Toluol, Δ; f) LiAlH₄, THF; g) PBr₃, Toluol, Δ; h) 2-Pyridon, K₂CO₃, Bu₄NBr, H₂O, Toluol, Δ; i) LDA, THF; j) MnO₂, CH₂Cl₂; k) BH₃·THF; l) LiHMDS, (EtO₂C)₂C=CH₂, THF, -78 °C; m) TFA, CH₂Cl₂, THF; n) NaCl, H₂O, DMSO, 130 °C.

Neben den zuvor angeführten Einzelmolekülsynthesen existieren auch modulare Synthesen. Diese nutzen meist einen „*Inside-Out*“-Ansatz, d. h. es wird zuerst das Bispidin-Grundgerüst inklusive Stereochemie aufgebaut und erst danach die Peripherie. Modulare Synthesen haben den Vorteil, dass nach dem Aufbau einer derivatisierbaren Basis durch leichte Variation mehrere Zielmoleküle zugänglich sind. Die Peripherie lässt sich an Imiden – z. B. **65** von Blakemore^[86] (s. Schema 9) oder **67** von Breuning^[38] (s. Schema 10) – *exo*- bzw. *endo*-selektiv einführen werden, indem man die Reihenfolge der Addition beachtet. Da der Angriff von Hydriden oder Organometallen auf kleine Bicyclen immer von der konvexen Seite erfolgt,^[38,86,87] können durch eine Reduktions-Organometall-Additions-Sequenz selektiv *exo*-Substituenten eingebaut werden. Wird hingegen die umgekehrte Sequenz verwendet, also Organometall-Addition mit nachfolgender Hydrid-Addition, werden selektiv *endo*-ständige Substituenten generiert.

Eine der ersten modularen Bischinolizidin-Synthesen nach dem „*Inside-Out*“-Prinzip stammt von Blakemore, der 2008 seine zuvor als *Single-Target* veröffentlichten Synthesen von (\pm)-

Sparteine (*rac*-**31**), (\pm)- α -Sparteine (*rac*-**55**) und (\pm)- β -Sparteine (*rac*-**56**) modular auf Basis des *N*-allylierten Tetraoxobispidins **65** aufbaute (Schema 9).^[86] Durch zweifache Addition der jeweiligen Hydrid- und Grignard-Reagenzien (1) generierte er die C₂-symmetrischen Dilactame *rac,exo*-**66** bzw. *rac,endo*-**66**, welche durch Ringschlussmetathese, Hydrierung (2) und Reduktion (3) in die Isosparteine (*rac*-**55** und *rac*-**56**) mit guten Gesamtausbeuten von 13 % respektive 27 % überführt wurden.

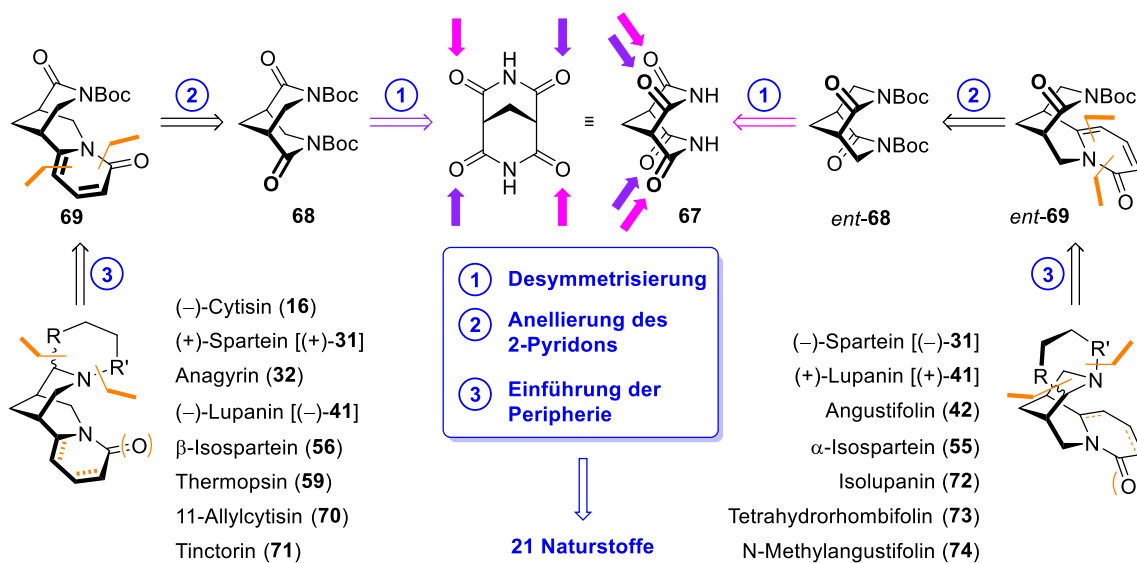
Zur Synthese des Sparteins (*rac*-**31**), das sowohl eine *exo*- als auch eine *endo*-ständige Piperidin-Einheit aufweist, mussten die Allylsubstituenten sukzessive eingeführt werden. Dabei wurde gezielt das mono-reduzierte Nebenprodukt aus der α -Isosparteine-Synthese verwendet, welches unter Sakurai-Bedingungen chemoselektiv einfach *exo*-allyliert wurde. Mit dem *endo*-Protokoll wurde anschließend der vierte Allylrest eingeführt (\rightarrow *rac,exo,endo*-**66**). Nach Metathese, Hydrierung und LiAlH₄-Reduktion erhielt Blakemore das unsymmetrische Spartein (*rac*-**31**).



Schema 9. Blakemore *et al.* gelang die stereoselektive Synthese der Sparteine-Triade *rac*-**55**, *rac*-**56** und *rac*-**31** ausgehend von dem Tetraoxobispidin **65**.^[84]

Blakemore bewies durch die Synthese der Sparteine-Triade erstmals den strategischen Nutzen einer „*Inside-Out*“-Synthese. Einen modifizierten und dadurch wesentlich effizienteren Ansatz, mit dem sich eine Vielzahl an Naturstoffen in enantiomerenreiner Form darstellen ließ, entwickelten Breuning *et al.* (Schema 10).^[38] Erste Schlüsselintermediate ihrer Diversitäts-orientierten Route waren die zueinander enantiomeren *N*-Boc-Imide **68** und *ent*-**68**, die aus dem achiralen Tetraoxobispidin **67** durch Auxiliar-vermittelte, diastereoselektive Deoxygenierung (violett vs. rosa) in nur wenigen Stufen gewonnen wurden. Anschließende 2-Pyridon-Anellierung führte zu den Tricyclen **69** und *ent*-**69**, den zweiten Schlüsselintermediaten, die sich durch *exo*-Allylierung, *endo*- oder *exo*-selektiver Piperidin-Anellierung an der verbliebenen Imid-Einheit sowie Hydrierung und Reduktion des 2-Pyridons in die gesuchten Naturstoffe überführen ließen. Auf diese Weise konnten Breuning *et al.* 2018 21 Bischinolizidin-Naturstoffe modular und enantioselectiv synthetisieren.^[38]

Dieses Portfolio konnten sie 2019^[88] und 2021^[1] (Teile hieraus sind Bestandteil dieser Arbeit) auf insgesamt 28 Naturstoffe und weitere nicht-natürliche Bischinolizidin-Derivate erweitern.



Schema 10. Breuning *et al.* gelangen die modulare Synthese von insgesamt 28 Naturstoffen aus der Gruppe der Bispidin-abgeleiteten Alkaloide.^[36,37,87] Schlüsselschritte waren die Desymmetrisierung von **67** zu (*ent*)-**68** und die Anellierung des 2-Pyridons [(*ent*)-**68** → (*ent*)-**69**].

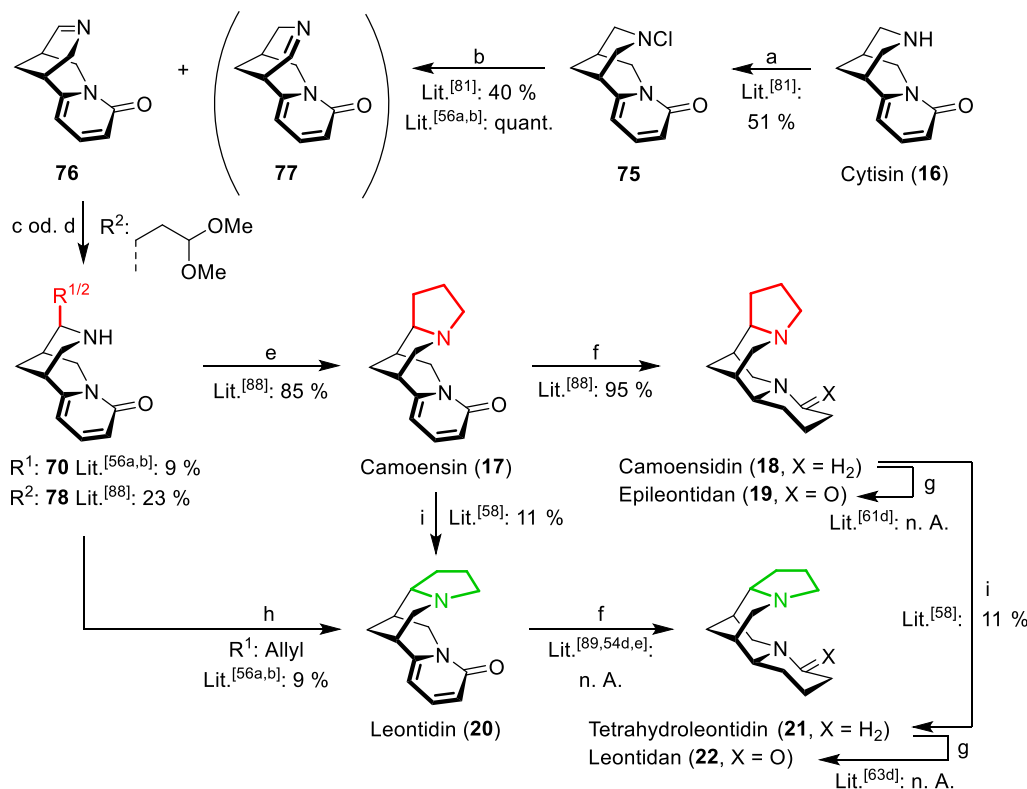
4.1.6 Synthesen von Camoensin (**17**) und Leontidin (**20**)

Iskandarov *et al.* synthetisierten bereits 1971 Leontidin (**20**) aus (-)-Cytisin (**16**, Schema 11), wobei sie nach *N*-Chlorierung (→ **75**) und Eliminierung die regioisomeren Imine **76** und **77** in quantitativer Ausbeute erhielten.^[57a,57b] Die nachfolgende Grignard-Addition zu *exo*-11-Allylcytisin (**70**) nach dem Vorbild von Bohlmann *et al.*^[82] gelang in nur schlechten 9 % Ausbeute nach Regioisomerentrennung. Der Indolizidin-Ringschluss erforderte sehr harsche Bedingungen (HI, 150 °C) und lieferte Leontidin (**20**) – nicht Camoensin (**17**) – in schwachen 9 % Ausbeute. Aufgrund der *endo*-Orientierung des Pyrrolidins in **20** muss beim Ringschluss eine Stereo inversion stattgefunden haben. Ohmiya *et al.* bewiesen dies durch ihre Synthese von Camoensin (**17**), bei der sie an **76** das Grignard-Reagenz **79** addierten (→ **78**, 23 % Ausbeute). Saure Entschützung des Acetals in **78** und reduktive Aminierung ergaben Camoensin (**17**) in guten 85 % Ausbeute.^[89]

Ohmiya^[89] hydrierte außerdem Camoensin (**17**) zu Camoensidin (**18**) in 95 % Ausbeute, während Kinghorn^[62d] bei der Reduktion von **18** zu Epileontidan (**19**) lediglich angab, dass die Ausbeute gering ausfiel. Leontidin (**20**) wurde von Hsu^[90] zu Tetrahydroleontidan (**21**) hydriert. Platanova^[55d,55e] verwendete dieselben Bedingungen (Hydrierung auf PtO₂), erhielt jedoch laut ihren Aussagen als Produkt Leontidan (**22**).

In einer Oxidations-Reduktionssequenz mit Hg(OAc)₂ und NaBH₄ konnten Khuong-Huu *et al.* sowohl Camoensin (**17**) zu Leontidin (**20**) als auch Camoensidin (**18**) zu Tetrahydroleontidan (**21**) umwandeln.^[59] Dies bestätigte erneut den *exo*-seitigen Angriff der Hydride, da der

resultierende Piperidin-Ring in **20** und **21** *endo*-ständig ist. Khuong-Huu *et al.* entwickelten außerdem eine Partialsynthese zu Camoensidin [(±)-**18**] ausgehend von Lupanin [(±)-**41**].^[59]

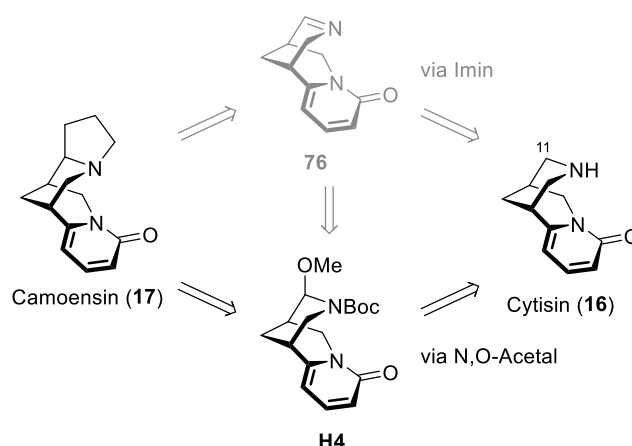


Schema 11. Vergleich der Synthesen von Ohmiya^[88] und Iskandarov.^[52]

Reagenzien und Bedingungen: a) konz. HOAc, H₂O, Ca(OCl)₂, Ca(OH)₂; b) KOH in MeOH; HCl; c) BrMg(CH₂)₂CH(OCH₃)₂ (**79**), THF; d) AlMgBr, Et₂O; e) Zn, HCl; f) PtO₂, HOAc; g) LiAlH₄, Et₂O; h) HI, Phenol, NH₄I, 150 °C; i) Hg(OAc)₂, HOAc; NaBH₄.

4.1.7 Einige Oxidationen von Bischinolizidin-Alkaloiden

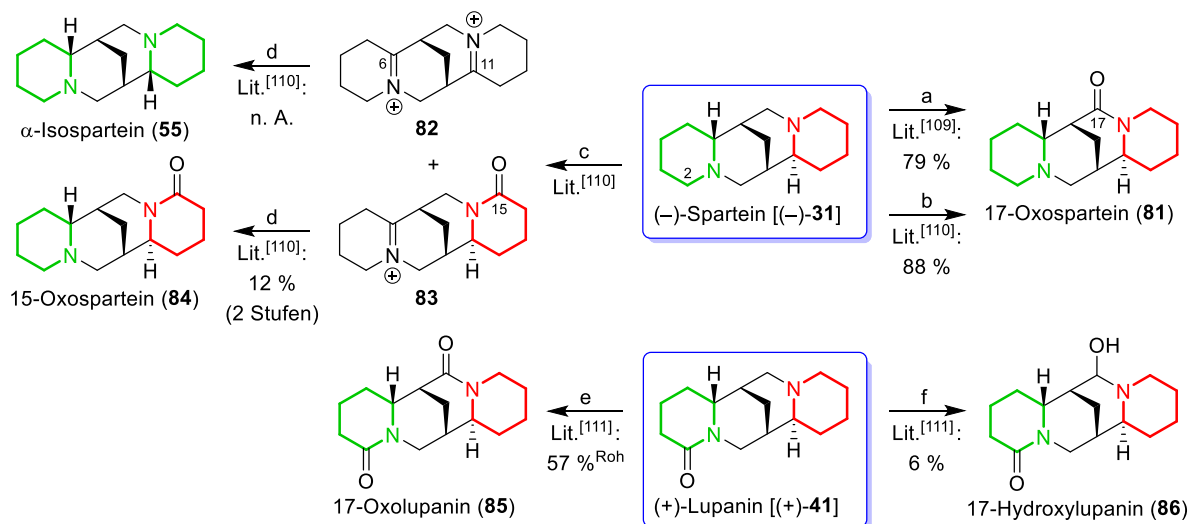
Im Rahmen dieser Arbeit sollte eine neue Synthese zu Camoensin (**17**) und seinen Derivaten auf Basis des leicht zugänglichen (–)-Cytisins (**16**) entwickelt werden. Damit ein *exo*-anellierter Piperidin-Ring aufgebaut werden kann, muss (–)-Cytisin (**16**) erst an C-11 oxidiert werden. Diese Oxidation könnte entweder, analog Bohlmann *et al.*,^[82] direkt zum Imin **76** führen oder über eine Oxidations-Reduktionssequenz verlaufen, welche das zuvor von Breuning *et al.*^[38] auf einer anderen Route verwendete *N,O*-Acetal **80** liefern sollte (Schema 12). Sollte die Addition von Nukleophilen in das *N,O*-Acetal **80** scheitern (s. Kapitel 4.1.8), dann könnte dieses alternativ zum Imin **76** eliminiert werden (grau angedeutet).



Schema 12. Zur Synthese des Camoensins (**17**) aus dem leicht zugänglichen Cytisin (**16**) muss erst eine Oxidation zum Imin **76**^[81] oder zu dem von Breuning *et al.*^[36] etablierten *N,O*-Acetal **80** stattfinden.

In der Literatur existieren bereits einige Versuche zur Oxidation von Bischinolizidin-Alkaloiden. So benutzten nicht nur Bohlmann *et al.*,^[91] sondern auch Golebiewski und Spenser^[92] rotes Blutlaugensalz, um (–)-Sparteine [(–)-**31**] zu 17-Oxosparteine (**81**) in 79 % bzw. 88 % Ausbeute zu oxidieren (Schema 13). Wurde (–)-Sparteine [(–)-**31**] hingegen mit einer Mischung aus $\text{Hg}(\text{OAc})_2$ und EDTA oxidiert, entstand eine Mischung aus dem Diiminium **82** und dem 15-Oxosparteinium **83**, welche nach Borhydridreduktion in geringer Ausbeute α -Isosparteine (**55**) und 15-Oxosparteine (**84**) ergaben.^[92]

(+)-Lupanine [(+)-**41**] wurde von Clarke and Douglas^[93] an Position C-17 mit Hilfe von Kaliumpermanganat zum Amid **85** oxidiert. Mit Silber(I)-oxid bildete sich lediglich das *N,O*-Acetal **86** in geringer Ausbeute.



Schema 13. Verschiedene Oxidationen von (–)-Sparteine [(–)-**31**] und (+)-Lupanine [(+)-**41**].

Reagenzien und Bedingungen: a) verd. H_2SO_4 , $\text{K}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6]$, NaOH (4 M); b) verd. HCl (0.4 M), NaOH (10%ig), $\text{K}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6]$; c) $\text{Hg}(\text{OAc})_2/\text{EDTA}$ -Lsg.; d) NaBH_4 ; e) KMnO_4 , Aceton, Eisessig, H_2O ; f) Ag_2O , MeOH .

Ein weiteres interessantes Oxidationsmittel für die Oxidation von Cytisin (**16**) an C-11 könnte das von Yoshifuji *et al.* 1988 präsentierte Rutheniumtetroxid sein, mit dem er primäre Alkyl-

amine (nach Boc-Schützung) zu Amiden oxidieren konnte.^[94] Nachteilig ist, dass die Anwendung bisher nicht auf sekundäre Amine, wie es bei (–)-Cytisin (**16**) der Fall ist, erweitert wurde. Ein weiterer Ruthenium-Katalysator wurde von Milstein *et al.* für die Oxidation von cyclischen Aminen zu Lactamen vorgestellt.^[95] Interessant an dieser Methode ist, dass sie als Sauerstoffquelle kein Oxidationsmittel sondern Wasser nutzten. Mizuno *et al.* testeten verschiedene heterogene Rutheniumhydroxid-Katalysatoren auf Al₂O₃ (auch Metallhydroxide von Ir, Au, Cu, Rh, Pt, Pd, Co und In) zur Oxidation von primären Aminen.^[96] Primäre Arylmetanamine konnten erfolgreich von Fu *et al.* mit Hilfe eines Kupfer-Katalysators oxidiert werden.^[97] Sakurai *et al.* bzw. Angelici und Woo *et al.* konnten cyclische Amine durch Gold-Nanopartikel^[98] oder Gold auf pyrogener Kieselsäure^[99] oxidieren. Burley und Talbot *et al.* entwickelten eine übergangsmetallfreie Iod-Oxidation von cyclischen Aminen, die sich aufgrund der milden Bedingungen durch ihre breite Substrattoleranz auszeichnet.^[100] Des Weiteren wurden auch verschiedene Vorschriften zur Oxidation von aktivierten^[101] und unaktivierten^[102] tertiären Aminen in verschiedenen Übersichtsartikeln, z. B. von Hermans^[103] oder Nagaraai,^[104] vorgestellt.

Interessant ist außerdem, dass Comba *et al.* die Bispidin-Derivate **87** und **88** als Liganden für ihre Fe³⁺ und H₂O₂ katalysierte Oxidation von Alkanen und Cycloalkanen verwendeten (Abbildung 8). Somit scheint das an C-9-Position oxidierte Grundgerüst **39**, zumindest wenn es an Eisen koordiniert ist, unter diesen Bedingungen stabil gegen Oxidation an C-11 zu sein.^[105]

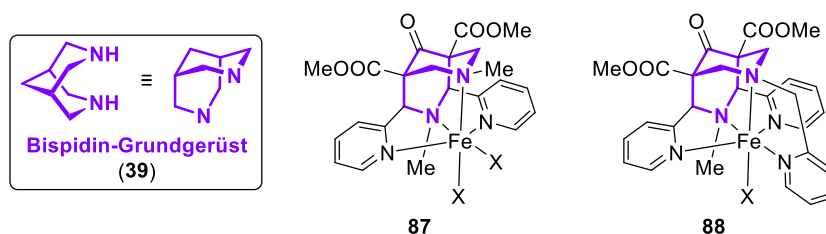
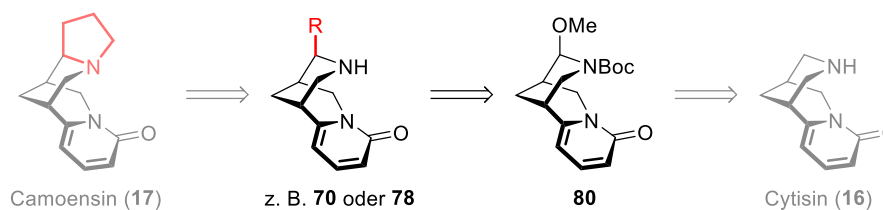


Abbildung 8. Comba *et al.* stellten 2009 erstmals ihre Bispidin-Eisen-Komplexe **87** und **88** vor, mit denen sie Alkane oxidieren konnten.^[104]

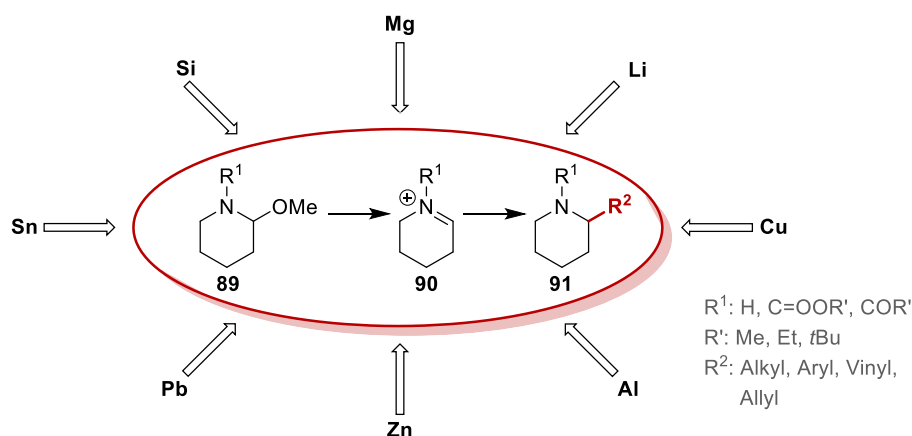
4.1.8 Additionen in Aminale

Der Schlüsselschritt in diesem Projekt war die Addition einer geeigneten, *exo*-ständigen C₃-Einheit in das Aminoal **80** (Schema 14). Dies sollte nach dem Vorbild von Breuning *et al.* erfolgen,^[38] die bereits an C-11 erfolgreich eine Allylgruppe über Sakurai-Bedingungen einführen konnten. Die hier einzuführende C₃-Einheit muss eine funktionelle Gruppe enthalten, welche den weiteren Ringschluss zu Camoensin (**17**) ermöglicht.



Schema 14. Schlüsselschritt der Synthese von Camoensin **17** aus Cytisin **16** ist die *exo*-selektive Addition einer funktionalisierten C₃-Einheit in das Aminal **80**.

Zaugg^[106] und Wistrand^[107] zeigten bereits, dass α -methoxylierte Amide und Carbamate **89** gute Ausgangsstoffe für die Synthese von α -substituierten Aminen **91** darstellen, da unter Säure- oder Lewisäureeinfluss *N*-Acyliminiumionen **90** gebildet werden, welche von Nucleophilen angegriffen werden können (Schema 15). Besonders häufig kamen als Nucleophile Magnesium-Verbindungen (Grignard-Reagenzien) zum Einsatz, wodurch Alkyl-, Aryl-, Vinyl- und Allylsubstituenten erfolgreich addiert werden konnten (Beispiele s. Lit.^[108]). Allylsilane bilden mit der Hosomi-Sakurai analogen Reaktion^[109] eine gute Alternative, die auch schon von Breuning *et al.* in ihrer modularen Synthese von Bischinolizidin-Alkaloiden genutzt wurde.^[38] Die Variation der Lewisäure von BF₃•OEt₂ zu TiCl₄,^[110] NbCl₅,^[111] ZnCl₂,^[112] SnCl₄^[113] oder BMI•InCl₄^[114] (1-*N*-Butyl-3-methylimidazolium tetrachloroindat) bietet weiteres Optimierungspotential. Als Metalle in Metallorganyleen wurden weiterhin auch Lithium (teils als Cuprate),^[107,115] Kupfer,^[116] Zink,^[116c,117] Zinn,^[118] seltener Aluminium^[119] oder Blei^[116c] verwendet. Bei dieser großen Auswahl sollte sich für den Schlüsselschritt eine geeignete Additionsstrategie finden lassen.



Schema 15 Zaugg^[118] und Wistrand^[118] zeigten, dass das *N,O*-Acetal **89** durch seine Umwandlung ins Iminiumion **90** eine gute Basis für die Addition von Nucleophilen (\rightarrow **91**) bietet.

4.2 Anteaglonialide

Neben der Camoensin-Familie (Kap. 4.1) sollten im Rahmen dieser Arbeit auch die Anteaglonialide **25–30** synthetisiert werden (Abbildung 9). Entdeckt wurden die Anteaglonialide von Gunatilaka *et al.* im Jahre 2015.^[3] Sie stellten fest, dass der Extrakt des endophytischen Pilzes *Anteaglonium* sp FL0768, welcher auf dem Sandstachelmoos *Selaginella arenicola* wächst, cytotoxische Eigenschaften aufwies. Neben verschiedenen neuen und bereits bekannten Spirobisnaphthalinen wurde erstmals die Unterklasse der Anteaglonialide isoliert. Diese besitzen eine 1,8-Dihydroxynaphthalin-Einheit, welche über ein Spiroketal mit einem 2-Furanoyl-substituierten Cyclohexanon-Derivat verknüpft ist. Die Anteaglonialide A–D (**25–28**) weisen α - bzw. β -konfigurierte Hydroxygruppen an C-4 auf, während die Anteaglonialide E und F (**29** und **30**) an dieser Stelle eine Ketogruppe besitzen. Die Anteaglonialide D und F (**28** und **30**) sind außerdem in α,β -Position zur Hydroxy- bzw. Ketogruppe (C-2, C-3) ungesättigt.

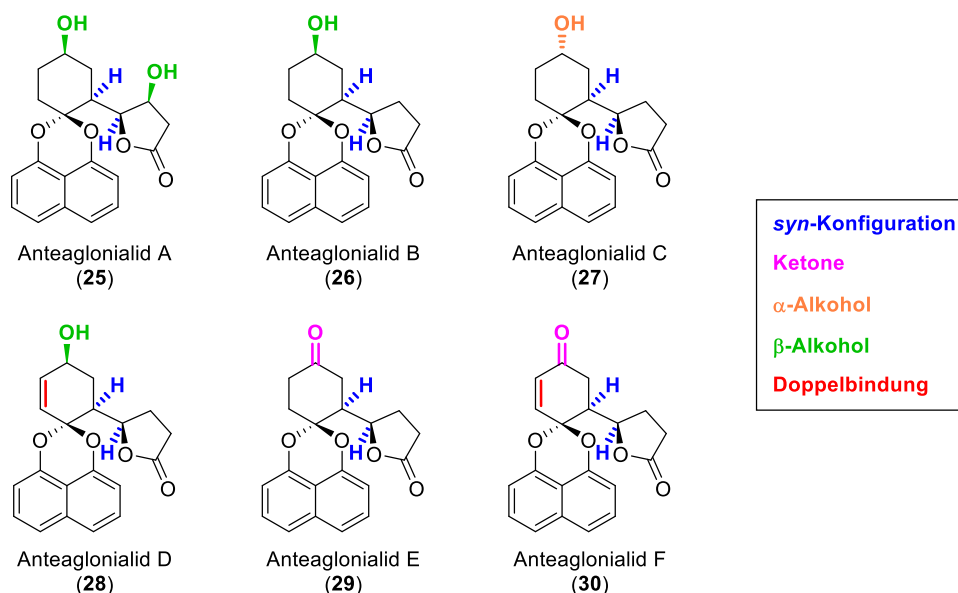


Abbildung 9. Die Anteaglonialide (**25–30**) weisen eine *syn*-Konfiguration (6-H/7-H) zwischen der Furanon-Einheit und dem Spirocyclus auf. Die Derivate unterscheiden sich in der Oxidationsstufe an C-4 und C-7, dem Stereozentrum an C-4 und der Existenz einer Doppelbindung an C-2/C-3.

4.2.1 Strukturaufklärung

Bei der erstmaligen Strukturaufklärung der Anteaglonialide von Gunatilaka *et al.* stellte sich nach Analyse der ^1H - und ^{13}C -Spektren schnell heraus, dass diese zwar eine Naphtho-1,8-dioxin-Einheit besitzen, wie sie bei Palmarumycinen (s. Kap. 4.2.2 und 4.2.4) häufig vorkommt, aber keine weitere Naphthyl-Einheit aufweisen.^[3] Stattdessen wurde zusätzlich eine Lacton- bzw. Estereinheit nachgewiesen. Durch COSY, HSQC und HMBC konnte das grün markierte Strukturelement (s. Abbildung 10) abgeleitet werden, welches auf einen oxygenierten Cyclohexanring und eine 5-Oxotetrahydrofuran-Einheit hindeutete. NOESY-Messungen zeigten am Beispiel von Anteaglonialid A (**25**), dass sich sowohl 4-H und 6-H als auch 7-H und 8-H räumlich nahe sind und somit auf derselben Seite stehen (*cis*-Anordnung). Bei Anteaglonialid

B (**26**), welches keine Hydroxygruppe an C-8 besitzt, konnte hingegen neben einer räumlichen Nähe von 4-H zu 6-H auch die Nähe von 4-H zu 7-H nachgewiesen werden. Die absolute Konfiguration von Anteaglonialid A (**25**) – und somit aller Anteaglonialide – konnte durch doppelte Veresterung der Hydroxygruppen an C-4 und C-8 mit einer modifizierten Mosher-Ester-Variante aufgeklärt werden. Daraus ergab sich unzweifelhaft (*R*)-Konfiguration an C-4 und (*S*)-Konfiguration an C-6, C-7 und C-8. Die Protonen 6-H und 7-H sind somit bei dieser Art der Furanonring-Darstellung *syn*-konfiguriert. Die Bezeichnung *syn* für die relative Konfiguration von 6-H/7-H wird auch im weiteren Verlauf der Arbeit genutzt.

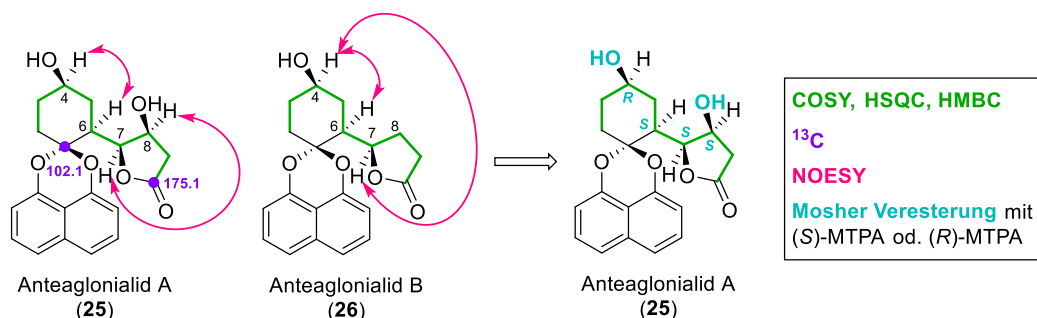


Abbildung 10. Mit Hilfe von zweidimensionaler NMR und einer zweifachen Veresterung mit den Mosher-Reagenzien konnte die Struktur der Anteaglonialide (**25–30**) inklusive ihrer *syn*-Konfiguration zwischen 6-H und 7-H unzweifelhaft aufgeklärt werden.

4.2.2 Die Klasse der Spirobisnaphthaline

Die Anteaglonialide sind biochemische Folgeprodukte der Spirobisnaphthaline (s. Kap. 4.2.4), weshalb diese Oberklasse zunächst betrachtet werden soll. Spirobisnaphthaline sind aus zwei 1,8-Dihydroxynaphthalin-Einheiten aufgebaut, die über eine Spiroketalbrücke verknüpft sind. Die ersten Vertreter dieser Stoffklasse – MK 3018^[120] (**92**) und Palmarumycin C₁₁^[121] (**93**) – wurden bereits 1989 und 1990 isoliert und beschrieben (Abbildung 11).

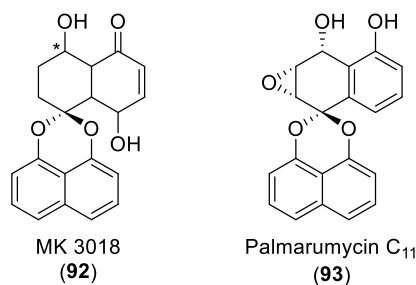


Abbildung 11. Die ersten isolierten Vertreter der Spirobisnaphthaline waren MK 3018^[119] (**92**) und Palmarumycin C₁₁^[120] (**93**).

In ihrem Review zu oxidativ dimerisierten Naphthalinderivaten teilten Krohn *et al.* die Spirobisnaphthaline in drei Kategorien ein, die sich in der Anzahl und Art der Verbrückungen unterscheiden (Abbildung 12).^[122] Die Palmarumycine [z. B. Palmarumycin CP₁ (**94**)] besitzen nur das Spiroketal, also zwei Sauerstoffbrücken (blau). Spiroxine [z. B. Spiroxin A (**95**)] besitzen neben den zwei Sauerstoffbrücken zusätzlich eine C-C-Brücke (grün), während die beiden Naphthyle der Preussomerine [z. B. Preussomerin A (**96**)] über insgesamt drei Sauerstoff-

brücken verknüpft sind. Des Weiteren wurden bereits ausschließlich über C-C-Brücken verknüpfte Naphthalin-Dimere beschrieben,^[123] welche aber aufgrund der fehlenden Spiroketalverbrückung im Rahmen dieser Arbeit nicht von Interesse sind.

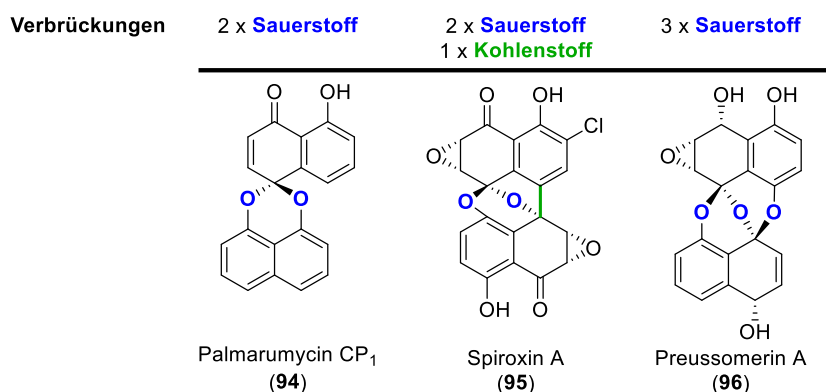


Abbildung 12. Die Spirobisnaphthaline, welche aus zwei Einheiten von 1,8-Dihydroxynaphthalin bestehen, wurden von Krohn *et al.* nach der Anzahl und Art ihrer Verbrückungen eingeteilt.^[121]

Die Strukturklasse der Spirobisnaphthaline, die mittlerweile mehr als 100 Vertreter zählt, beschert der organischen Synthesechemie neue Zielstrukturen, an denen neue asymmetrische Reaktionen und Katalysatoren erprobt werden können.^[18,124]

4.2.3 Pharmakologische Eigenschaften der Spirobisnaphthaline

Die Spirobisnaphthaline weisen außerdem diverse pharmakologisch interessante Eigenschaften auf. Viele Bisnaphthaline aus der Gruppe der Palmarumycine [wie das MK 3018 (92, s. Abbildung 11)] haben eine breite antibakterielle Wirkung.^[120,125] Palmarumycin C₁₁ (93) ist zwar nur schwach antibakteriell,^[121] wirkt dafür aber auch antitumoral.^[126] Das nahe verwandte Palmarumycin C₂ (97, Abbildung 13) ist sowohl antibakteriell als auch antifungal.^[121] Palmarumycin C₁₃ (98) und Cladospiron D (99) sind antibakteriell and herbizid.^[127] Die Palmarumycine C₁–C₁₆ wirken im Allgemeinen meist antibakteriell und antifungal.^[121]

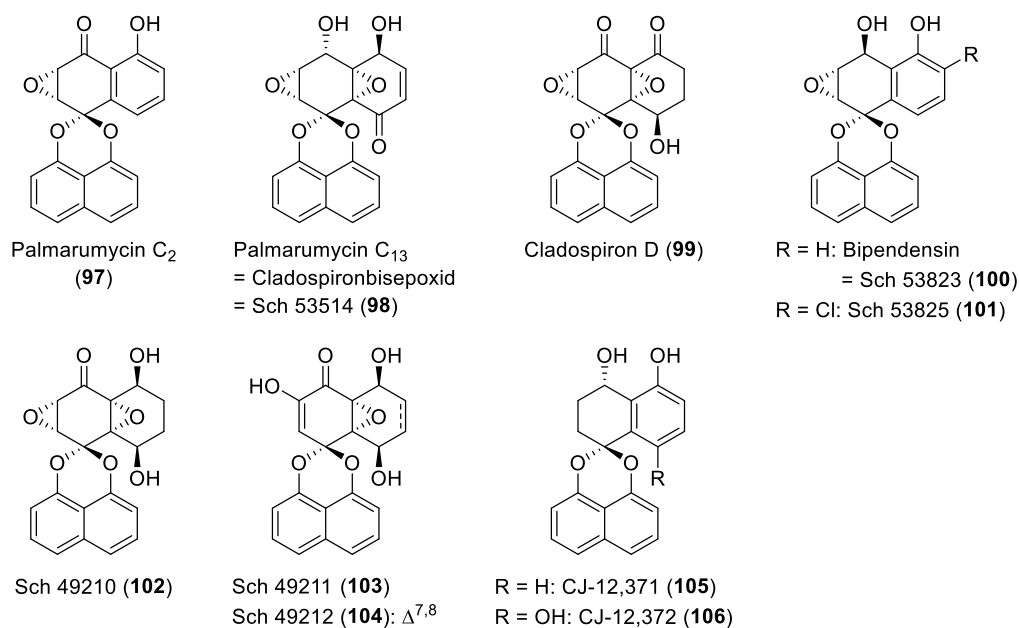


Abbildung 13. Die Bisnaphthaline 97–106 besitzen interessante pharmakologische Eigenschaften.

Die Bipendensine Sch 53823 (**100**, Abbildung 13), Sch 53825 (**101**)^[128] und Sch 49210–49212 (**102–104**)^[129] sind Inhibitoren der Phospholipase D (PLD). Da beispielsweise Phospholipase D-2 eine Schlüsselrolle in der Entstehung von Brustkrebs und Metastasen hat, hemmen PLD-Inhibitoren das primäre Tumorwachstum.^[130]

CJ-12,371 (**105**, Abbildung 13) und CJ-12,372 (**106**) weisen eine hohe strukturelle Ähnlichkeit zu Palmarumycin C₁₁ (**93**, s. Abbildung 11) auf, allerdings fehlt ihnen die Epoxid-Gruppe. Anstelle der antibakteriellen und antiviralen Eigenschaften sind diese Verbindungen nun Gyrase-Inhibitoren.^[131] Die Gyrase, welche zu der Klasse der Topoisomerasen gehört, ist ein für Bakterien essentielles Enzym, deren Hemmung zum Bruch des DNA-Doppelstrangs führen kann.^[132]

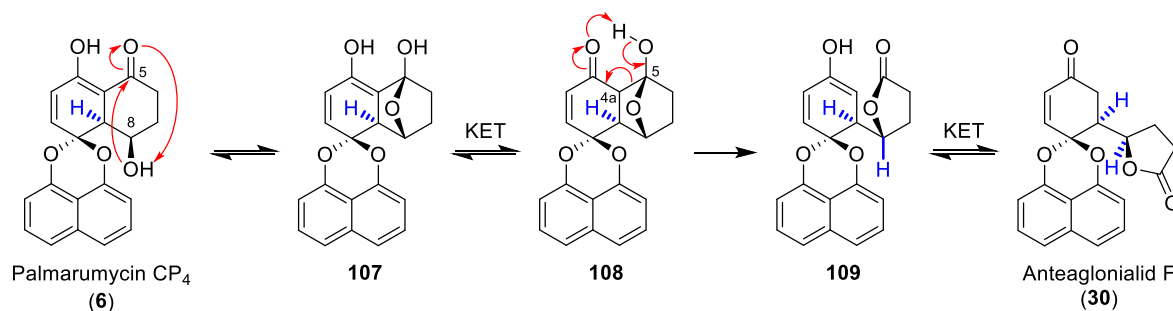
Auch die anderen Spirobisnaphthalin-Klassen sind pharmakologisch interessant. Die Spiroxine wie Spiroxin A (**95**, s. Abbildung 12) sind DNA-spaltend, antitumoral und antibiotisch,^[133] während die Preussomerine [z. B. Preussomerin A (**61**)] antifungale, antimycobakterielle, antiplasmodische und cytotoxische^[134] Eigenschaften aufweisen.

Aus der Gruppe der Zielverbindungen war lediglich Anteaglonialid F (**30**) pharmakologisch aktiv. In der Studie von Gunatilaka *et al.* zeigte dieser Naturstoff eine moderate Zytotoxizität gegen die Ewing Sarcoma Zelllinie CHP-100 (IC₅₀ = 1.4 μM).^[3]

Ein erster synthetischer Zugang zu den Anteaglonialiden (**25–30**) würde nicht nur eine breitere pharmakologischen Testung dieser Naturstoffe ermöglichen, sondern durch die Option der Derivatisierung ein Feintuning der Bioaktivität erlauben.

4.2.4 Biosynthese von Palmarumycinen und Anteaglonialiden

Die Biosynthese liefert oft Ideen für die organische Synthese im Labor. Da es sich bei den Anteaglonialiden um eine relativ neue Klasse der Spirobisnaphthaline handelt, welche bisher nur in einer natürlichen Quelle gefunden wurden, ist deren Biosynthese nicht experimentell belegt. Gunatilaka *et al.* postulierten auf Basis des gemeinsamen Auftretens der Anteaglonialide [z. B. Anteaglonialid F (**30**)] mit den Palmarumycinen [bspw. Palmarumycin CP₄ (**6**)] einen einfachen Biosyntheseweg (Schema 16).^[3]

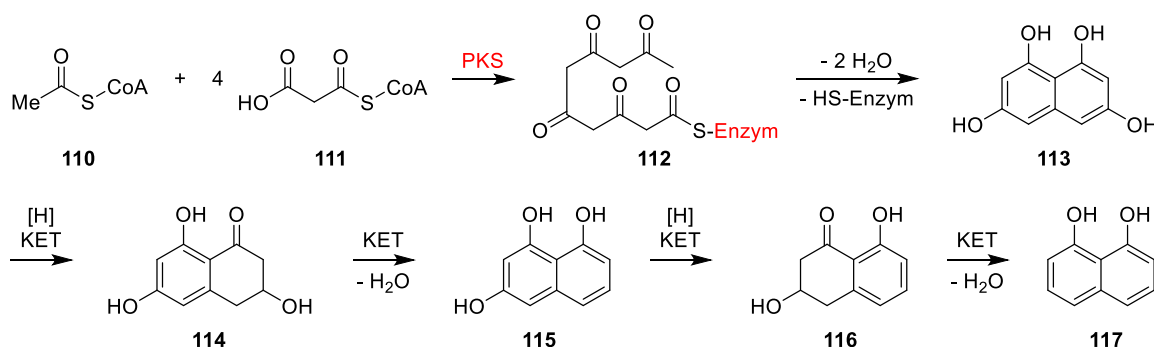


Schema 16. Gunatilaka *et al.* postulierten einem möglichen Biosyntheseweg zu den Anteaglonialiden am Beispiel des Umbaus von Palmarumycin CP₄ (**6**) zu Anteaglonialid F (**30**).^[23]

Hierbei greift der freie Alkohol an C-8 die Carbonylgruppe an C-5 an, wodurch das Halbketal **107** gebildet wird. Keto-Enol-Tautomerie zu **108** schafft die Basis für eine Retro-Claisen-

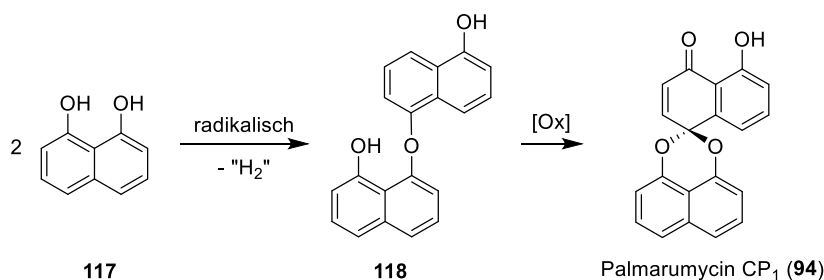
Reaktion, die über einen sechsgliedrigen Übergangszustand zu einem C-C-Bindungsbruch zwischen C-4a und C-5 zum Lacton **109** führt. Keto-Enol-Tautomerie liefert schließlich Antea-glionalid F (**30**).

Doch wie wird die Familie der Spirobisnaphthaline im Allgemeinen in der Natur gebildet? Sie gehören zu der Gruppe der Polyketide, bei denen das Enzym Polyketid-Synthase (PKS) Coenzym-A-aktivierte Acylgruppen verknüpft. Werden z. B. eine Einheit Acetyl-CoA (**110**) sukzessive mit vier Einheiten Malonyl-CoA (**111**) verbunden, entsteht das Pentaketid **112** (Schema 17).^[122] Dieses kann zum Tetrahydronaphthalin **113** Aldol-kondensieren. Reduktion und Keto-Enol-Tautomerie (KET) liefert das β -Hydroxyketon **114**, welches zu Trihydroxynaphthalin **115** dehydriert. Wiederholung dieser Sequenz (über **116**) ergibt 1,8-Dihydroxynaphthalin (**117**), welches ein wichtiger Baustein der Palmarumycine [bspw. Palmarumycin CP₄ (**6**), s. Schema 16] und Antea-glionalide (**25–30**) ist.



Schema 17. Biosynthese von 1,8-Dihydroxynaphthalin (**117**) aus Acetyl- und Malonyl-CoA (**110**, **111**).^[148]

Krohn *et al.* postulierten für die Biosynthese der dimeren Verbindungen eine oxidative Kupplung von zwei Naphthalin-Einheiten (Schema 18).^[122] Erst erfolgt eine radikalische Dimerisierung von Dihydroxynaphthalin **117** zum Ether **118** und anschließend eine oxidative Kupplung zum ketalischen Palmarumycin CP₁ (**94**). Die Arbeiten von Bode und Zeck bestätigen dies.^[135]

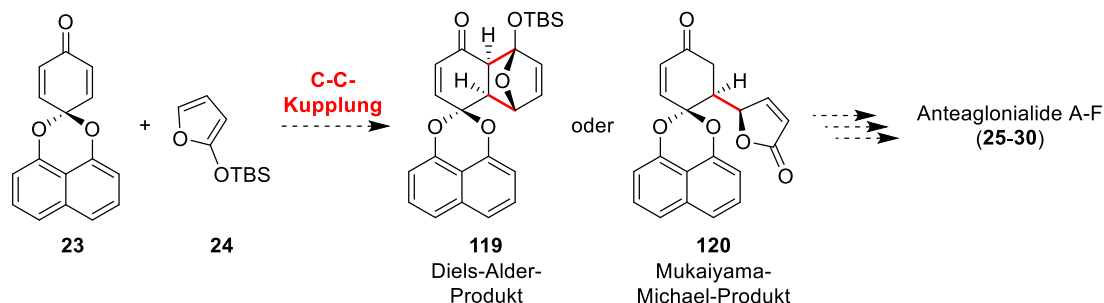


Schema 18. Krohn *et al.* postulierten eine radikalische Dimerisierung von Dihydroxynaphthalen **117** (\rightarrow **118**) mit anschließender oxidativer Kupplung zum Schlüsselverbindung Palmarumycin CP₁ (**94**).^[148]

Hervorzuheben ist außerdem, dass Krohn *et al.* Palmarumycin CP₁ (**94**) als „parent of all spirobisnaphthalene-compounds“ (deutsch: Elternteil/Vorläufer aller Spirobisnaphthalin-Verbindungen) bezeichneten. Demnach sollten sich sowohl Palmarumycin CP₄ (**6**) als auch alle Antea-glionalide (**25–30**) von diesem Molekül ableiten lassen.

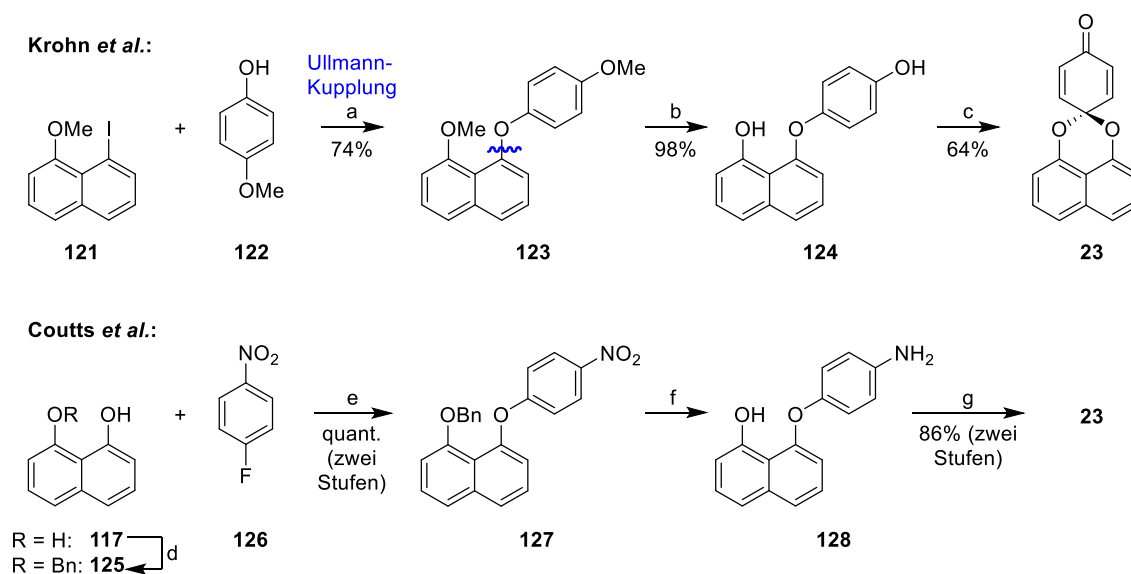
4.2.5 Synthese des Schlüsselbausteins **23** nach Krohn bzw. Coutts

Schlüsselschritt der geplanten Synthese der Anteaglonialide ist die C-C-Kupplung der Bausteine **23** und **24** entweder über eine Diels-Alder- oder eine Mukaiyama-Michael-Reaktion (Schema 19).



Schema 19. Die C-C-Knüpfung der Bausteine **23** und **24** ist der Schlüsselschritt zur geplanten Synthese der Anteaglonialide (**25–30**).

In Anlehnung an die Biosynthese (s. Kap. 4.2.4) soll das Ketal **23** über eine oxidative Ketalisierung erzeugt werden, wofür bislang zwei Synthesen in der Literatur existieren – Krohn *et al.*^[122] bzw. Coutts *et al.*^[2] (Schema 20). Krohn *et al.* setzten 2003 das Sandmeyer-Produkt **121** in einer Ullmann-Kupplung mit dem Phenol **122** zu dem Diarylether **123** in 74 % Ausbeute um.^[122] Spaltung des Methoxyethers mit BBr_3 führte zum Diol **124** (98 %), welches mit Ag_2O in akzeptablen 64 % zum Benzochinonmonoketal **23** oxidiert wurde.



Schema 20. Synthese des essentiellen Bausteins **23** nach Krohn *et al.*^[121] bzw. Coutts *et al.*^[135]
 Reagenzien und Bedingungen: a) Cu_2O , Pyridin, Δ ; b) BBr_3 , CH_2Cl_2 ; c) Ag_2O , Toluol, d) BnBr , K_2CO_3 , Aceton; e) NaH , THF, DMSO, Δ ; f) H_2 (1 bar), Pd/C (5 Mol-%), EtOH; g) MnO_2 , Toluol.

Coutts *et al.* hingegen verwendeten im Jahr 2000 das leicht zugängliche 1,8-Dihydroxynaphthalin (**117**), welches nach Monobenzilylierung (\rightarrow **125**) in einer nukleophilen aromatischen Substitution mit 4-Fluornitrobenzol (**126**) in quantitativer Ausbeute über zwei Stufen gekuppelt wurde (\rightarrow **127**).^[2] Die nachfolgende Hydrierung des Arylethers **127** diente der Entschützung des Alkohols und der Reduktion der Nitrogruppe zu dem Aminoalkohol **128**. Anstelle von

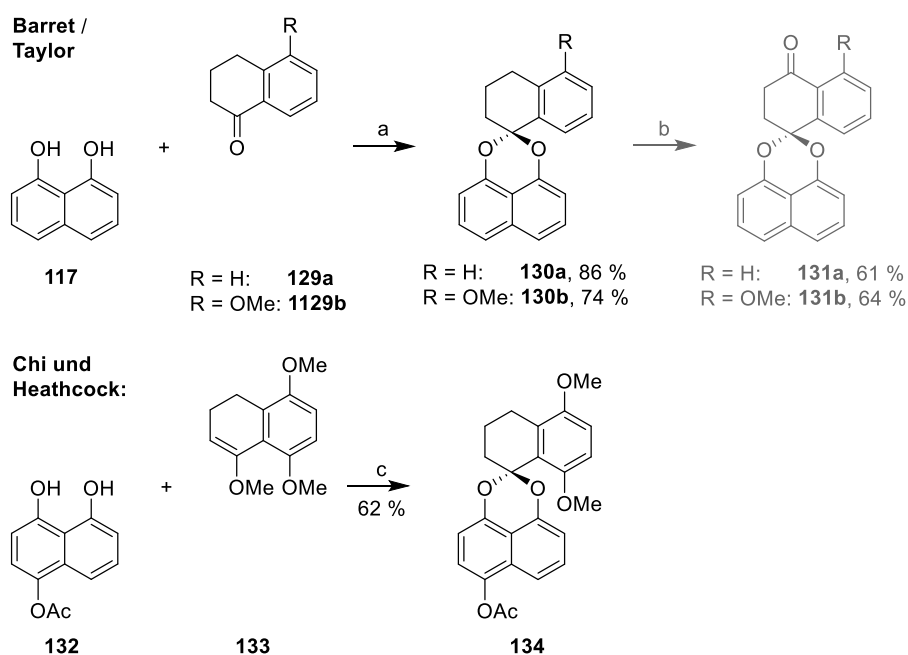
Silberoxid verwendeten Coutts *et al.* Braunstein zur abschließenden Oxidation, wodurch die Ausbeute an Benzochinonmonoketal **23** auf 86 % (über zwei Stufen) gesteigert werden konnte.

Neben dem leichter zugänglichen Edukt **117** ist auch die Gesamtausbeute von Coutts *et al.* mit 86 % über vier Stufen^[2] deutlich höher als die von Krohn *et al.* erzielte (46 % über drei Stufen),^[122] weshalb primär erstere im Rahmen dieser Arbeit genutzt werden sollte.

Eine Alternative zu den voranstehenden oxidativen Spiro-Ketalisierungen könnten redoxneutrale Verfahren in Anlehnung an Arbeiten von Barret *et al.*,^[136] Taylor *et al.*^[137] sowie Chi und Heathcock^[138] bieten (Schema 21).

So gelang die Kondensation der Ketone **129a** (R = H) und **129b** (R = OMe) mit 1,8-Dihydroxynaphthalin (**117**) zu den Ketalen **130a** und **130b** unter deutlich härteren Bedingungen – *p*-Toluolsulfonsäure und TFA in einer Dean-Stark-Falle – in ansprechenden 86 %^[136] respektive 74 %.^[137] Anzumerken ist hierbei, dass die benzyliche Ketogruppe erst im Nachhinein mit Chrom(VI) und *tert*-Butylhydroperoxid oxidativ eingeführt wurde (→ **131a** 61 % bzw. **131b** 64%).

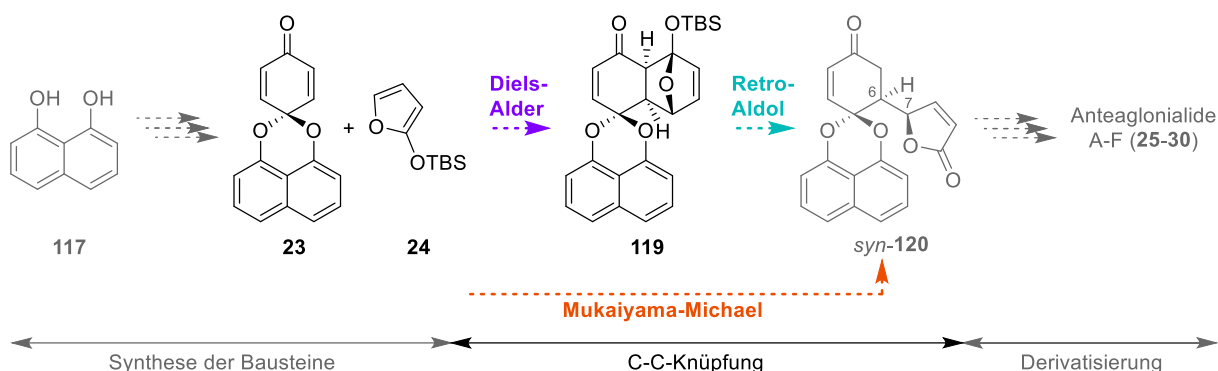
Chi und Heathcock nutzten hingegen lediglich *p*-Toluolsulfonsäure in der Siedehitze, um 4-Acetoxy-1,8-dihydroxynaphthalin (**132**) mit dem Enolether **133** zu ketalisieren, was das Ketal **134** in allerdings schlechteren 62 % Ausbeute lieferte.



Schema 21. Die Spiroketalisierungen von Barret *et al.*,^[136] Taylor *et al.*^[137] sowie Chi und Heathcock^[138] könnten als Vorbild für eine Alternativroute zum Benzochinonmonoketal (**23**) dienen.
Reagenzien und Bedingungen: a) *p*TsOH, Benzol, Dean-Stark-Falle, Δ ; b) $\text{CrO}_3 \cdot \text{HCl} \cdot \text{bipy}$, BuOOH , Celite, Benzol; c) *p*TsOH, Benzol, Δ .

4.2.6 Katalysatoren für die Diels-Alder-Reaktion

Nach erfolgreicher Synthese der Bausteine **23** und **24** sollten diese im Rahmen einer diastereoselektiven C-C-Kupplung miteinander verknüpft werden. Dies könnte entweder durch eine Diels-Alder-Reaktion (DAR, lila, \rightarrow Ketal **119**) oder eine Mukaiyama-Michael-Reaktion (MMR, orange, \rightarrow Furanon **120**) ablaufen (Schema 22). Im Falle des Diels-Alder-Produkts **119** müsste im Anschluss eine Retro-Aldol-Öffnung zum Furanon-Derivat **120** (türkis) erfolgen.

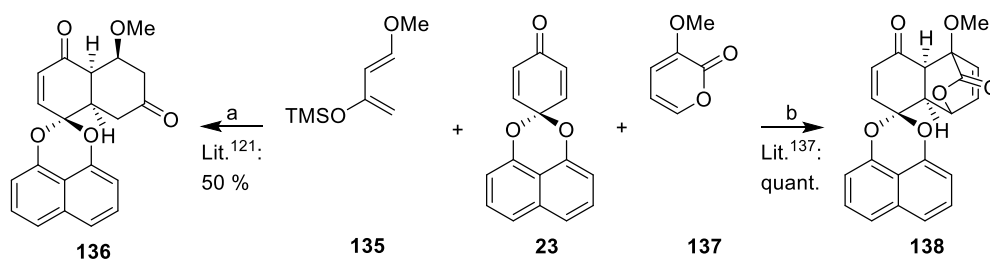


Schema 22. Die in dieser Arbeit entwickelte Synthesestrategie zu den Anteaglonaliden A–F (**25–30**) basiert auf der C-C-Knüpfung der Bausteine **23** und **24** über eine Diels-Alder-Reaktion (lila) mit nachfolgenden Retro-Aldol-Öffnung (türkis) oder einer Mukaiyama-Michael-Reaktion (orange).

In diesem Kapitel sollen potenziell geeignete Katalysatoren für die avisierte Diels-Alder-Reaktion besprochen werden, während im Kapitel 4.2.7 eine Katalysatoren-Betrachtung für die Mukaiyama-Michael-Reaktion durchgeführt wird.

Die DAR ist eine [4+2]-Cycloaddition zwischen einem Dien und einem Dienophil, bei der zwei neue C-C-Bindungen entstehen. Otto Diels und Kurt Alder publizierten die erste nach ihnen benannte Reaktion bereits im Jahre 1928.^[139] Sie erhielten 1950 gemeinsam den Nobelpreis in Chemie für die „Entdeckung und Entwicklung der Dien Synthese“.^[140]

Das in dieser Arbeit verwendete Dienophil **23** wurde bereits 2003 von Krohn und Schlummer unter Siedehitze mit dem Danishefsky-Dien (**135**, ein Silylenolether, im Überschuss) in 50 % Ausbeute zum Palmarumycin-Derivat **136** umgesetzt (Schema 23).^[122] Coutts *et al.* erzielten eine annähernd quantitative Ausbeute bei der DAR mit dem Lactodien **137** unter harschen Bedingungen.^[2]

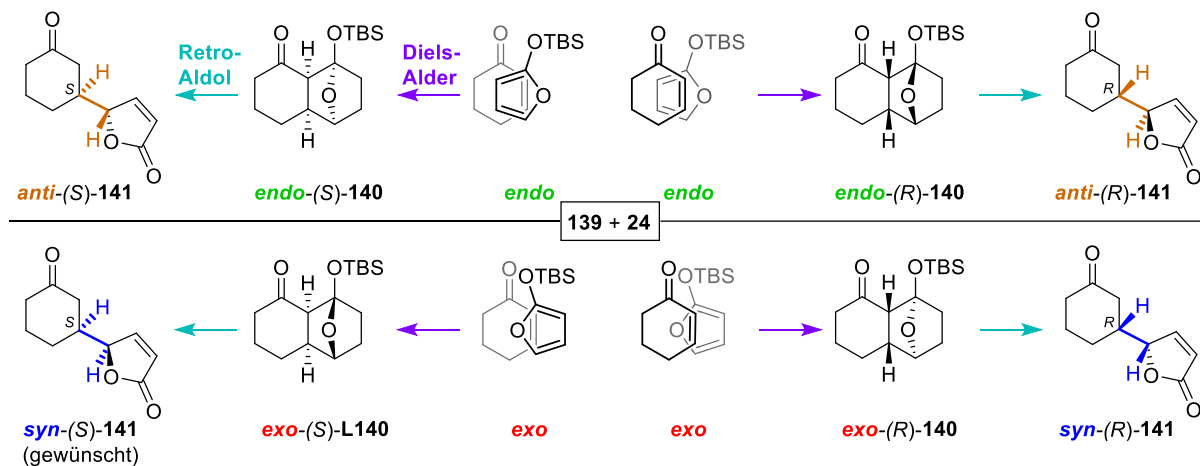


Schema 23. Krohn und Schlummer bzw. Coutts *et al.* haben bereits das Dienophil **23** erfolgreich mit dem Danishefsky Dien (**135**) bzw. dem Lacton **137** umgesetzt.^[121,137]

Reagenzien und Bedingungen: a) Toluol, Δ ; b) 12–15 kbar, Benzol.

Diese Reaktionen sind jedoch nicht durch einen chiralen Katalysator gesteuert, wodurch jeweils **136** bzw. **138** als Racemat entstehen. Auffällig war, dass trotz Dien-Überschuss nur eine Cycloaddition stattfand, obwohl das Dienophil **23** zwei für DAR geeignete Doppelbindungen aufweist.

Diels-Alder-Cycloadditionen folgen außerdem vorrangig der Alder-*endo*-Regel.^[141] Cycloenone wie z. B. Cyclohexenon (**139**, Schema 24) könnten mit Dienen (z. B. **24**) grundsätzlich vier verschiedene Diels-Alder-Produkte **140** bilden, aus denen über eine Retro-Aldol-Reaktion die den Anteagonalialiden (**25–30**) ähnlichen Furanone **141** generiert werden könnten. Aufgrund der stabilisierenden Sekundärorbital-Wechselwirkungen im *endo*-Übergangszustand und der stärkeren sterischen Hinderung des *exo*-Übergangszustands – im Falle des hier verwendeten Silylenoethers **24** wäre dies insbesondere die in die Reaktionsebene hineinragende TBSO-Gruppe – entstehen jedoch vorrangig die *endo*-Produkte *endo*-**140** bzw. *anti*-**141**.



Schema 24. Bei der DAR von Cycloenone **139** mit Siloxyfuranon **24** könnten grundsätzlich vier Produkte entstehen. Aufgrund der *endo*-Regel entstehen jedoch vorrangig die enantiomeren *anti*-Produkte *endo*-(S)-**140** und *endo*-(R)-**140**.

Dies ist insofern problematisch für die geplante Synthesesequenz, da die Anteagonalialide (**25–30**) dieselbe Konfiguration aufweisen wie die Produkte *syn*-(S)-**141** [bzw. *exo*-(S)-**140**]. Júnior *et al.* zeigten zwar, dass sich unter geeigneten Reaktionsbedingungen (z. B. Lewisäure und Temperatur) die Ausbeute an *exo*-Spezies bei Diels-Alder-Reaktionen auf bis zu 70 % steigern lässt,^[142] aber im Falle von zwei Alkylresten an der Position 4 in Cyclohexenonen (s. Schema 23) konnte der Anteil an *exo*-Produkt jedoch maximal auf 5 % erhöht werden. Auch Breuning und Corey fanden, dass 1,4-Chinonmonoketale, welche dem in dieser Arbeit verwendeten Dienophil **23** sehr ähneln, eine sehr hohe *endo*-Selektivität aufweisen (> 99:1).^[143]

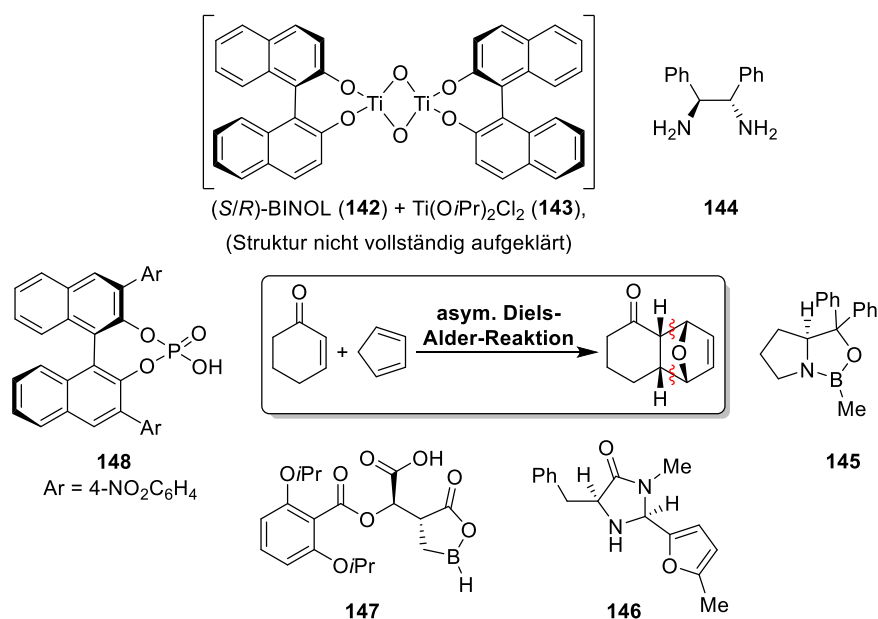
Als Fazit kann somit gezogen werden, dass die Diels-Alder-Sequenz voraussichtlich vorrangig *endo*-selektiv sein wird. Deshalb sollen im Rahmen dieser Arbeit verschiedene Katalysatorsysteme und Reaktionstemperaturen erprobt werden, um deren Einfluss auf die *endo*:*exo*-Selektivität zu prüfen. Falls trotz Reaktionsoptimierung die Reaktion weiterhin *endo*-selektiv bleiben

sollte, muss in einer Folgereaktion (z. B. Deprotonierung bzw. stereoselektive Reduktionen, s. Kapitel 4.2.8) eines der erhaltenen Stereozentren invertiert werden.

Der Mikami-Katalysator [BINOL (**142**) und $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_2\text{Cl}_2$ (**143**)] wurde bereits 1990 entwickelt,^[144] vielfach verwendet^[143,145] und auch erfolgreich für DAR von 1,4-Chinonmonoketalen (wie z. B. **A**) eingesetzt.^[143,146] Da die genaue Struktur des Katalysators bis dato nicht eindeutig bestätigt ist, wurde in Schema 25 die Minimalstruktur aus zwei Titan-BINOL-Einheiten ($\text{Ti}\cdot\mathbf{142}$) genutzt, die über μ -Oxobrücken verbunden sind.^[143] Mikami und Terada hingegen beschrieben die aktive Struktur als μ^3 -Oxo-Verbrückung von drei Titan-Einheiten.^[147] Optimierte wurde der Mikami-Katalysator unter anderem auch durch den Einsatz von Lanthanoiden anstelle des Titans, wodurch er auch für Aldol-, Michael- und Mukaiyama-Aldol- und Mukaiyama-Michael-Reaktionen verwendet werden konnte.^[148]

Ein weiterer sehr interessanter Katalysator ist der von Corey, Bakshi und Shibata entwickelte CBS-Katalysator (z. B. **145**).^[149] Dieser wird nach Aktivierung bzw. Protonierung durch eine starke Säure wie TfOH (s. u. a. Corey^[146d,150]) häufig in intermolekularen,^[146d,150,151] aber auch in intramolekularen^[152] DAR verwendet. Die Enantioselektivität der Reaktion kann durch den Einsatz von Scavengern, z. B. DIPP (2,6-Diisopropylphenol) und Ph_3PO ,^[153] dem Einsatz von Tf_2NH ^[151a] oder AlBr_3 ^[154] anstelle von TfOH oder der Verwendung der zweiten Generation des Katalysatorsystems (fluoriert)^[155] erhöht werden.

Auch die Organokatalysatoren wie z. B. das chirale Diamin **144** wurde schon in enantioselektiven DAR,^[156] insbesondere auch mit Chinonen als Dienophil^[157] eingesetzt. Eine weitere Möglichkeit bieten die von MacMillan *et al.* entwickelten, breit nutzbaren MacMillan-Katalysatoren, von denen **146** speziell für DAR optimiert wurde.^[158] Alternativ könnten auch der chirale CAB-Katalysator (**147**), dessen Basis die chirale Weinsäure bildet,^[159] oder chirale Phosphorsäuren wie etwa **148**^[160] erprobt werden.



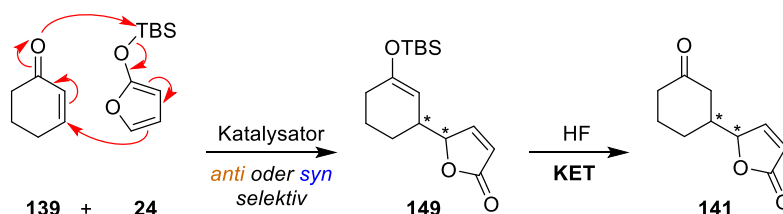
Schema 25. Potenzielle Katalysatoren für die geplante asymmetrische Diels-Alder-Reaktion.

4.2.7 Katalysatoren für die diastereoselektive Mukaiyama-Michael-Reaktion

In diesem Kapitel sollen Katalysatorsysteme diskutiert werden, die bereits für Mukaiyama-Michael-Reaktionen (MMR) eingesetzt wurden und auch für die C-C-Knüpfung des α,β -ungesättigten Ketons **23** mit dem Siloxyfuran **24** genutzt werden könnten (s. Schema 22).

Schema 26 zeigt den Mechanismus einer MMR am Beispiel von Cyclohexenon (**139**) und dem Siloxyfuran **24**. Das Dien **24** ist in γ -Position stark nukleophil und addiert an das α,β -ungesättigte Keton **139** im Sinne einer Michael-Reaktion. Die TBS-Gruppe wandert auf die ehemalige Carbonylgruppe im Cyclohexenon (**139**) und bildet so den Silylenolether **149**, der z. B. durch HF zum Keton **141** entschützt werden kann. In Gegenwart von freien Nucleophilen oder Scavengern wird das TBS von diesen abgefangen und es entsteht bei der Reaktion via KET sofort das Cyclohexanon **141**.

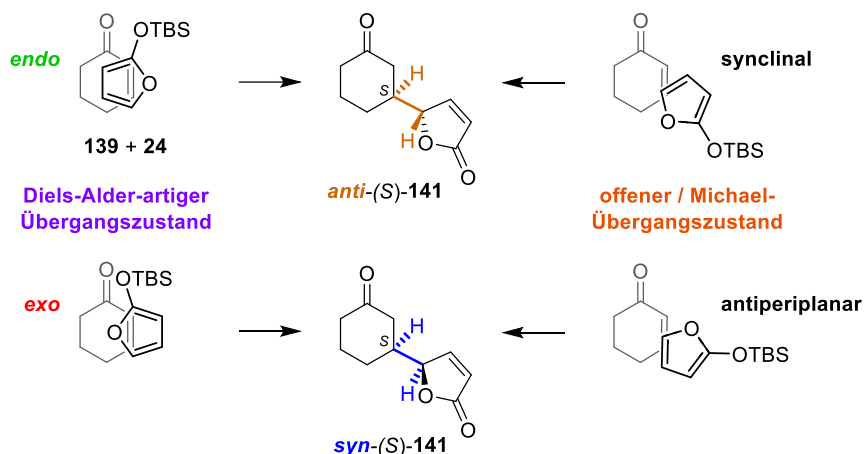
In den meisten MMR entsteht vorrangig das *anti*-Produkt **141** oder **149** (z. B. Lit. ^[161]). Singh *et al.* ^[162] erhielten hingegen das *syn*-Produkt von **141**.



Schema 26. Die MMR des Cyclohexans **139** mit dem Siloxyfuran **24** liefert vorrangig das *anti*-Produkt **141** oder **149** (z. B. Lit. ^[161]), während Singh *et al.* ^[162] das *syn*-Produkt **141** erhielten.

Viele Katalysatoren, die bereits für Diels-Alder-Reaktionen verwendet wurden (s. Kap. 4.2.6), finden auch in der MMR ihre Anwendung (Mikami, ^[161a] CBS, ^[161b] MacMillan ^[158,163] und die Organokatalyse, ^[162,164] welche auch für vinyloge Michael-Reaktion verwendbar ist ^[164a,165]). Im Falle des CBS-Katalysators **145** muss auf eine Arbeit von Boeckman *et al.* hingewiesen werden. ^[166] Sie optimierten die Diastereomerenverhältnisse in ihrer Mukaiyama-Aldol-Reaktion mit dem Siloxyfuran **151** (s. Schema 28), indem sie vom standardmäßig verwendeten Methylrest (**145**) auf einen *ortho*-Tolylrest (**163**) am Boran wechselten.

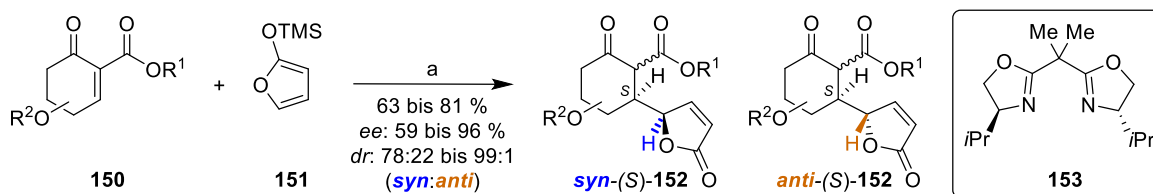
Die Nutzung dieser Katalysatoren für DAR und MMR ist nicht weiter verwunderlich, da oft die Vorkoordinations- bzw. Annäherungs-Übergangszustände Diels-Alder-ähnlich verlaufen (Schema 27). ^[165a,167] Das Produkt der begünstigten synclinalen Annäherung *anti*-(*S*)-**141** stimmt dabei mit dem *endo*-artigen Übergangszustand überein, während die antiperiplanare Anordnung zum *exo*-Produkt *syn*-(*S*)-**141** führt.



Schema 27. Gegenüberstellung der möglichen Übergangszustände – Diels-Alder-artig bzw. offener Übergangszustand – unter der Voraussetzung, dass eine Annäherung des Furanons **24** von der Rückseite des Cyclohexenons (**139**) blockiert ist.

Grundsätzlich könnte das Siloxyfuran **24** sowohl als Dien eine DAR als auch als verlängertes Michael-System eine MMR eingehen. Häufig werden mit dem Siloxyfuran **24** jedoch nicht Diels-Alder-Produkte wie **119**, (s. Schema 22), sondern Furanone wie **120** erhalten. Falls **119** entstehen sollte, dann müsste wie in Kapitel 4.2.6 wurde bereits erwähnt, im Anschluss eine Retro-Aldol-Sequenz induziert werden, um zu den Anteaglonialiden **25–30** zu gelangen. Falls das Diels-Alder-Produkt **119** zwar primär gebildet würde, aber instabil wäre, so könnte der Retro-Aldol-Schritt auch *in situ* erfolgen.

Neben den bereits vorgestellten Katalysatoren soll das Kupfer-Bis(oxazolin)-Katalysator-System genauer betrachtet werden. Evans *et al.* setzten dieses bereits 1999 für enantioselective MMR an ungesättigten Ester-Derivaten ein.^[168] Es wurde zudem für enantio- und diastereoselektive Diels-Alder- und Aldol-Reaktionen sowie deren Mukaiyama-Varianten verwendet.^[169] Chabaud und Guillou *et al.* optimierten die MMR zwischen dem Ketoester **150** und dem Siloxyfuran **151** unter Cu^{II}•**153**-Katalyse (Schema 28).^[167b] Sie erhielten gute bis sehr gute Ausbeuten sowie Enantio- und Diastereoselektivitäten.



Schema 28. Chabaud und Guillou *et al.* verwendeten verschiedenen Bis(oxazolin)-Liganden wie **153** für Ihre *syn*-selektive Mukaiyama-Michael-Reaktion.^[208]

Reagenzien und Bedingungen: a) Cu(OTf)₂ (10 Mol-%), **153** (11 Mol-%), Toluol/THF, –78 °C.

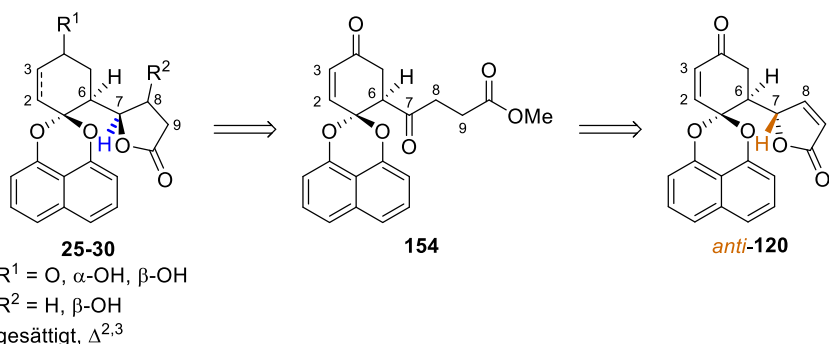
Hervorzuheben ist hierbei, dass vorrangig das *syn*-Derivat **syn-(S)-152** entstand (78–99 %), welches für die geplante Synthese der Anteaglonialide (**25–30**) benötigt wird. Allerdings könnte dies in der bidentaten Vorkoordination an Kupfer begründet liegen. Ein ähnlicher Effekt kann beim Michael-Akzeptor **23** nicht eintreten; er ist nur einfach vorkoordinierbar und somit

stark beweglich (siehe auch Lit.^[167a]).

Chabaud und Guillou *et al.* konnten außerdem die freie Estergruppe selektiv decarboxylieren. Somit wäre der Ketoester **150** eine gute Alternative zur Synthese von Anteaglonialiden (**25–30**).

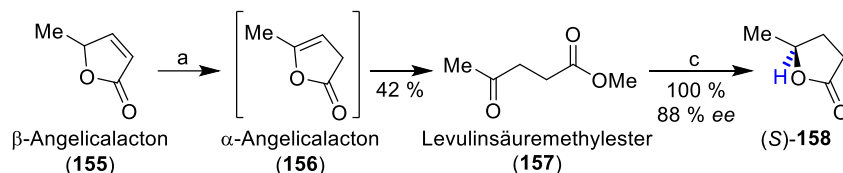
4.2.8 Stereoselektive Reduktionen

Zur Synthese der Anteaglonialide (**25–30**) wird das *syn*-Derivat *syn*-**120** benötigt. Im Fall, dass die DAR bzw. die MMR (s. Kapitel 4.2.6 respektive 4.2.7) trotz Optimierung selektiv das *anti*-Derivat *anti*-**120** ergeben sollten, stehen zwei Optionen zur Verfügung: Zum einen könnte sich das Stereozentrum an C-7 durch De-/Reprotonierung umkehren lassen, zum anderen könnte eine Sequenz genutzt werden, welche die Doppelbindung in der Furanoneinheit und eine enantioselektive Ketoreduktion einschließt (**25–30** \Rightarrow **154** \Rightarrow *anti*-**120**, Schema 29).



Schema 29. Das Stereozentrum an C-7 könnte durch eine Ringöffnungs-Ketoreduktions-Sequenz invertiert werden und so die Anteaglonialide (**25–30**) zugänglich machen.

Die Sequenz soll am Beispiel von β -Angelicalacton (**155**), welches ein stark vereinfachtes Derivat des ungewünschten Mukaiyama-Michael-Produkts *anti*-**120** ist, illustriert werden (Schema 30). Durch saure Methanolyse – theoretisch sollten basische Bedingungen ebenfalls geeignet sein – unter Wanderung der Doppelbindung ($\alpha,\beta \rightarrow \beta,\gamma$) konnten Paniagua *et al.* **155** in 42 % in Levulinsäuremethylester (**157**) überführen.^[170] Dieser Schlüsselschritt, die stereoselektive Reduktion und *in situ* Cyclisierung, wurde am Modell **157** von Vinogradov *et al.* bereits erfolgreich durchgeführt.^[171] Sie erhielten mit Hilfe des Ru-(*R*)-BINAP-HCl Katalysators (*R*)-**164a** (Darstellung s. Abbildung 14) in 88 % Ausbeute und 99 % *ee* (*R*) durchgeführt. Eine analoge Sequenz sollte sich auch zur Überführung von *anti*-**120** in die *syn*-konfigurierten Anteaglonialide (**25–30**) nutzen lassen.

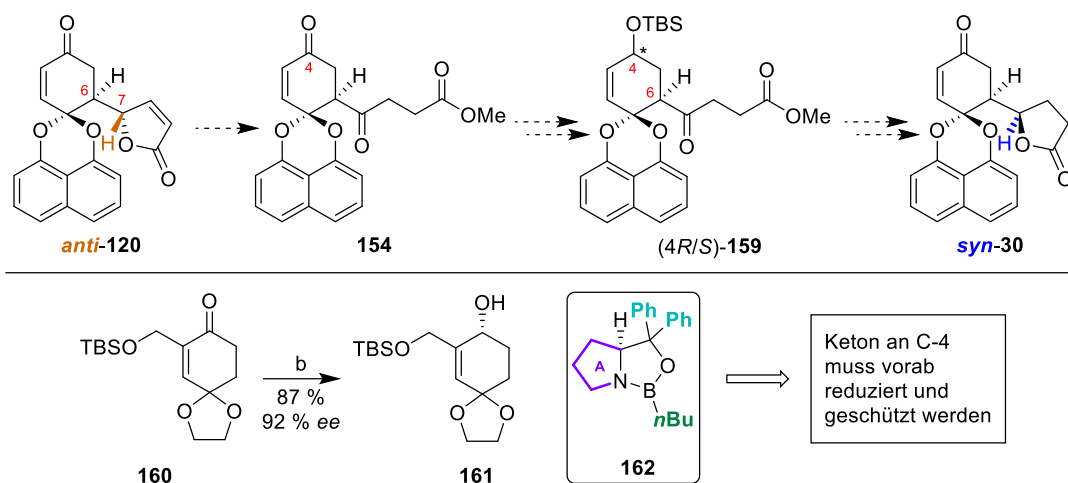


Schema 30. Das β -Angelicalacton (**155**), welches ein vereinfachtes Derivat des ungewünschten Produkts *anti*-**120** ist, kann in wenigen Stufen in enantiomerenreines γ -Valerolacton [(*S*)-**158**] überführt werden. Reagenzien und Bedingungen: a) MeOH, H⁺; b) MeOH, H⁺; e) H₂, (*R*)-**164a**•HCl.

Sowohl das Enon *anti*-**120** als auch das Diketon **154** besitzen am Kohlenstoffatom C-6 bereits ein Stereozentrum, das für eine interne asymmetrische Induktion während der Reduktion der Ketogruppe an C-7 genutzt werden könnte. Hierfür sollen verschiedene Borhydride [NaBH_4 ,^[172] $\text{Zn}(\text{BH}_4)_2$,^[173] $\text{Mg}(\text{BH}_4)_2$ ^[174]] und Additive (CeCl_3 ,^[175] TiCl_4 ^[176]) getestet werden.

Falls die interne Induktion nicht das gewünschte Ergebnis liefert, kann zur externen Induktion eine Vielzahl an Katalysatoren für asymmetrische Reduktionen und Hydrierungen genutzt werden.^[177] Im Rahmen dieser Arbeit sollen zwei Gruppen genauer betrachtet werden.

Der CBS-Katalysator **162** von Corey, Bakshi und Shibata^[178] kann nicht nur für DAR und MMR, sondern auch für stereoselektive Reduktionen verwendet werden.^[179] Die bekannte Reduktion des strukturell verwandten **160** zum ungesättigten Alkohol **161** zeigt,^[178b] dass das Keton **154** nicht direkt als Substrat verwendet werden kann, da sicherlich gemischte Mono- und Direduktionen an den Positionen 4 und 7 auftreten können (Schema 31). Daher sollte vor der Lactonöffnung das Keton *anti*-**120**, wenn möglich, stereoselektiv reduziert und als Silylether, z. B. als (4*R*/*S*)-**159**, geschützt werden. Ansonsten ist die CBS-Reduktion chemoselektiv und greift weder Doppelbindungen (auch Enone) noch Ketale an.



Schema 31. Die CBS-Reduktion von **160**^[178b] zeigt deutlich, dass in *anti*-**120** das Keton an C-4 vorab reduziert und geschützt werden muss.

Reagenzien und Bedingunge: a) H^+ , MeOH; b) (*S*)-**162**, $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$, THF.

Corey und Helal optimierten den CBS-Katalysator für eine Vielzahl von Reaktionen.^[179] Dabei änderten Sie die Ringgröße (A, violett, Schema 31), die sterisch anspruchsvollen Aromaten (türkis), den Rest am endocyclischen Boratom (grün) sowie die stöchiometrische eingesetzte Borhydridquelle ($\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$, $\text{BzycH}_3 \cdot \text{SMe}_2$, Catecholboran, uvm.). In ersten Versuchen an (4*R/S*)-**159** könnte der für die C-C-Knüpfung geplante CBS-Katalysator **145** (Schema 25) oder dessen *ortho*-Tolyl-Spezies **163** getestet werden.^[180]

Eine Alternative zum CBS-Katalysator bieten die Noyori-Katalysatoren der ersten oder zweiten Generation (**164**, Abbildung 14),^[5,181] welche in enantioselektiven Hydrierungen genutzt wurden.

Ryoji Noyori erhielt 2001 neben William S. Knowles und K. Barry Sharpless den Nobelpreis in Chemie für ihre chirale katalysierten Hydrierungen (Noyori und Knowles) bzw. Oxidationen (Sharpless).^[4] Der größte Vorteil des Noyori-Katalysators gegenüber dem CBS-Katalysator ist, dass Wasserstoff im Vergleich zu Boranen leichter zugänglich und deutlich preiswerter ist. Ein Nachteil der Noyori-Katalysatoren sind die benötigten hohen Drücke (35–100 bar). Dieses Problem kann partiell durch den von Genêt *et al.* entwickelten, *in situ* synthetisierbaren Reduktions-Katalysator,^[182] der bereits bei Atmosphärendruck reduziert,^[183] verbessert werden.

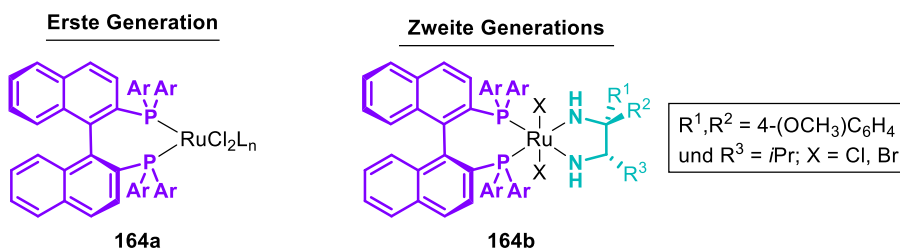


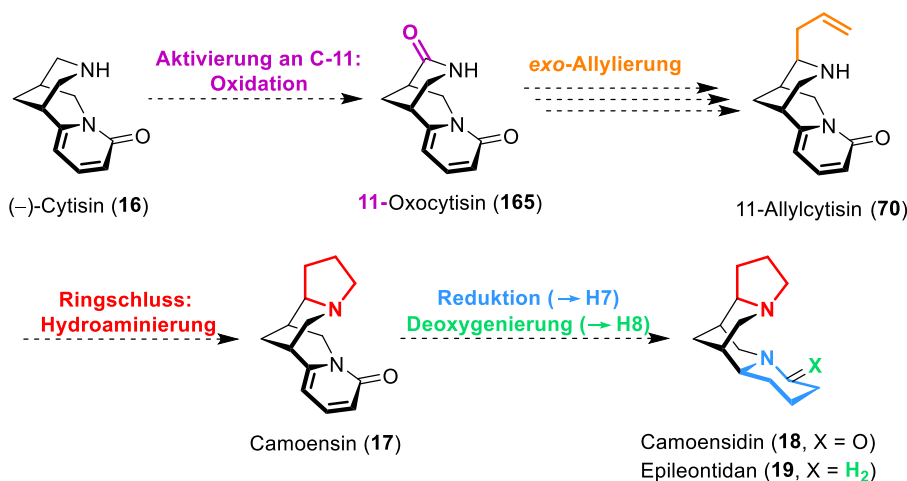
Abbildung 14. Die Noyori-Katalysatoren der ersten und zweiten Generation (z. B. **X4a** und **H4b**) unterscheiden sich in der Addition der 1,2-Diamine [z. B. (S)-DAIPEN in **X4b**, türkis] als zweite chirale Einheit.

Während zuerst nur β -Ketoester reduziert werden konnten,^[184] können mittlerweile auch simple Ketone stereoselektiv mit Noyoris Ruthenium(II)-Katalysatoren reduziert werden.^[185] Die besten Enantioselektivitäten werden erreicht, wenn in α -, β - oder γ -Position eine zusätzliche koordinierende Gruppe (Ester, Ether, Amine,...) vorhanden ist oder das Keton stark unsymmetrisch ist. Das in der Alternativ-Route zu reduzierende Keton (4*R/S*)-**159**, (s. Schema 31) wäre ein γ -Ketoester und sollte somit ein sehr gut geeignetes Substrat für eine Reduktion mit Noyori-Katalysatoren sein.

5 AUFGABENSTELLUNG

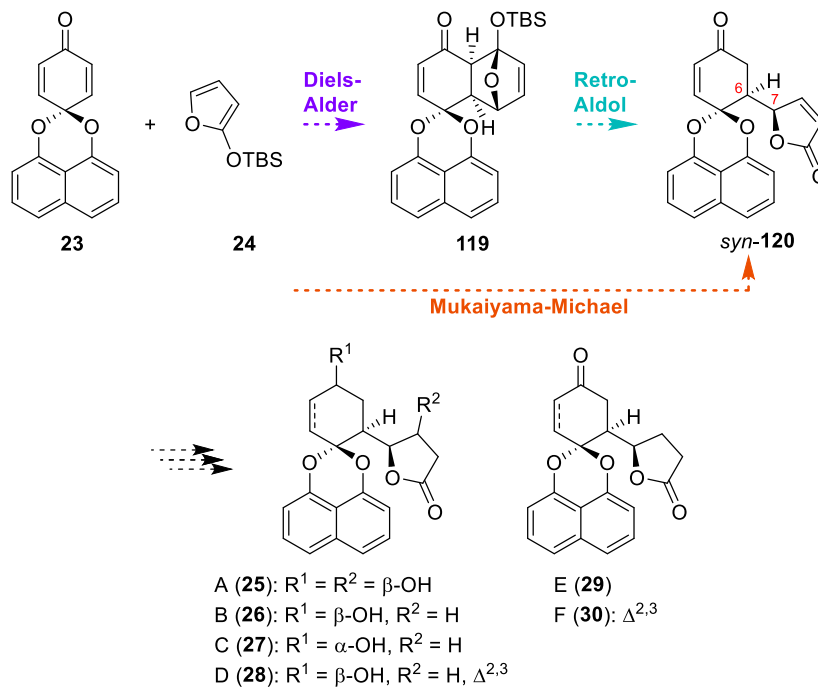
Im Rahmen dieser Arbeit sollten zwei verschiedene, heterocyclische Naturstoffklassen – die Alkaloide der Camoensin-Familie (**17–19**) und die kürzlich entdeckten Anteaagonalide (**25–30**) – enantio- und diastereoselektiv synthetisiert werden.

Zwar präsentierten Breuning *et al.* bereits im Jahr 2018 eine effiziente, modulare „*Inside-Out*“-Strategie zur Synthese von insgesamt 21 Bischinolizidin-Alkaloiden (s. Kapitel 0),^[1,38,88] aber die nahe verwandten Chinolizidin-Indolizidin-Alkaloide **17–19** (Schema 32), welche nicht aus drei verknüpften Piperidin-Einheiten, sondern aus zwei Piperidinen und einem Pyrrolidin aufgebaut werden, wurden bisher noch nicht in akzeptabler Ausbeute dargestellt. Im Rahmen dieser Arbeit soll zunächst ein einfacher Zugang zum Naturstoff 11-Oxocytisin (**165**) entwickelt werden. Dafür soll (–)-Cytisin (**16**), das leicht aus Goldregensamen extrahierbar ist, an Position 11 durch eine geeignete Oxidations-Strategie aktiviert werden. Anschließend soll *exo*-selektiv eine Allylgruppe eingeführt (\rightarrow **70**) und ein Ringschluss zu Camoensin (**17**) realisiert werden. Durch eine Reduktions-Deoxygenierungs-Sequenz sollte **17** in Camoensidin (**18**) bzw. Epileontidan (**19**) überführt werden.



Schema 32. Projekt 1: Synthese der Camoensin-Derivate (**17 – 19**) ausgehend von (–)-Cytisin (**16**).

Im zweiten Teilprojekt dieser Arbeit sollen alle bekannten Vertreter der Stoffklasse der Anteaagonalide (**25–30**, Schema 33)^[3] synthetisiert werden. Dabei liegt der Fokus auf der diastereo- und enantioselectiven C-C-Knüpfung der leicht zugänglichen Bausteine **23** und **24** zum Schlüsseldersivat *syn*-**120**, was mittels einer Diels-Alder-Retro-Aldol-Sequenz (lila-türkis) oder einer Mukaiyama-Michael-Reaktion (orange) gelingen könnte. Reduktionen (z. B. Luche-^[175] Stryker-^[186] oder Hydrierung auf Pd/C^[187]), Inversion der Hydroxy-Einheit (z. B. via Mitsunobu^[188]) oder enantioselective Cu^{II}-katalysierte Michael-Addition (z. B. nach Kobayashi *et al.*^[189]) sollten die weitere Umwandlung von *syn*-**120** in die Anteaagonalide A–F (**25–30**) ermöglichen.



Schema 33. Projekt 2: Synthese der Anteaglonialide (**25** – **30**), mit einer enantio- und diastereoselektiven C-C-Knüpfung zwischen dem Dienon **23** und dem Furan **24** als Schlüsselschritt.

6 EIGENE ERGEBNISSE

6.1 Chinolizidin-Indolizidin Alkaloide

6.1.1 Oxidation von (–)-Cytisin (**16**)

Der Naturstoff 11-Oxocytisin (**165**) ist ein Schlüsselintermediat in der geplanten Synthese der Chinolizidin-Indolizidin-Alkaloide. 2018 zeigten Breuning *et al.*, dass diese Verbindung mittels Totalsynthese darstellbar ist (vgl. Schema 10), allerdings nur unter erheblichen Aufwand (12 Stufen, 10 % Ausbeute).^[38] Ein wesentlich effizienterer Zugang zu **165** durch Oxidation des auch in größeren Mengen isolierbaren Naturstoffs (–)-Cytisin (**16**) sollte im Rahmen dieser Arbeit, partiell unterstützt durch eine Bachelorarbeit,^[190] entwickelt werden.

Das Ausgangsmaterial (–)-Cytisin (**16**) wurde dafür aus den getrockneten Samen des Gemeinen Goldregens nach einer Vorschrift von O'Brien^[191] extrahiert (Tabelle 2). Es wurden Ausbeuten von 0.6 Gew.-% (Pos. 1) und 0.8 Gew.-% (Pos. 2) erzielt, was annähernd dem Literaturwert (0.9 Gew.-%)^[191] entspricht.

Tabelle 2. Extraktion von (–)-Cytisin (**16**) aus Goldregensamen. Die Abbildung zeigt die Blütentrauben, denen der Goldregen seinen Namen verdankt.

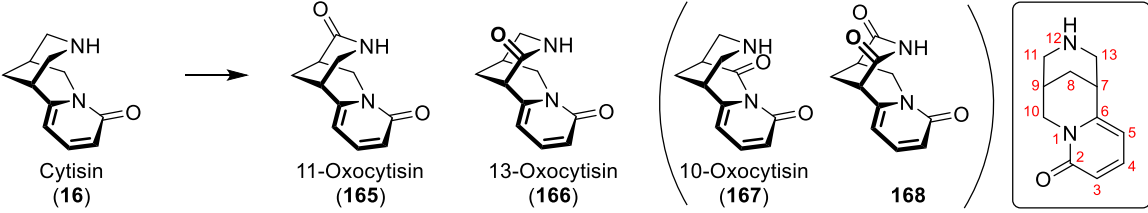


Pos.	Masse der Goldregensamen [kg]	Ausbeute 16	
		[g]	[Gew.-%]
1	1.20	7.20	0.600
2	1.00	8.06	0.806

Zur regioselektiven Oxidation von (–)-Cytisin (**16**) zu 11-Oxocytisin (**165**) wurde erst ein Screening potentieller Oxidationsmittel und Lösungsmittel durchgeführt (Tabelle 3). Basis dieser Arbeit war ein Literaturscreening für die Oxidation von cyclischen Aminen zu Lactamen (s. Kap. 4.1.7). Erste Tests wurden mit I₂ (Pos. 1–3),^[100] K₃[Fe(CN)₆]^[92] (Pos. 4–6), PIDA^[101a]

(Pos. 7 und 8) sowie KMnO_4 ^[92,93] (Pos. 9–11) durchgeführt. Einzig die milden Bedingungen von Burley und Talbot *et al.*^[100] mit Iod in THF/ H_2O (2.5:1) haben mit 7–11 % Ausbeute an 11-Oxocytisin (**165**) eine Basis für weitere Optimierungsversuche geliefert. Wurde das in der Literatur präferierte Lösungsmittel THF/ H_2O gegen gesättigte NaHCO_3 -Lösung getauscht (Pos. 2), fand kein Umsatz von **16** statt.

Tabelle 3. Screening der Oxidation von (–)-Cytisin (**16**) zu 11-Oxocytisin (**165**).^[190]



Pos.	Oxidationsmittel (Äquiv.)	Lösungsmittel	Temperatur [°C]	Dauer [h]	Umsatz zu 165 [%] ^[a]
1	I_2 (7.50)	THF/ H_2O (2.5:1)	70	4	7 ^[b]
2	I_2 (1.00)	ges. NaHCO_3 -Lösung	RT	19	0 ^[c]
3	I_2 (7.50)	THF/ H_2O (2.5:1)	70	2	11 ^[b]
4	$\text{K}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6]$ (6.20)	NaOH (aq., 10 %)	70	50	0 ^[c]
5	$\text{K}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6]$ (6.20)	NaOH (aq., 10 %)	0	22.5	0 ^[c]
6	$\text{K}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6]$ (1.00)	CH_2Cl_2	RT	19 bzw. 96	0 ^[c]
7	PIDA (1.00)	H_2O	0; dann RT	1; dann 16	0 ^[c]
8	PIDA (1.00)	CH_2Cl_2	RT	19	0 ^[c]
9	KMnO_4 (1.00)	Puffer (pH = 7)	RT	96 ^[d]	0 ^[c]
10	KMnO_4 (1.00)	AcOH	RT	96 ^[d]	0 ^[c]
11	KMnO_4 (1.00)	CH_2Cl_2	RT	96 ^[e]	0 ^[c]

[a] Anteil von **165** in einer Mischung von **165** und **166** bestimmt mittels $^1\text{H-NMR}$; [b] zusätzlich **166**, **165/166** ca. 2:1; [c] Edukt **16** reisoliert; [d] 19 h, RT, dann kleine Spatelspitze KMnO_4 (ca. 20 mg), 77 h, RT; [e] 19 h RT, dann Halbierung des Ansatzes (ges. 5 mL); die eine Hälfte wurde mit H_2O (1 mL) versetzt, dann 77 h, RT, die andere Hälfte mit einer kleinen Spatelspitze KMnO_4 (ca. 20 mg), dann 77 h, RT.

Neben **165** entstand auch das Regioisomer 13-Oxocytisin (**166**) im Verhältnis von ca. **165/166** = 2:1. Die Präferenz für **165** lässt sich vermutlich auf die sterische Hinderung durch das anellierte Pyridon (auf der Seite von 13-C und gegenüber von 11-C) zurückführen.

Während bei **165** und **166** ein Amin zu einem Lactam oxidiert wird, würde im Falle der Bildung von 10-Oxocytisin (**167**) ein (aromatisches) Lactam zu einem Imid oxidiert werden. Da dies wesentlich schwieriger ist und die Methode von Burley und Talbot *et al.*^[100] sehr mild, wurde das Nebenprodukt **167**, wie erwartet, nicht erhalten. Entsprechendes gilt auch für eine doppelte Oxidation an C-11 und C-13; auch dieses Imid-Nebenprodukt **168** wurde nicht detektiert. Halbaminale an C-11 und C-13, also die Zwischenstufe der Oxidation von **16** zu **165** und **166**, wurden ebenfalls nicht beobachtet. Dies lässt darauf schließen, dass der zweite Oxidationsschritt vom Halbaminale zum Amid schneller verläuft als der erste von Amin zum Halbaminale.

Die Reaktion hat aber noch Optimierungspotential, da viel unumgesetztes Edukt **16** detektiert wurde. Desweiteren wurde auch die Aufarbeitung optimiert, da NMR-Analyse der Umsätze vor und nach der Extraktion auf Probleme bei der Extraktion hindeuteten. Außerdem konnten die Regioisomere **165** und **166** aufgrund ihrer sehr ähnlichen Retentionszeiten bisher nicht chromatografisch getrennt werden.

Zur Optimierung der Ausbeute an **165** wurde die Iod-Menge sowie die Reaktionstemperatur und -dauer variiert.^[190] Zunächst wurden niedrigere Temperaturen (50 °C bzw. RT) getestet, da eine höhere Selektivität bezüglich 11-Oxocytisin (**165**) gegenüber 13-Oxocytisin (**166**) erhofft wurde (Tabelle 4). Allerdings war dies nicht der Fall. Sowohl bei RT und 50 °C (Pos. 1 und 2) als auch bei 70 °C (s. Tabelle 5) blieb das Verhältnis **165:166** mit ca. 2:1 ungefähr konstant. Auffällig ist die hohe Differenz zwischen der erhaltenen Ausbeute (Mischung aus **165** und **166**) und dem per Roh-¹H-NMR bestimmten Umsatz von **16**, was nochmals die hohen Verluste (10–41 %) bei der Aufarbeitung belegte. Der große Überschuss an I₂ (7.5 Äquiv.) wird benötigt, wie der viel geringere Umsatz von 30 % bei der Umsetzung mit lediglich 2.5 Äquiv. Iod zeigt (Pos. 3). Auch wenn bei den ersten beiden Ansätzen zwar die Ausbeute an **165** gesteigert werden konnte (Maximum: 25 %, Pos. 1), war der Umsatz des (–)-Cytisins (**16**) mit 30–68 % nicht zufriedenstellend. Eine Verringerung der eingesetzten Menge an I₂ (2.50 Äquiv., Pos. 3) bei ansonsten gleichen Bedingungen zu Pos. 1 hatte einen negativen Einfluss auf den Umsatz und somit der Ausbeute, welche auf 30 % respektive 14 % absank.

Tabelle 4. Oxidation von (–)-Cytisin (**16**) bei niedrigeren Temperaturen.^[190]

Cytisin (H1) → 11-Oxocytisin (H2a) + 13-Oxocytisin (H2b)

Pos.	I ₂ [Äquiv.]	Bedingungen	Umsatz zu 165 + 166 [%] ^[a]	Ausbeute an 165 + 166 [%]	Δ ^[b] [% P]	165:166 ^[c]	Ausbeute an 165 [%] ^[a]
1	7.50	RT, 3 h	50	31	19	65:35	25
2	7.50	50 °C, Argon, 0.5 h	68	27	41	72:28	22
3	2.50	RT, 3 h	30	20	10	64:36	14

[a] Aus ¹H-NMR-Spektren berechnet; [b] Differenz zwischen Umsatz und Ausbeute; c) vor Säulenchromatographie.

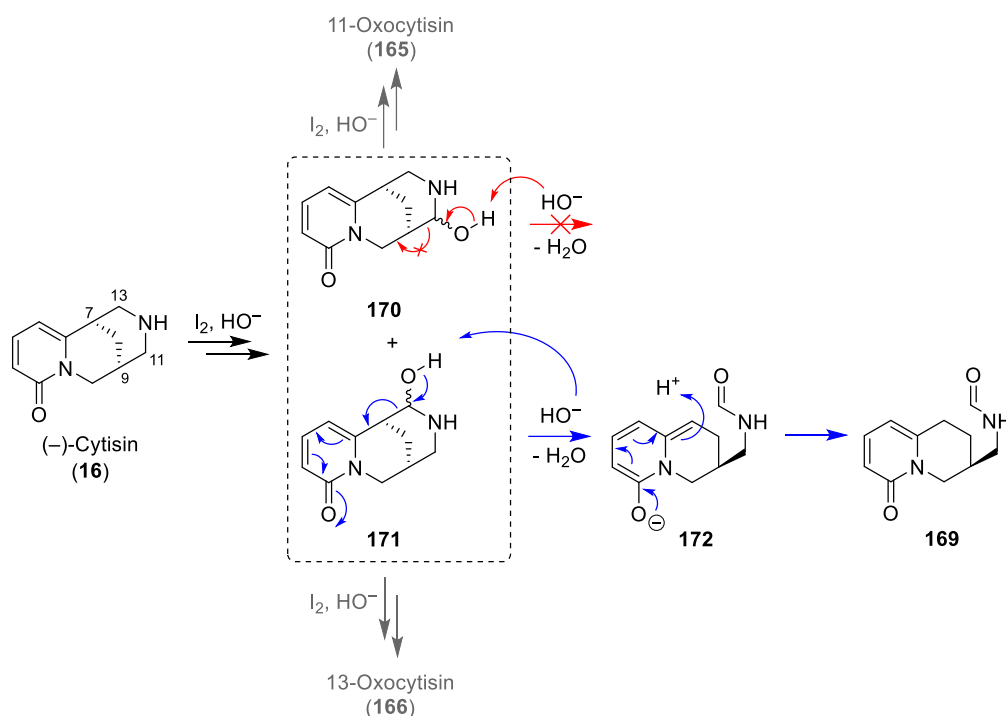
Als nächstes wurde der Einfluss längerer Reaktionszeiten bei höherer Temperaturen (70 °C) auf die Ausbeute von 11-Oxocytisin (**165**) betrachtet (Tabelle 5).^[190] Zusätzlich wurde die Reaktion unter Pos. 5 mittels ¹H-NMR verfolgt.

Tabelle 5. Optimierung des Umsatzes der Oxidation durch höhere Temperaturen.^[190]

Pos.	Bedingungen	Anteil ^[a] [%]				Ausbeute ^[b]
		16	165	166	169	165 [%]
1	70 °C, 1 h	15	37	18	30	17
2 ^[d]	70 °C, 5 h ^[c]	0	58	27	15	42
3	70 °C, 5 h	- nicht bestimmt -				56
4	70 °C, 5 h ^[c]	"				63
5 ^[e]	70 °C, 5 h ^[c]	"				49
6 ^[d]	70 °C, 5 h, dann RT/24 ^[c]	"				49
7 ^[d]	70 °C, 5 h ^[f]	"				55

[a] Nach Aufarbeitung mittels ¹H-NMR bestimmt; [b] Ausbeute nach Säulenchromatographie aus Verhältnis von **165** zu **166** mittels ¹H-NMR berechnet; [c] keine wässrige Aufarbeitung; Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum und Säulenchromatographie; [d] größere Ansätze, 500–652 mg **16**; [e] NMR-Experiment; THF-d₈/D₂O (2.5:1); [f] wässrige Aufarbeitung durch exzessive Extraktion mit CH₂Cl₂/MeOH/NH₃ (aq.; 25 %) 80:18:2 (20 × 50 mL) ergänzt.

Aus Tabelle 5 geht hervor, dass bei 70 °C nach 1 h (Pos. 1) noch nicht umgesetztes Edukt **16** vorhanden war, vollständiger Umsatz aber nach einer Reaktionsdauer von 5 h erreicht war (Pos. 2). Weiterhin konnte beobachtet werden, dass der Anteil an das Nebenprodukt **169** nach einer Reaktionszeit von 5 h (Pos. 2), vermutlich durch Zersetzung, deutlich geringer wurde. Literaturrecherche zeigte, dass auch Ohmiya *et al.* im Rahmen von Oxidationsreaktionen mit *N*-Chlor-succinimid an (–)-Cytisin **16** das Formamid **169** nachweisen konnten.^[192] Sie postulierten für dessen Entstehung eine Fragmentierung einer Zwischenstufe, die, adaptiert auf die hier durchgeführte I₂-Oxidationen, in Schema 34 skizziert ist. Oxidation des Amins **16** mit I₂ zum Imin und nucleophiler Angriff eines Hydroxid-Ions führt zu den Halbaminalen **170** und **171**, welche weiter zu den Oxocytisinen **165** und **166** oxidiert werden können (grau angedeutet). Allerdings kann das Halbaminal **171** unter Bindungsbruch zwischen 7-C und 13-C auch das Intermediat **172** bilden, aus dem durch Rearomatisierung schließlich das Formamid **169** entsteht. Voraussetzung für diese Nebenreaktion ist die Beteiligung des Pyridonrings, der das Elektronenpaar durch Mesomerie (blaue Pfeile) aufnehmen kann. Daher kann das Regioisomer **170** diese Fragmentierung nicht eingehen (rote Pfeile).

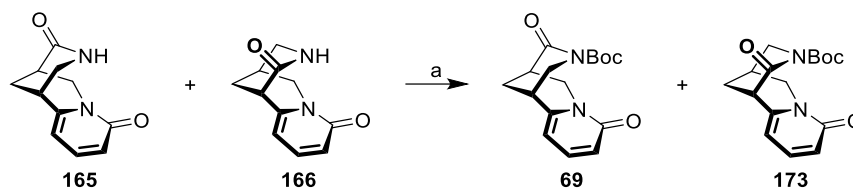


Schema 34. Mechanistische Erklärung für die Bildung des Formamids **169**, das als Nebenprodukt bei der Iod-Oxidation anfällt.^[190,192]

Das NMR-Experiment (s. Tabelle 5, Pos. 1 und 2) ergab außerdem, dass sich während der Reaktion zwei verschiedene Zwischenprodukte bildeten.^[190] Diese ließen sich aber nicht eindeutig den Oxocytisinen (**165** und **166**) zuordnen, da entweder Lösungsmittelleffekte das Ergebnis verfälschten oder eine Zwischenstufe der Oxidation (z. B. eine iodierte Spezies) vorlag. In Eintrag 3 wurde eine Variation der Aufarbeitung unternommen: Anstatt der bisherigen wässrigen Aufarbeitung (Tabelle 3–5) wurde die Lösung nach Zugabe der als Reduktionsmittel fungierenden ges. $Na_2S_2O_3$ -Lösung direkt eingengt und zweimal säulenchromatographisch aufgereinigt. Auf diese Weise wurde die bisher höchste Ausbeute von 56 % an **165** erzielt. Gleichzeitig wurde das Regioisomer **166** in 25 % Ausbeute detektiert, was sich zu einer Gesamtausbeute von 81 % aufsummiert, welche im Vergleich mit literaturbekannten Iod-Oxidationen sekundärer Amine (Ausbeuten von 43 % und 53 %)^[100] als hervorragend anzusehen ist.

Da die Trennung der beiden Regioisomere **165** und **166** auch durch mehrfache säulenchromatische Aufreinigung oder die Verwendung einer MPLC nur zu geringem Anteil gelang, wurde im weiteren Verlauf das Gemisch umgesetzt, um zum Schlüsselbaustein *N*-Boc-11-Oxocytisin (**69**) zu gelangen. Die Mischung der Oxocytisine (**165** und **166**) wurde hierzu in Anlehnung an die Bedingungen von Breuning *et al.*^[38] *N*-Boc-geschützt (Tabelle 6).^[190] Es soll angemerkt werden, dass in diesem Fall die Boc-Gruppe weniger als Schutzgruppe, sondern viel mehr als Aktivator für die vergleichsweise unreaktive Amid-Gruppe in **165** dient. Die so entstehende, reaktivere Imid-Funktion in **69** ist notwendig für die Folgereaktionen: Grignard-Additionen oder Reduktionen.^[38] Die Ausbeute an **69** bei der Boc-Aktivierung konnte auf 100 % (als Gemisch mit **173**) gesteigert werden.

Tabelle 6. Aktivierung der Oxocytisine **165** und **166** zu den *N*-Boc-Imiden **69** und **173**.
 Reagenzien und Bedingungen: a) Boc₂O, NEt₃, DMAP, CH₂Cl₂.



Pos.	165/166	Zeit [h]	Ausbeute 69+173 [%]	Verhältnis 69/173 ^[a]	Ausbeute 69 [%] ^[b]
1	[80:20]	17	54	79:21	43
2	[75:25]	22	70	77:23	54
3	[95:5]	22	100	88:12	99
4 ^[c]	[55:45]	17	67	65:35	43
5 ^[c]	[65:35]	17	63	65:35	74
6 ^[c]	[65:35]	22	100	71:29 ^[d]	100

[a] Bestimmt mittels ¹H-NMR; [b] berechnete Ausbeute an **69**, bezogen auf die im Gemisch **165/166** vorhandene Menge an **165**; [c] Ansätze im 1–3 mmol-Maßstab; [d] leichte Anreicherung von **165** durch Vorsäule.

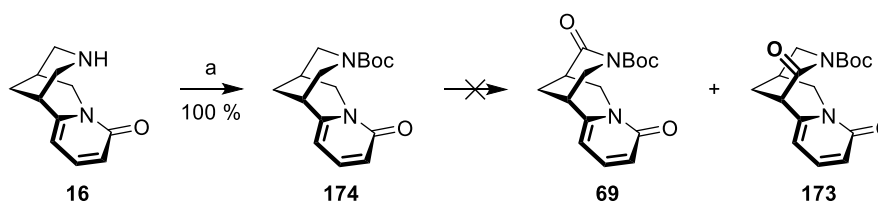
Durch manuelle Säulenchromatographie auf Kieselgel ließen sich die beiden Regioisomere **69** und **173** aufgrund ihres sehr ähnlichen *R_f*-Wertes nur antrennen. Eine zufriedenstellende Trennung wurde erst mit Hilfe einer MPLC erreicht. Somit konnte Schlüsselintermediat **69** ausgehend von (–)-Cytisin (**16**) in bis zu 50 % Ausbeute über zwei Stufen erhalten werden.

Als Alternative zur voranstehenden Oxidations-Schützungs-Sequenz wurde ebenfalls eine Schützungs-Oxidations-Sequenz getestet. Hierbei sollte geprüft werden, ob eine *N*-Boc-Gruppe am Cytisin (**16**) die Regioselektivität der Oxidation, z. B durch sterische und/oder elektronische Induktion mit dem anellierten Pyridon, zugunsten der benötigten 11-Oxoisomers **165** verschieben kann. Die *N*-Boc-Aktivierung von **16** zu **174** lieferte schon im ersten Versuch eine quantitative Ausbeute (Tabelle 7).

Die Oxidation von **174** mit Iod, das nur ein schwaches Oxidationsmittel ist, scheiterte wie erwartet (Pos. 1), da der Stickstoff nun Teil eines Carbamats und damit weniger reaktiv ist. Burley und Talbot *et al.* postulierten, dass für die Lactamisierung (mit I₂) die Verfügbarkeit des freien Elektronenpaares am endocyclischen Stickstoff essentiell ist.^[100] Durch die Mesomerie des Carbamats und der somit entstehenden partiellen sp²-Hybridisierung steht das freie Elektronenpaar des Stickstoffs nicht ausreichend zur Verfügung.

Neben dem Oxidationsmitteln, die schon für die Oxidation von (–)-Cytisin (**16**) getestet wurden (s. Kapitel 6.1.1, Tabelle 3), wurde zusätzlich noch eine Kombination aus RuO₂•H₂O und NaIO₄^[94] getestet. Leider wurde bei keinem der sieben Ansätze das Carbamat **174** umgesetzt; das gewünschte Schlüsselintermediat **69** konnte auf dieser Route nicht erhalten werden.

Tabelle 7. *N*-Boc-Schutzung von (–)-Cytisin (**16**) zu **174** und Screening zur Oxidation zu **69**.
 Reagenzien und Bedingungen: a) Boc₂O, NEt₃, DMAP, CH₂Cl₂; b) Oxidationsmittel, Lösungsmittel.

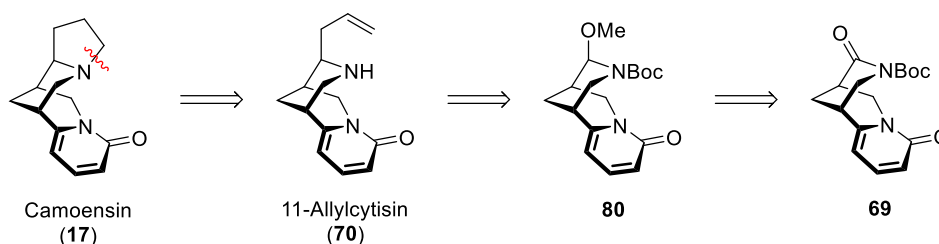


Pos.	Oxidationsmittel	Lösungsmittel	Ergebnis [%]
1	I ₂	THF/H ₂ O (2.5:1) ^[a, b]	0 ^[c]
2	K ₃ [Fe(CN) ₆]	NaOH (10% ig) ^[a]	0 ^[c]
3	PIDA	CH ₂ Cl ₂ /H ₂ O (4.5:0.5) ^[a]	0 ^[c]
4	KMnO ₄	AcOH ^[a]	0 ^[c]
5	KMnO ₄	Puffer (pH = 7) ^[a]	0 ^[c]
6	RuO ₂ •H ₂ O, NaIO ₄	AcOEt ^[a]	0 ^[c]
7	RuO ₂ •H ₂ O, NaIO ₄	AcOEt ^[d]	0 ^[c]

[a] RT, 23 h, dann Halbierung des Ansatzes, eine Hälfte für 20 h auf 70 °C erhitzt, die andere Hälfte rührte bei RT für weitere 20 h; [b] zum erhitzten Ansatz aus [a] wurde MeOH gegeben und das Gemisch 1 h bei RT weitergerührt; [c] Edukt **174** reisoliert; [d] RT, 3 h.

6.1.2 Synthese von Camoensin (**17**)

Aufbauend auf den Arbeiten von Breuning *et al.*^[38] sollte durch Reduktion des Carbamats **69** zum *N,O*-Acetal **80** (Schema 35) und einer anschließenden Sakurai-Reaktion der Naturstoff 11-Allylcytisin (**70**) dargestellt werden. Die vorhandene C₃-Einheit bildet die atomökonomische Grundlage für eine Cyclisierungsreaktion zu Camoensin **17**. Die Funktionalisierung der Allyl-Endgruppe soll durch Hydrometallierungen erreicht werden.



Schema 35. Retrosynthetische Planung zur Synthese von Camonesin (**17**) aufbauend auf den Arbeiten von Breuning *et al.*^[21].

6.1.2.1 Nachzug von 11-Allylcytisin (**70**)

Das Imid **69** wurde mit NaBH₄ reduziert und das resultierende Halbaminal **175** durch sauren methanolischen Abfang in das *N,O*-Acetal **80** überführt (Tabelle 8).

Zwar könnte auch das Halbaminal **175** für die Sakurai-Reaktion eingesetzt werden, jedoch hatte Scharnagel^[193] Probleme bei dessen säulenchromatographischer Aufreinigung festgestellt (erhebliche Zersetzung). Das *N,O*-Acetal **80** dagegen ist stabil und kann mit nur geringem

synthetischen Aufwand in besserer Ausbeute und Reinheit gewonnen werden. Bei der Umsetzung von **69** wurden bis zu 89 % Ausbeute an **80** erzielt und damit die gute Literaturausbeute (90 %) [38] reproduziert.

Tabelle 8. Reduktion des Imids **69** und saurer Methanolabfang zum *N,O*-Acetal **80**.
Reagenzien und Bedingungen: a) NaBH₄, abs. MeOH; HCl/MeOH.

Pos.	Anmerkungen	Ausbeute 80 [%]
1	<i>rac</i> - 69 [b]	81
2	-	84
3 [a]	-	88
4 [a]	reduzierte Konzentration (× 0.6)	89

[a] Ansätze in größerem Maßstab, > 200 μmol; [b] racemisches Startmaterial *rac*-**69** aus Vorversuchen von Scharnagel und Goller [38].

Die Hosomi-Sakurai-Reaktion ist die lewis-säurenkatalysierte Allylierung eines Elektrophils, in diesem Fall des Aminals **80**, durch Allyltrimethylsilan. Die von Breuning *et al.* [38] beschriebene Ausbeute von 93 % konnte annähernd (Pos. 1 und 2) bzw. vollständig (Pos. 3 und 4) reproduziert werden.

Tabelle 9. Die Sakurai-Reaktion nach Vorschrift von Breuning *et al.* [38] konnte reproduziert werden.
Reagenzien und Bedingungen: a) AllylSiMe₃, BF₃•OEt₂, CH₂Cl₂.

Pos.	80 [μmol]	Zeit [h]	Ausbeute 70 [%]
1	312	20	80
2 [a]	250	13.5	85
3 [a, b]	355	42.5	93
4	41.8	17	98

[a] *rac*-**80**; [b] nach 18 h zusätzliches AllylSiMe₃ (5.32 Äquiv.) und BF₃•OEt₂ (2.22 Äquiv.) zugegeben.

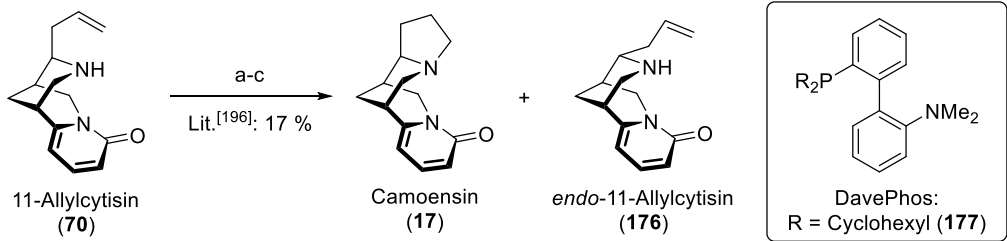
6.1.2.2 Hydrozirkonierung, -mercurierung und -rhodierung von 11-Allylcytisin (**70**)

In Testreaktionen erreichte Scharnagel bei der Hydrozirkonierung von **70** mit dem Schwartz-Reagenz (Cp₂ZrHCl) zu Camoensin (**17**) 17 % Ausbeute. [193] Dieses Ergebnis konnte erst nach Trocknung des Reagenzes im Hochvakuum für einen Tag reproduziert (Tabelle 10, Pos. 1–3),

aber nicht weiter verbessert werden. Da das Zirconocen sterisch sehr anspruchsvoll ist – der Hauptgrund für seine hohe Regioselektivität bei der Addition an Doppelbindungen^[194] – sollte im Folgenden ein kleineres Metallreagenz (ohne Cyclopentadienyl) getestet werden, um den Umsatz zu erhöhen.

Auch die Hydromercurierung mit Quecksilberacetat nach Dhavale *et al.*,^[195] welche in den Einträgen 4–6 angewendet wurde, lieferte mit maximal 41 % Ausbeute kein zufriedenstellendes Ergebnis.^[190] Unklar war zunächst, ob es sich bei dem wiedergewonnenen Edukt **70** um nicht umgesetztes Startmaterial handelte, oder ob die Addition von Hg(OAc)₂ an die Doppelbindung reversibel war und sich das Edukt während der Aufarbeitung zurückgebildet. Da sich die Reaktion mittels DC nicht gut verfolgen ließ, wurde sie nochmals in deuteriertem Lösungsmittel (THF-d₈/D₂O in 1:1) durchgeführt (Pos. 6). Vor und nach der Zugabe von Hg(OAc)₂ wurde ein ¹H-NMR-Spektrum aufgenommen. Der Vergleich der beiden NMR-Spektren zeigte eindeutig, dass während der Reaktion die Signale der Allylprotonen vollständig verschwunden waren – es muss zwangsläufig eine quantitative Addition von Hg(OAc)₂ an die Doppelbindung zu **178** (Struktur s. Schema 36) stattgefunden haben.

Tabelle 10. Cyclisierung von 11-Allylcytisin (**70**) zu Camoensin (**17**) via Hydrometallierung.
 Reagenzien und Bedingungen: a) Cp₂ZrHCl; NEt₃, I₂; b) Hg(OAc)₂, THF/H₂O (1:1); NaBH₄; c) [Rh(COD)₂]OTf, **177**, Dioxan.



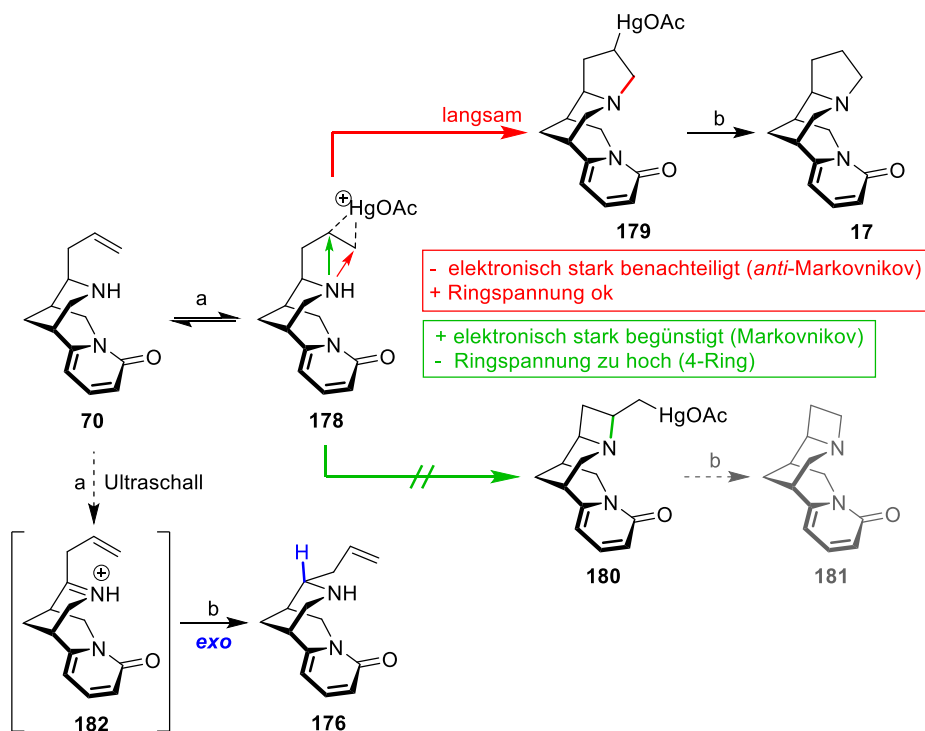
Pos.	Edukt	Ansatzgröße [μmol]	Reagenz	Bedingungen [h]/[°C]	Ergebnis
1	70 [a]	40.1	Cp ₂ ZrHCl	1/RT; 3/RT	70 (84 %)
2	70 [a]	27.4	Cp ₂ ZrHCl	2/RT; 23.5/RT	70 (~50 %)
3	70	43.4	Cp ₂ ZrHCl	1/RT; [b, c] 2/RT;	17 (12 %), 70 (40 %)
4	70 [a]	49.3	Hg(OAc) ₂	18/RT;	17 (24 %), 70 (20 %)
5	70 [a]	137	Hg(OAc) ₂	23/50;	17 (23 %), 70 (18 %) [d]
6	70 [a]	46.8	Hg(OAc) ₂	21/RT; [e]	17 (41 %), 70 (26 %), 176 (33 %)
7	70 [a]	42.6	[Rh(COD) ₂]OTf, DavePhos (177)	7/70	70 (80 %)

[a] Racemisches Startmaterial *rac*-**70**; [b] portionsweise Zugabe, Aufarbeitung ohne Na₂S₂O₃; [c] Reagenz 1 d im Hochvakuum getrocknet; [d] nicht identifiziertes Nebenprodukt (~50 %); [e] THF-d₈/D₂O (1:1), Ultraschallbad.

Das in allen Ansätzen rückgewonnene Edukt **70** resultierte somit aus einer reversiblen Addition an die Doppelbindung, wobei das Gleichgewicht **70/178** erst am Ende der Reaktion durch Entfernen des Hg(OAc)₂ mittels Reduktion mit NaBH₄ zum Edukt **70** verschoben worden sein kann. Der für Oxymercuriumionen typische nucleophile Abfang am höhersubstituierten

Kohlenstoffatom fand, wie erwartet, in **178** nicht statt, da hieraus das gespannte Azetidin **180** (\rightarrow **181**) resultieren würde. Der erhoffte, allerdings elektronisch stark benachteiligte Angriff am terminalen Kohlenstoffatom (*anti*-Markovnikov-Addition) zum relativ ringspannungsfreien Polycyclus **179**, der nach Reduktion zu Camoensin (**17**) führt, trat leider auch nur zu einem geringen Teil ein, wie die schwachen Ausbeuten zeigen.

Das isomerisierte *endo*-Edukt (*endo*-11-Allylcytisin, **176**) könnte infolge einer Oxidation der C-N-Bindung durch $\text{Hg}(\text{OAc})_2$ über das intermediäre Iminium-Kation **182** entstanden sein (Schema 36). Der Angriff des Hydrids in der nachfolgenden Reduktion mit NaBH_4 erfolgte dann selektiv von der sterisch weniger gehinderten *exo*-Seite, wie es bei Bispidin-Systemen üblich ist.^{[[87f,87h]} Dies passt zu den Ergebnissen von Santamaria und Khuong-Huu, die ausgehend von Camoensin (**17**) durch Behandlung mit $\text{Hg}(\text{OAc})_2$ und NaBH_4 das *endo*-Isomer Leontidin (**20**) erhielten.^{[[59]} Die C-N-Oxidation und damit Bildung des isomerisierten Edukts **176** im Falle von Eintrag 6 (s. Tabelle 10, Fußnote e) könnte aber auch auf die Verwendung von Ultraschall zur Durchmischung der Reagenzien im NMR-Röhrchen zurückzuführen sein, da das Amin **176** unter den Einträgen 4 und 5 nicht auftrat. In allen Oxymercurierungs-Versuchen wurde generell eine schlechte Massenbilanz beobachtet.



Schema 36. Die Addition von $\text{Hg}(\text{OAc})_2$ an die Doppelbindung in **70** ist reversibel. Die Cyclisierung von **178** zu **179** ist sehr langsam (*anti*-Markovnikov, rot), weshalb aus unumgesetztem **178** am Reaktionsende wieder das Edukt **70** freigesetzt werden kann. Das *anti*-Nebenprodukt **176** könnte über einen Iminium-Übergangszustand **182** entstanden sein.

Reagenzien und Bedingungen: a) $\text{Hg}(\text{OAc})_2$, THF/ H_2O (1:1); b) NaBH_4 ;

Schließlich wurde noch eine Rhodium katalysierte Hydroaminierung in Anlehnung an Hartwig *et al.*^{[[196]} versucht, welche Allylcytisin (**70**) unter Verwendung eines Katalysatorsystems aus $[\text{Rh}(\text{COD})_2]\text{OTf}$ (COD = 1,5-Cyclooctadien) und dem Liganden DavePhos [2-Dicyclohexyl-

phosphino-2'-(*N,N*-dimethylamino)biphenyl; **177**] in Camoensin (**17**) überführen sollte. Leider wurde das Edukt **70** unter diesen Bedingungen nicht umgesetzt (Pos. 7). Auch wenn unter Inertgasatmosphäre (Schlenktechnik) gearbeitet wurde, so kann eine Zersetzung des Katalysatorsystems nicht völlig ausgeschlossen werden, da solche Systeme hochempfindlich sind und normalerweise in einer Glovebox, auf die zu diesem Zeitpunkt kein Zugriff bestand, präpariert werden sollten.

6.1.2.3 Hydroborierung und -zirkonierung von *N*-Boc-11-Allylcytisin (**183**)

Hydroborierungen in Gegenwart von Aminen werden in der Literatur vor allem an zuvor geschützten (Boc oder Cbz) Derivaten durchgeführt,^[197] da freie Amine für die Bildung von Amino-Boran-Addukten^[198] bekannt sind. Deshalb sollte 11-Allylcytisin (**70**) zuerst mit der in dieser Arbeit oft verwendeten Boc-Schutzgruppe versehen werden. Die Boc-Schätzung zu **183** verlief mit einer eher schlechten Ausbeute von 44–63% (Tabelle 11, Pos. 1–3), jedoch konnte das Edukt **70** z. T. wieder reisoliert werden.

Aus der Hydroborierung mit dem sterisch anspruchsvollen Boran 9-BBN unter oxidativen Bedingungen (Pos. 4) nach Meyers *et al.*^[199] resultierte ein Produkt (34 % Ausbeute), bei dem es sich vermutlich nicht um den erwarteten Alkohol **184a**, sondern um das gegenüber normaler Oxidation (H₂O₂) erstaunlich stabile 9-BBN-Addukt **184d**. Um auszuschließen, dass doch der mit 9-BBN-Spezies verunreinigte Alkohol **184a** vorgelegen haben könnte, wurde das Rohprodukt einer Mesylierung unterworfen (Eintrag 8). Da auch dieser Versuch fehlschlug, war es mit großer Wahrscheinlichkeit nicht der Alkohol **184a**.

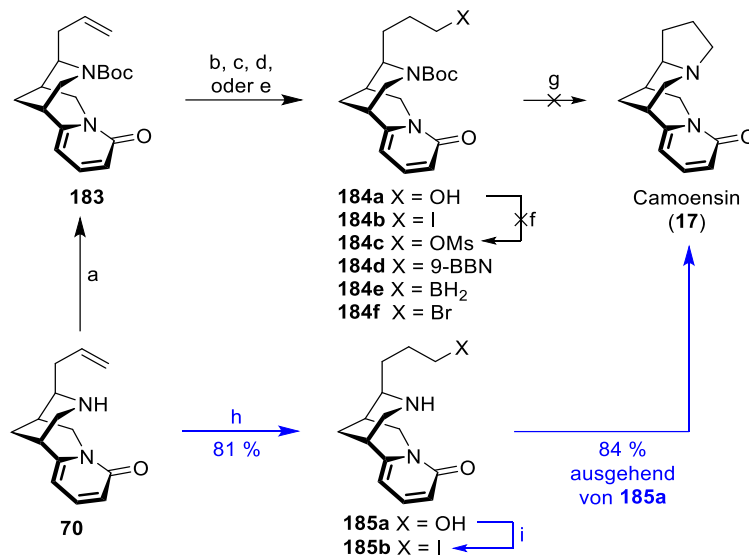
Die Kombination aus Hydroborierung von **183** mit BH₃•SMe₂ und direktem Iod-Abfang^[200] (Pos. 5) führte wieder zu einem stark mit Bor-Spezies verunreinigten, auch chromatographisch nicht aufreinigbaren Produkt, bei dem es sich eventuell um das gesuchte Iodid **184b**, viel wahrscheinlicher jedoch um ein Bor-Addukt des Typs **184e** handelte. Der gescheiterte Versuch einer Entschätzung/Cyclisierung (Pos. 9) zu Camoensin (**17**) stützt diese Annahme.

Während die Hydrozirkonierung/Iodierung des Allylderivats **183** mehrere nicht identifizierbare Spezies lieferte (Pos. 6), wurden bei der Kombination von Schwartz-Reagenz mit NBS (Pos. 7) analog Kobayashi *et al.*^[201] mehrere Produkte erhalten, in denen vermutlich, gemäß eines ¹H-NMRs des Rohspektrums, der Pyridonring angegriffen worden war.

Breuning *et al* gelang in parallelen Arbeiten die Hydroborierung des freienamins **70**.^[1] Auch hier entstand zunächst ein stabiles 9-BBN-Addukt, das aber unter aggressiveren oxidativen Bedingungen (H₂O₂ und NaOCl) mit einer Ausbeute von 81 % in den Alkohol **185a** überführt werden konnte (s. Tabelle 11, blaue Route). OH/Br-Austausch unter basischen Appel-Bedingungen (→ **185b**) und *in situ* Ringschluss lieferten direkt Camoensin (**17**) mit 84 % Ausbeute.

Tabelle 11. Die Hydroborierungs-Ringschluss-Sequenz zu Camoensin (**17**) war über die Route des geschützten Derivats **183** nicht zielführend. Breuning *et al.*^[1] (blau) konnten Camoensin (**17**) direkt aus dem ungeschützten Amin **70** herstellen.

Reagenzien und Bedingungen: a) Boc₂O, NEt₃, DMAP; b) 9-BBN; H₂O₂, KOH, H₂O; c) BH₃•SMe₂; I₂; NaOMe, MeOH; d) Cp₂ZrHCl; I₂, NEt₃, 17 h; e) Cp₂ZrHCl; NBS; f) MsCl, DMAP, Pyridin; g) TFA; NaHCO₃; h) 9-BBN; H₂O₂, NaOCl; i) CBr₄, NEt₃, PPh₃.



Pos.	Edukt	Bedingungen	Ergebnis
1	70	a	183 (60 %), 70 (17 %)
2	70	a	183 (58 %), 70 (41 %)
3	70	a	183 (63 %), 70 (21 %)
4	183	b	184d (56 %) [evtl. 184a (max. 78 %) ^[a]
5	183	c	184e (64 %) [evtl. 184b (max. 43 %) ^[a]
6	183	d	Zersetzung ^[c]
7	183	e ^[b]	Zersetzung ^[d]
8	Rohprodukt Eintrag 4, 184d	g	Zersetzung ^[e]
9	Rohprodukt Eintrag 5, 184e	h	Zersetzung ^[e]

[a] ¹H-NMR-Spektren; [b] Schwartz-Reagenz wurde 1 d unter Hochvakuum getrocknet; [c] mehrere nicht identifizierte Verbindungen, sehr polarer Charakter; [d] mehrere nicht identifizierte Verbindungen, Pyridonring vermutlich bromiert; [e] Versuche vermutlich aufgrund der Bildung des Boran-Addukts **184d** gescheitert; Produkte nicht identifizierbar.

In den Hydroborierungen und Hydrozirkonierungen am *N*-Boc-Derivat **183**, die nur in geringen Ansatzgrößen von 10 mg durchgeführt wurden, zeigten die DC-Reaktionskontrollen neben einem schlechten Umsatz auch stets die Entstehung mehrerer neuer Verbindungen. Da die Route von Breuning *et al.*^[1] ausgehend von Amin **70** mit 68 % Ausbeute über zwei Stufen zielführend war, wurden die Versuche am Imid **183** auch aufgrund der höheren Anzahl an Syntheseschritten nicht mehr weiter verfolgt.

6.1.2.4 Enamin-Bildung an 11-Allylcytisin (70)

Eine weitere Möglichkeit, die exzellente Ausbeute der Sakurai-Reaktion zu 11-Allylcytisin (**70**) für die Synthese von Camoensin (**17**) nutzbar zu machen, bestünde in der Synthese eines *N*-Vinyl-Derivats wie **188** oder **187**, welches anschließend in einer Ringschlussmetathese analog Arisawa^[202] oder Liu^[203] cyclisieren könnte (Schema 37).

Bei der Synthese von Enaminen werden im Regelfall ein Aldehyd mit einem hohen Überschuss an Amin mit Hilfe von Brønsted- oder Lewissäuren kondensiert.^[204] Dafür werden hohe Temperaturen und Wasserabscheider oder Wasserfänger eingesetzt. Da in diesem Fall jedoch das Amin **70** die relevante und aufwändig synthetisierte Komponente darstellt, sollte eine andere Strategie erprobt werden.

Hierfür sollte in Analogie zu den Arbeiten von Adolfsson *et al.*^[205] via *N*-Acetylierung und reduktive Dehydrierung das tertiäre Amid **186** und das Enamin **187** dargestellt werden. Adolfsson *et al.*^[205] erhielten aromatische, heteroaromatische und aliphatische Enamine in, von wenigen Ausnahmen abgesehen, zumeist guten Ausbeuten zwischen 80–96 %, wobei sie jedoch hervorhoben, dass aliphatische Enamine aufgrund ihrer hohen Reaktivität schwierig zu isolieren wären. Beispielsweise betrug die NMR-Ausbeute der reduktiven Dehydrierung für Vinylpiperidin, das dem Amin **190** sehr ähnelt, gute 86 %.

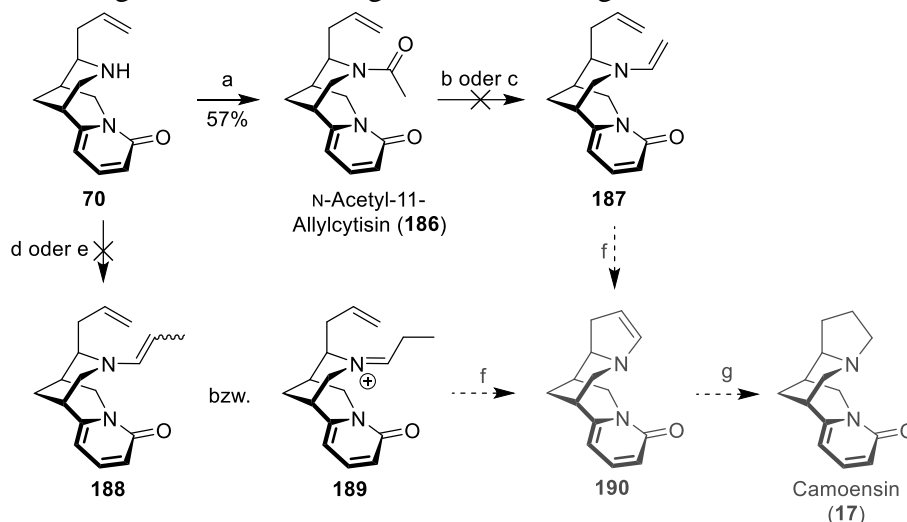
Das Amid **186** konnte im ersten Versuch in einer Ausbeute von 57 % acetyliert werden (). Diese Ausbeute sollte sich durch weitere Reaktionsoptimierung oder der Verwendung anderer α -substituierter Säurechloride noch steigern lassen. Zum Vergleich erhielten Rouden *et al.*^[206] und Breuning *et al.*^[38] bei der sehr ähnlichen *N*-Acetalisierung von (–)-Cytisin (**16**) deutlich bessere Ausbeuten (86 % respektive 81 %).

Für die anschließende reduktive Dehydrierung des Amids **186** zum Enamin **187** wurde zunächst Trimethoxysilan in refluxierendem THF verwendet, wobei jedoch kein Umsatz beobachtet wurde (, Bedingung b). Erhöhen der Reaktionstemperatur auf 100 bzw. 120 °C (Adolfsson *et al.*^[205] nutzten dies zur Optimierung der Ausbeute einzelner Enamine) führte leider auch zu keinem Umsatz des Amids **186** (Bedingung c). In beiden Versuchen könnte auch die im Gegensatz zur Literatur deutlich höhere Verdünnung der Reagenzien, welche aufgrund der nur geringen Ansatzgröße erforderlich war, den Umsatz entscheidend verlangsamt haben.

Die direkte Enamin-Bildung von Amin **70** mit äquimolarer Menge an Propanal^[207] bei 65 °C zeigte ebenfalls keinen Umsatz zu Enamin **188**. Nach Zugabe eines Überschusses an Propanal und einer Erhöhung der Reaktionstemperatur auf 120 °C wurde die Bildung mehrerer nicht identifizierter Nebenprodukte beobachtet (Schema 37, Bedingung d). Der Versuch der säurekatalysierten Enaminbildung in THF – diese Bedingungen sind vorteilhaft für leicht basische oder sterisch gehinderte Amine^[204a] – bildete ein unlösliches Salz (Bedingung e), dass auch in DMSO-D₆ nicht via NMR analysierbar war. Dass es sich hierbei um das Iminiumsalz **189** handelte, konnte ausgeschlossen werden, da auch bei der Reduktion mit NaBH₄ kein lösliches

Produkt – es hätte das *n*-Propyl-Derivat von **188/189** bzw. **70** entstehen müssen – gebildet wurde und der unlösliche Feststoff zurückblieb.

Alternativ könnten zur Bildung von Enaminen wie **188** oder **187** noch die Varianten von Kartzky *et al.*^[208] (Benzotriazol unterstützte Enamin Synthese) oder Barluenga *et al.*^[209] (Palladium katalysierte Aminierung mit Alkenylbromiden) erprobt werden. Allerdings wurde auf diese Reaktionen zugunsten der nachfolgenden Umsetzungen verzichtet.



Schema 37. Versuche zur Synthese von Camoensin (**17**) ausgehend von Amin **70** über eine Enamin-Grubbs Strategie.

Reagenzien und Bedingungen: a) AcCl, NEt₃, CH₂Cl₂; b) (MeO)₃SiH, KO^tBu, THF, 65 °C; NaOH; c) (MeO)₃SiH, KO^tBu, THF, 100 °C → 120 °C; NaOH; d) Propanal, K₂CO₃, Na₂SO₄, Molsieb, Toluol, 65–120 °C; e) Propanal, *p*TsOH, Molsieb, THF, RT → 50 °C; f) Grubbs II; g) H₂, Pd/C.

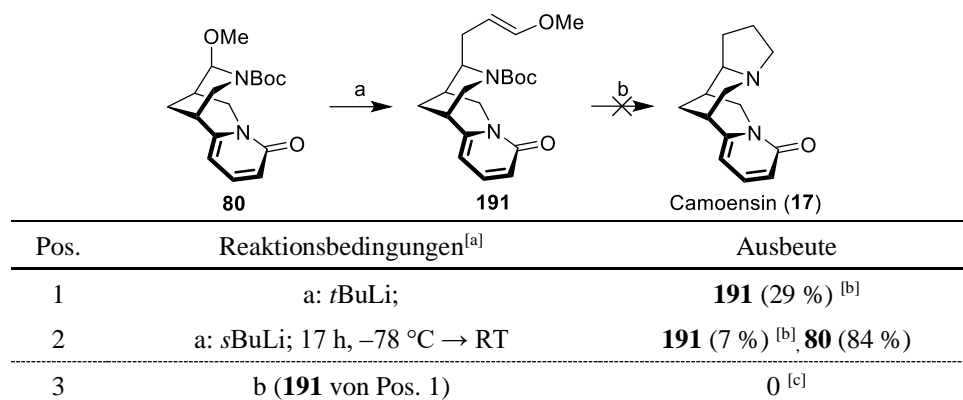
6.1.2.5 Lithium-Organyle

In Analogie zu der Allylierung von N-Boc-geschütztes Aminoal (80) sollte über ein Lithiumorganyl eine funktionalisierte C₃-Einheit eingeführt werden, die eine geschützte Aldehydfunktion mitbringt. Als erstes wurde ein Enolether wie in **191** (Tabelle 12) gewählt, da sich dieser zeitgleich bei der sauren Entschützung der Boc-Schutzgruppe in einen Aldehyd überführen lassen sollte. Das freie Amin müsste dann mit dem Aldehyd zum Imin cyclisieren und nach Reduktion den Naturstoff Camoensin (**17**) ergeben.

Nach dem Vorbild von Kadouri-Puchot und Mangeney^[210] sollte aus Allylmethylether (**192**) durch Deprotonierung mit *s*BuLi oder *t*BuLi *in situ* das ambidente Anion Li-**192** hergestellt und dieses in das *N,O*-Acetal **80** addiert werden. In den beiden Testreaktionen (Tabelle 12, Pos. 1 und 2) wurde allerdings nur schwacher Umsatz festgestellt und der gesuchte Enolether **191** – wenn überhaupt – nur in geringem Ausmaß (29 % bzw. 7 %) gebildet. Ein Versuch, das Rohprodukt **191** von Eintrag 1 sauer zu entschützen und reaktiv zu Camoensin (**17**) zu cyclisieren (Pos. 3) scheiterte ebenfalls, was die Bildung von **191** wohl eher zweifelhaft erscheinen lässt.

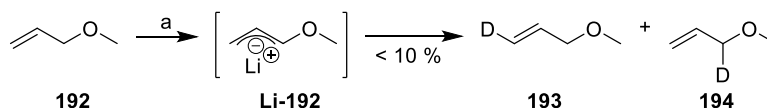
Tabelle 12. Versuche zur Präparation von Camoensin (**17**) via Addition von lithierten Allylmethylether (**192**) in das *N,O*-Acetal **80**.

Reagenzien und Bedingungen: a) CH₂=CHCH₂OMe (**192**), Base, (abs.) THF, -78 °C; **80**, 17 h, -78 °C → RT; b) TFA; NaBH₄.



[a] 10 mg Ansätze; [b] Spektrum sehr unübersichtlich, doppelter Signalsatz, *E/Z*-Isomere und/oder Rotamere, Produkt **191** nicht eindeutig identifizierbar; [c] weder Edukt **191** noch Produkt **17** zu finden, kein Pyridonring mehr erkennbar.

Um zu testen, ob die Lithierungen von Allylmethylether (**192**) erfolgreich waren, wurden NMR-Versuche durchgeführt (Schema 38). Hierzu wurde **192** mit *s*BuLi bzw. *t*BuLi in THF bei -78 °C für 1 h deprotoniert und das intermediäre Anion Li-**192** mit D₂O gequenchet. Da bei keiner der Reaktionen mehr als 10 % an den deuterierten Allylmethylethern **193** und **194** gefunden wurde, muss die Lithierung von **192** gescheitert sein.

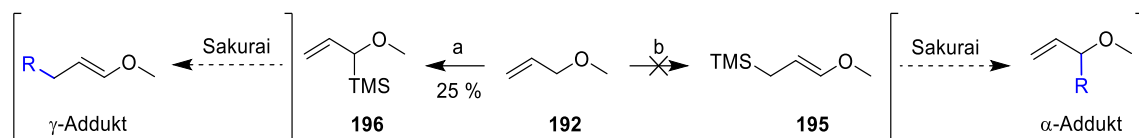


Schema 38. Versuche zur Deprotonierung von Allylmethylether (**192**).

Reagenzien und Bedingungen: a) **192**, *s*BuLi oder *t*BuLi, abs. THF, 1 h, -78 °C; D₂O.

Der Versuch der Cyclisierung des geschützten Aldehyds **191** (Pos. 6, Edukt aus Pos. 1) scheiterte, da weder Edukt **191** noch Produkt **17** isoliert werden konnten. Das ¹H-NMR nach Aufarbeitung zeigte keinen Pyridonring, weshalb die Reaktion nicht mehr weiter aufgereinigt wurde.

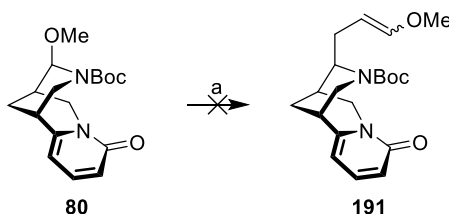
Da die Addition des *in situ* präparierten Lithiumorganyl scheiterte, wurde versucht die Sakurai-analogen Silylreagenzien **195** bzw. **196** zu synthetisieren (Schema 39). Beide Ether **195** und **196** wurden nach dem Vorbild von Kadouri-Puchot und Mangeney *et al.*^[210] deprotoniert und mit TMSCl transmetalliert, wobei die Gegenwart von ZnBr₂ ausschlaggebend für die Regio-selektivität der metallorganischen Spezies sein sollte. Lithiumalkoxyallylreagenzien sollten hauptsächlich zum γ -Addukt abreagieren, während deren Zink-Analoga, *in situ* erzeugt durch Zugabe von ZnBr₂, vor allem das α -Addukt bilden sollten. Die Präparation des γ -Silyladdukts **195** scheiterte, jedoch gelang die Darstellung des α -Silyladdukts **196** in 25 % Ausbeute nach Destillation. Letztere Verbindung ist auch das benötigte Regioisomer, das unter Sakurai-Bedingungen mit Carbonylen, Iminen oder *N,O*-Acetalen reagieren sollte.^[210]



Schema 39. Gemäß der Literatur^[210] konnte das benötigte verzweigte Silylreagenz **196** synthetisiert werden; die Darstellung des linearen Derivats **195** scheiterte.

Reagenzien und Bedingungen: a) *t*BuLi, THF; TMSCl; b) *t*BuLi, ZnBr₂, THF; TMSCl.

Die Addition des Silylreagenzes **196** in das *N,O*-Acetal **80** erbrachte leider nicht das gewünschte γ -Addukt **191** (Schema 40). Nach der Aufarbeitung wurden ca. 80 % der erwarteten Masse erhalten, welche im NMR als Edukt **80** (18 %) und einer weiteren Spezies mit einer Bispidinartigen Struktur (geringer Anteil, nicht **191**) identifiziert wurden. Des Weiteren wurden viele Peaks zwischen 9.5 und 10 ppm beobachtet, welche auf eine Zersetzung des Silylethers **196** oder des Edukts **80** zu einer Aldehyd-Spezies hindeuten. Eventuell liegt eine Unverträglichkeit des Reagenzes **196** mit der Lewisäure BF₃•OEt₂ vor.



Schema 40. Die versuchte Sakurai-Addition zum Enoether **191** lieferte nur das reisolierte Edukt **80**.

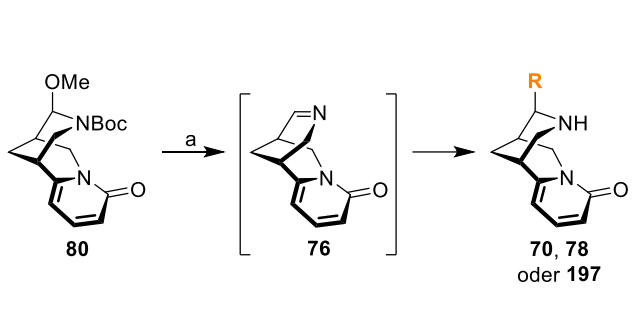
Reagenzien und Bedingungen: a) **196**, BF₃•OEt₂, CH₂Cl₂.

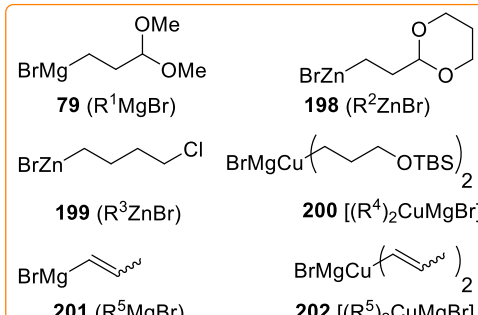
6.1.2.6 Magnesium-, Zink- und Cuprat-Organyle zur Addition in **80**

Im Weiteren wurde versucht, andere funktionalisierte Metallorganyle (Mg, Zn, Cu) in das *N,O*-Acetal **80** zu addieren (Tabelle 13). Hierzu bedarf es einer Lewisäure-Aktivierung des *N,O*-Acetals in **80**, da dieses selbst inert ist und es, zumindest partiell im Gleichgewicht, in das eigentlich die Addition eingehende Imin **76** überführt werden muss. Die ersten Versuche wurden mit einer *in-situ*-Aktivierung nach Zugabe des Metallorganyls durch die Lewisäuren Et₂AlCl (Pos. 1) bzw. BF₃•OEt₂ (Pos. 2–4) durchgeführt. Dabei kam es weder mit dem Grignard **79** (Pos. 1), den Zinkorganylen **198** und **199** (Pos. 2 und 3) und dem Oganocuprat **200** (Pos. 4) zur Bildung eines Additionsprodukts (z. B. **70**). Mit **79** und **199** fand keine Reaktion statt, mit **198** und **200** trat Zersetzung ein.

Aufgrund der Misserfolge wurde eine separate Voraktivierung des *N,O*-Acetals **80** mit der Lewisäure BF₃•OEt₂ versucht. Umsetzung des vorgebildeten Addukts **80**•BF₃, welches im Gleichgewicht mit **76** steht, mit dem Grignard **201** führte nun erstmals zum gesuchten Additionsprodukt **197** (Pos. 5), allerdings nur in schwachen 18 % Ausbeute. Vermutlich haben sowohl die Voraktivierung als auch die einfachere Funktionalisierung des Metallorganyls (Alken in **201** vs Acetal bzw. Silylether in **79**–**199**) zum Erfolg beigetragen. Das zu **201** analoge Cuprat **202** unterlief überraschenderweise keine Additionsreaktion zu **197** (Pos. 6). Es entstand hingegen das Imin **76** in 60 % Ausbeute nach Aufarbeitung.

Tabelle 13. Addition diverser Metallorganyle an das N,O-Acetal **80**.
 Reagenzien und Bedingungen: a) Metallorganyl, Lewisäure, THF.





Pos. ^[a]	Organyl (Äquiv.)	Aktivierung (Äquiv.)	Ergebnis
1	Mg: 79 ^[b] (3.0)	<i>in situ</i> , Et ₂ AlCl (1.5)	keine Reaktion ^[c]
2	Zn: 198 ^[b] (3.0)	<i>in situ</i> , BF ₃ •OEt ₂ (3.0)	Zersetzung ^[d, e]
3	Zn: 199 ^[b] (4.0)	<i>in situ</i> , BF ₃ •OEt ₂ (4.0)	keine Reaktion ^[c]
4	Cu: 200 (4.0)	"	Zersetzung ^[e]
5	Mg: 201 ^[b] (3.0 → 9.0)	BF ₃ •OEt ₂ (3.0 → 10)	197 : R ⁵ (18 %)
6	Cu: 202 (3.0)	"	76 (60 %) ^[f]
7	Mg: 201 ^[b] (3.0)	keine	keine Reaktion ^[c]

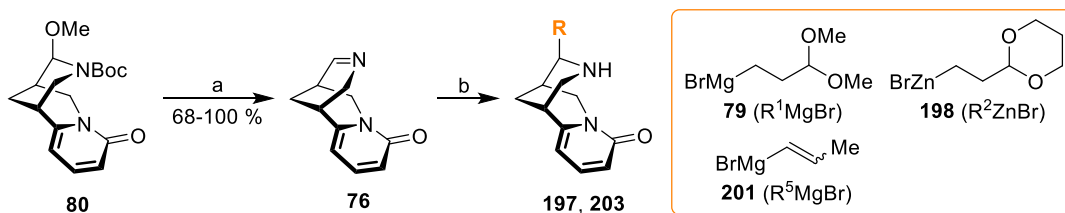
[a] 10 mg Ansätze; [b] kommerziell erhältliche Metallorganyle; [c] Edukt **80** wurde größtenteils zurückgewonnen; [d] Reagenz vermutlich nicht kompatibel mit Lewisäure BF₃•OEt₂, siehe spätere Ausbeuten von Breuning *et al.*^[1]; [e] Gemisch mehrerer nicht identifizierter Nebenprodukte, jedoch kein Additionsprodukt; [f] als Gemisch mit mind. 2 Nebenprodukten.

Dass eine Aktivierung des Substrats essenziell ist, zeigte die Kontrollumsetzung von **80** direkt mit **201** (Pos. 7). Hierbei trat keine Reaktion ein.

Mit der Detektion des Imins **76** in der vorangegangenen Testreihe wurde nun der Fokus auf diese Verbindung gelegt. Bohlmann *et al.*^[82] stellten bereits 1962 das Imin **76** aus (–)-Cytisin (**16**) über zwei Stufen mit 84 % Ausbeute her. Allerdings ist diese exzellente Ausbeute zweifelhaft, da diese Sequenz in der Arbeitsgruppe Breuning^[211] nur mit wesentlich schlechteren Ausbeuten (<< 50 %) nachvollzogen werden konnte und weitere Arbeitsgruppen (z. B. Lit.^[212]) keine Ausbeuten in ihren Synthesen nannten. Das Imin **76** wurde schon in der ersten Partialsynthese von Leontidin (**20**) bzw. Camoensin (**17**) für Grignard-Additionen verwendet (s. Kap. 26, Schema 11).

Da Scharnagel in Vorversuchen gezeigt hatte, dass sich auch das N,O-Acetal **80** zum Imin **76** eliminieren lässt,^[193] wurde dieses Vorgehen im Rahmen dieser Arbeit angewendet. Dabei wurde das Imin **76** in sehr guten 68–100 % Ausbeute erhalten (Tabelle 14, Pos. 1–3).

Tabelle 14. Synthese des Imins **76** aus **80** und Addition diverser Metallorganyle in **76**.
 Reagenzien und Bedingungen: a) TFA, CH₂Cl₂; b) Metallreagenz, THF, 0 °C.

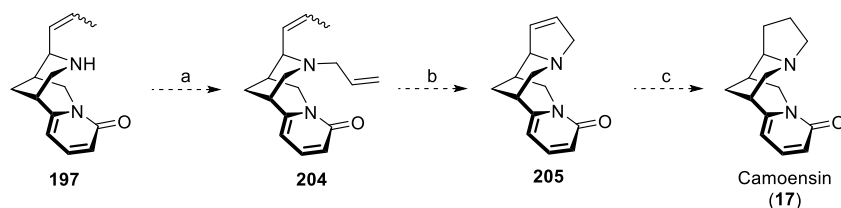


Pos. ^[a]	Edukt	Bedingung	Metallorganyl	Ausbeute [%]
1	80	a	-	[76 , (100)] ^[b]
2	80	a	-	[76 , (100)] ^[b]
3	80	a	-	76 (68)
4	76 ^[d]	b	201 ^[e]	197 : R ⁵ (72), 76 (28) ^[c]
5	76 ^[d]	b	198 ^[e]	203 : R ² (35), 76 (27) ^[c]
6	76 ^[d]	b	79	0 ^[f]

[a] 10–100 mg Ansätze; [b] keine säulenchromatographische Aufreinigung; [c] Edukt rückgewonnen; [d] selbe Charge des säulenchromatographisch aufgereinigten Imins **76**; [e] kommerziell erhältliches Metallorganyl; [f] Testreaktion von frisch präpariertem **79** mit Benzaldehyd erfolgreich, mit **76** jedoch kein Umsatz.

Die Addition des Vinyl-Grignards **201** in das Imin **76** gelang mit sehr guten 72 % Ausbeute, bei der zusätzlich 28 % des Edukts **76** reisoliert werden konnten (Tabelle 14, Pos. 4). Die Addition des schwächeren Zink-Reagenzes **198** gelang noch mit 35 % Ausbeute, wobei 9 % des Eduktes **76** reisoliert werden konnten (Pos. 5). Die schlechte Massenbillanz (44 %) dieser Reaktion könnte auf Verluste bei der Aufarbeitung/Reinigung zurückzuführen sein. Das selbst präparierte Grignardreagenz **79** addierte hingegen nicht in das Imin **76** (Pos. 6). Eine fehlerhafte Präparation von **79** kann ausgeschlossen werden, wie die erfolgreiche Addition von an Benzaldehyd als Testreaktion belegt. Da für die Einträge 4–6 dieselbe Charge des Imins **76** verwendet wurden, die Reaktionen mit **201** und **198** erfolgreich waren und auch der Grignard **79** in Ordnung war, ist es nur schwer erklärbar, warum **79** nicht in **76** addierte.

Weitere Versuche, Grignard-Verbindungen in das Imin **76** zu addieren, erscheinen dennoch vielversprechend. Nachteilig ist jedoch, dass Camoensin (**17**) bereits durch diese Vorgehensweise von Kubo und Ohmiya im Jahr 1994 synthetisiert wurde^[89] (s. Kap. 26, Schema 11) und somit der Neuerungswert gering ist. Anders wäre die Sachlage ausgehend vom bereits erfolgreich dargestellten Additionsprodukt **197** (): *N*-Allylierung von **197** zu **204**, Cyclisierung über Ringschlussmetathese zu **205** und Hydrierung der Doppelbindung ergäbe Camoensin (**17**) in nur drei weiteren Stufen. Diese Sequenz wurde obwohl sie großes Potential besitzt, im Rahmen dieser Arbeit nicht mehr durchgeführt, da zu diesem Zeitpunkt bereits eine andere Route erfolgreich abgeschlossen worden war.^[1]

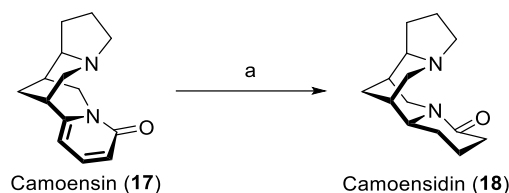


Schema 41. Alternativer Ansatz zur Synthese von Camoensin (**17**) ausgehend von Amin **197**.
 Reagenzien und Bedingungen: a) NEt_3 , Allyl-Br; b) Grubbs II; c) H_2 , Pd/C.

6.1.3 Hydrierung von Camoensin (**17**) zu Camoensidin (**18**)

Um die Hydrierung zu Camoensidin (**18**) zu testen wurde *rac*-Camoensin (**17**), präpariert via 11-Allylcytisin (**70**, s. Tabelle 10), mit H_2 auf PtO_2 hydriert (Tabelle 15).^[190] Die Bedingungen wurden analog zu denen aus der „*Inside-Out*“-Strategie von Breuning *et al.*^[38] bekannten Hydrierungen der Pyridon-Ringe gewählt. Unter Verwendung von MeOH als Lösungsmittel, in Analogie zur Hydrierung von Anagyrin (**32**) zu (-)-Lupanin [(-)-**41**],^[38] lag auch nach 20 h Reaktionszeit das Edukt *rac*-**17** noch unverändert vor. Daher wurden im nächsten Versuch die Bedingungen in Anlehnung an die Hydrierung von (-)-Cytisin (**16**)^[38] dahingehend modifiziert, dass eine Mischung aus AcOH/MeOH (1:2) eingesetzt wurde (Pos. 2). AcOH fungierte hierbei als Aktivator und die Hydrierung ergab unter diesen Bedingungen quantitativ *rac*-Camoensidin (**18**). Breuning *et al.*^[1] erhielten später mit enantiomerenreinem Material und in reiner Essigsäure als Lösungsmittel 79 % Ausbeute an **18**.

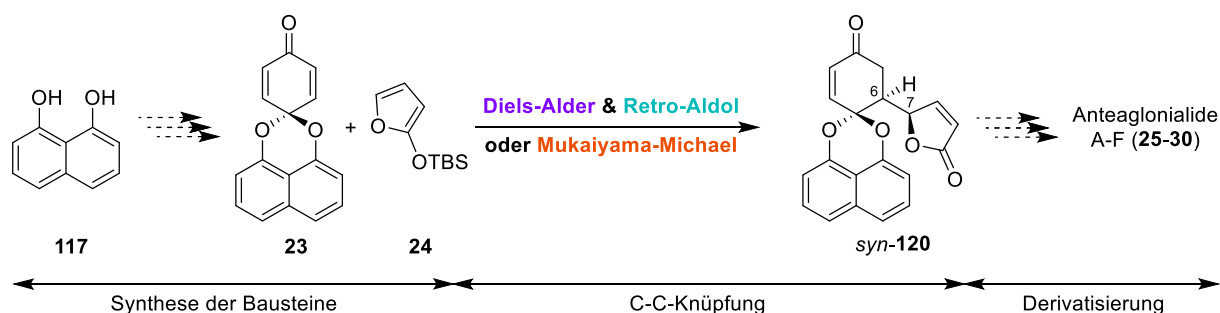
Tabelle 15. Vorversuche zur Hydrierung von Camoensin (**17**) an racemischem Material.^[190]
 Reagenzien und Bedingungen: a) H_2 (1 atm), PtO_2 .



Pos.	Lösungsmittel	Bedingungen	Edukt 17	Produkt 18
1	MeOH	20 h, RT	100 %	–
2	AcOH/MeOH (1:2)	41.5 h, RT	–	(100 %)

6.2 Anteaglonialide

Durch eine diastereoselektive C-C-Knüpfung von Ketal **23** mit dem Dien **24** soll das Anteaglonialid-Derivat *syn*-**120** synthetisiert werden, welches an C-6 und C-7 *syn*-Konfiguration aufweist (Schema 42). Ausgehend von diesem Schlüsselintermediat sollten die Anteaglonialide A–F (**25–30**) zugänglich sein. Die Synthesen der Bausteine **23** und **24** sind literaturbekannt.^[2,213]

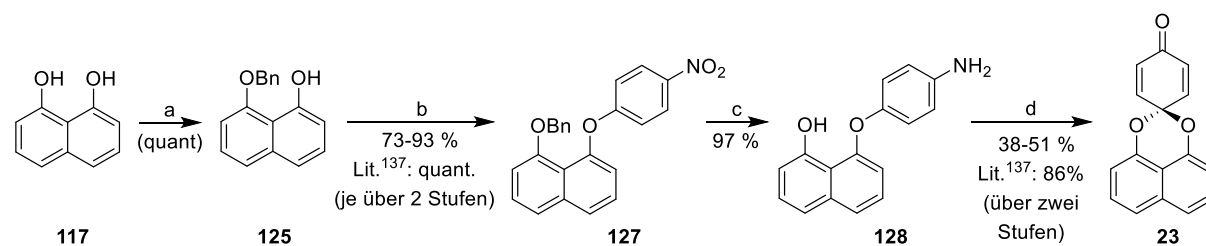


Schema 42. Die Synthesestrategie teilt sich auf in drei Bereiche – der Synthese der Ausgangsstoffe **23** und **24**, der C-C-Knüpfung zwischen C-6 und C-7 sowie der finalen Derivatisierung.

6.2.1 Synthese des Bausteins **23** für die C-C-Knüpfung

Wie in Kapitel 4.2.5 diskutiert kann die Synthese des Schlüsselintermediats **23** nach Krohn *et al.*^[214] oder Coutts *et al.*^[2] erfolgen. Im Rahmen dieser Arbeit wurde die Variante von Coutts *et al.* bevorzugt, da das Edukt **117** und die Reagenzien leichter zugänglich waren.

Im Gegensatz zu Coutts *et al.* (86 %) wurde jedoch nur eine Gesamtausbeute von 27–46 % über vier Stufen erreicht (Schema 43). Die Ausbeute in der Oxidation von **128** zum Baustein **23** konnte trotz Variation der Äquivalente und der Aktivität des Braunsteins, der Reaktionstemperatur und der Aufarbeitung lediglich auf 51 % gesteigert werden.^[215]



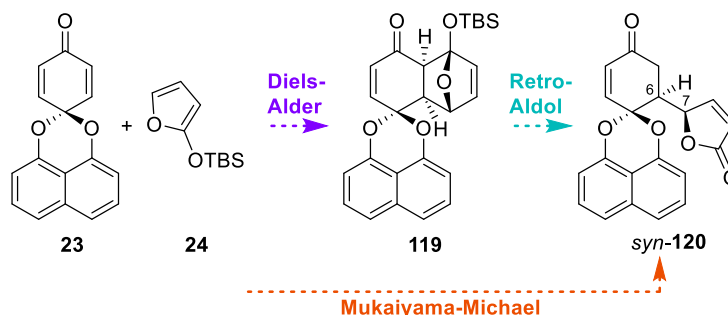
Schema 43. Die größte Abweichung zu den Ergebnissen von Coutts *et al.*^[2] trat bei der Oxidation von **128** zum Benzochinonketal **23** auf.

Reagenzien und Bedingungen: a) BnBr, K₂CO₃, Aceton; b) 4-Fluornitrobenzol (**126**), NaH, THF, DMSO, Δ; c) H₂ (1 bar), Pd/C (5 Mol-%), EtOH; d) MnO₂, Toluol.

6.2.2 Diastereoselektive C-C-Knüpfung der Fragmente **23** und **24**

Die diastereoselektive C-C-Knüpfung von Ketal **23** mit dem Siloxyfuran **24** ist der Schlüsselschritt der im Rahmen dieser Arbeit geplanten Synthese (Schema 44). Das Dienophil **23** wurde bereits in Diels-Alder-Reaktionen (DAR) eingesetzt, z. B. von Coutts *et al.*,^[2] der ein Pyron

als Dien nutzte. Das Siloxyfuran **24** hingegen unterstützt trotz seines Dien-Charakters eher Mukaiyama-Michael-Reaktionen (MMR), wie ein Beispiel von Curti *et al.* zeigt.^[213] Welche Reaktionen **23** und **24** miteinander eingehen werden, muss das Experiment zeigen.



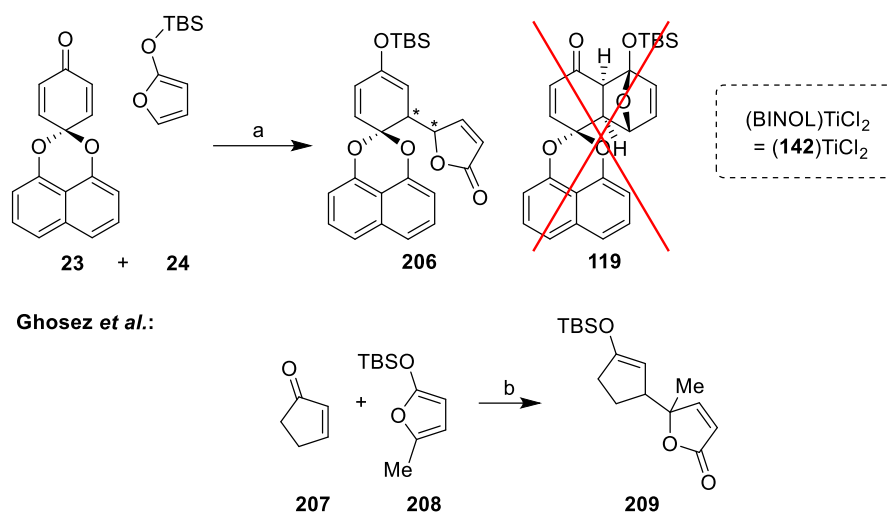
Schema 44. Das Ketal **23** soll mit dem Dien **24** umgesetzt werden, wobei entweder eine Diels-Alder-Retro-Aldol-Sequenz (lila, türkis) oder eine Mukaiyama-Michael-Reaktion (orange) zu der Anteaglonialidvorstufe *syn*-**120** führen soll.

6.2.2.1 In Gegenwart des Mikami-Katalysators

In ersten Versuchen wurde der leicht zugängliche Mikami-Katalysator (s. Kap. 4.2.6) für die stereoselektive C-C-Knüpfung verwendet. Die Reaktionsführung war dabei an eine Arbeit von Corey *et al.* angelehnt, in welcher 1,4-Chinonmonoketale als Dienophile in DAR eingesetzt wurden.^[143] Dabei wurden durchwegs gute Ausbeuten (> 90 %) und *ee*'s (> 90 %, selten ≥ 81 %) erreicht.

Zuerst wurde der Mikami-Katalysator (**142**)TiCl₂ durch Addition von BINOL (**142**) an die Titan-Spezies Ti(O*i*Pr)₂Cl₂ (**143**) generiert, dieser dann an das Dienophil **23** vorkoordiniert und mit dem Dien **24** versetzt. Gut zu beobachten war die sofortige Farbveränderung von rostbraun (aktiver vorkoordinierter Katalysator) nach gelb (Farbe des Dienophils **23**). Missglückte die Präparation des Katalysators (**142**)TiCl₂ oder waren die Reagenzien nicht wasserfrei, so trat der Farbumschlag schon vor der Zugabe des Siloxyfurans **24** auf.

Während der Reaktion entstand jedoch nicht das erwartete Diels-Alder-Produkt **119**, sondern das Lacton **206**, bei dem zusätzlich die Ketofunktion als Silylenolether geschützt war (Schema 45). Die Aussage von Böhm^[215a] – er postulierte im Rahmen seiner Bachelorarbeit noch **119** über eine DAR erhalten zu haben – konnte durch das ¹³C-NMR eindeutig widerlegt werden. Zum Einen sprachen die Verschiebungen von 173.0 ppm (Lacton) und 148.6 ppm (Silylenolether) eindeutig für **206**, zum Anderen wurde kein α,β -ungesättigtes Keton (etwa 195–200 ppm), wie in **119** vorhanden, detektiert. Auch Ghosez *et al.* beobachteten einen TBS-Shift bei einer Diels-Alder-Retro-Aldol-Sequenz in der Reaktion des Diens **208** mit Cyclopentenon (**207**), bei der formal das Michael-Produkt **209** entstand.^[216] Den Beweis, dass keine MMR, sondern eben eine DAR mit nachfolgender Retro-Aldol-Reaktion vorlag, erbrachten Sie durch Präparation des sehr instabilen Cycloadditionsprodukts in Toluol bei einem Druck von 15 kPa.



Schema 45. Die Entstehung des Silylenolethers **206** anstelle des Ketons **119** während der Mukaiyama-Michael-Reaktion könnte auf einen Shift der TBS-Gruppe analog Ghosez *et al.*^[217] zurückzuführen sein.

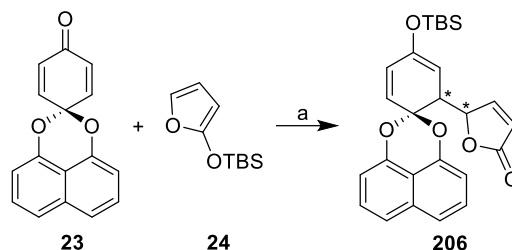
Reagenzien und Bedingungen: a) **(142)**TiCl₂, CH₂Cl₂; b) ZnCl₂, CH₂Cl₂.

Da das Diels-Alder-Produkt **119**, welches auch über Retro-Aldol-Reaktion und TBS-Umlagerung zu **206** hätte führen können, nie detektiert wurde (DC oder NMR), wird im Folgenden von einem Mukaiyama-Michael-Reaktion zur Bildung von **206** aus **23** und **24** ausgegangen.

Der *dr* der Reaktion lag zwischen 79:21 und 96:4 (¹H-NMR, Tabelle 16) und damit deutlich unter den von Corey^[143] erzielten Selektivitäten in DAR (*dr* > 98:2). Sie passen aber gut zu den von Chabaut *et al.*^[167b] erhaltenen Werten bei TiCl₄-katalysierten MMR. Hier wurde ein *dr* von 75:25 in der Reaktion des TMS-Siloxyfurans **151** mit Cyclohexenon (**139**) erreicht.

Besonders auffallend waren jedoch die schlechten *ee*-Werte. Es wurden meist annähernd racemische Produkte **206** (beispielsweise Pos. 1, 2 und 5) und bestenfalls 35 % *ee* (Pos. 7) erhalten. Schon in den Vorarbeiten von Böhm wurde unter Einsatz von (*S*)-BINOL (**142**) nur das Racemat **206** erhalten.^[215a] Alle Versuche zur Optimierung des *ee*'s zeigten, dass Wasser in geringen Mengen nicht störend ist (Pos. 7 und 12 mit 35 % respektive 21 % *ee*). Dies steht in Einklang mit den von Corey beobachteten Ergebnissen.^[143] Auch konnte kein Unterschied im *ee* bei der Präparation des Titankomplexes **143** identifiziert werden – umkristallisierter Komplex **143** (Pos. 6, 29 % *ee*) zeigte keinen signifikanten Unterschied zu nicht umkristallisiertem **143** (Pos. 9, 28 % *ee*) oder *in situ* präpariertem **143** (Pos. 10, 27 % *ee*). Der Einsatz des axialchiralen Liganden BINOL (**142**) zeigte nur Unterschiede im Vorzeichen – (*S*)-(**142**)TiCl₂ (Pos. 2, negativ) oder (*R*)-(**142**)TiCl₂ (Pos. 3, positiv) – aber der Betrag war insgesamt nicht zufriedenstellend. Hinzu kommt, dass die Ausbeuten mit 23–91 % stark schwankend waren, meistens im Bereich von mäßigen 60–70 % lagen.

Tabelle 16. Versuche zur Mukaiyama-Micheal-Reaktion mit dem Mikami-Katalysator (20 Mol-%).
 Reagenzien und Bedingungen: a) (**142**)₂TiCl₂ (20 Mol-%), CH₂Cl₂; **23** (80–200 μmol); **24** (2.00 Äquiv.).



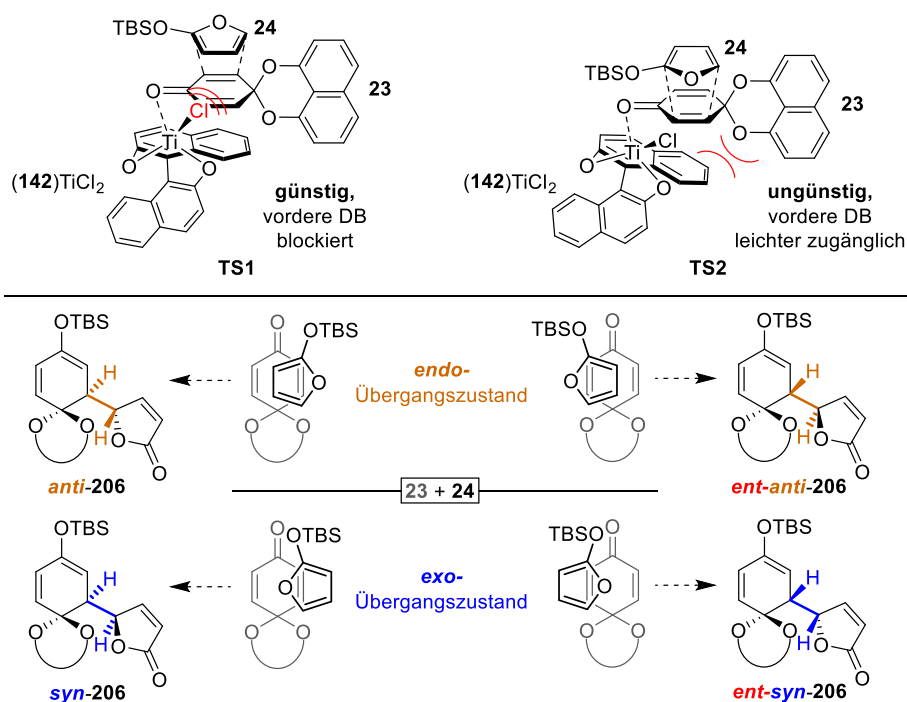
Pos.	BINOL (142)	Molsieb	Ausbeute 206 [%]	<i>ee</i> ^[a]	<i>dr</i> ^[b]
1 ^[c]	<i>S</i>	frisch	74	1	91:9
2 ^[c]	<i>S</i>	frisch	23	8	79:21
3 ^[c]	<i>R</i>	frisch	78	10	85:15
4 ^[d]	<i>S</i>	H ₂ O (5 Gew.-%)	73	11	87:13
5 ^[f]	<i>S</i>	1 d, 70 °C	66	7	88:12
6 ^[g]	<i>S</i>	H ₂ O (5 Gew.-%)	69	29	92:8
7 ^[f]	<i>S</i>	H ₂ O (5 Gew.-%)	51	35	87:13
8 ^[f]	<i>S</i>	1 d, 70 °C	80	22	91:9
9 ^[d]	<i>S</i>	1 d, 70 °C	41	28	93:7
10 ^[f]	<i>S</i>	H ₂ O (5 Gew.-%)	66	27	91:9
11 ^[h]	<i>S</i>	1 d, 70 °C	11	2	95:5 ^[a]
12 ^[h]	<i>S</i>	H ₂ O (5 Gew.-%)	18	21	96:4 ^[a]
13 ^[i]	<i>S</i>	H ₂ O (5 Gew.-%)	41	7	92:8
14 ^[i]	<i>R</i>	H ₂ O (5 Gew.-%)	68	2	84:16
15 ^[f]	<i>rac</i>	H ₂ O (5 Gew.-%)	86	<i>rac</i>	91:9
16 ^[f, j]	<i>R</i>	H ₂ O (5 Gew.-%)	73 ^[k, l]	- ^[m]	96:4
17 ^[j, n]	<i>R</i>	H ₂ O (5 Gew.-%)	91 ^[k]	- ^[m]	86:14
18 ^[n]	<i>R</i>	H ₂ O (5 Gew.-%)	84 ^[o]	- ^[m]	91:9

[a] Bestimmt via HPLC an chiraler Phase; [b] bestimmt mittels ¹H-NMR anhand von 8-H, *anti/syn* – Zuordnung nach Strukturaufklärung (s. Kap. 6.2.3); [c] **143**, keine Umkristallisation, frisch gelöst in Toluol; [d] **143**, keine Umkristallisation, frisch gelöst in CH₂Cl₂; [f] **143** *in situ* präpariert; TiCl₄ und Ti(O*i*Pr)₄ äquimolar in CH₂Cl₂ (0.3 M); [g] **143**, umkristallisiert; in Toluol gelöst; [h] **143**, neue Charge von ^[d]; [i] **143**, neue Charge von ^[g]; [j] scale up **23** (ca. 2 mmol); [k] nach Säulenchromatographie mit akt. SiO₂; [l] 20 % Edukt **23** reisoliert; [m] *ee* nicht bestimmt; [n] **143**, neue Charge von ^[g]; [o] eintretende Zersetzung von **120** auf deakt. SiO₂.

Die eingesetzte Katalysatormenge (20 Mol-%) war im Vergleich zu den von Corey *et al.*^[143] genutzten 5 Mol-% sehr hoch. Nicolaou *et al.* verwendeten in ihrer Synthese von Colombiasin A dagegen 30 Mol-% des Mikami-Katalysators.^[145f] Sie zeigten außerdem, dass in ihrem Fall eine Verringerung der eingesetzten Katalysatormenge zwar die Entstehung des Regioisomers reduzierte (15 % → 0 %), jedoch auch den *ee* drastisch senkte [94 % *ee* bei 30 Mol-%; 15 % *ee* bei 5 Mol-%]. Eine Variation der Katalysatormenge könnte somit noch getestet werden.

Des Weiteren sollte auch der Einsatz von Additiven bedacht werden. Beispielsweise konnten Ward *et al.* die Ausbeute und die Enantioselektivität ihrer DAR in Gegenwart des Mikami-Katalysators (**142**)TiCl₂ durch Zusatz von Mg und SiO₂ als Stabilisatoren für das Dien deutlich steigern (Ausbeute 25 % → 93 %, *ee* 67 % → 90 %).^[145g]

Die schwachen Enantioselektivitäten (s. Tabelle 16) könnten sich auch durch die Symmetrie des Chinonmonoketals **23** in einem Diels-Alder-Übergangszustand, sofern eine DAR-Retro-Aldol-Sequenz abläuft, erklären lassen (Schema 46). Im TS1 liegt der Cyclohexadienonrest von **23** aufgrund von π - π -Wechselwirkungen parallel zum chiralen Liganden BINOL (**142**) des Katalysators (**142**)TiCl₂, wodurch der Chloridligand (rot) am Titan den Angriff auf die vordere Doppelbindung blockiert. Es reagiert die hintere Doppelbindung wodurch vor allem das *endo*-Produkt (*endo*-Regel, s. Lit.^[142,151a,151b,217]) entsteht, aus dem nach Retro-Aldol-Reaktion *anti*-**206** hervorgeht. Im Gegensatz zu den Arbeiten von Corey *et al.*^[143] an simplen Chinonmonoketalen ist jedoch der Naphthylrest von **23** sterisch sehr anspruchsvoll und könnte dadurch, wie in TS2 skizziert, den BINOL-Rest (**142**) verdrängen, wodurch nun die vordere Doppelbindung freier zugänglich wäre (rechts, vgl. Modell von Ward *et al.*^[145g] zur Entstehung des Regioisomers). Dies könnte die parallele Entstehung von *ent-anti*-**206** und somit den schlechten *ee* der hier durchgeführten Reaktionen erklären.



Schema 46. Im TS1 schirmt der BINOL-Rest von (**142**)TiCl₂ die Unterseite des Chinonmonoketals **23** ab, sodass sich das Dien **24** bevorzugt von oben in *endo*-Position an die sterisch weniger gehinderte, hintere Doppelbindung annähert. Allerdings könnte auch der große sterische Anspruch des Naphtholrests von **23** eventuell dazu führen, dass, wie in TS2 skizziert, der Mikami-Katalysator (**142**)TiCl₂ „verschoben“ wird und somit beide Doppelbindungen angreifbar werden, was die schlechten Enantioselektivitäten erklären würde. (Aus Gründen der Übersichtlichkeit wurden weitere Liganden des Titans nicht eingezeichnet.)

Die genaue relative Stereokonfiguration im Produkt **206**, nämlich *anti*, wurde durch dessen Umwandlung in die leicht erreichbaren Anteaglonialide E und F (**29** bzw. **30**) nachgewiesen (s. Kapitel 6.2.3).

Ausschlaggebend für den Abbruch der Optimierungsversuche mit dem Mikami-Katalysator waren die schwachen Enantioselektivitäten ($\leq 35\%$ *ee*) und dass in Parallelversuchen bereits bessere Ergebnisse mit dem CBS-Katalysator **163** erzielt werden konnten (s. Kap. 6.2.2.2).

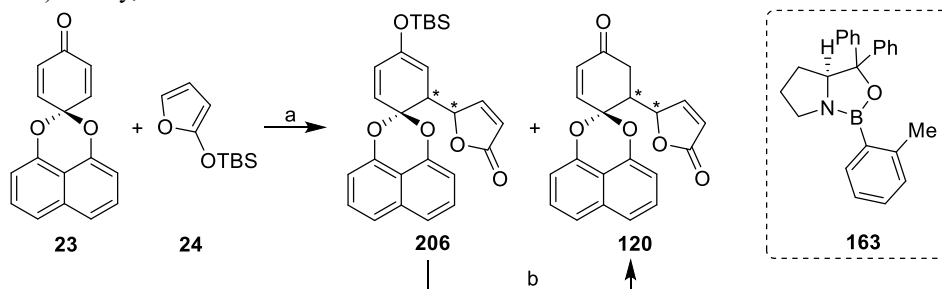
6.2.2.2 In Gegenwart des CBS-Katalysators

Ein vielfach sowohl in Diels-Alder- als auch in Mukaiyama-Michael-Reaktionen eingesetzter Katalysator ist der CBS-Katalysator.^[179] Für die Umsetzung des Michael-Akzeptors **23** mit dem Siloxyfuran **24** wurde das Oxazaborolidin **163** gewählt, da Boeckman *et al.*^[166] in den Mukaiyama-Aldol-Reaktion mit einem Siloxyfuran die besten Diastereomerenverhältnisse erzielten, wenn das endocyclische Boratom keine Methylgruppe hat (wie im Standardkatalysator für enantioselektive Reduktionen),^[179] sondern einen sterisch aufwändigeren *ortho*-Tolylrest trägt. Zur Aktivierung/Protonierung des Katalysators wurde die starke Säure TfOH (s. u. a. Corey^[146d,150]) verwendet (max. 0.20 M in CH₂Cl₂ wie in Lit.^[146d,150,166], da sonst Löslichkeitsprobleme auftraten).

Mit dem CBS-Katalysator wurden Mischungen der Produkte **206** (Silylenolether) und **120** (desilyliertes Keton) in unterschiedlichen Verhältnissen erhalten, welche zur besseren Vergleichbarkeit mit HF•Py versetzt wurden, woraus einheitliches Produkt **120** hervorging (Tabelle 17, ausgenommen Pos. 2–7; zur Entschützung s. Kap. 6.2.3). Im ersten Versuch wurde ein für MMR guter *dr* von 91:9 erreicht (Pos. 1). Die schlechte Ausbeute an 54 % von Produkt **120**, welche in weiteren Versuchen gesteigert werden konnte, erklärt sich daraus, dass in diesem Fall der entstandene Silylenolether **206** nicht als Produkt erkannt und daher auch nicht gesammelt wurde. Während eines ersten Temperatur-Screenings (Pos. 2–7) wurde überraschenderweise nur mittlere Diastereoselektivitäten von ca. 65:35 erhalten. Folgeversuche bewiesen, dass diese Abweichung auf handwerkliche Fehler während der Synthese zurückzuführen war. Die Qualität (Alter) der TfOH-Stammlösung als Ursache konnte ausgeschlossen werden, da auch mit frisch präparierter TfOH-Stammlösung (Pos. 3 und 4) diese schwachen *dr*-Werte erhalten wurden, während Ansätze mit derselben, aber gealterten TfOH-Stammlösung (eingesetzt in den Pos. 2 und 5–10) bei den Einträgen 8–10 einen sehr guten *dr* ($> 98:2$) bei allerdings schlechterem *ee* aufwiesen. Interessant ist, dass bei höheren Temperaturen (–10 °C und RT, Pos. 2–7) die besten Enantioselektivitäten erzielt wurden.

Im Set 11–13 sollte untersucht werden, welche Störfaktoren zu dem schlechten *dr* von 65:35 geführt haben konnten (Pos. 11 als Standard-Reaktion, 81 % Ausbeute, *ee* = 77 %, *dr* = 95:5). Ein Überschuss an TfOH (Pos. 12, 0.40 Äquiv Überschuss im Vergleich zum CBS-Katalysator **163**) führte zur Zersetzung der Edukte bzw. Produkte, während ein leichter H₂O-Anteil (Pos. 13, Umgebungsfeuchtigkeit, Gefäß nicht getrocknet) keinen negativen Einfluss zu haben schien (100 %, *ee* = 79 %, *dr* = 96:4).

Tabelle 17. Mit dem CBS-Katalysator wurden gute > 90:10 *dr*, aber maximal ein *ee* von 80 % erzielt. *Reagenzien und Bedingungen*: a) **163** (0.25 Äquiv.), TfOH (0.20 Äquiv.), CH₂Cl₂, -78 °C; **23**; **24**; b) HF•Py, THF.



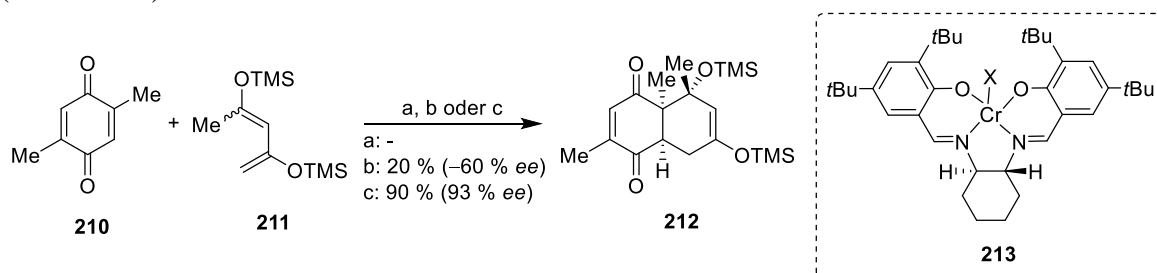
Pos.	Temperatur [°C]	Bedingungen	Ausbeute 120 [%]	<i>ee</i> ^[a] <i>anti-120</i> [%]	<i>dr</i> ^[b] 120
1	-10	TfOH ^[c] , NEt ₃ ^[d]	54	-	91:9
2	-78	TfOH ^[c] , NEt ₃ ^[d]	32 (206), 59 (120) ^[e]	43	68:32
3	-30	TfOH ^[f]	54	51	63:37
4	-20	TfOH ^[f]	55	59	64:36
5	-10	TfOH ^[c] , NEt ₃ ^[d]	19 (206), 80 (120) ^[e]	79	65:35
6	RT	TfOH ^[c] , NEt ₃ ^[d]	17 (206), 68 (120) ^[e]	76	65:35
7	-78 → RT	TfOH ^[c] , NEt ₃ ^[d]	16 (206), 82 (120) ^[e]	66	65:35
8	RT	TfOH ^[c] , NEt ₃ ^[d]	10 ^[g, h]	58	99:1
9	RT	TfOH ^[c]	80 ^[g]	61	98:2
10	RT	TfOH ^[c]	75	33 ^[i]	98:2
11	RT	TfOH ^[f]	81	77	95:5
12	RT	TfOH ^[f, j]	- ^[k]	-	-
13	RT	TfOH ^[f] , H ₂ O ^[l]	100	79	96:4
14	-78	TfOH ^[c]	85	43	81:19
15	-78	TfOH ^[f]	92	46	97:3
16	-78	TfOH ^[f]	78	80	97:3
17	-10	TfOH ^[c]	62	78	97:3
18	-10	TfOH ^[f]	61	81	99:1
19	0	TfOH ^[f]	72	62	94:6
20	10	TfOH ^[f]	86	47	95:5
21	RT	TfOH ^[f]	87	78	94:6
22	-78 → RT	TfOH ^[c]	23 ^[h]	66	99:1
23	-78	TfOH ^[f] , Toluol ^[m]	72	69	98:2
24	-10	TfOH ^[f] , Toluol ^[m]	39	21	98:2
25	RT	TfOH ^[f] , kein Toluol ^[n]	95	69	93:7
26	RT	TfOH ^[o]	(22) ^[p]	-	-
27	RT	TfOH ^[o] , THF ^[q]	(26) ^[p]	-	-
28	RT	TfOH ^[o] , MeCN ^[q]	(22) ^[p]	-	-
29	-78	TfOH ^[f] , DIPP ^[r]	84	53	99:1

[a] Bestimmt via HPLC an chiraler Phase; [b] bestimmt mittels ¹H-NMR anhand von 8-H, *anti/syn*-Zuordnung nach Strukturaufklärung (s. Kap. 6.2.3); [c] Stammlösung (0.2 M, abs. CH₂Cl₂, 0.20 Äquiv.; gelagert unter Argon, -18 °C); [d] Reaktionsabbruch mit NEt₃ (0.30 Äquiv.); [e] Trennung von **206** und **120**; [f] frisch präparierte Stammlösung (0.2 M in abs. CH₂Cl₂, 0.20 Äquiv.); [g] Reaktion wurde halbiert, Aufarbeitung auf zwei unterschiedliche Arten; [h] Ausbeuteverlust; [i] Reaktionsdauer deutlich länger als bei Vergleichsreaktion (Pos. 8 und 9); [j] TfOH-Überschuss (0.40 Äquiv.); [k] Zersetzung; [l] Reaktionsgefäß nicht getrocknet; [m] Toluol (500 µL) als Additiv; [n] Toluol aus CBS-Stammlösung vor der Reaktion im Vakuum entfernt; [o] Stammlösung (1.14 M in MeCN, 0.20 Äquiv.); [p] Umsatz zu **120** aus dem ¹H-NMR berechnet, da Reaktion eingeschlafen; [q] THF / MeCN als Lösungsmittel; [r] DIPP (2,6 Diisopropylphenol, 1.00 Äquiv.).

Ein weiteres Temperatur-Screening mit sowohl gelagerter (Pos. 14, 17 und 22) als auch frisch präparierter TfOH-Stammlösung (Pos. 15, 16, 18–21) zeigte, dass die Temperatur keinen signifikanten Einfluss auf den *ee* hatte [vgl. der Pos. 16 (–78 °C, 80 % *ee*), 18 (–10 °C, 81 % *ee*) und 21 (RT, 78 % *ee*); Widerspruch zu Pos. 2–7].

Wurde in der MMR hingegen MeCN als Lösungsmittel verwendet (Pos. 26–28), stagnierte die Reaktion nach kurzer Zeit und der Umsatz ging nicht über 22–26 % hinaus. Als letzter Optimierungsversuch analog Arbeiten von Corey^[218] bzw. Harada *et al.*^[219] wurde die Addition von DIPP (2,6-Diisopropylphenol) als Additiv getestet. Es wurde eine solide Ausbeute von 84 % und ein gesteigerter *dr* von 99:1 erreicht, jedoch fiel der *ee* auf 53 % ab. Dieser Versuch sowie der Einsatz von PPh₃ als TMS-Falle^[153,218] könnten weiter untersucht werden.

Teilweise musste während der Reaktion nochmals Siloxyfuran **24** nachgegeben werden, obwohl bereits mit 2.0 Äquiv. ein Überschuss vorlag. Daraus wurde geschlossen, dass das Dien **24** unter diesen Bedingungen nicht uneingeschränkt stabil ist. Dafür sprechen auch die Ergebnisse von Ward *et al.*^[145g], deren Silylenolether **211** unter den Bedingungen von Corey und Ryu^[151a] (**163** und HNTf₂) bzw. Rawal *et al.*^[220] (Cr^{III}-Salen-Katalysator **213**) nicht stabil war (Schema 47).



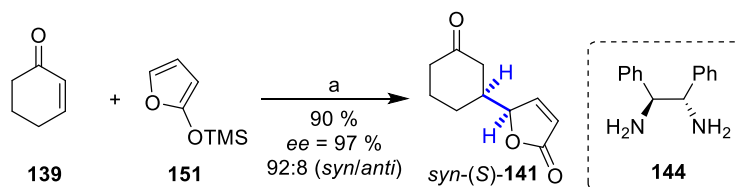
Schema 47. Ward *et al.*^[145g] zeigte, dass das Dien **211** unter den Bedingungen a^[151a] und b^[221] nicht stabil war. Reagenzien und Bedingungen: a) **163**, HNTf₂, CH₂Cl₂; b) **213** (X = SbF₆, CH₂Cl₂, 4 Å MS; c) (R)-**(142)**TiCl₂, CH₂Cl₂, 4 Å MS.

In weiteren Optimierungsversuchen dieser MMR könnten der Einsatz von Tf₂NH^[151a] oder AlBr₃^[154] anstelle von TfOH bzw. eine Variation des CBS-Katalysators (s. Lit. ^[155,166]) getestet werden.

Die besten Ergebnisse wurden im Eintrag 18 (–10 °C: 61 % Ausbeute, 81 % *ee*, 99:1 *anti:syn*) mit frisch präparierter TfOH-Stammlösung erhalten. Es sollte somit in weiteren Versuchen bei –10 °C getestet werden, ob sich die Ausbeute noch steigern lässt, da hier die besten *ee*- und *dr*-Werte erhalten wurden.

6.2.2.3 Organokatalyse

Neben dem Mikami- und dem CBS-Katalysator wurde im Katalysatorscreening der MMR von Chinonmonoketal **23** mit dem Siloxyfuran **24** auch der Diamin-Katalysator **144** getestet. Dieser Organokatalysator war auf den ersten Blick vielversprechend, da Singh *et al.* an ähnlichen Substraten (**139** mit **151**) vorrangig das in dieser Arbeit gewünschte *syn*-Diastereomer *syn*-(*S*)-**141** erhielten (Schema 48).^[162]

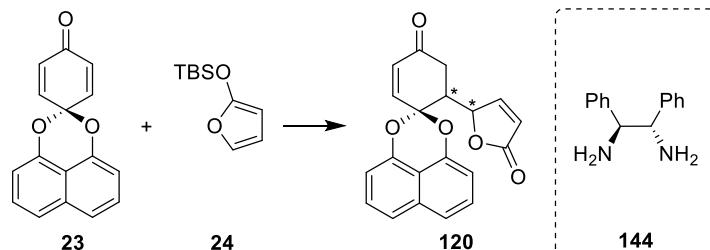


Schema 48. In der vinylogen MMR von Singh *et al.* wurde mit dem chiralen Diamin-Katalysator **144** das *syn*-Produkt *syn*-(*S*)-**141** erhalten.^[166c]

Reagenzien und Bedingungen: a) **144** (20 Mol-%), Trichloressigsäure, CH₂Cl₂.

Das in dieser Arbeit bei der MMR der Substrate **23** und **24** erhaltene Diastereomerenverhältnis von **120** war mit *anti*/*syn* 92:8 (s. Tabelle 18, Pos. 1) bzw. 86:14 (Pos. 2) überraschend, da wieder vor allem das „falsche“ *anti*-Diastereomer gebildet wurde (zur Untersuchung der Stereochemie s. Kapitel 6.2.3). Auch wurden unter den Bedingungen von Singh *et al.*^[162] nur unzureichende Umsätze von 27–41 % erreicht.

Tabelle 18. Ausbeuten der Diamin-katalysierten Mukaiyama-Michael-Reaktionen analog Singh *et al.*^[162]
Reagenzien und Bedingungen: **144**, Trichloressigsäure, CH₂Cl₂; **23**; **24**.



Pos.	23 [mg]/[μmol]	144 [Äquiv.]	Lösungsmittel	reisol. 23 [%]	Ausbeute 120 [%]	<i>ee</i> ^[a] [%]	<i>dr</i> ^[b]
1	30.0/120	0.20	CH ₂ Cl ₂	49	27	-	92:8
2	30.0/120	0.25	CH ₂ Cl ₂	55	41	-	86:14

[a] *ee* wurde aufgrund des geringen Umsatzes nicht analysiert; [b] bestimmt mittels ¹H-NMR anhand von 8-H, *anti*/*syn* – Zuordnung nach Strukturaufklärung (s. Kap. 6.2.3).

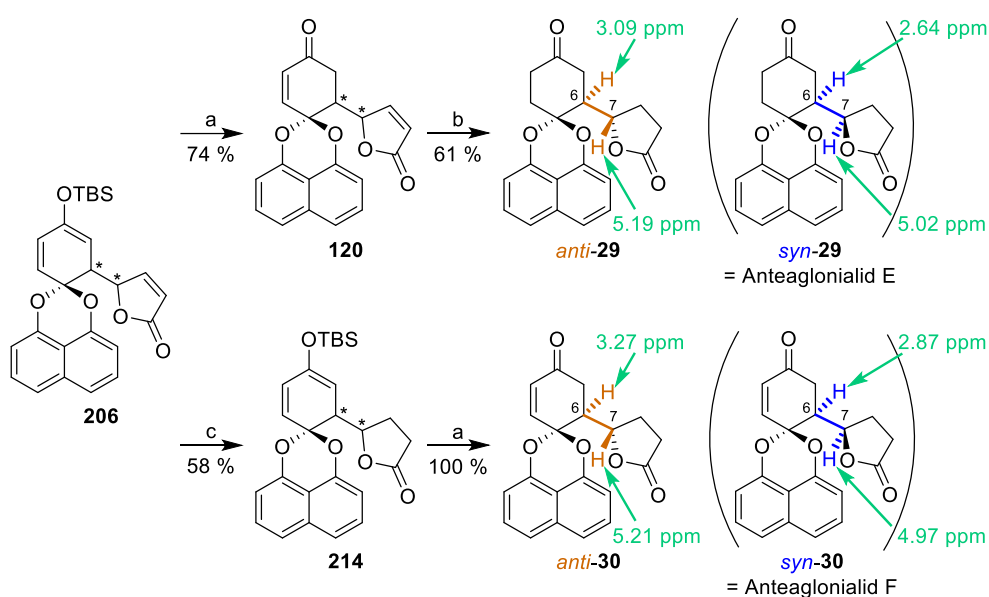
Ein NMR-Versuch in CDCl₃ zeigte, dass während der Reaktion vor allem das Siloxyfuran **24** zum 2-Furanon (nicht abgebildet) entschützt wurde, was die schlechten Ausbeuten erklärte. Da unter den sauren Bedingungen (Trichloressigsäure), die für die Reaktion benötigt werden, auch immer eine Entschützung des Silylenolethers eintreten wird und auch das gewünschte *syn*-Isomer nur ein Minderprodukt war, wurde die Reaktion nicht mehr weiter optimiert.

6.2.3 Aufklärung der relativen Konfiguration durch Vergleich mit den Anteagonaliden E und F (**29** und **30**)

Das während der MMR erhaltene, geschützte Diastereomer **206** bzw. dessen entschütztes Derivat **120** sollte anschließend in die Anteagonalide E und F (**29** und **30**, Schema 49) überführt werden, um durch den Vergleich der NMR-Spektren mit der Literatur^[3] festzustellen, ob das *syn*- bzw. das *anti*-Derivat erhalten wurde. Da es sich hierbei nur um eine Strukturaufklärung handelte, wurde die einzelnen Reaktionen nicht optimiert.

Zur Entschützung des Silylenolethers **206** wurden die gängigen Fluorid-basierten Reagenzien (TBAF, KF und HF•Py) erprobt. Während mit den Salzen TBAF und KF kein Umsatz erzielt wurde, lieferte HF•Py das Keton **120** in guten 74 % Ausbeute. Die säulenchromatographische Aufreinigung zeigte, dass das Keton **120** auf deaktivierten SiO₂ (aq. NH₃) nicht stabil ist. Die Hydrierung der beiden α,β -ungesättigten Carbonylsysteme des Enons **120** im Lösungsmittel EtOAc gelang mit 61 % Ausbeute und lieferte das Anteaglonialid-Derivat **29**. Eine Hydrierung in EtOH war nicht möglich, da es hierbei zur Bildung ungewünschter Nebenprodukte wie z. B. einer Ketalbildung an der Ketogruppe kam.^[215b]

Die selektive Reduktion der Enon-Doppelbindung in Derivat **206** mit Hilfe des Stryker-Reagenzes lieferte das Lacton **214** mit 58 % Ausbeute. Unter den zuvor optimierten Bedingungen führte die Entschützung des Silylenolethers **214** quantitativ zu dem Anteaglonialid-Derivat **30**.



Schema 49. Aufklärung der relativen Konfiguration in **C**: Die Derivatisierung durch sequenzielle Entschützung und Reduktion (\rightarrow **120** \rightarrow **anti-29**) bzw. Reduktion und Entschützung (\rightarrow **214** \rightarrow **anti-30**) führte nicht zu den Anteaglonialiden E (**syn-29**) und F (**syn-30**).^[23] Relevante chemische ¹H-NMR-Verschiebungen zur Unterscheidung der Diastereomere sind skizziert (grün).

Reagenzien und Bedingungen: a) HF•Py, THF; b) H₂, Pd/C, EtOAc; c) Cu(OAc)₂, PPh₃, PhSiH₃, Toluol.

Der Vergleich der Verschiebungen im NMR zwischen den von Gunatilaka *et al.*^[3] isolierten Naturstoffen Anteaglonialid E (**syn-29**) bzw. F (**syn-30**) und den erhaltenen Diastereomeren **29** respektive **30** zeigt eindeutige Unterschiede, z. B. weichen im synthetisierten **29** die gemessenen Verschiebungen der entscheidenden, an den Stereozentren befindlichen Protonen 6-H und 7-H mit 3.09 ppm bzw. 5.19 ppm von den Literaturwerten (2.64 ppm / 5.02 ppm) um 0.4 bzw. 0.17 ppm ab. Ähnliches gilt für die Werte in **30** für 6-H (3.27 ppm vs. 2.87 ppm, $\Delta = 0.4$ ppm) und 7-H (5.21 ppm vs. 4.97 ppm, $\Delta = 0.24$ ppm). Daraus muss geschlossen werden, dass es sich bei den in dieser Arbeit dargestellten Anteaglonialiden nicht um die *syn*-, sondern die *anti*-Diastereomere handelt.

Unterstützt wird diese Schlussfolgerung durch die chemischen Verschiebungen der in **29** und **30** enthaltenen Minderdiastereomere, die bei der MMR (**23** + **24** → **120**, s. Tabelle 17) entstanden waren [*dr*: 90:10 für **29**, 91:9 für **30**], jedoch nicht abgetrennt werden konnten: Hier stimmen alle ¹H-NMR-Werte, die separiert und nicht vom Hauptdiastereomer überlagert sind, sehr gut mit den Literaturdaten der *syn*-konfigurierten Naturstoffe **29** und **30** überein.

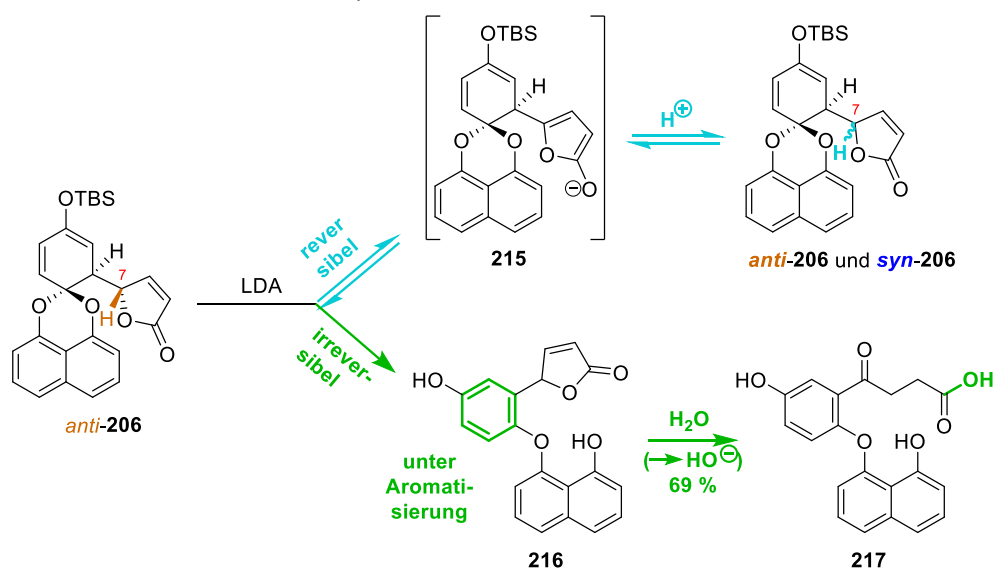
Aus der *anti*-Konfiguration in synthetischen **29** und **30** folgen natürlich auch *anti*-Anordnungen in den Vorstufen **206**, **120** und **214**.

Alle drei im Rahmen dieser Arbeit verwendeten Katalysatoren (Mikami, CBS und Diamin-Organokatalyse) begünstigen stark die Bildung des ungewünschten *anti*-Diastereomers (ca. 90:10–95:5). Zwar hätten weitere chirale Katalysatoren wie z. B. der MacMillan-Katalysator,^[158,163] der CAB-Katalysator^[159b,221] oder chirale Phosphorsäuren^[222] getestet werden können, allerdings gab es auch hier keine Hinweise darauf, dass das *syn*-Isomer präferenziert werden könnte, weshalb auf solche Untersuchungen verzichtet wurde. Im Weiteren wurde stattdessen versucht, eines der beiden Stereozentren im Nachhinein zu invertieren und so das erhaltene *anti*-Produkt in das *syn*-Isomer zu konvertieren.

6.2.4 Experimente zur *anti-syn*-Isomerisierung via Deprotonierung

6.2.4.1 Deprotonierung von Lacton **206**

Erste Studien zur Umkehr der Stereokonfiguration im Lacton *anti-206* sollten durch Deprotonierung von 7-H erfolgen (Schema 50). Dabei sollte mit LDA das Furanolat **215** generiert werden, welches nach Reprotonierung mit H₂O wieder zu **206**, allerdings mit einem verschobenen Diastereomerenverhältnis führen sollte. Aufgrund der freien Drehbarkeit des Furanolats **215** wurde ein Verhältnis von *anti/syn* von etwa 50:50 erwartet.



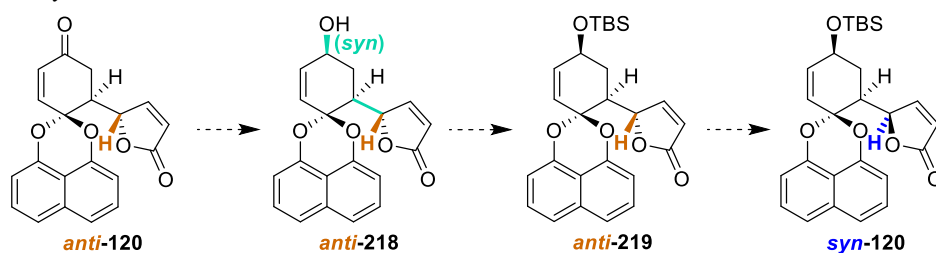
Schema 50. Die Deprotonierung von *anti-206* mit LDA und Reprotonierung mit H₂O führte nicht wie erwartet zu einer *syn/anti*-Mischung von **206**, sondern zum Hydrochinon-Derivat **217**.
Reagenzien und Bedingungen: a) LDA, THF; H₂O.

Unerwarteterweise wurde jedoch nach der Reaktion nicht eine Mischung aus *syn*- und *anti*-**206** erhalten, sondern in 69 % Ausbeute das Hydrochinon **217**. Ob es primär auch zur Bildung des Furanenolats **215** gekommen ist, lässt sich nicht sagen. Vielmehr trat als Konkurrenzreaktion eine Deprotonierung an C-6 ein, die zur Eliminierung und damit zur Spaltung des Acetals, der Bildung des Enolethers und somit zu Rearomatisierung führte. Die Aromatisierung als Triebkraft in Kombination mit Naphtholat als guter Abgangsgruppe verschob ein evtl. initial existentes Gleichgewicht mit **215** völlig auf die Seite von **216**. Die ebenfalls eingetretene Abspaltung der TBS-Gruppe sowie die Spaltung des Furanons zur Ketsäure sind höchstwahrscheinlich Folgereaktionen der wässrigen Aufarbeitung. Die entstandenen Hydroxidionen verursachten eine Wanderung der Doppelbindung, Verseifung des Lactons und Keto-Enol-Tautomerie führten zu dem finalen Produkt **217**. Letztere Sequenz ist bekannt (vgl. Schema 30) und wird durch ein Experiment mit D₂O-Quench gestützt, das an C-2 und C-3 deuteriertes Produkt ergab.

Da die wohl unvermeidbare Aromatisierung das in der MMR aufgebaute Stereozentrum an C-6 entfernt und den mühsam aufgebauten Kern irreversibel zerstört, wurden die Deprotonierungen an **206** nicht mehr weiterbearbeitet.

6.2.4.2 Synthese des Silylethers *anti*-**219**

Um die bei der vorherigen Deprotonierung auftretende Aromatisierung zum Hydrochinon **217** zu unterbinden, sollte im Folgenden eine Doppelbindung entfernt werden. Nach Entschützung des Silylenolethers (\rightarrow *anti*-**120**, s. Kapitel 6.2.3, Schema 49) sollte mit Hilfe der Luche-Reduktion chemo- und stereoselektiv das α,β -ungesättigte Keton neben dem α,β -ungesättigten Ester reduziert werden (\rightarrow *anti*-**218**, Schema 51). Nach Schützung des freien Alkohols sollte an *anti*-**219** durch De- und Reprotonierung von 7-H erneut versucht werden, den *dr* zu Gunsten des *syn*-Derivats *syn*-**219** zu verschieben



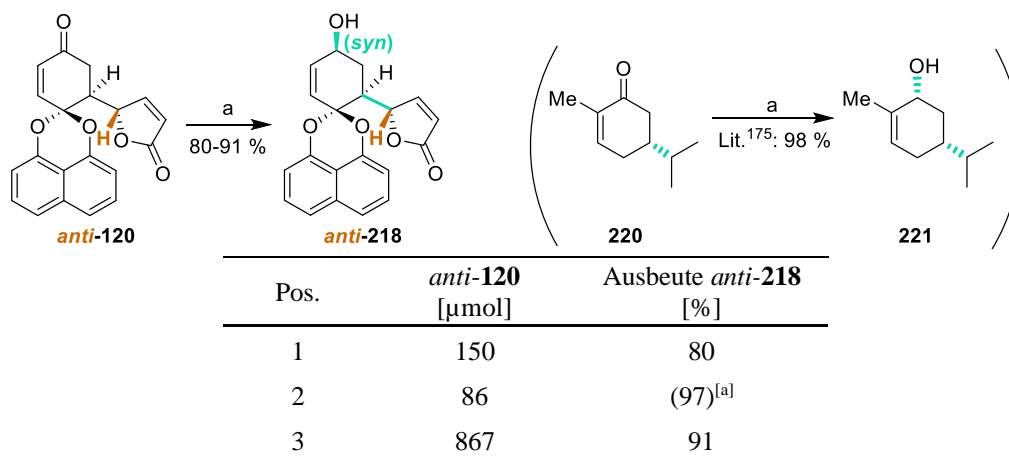
Schema 51. Durch die Reduktion von *anti*-**120** wird ein Doppelbindungsäquivalent entfernt, was die Aromatisierung während der Deprotonierung von *anti*-**219** zu *syn*-**219** unterbinden müsste.

Die Luche-Reduktion von *anti*-**120** verlief mit 80–91 % Ausbeute an Alkohol *anti*-**218** hochgradig diastereo- und chemoselektiv (Tabelle 19). Luche *et al.* zeigten bereits 1978, dass bei Verwendung stöchiometrischer Mengen an CeCl₃ und NaBH₄ selektiv das Keton unter Erhalt der Doppelbindung reduziert wird.^[175] Ist in β -Position zum Keton ein Stereozentrum vorhanden (z. B. wie bei Carvon **220**), so wird das Keton von der konvexen Seite angegriffen, wodurch eine *syn*-Konfiguration zwischen Alkohol und β -ständigem Rest auftritt (türkis). Auch im Fall von *anti*-**120** wurde ausschließlich das erwartete Diastereomer *anti*-**218** mit *syn*-Anordnung zwi-

schen OH-Gruppe und Furanoyl-Substituent gebildet, wie auf der Folgestufe (s. Tabelle 20) belegt werden konnte.

Tabelle 19. Die Reduktion von Keton *anti*-**120** – analog der Reduktion von Carvon **220** nach Luche *et al.*^[175] – verläuft *syn*-selektiv mit durchweg guten Ausbeuten zu *anti*-**218**.

Reagenzien und Bedingungen: a) CeCl₃, NaBH₄, MeOH.

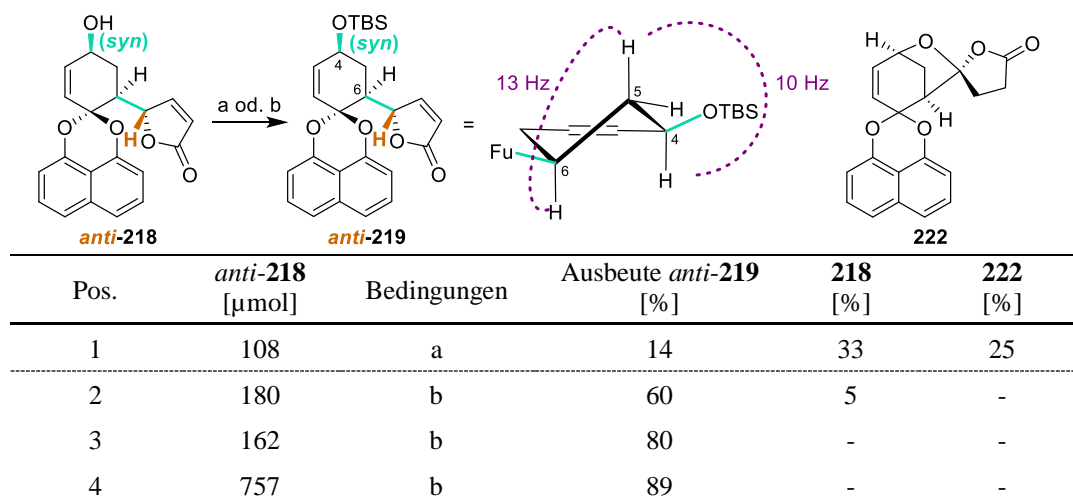


[a] Rohprodukt, keine säulenchromatographische Aufreinigung.

Im Anschluss wurde die freie Hydroxid-Funktion mit einer TBS-Gruppe geschützt (Tabelle 20). Unter den Bedingungen von Corey *et al.*^[223] (TBSOTf, NEt₃; Pos. 1) wurde jedoch trotz schlechtem Umsatz von *anti*-**218** (33 % reisoliert) nur 14 % des gewünschten Produkts *anti*-**219** sowie 25 % des unerwarteten Nebenprodukts **222** erhalten. Deutlich bessere Ergebnisse wurden mit den milden Reaktionsbedingungen von Ogasawara *et al.*^[224] erzielt (TBSCl, Imidazol; Pos. 2–4). Die anfänglich schwache Ausbeute von 60 % von *anti*-**219** konnte schließlich auf gute 89 % (Pos. 4) gesteigert werden. Im ¹H-NMR ist auf dieser Stufe deutlich die *syn*-Konfiguration der Reste an C-4 (OTBS) und C-6 (Furanon) zu erkennen. Die Kopplungskonstanten von 4-H zu 5_{ax}-H bzw. 5_{ax}-H zu 6-H mit 10 Hz respektive 13 Hz (violett) sprechen deutlich für eine axiale Stellung der jeweiligen Protonen.

Tabelle 20. TBS-Schutzung von *anti*-**218** und Aufklärung der relativen Stereochemie (*syn*-Anordnung) in der Cyclohexen-Einheit von *anti*-**219**.

Reagenzien und Bedingungen: a) TBSOTf, NEt₃, CH₂Cl₂^[223] b) TBSCl, Imidazol, DMF.^[224]



6.2.4.3 Deprotonierungsexperimente an *anti*-**219**

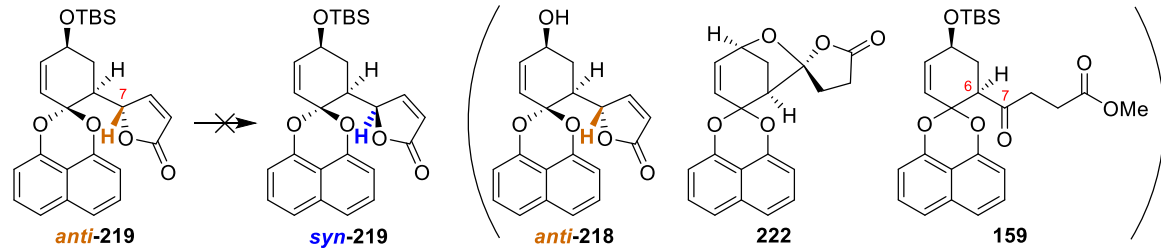
In Anlehnung an das Deprotonierungsexperiment in Kapitel 6.2.4.1 wurde zunächst die starke Base LDA (pKa der konjug. Säure: 40^[225]) in leichtem Überschuss (1.10 Äquiv.) verwendet (Tabelle 21, Pos. 1–7). Das in dieser Deprotonierung eingesetzte Lacton **219** hatte ein Diastereomerenverhältnis von 97:3 und wurde in allen Ansätzen mit nahezu unverändertem *dr* (96:4–97:3) reisoliert (72–100 %). Dabei hatte sowohl der räumliche Anspruch der Protonenquelle (HCl in Pos. 1, 2,6-Diisopropylphenol in Pos. 2) als auch der Zusatz von Lewisäuren (CeCl₃ in Pos. 3, TMSCl in Pos. 4) keinen Einfluss auf das Ergebnis. Durch Deuterierung bzw. Methylierung sollte getestet werden, ob die vorangegangene Deprotonierung erfolgreich war (Pos. 5 und 6). Da jedoch nur das Edukt **219** reisoliert werden konnte, wurde davon ausgegangen, dass die eingesetzten Äquivalente an Base (1.10 Äquiv.) ungenügend waren. Aber auch bei Verwendung von 2.00 Äquiv. LDA (Pos. 7) wurde das Edukt **219** nicht umgesetzt. Da die verwendete LDA-Stammlösung (2.0 M, Merck) zuvor unter den gleichen Bedingungen erfolgreich an der α -Methylierung von Hydrozimsäureethylester als Kontrollreaktion getestet wurde, muss davon ausgegangen werden, dass die Ergebnisse von Pos. 1–7 valide sind und mit LDA einfach keine Deprotonierung von 7-H eintritt.

Als nächstes wurden Deprotonierungen im Gleichgewicht mit der Base NEt₃ (pKa der konjug. Säure: 10.7^[225]) getestet (Pos. 8–12). Ohne den Zusatz von Lewisäuren (Pos. 8 und 9) wurde wieder nur das Lacton **219** bei gleichbleibendem *dr* reisoliert. Im Anschluss wurde anstelle von THF das Lösungsmittel CH₂Cl₂ verwendet. In Gegenwart von CeCl₃ oder TMSCl wurde das Edukt **219** erneut nicht umgesetzt (Pos. 11 und 12), jedoch entstand mit dem aggressiveren Reagenz TMSOTf (Pos. 10) der entschützte Alkohol *anti*-**218** und das Nebenprodukt **222** (s. a. Tabelle 20, Bedingung a: TBSOTf, NEt₃).

Wurde MeOH anstelle von THF oder CH₂Cl₂ als Lösungsmittel benutzt, konnte eine Lactonöffnungs-KET-Sequenz (vgl. **217**, s. Kapitel 6.2.4.1, ohne Aromatisierung bzw. Schema 30) zu dem Keton **159** beobachtet werden (Pos. 13–16). Die Ausbeuten lagen mit 81–99 % in einem sehr guten Bereich. Zwar sind die *R*_F-Werte von **219** und **159** identisch, jedoch unterscheiden sich beide Verbindungen im Anfärbeverhalten mit Vanillin (**219** türkis vs. **159** violett). Anzumerken ist außerdem, dass bei Verwendung der mittelstarken Base NaOMe (pKa von MeOH: 15–16^[225]) in MeOH anstelle von NEt₃ eine Deprotonierung an C-6 eintritt, woraus ein Diastereomerenmisch **159**/(4*S*/6*R*)-**159** von 62:38 resultiert.

Als letztes wurden noch die starken Basen NaH und *s*BuLi in THF erprobt (Pos. 17 und 18), doch auch hier konnte keine Methylierung (als Beweis für eine Deprotonierung zuvor) beobachtet werden. In beiden Fällen wurde das Edukt **219** reisoliert.

Tabelle 21. Die Deprotonierungen von Lacton **219** zeigten keine Anreicherung des *syn*-Produkts *syn*-**219**.
 Reagenzien und Bedingungen: Base, Lösungsmittel, Additive.



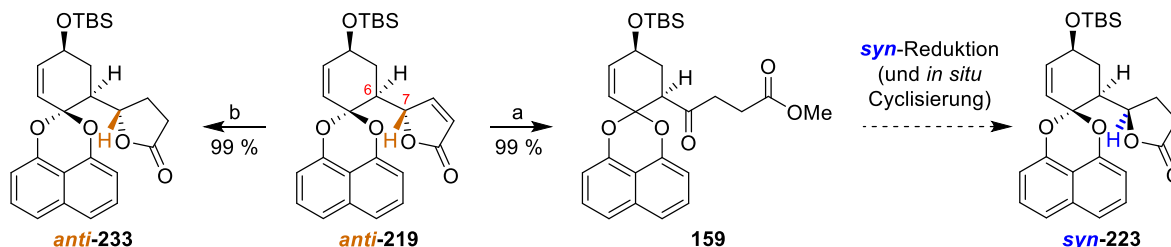
Pos	219 [a]	Base	Lösungsmittel	Additive	Ausbeute	<i>dr</i> [b]
	[μmol]	[Äquiv.]		[Äquiv.]	[%]	
1	22.2	LDA (1.10)	THF [c]	HCl (1.10)	219 (100) [d]	96:4
2	7.77	LDA (1.10)	THF [c]	DIPP (10.4)	219 (100) [d]	97:3
3	15.5	LDA (1.10) [e]	THF [f]	CeCl ₃ (1.00), HCl (1.30)	219 (73) [d, g]	97:3
4	15.5	LDA (1.10) [e]	THF [f]	TMSCl (1.00), HCl (1.30)	219 (72) [d, h]	97:3
5	7.77	LDA (1.10)	THF [c]	DCI (3.80)	219 (100) [d]	97:3
6	15.5	LDA (1.10) [e]	THF [f]	MeI (1.10)	219 (100) [d]	97:3
7	15.5	LDA (2.00) [e]	THF [f]	MeI (1.10)	219 (100) [d]	97:3
8	22.2	NEt ₃ (1.10)	THF [c]	HCl/Et ₂ O (1.10)	219 (100) [d]	96:4
9	22.2	NEt ₃ (1.10)	THF [c]	DIPP (1.10)	219 (100) [d]	97:3
10	22.2	NEt ₃ (1.10)	CH ₂ Cl ₂ [f]	TMSOTf (1.55) [i]	222 (29), 218 (48)	-
11	22.2	NEt ₃ (1.10)	CH ₂ Cl ₂ [c]	CeCl ₃ (1.05)	219 (98) [d]	97:3
12	22.2	NEt ₃ (1.10)	CH ₂ Cl ₂ [c]	TMSCl (1.05)	219 (100) [d]	96:4
13	15.1	NEt ₃ (1.00) [j]	MeOD	-	159 - [k]	- [l]
14	11.1	NEt ₃ (1.00)	MeOH	-	159 (99)	- [l]
15	44.4	NEt ₃ (3.00)	MeOH	-	159 (84) [m]	- [l]
16	44.4	NEt ₃ (1.00)	MeOH	-	159 (81)	- [l]
17	22.2	NaH (1.10)	THF [f]	MeI (1.10)	219 (96) [d]	96:4
18	22.2	<i>s</i> BuLi (1.10)	THF [f]	MeI (1.10)	219 (76) [d]	96:4

[a] Edukt *anti*-**219** (*dr* = 97:3) [b]; [b] bestimmt mittels ¹H-NMR anhand von 8-H, *anti/syn*-Zuordnung nach Strukturaufklärung (s. Kap. 6.2.3); [c] Aufarbeitung mit Puffer-Lsg. (pH = 7), [d] Rohausbeute; [e] Stammlösung (2.0 M); [f] Aufarbeitung mit NH₄Cl; [g] zusätzlich 6 % Alkohol **218**; [h] zusätzlich 7 % Alkohol **218**; [i] 1.05 Äquiv. zu Beginn, nach 21 h weitere 0.50 Äquiv.; [j] nach 23 h wurde weiteres NEt₃ (1.0 μL , 0.73 mg, 7.21 μmol , 0.48 Äquiv.) zugegeben; [k] NMR-Reaktion, Ausbeute nicht bestimmt; [l] **159** hat kein Stereozentrum an C-7; [m] Mischung aus Produkt **159** und Edukt **219** (**159/219** 93:7; **219** 7 % reisoliert).

6.2.5 Reduktion des Ketons **159**

Die Mukaiyama-Michael-Reaktion lieferte das Produkt **120** selektiv mit *anti*-Anordnung zwischen 6-H und 7-H (6*S*,7*S*; s. Kapitel 6.2.3), während für die Anteaglonialid Naturstoffe (**25–30**) die *syn*-Konfiguration (6*S*,7*R*) benötigt wird. Durch Deprotonierung von 7-H konnte das Diastereomerenverhältnis nicht zu den *syn*-Derivaten verschoben werden (s. Kapitel 6.2.4). Jedoch wurde unter basischen Bedingungen in MeOH das Keton **159** erhalten (s. Tabelle 21, Pos. 14), welches, sollte eine *Si*-selektive Reduktion der Ketofunktion in **159** gelingen, *in situ*

zum gesuchten, *syn*-konfigurierten Lacton *syn*-**223** cyclisieren müsste (Schema 52). Zum Nachweis der erfolgreichen Umkehr des Stereozentrums an 7-H und damit der Bildung von *syn*-**223** wurde zunächst als Vergleichsmaterial für das falsche *anti*-Diastereomer das Lacton *anti*-**223** durch Stryker-Reduktion (vgl. Schema 49, **206** → **214**) aus dem Furanon *anti*-**219** zu 99 % Ausbeute synthetisiert.

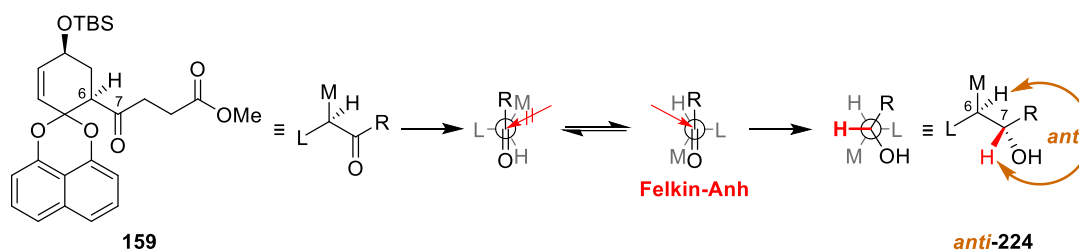


Schema 52. Durch stereoselektive Reduktion des Ketons **159** könnte das Anteaglonalid-Derivat *syn*-**223** mit korrekter *syn*-Anordnung erhalten werden.

Reagenzien und Bedingungen: a) NEt_3 , MeOH (s. Tabelle 21, Pos. 14); b) $\text{Cu}(\text{OAc})_2$, PPh_3 , PhSiH_3 , Toluol.

6.2.5.1 Borhydrid-Reduktion

Da das Keton **159** in α -Position bereits ein Stereozentrum aufweist, wurden zuerst Reduktionen unter interner Stereoinduktion des Substrats erprobt. Nach dem Felkin-Anh-Modell (Schema 53, Angriff des Hydrids in rot) entsteht bevorzugt das *anti*-Reduktionsprodukt *anti*-**224**, welches anschließend *in situ* zum Lacton *anti*-**223** cyclisieren sollte. Das Felkin-Anh-Modell gilt für Hydridquellen mit schwach (z. B. Li^+) bzw. nicht chelatisierenden Kationen (z. B. NBu_4^+). Ein Wechsel zu stark koordinierenden Kationen (wie Zn^{2+}) könnte somit die Bildung des benötigten *syn*-Isomers *syn*-**224** und somit dem Lacton *syn*-**223** ermöglichen.



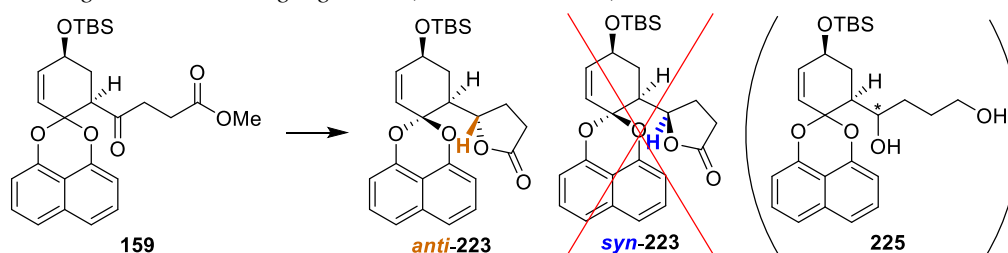
Schema 53. Das Felkin-Anh-Modell beschreibt die interne Induktion einer Reduktion, wenn in α -Position zum Keton ein Stereozentrum vorhanden ist. Wird es auf das hier zu reduzierende Keton **159** angewendet, zeigt sich eine bevorzugte Entstehung des *anti*-Reduktionsprodukts (*anti* zwischen 6-H und 7-H).

Diese These wurde in Tabelle 22 am Keton **159** mit verschiedenen Borhydriden getestet. Superhydrid LiBHET_3 (Pos. 1 und 2) lieferte vorrangig das *anti*-Derivat *anti*-**223** (32–60 %) und das Diol **225**, welches sich auf eine zusätzliche, unerwünschte Reduktion der vorhandenen Estergruppe zurückführen lässt. In Anlehnung an die Arbeiten von Nakata und Oishi^[173] wurde der γ -Ketoester **159** mit $\text{Zn}(\text{BH}_4)_2$ umgesetzt (Pos. 3 und 4). Das Reagenz wurde nach der Vorschrift von Crabbé *et al.*^[226] hergestellt und war in Ordnung, wie eine Testreduktion von Acetophenon belegte. Jedoch wurden auch bei RT mit 1.8 Äquiv. (14.4 Äquiv. Hydrid) nur 8 %

anti-**223** neben 32 % Startmaterial **159** erhalten (Pos. 4). Da sowohl Lithium als auch Zink chelatisierend sind und somit durch Vorkoordination einen siebengliedrigen Ring bilden können (sechsgliedrig bei β -Ketoestern),^[173] wurde als Nächstes das nicht chelatisierende NBu_4 -Kation gewählt (Pos. 5). Auch $\text{NBu}_4 \cdot \text{BH}_4$ lieferte erneut das *anti*-Produkt *anti*-**223**, wiederum in nur geringer Ausbeute (14 %). Auffallend bei allen Reaktionen ist die ausschließliche Entstehung des *anti*-Diastereomers *anti*-**223**, das gewünschte *syn*-Produkt *syn*-**223** wurde in keinem Versuch erhalten. Deshalb sollten im Folgenden Reduktionen mit chiralen Reduktionsmitteln getestet werden.

Tabelle 22. Die Borhydrid-Reduktion von Keton **159** lieferte das unerwünschte *anti*-konfigurierte Lacton *anti*-**223**.

Reagenzien und Bedingungen: **159**, Reduktionsmittel, THF.



Pos.	Reduktionsmittel [Äquiv.]	Temperatur [°C]	Zeit [h]	Ergebnis [%]
1	LiBHEt_3 ^[a] (1.20)	-20	3	<i>anti</i> - 223 (60), 225 (36)
2	LiBHEt_3 ^[a] (1.20)	-20	1.5	<i>anti</i> - 223 (32)
3	$\text{Zn}(\text{BH}_4)_2$ ^[b] (1.00)	-78	16	159 (81) ^[c]
4	$\text{Zn}(\text{BH}_4)_2$ ^[d] (1.00 + 0.80)	RT	21 + 4	159 / <i>anti</i> - 223 (40, 81:19) ^[e]
5	NBu_4BH_4 (1.00)	-78	16	159 / <i>anti</i> - 223 (100; 86:14) ^[e, f]

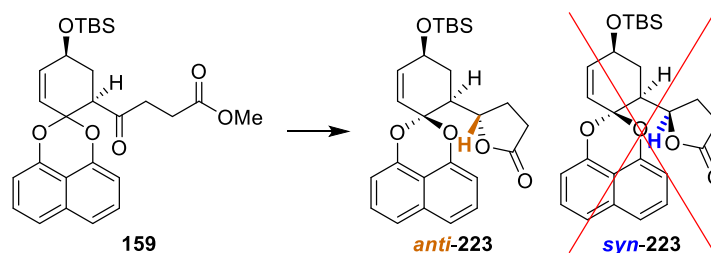
[a] 1.7 M in THF; [b] frische Stammlösung von ^[d], 41.4 mM in THF; [c] Rohausbeute, ¹H-NMR; [d] 0.5 M in abs. THF; [e] Rohausbeute, Mischung aus **159** und **223**, ¹H-NMR; [f] Rohmasse zu hoch, der Überhang an Masse ist auf Reste NBu_4X (¹H-NMR) zurückzuführen.

6.2.5.2 CBS-Reduktion

Die Oxazaborolidine von Corey *et al.* zeigen für die enantioselektive Reduktion von Ketonen große Substrattoleranzen und gute Stereoselektivitäten.^[179] Im Rahmen dieser Arbeit wurde unter den bereits 1987 optimierten Bedingungen^[178b] gearbeitet, bei denen man 10 Mol-% des CBS-Katalysators **145** und 0.60 Äquiv. des Borans $\text{BH}_3 \cdot \text{SMe}_2$ nimmt (s. Tabelle 23, Pos. 1 und 2). Corey *et al.* beschrieben dabei, dass ihre Substrate bereits nach 2 min vollständig umgesetzt wurden. Im Fall von **159** konnte jedoch sowohl mit (*R*)-**145** als auch mit (*S*)-**145** auch nach mehreren Stunden beinahe kein Umsatz beobachtet werden (¹H-NMR der Mischung). In Spuren entstanden dabei Nebenprodukte, die sich leicht in der Verschiebung der Protonen 4-H, 6-H und 7-H unterschieden, weshalb man auf die diastereomeren Produkte *anti*-**223** und *syn*-**223** spekulieren könnte, allerdings konnten diese Spezies aufgrund der geringen Ansatzgrößen nicht isoliert und charakterisiert werden. Aufgrund des schlechten Umsatzes wurde im weiteren Verlauf die Boranmenge auf 1.0 Äquiv. erhöht (Pos. 3), aber auch hier wurde fast nur Edukt **159** reisoliert. Eine zusätzliche Erhöhung der Katalysatormenge (1.0 Äquiv.) lieferte nach Säulen-

chromatographie neben dem reisolierten Edukt **159** (23 %) auch wenig *anti*-**223** (< 5 %) und ein 3:1-Gemisch zweier unbekannter Spezies (18 %), die sowohl das Gerüst des Katalysators (*S*)-**145** als auch des reduzierten Edukts enthielten. Wurde die Katalysatormenge weiter erhöht (Pos. 5, jeweils 2.0 Äquiv. von (*S*)-**145** und $\text{BH}_3\cdot\text{SMe}_2$), so konnte zwar ein Umsatz von etwa 80 % beobachtet werden, jedoch wurden mehrere nicht identifizierte Nebenprodukte erhalten, weshalb von unkontrollierten Nebenreaktionen ausgegangen wurde.

Tabelle 23. Die CBS-Reduktionen des Ketons **159**.



Pos.	$\text{BH}_3\cdot\text{SMe}_2$ (Äquiv.)	Konfiguration 145	Ergebnis
1	0.6	<i>R</i>	159 (99 %) ^[a]
2	0.6	<i>S</i>	159 (100 %) ^[a]
3	1.0	<i>S</i>	159 (98 %) ^[a]
4	1.0	<i>S</i>	159 (23 %), <i>anti</i> - 223 (< 5 %), 2 unbek. Spezies (18 % ^[c])
5	1.0; 2.0	<i>S</i>	kein Umsatz; dann 80 % Umsatz (mehrere nicht identifizierte Nebenprodukte)

[a] Rohausbeute; es entstanden Spuren an Nebenprodukten, bei denen es sich um *anti*-**223** und *syn*-**223** gehandelt haben könnte; [c] 3:1 Gemisch zweier unbekannter Spezies, die sowohl Gerüstfragmente des chiralen Katalysators (*S*)-**145** als auch des reduzierten Edukts **159** enthält.

6.2.5.3 Hydrierungen mit dem Noyori-Katalysator

Noyori *et al.* beschrieben, dass ihr Katalysatorsystem [(BINAP)RuBr₂] (**164a**, s. Kap. 4.2.8, Abbildung 14) besonders gut für die stereoselektive Hydrierung von β -Ketoestern geeignet ist,^[227] aber auch alle Substrate, die eine Ether- oder Aminfunktion im 1–3 C Abstand zum Keton aufweisen, akzeptiert. Dementsprechend könnte sich unter Einsatz des Noyori-Katalysators der ersten Generation [z. B. ((*S*)-BINAP)RuBr₂; (*S*)-**164a**] der γ -Ketoester **159** diastereoselektiv zum Anteaglonialid *syn*-**223** hydrieren lassen (Tabelle 24).

Im Rahmen dieser Arbeit wurde der [(BINAP)RuBr₂] Katalysator (**164a**) nach Genêt *et al.* verwendet, da dieser, im Gegensatz zu den üblicherweise sehr hohen Drücken (50–100 atm H₂), bei deutlich mildereren Bedingungen (1 atm H₂) eingesetzt werden kann.^[182,183] Dabei wurde die im Handel erhältliche Ru^{II}-Vorstufe (COD)Ru(2-Methylallyl)₂ (**226**, keine Abbildung) in Aceton mit (*S*)-BINAP bzw. (*R*)-BINAP umgesetzt. Genêt *et al.* konnten mit dem so *in situ* präparierten Katalysator **164a** β -Ketoester bei 1 bar H₂ innerhalb von 3–48 h bei 20–78 °C enantioselectiv hydrieren (*ee* = 77–99 %).^[183] Unter denselben Bedingungen wurde in Gegenwart von (*S*)-**164a** (2 Mol-%) das Keton **159** jedoch auch innerhalb 68 h nicht umgesetzt (Tabelle 24, Pos. 1). Nach Erhöhung des H₂-Drucks auf 7–8 bar (Pos. 2 und 3) wurden 8 %

respektive 18 % Umsatz zum gesuchten Lacton **223** beobachtet, das allerdings unselektiv mit einem *anti/syn*-Verhältnis von 43:57 entstand. Beim Einsatz des enantiomeren Katalysators (*R*)-**164a** (Pos. 4) wurde mit 20 % Umsatz das Lacton **223**, wiederum als 50:50-Gemisch seiner Diastereomere, erhalten. Aufgrund der geringen Umsätze wurden daraufhin höhere Drücke verwendet (100 → 50 bar, Pos. 5). Unter diesen Bedingungen wurden neben dem isolierten Edukt **159** (29 %) jedoch nicht die erhofften Diastereomere von **223**, sondern das unerwartete Keton **227** (59 %) isoliert. Entgegen der für Noyori-Katalysatoren üblichen Chemoselektivität für Carbonylfunktionen wurde jetzt anteilig die Doppelbindung der Cyclohexeneinheit reduziert.

Tabelle 24. Reduktion von Keton **159** mit dem Noyori-Katalysator der ersten Generation.

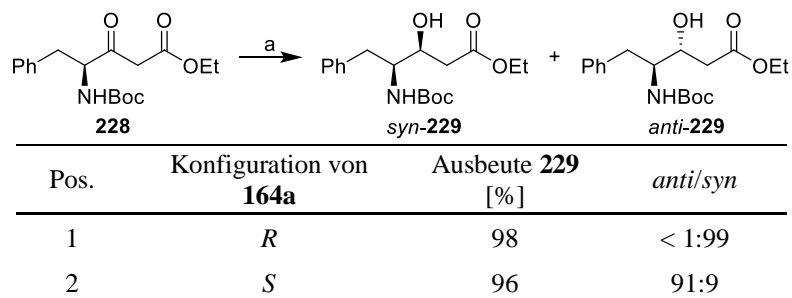
Pos.	159 [μmol]	164a ; Konfig./[Mol-%]	H ₂ -Druck [bar]	Zeit [h]	Umsatz [%] 159/anti-223/syn-223
1	15.6	<i>S</i> /2.0	1	68	0 ^[a] (100:0:0)
2	15.6	<i>S</i> /2.0	7	68	8 ^[a] (92:3.5:4.5)
3	31.1	<i>S</i> /10.0	8	65	18 ^[a, b] (82:8:10)
4	20.7	<i>R</i> /50.0	8	66	20 ^[a, c] (80:10:10)
5	20.3	<i>S</i> /20.0	100 → 50	46	67 ^[a, d] 159/227 = 33:67

[a] Rohproduktmischung, Umsatz aus ¹H-NMR bestimmt [b] Säulenchromatographie lieferte eine Mischung aus **159** (68 %), *anti*-**223** (7 %) und *syn*-**223** (9 %); [c] Säulenchromatographie lieferte eine Mischung aus **159** (46 %), *anti*-**223** (6 %) und *syn*-**223** (6 %); [d] Säulenchromatographie lieferte eine Mischung aus **159** (29 %) und **227** (59 %).

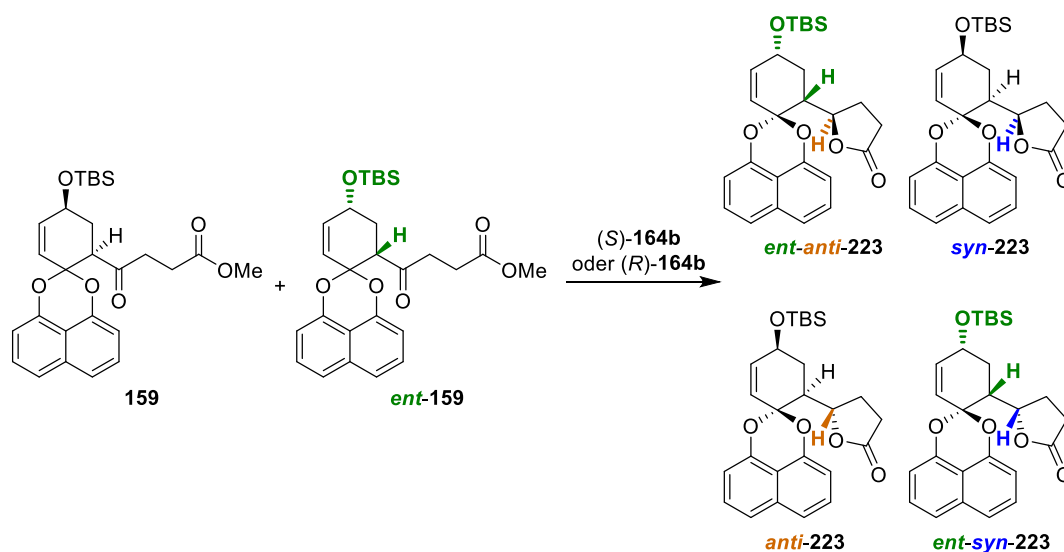
Das Auftreten keiner nennenswerten *syn/anti*-Selektivität in den Hydrierungen von **159** erscheint zunächst enttäuschend. Bedenkt man allerdings, dass die interne Stereoinduktion ausschließlich zum *anti*-Produkt führt (s. Umsetzungen mit achiralen Reduktionsmitteln, Tabelle 22), so muss der Noyori-Katalysator **164a** schon kräftig gegen die intrinsische Steuerung gearbeitet haben, auch wenn er diese nicht überkompensieren konnte. Da die Übersteuerung durch **164a** normalerweise sehr stark ist, wie u. a. Noyori *et al.* anhand der Hydrierung von **228** mit (*R*)-**164a** zeigen konnten (Tabelle 25),^[228] muss die interne *anti*-Stereoinduktion in **159** sehr ausgeprägt sein.

Tabelle 25. Noyori *et al.* bewiesen am Beispiel des β -Ketoesters **228**, dass die Kontrolle des Katalysators die Substratkontrolle überwiegt.^[228]

Reagenzien und Bedingungen: a) H₂ (100 atm), **164a**, EtOH, 145 h.



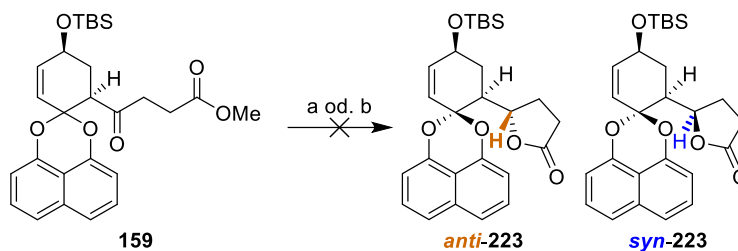
Für die Versuche in dieser Arbeit (Tabelle 24) wurde jedoch nicht enantiomerenreines Material verwendet, sondern das aus den Optimierungsreaktionen (MMR, s. Kapitel 6.2.2) erhaltene racemische Keton *rac*-**159**. Aus dem erhaltenen *syn/anti*-Verhältnis von ca. 50:50 lassen sich nun leider keine Rückschlüsse über die Diastereoselektivität des Angriff auf die Ketogruppe (*Re* vs *Si*) ziehen. Damit Aussagen über die Stereoselektivität dieser Reaktion getroffen werden können, müssten die Versuche an enantiomerenreinem Material wiederholt werden. Dann würde das *syn/anti*-Verhältnis direkt die Stereoselektivität der Reduktion widerspiegeln. Da die *syn/anti*-Diastereomere annähernd identischen *R_f*-Wert besaßen, wurde eine säulenchromatographische Trennung nicht versucht.



Schema 54. Stereoisomere von **223**, die bei der Hydrierung von **159** und *ent*-**159** entstanden sein könnten.

Die Umsätze bei milden Bedingungen mit dem Noyori-Katalysator der ersten Generation **164a** waren mit 8–20 % (s. Tabelle 24) ungenügend, weshalb die zweite Generation **164b** getestet wurde. Diese Katalysatorsysteme enthalten neben einem axialchiralen Liganden, eine weitere chirale Diamineinheit, z. B. DAIPEN (1,1-Bis-(4-methoxyphenyl)-3-methyl-1,2-butandiamin, s. Abbildung 14)^[181a,181d] Dafür wurde der käuflich erworbene RuCl₂[(*S*)-(DM-BINAP)][(*S*)-DAIPEN] (**164b**) getestet. Noyori verwendete für die Reduktion von α -Aminoketonen lediglich 1.0 bar H₂, während Chen für seine Ketone mit Aromaten und Heteroaromaten 2.8–4.1 bar H₂ nutzte.

In dieser Arbeit wurden für Reduktion 7 bar bzw. 80 → 55 bar (Ansatz in Glovebox unter N₂-Atmosphäre) Wasserstoffdruck genutzt. In beiden Fällen konnte jedoch kein Umsatz des Ketons **159** beobachtet werden und das Edukt **159** reisoliert werden (100 % bzw. 95 %).



Schema 55. Mit dem Noyori-Katalysator der zweiten Generation **164b** konnte kein Umsatz beobachtet werden. *Reagenzien und Bedingungen:* a) **159** (*S/R* = 62:38), **164b** (10 Mol-%), *i*PrOH, H₂ (7 bar), 21 h; b) **159** (*S/R* = 62:38), **164b** (10 Mol-%), NEt₃ (1.10 Äquiv.), *i*PrOH, H₂ (80 → 55 bar), 46 h.

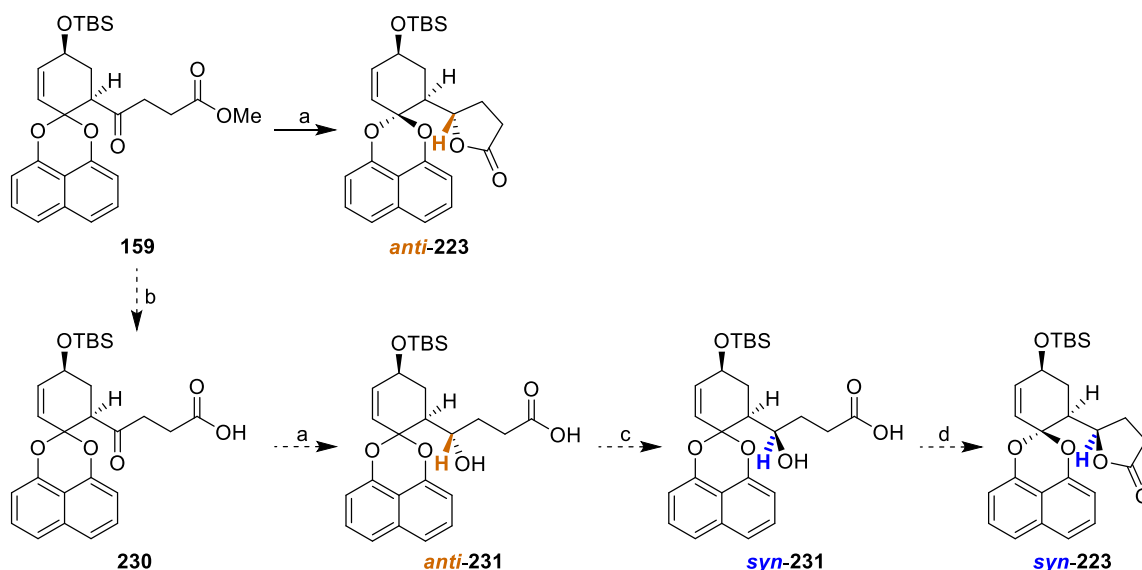
Die bisher in dieser Arbeit erreichten Umsätze waren zwar nicht zufriedenstellend, aber es konnte erstmals die gewünschte Anteagonalidvorstufe *syn*-**223** erhalten werden. Um Aussagen über die Diastereoselektivität der Reaktion am chiralen Substrat **159** treffen zu können, müssen die Versuche an enantiomerenreinem Material weiter optimiert werden.

Die Umsätze konnten nicht durch Erhöhen der Katalysatorbeladung von 10 Mol-% auf 50 Mol-% nicht gesteigert werden (Tabelle 24, Pos. 3 und 4). Dabei ist zu beachten, dass Reduktionen mit diesem Katalysortyp normalerweise bei wesentlich geringeren Katalysatorkonzentrationen durchgeführt werden (< 1 Mol-%^[229]).

Weitere Ansatzpunkte für die Optimierung wären eine Variation des verwendeten entgasten Lösungsmittels (MeOH,^[230] EtOH,^[228] CH₂Cl₂,^[231] Aceton^[183] und THF^[232]) und der Reaktionstemperatur. Halpern *et al.* postulierten bereits 1982, dass die Temperatur und der H₂-Druck großen Einfluss auf die Enantioselektivität bei der Rhodium-katalysierten Hydrierung von Olefinen hätte.^[233] So nutzten Rychnovsky und Hoye 45 °C für ihre Noyori-Reduktion^[234], während Taber *et al.* bei 80 °C reduzierten.^[235]

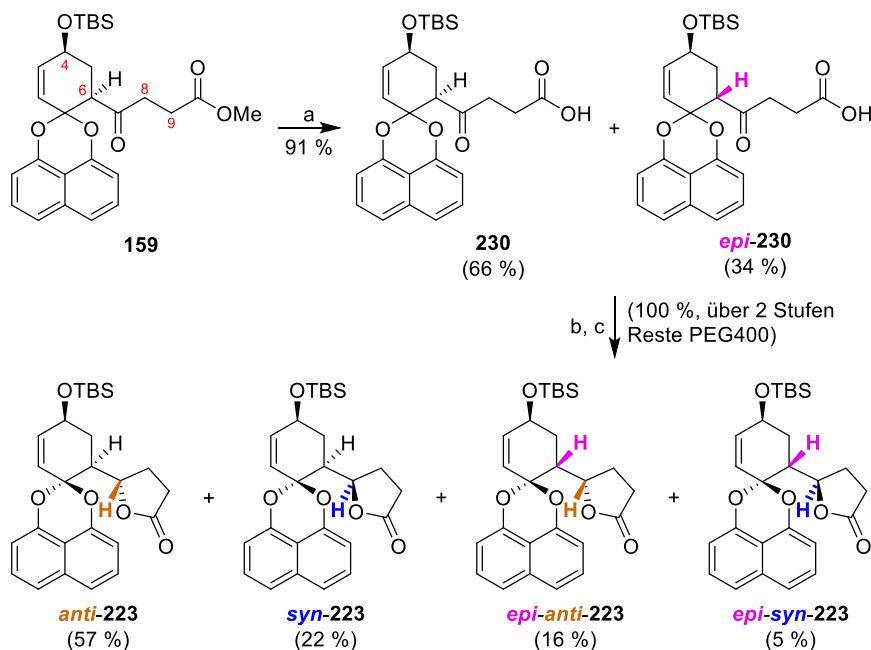
6.2.5.4 Verseifung des Ketons **159** und Luche-Reduktion

Reduktionen des Ketons **159**, die lediglich auf interner Stereoinduktion basieren (s. Kapitel 6.2.5.1), ergeben ausschließlich das *anti*-Diastereomer *anti*-**223**. Eine Idee, diesen Umstand nutzbar zu machen, ist im Schema 57 skizziert. Verseifung des Esters **159**, um eine spätere Lactonbildung zu unterdrücken, Luche-Reduktion und Invertierung des freien Alkohols in *anti*-**231** durch Mitsunobu-Reaktion/Verseifung sollten das Diastereomer *syn*-**231** liefern, aus dem nach Cyclisierung das gewünschte *syn*-Derivat *syn*-**223** zugänglich wäre.



Schema 57. Die Verseifung des Esters **159** soll die Cyclisierung nach der Reduktion (\rightarrow *anti*-**223**) verhindern. Eine Mitsunobu-Reaktion/Verseifung (\rightarrow *syn*-**231**) sollte das Derivat *syn*-**223** liefern. *Bedingungen*: a) Luche-Reduktion; b) Verseifung; c) Mitsunobu-Reaktion/Verseifung; d) Relac-tonisierung.

Bei der Verseifung des Esters **159** mit NaOH in THF zu der Säure **230** trat eine Epimerisierung der α -Position zum Keton (C-6) auf, was die Säuren **230**/*epi*-**230** in 91 % Ausbeute und einem Verhältnis von 66:34 ergab (Schema 56). Die Epimerisierung wurde auch durch einen NMR-Versuch bestätigt, in dem sich alle zum Keton und zur Säuregruppe α -ständigen Protonen (6-H, 8-H und 9-H) durch Deuterium ersetzen ließen.



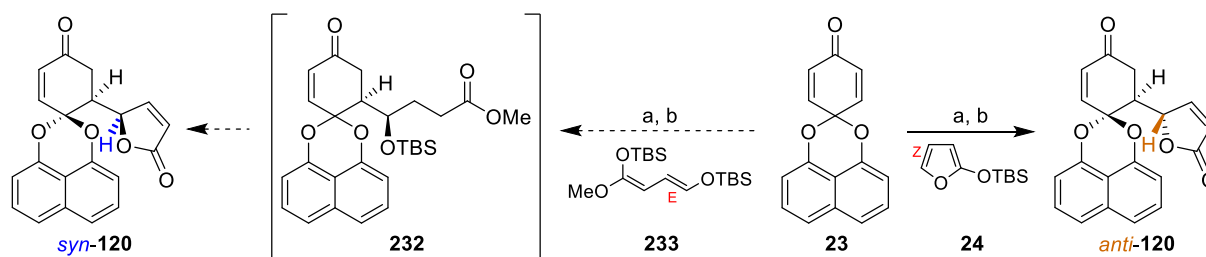
Schema 56. Die basischen Bedingungen der Verseifung von Ester **159** führten zu einer ungewünschten Epimerisierung des Stereozentrums an C-6 und lieferten nach Luche-Reduktion und Lactonisierung eine Mischung der **223**-Isomere. *Reagenzien und Bedingungen*: a) NaOH, H₂O, 65 °C; b) NaBH₄, CeCl₃, MeOH; c) H₂O, PEG400, 110 °C.

Die nachfolgende Luche-Reduktion von **230/epi-230** lieferte eine Mischung der freien Alkohole (mind. drei Diastereomere erkennbar), welche nach Relactonisierung bei 110 °C in H₂O und PEG400 eine Mischung der Butyrolactone *anti-223/syn-223/epi-anti-223/epi-syn-223* von 57:22:16:5 in guter Ausbeute (100 % Rohmischung, enthält Reste von PEG400) ergaben. Da die basischen Bedingungen sowohl während der Verseifung als auch während der Recyclisierung zu einer Epimerisierung des Stereozentrums an C-6 führten (*S/R* = 79:21), wurde diese Reaktionssequenz nicht mehr weiterverfolgt.

6.2.6 Alternative Synthesen

6.2.6.1 CBS-katalysierte Mukaiyama-Michael-Reaktion des Diens **233**

Die MMR des Michael-Akzeptors **23** mit dem Siloxyfuran **24** lieferte selektiv das *anti*-Anteaglonialid *anti-120* (*anti/syn* ca. 90:10, s. Kapitel 6.2.2 und 6.2.3). Das dabei verwendete Dien **24** ist durch die Furanstruktur (*Z*)-konfiguriert (Schema 58). In ihren Arbeiten zur asymmetrischen MMR von Silylketenacetalen (SKA) stellten List *et al.* fest, dass (*Z*)-SKA selektiv das *anti*-Derivat lieferten, während mit dem (*E*)-SKA *syn*-Produkte erhalten wurden.^[222a,222b] Auch Evans *et al.* konnten diesen Trend bei ihren enantioselektiven Michael-Additionen mit Cu^{II}-Bis(oxazolin)-Liganden (vgl. Kap. 6.2.6.2) bestätigen.^[168,236] Demnach sollte bei der Umsetzung von Michael-Akzeptor **23** mit dem (*E*)-Dien **233** anstelle des bisher verwendeten (*Z*)-Diens **24** via das Primäraddukt **232** das Lacton *syn-120* erhalten werden.



Schema 58. Das (*Z*)-Dien **24** liefert in der CBS-katalysierten MMR selektiv das *anti*-Produkt *anti-120*. Durch Einsatz des (*E*)-Diens **233** könnte das *syn*-Derivat *syn-120* zugänglich gemacht werden.

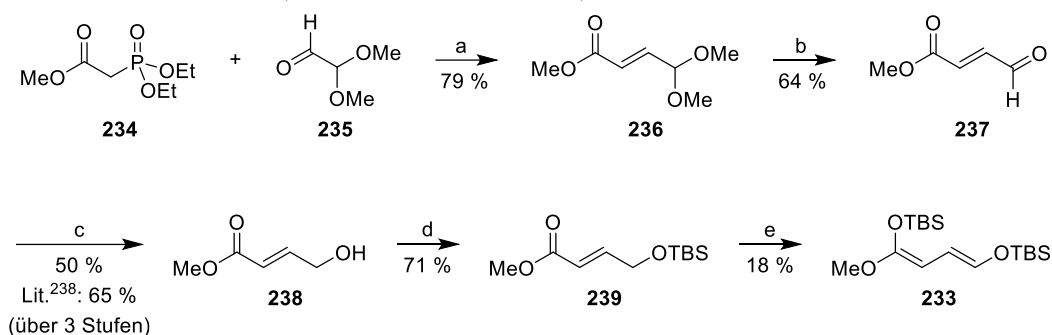
Reagenzien und Bedingungen: a) **163**, TfOH, CH₂Cl₂, -78 °C; b) HF•Py, THF.

Der α,β -ungesättigte Ester **238** wurde nach der Vorschrift von Snaddon *et al.* aus Diethylphosphonoessigsäuremethylester (**234**) und 2,2-Dimethoxyacetaldehyd (**235**) über eine HWE-Reaktion (\rightarrow **236**), gefolgt von saurer Entschützung (\rightarrow **237**) und Reduktion (\rightarrow **238**) synthetisiert (Tabelle 26).^[237] Die Ausbeute der Literatur – 65 % über drei Stufen – konnte dabei mit 25 % über drei Stufen im ersten Versuch nicht erreicht werden. Anschließend erfolgte eine milde TBS-Schützung des Alkohols **238** zu **239** in akzeptablen 68–71 % Ausbeute (Pos. 1 und 2). Die SKA-Bildung erfolgte mit NEt₃ als Base, da Vorversuche mit LDA gemäß NMR das Produkt **233** nur in Spuren lieferten. Die Rohausbeuten waren mit 65 % im ersten Versuch bzw. 100 % (Pos. 3 und 4) sehr gut, da jedoch nach Extraktion mit Et₂O noch TBS-Spezies enthalten waren, wurden diese durch Destillation entfernt. Das Dien **233** weist aufgrund seiner beiden TBS-

Gruppen einen hohen Siedepunkt auf. Brassard *et al.* destillierten das TMS-Derivat von **233** bei 75–77 °C und 0.9 mbar,^[238] während in dieser Arbeit das deutlich schwerere TBS-Ketenacetal erst bei 120 °C im Hochvakuum (< 0.1 mbar, Kugelrohrdestille) destilliert werden konnte. Dabei traten hohe Masseverluste und Nebenreaktionen in der Vorlage auf, weshalb die Ausbeute mit 11–18 % sehr gering ausfiel. Hervorzuheben ist, dass während der Reaktion fast alle Stereoisomere von **233** gebildet werden (*E/Z/Z/Z/E/E/E-233* = 49:36:15:0, vgl. mit TMS-Derivat von Brassard^[238]), welche aber unter UV-Strahlung zum stabileren *Z/E*-Derivat *Z/E-233* isomerisierten.

Tabelle 26. Die Synthese des Diens **238** erfolgte nach der Vorschrift von Snaddon *et al.*^[237] Der hohe Siedepunkt des Silylketenacetals **233** bereitete Probleme bei der destillativen Aufreinigung.

Reagenzien und Bedingungen: a) K₂CO₃, THF/H₂O; b) *p*TsOH, Aceton/H₂O; c) CeCl₃•7 H₂O, NaBH₄, MeOH; d) Imidazol, TBSCl, DMF; e) NEt₃, TBSOTf, CH₂Cl₂, 0 °C.



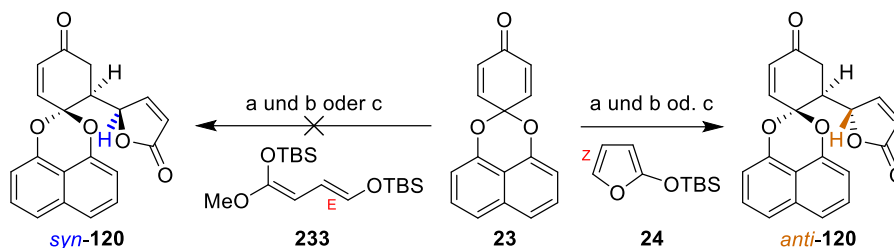
Pos.	Edukt [mmol]	Reagenzien und Bedingungen	Rohausbeute [%]	Ausbeute [%]
1	238 (7.79)	d	-	239 (68)
2	238 (6.01)	d	-	239 (71)
3	239 (0.434)	e	65	233 (11) ^[a]
4	239 (0.868)	e	100	233 (15) ^[b]
5	239 (1.30)	e	-	233 (18) ^[c]

[a] Eine Reaktionskontrolle nach 2 h (¹H-NMR) zeigte vollständigen Umsatz von **239** sowie ein Verhältnis der *E/Z/Z/Z/E/E/E*-Isomere von **233** von 49:36:15:0; nach 1 h Bestrahlung mit UV-Licht (254 nm) war nur noch das *Z/E*-Isomer zu sehen; [b] NMR-Analyse des Rohprodukts zeigte nur das *Z/E*-Isomer und viele verschiedene TBS-Spezies, die die zu hohe Masse erklären; [c] direkte Destillation, keine Rohausbeute bestimmt.

Bei Vorversuchen konnte kein Umsatz des Michael-Akzeptors **23** mit dem Dien **233** beobachtet werden. Deshalb wurden Parallelversuche durchgeführt, bei denen der aktive, vorkoordinierte Katalysator **163**•TfOH auf zwei Ansätze gespalten wurde und jeweils mit dem Dien **24** oder **233** umgesetzt wurde (Tabelle 27, Pos. 1 und 2 bzw. 3 und 4).

Tabelle 27. Das Dien **233** ging keine MMR mit dem Michael-Akzeptor **23** ein. Kontrollreaktionen mit dem Siloxyfuran **24** bewiesen die einwandfreie Katalysatorpräparation.

Reagenzien und Bedingungen: a) **163**, TfOH, CH₂Cl₂, -78 °C; **23**, dann **24** oder **233**; b) HF•Py, THF; c) TiCl₄, CH₂Cl₂.



Pos.	Bedingungen	Ausbeute [%]	<i>dr</i> <i>anti-120</i>	<i>ee anti-120</i> [%]
1	a, b; Dien 24	<i>anti-120</i> (70 %) und 23 (22 %)	99:1	79
2	a, Dien 233	23 (95 %)	-	-
3	a, b; Dien 24	<i>anti-120</i> (63 %) und 23 (9 %)	96:4	60
4	a, Dien 233	23 (quant.)	-	-
5	c, Dien 233 ; dann Dien 24	kein Umsatz; dann <i>anti-120</i> (21 %) und 23 (77 %)	-	-

Der Erfolg der Reaktionen 1 und 3 bewies dabei, dass der Katalysator **163**•TfOH einwandfrei präpariert wurde und das Chinonmonoketal **23** – im Gegensatz zur Reaktion mit dem Dien **24** – nicht mit dem Dien **233** reagiert (Pos. 2 und 4). Das Edukt **23** konnte in beiden Fällen isoliert werden. Auch die TiCl₄-katalysierte Reaktion (Pos. 5) zeigte mit dem Dien **233** keinen Umsatz. Nachträgliche Zugabe des Siloxyfurans **24** zur Reaktionsmischung aus **23**, **233** und TiCl₄ lieferte nun das Produkt *anti-120* in 21 % Ausbeute (plus 77 % Edukt **23**), was wiederum die Inertheit von **233** im Vergleich zu **24** belegt.

Da das (*E*)-Dien **233** unter den bisher optimierten Bedingungen keine MMR einging, wurde diese Route nicht weiterverfolgt und die Synthese des (*E*)-Diens **233** nicht weiter optimiert.

6.2.6.2 Cu^{II}-BOX-Katalyse

Ein weiterer interessanter Katalysortyp für Cycloadditionen, Aldol-, Michael- und Carbonyl-En-Reaktionen^[236] sind die Cu^{II}-Bis(oxazolin)-Liganden (BOX-Liganden) von Evans *et al.*^[239] Chabaud und Guillou *et al.* publizierten 2013 eine vinyloge Mukaiyama-Michael-Addition von 2-Siloxyfuranen (z. B. **151**, s. Kapitel 4.2.7, Schema 28) mit cyclischen ungesättigten Oxoestern (z. B. **150**) unter Variation verschiedener BOX- bzw. PyBOX-Liganden (z. B. **153**).^[167b] Besonders dabei ist, dass sie selektiv (> 98:2) das *syn*-Produkt *syn-152* ergaben, was im Kontrast zu der bisherigen *anti*-Selektivität der in dieser Arbeit erhaltenen Ergebnisse steht (s. Kapitel 6.2.2 und 6.2.3).

Essenziell für die guten Ergebnisse ist die zweizählige Vorkoordination des Kupfers am Substrat, weshalb dieser Katalysortyp vor allem für Dicarbonylverbindungen wie etwa Oxoestern, Malonaten und Imide verwendet wird.^[236]

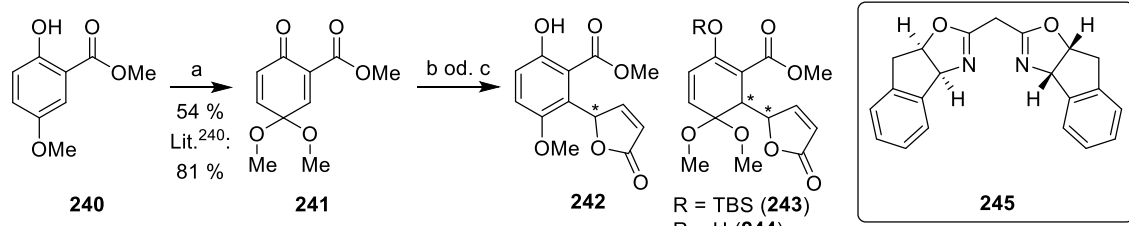
Im Rahmen dieser Arbeit wurde deshalb für Vorversuche das Benzochinon-Monoketal **241** (Tabelle 28) gewählt, welches in einer Stufe aus dem Hydrochinon **240** zugänglich ist.^[240] Anschließend sollten die Produkte der MMR des CBS-Katalysators **163** mit denen des vorhandenen Cu^{II}-Box-Liganden Cu^{II}•**245** verglichen werden. In dem Fall diastereomerer Produkte – da **163** wieder das ungewollte *anti*-Isomer bilden sollte, würde Cu^{II}•**245** dann das gesuchte *syn*-Isomer ergeben – sollten die Bedingungen an einem α -Ester-Derivat des Benzochinonmonoketals **23** getestet werden.

Oxidation von Methyl-2-hydroxy-5-methoxybenzoessäure (**240**) mit PIDA in MeOH erbrachte im ersten Versuch lediglich 54 % Ausbeute an **241** und war damit deutlich niedriger, als die von Brückner *et al.*^[240] erhaltenen 81 %. Die Synthese wurde nicht weiter optimiert, da es sich um ein Testsubstrat handelte.

Im ersten Versuch der MMR zwischen **241** und dem Siloxyfuran **24** in Gegenwart von Cu^{II}•**245** wurde lediglich der Aromat **242**, der aus dem Primärprodukt **243** durch Desilylierung und MeOH-Eliminierung hervorgegangen sein muss, in 24 % Ausbeute erhalten (Pos. 1), weshalb die Aufarbeitung von saurem NH₄Cl-Lsg. auf neutrale Puffer-Lsg. (pH = 7) geändert wurde (Pos. 2). So konnten als Produkte der Silylenolether **243** (23 %) und der Alkohol **244** (47 %) in einer insgesamt akzeptablen Ausbeute (Σ 70 %) erhalten werden. Unter Einsatz des CBS-Katalysators **163** (Pos. 3) wurde exakt derselbe Alkohol **244** in 49 % Ausbeute erhalten.

Tabelle 28. Vergleich des Cu^{II}-Box-Katalysators Cu^{II}•**245** mit dem CBS-Katalysator für die Mukaiyama-Michael-Additions von Oxoester **241** und Siloxyfuran **24**.

Reagenzien und Bedingungen: a) PIDA, MeOH; b) **245**, Cu(OTf)₂, CH₂Cl₂, -78 °C; **241**; **24**; c) **163**, TfOH, CH₂Cl₂, -78 °C; **241**; **24**.



Pos.	Bedingungen	Reaktionszeit [min]	Aufarbeitung	Ausbeute ^[a] [%]
1	b	105	NH ₄ Cl	242 (24)
2	b	15	Puffer (pH = 7)	243 (23 ^[b]), 244 (47 ^[c])
3	c	105	Puffer (pH = 7)	244 (49 ^[c])

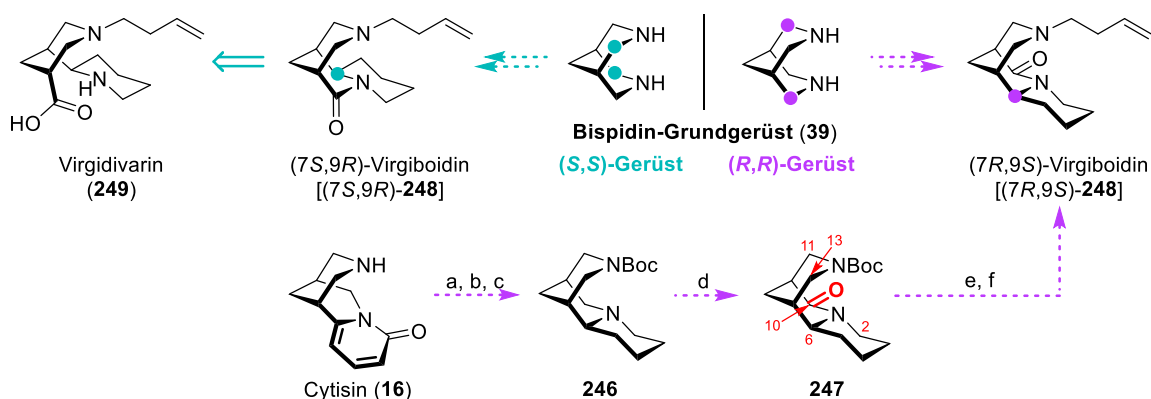
[a] Die Literatur^[167b] gibt für vergleichbare Substrate in CH₂Cl₂ als Lösungsmittel eine Ausbeute von 38 % an; [b] *dr* 83:17 (*anti/syn*); [c] ein Diastereomer, vermutlich *anti*-**244**.

Mit beiden Katalysatoren, Cu^{II}•**245** und **163**, wurde jeweils das gleiche Diastereomer **244** (vermutlich *anti*-**244**) erhalten. Deshalb ist davon auszugehen, dass am realen Substrat **23** bzw. des α -Ester-Derivats davon auch exakt dieselben Diastereomere resultieren würden, was wiederum die „falschen“ *anti*-Isomere wären, wie sie bereits auch mit dem CBS-Katalysator **163** präpariert wurden. Aus diesem Grund wurde auch diese Variante nicht mehr weiterverfolgt.

7 AUSBLICK

7.1 Bischinolizidin-Alkaloide

Im Rahmen dieser Arbeit wurde ein Beitrag zur Synthese des Chinolizidin-Indolizidin-Alkaloids Camoensin (**17**) geleistet, welcher 2021 in *Eur. J. Org. Chem.* unter dem Titel „Diastereodivergent Synthesis of the Quinolizidine-Indolizidine Alkaloids of the Leontidine/Camoensine Family“ erschienen ist.^[1] Auf Basis des auch in dieser Arbeit verwendeten (–)-Cytisins (**16**) könnte die im Rahmen dieser Arbeit entwickelte I₂-Oxidation außerdem für die Synthese des Naturstoffs Virgiboidin (**248**) genutzt werden (Schema 59). Virgiboidin (**248**) wurde erstmals von van Eijk und Radema beschrieben,^[241] über die genaue Struktur des Virgiboidins (**248**), also ob ein (*S,S*)- oder ein (*R,R*)-Gerüst vorliegt (türkis bzw. lila), kann bisher jedoch nur gemutmaßt werden. So gingen Blechert *et al.* in ihrer Synthese des Virgiboidins (**248**) von dem (*S,S*)-Gerüst aus, da in dem Extrakt der *Virgilia* Spezies *divaricata* und *oroboides* neben Virgiboidin (**248**) auch Virgdivarin (**249**) extrahiert wurde.^[242] Sie postulierten, dass Virgdivarin (**249**), dessen Stereochemie van Eijk *et al.* 1982 mittels Kristallstrukturanalyse dem (*S,S*)-Gerüst zuordneten,^[243] eine Vorstufe des Virgiboidins [(7*S*,9*R*)-**248**, (*S,S*)-Gerüst] sein könnte. Dies bewiesen sie durch Dehydrierung/Amidbildung ihres synthetischen Virgdivarins (**249**) zu Virgiboidin in der *S,S*-Variante [(7*S*,9*R*)-**248**]. Doch auch Cytisin (**16**), das ein (*R,R*)-Gerüst enthält, wurde bereits aus *V. divaricata* und *V. oroboides* extrahiert.^[244] Die Pflanzen produzieren somit nachweislich beide Gerüste. Da der Naturstoff Virgiboidin (**248**) selbst nie vollständig charakterisiert wurde, könnte es auch als Racemat vorliegen, von dem nur eines der Enantiomere zu Virgdivarin (**249**) hydrolysiert wird. Die exakte Stereochemie von Virgiboidin (**248**) könnte durch Synthese auf der Basis von (–)-Cytisin (**16**) und anschließendem direkten Vergleich mit dem Naturstoff final bestätigt werden.



Schema 59. Die erarbeitete I₂-Oxidation als Schlüsselschritt einer neuen Synthese des Alkaloids Virgiboidin (**248**) in seiner (*R,R*)-Konfiguration.

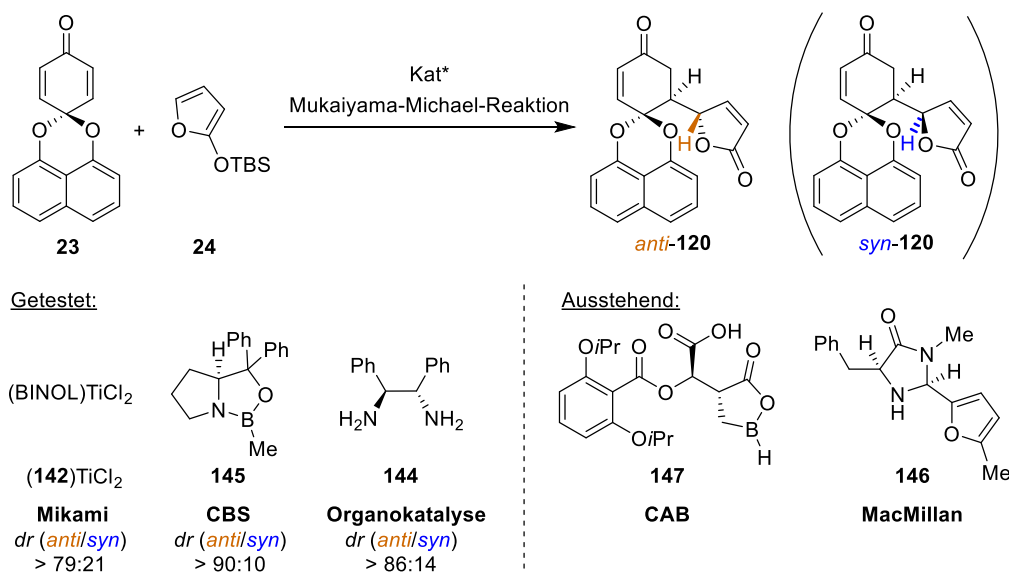
Reagenzien und Bedingungen: a) H₂, PtO₂, MeOH, AcOH; b) LiAlH₄, THF; c) Boc₂O, NEt₃, DMAP, CH₂Cl₂; d) I₂, NaHCO₃, THF/H₂O (2.5:1); Trennung der Regioisomere; e) TFA, CH₂Cl₂; f) CH₂O, AcOH, Zn, AllylBr, CuI.

Hydrierung von (–)-Cytisin (**16**) mit anschließender Deoxygenierung und Boc-Schätzung nach dem Vorbild von Breuning *et al.*^[1,38] (→ **246**) liefert die Basis für die in dieser Arbeit entwickelte I₂-Oxidation. Durch die Boc-Gruppe in **246** haben C-11 und C-13 Amid-Charakter und sollten somit nicht oxidiert werden. Auch C-6 sollte aufgrund der Verzweigung gegenüber C-2 und C-10 deutlich benachteiligt sein. Nach Trennung der beiden Regioisomere (Oxidation an C-10 entspricht dem abgebildeten **247**) könnte durch saure Entschätzung der Boc-Gruppe und Homoallylierung Virgiboidin [(7*R*,9*S*)-**248**, (*R,R*)-Gerüst] erstmals aus Cytisin (**16**) in sechs Stufen synthetisiert werden.

7.2 Anteaglonialide

Der Schlüsselschritt in der Synthese der Anteaglonialide A–F (**25–30**) sollte eine Diastereoselektive MMR sein, jedoch lieferten sowohl der Mikami-Katalysator (**142**)TiCl₂, der CBS-Katalysator **163** als auch der Diamin-Organokatalysator **144** hochgradig selektiv das unerwünschte *anti*-Diastereomer *anti*-**120** (Schema 60).

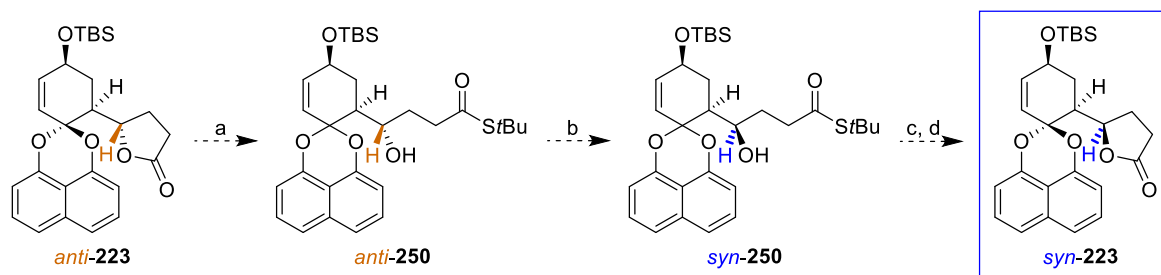
Weitere Katalysatoren, die erprobt werden könnten, wären z. B. der CAB-Katalysator **147**,^[159] der MacMillan Katalysator **146**^[163a] oder andere Organokatalysatoren.^[165b,245] Gerade die Arbeit von Je und Dixon *et al.* zeigte, dass eine Variation der Diamin-Spezies großen Einfluss auf die Diastereoselektivität vinyloger Michael-Reaktionen hat und diese im Extremfall auch vollständig umkehren kann.^[164a]



Schema 60. Bereits getestete [(**142**)TiCl₂, **145**, **144**] und weitere potentielle (**147**, **146**) chirale Katalysatoren für die Mukaiyama-Michael-Reaktion des Benzochinonmonoketals **23** mit dem Siloxyfuran **24**. Gesucht ist das *syn*-Diastereomer *syn*-**120**.

Falls die Diastereoselektivität der MMR durch Katalysatorvariation nicht zum *syn*-Derivat *syn*-**120** verschoben werden kann, könnte eine weitere Lactonöffnungs-Mitsunobu-Variante erprobt werden (Schema 61). Ziel ist es hierbei, den Lactonring in einen gegenüber Recyclisierung stabilen γ -Hydroxythioester zu spalten, dessen OH-Funktion dann invertiert werden kann.

Als Start der Lactonöffnungs-Sequenz bietet sich das Produkt der Stryker-Reduktion *anti*-**223** an, da das Lacton keine störende Doppelbindung enthalten sollte.^[246] Spaltung des Lactons nach dem Vorbild von Verdine *et al.*^[246] mit *t*BuSH-AlMe₃, das bereits mehrfach für die Thioesterbildung^[247] und Lactonöffnung^[247d,248] erfolgreich eingesetzt wurde, ergäbe den Thioester *anti*-**250**. Anschließend könnte der freie Alkohol in *anti*-**250** unter Mitsunobu-Bedingungen^[188,249] zu *syn*-**250** invertiert werden. Verseifung des Thioesters, die vermutlich schon während den Mitsunobu-Bedingungen zum Abspalten der *p*-Nitrobenzoesäure auftritt, müsste eine Relactonisierung zum gewünschten *syn*-Schlüsselintermediat *syn*-**223** induzieren.

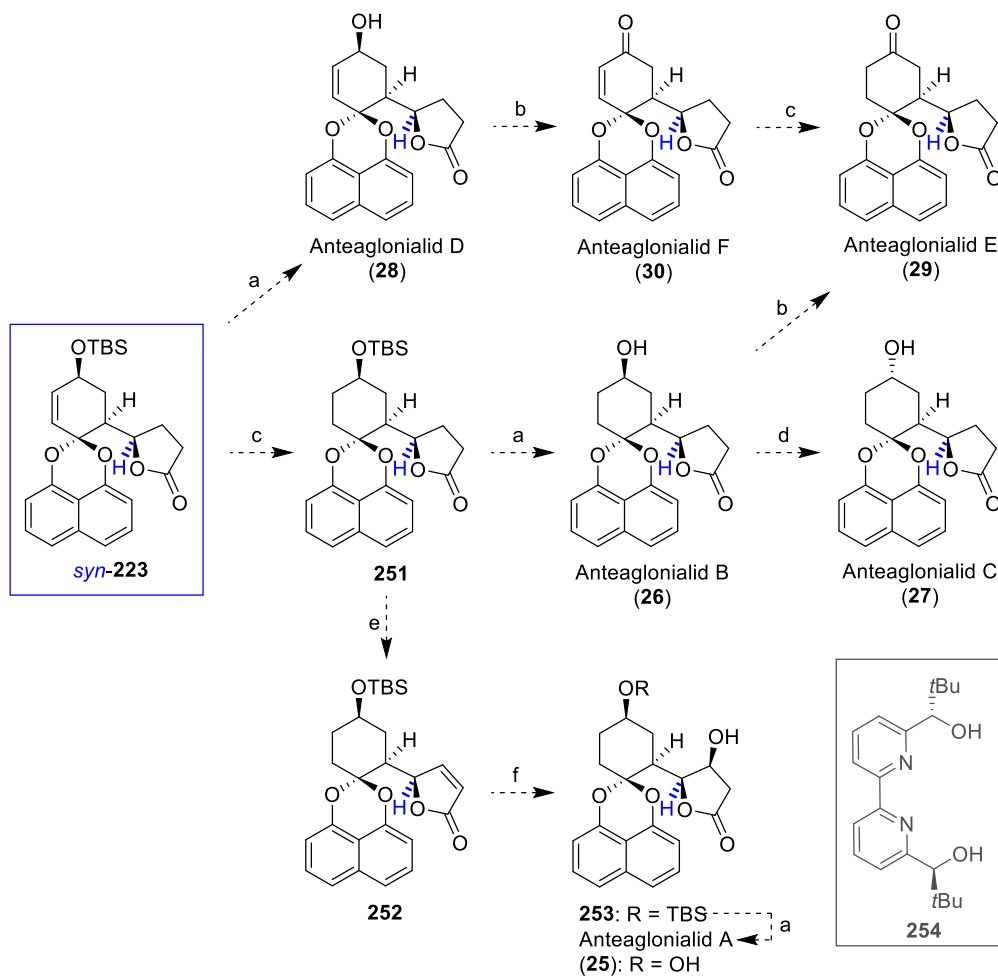


Schema 61. Durch Lactonöffnung von *anti*-**223** zum Thioester *anti*-**250** könnte via Mitsunobu-Reaktion (\rightarrow *syn*-**250**) und Recyclisierung das Schlüsselintermediat *syn*-**223** zugänglich gemacht werden. Reagenzien und Bedingungen: a) *t*BuSH-AlMe₃, CH₂Cl₂;^[247] b) DEAD, PPh₃, *p*-Nitrobenzoesäure, Toluol; NaOH, MeOH, THF, H₂O;^[188,250] c) LiOH, H₂O₂, pH 8.5, THF; d) H₂O, PEG400, 110 °C.

Das Schlüsselintermediat *syn*-**223** bildet die Basis für alle sechs natürlichen Anteaglonialide A–F (**25**–**30**; Schema 62). So ergäbe TBS-Entschützung das Anteaglonialid D (**28**), welches nach Swern-Oxidation^[250] das Anteaglonialid F (**30**) liefern sollte. Nach Hydrierung der Cyclohexenon-Doppelbindung in **30** sollte das Anteaglonialid E (**29**) erhalten werden.

Das Schlüsselintermediat *syn*-**223** sollte sich zur Vorstufe **251** hydrieren lassen, welche nach TBS-Entschützung Anteaglonialid B (**26**) liefern sollte. Zur Synthese von Anteaglonialid C (**27**) sollte die Mitsunobu-Reaktion^[188,249] verwendet werden, welche den freien Alkohol in **26** isomerisieren sollte.

Komplexer hingegen wäre die Synthese des Anteaglonialids A (**25**). Das Schlüsselintermediat **251** sollte nach PhSeBr-Addition neben der verbleibenden Carbonyleinheit und Selenoxideliminierung^[251] das Butenolid **252** bilden. Durch Michael-Addition von Hydroxid (evtl. auch enantioselektiv, Cu^{II}-katalysiert nach Kobayashi *et al.*^[189]) zu **253** und finale TBS-Entschützung sollte abschließend das Anteaglonialid A (**25**) liefern.



Schema 62. Geplante Synthese der Anteaglonialide A–F (**25–30**) ausgehend von Intermediat *syn-223*.
Reagenzien und Bedingungen: a) HF•Py, THF; b) (COCl)₂, DMSO, CH₂Cl₂, NEt₃,^[251] c) H₂, Pd/C;
 d) DEAD, PPh₃, *p*-Nitrobenzoesäure, Toluol; MeOH, kat. HCl, THF; e) LDA, PhSeBr, THF;
 H₂O₂, CH₂Cl₂,^[252] f) B₂(pin)₂, **254**, Cu(OH)₂, H₂O.^[189]

8 EXPERIMENTALTEIL

8.1 Allgemeine Methoden

8.1.1 Vorbereitung der Versuche

Reaktionen: Alle Reaktionen mit feuchtigkeitsempfindlichen Reagenzien wurden unter Argon-Schutzatmosphäre in wasserfreien Lösungsmitteln durchgeführt.

Lösungsmittel: Soweit nicht anders angegeben, wurden die Lösungsmittel nach Standardmethoden gereinigt und getrocknet. THF und CH_2Cl_2 wurden mit Hilfe des PureSolv MICRO Solvent Purification Systems der Firma *Inert Technologies* über Aluminiumoxid getrocknet. Wasserfreie Lösungsmittel wurden unter Argon und über Molsieb gelagert.

Käufliche Substanzen: Soweit nicht anders angegeben, wurden diese ohne weitere Aufreinigung eingesetzt.

8.1.2 Chromatographie

Dünnschichtchromatographie: Alle Reaktionen wurden mittels Dünnschichtchromatographie kontrolliert. DC-Folien der Firma *Macherey-Nagel* (Alugram SIL G/UV254, 0.20 mm Schichtdicke, Kieselgel 60) wurden verwendet. Zur Detektion der Substanzen diente die Fluoreszenzlösung bei 254 nm, bei nicht-fluoreszierenden Substanzen wurde gesättigte KMnO_4 -Lösung oder methanolische Vanillin-Lösung als Anfärbereagenz genutzt.

Säulenchromatographie: Soweit nicht anders angegeben, wurde MN Kieselgel 60 (0.04-0.063 mm) der Firma *Macherey-Nagel* als Füllmaterial verwendet. Laufmittelzusammensetzungen sind in Volumenprozent angegeben.

MPLC: Die Aufreinigung erfolgte an einer GraceTM RevelerisTM X1 mit GraceTM RevelerisTM Flash-Kartuschen mit Kieselgel. Die verwendete Kartuschengröße (in g) und die Laufmittelzusammensetzungen (in Volumenprozent) wurden beim jeweiligen Versuch angegeben.

Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (HPLC): Die Bestimmung von Enantiomerenverhältnissen erfolgte an einer Alliance HPLC-Anlage mit 2695 Trennmodul und 2487 dualem λ -Absorptionsdetektor der Firma *Waters*. Als chirale Phase wurde die Säule Chiralpak OD3 der Firma *Daicel* genutzt. Alle Fließmittelzusammensetzungen sind in Volumenprozent angegeben.

8.1.3 Spektroskopie und Spektrometrie

Kernresonanzspektren (NMR): Soweit nicht anders angegeben, wurden die Spektren bei Umgebungstemperatur am Spektrometer Avance III HD 500 der Firma *Bruker* aufgenommen. Die chemischen Verschiebungen sind in Einheiten der δ -Skala angegeben. Als interner Standard diente bei ^1H -NMR-Spektren das Resonanzsignal der Restprotonen der verwendeten Lösungsmittel CDCl_3 ($\delta = 7.26$ ppm), MeOD ($\delta = 3.31$ ppm), DMSO- d_6 ($\delta = 2.50$ ppm), THF- d_8 ($\delta = 3.58$ ppm, 1.73 ppm) und Benzol- d_6 ($\delta = 7.16$ ppm), bei ^{13}C -NMR-Spektren das Resonanzsignal des Kohlenstoffatoms des verwendeten Lösungsmittels CDCl_3 ($\delta = 77.16$ ppm), MeOD ($\delta = 49.00$ ppm), DMSO- d_6 ($\delta = 39.52$ ppm), THF- d_8 ($\delta = 25.31$ ppm, 67.21 ppm) und Benzol- d_6 ($\delta = 128.06$ ppm). Die ^1H -NMR-Spektren wurden bei 500 MHz, die ^{13}C -NMR-Spektren bei 125 MHz aufgenommen. Die Zuordnung der Signale erfolgte mit Hilfe von 2D-NMR-Messungen. Zur Beschreibung der Signalformen wurden folgende Symbole genutzt: s = Singulett, d = Dublett, t = Triplett, m = Multiplett, q = Quartett, quin. = Quintett, sep. = Septett, br = breit. Kopplungskonstanten J sind in Hz angegeben.

Infrarotspektren (IR): Soweit nicht anders angegeben, wurden die Spektren am ATR-FT-Infrarotspektrometer FT-IR-Spectrum 100 der Firma *PerkinElmer* aufgenommen. Die Wellenzahlen $\tilde{\nu}$ sind in cm^{-1} angegeben. Die Intensitäten der Absorptionsbanden sind bezeichnet mit: s = stark, m = mittel, w = schwach.

Massenspektren (MS): Soweit nicht anders angegeben, wurden die Spektren an einem Q-Exaktive-Massenspektrometer der Firma *Thermo Fischer Scientific* unter Elektronenspray-Ionisation (ESI) aufgenommen.

8.2 Teilprojekt Chinolizidin-Indolizidin-Alkaloide

Im Rahmen dieser Arbeit wurde mit zwei verschiedenen Nummerierungsvarianten gearbeitet. In den IUPAC-Namen wurden die IUPAC-konforme Nummerierung genutzt (grün, Abbildung 15, beginnt beim höchsten Brückenkopf), während die Zuordnung der Wasser- und Kohlenstoffatome in den NMR-Spektren gemäß der Alkaloid-Nomenklatur (rot, beginnend beim Stickstoff mit der höchsten Wertigkeit) erfolgte. Dementsprechend korreliert die Nummerierung in den NMR-Daten mit den Positionsnummern in den Trivialnamen, d. h. der Anknüpfungspunkt der Allylgruppe in 11-Allylcytisin (**70**) hat in den NMR-Daten auch die Nummer 11.

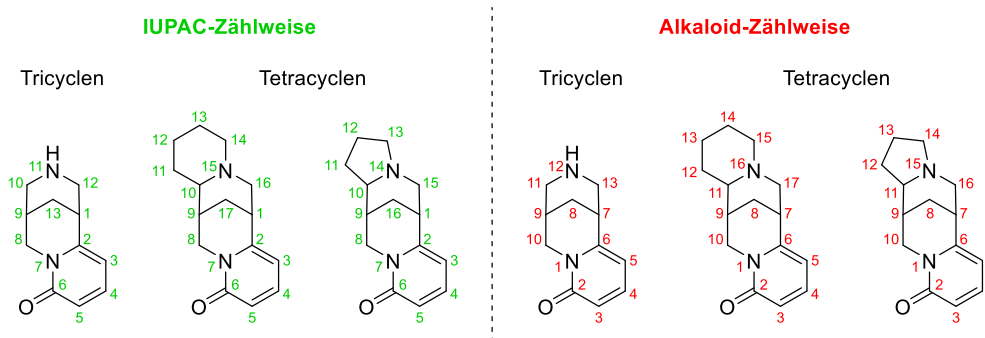


Abbildung 15. Gegenüberstellung der Nummerierungsvarianten für Alkaloide.

8.2.1 Synthese des Schlüsselbausteins **69** – Oxidations-Schützungs-Sequenz

8.2.1.1 Versuche zur Oxidation von Cytisin (**16**)

8.2.1.1.1 Oxidation mit elementarem Iod

In Anlehnung an Lit.^[100] wurde (–)-Cytisin (**16**, 1.00 Äquiv.) unter Argon-Atmosphäre bei RT in THF/H₂O (2.5:1, **16** ca. 25 µmol/mL) bzw. in ges. NaHCO₃-Lösung (5.0 mL) gelöst (Tabelle 29). Die gelbe Lösung wurde mit NaHCO₃ (10.0 Äquiv.) und elementarem Iod (7.50–1.00 Äquiv.) versetzt, woraufhin sich die Reaktionslösung rötlich-schwarz färbte. Die Reaktionslösung wurde bei RT oder 50–70 °C für 0.5–5 h gerührt. Die abgekühlte Reaktionslösung wurde zu einer 1:1-Mischung aus ges. Na₂S₂O₃-Lösung (5–100 mL) und ges. Na₂CO₃-Lösung (5–100 mL) gegeben, um das überschüssige Iod zu reduzieren. THF wurde im Vakuum entfernt und die erhaltene wässrige Phase mit CH₂Cl₂/MeOH (4:1, 9–20 × 10–100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Das erhaltene Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (Kieselgel, CH₂Cl₂/MeOH 98:2 → 85:15) aufgereinigt; das gewünschte Produkt 11-Oxocytisin (**165**) und das Nebenprodukt 13-Oxocytisin (**166**) wurden als Mischung erhalten.

Da auch durch mehrfache Säulenchromatographie das Regioisomerengemisch **165/166** nur partiell angetrennt werden konnte, wurden für die Folgereaktion (s. Kap. 8.2.1.2) die Mischung verwendet. Die Charakterisierung erfolgte an den reinen, abgetrennten Chargen. 11-Oxocytisin (**165**) und 13-Oxocytisin (**166**) wurden als farblose bis hellgelbe, kristalline Feststoffe erhalten.

Pos. 11 wurde als NMR-Experiment durchgeführt, bei dem während der Reaktion kleine Proben nach nicht-wässriger Aufarbeitung [Reduktion des überschüssigen Iods mit ges. Na₂S₂O₃-Lsg., Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum und säulenchromatographische Aufreinigung (Kieselgel, 0.5 × 1 cm, CHCl₃/MeOH 8:2)] vermessen wurden. Nach Reaktionsende wurde ges. Na₂S₂O₃-Lösung (1.5 mL) zugegeben, das Lösungsmittel eingengt und der Rückstand direkt chromatographiert (Kieselgel, CH₂Cl₂/MeOH/NH₃ (aq., 25 %) 98:1.8:0.2 → 85:13.5:1.5).

Hinweis: Nachfolgende Versuche von Breuning *et al.*^[1] zeigten, dass sich die Ausbeute durch weitere Extraktion deutlich (bis zu insg. 75 % für beide Regioisomere) steigern lässt. Für eine Oxidation von 2.00 g Cytisin (**16**) verwendeten sie CH₂Cl₂/MeOH (4:1, 20 × 100 mL), stellten die Lösung durch Zugabe von NH₃ (25 %, 30 mL, pH = 12) basisch und extrahierten die wässrige Phase weiter mit CH₂Cl₂ (5 × 100 mL) und CHCl₃ (5 × 100 mL).

Tabelle 29. Experimentelle Daten zur Vorschrift 8.2.1.1.1.

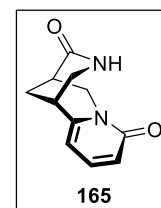
Pos	16 [mg/ μ mol]	NaHCO ₃ [mg/mmol]	I ₂ [mg/mmol]	THF/H ₂ O [mL]	Bedingungen [°C/h] ^{[a]/^[b]}	165/166 ^[c]	Ausbeute 165 [mg/ μ mol/%] ^[c]
1	202/1050	883/10.5	2000/7.88	30:12	70/4/40 mL /10 × 20 mL	63:37	(16.0/78.3/7)
2	18.0/94.6	– ^[d]	24.0/94.6 μ mol	–	RT/19/–/ ^[e]	65:35	–
3	360/1890	1590/18.9	3600/14.2	54:22	70/2/40 mL /10 × 30 mL	60:40	(41.3/202/11)
4-1	31.0/163	135/1.61	305/1.20	4.5:1.8	RT/3/10 mL /16 × 13 mL	65:35	(8.20/40.2/25)
4-2	31.0/163	133/1.58	301/1.19	4.5:1.8	50/0.5/10 mL /19 × 11 mL	55:45	(7.38/36.1/22)
4-3	31.0/163	136/1.62	104/0.410 (2.50 Äquiv.)	4.5:1.8	RT/3/10 mL /16 × 13 mL	60:40	(4.79/23.5/14)
5	50.0/263	221/2.63	500/1.97	7.5:3	70/1 ^[f] /50 mL /20 × 15 mL	65:35	(8.87/43.4/17)
6	50.0/263	221/2.63	500/1.97	7.5:3	70/5/50 mL /15 × 10 mL	63:37	(30.4/149/56)
7	50.0/263	221/2.63	500/1.97	7.5:3	70/5/ 1.5 mL/ ^[g]	65:35	(34.0/167/63)
8	15.0/77.8	66.0/0.788	150/0.591	2.3:0.90 ^[h]	70/5/1 mL/ ^[g]	58:42	(8.06/39.5/50)
9	500/2630	2210/26.3	5000/19.7	75:30	70/5/ 10 mL/ ^[g]	68:32	(228/1110/42)
10	500/2630	2210/26.3	5000/19.7	75:30	70/5; dann RT/24/ 10 mL/ ^[g]	56:44	(266/1300/49)
11	652/3430	2880/34.3	6520/25.7	98:40	70/5/60 mL /10 × 50 mL; 20 × 50 mL ^[i]	70:30	(388/1880/55)

[a] Aufarbeitung: ges. Na₂S₂O₃-Lsg. und ges. Na₂CO₃-Lsg.; [b] Säulenchromatographie: CH₂Cl₂/MeOH (4:1); [c] Anteil von **165** in **165/166**-Mischung mittels ¹H-NMR bestimmt; [d] ges. NaHCO₃-Lsg. als Lösungsmittel; [e] Ansatz verworfen, kein Umsatz; [f] Reaktion im Druckreaktor; [g] keine wässrige Aufarbeitung; trocknen im Vakuum und Säulenchromatographie (Kieselgel, CH₂Cl₂/MeOH/NH₃ (aq., 25%) 90:9:1); [h] NMR-Experiment; THF-d₈/D₂O (2.5:1); [i] CH₂Cl₂/MeOH/NH₃ (aq.; 25 %) 80:18:2.

(1*R*,9*R*)-7,11-Diazatricyclo[7.3.1.0^{2,7}]tridec-2,4-dien-6,10-dion (**165**, 11-Oxocytisin)

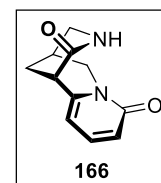
Farblose Kristalle — $R_f = 0.24$ (CHCl₃/MeOH 9:1). — ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.31$ (dd, $J = 9.0$ Hz, 6.9 Hz, 1H, 4-H), 6.49 (dd, $J = 9.0$ Hz, 0.7 Hz, 1H, 3-H), 6.10 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H, 5-H), 5.93 (br s, 1H, NH), 4.58 (dm, $J = 15.3$ Hz, 1H, 10-*HH*), 3.76 (dd, $J = 6.9$, 4.3 Hz, 1H, 13-*HH*), 3.73 (dd, $J = 12.1$, 5.6 Hz, 1H, 10-*HH*), 3.40 (dm, $J = 11.4$ Hz, 1H, 13-*HH*), 3.31 (m, 1H, 7-H), 3.12 (m, 1H, 9-H), 2.23 (dm, $J = 13.2$ Hz, 1H, 8-*HH*), 2.12 (dm, $J = 13.1$ Hz, 1H, 8-*HH*) ppm. — ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): $\delta = 172.0$ (C-11), 163.2 (C-2), 148.4 (C-6), 139.1 (C-4), 118.5 (C-3), 106.2 (C-5), 50.8 (C-13), 48.4 (C-10), 36.0 (C-9), 32.4 (C-7), 23.5 (C-8) ppm.

Die spektroskopischen Daten entsprachen denen der Literatur.^[38,252]



(1*S*,9*S*)-7,11-Diazatricyclo[7.3.1.0^{2,7}]tridec-2,4-dien-6,12-dion (**166**, 13-Oxocytisin)

Farblose Kristalle — $R_f = 0.32$ [CH₂Cl₂/MeOH/NH₃ (aq., 25%) 95:4.5:0.5]. — Schmp. 255–260 °C (Zersetzung) — $[\alpha]_D^{28} +138.4$ (c 1.0, MeOH) — ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): $\delta = 7.26$ (m, 1 H, 5-H), 6.77 (s, 1 H, NH), 6.46 (d, $J = 9.1$ Hz, 1 H, 3-H), 6.24 (d, $J = 6.8$ Hz, 1 H, 4-H), 4.10 (d, $J = 15.9$ Hz, 1 H, 10-H), 4.02 (dd, $J = 15.9$ Hz, 6.8 Hz, 1 H, 10-*HH*), 3.67 (dd, $J = 12.5$ Hz, 5.4 Hz, 1 H, 11-*HH*), 3.57 (s, 1 H, 7-H), 3.36 (d, $J = 12.4$ Hz, 1 H, 11-*HH*), 2.78 (s, 1 H, 9-H), 2.22 (dm, $J = 13.2$ Hz, 1 H, 8-*HH*), 2.10 (dm, $J = 13.2$ Hz, 1 H, 8-*HH*) ppm. — ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): $\delta = 169.6$ (C-13),



163.5 (C-2), 143.8 (C-6), 139.2 (C-5), 118.5 (C-3), 106.7 (C-4), 49.8 (C-10), 48.5 (C-11), 42.9 (C-7), 24.7 (C-9), 22.9 (C-8) ppm. — IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3237 (w, =C-H), 2925 (w, C-H), 1651 (s, NC=O), 1567 (m, C=C), 1544 (s, C=ON-H), 1490 (m), 1362 (m), 1146 (w, C-N), 782 (w) cm^{-1} . — HRMS (ESI, pos.): m/z $[\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2 + \text{H}]^+$ ber.: 205.09715; gef.: 205.09700.

Die spektroskopischen Daten entsprachen denen der Literatur.^[1]

Hinweis: Die getrockneten Goldregensamen wurden 2014 von der Gruppe von Prof. Breuning (Organische Chemie, Universität Bayreuth) geerntet, gesäubert und bis zur Verwendung gelagert. Die Extraktion des (–)-Cytisins (**16**) wurde nach dem Vorbild von O'Brien *et al.*^[191] durchgeführt.

8.2.1.1.2 Oxidation mit rotem Blutlaugensalz

In Anlehnung an Lit.^[92] wurde (–)-Cytisin (**16**, 1.00 Äquiv.) in aq. NaOH (2.5–4.9 mL, 10% ig) / CH_2Cl_2 (5.0 mL) gelöst und mit $\text{K}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6]$ (1.00 bzw. 6.20 Äquiv.) versetzt (Tabelle 30, in Pos. 2 wurde $\text{K}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6]$ in H_2O (4.0 mL) gelöst und zugegeben). Die gelbe Reaktionslösung wurde bei der angegebenen Temperatur für die angegebene Zeit gerührt. Bei Pos. 1 wurde nach 28 h nochmals $\text{K}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6]$ (1.00 Äquiv.) hinzugefügt und die Reaktionslösung weitere 20 h gerührt. Pos. 2 wurde nach 22.5 h folgendermaßen aufgearbeitet: Nach Ansäuern mit HCl (10% ig) wurde die wässrige Phase (grüne Lsg.) mit Et_2O (5×5 mL) extrahiert. Die wässrige Phase wurde mit ges. NaHCO_3 -Lsg. (10 mL) basisch gestellt (gelbe Lösung), mit CH_2Cl_2 (5×5 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Ansatz von Pos. 3 wurde nach 19 h halbiert, eine Hälfte davon mit H_2O (1.0 mL) versetzt und diese weitere drei Tage bei RT gerührt. Anhand von DC-Vergleichen und NMR-Daten wurde bei allen Ansätzen festgestellt, dass das Edukt **16** nicht umgesetzt worden war.

Tabelle 30. Experimentelle Daten zur Vorschrift 8.2.1.1.2.

Pos.	16 [mg]/[μmol]	$\text{K}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6]$ [mg]/[mmol]	Lösungsmittel [mL]		Temperatur [°C]	Dauer [h]	Umsatz [%]
			NaOH	CH_2Cl_2			
1 [a]	51.0/268	542/1.65	2.5	–	70	50	0 [b]
2 [c]	102/536	1070/3.62	4.9	–	0	22.5	0 [b]
3 [d]	17.0/89.4	35.0/0.106	–	5.0	20	19 bzw. 96	0 [b]

[a] Nach 28 h wurde nochmals $\text{K}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6]$ (86.8 mg, 264 μmol , 1.0 Äquiv.) zugegeben; [b] Edukt **16** reisoliert; [c] $\text{K}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6]$ wurde in H_2O (4.0 mL) gelöst und zur Cytisin-Lösung gegeben; [d] $\text{K}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6]$ (1.00 Äquiv.); Ansatz wurde nach 19 h halbiert, eine Hälfte mit H_2O (1.0 mL) versetzt und diese Mischung für 3 d bei RT gerührt.

8.2.1.1.3 Oxidation mit PIDA

Angelehnt an Lit.^[101a] wurde das Edukt **16** (1.00 Äquiv.) vorgelegt, in H_2O bzw. in CH_2Cl_2 gelöst und bei 0 °C bzw. RT mit PIDA (1.00 Äquiv.) versetzt (Tabelle 31). Die gelblich-trübe Reaktionslösung wurde bei Pos. 1 zunächst bei 0 °C für 1 h und dann über Nacht bei RT gerührt. Es wurde erneut PIDA (1.00 Äquiv.) zugegeben und für weitere fünf Tage gerührt. Anschließend wurde die Reaktionslösung über Nacht auf 70 °C erhitzt. Nach Abkühlen auf RT wurde MeOH (5.0 mL) hinzugegeben und die Mischung für 1 h bei RT gerührt. Bei Pos. 2 wurde die Reaktionslösung bei RT für 19 h gerührt und anschließend am Rotationsverdampfer eingengt und säulenchromatographisch (SiO_2 , $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 9:1) gereinigt. Bei beiden Ansätzen wurde anhand von DC-Vergleichen und NMR-Daten festgestellt, dass das Edukt **16** nicht umgesetzt worden war.

Tabelle 31. Experimentelle Daten zur Vorschrift 8.2.1.1.3.

Pos	16 [mg]/[μmol]	PIDA [mg]/[μmol]	Lösungsmittel		Ausbeute [%]
			H_2O	CH_2Cl_2	
1 [a]	51.0/268	84.9/264	10	–	0 [b]
2 [c]	20.0/105	36.0/112	–	5.0	0 [b]

[a] 1 h, 0 °C; RT über Nacht; dann erneut PIDA (84.7 mg, 263 μmol , 1.00 Äquiv.), RT, 5 d; 70 °C über Nacht; MeOH (5.0 mL), RT, 1 h; [b] Edukt **16** reisoliert; [c] 19 h, RT; Reaktionslösung im Vakuum eingengt und Säulenchromatographie (Kieselgel, $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 9:1) gereinigt.

8.2.1.1.4 Oxidation mit Kaliumpermanganat

(–)-Cytisin (**16**, 1.00 Äquiv.) wurde bei RT in einem Puffer (5.0 mL, pH = 7), in Essigsäure (5.0 mL) bzw. in CH_2Cl_2 (5.0 mL) gelöst und mit KMnO_4 (1.00 Äquiv.) versetzt (Tabelle 32). Bei Pos. 1 und 2 wurde die Reaktionslösung 19 h bei RT gerührt, dann jeweils mit einer kleinen Spatelspitze KMnO_4 (ca. 20 mg) versetzt und weiter gerührt. Der Ansatz von Pos. 3 wurde nach 19 h halbiert, eine Hälfte mit H_2O (1.0 mL) versetzt und diese weitere drei Tage bei RT gerührt. Zur anderen Hälfte wurde eine kleine Spatelspitze KMnO_4 (ca. 20 mg) gegeben und die Mischung weitere drei Tage gerührt.

Anhand von DC-Vergleichen wurde bei allen drei Ansätzen festgestellt, dass das Edukt **16** nicht umgesetzt worden war.

Tabelle 32. Experimentelle Daten zur Vorschrift 8.2.1.1.4.

Pos.	16 [mg]/[μmol]	KMnO_4 [mg]/[μmol]	Lösungsmittel	Umsatz [%]
1 ^[a]	18.0/946	20.0/127	Puffer pH = 7	0 ^[b]
2 ^[a]	21.0/110	20.0/127	AcOH	0 ^[b]
3 ^[c]	18.0/94.6	21.0/133	CH_2Cl_2	0 ^[b]

[a] 19 h, RT; KMnO_4 (ca. 20 mg), 77 h; [b] Edukt **16** reisoliert; [c] 19 h RT; Halbierung des Ansatzes; eine Hälfte wurde mit H_2O (1.0 mL) versetzt (weitere 77 h, RT), KMnO_4 (ca. 20 mg) zur anderen Hälfte (weitere 77 h, RT).

8.2.1.2 N-Boc-Aktivierung der Oxocytisine **165** und **166**

In Anlehnung an die Literatur^[38] wurde das in abs. CH_2Cl_2 (0.25 M) gelöste Oxocytisine **165** und **166** (1.00 Äquiv., Tabelle 33) unter Argon-Atmosphäre mit NEt_3 (2.00 Äquiv.), Boc_2O (1.50 Äquiv.) sowie DMAP (10.0 Mol-%) versetzt und bei RT für 17–22 h gerührt. Die Reaktion wurde mit ges. NH_4Cl -Lösung (2–50 mL, Reaktionsmischung pH \approx 7) abgebrochen, die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 (3×2 –150 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Säulenchromatographie (Kieselgel, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 95:5 \rightarrow 90:10) konnte die Regioisomere nicht zufriedenstellend auftrennen. Nach MPLC-Aufreinigung (GraceTM RevelerisTM X1, SiO_2 Kartusche (80 g), $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 100:0 \rightarrow 80:20) konnten die Imide **69** (gewünscht) und **173** (ungewünscht) regioisomerenrein erhalten werden.

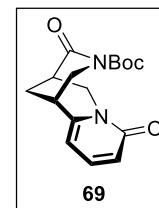
Tabelle 33. Experimentelle Daten zur Vorschrift 8.2.1.2.

Pos.	165 und 166 [mg]/[mmol] ^[a]	NEt_3 [μL]/[mmol]	Boc_2O [mg]/[mmol]	DMAP [mg]/[μmol]	69/173	Ausbeute 69 [mg]/[μmol]/[%]
1 ^[b]	20.0/0.0979/[80:20]	27.1/0.196	32.1/0.147	1.20/9.79	80:20	(12.9/42.3/43) ^[c]
2 ^[d]	103/0.504/[75:25]	148/1.07	175/0.801	6.52/53.4	77:23	(87.7/288/54) ^[c]
3 ^[d]	85.2/0.417/[95:5]	107/0.772	126/0.579	4.72/38.6	88:12	(117/384/99) ^[c]
4 ^[f]	483/2.63/[65:35]	729/5.26	861/3.95	32.1/263	65:35	(347/1140/43) ^[c]
5 ^[f]	501/2.45/[65:35]	679/4.90	803/3.68	29.9/245	65:35	(355/1.17/74) ^[c]
6 ^[d]	225/1.10/[65:35]	306/2.21	361/1.66	13.5/110	71:29	(241/792/100) ^[c, e]

[a] Verhältnis **165/166**; [b] 17 h, ges. NH_4Cl -Lsg. (2×2.0 ml), CH_2Cl_2 (3×2.0 ml), Chromatographie (SiO_2 , $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 9:1); [c] Ausbeute an **69** nach Säulenchromatographie, errechnet aus dem **69/173**-Gemisch unter Berücksichtigung des **165/166**-Verhältnisses der eingesetzten Eduktmischung; [d] 22 h, ges. NH_4Cl -Lsg. (2×10 ml), CH_2Cl_2 (3×10 ml), Chromatographie: SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 100:0 \rightarrow 85:15; [e] Ausbeute an **69** vor MPLC-Aufreinigung; [f] 17 h, ges. NH_4Cl -Lsg. (2×50 ml), CH_2Cl_2 (3×150 ml), Chromatographie: SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 100:0 \rightarrow 85:15.

(1*R*,9*R*)-11-*tert*-Butoxycarbonyl-7,11-diazatricyclo[7.3.1.0^{2,7}]tridec-2,4-dien-6,10-dion (**69**, *N*-Boc-11-Oxocytisin)

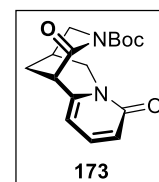
Farblose Kristalle — $R_f = 0.30$ (CH₂Cl₂/MeOH 95:5) — ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.32$ (dd, $J = 9.1$ Hz, 6.9 Hz, 1 H, 4-H), 6.50 (dd, $J = 9.1$ Hz, 1.0 Hz, 1 H, 5-H), 6.11 (dm, $J = 6.6$ Hz, 1 H, 3-H), 4.56 (dm, $J = 15.4$ Hz, 1 H, 8-*HH*), 3.86 (dt, $J = 12.7$ Hz, 2.0 Hz, 1 H, 12-*HH*), 3.81 (dd, $J = 12.7$ Hz, 4.3 Hz, 1 H, 12-*HH*), 3.75 (dd, $J = 15.4$ Hz, 5.7 Hz, 1 H, 8-*HH*), 3.38 (m, 1 H, 1-H), 3.27 (m, 1 H, 9-H), 2.24 (dm, $J = 13.2$ Hz, 1 H, 13-*HH*), 2.10 (dm, $J = 13.2$ Hz, 1 H, 13-*HH*), 1.50 (s, 9 H, C(CH₃)₃) ppm. — ¹³C-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 170.4$ (C-10), 163.1 (C-6), 152.1 (CO₂N), 147.7 (C-2), 139.1 (C-4), 118.7 (C-5), 106.2 (C-3), 84.1 (C(CH₃)₃), 54.9 (C-12), 48.7 (C-8), 39.0 (C-9), 33.0 (C-1), 28.1 (C(CH₃)₃), 23.3 (C-13) ppm.



Die spektroskopischen und physikalischen Daten entsprechen den Literaturangaben.^[38]

(1*S*,9*S*)-11-*tert*-Butoxycarbonyl-7,11-diazatricyclo[7.3.1.0^{2,7}]tridec-2,4-dien-6,12-dion (**173**, *N*-Boc-13-Oxocytisin)

Farblose Kristalle — $R_f = 0.54$ (CH₂Cl₂/MeOH 95:5) — Schmp. 172–175 °C — $[\alpha]_D^{25} = -399.4$ (c 1.0, MeOH). — ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): $\delta = 7.29$ (dd, $J = 9.0$ Hz, 7.0 Hz, 1 H, 4-H), 6.52 (d, $J = 9.2$ Hz, 1 H, 3-H), 6.29 (d, $J = 6.8$ Hz, 1 H, 5-H), 4.22 (d, $J = 15.7$ Hz, 1 H, 10-*HH*), 3.96 (dd, $J = 15.7$ Hz, 6.4 Hz, 1 H, 10-*HH*), 3.86 (dd, $J = 13.3$ Hz, 5.7 Hz, 1 H, 11-*HH*), 3.76 (m, 2 H, 7-H, 11-*HH*), 2.88 (s, 1 H, 9-H), 2.28 (d, $J = 13.3$ Hz, 1 H, 8-*HH*), 2.13 (d, $J = 13.2$ Hz, 1 H, 8-*HH*), 1.49 (s, 9 H, C(CH₃)₃) ppm. — ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): $\delta = 167.9$ (C-13), 163.5 (C-2), 152.0 (CO₂N), 142.7 (C-6), 139.3 (C-4), 119.0 (C-3), 107.2 (C-5), 84.1 (C(CH₃)₃), 52.5 (C-11), 49.6 (C-10), 45.8 (C-7), 28.1 (C(CH₃)₃), 25.8 (C-9), 23.1 (C-8) ppm. — IR (Film): $\tilde{\nu} = 2985$ (w, C-H), 1719 (s, NCO₂), 1696 (s, C=ONC=O), 1650 (s, NC=O), 1576 (s, C=C), 1544 (s, C=ON), 1367 (m), 1273 (s, C-O), 1256 (s, C-O), 1136 (s, C-N), 790 (m) cm⁻¹. — HRMS (ESI): m/z [C₁₆H₂₀N₂O₄ + H]⁺ ber.: 305.15015; gef.: 305.14828.

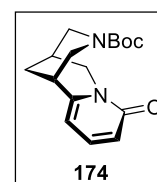


Die spektroskopischen Daten entsprachen denen der Literatur.^[1]

8.2.2 Synthese des Schlüsselbausteins 69 – Schützungs-Oxidations-Sequenz

8.2.2.1 (1*R*,9*R*)-11-*tert*-Butoxycarbonyl-7,11-diazatricyclo[7.3.1.0^{2,7}]tridec-2,4-dien-6-on (**174**, *N*-Boc-Cytisin)

In CH₂Cl₂ (4.1 mL) gelöstes Cytisin (**16**, 201 mg, 1.05 mmol, 1.00 Äquiv.) wurde mit NEt₃ (291 μ L, 2.10 mmol, 2.00 Äquiv.), Boc₂O (353 mg, 1.62 mmol, 1.54 Äquiv.) und DMAP (6.55 mg, 53.6 μ mol, 5.10 Mol-%) versetzt. Nach 20 h bei RT wurde erneut DMAP (6.37 mg, 52.1 μ mol, 4.96 Mol-%) zu der Lösung hinzugefügt. Nach weiteren 3 d wurde die Reaktionslösung mit ges. NH₄Cl-Lsg. (2 x 10 mL) gewaschen (Reaktionsmischung pH \approx 7), die vereinigten wässrigen Phasen mit CH₂Cl₂ (3 x 10 mL) extrahiert, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Nach Säulenchromatographie (Kieselgel, CH₂Cl₂/MeOH 100:0 \rightarrow 90:10) wurde das Produkt **174** als hellgelber, kristalliner Feststoff erhalten.



Ausbeute: 321 mg (Reinheit 95%; 305 mg, 100%).

Leicht gelber Feststoff — $R_f = 0.65$ (CH₂Cl₂/MeOH 9:1) — ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.28$ (dd, $J = 9.1$ Hz, 6.9 Hz, 1 H, 4-H), 6.43 (m, 1 H, 3-H), 6.06 (m, 1 H, 5-H), 4.23 (m, 2 H, 13-H₂), 4.18 (d, $J = 15.7$ Hz, 1 H, 10-*HH*), 3.83 (dd, $J = 15.6$ Hz, 6.5 Hz, 1 H, 10-*HH*), 3.02 (m, 3 H, 1-H, 7-H, 11-H₂), 2.42 (br s, 1 H, 9-H), 2.00 (dm, $J = 13.0$ Hz, 1 H, 8-*HH*), 1.94 (dm, $J = 13.0$ Hz, 1 H, 8-*HH*), 1.27 (m, 9 H, C(CH₃)₃), ppm. — ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): $\delta = 163.6$ (C-2), 154.7 (CO₂N), 150.1 (C-6), 139.1 (C-4), 117.4 (C-3), 105.9 (C-5), 80.6 (C(CH₃)₃), 51.8 (C-11), 50.4 (C-13), 49.0 (C-10), 35.0 (C-7), 28.2 (C(CH₃)₃), 27.7 (C-9), 26.3 (C-8) ppm.

Die spektroskopischen Daten entsprachen denen der Literatur.^[253]

8.2.2.2 Versuche zur Oxidation von *N*-Boc-Cytisin (**174**)

8.2.2.2.1 Oxidation mit elementarem Iod

Gemäß Lit.^[100] wurde *N*-Boc-Cytisin (**174**, 20.0 mg, 68.9 μmol , 1.00 Äquiv.) bei RT in THF/H₂O (3:1, 2.8 mL) gelöst und anschließend mit NaHCO₃ (58.7 mg, 692 μmol , 10.0 Äquiv.) und I₂ (131 mg, 517 μmol , 7.50 Äquiv.) versetzt. Die rotbraune Reaktionslösung wurde 23 h bei RT gerührt. Der Ansatz wurde halbiert und eine Hälfte für 20 h auf 70 °C erhitzt, die andere Hälfte rührte bei RT für weitere 20 h. Zum erhitzten Ansatz wurde MeOH (1.0 mL) hinzugegeben und die Reaktionslösung 1 h bei RT weitergerührt.

Anhand von DC-Vergleichen und NMR-Daten wurde festgestellt, dass das Edukt **174** nicht umgesetzt worden war.

8.2.2.2.2 Oxidation mit rotem Blutlaugensalz

N-Boc-Cytisin (**174**, 21.0 mg, 72.3 μmol , 1.00 Äquiv.) wurde bei RT in aq. NaOH (10 %, 5.0 mL) gelöst und mit K₃[Fe(CN)₆] (45.8 mg, 139 μmol , 2.00 Äquiv.) versetzt. Die gelbe Reaktionslösung wurde bei RT für 23 h gerührt. Der Ansatz wurde halbiert und eine Hälfte für 20 h auf 70 °C erhitzt, die andere Hälfte rührte bei RT für weitere 20 h.

Anhand von DC-Vergleichen und NMR-Daten wurde festgestellt, dass das Edukt **174** nicht umgesetzt worden war.

8.2.2.2.3 Oxidation mit PIDA

N-Boc-Cytisin (**174**, 19.0 mg, 65.4 μmol , 1.00 Äquiv.) wurde in CH₂Cl₂/H₂O (4.5:0.5 mL) gelöst und bei RT mit PIDA (44.1 mg, 137 μmol , 2.00 Äquiv.) versetzt. Die gelblich-trübe Reaktionslösung wurde 23 h bei RT gerührt. Der Ansatz wurde halbiert und eine Hälfte für 20 h auf 70 °C erhitzt, die andere Hälfte rührte bei RT für weitere 20 h.

Anhand von DC-Vergleichen und NMR-Daten wurde festgestellt, dass das Edukt **174** nicht umgesetzt worden war.

8.2.2.2.4 Oxidation mit Kaliumpermanganat

N-Boc-Cytisin (**174**, 1.00 Äquiv.) wurde in einem Puffer (pH = 7; 5.0 mL; Tabelle 34, Pos. 1) bzw. in Essigsäure (5.0 mL, Pos. 2) gelöst, mit KMnO₄ (2.00 Äquiv.) versetzt und für 23 h bei RT gerührt. Die Ansätze wurden halbiert und je eine Hälfte für 20 h auf 70 °C erhitzt, die andere Hälfte rührte bei RT für weitere 20 h.

Anhand von DC-Vergleichen und NMR-Daten beider Ansätze wurde festgestellt, dass das Edukt **174** nicht umgesetzt worden war.

Tabelle 34. Experimentelle Daten zur Vorschrift 8.2.2.2.4.

Pos.	174 [mg]/[μmol]		KMnO ₄ [mg]/[μmol]		Lösungsmittel	Ausbeute 69 [%]
1	20.0	68.9	23.0	145	Puffer (pH = 7)	0
2	21.0	72.3	22.0	139	AcOH	0

8.2.2.2.5 Oxidation mit Rutheniumoxidmonohydrat

Das in EtOAc (5.0 mL bzw. 500 μL) gelöste *N*-Boc-Cytisin (**174**, 1.00 Äquiv.) wurde bei RT zu einer Lösung aus RuO₂·H₂O (10.0 Mol-%) in aq. NaIO₄-Lösung (10%ig, 14.0 Äquiv.) gegeben (Tabelle 35). Bei Pos. 1 wurde die gelbliche Reaktionslösung 23 h bei RT gerührt. Der Ansatz wurde halbiert und eine Hälfte für 20 h auf 70 °C erhitzt, die andere Hälfte rührte für weitere 20 h bei RT. Bei Pos. 2 wurde die Reaktionslösung für 3 h bei RT gerührt und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit EtOAc (3 \times 5 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit *iso*-Propanol (2 mL) versetzt und für 90 min gerührt. Die organische Phase wurde filtriert, mit EtOAc (5 mL) gespült, mit H₂O gewaschen (2 \times 5 mL), über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.

Anhand von DC-Vergleichen und NMR-Daten beider Ansätze wurde festgestellt, dass das Edukt **174** nicht umgesetzt worden war.

Tabelle 35. Experimentelle Daten zur Vorschrift 8.2.2.2.5.

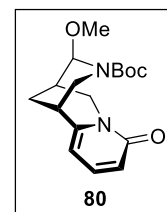
Pos	174 [mg]/[μmol]	RuO ₂ •H ₂ O [mg]/[μmol]	NaIO ₄ [mg]/[mmol]	Lösungsmittel	Ausbeute 69 [%]
1 [a]	19.0/65.4	1.08/7.15	210	5.0 mL	0
2 [b]	50.0/172	2.60/17.2	515	0.5 mL	0

[a] RT, 23 h, dann Halbierung des Ansatzes, eine Hälfte wurde für 20 h auf 70 °C erhitzt, die andere Hälfte rührte bei RT für weitere 20 h; [b] RT, 3 h.

8.2.3 Synthese von 11-Allylcytisin (**70**) nach Breuning *et al.*

8.2.3.1 (1*R*,9*R*)-11-*tert*-Butoxycarbonyl-10-methoxy-7,11-diazatricyclo-[7.3.1.0^{2,7}]tridec-2,4-dien-6-on (**80**)

Das Imid **69** (1.00 Äquiv., Tabelle 36) wurde bei 0 °C in abs. MeOH (55 μmol/mL **69**) gelöst, mit NaBH₄ (3.00 Äquiv.) versetzt und die resultierende Lösung für 0.5–2.5 h gerührt. Nach Zugabe von frisch präparierter methanolischer HCl-Lösung (2 M, 5.60 Äquiv.) wurde die Reaktionslösung für 3–22 h bei RT gerührt. Es wurde ges. NaHCO₃-Lösung (9 mL/mmol **69**) zugegeben und das Lösungsmittel unter Vakuum entfernt. Die wässrige Phase wurde mit CH₂Cl₂ (4 × 10 mL/mmol **69**) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Kieselgel, CH₂Cl₂/MeOH 98:2 → 90:10) wurde das gewünschte Produkt **80** erhalten.



Ausbeute Lit.^[38]: 90 %

Tabelle 36. Experimentelle Daten zur Vorschrift 8.2.3.1.

Pos.	69 [mg]/[mmol]	NaBH ₄ [mg]/[μmol]	MeOH [mL]	HCl in MeOH (2 M) [mL]/[mmol]	Zeiten [h]/[h] ^[a]	Ausbeute 80 [mg]/[μmol]/[%]
1	30.0/0.0990 [b]	11.3/298	1.8	0.276/0.554	1.5/4.5	25.6/80.0/81
2	40.0/0.131	14.9/393	2.4	0.368/0.739	2/3	35.4/110/84
3	90.0/0.295	37.3/986	6.0	0.801/1.66	2/3	93.3/291/88
4	207/0.680	77.2/2040	20.7 [c, d]	1.90/3.81	2/4.5	193/603/89

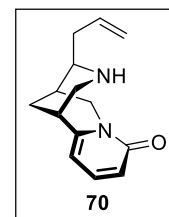
[a] Stufe 1 (Reduktion) / Stufe 2 (Acetalisierung); [b] *rac*-**69** aus Vorversuchen von Scharnagel und Goller^[38]; [c] nach 5.5 h wurde zusätzlich HCl in MeOH (2 M, 0.5 mL) zugegeben; [d] abweichende Konzentration (32 μmol/mL anstelle von 55 μmol/mL).

Farbloses Öl — $R_f = 0.38$ (CH₂Cl₂/MeOH 95:5). — ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 60:40 Rotationsisomere): δ = 7.28 (dd, $J = 9.0$ Hz, 6.9 Hz, 1 H, 4-H), 6.45 (dd, $J = 9.1$ Hz, 1.2 Hz, 0.4 H, 3-H), 6.42 (dd, $J = 9.1$ Hz, 1.2 Hz, 0.6 H, 3-H), 6.05 (dd, $J = 6.8$ Hz, 0.9 Hz, 0.6 H, 5-H), 6.02 (dd, $J = 6.8$ Hz, 0.8 Hz, 0.4 H, 5-H), 5.40 (d, $J = 2.0$ Hz, 0.4 H, 11-H), 5.23 (d, $J = 2.2$ Hz, 0.6 H, 11-H), 4.09 (m, 1 H, 10-*HH*), 3.98 (d, $J = 12.8$ Hz, 0.6 H, 13-*HH*), 3.84 (d, $J = 12.8$ Hz, 0.4 H, 13-*HH*), 3.81 (d, $J = 6.9$ Hz, 0.6 H, 10-*HH*), 3.78 (d, $J = 6.9$ Hz, 0.4 H, 10-*HH*), 3.33 (dd, $J = 12.9$ Hz, 2.1 Hz, 0.4 H, 13-*HH*), 3.29 (s, 1.1 H, OCH₃), 3.28 (s, 1.9 H, OCH₃), 3.23 (dd, $J = 12.8$ Hz, 2.2 Hz, 0.6 H, 13-*HH*), 2.95 (s, 0.6 H, 7-H), 2.88 (s, 0.4 H, 7-H), 2.55 (m, 1 H, 9-H), 2.34 (m, 1 H, 8-*HH*), 1.74 (m, 1 H, 8-*HH*), 1.35 (s, 5 H, C(CH₃)₃), 1.22 (s, 3 H, C(CH₃)₃) ppm. — ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃, 60:40 Rotationsisomere): δ = 163.6 (C-2), 163.5 (C-2), 154.6 (CO₂N), 154.5 (CO₂N), 149.5 (C-6), 149.0 (C-6), 139.2 (C-4), 138.6 (C-4), 117.5 (C-3), 117.3 (C-3), 105.6 (C-5), 104.9 (C-5), 86.3 (C-11), 84.9 (C-11), 81.2 (C(CH₃)₃), 80.5 (C(CH₃)₃), 54.8 (OCH₃), 54.7 (OCH₃), 46.82 (C-10 od. C-13), 46.76 (C-10 od. C-13), 46.5 (C-10 od. C-13), 45.1 (C-10 od. C-13), 34.5 (C-7), 34.4 (C-7), 31.7 (C-9), 31.6 (C-9), 28.2 (C(CH₃)₃), 28.1 (C(CH₃)₃), 20.7 (C-8), 20.6 (C-8) ppm.

Die spektroskopischen Daten entsprechen denen der Literatur.^[38]

8.2.3.2 (1R,9R,10R)-10-Allyl-7,11-diazatricyclo-[7.3.1.0^{2,7}]tridec-2,4-dien-6-on (70, 11-*exo*-Allylcytisin)

Gemäß Lit.^[38] wurde Allyltrimethylsilan (6.00–10.0 Äquiv., Tabelle 37) und BF₃•OEt₂ (4.00–6.00 Äquiv.) bei 0 °C zu dem in abs. CH₂Cl₂ (13.9 mL/mmol **80**) gelösten *N,O*-Acetal **80** (1.00 Äquiv.) gegeben. Nach 13.5–42.5 h Rühren bei RT wurde die Reaktionslösung durch basisches Aluminiumoxid [Akt. 1; CH₂Cl₂/MeOH bzw. CH₂Cl₂/MeOH/NH₃ (aq., 25 %), 64 mL/mmol **80**] filtriert. Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum und säulenchromatographische Aufreinigung [Kieselgel, CH₂Cl₂/MeOH/NH₃ (aq., 25 %) 100:0:0 → 90:9:1] lieferte 11-Allylcytisin (**70**). In den Einträgen 2, 4 und 5 wurde *rac*-**80** verwendet.



Ausbeute Lit.^[38]: 93 %.

Tabelle 37. Experimentelle Daten zur Vorschrift 8.2.3.2.

Pos.	80 [mg]/[μmol]	AllylSiMe ₃ [μL]/[mmol]	BF ₃ •OEt ₂ [μL]/[mmol]	CH ₂ Cl ₂ [mL]	Bedingungen [h]	Ausbeute 70 [mg]/[μmol]/[%]
1	100/312	298/1.87	119/0.936	4.3	20 ^[c]	57.7/250/80
2 ^[a]	80.0/250	159/2.50	190/1.50	3.5	13.5 ^[c]	48.9/212/85
3 ^[a, b]	114/355	338/2.13	135/1.07	5.1	42.5 ^[d]	76.0/330/93
4	13.4/41.8	38/0.240	15/0.120	0.6	17 ^[d]	9.43/40.9/98

[a] *rac*-**80**; [b] nach 18 h nochmals AllylSiMe₃ (300 μL, 216 mg, 1.89 mmol, 5.32 Äquiv.) und BF₃•OEt₂ (100 μL, 112 mmol, 789 μmol, 2.22 Äquiv.) zugegeben; [c] Al₂O₃-Filterkuchen mit CH₂Cl₂/MeOH 100:0 → 90:10 (64 mL/mmol **80**) gespült; [d] Al₂O₃-Filterkuchen mit CH₂Cl₂/MeOH/NH₃ 100:0:0 → 90:9:1 (64 mL/mmol **80**) gespült.

Weißer Feststoff — *R*_f = 0.36 [CH₂Cl₂/MeOH/NH₃ (aq., 25 %) 90:9:1] — ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.29 (dd, *J* = 9.0 Hz, 6.9 Hz, 1 H, 4-H), 6.46 (dd, *J* = 9.0 Hz, 1.2 Hz, 1 H, 3-H), 5.98 (d, *J* = 6.9 Hz, 1 H, 5-H), 5.78 (m, 1 H, CH=CH₂), 5.11 (m, 2 H, CHCH₂), 4.12 (d, *J* = 15.6 Hz, 1 H, 10-*HH*), 3.94 (dd, *J* = 15.6 Hz, 6.7 Hz, 1 H, 10-*HH*), 3.23 (dd, *J* = 12.0 Hz, 1.7 Hz, 1 H, 13-*HH*), 3.00 (t, *J* = 7.2 Hz, 1 H, 11-H), 2.86 (br s, 1 H, 7-H), 2.73 (dt, *J* = 12.1 Hz, 2.2 Hz, 1 H, 13-*HH*), 2.54 (m, 1 H, 11-*CHH*), 2.31 (m, 1 H, 11-*CHH*), 2.25 (br s, 1 H, 9-H), 2.12 (d, *J* = 13.2 Hz, 1 H, 8-*HH*), 1.78 (dd, *J* = 13.1 Hz, 2.5 Hz, 1 H, 8-*HH*), 1.39 (br s, 1 H, 12-NH) ppm. — ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 163.6 (C-2), 151.3 (C-6), 138.8 (C-4), 135.7 (CH=CH₂), 117.4 (CH=CH₂), 116.7 (C-3), 104.8 (C-5), 58.2 (C-11), 51.4 (C-10), 47.5 (C-13), 35.2 (C-7), 35.0 (11-CH₂), 30.3 (C-9), 21.2 (C-8) ppm.

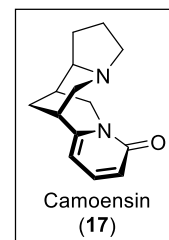
Die spektroskopischen Daten entsprechen denen der Literatur.^[38,89]

8.2.4 Versuche zur Synthese von Camoensin (17)

8.2.4.1 Hydroaminierung von 11-Allylcytisin (70)

8.2.4.1.1 Hydrozirkonierung/Iodierung

In Anlehnung an Lit.^[254] wurde das Edukt 11-Allylcytisin (**70** bzw. *rac*-**70**, 1.00 Äquiv) unter Argon-Atmosphäre bei RT in abs. CH₂Cl₂ (200–800 μL) gelöst (Tabelle 38). Zu dieser Lösung wurde Cp₂ZrHCl (1.50–3.00 Äquiv.) innerhalb von 10–40 Minuten in 1–3 Portionen zugegeben. Die gelbe Reaktionslösung wurde für 1–2 h gerührt, anschließend mit NEt₃ (1.10–3.30 Äquiv.) und I₂ (1.00–3.00 Äquiv.) versetzt und die daraus resultierende dunkelrote Lösung für weitere 3–23.5 h bei RT gerührt. Nach Zugabe von ges. Na₂S₂O₃-Lösung (1 mL, Pos. 1 und 2) und ges. NaHCO₃-Lösung (5 mL; Pos. 1) bzw. NaOH (aq., 10 %, 2 mL; Pos. 2) wurde die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ (10 × 5 mL) extrahiert. In Pos. 3 wurde eine Säure-Base-Extraktion [Extraktion mit HCl (aq., 1 M, 2 × 2 mL), vereinigte wässrige Phase mit ges. Na₂CO₃-Lösung (10 mL) basisch stellen und mit CH₂Cl₂ (3 × 5 mL) extrahieren] durchgeführt. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet



und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer eingengt.

Anhand von DC-Vergleichen und NMR-Daten wurde festgestellt, dass in den Einträgen 1 und 2 das Edukt **70** nicht umgesetzt worden war. Pos. 3 zeigte Produkt **17** und wurde säulenchromatographisch aufgereinigt [Kieselgel, CH₂Cl₂/MeOH/NH₃ (aq., 25 %) 95:4.5:0.5].

Tabelle 38. Experimentelle Daten zur Vorschrift 8.2.4.1.1.

Pos.	70 [mg]/[μmol]	Cp ₂ ZrHCl [mg]/[μmol]	NEt ₃ [μL]/[μmol]	I ₂ [mg]/[μmol]	CH ₂ Cl ₂ [μL]	Zeit [h]	Ausbeute [mg]/[μmol]/[%]
1 [a]	9.23/40.1	16.5/63.9	6.5/46.9	10.8/42.6	800	1/3	70 (84 %) [b]
2 [a, d]	6.30/27.4	14.1/54.8	12.5/20.9	20.9/82.2	700	2/23.5	70 (~50 %) [b, c]
3 [e, f]	10.0/43.4	22.4/86.8	7.0/47.8	11.0/43.4	200	1/2	17 (1.20/5.21/12), 70 (3.99/17.4/40)

[a] *rac*-**70**; [b] Edukt **70** bzw. *rac*-**70** reisoliert [Chromatographie (Kieselgel, CH₂Cl₂/MeOH/NH₃ (aq., 25 %) 95:4.5:0.5)]; [c] der Ansatz wurde nach Säulenchromatographie für 4 h auf 60 °C erhitzt; *rac*-**70** wurde nicht umgesetzt (NMR); [d] nach 3 h wurde nochmals NEt₃ (5.70 μL, 41.1 μmol, 1.50 Äquiv.) und I₂ (10.4 mg, 41.1 μmol, 1.50 Äquiv.) zugegeben; [e] Reagenz 1 d im Hochvakuum getrocknet, Zugabe portionsweise; [f] Aufarbeitung ohne Na₂S₂O₃-Lösung.

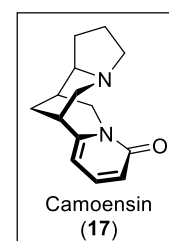
(1*R*,9*R*,10*R*)-7,14-Diazatetracyclo[7.6.1.0^{2,7}.0^{10,14}]hexadeca-2,4-dien-6-on (**17**, *Camoensin*)

Farbloses Öl — *R*_f = 0.23 [CH₂Cl₂/MeOH/NH₃ (aq., 25%) 95:4.5:0.5] — ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.27 (dd, *J* = 9.0 Hz, 7.0 Hz, 1 H, 4-H), 6.42 (d, *J* = 9.0 Hz, 1 H, 3-H), 6.00 (d, *J* = 6.6 Hz, 1 H, 5-H), 4.17 (d, *J* = 15.3 Hz, 1 H, 10-*HH*), 3.88 (dd, *J* = 15.3 Hz, 6.2 Hz, 1 H, 10-*HH*), 2.99 (tm, *J* = 8.7 Hz, 1 H, 11-H), 2.92 (s, 1 H, 7-H), 2.75–2.63 (m, 4 H, 14-H₂, 16-H₂), 2.48 (s, 1 H, 9-H), 2.00–1.87 (m, 2 H, 8-*HH*, 13-*HH*), 1.83–1.60 (m, 4 H, 8-*HH*, 12-H₂, 13-*HH*) ppm. — ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 163.7 (C-2), 150.9 (C-6), 138.9 (C-4), 116.9 (C-3), 105.0 (C-5), 66.1 (C-11), 55.0 (C-14 oder C-16), 54.9 (C-14 oder C-16), 51.8 (C-10), 35.0 (C-7), 29.0 (C-9), 25.2 (C-12), 21.3 (C-13), 20.8 (C-8) ppm. — IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 2949 (w, C-H), 2873 (w, C-H), 1648 (s, NC=O), 1565 (m, C=C), 1547 (s, C=ON), 1163 (w, NC=O), 1142 (w, C-N), 800 (m), 734 (w) cm⁻¹. — HRMS (ESI, pos): *m/z* [C₁₄H₁₈N₂O + H]⁺ ber.: 231.14919; gef.: 231.14842.

Die spektroskopischen und physikalischen Daten entsprachen denen der Literatur.^[89]

8.2.4.1.2 Hydromercurierung/Reduktion

In Anlehnung an die Bedingungen von Lit.^[195] wurde Hg(OAc)₂ (2.50 Äquiv.) unter Argon-Atmosphäre und Lichtausschluss bei RT in THF/H₂O (1:1, 45 μmol/mL *rac*-**70**) gelöst und mit dem in THF (170 μmol/mL *rac*-**70**) gelöstem Edukt *rac*-**70** (1.00 Äquiv.) versetzt (Tabelle 39, Pos. 1 und 2). Die tiefgelbe Reaktionslösung wurde bei RT bzw. bei 50 °C für 18–23 h gerührt und anschließend mit NaBH₄ (4.00 Äquiv.) reduziert. Nach Entfernung des THF unter Vakuum wurde zu der schwarzen Lösung ges. NaHCO₃-Lösung (6 bzw. 18 mL) gegeben und anschließend die wässrige Phase mit CHCl₃ [3 × 10 mL bzw. 3 × 20 mL; bei Pos. 2 zusätzlich CHCl₃/MeOH (4:1, 6 × 20 mL)] extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung [SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH 90:10 → CH₂Cl₂/MeOH/NH₃ (aq., 25 %) 90:9:1] wurde das gewünschte Produkt *rac*-**17** als weißer, kristalliner Feststoff erhalten. Als Nebenprodukte entstanden das Edukt *rac*-**70** (Pos. 1 und 2) sowie *endo*-isomeres Edukt *rac*-**176** (Pos. 1). Bei Pos. 2 wurde zudem ein nicht identifizierbares Nebenprodukt detektiert.



NMR-Experiment (Pos. 3):

Das Edukt *rac*-**70** (10.8 mg, 46.8 μmol, 1.00 Äquiv.) wurde in einem NMR-Röhrchen vorgelegt und mit THF-d₈ (275 μL, 170 mM) sowie Mesitylen (6.50 μL, 46.8 μmol, 1.00 Äquiv., als Standard) versetzt. Dazu wurde eine Lösung aus Hg(OAc)₂ (37.3 mg, 117 μmol, 2.50 Äquiv.) in THF-d₈/D₂O (150 μL:150 μL, 156 mM zu *rac*-**70**) gegeben und die gelbe Reaktionslösung 1 min bei RT geschüttelt. Der Inhalt des NMR-Röhrchens wurde außerdem in einem Ultraschallbad für 2 min durchmischt, für 21 h bei RT gerührt und mit NaBH₄ (7.08 mg, 187 μmol, 4.00 Äquiv.) versetzt. Die graue Lösung wurde mit ges. NaHCO₃-Lsg. (10 mL) verdünnt und mit CH₂Cl₂ (3 × 10 mL)

extrahiert. die wässrige Phase mit NaOH (aq., 10 %, 5 mL) basisch gestellt und erneut mit CH₂Cl₂/MeOH (4:1, 3 × 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung [Kieselgel, CH₂Cl₂/MeOH 98:2 → CH₂Cl₂/MeOH/ NH₃ (aq., 25 %) 90:9:1] wurde Camoensin (*rac*-**17**, 41 %) als weißer, kristalliner Feststoff erhalten. Als Nebenprodukte konnten das Edukt *rac*-**70** sowie *endo*-isomerisiertes Edukt *rac*-**176** identifiziert werden.

Die spektroskopischen Daten von Produkt *rac*-**17** entsprachen denen von Kapitel 8.2.4.1.1.

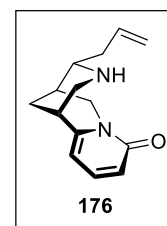
Tabelle 39. Experimentelle Daten zur Vorschrift 8.2.4.1.2.

Pos.	70 ^[a] [mg]/[μmol]	Hg(OAc) ₂ [mg]/[μmol]	NaBH ₄ [mg]/[μmol]	Bedingungen [h]/[°C]	Ausbeute [mg]/[μmol]/[%]
1	11.4/49.3	38.0/119	6.63/175	18/RT	17 (2.73/11.9/24), 70 (2.23/9.68/20),
2	31.5/137	109/343	20.8/551	23/50	17 (5.06/22.0/23), 70 (3.95/17.2/18) ^[b, c]
3	10.8/46.8	37.3/117	7.08/187	21/RT ^[d]	17 (4.40/19.1/41), 70 (2.89/12.5/26), 176 (3.62/15.7/33)

[a] *rac*-**70**; [b] max. Ausbeute 95.8 μmol, da eine Probe für Reaktions-NMR entnommen wurde; Ausbeuten wurden entsprechend angepasst; [c] nicht identifiziertes Nebenprodukt (~50 %); [d] NMR-Versuch, THF-d₈/D₂O, Ultraschallbad.

(*1R,9R,10S*)-10-Allyl-7,11-diazatricyclo-[7.3.1.0^{2,7}]tridec-2,4-dien-6-on (**176**, 11-*endo*-Allylcytisin)

Hellgelbes Öl — *R*_f = 0.81 [CH₂Cl₂/MeOH/NH₃ (aq., 25%) 90:9:1] — ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.32 (dd, *J* = 9.1 Hz, 6.8 Hz, 1 H, 4-H), 6.51 (dd, *J* = 9.2 Hz, 1.2 Hz, 1 H, 3-H), 6.04 (d, *J* = 6.8 Hz, 1 H, 5-H), 5.77–5.68 (m, 1 H, 11-CH₂-CH=CH₂), 5.23–5.17 (m, 2 H, 11-CH₂-CH=CH₂), 4.18 (d, *J* = 16.2 Hz, 1 H, 10-*HH*), 3.97 (dd, *J* = 16.2 Hz, 6.8 Hz, 1 H, 10-*HH*), 3.25–3.18 (m, 2 H, 9-H), 3.12 (dt, *J* = 2.4 Hz, 13.0 Hz, 1 H, 13-*HH*), 3.07–3.03 (m, 1 H, 11-H), 3.02–2.97 (m, 1 H, 13-*HH*), 2.58 (dm, *J* = 4.6 Hz, 1 H, 7-H), 2.33–2.26 (m, 2 H, 11-CH₂-CH=CH₂), 2.15 (d, *J* = 12.0 Hz, 1 H, 8-*HH*), 1.80 (dd, *J* = 13.8 Hz, 2.3 Hz, 1 H, 8-*HH*) ppm. — ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 163.4 (C-2), 147.2 (C-6), 139.5 (C-4), 133.9 (11-CH₂-CH=CH₂), 119.9 (11-CH₂-CH=CH₂), 118.9 (C-5), 106.0 (C-3), 64.1 (C-9), 54.0 (C-13), 50.1 (C-10), 34.2 (C-11), 28.7 (11-CH₂-CH=CH₂), 28.3 (C-7), 19.2 (C-8) ppm. — IR (Film): $\tilde{\nu}$ = kein N-H, 2931 (m, C-H), 2858 (w, C-H), 2794 (w, C-H), 1733 (s, C=O), 1656 (s, NC=O), 1547 (s, C=C), 1161 (s, C-N), 984 (m, CH=CH₂), 734 (s), 698 (s) cm⁻¹. — HRMS (ESI, pos): *m/z* [C₁₄H₁₈N₂O + H]⁺ ber.: 231.14919; gef.: 231.14880.



8.2.4.1.3 Rhodium-katalysierte Hydroaminierung

In Anlehnung an die Bedingungen von Lit.^[196] wurde DavePhos (**177**, 500 μg, 1.28 μmol, 3.00 Mol-%) und [Rh(COD)₂OTf (500 μg, 1.07 μmol, 2.50 Mol-%) unter Argon-Atmosphäre bei RT vorgelegt und mit dem in Dioxan (1.0 mL) gelösten Edukt *rac*-**70** (9.82 mg, 42.6 μmol, 1.00 Äquiv.) versetzt. Die Reaktionslösung wurde für 7 h bei 70 °C gerührt, mit ges. NaCl-Lösung (10 mL) sowie ges. NaHCO₃-Lösung (10 mL) versetzt. Die wässrige Phase wurde mit CH₂Cl₂ (10 mL) sowie CH₂Cl₂/MeOH (9:1, 2 × 10 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.

Anhand von NMR-Daten wurde festgestellt, dass das Edukt *rac*-**70** nicht umgesetzt worden war.

8.2.4.2 Hydroaminierung von *N*-Boc-11-Allylcytisin (**183**)

8.2.4.2.1 (*1R,9R,10R*)-10-Allyl-11-*tert*-butoxycarbonyl-7,11-diazatricyclo-[7.3.1.0^{2,7}]tridec-2,4-dien-6-on (**183**)

Zu dem in abs. CH₂Cl₂ (3.9 mL/mmol **70**) gelöstem Amin **70** (1.00 Äquiv.) wurden bei RT NEt₃ (2.00 Äquiv.) und Boc₂O (1.50 Äquiv.) zu gegeben und die Mischung für 16–41 h gerührt (Tabelle 40). Die Reaktionslösung

wurde mit ges. NH_4Cl -Lösung ($2 \times 40 \mu\text{L}/\text{mmol}$ **70**) gewaschen ($\text{pH} \approx 7$) und die vereinigten wässrigen Phasen

mit CH_2Cl_2 ($3 \times 40 \mu\text{L}/\text{mmol}$ **70**) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel am Vakuum entfernt. Säulenchromatographische Aufreinigung (Kieselgel, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 100:0 \rightarrow 80:20) ergab das Produkt **183** in akzeptablen Ausbeuten als leicht rosafarbenes Öl.

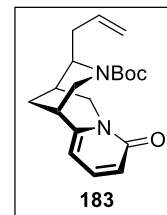


Tabelle 40. Experimentelle Daten zur Vorschrift 8.2.4.2.1.

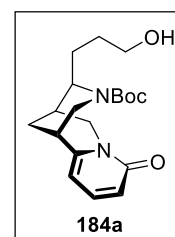
Pos.	70 [mg]/[μmol]	NEt_3 [μL]/[μmol]	Boc_2O [mg]/[μmol]	DMAP [mg]/[μmol]	Zeit [h]	Ausbeute 183 [mg]/[μmol]/[%]
1 [b]	57.7/250	69/500	82.0/376	6.11/50.0 [a]	41	49.0/148/60 [c]
2 [d]	18.0/77.9	22/156	25.5/117	0.950/7.80	16	14.6/44.3/58 [e]
3 [d]	8.29/36.0	10/72.0	11.8/54.0	0.440/3.60	44	7.53/22.8/63 [f]

[a] 20 Mol-%; [b] nach 17 h wurde jeweils eine Spatelspitze Boc_2O und DMAP zugegeben (ca. 30 mg); [c] Umsatz unvollständig, Edukt **70** (9.91 mg, 43.0 μmol , 17 %) reisoliert, Trennung mit Grace™ Reveleris™ (12 g; $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 97:3 \rightarrow 90:10); [d] *rac*-**70**; [e] Edukt *rac*-**70** (7.35 mg, 31.9 μmol , 41 %) reisoliert; [f] Edukt *rac*-**70** (1.72 mg, 7.47 μmol , 21 %) reisoliert.

Rosafarbenes Öl — $R_f = 0.63$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 90:10), $R_f = 0.65$ [$\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_3$ (aq., 25 %) 90:9:1]. — ^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3 , 60:40 Rotationsisomere): $\delta = 7.30\text{--}7.26$ (m, 1 H, 4-H), 6.45 (dd, $J = 9.1$ Hz, 1.3 Hz, insg. 1 H, 3-H) und 6.42 (dd, $J = 9.1$ Hz, 1.3 Hz, insg. 1 H, 3-H), 6.06 (dd, $J = 6.9$ Hz, 1.0 Hz, 0.60 H, 5-H), 6.02 (dd, $J = 6.9$ Hz, 1.0 Hz, 0.40 Hz, 5-H), 5.83–5.70 (m, 1 H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.11 (dm, $J = 17.4$ Hz, insg. 2 H, $\text{CH}=\text{CH}_2$) und 5.07 (tm, $J = 5.1$ Hz, insg. 2 H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 4.48 (t, $J = 7.8$ Hz, 0.39 H, 11-H), 4.27 (t, $J = 7.5$ Hz, 0.61 H, 11-H), 4.17 (d, $J = 7.6$ Hz, insg. 1 H, 10-*HH*) und 4.14 (d, $J = 7.6$ Hz, insg. 1 H, 10-*HH*), 4.10 (dm, $J = 13.3$ Hz, 0.62 H, 13-*HH*), 3.97 (dm, $J = 13.4$ Hz, 0.40 H, 13-*HH*), 3.87 (dd, $J = 6.6$ Hz, 3.8 Hz, 0.59 H, 10-*HH*), 3.84 (dd, $J = 6.5$ Hz, 3.9 Hz, 0.42 H, 10-*HH*), 3.22 (dd, $J = 13.5$ Hz, 2.2 Hz, 0.39 H, 13-*HH*), 3.12 (dd, $J = 13.3$ Hz, 2.2 Hz, 0.61 H, 13-*HH*), 2.99 (s, 0.61 H, 7-H), 2.91 (s, 0.39 H, 7-H), 2.44 (sept. $J = 7.0$ Hz, insg. 3 H, 11-*CHH*) und 2.39–2.31 (m, insg. 3 H, 9-H, 11-*CHH*), 2.14 (s, 0.41 H, 8-*HH*), 2.11 (s, 0.59 H, 8-*HH*), 1.85–1.77 (m, 1 H, 8-*HH*), 1.34 (s, 5.47 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.21 (s, 3.56 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$) ppm. — ^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3 , 60:40 Rotationsisomere): $\delta = 163.5$ (C-2), 163.4 (C-2), 154.9 (CO_2N), 154.4 (CO_2N), 149.4 (C-6), 149.0 (C-6), 139.1 (C-4), 138.5 (C-4), 134.6 ($\text{CH}=\text{CH}_2$), 134.4 ($\text{CH}=\text{CH}_2$), 117.8 ($\text{CH}=\text{CH}_2$), 117.6 ($\text{CH}=\text{CH}_2$), 117.4 (C-3), 117.2 (C-3), 105.6 (C-5), 104.8 (C-5), 80.5 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 79.9 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 57.5 (C-11), 55.6 (C-11), 50.6 (C-10), 50.4 (C-10), 46.8 (C-13), 45.5 (C-13), 34.6 (11- CH_2), 34.5 ($2 \times$ C-9), 34.3 (11- CH_2), 29.6 (C-7), 29.3 (C-7), 28.2 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 28.1 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 21.0 ($2 \times$ C-8) ppm. — IR (Film): $\tilde{\nu} = 2925$ (s, C-H), 2855 (m, C-H), 1691 (s, NCO_2), 1654 (s, $\text{NC}=\text{O}$), 1548 (s, $\text{C}=\text{C}$), 1416 (m, CH_3), 1365 (m), 1166 (s, C-N), 989 (m br, $\text{CH}=\text{CH}_2$), cm^{-1} . — HRMS (ESI, pos): m/z [$\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_3 + \text{H}$] $^+$ ber.: 331.20162; gef.: 331.20117.

8.2.4.2.2 Versuch der Hydroborierung/Oxidation von *N*-Boc-11-Allylcytisin (**183**) mit 9-BBN

In Anlehnung an die Literatur^[257] wurde zu dem in abs. THF (150 μL) gelösten *N*-Boc-11-Allylcytisin (**183**, 10.0 mg, 30.3 μmol , 1.00 Äquiv.) bei 0 °C unter Argon-Atmosphäre langsam eine 9-BBN-Lösung (0.5 M in THF, 145 μL , 72.6 μmol , 2.40 Äquiv.) zugetropft und die Mischung auf RT erwärmt. Nach 8.5 h bzw. 24 h (DC-Kontrolle, jeweils unvollständiger Umsatz) wurde nochmals 9-BBN (jeweils 60.5 μL , 30.3 μmol , 1.00 Äquiv.) zugegeben. Nach insg. 28.5 h wurde bei RT H_2O_2 (aq., 30 %, 126 μL , 1.23 mmol, 40.9 Äquiv.) und KOH (aq., 3 M, 126 μL , 378 μmol , 12.5 Äquiv.) zugetropft und die Lösung für 4.5 h gerührt. Die Lösung wurde mit ges. NaCl -Lösung (10 mL) verdünnt und mit CH_2Cl_2 (3×10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Mehrfache Säulenchromatographie (Kieselgel, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 96:4 \rightarrow 90:10) und Filtration über basisches Al_2O_3 lieferte ein



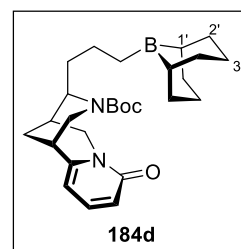
leicht gelbes Öl.

Rohausbeute: 5.96 mg (max. 17.1 μmol , max. 78 % für **184a**; 56 % für **184d** 56 %)

Hinweis: Während den experimentellen Arbeiten wurde vermutet, dass es sich beim Produkt um den gesuchten Alkohol **184a** handelte, der noch stark mit 9-BBN-Spezies verunreinigt war. Spätere Untersuchungen von Breuning *et al.*^[1] lassen jedoch vermuten, dass es sich bei der erhaltenen Verbindung eher um das 9-BBN-Addukt **184d** handelte.

tert-Butyl (1*R*,4*R*,5*R*)-4-(3-((1*S*,5*S*)-9-borabicyclo[3.3.1]nonan-9-yl)propyl)-8-oxo-1,5,6,8-tetrahydro-2*H*-1,5-methanopyrido[1,2-*a*][1,5]diazocine-3(4*H*)-carboxylat (**184d**)

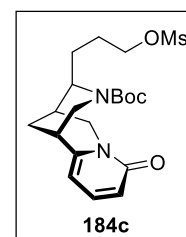
Leicht gelbes Öl — $R_f = 0.48$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 90:10) — $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , 60:40 Rotationsisomere, verunreinigt mit *B*-Methyl-9-BBN vgl. Lit.^[258]): $\delta = 7.28$ (dd, $J = 9.0$ Hz, 7.0 Hz, 1 H, 4-H), 6.46 (dm, $J = 9.0$ Hz, insg. 1 H, 3-H) und 6.43 (dm, $J = 9.0$ Hz, insg. 1 H, 3-H), 6.06 (d, $J = 6.9$ Hz, 0.6 H, 5-H), 6.02 (d, $J = 6.9$ Hz, 0.4 H, 5-H), 4.49–4.45 (m, 0.4 H, 11-H), 4.30–4.25 (m, 0.6 H, 11-H), 4.19 (d, $J = 15.7$ Hz, 1 H, 10-*HH*), 4.14 (d, $J = 13.5$ Hz, 0.6 H, 13-*HH*), 3.98 (d, $J = 13.5$ Hz, 0.5 H, 13-*HH*), 3.87 (t, $J = 6.3$ Hz, 0.8 H, 10-*HH*), 3.84–3.78 (m, 9 H, B- OCH_3 -9-BBN), 3.72–3.68 (m, 4 H, 10-*HH*, 11- CH_2 - CH_2 - CH_2 -O), 3.22 (dd, $J = 13.4$ Hz, 1.7 Hz, 0.4 H, 13-*HH*), 3.11 (dd, $J = 13.4$ Hz, 1.8 Hz, 0.6 H, 13-*HH*), 2.96 (br s, 0.6 H, 7-H), 2.90 (br s, 0.5 H, 7-H), 2.32 (br s, 0.6 H, 9-H), 2.27 (br s, 0.6 H, 9-H), 2.22 (t, $J = 7.7$ Hz, 0.4 H, 8-*HH*), 2.17 (br s, 0.5 H, 8-*HH*), 2.14 (br s, 0.6 H, 8-*HH*), 2.04–1.98 (m, 1.5 H, 8-*HH*, 11- CH_2 - CH_2 -O), 1.93–1.83 (m, 27 H, 2'-*HH*), 1.83–1.71 (m, 3 H, 11- CH_2 - CH_2 -O), 1.70–1.55 (m, 30 H, 2'-*HH*), 1.53–1.41 (m, 11 H, 1'-H), 1.38–1.23 (m, insg. 23.5 H, 3'- H_2) mit 1.33 (s, insg. 23.5 H, $(\text{CH}_3)_3$), 1.20 (s, 4.8 H, $(\text{CH}_3)_3$) ppm. — $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3 , 60:40 Rotationsisomere, verunreinigt mit *B*-Methyl-9-BBN): $\delta = 163.4$ (C-2), 155.0 (CO_2N), 149.4 (C-6), 139.2 (C-4), 138.6 (C-4), 117.5 (C-3), 117.3 (C-3), 105.7 (C-5), 104.9 (C-5), 80.7 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 80.1 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 71.9 (B- OCH_3 -9-BBN), 71.4 (B- OCH_3 -9-BBN), 62.7 (11- CH_2 - CH_2 -O), 62.5 (11- CH_2 - CH_2 -O), 57.7 (C-11), 56.0 (C-11), 50.6 (C-10), 50.5 (C-10), 46.6 (C-13), 45.2 (C-13), 36.5 (C-2'), 35.7 (C-1'), 34.8 (2 \times C-9), 31.1 (11- CH_2 - CH_2 -O), 30.9 (11- CH_2 - CH_2 -O), 29.4 (C-7), 29.0 (C-7), 28.2 (2 \times $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 26.4 (11- CH_2 - CH_2 -O), 26.3 (11- CH_2 - CH_2 -O), 21.4 (C-8), 21.3 (C-8), 20.2 (C-3')



Die Spezies wurde im Folgeversuch (s. Kapitel 8.2.4.2.3) vollständig umgesetzt, weshalb keine weitere Analytik durchgeführt werden konnte. Da parallele Versuche von Breuning^[1] zur Hydroborierung von ungeschütztem 11-Allylcytisin (**70**) mit guten Ausbeuten zielführend waren, wurde der Versuch nicht wiederholt und weiter analysiert.

8.2.4.2.3 Versuchte Mesylierung des Rohprodukts aus Versuch 8.2.4.2.2

Das in Pyridin (150 μL) gelöste Produkt aus Versuch 8.2.4.2.2 (5.96 mg, max. 17.1 μmol , 1.00 Äquiv; **184a** verunreinigt mit 9-BBN-Spezies oder das 9-BBN-Addukt **184d**) wurde bei 0 °C mit DMAP (0.31 mg, 2.57 μmol , 15 Mol-%) und MsCl (2 μL , 25.7 μmol , 1.50 Äquiv.) versetzt und für 2 h gerührt. Die Reaktion wurde mit CH_2Cl_2 (5 mL) und KHSO_4 -Lösung (aq., 1.5 M, 1 mL) verdünnt, mit H_2O (5 mL) und ges. NaCl -Lösung (5 mL) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Säulenchromatographische Aufreinigung [Kieselgel, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_3$ (aq., 25 %) 95:4.5:0.5] lieferte ein hellbraunes Öl {2.98 mg, $R_f = 0.62$ [$\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_3$ (aq., 25 %) 90:9:1]}, dass sich aus mehreren Verbindungen (NMR) zusammensetzt. Präparative Dünnschichtchromatographie (5 \times 10 cm, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_3$ (aq., 25 %) 90:9:1) zeigte sieben verschiedene Verbindungen, die nicht zum Produkt **184c** zugeordnet werden konnten.



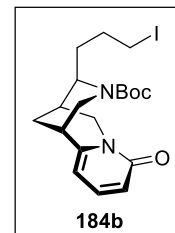
Hinweis: Falls es sich bei dem Produkt aus Versuch 8.2.4.2.2 nicht um den Alkohol **184a**, sondern, wie spätere Untersuchungen nahelegen,^[1] eher um das 9-BBN-Addukt **184d** gehandelt hatte, so konnte die Mesylierung nicht erfolgreich sein.

8.2.4.2.4 Versuch der Hydroborierung/Iodierung von *N*-Boc-11-Allylcytisin (**183**)

In Anlehnung an die Literatur^[200] wurde zu dem in abs. THF (150 μL) gelösten *N*-Boc-11-Allylcytisin (**183**, 10.0

mg, 30.3 μmol , 1.00 Äquiv.) bei 0 °C unter Argon-Atmosphäre langsam eine $\text{BH}_3\cdot\text{SMe}_2$ -Lösung (10 M in SMe_2 , 3.5 μL , 35.0 μmol , 1.16 Äquiv.) zugetropft und auf RT erwärmt. Nach 23 h wurde bei RT MeOH (100 μL), I_2

(7.70 mg, 30.3 μmol , 1.00 Äquiv.) und NaOMe-Lsg. (4.72 M in MeOH, 6.4 μL , 30.3 μmol , 1.00 Äquiv.) zu der Lösung gegeben und die Mischung für 7 h gerührt. Die Reaktion wurde mit ges. Na_2SO_3 -Lösung (2 mL) sowie ges. NaHCO_3 -Lösung (5 mL) verdünnt, mit CH_2Cl_2 (3×10 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Säulenchromatographie (Kieselgel, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 95:5) lieferte ein leicht gelbes Öl.

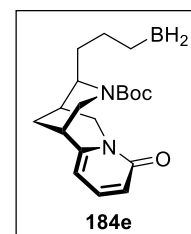


Rohausbeute: 4.76 mg (max. 10.4 μmol , max. 34 % für **184b**; 64 % für **184e**)

Hinweis: Während der experimentellen Arbeiten wurde vermutet, dass es sich beim Produkt um das gesuchte Iodid **184b** handelte, das allerdings noch stark mit Boran-Spezies verunreinigt war. Spätere Untersuchungen von Breuning *et al.*^[1] mit 9-BBN als Boran-Quelle lassen vermuten, dass es sich bei der Verbindung eher um ein Boranaddukt des Typs **184e** handelte.

tert-Butyl (1*R*,4*R*,5*R*)-4-(3-boranylpropyl)-8-oxo-1,5,6,8-tetrahydro-2*H*-1,5-methanopyrido[1,2-*a*][1,5]diazocine-3(4*H*)-carboxylat (**184e**)

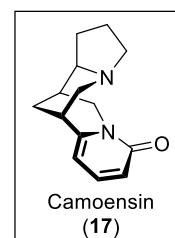
Leicht gelbes Öl — $R_f = 0.30$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 95:5) — $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , 55:45 Rotationsisomere sowie Verunreinigung durch Boran-Spezies, vgl. Nöth und Vahrenkamp^[259]): $\delta = 7.28$ (dd, $J = 9.0$ Hz, 6.9 Hz, 1 H, 4-H), 6.45 (dd, $J = 9.0$ Hz, 1.1 Hz, 0.45 H, 3-H), 6.42 (dd, $J = 9.0$ Hz, 1.0 Hz, 0.55 H, 3-H), 6.06 (d, $J = 6.8$ Hz, 0.55 H, 5-H), 6.02 (d, $J = 6.9$ Hz, 0.45 H, 5-H), 4.49–4.44 (m, 0.42 H, 11-H), 4.29–4.25 (m, 0.54 H, 11-H), 4.19 (d, $J = 15.6$ Hz, 1 H, 10-*HH*), 4.13 (dm, $J = 13.3$ Hz, 0.58 H, 13-*HH*), 3.98 (dm, $J = 13.4$ Hz, 0.49 H, 13-*HH*), 3.88–3.78 (m, insg. 2.7 H, Bor-Spezies) mit 3.87 (t, $J = 6.0$ Hz, insg. 2.7 H, 10-*HH*), 3.74–3.67 (m, 2 H, 11- $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-B}$), 3.22 (dd, $J = 13.4$ Hz, 2.0 Hz, 0.42 H, 13-*HH*), 3.11 (dd, $J = 13.3$ Hz, 2.1 Hz, 0.56 H, 13-*HH*), 2.96 (br s, 0.56 H, 7-H), 2.90 (br s, 0.42 H, 7-H), 2.32 (d, $J = 4.8$ Hz, 0.48 H, 9-H), 2.27 (d, $J = 2.7$ Hz, 0.56 H, 9-H), 2.17 (br s, 0.46 H, 8-*HH*), 2.14 (br s, 0.57 H, 8-*HH*), 1.92–1.77 (m, 7.4 H, 8-*HH*, 11- $\text{CH}_2\text{-CHH-CH}_2\text{-B}$, Boran-Spezies), 1.69–1.55 (m, 9 H, 11- $\text{CH}_2\text{-CHH-CH}_2\text{-B}$, Boran-Spezies), 1.50–1.43 (m, 3 H, Boran-Spezies), 1.32 (s, 4.9 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.19 (s, 4.1 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$) ppm. — $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3 , 55:45 Rotationsisomere, Verunreinigung durch Boran-Spezies): $\delta = 163.5$ (C-2), 163.4 (C-2), 154.9 (NCO_2), 154.7 (NCO_2), 149.3 (C-6), 148.8 (C-6), 139.1 (C-4), 138.5 (C-4), 117.4 (C-3), 117.2 (C-3), 105.6 (C-5), 104.8 (C-5), 80.5 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 79.9 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 71.8 (Boran-Spezies), 62.5 (11- $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-B}$), 62.3 (11- $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-B}$), 57.5 (C-11), 55.9 (C-11), 50.4 ($2 \times$ C-10), 46.5 (C-13), 45.0 (C-13), 36.4 (Boran-Spezies), 35.6 (Boran-Spezies), 34.7 ($2 \times$ C-7), 31.0 (C-9), 30.8 (C-9), 29.2 (11- $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-B}$), 28.9 (11- $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-B}$), 28.1 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 28.0 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 26.2 ($2 \times$ 11- $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-B}$), 22.7 (C-8), 21.3 (C-8), 21.2 (Boran-Spezies) ppm.



Hinweis: Da die Spezies im Folgeversuch (s. Kapitel 8.2.4.2.5) vollständig umgesetzt wurde, konnte keine weitere Analytik durchgeführt werden. Da parallele Versuche von Breuning *et al.*^[1] zur Hydroborierung an ungeschütztem 11-Allylcytisin (**70**) mit guten Ausbeuten zielführend waren, wurde der Versuch nicht wiederholt und weiter analysiert.

8.2.4.2.5 Versuchte Cyclisierung von des Rohprodukts aus Versuch 8.2.4.2.4

In Anlehnung an die Boc-Entschützung von Breuning *et al.*^[38] an einem strukturverwandten Derivat wurde das in abs. CH_2Cl_2 (200 μL) gelöste Rohprodukt aus Versuch 8.2.4.2.4 (4.76 mg, max. 10.4 μmol , 1.00 Äquiv.; **184b** verunreinigt mit Bor-Spezies oder **184e**) bei 0 °C mit TFA (12 μL , 156 μmol , 15.0 Äquiv.) versetzt und für 23 h bei RT gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wurde der Rückstand dreimal durch Zugabe von CH_2Cl_2 (5 mL) gelöst und jeweils das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der so verbliebene Feststoff wurde in ges. NaHCO_3 -Lösung (5 mL) für 1 h bei RT gerührt, mit CH_2Cl_2 (3×5 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. DC- und NMR-Vergleiche der Rohmischung (2.32 mg, mehrere Verbindungen) mit Camoensin (**17**) zeigten, dass der ge-



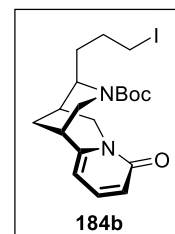
suchte Naturstoff nicht entstanden war.

Hinweis: Falls es sich bei dem Produkt aus Versuch 8.2.4.2.4 nicht um das Iodid **184b**, sondern, wie spätere Untersuchungen nahelegen,^[1] eher um das Bor-Addukt **184e** gehandelt hatte, so konnte die Cyclisierung nicht erfolgreich sein.

8.2.4.2.6 Hydrozirkonierung/Iodierung

In Anlehnung an die Literatur^[193,254] wurde das in Toluol (500 μL) gelöste Edukt **183** (14.8 mg, 44.9 μmol , 1.00 Äquiv.) bei RT unter Argon-Atmosphäre mit Cp_2ZrHCl (46.3 mg, 179 μmol , 4.00 Äquiv.) versetzt und für 3 h gerührt. Die milchig-gelbe Suspension wurde mit abs. CH_2Cl_2 (500 μL) verdünnt (Gasentwicklung, gelb-Färbung nimmt deutlich zu), für 1 h gerührt und anschließend wurden I_2 (49.0 mg, 193 μmol , 4.30 Äquiv.) und NEt_3 (27 μL , 193 μmol , 4.30 Äquiv.) zugegeben. Nach 16 h wurde die Reaktion mit Zugabe von ges. $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung (3 mL) und ges. Na_2CO_3 -Lösung (3 mL) abgebrochen und mit CH_2Cl_2 (3×10 mL) extrahiert. Trocknung über Na_2SO_4 und Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer lieferte einen braunen Feststoff, der mehrere Spezies enthielt, von denen keine als **184b** identifiziert (via DC-Kontrolle und NMR) werden konnte.

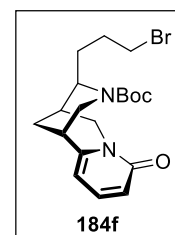
Rohmasse: 36.9 mg



8.2.4.2.7 Hydrozirkonierung/Bromierung

Das in abs. CH_2Cl_2 (700 μL) gelöste Edukt **183** (9.32 mg 28.2 μmol , 1.00 Äquiv.) wurde unter Argon-Atmosphäre bei RT mit Cp_2ZrHCl (14.5 mg 56.4 μmol , 2.00 Äquiv.) versetzt und für 20 h gerührt. Nach Zugabe von abs. CH_2Cl_2 (800 μL) wurde die Lösung für 5 min im Ultraschallbad vermischt und für 3 h gerührt. Das DC zeigte einen vollständigen Umsatz zu einem leicht polarerem Produkt an $\{R_f = 0.61 \rightarrow 0.51 [\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_3 \text{ (aq., 25 \%)} 90:9:1]\}$. Nach Zugabe von NBS (12.6 mg, 70.5 μmol , 2.50 Äquiv.) wurde die Reaktion für 1.5 h bei RT gerührt, mit ges. NaHCO_3 -Lösung (5 mL) verdünnt und mit CH_2Cl_2 (3×5 mL) sowie $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (80:20, 3×5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Säulenchromatographische Aufreinigung (Kieselgel, $\text{CH}_2\text{Cl}_2 \rightarrow \text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 97:3) lieferte eine Mischung aus verschiedenen Produkten, die sehr ähnliche Polaritäten $\{R_f = 0.46 [\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_3 \text{ (aq., 25 \%)} 90:9:1]\}$ aufwiesen. NMR-Messungen zeigten, dass z. T. noch Allylprotonen vorhanden waren, aber deutliche Abweichungen im Pyridonring auftraten. Aus Letzterem wurde geschlossen, dass u. a. der Pyridonring bromiert wurde.

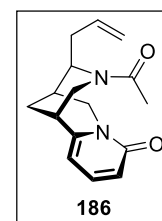
Rohmasse: 15.1 mg



8.2.4.3 Enamin-Route ausgehend von 11-Allylcytisin (70)

8.2.4.3.1 (1R,9R,10R)-10-Allyl-11-acetyl-7,11-diazatricyclo-[7.3.1.0^{2,7}]tridec-2,4-dien-6-on (186, N-Acetyl-11-Allylcytisin)

In Anlehnung an die Literatur^[205] wurde das in abs. CH_2Cl_2 (300 μL) gelöste Amin **70** (9.91 mg, 43.0 μmol , 1.00 Äquiv.) unter Argon-Atmosphäre bei 0 °C mit NEt_3 (12 μL , 86.1 μmol , 2.00 Äquiv.) und AcCl (5 μL , 70.1 μmol , 1.63 Äquiv.) versetzt und die Reaktion unter Erwärmung auf Raumtemperatur für 19 h gerührt. Filtration über Celite® [CH_2Cl_2 (5 mL), $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (90:10, 10 mL)], Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum und Säulenchromatographie [Kieselgel, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 98:2 \rightarrow $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_3$ (aq., 25 %) 90:9:1] lieferten das Produkt **186** als gelbes Öl.



Ausbeute: 6.74 mg (24.7 μmol , 57 %)

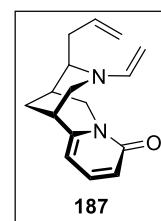
Gelbes Öl — $R_f = 0.42$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 90:10) — $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , 50:50 Rotationsisomere): $\delta = 7.28\text{--}7.25$ ($2 \times \text{dd}$, unter CDCl_3 -Peak, $J = 6.8$ Hz und 2.4 Hz bzw. 6.7 Hz und 2.5 Hz, 1 H, 4-H), 6.44 (dt, $J = 0.6$ Hz, 9.2 Hz, 1 H, 3-H), 6.05 (dd, $J = 6.8$ Hz, 0.7 Hz, 0.5 H, 5-H), 6.02 (dd, $J = 6.8$ Hz, 0.8 Hz, 0.5 H, 5-H), 5.83–5.70

(m, 1 H, CH=CH₂), 5.19–5.14 (m, 1 H, CH=CHH), 5.12–5.05 (m, 1 H, CH=CHH), 4.90 (t, *J* = 7.9 Hz, 0.5 H, 11-HH), 4.59 (dm, *J* = 13.3 Hz, 0.5 H, 11-HH), 4.13 (d, *J* = 15.8 Hz, 0.5 H, 10-HH), 4.08 (d, *J* = 15.7 Hz, 0.5 H, 10-HH), 3.96 (t, *J* = 7.5 Hz, 0.5 H, 13-HH), 3.91 (dd, *J* = 15.5 Hz, 6.2 Hz, 0.5 H, 13-H), 3.87 (dd, *J* = 15.5 Hz, 6.4 Hz, 0.5 H, 10-H), 3.67 (dm, *J* = 13.4 Hz, 0.5 H, 10-H), 3.51 (dd, *J* = 13.4 Hz, 2.2 Hz, 0.5 H, 13-H), 3.05–2.97 (m, 1.5 H, 13-HH, 7-H, verunreinigt), 2.56–2.35 (m, 2 H, 11-CH₂), 2.22–2.15 (m, 1 H, 8-HH), 2.00 (s, 1.5 H, C=OCH₃), 1.90–1.83 (m, 1 H, 8-HH), 1.74 (s, 1.5 H, C=OCH₃) ppm. — IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3417 (br s, N-H), 2925 (m, C-H), 2855 (w, C-H), 1732 (w, C=O), 1647 (s, NC=O), 1546 (m, C=C), 1424 (m, CH₂), 1163 (w, NC=O), 1143 (w, C-N), 801 (m) cm⁻¹.

Da die Verbindung im Folgeversuch vollständig umgesetzt wurde und diese Versuchsreihe nicht zielführend erschien, wurde das Substrat **186** nicht weiter charakterisiert.

8.2.4.3.2 Reduktion des Amids **186**

In Anlehnung an die Literatur^[205] wurde unter Argon-Atmosphäre das in abs. THF (200 μ L) gelöste Amid **186** (6.74 mg, 24.8 μ mol, 1.00 Äquiv.) bei RT mit (MeO)₃SiH (15 μ L, 99.0 μ mol, 4.00 Äquiv.) sowie KO t Bu (1.34 mg, 1.24 μ mol, 5 Mol-%) versetzt und für 16.5 h auf 65 °C erhitzt (leichte Braunfärbung nach ca. 2 h). Der eingetrocknete Rückstand wurde in abs. THF (200 μ L) gelöst, mit NaOH (aq., 2 M, 250 μ L) versetzt und für 1 h bei RT gerührt. Das THF wurde im Vakuum entfernt, der Rückstand in CH₂Cl₂ (2 mL) aufgenommen, mit ges. NaHCO₃-Lösung (5 mL) verdünnt und mit CH₂Cl₂ (3 \times 5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Das erhaltene gelbe Öl (10.9 mg, max. 24.8 μ mol) wurde als Edukt **186** identifiziert (DC- und NMR-Kontrolle), welches direkt erneut umgesetzt wurde.



Unter Argon-Atmosphäre wurde das in abs. THF (200 μ L) gelöste Amid **186** (10.6 mg, max. 24.8 μ mol, 1.00 Äquiv.) bei RT mit (MeO)₃SiH (15 μ L, 99.0 μ mol, 4.00 Äquiv.) versetzt, für 30 min auf 65 °C erhitzt und auf RT erkalten lassen. Nach Zugabe von KO t Bu (1.34 mg, 1.24 μ mol, 5 Mol-%) wurde die Lösung erneut für 17 h auf 65 °C erhitzt (Reaktionsgefäß mit Teflon und Parafilm abdichten). Nach einer Stunde konnte eine deutliche orange-Färbung beobachtet werden, welche sich jedoch nach 17 h (bei leicht geringerem Lösungsvolumen) zu gelb entfärbt hat. Da DC-Kontrolle zeigte, dass das Edukt **186** nicht umgesetzt wurde, wurde bei RT erneut KO t Bu (1.34 mg, 1.24 μ mol, 5 Mol-%) und die Reaktion für 6 h auf 100 °C erhitzt. Die orange-braune Reaktionslösung zeigte erneut ein reduziertes Reaktionsvolumen und ein leicht polares Produkt im DC [ca. 10 %, CH₂Cl₂/MeOH/NH₃ (aq., 25 %) 90:9:1].

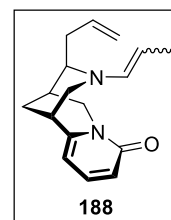
Die Lösung wurde mit abs. THF (100 μ L) aufgefüllt, mit (MeO)₃SiH (10 μ L, 66.0 μ mol, 2.67 Äquiv.) und KO t Bu (1.34 mg, 1.24 μ mol, 5 Mol-%) versetzt und für 17 h auf 120 °C erhitzt (neben dem Edukt **186** war ein leicht polares Produkt zu erkennen, ca. 30 %). Die Reaktion wurde mit NaOH (aq., 2 M, 250 μ L) versetzt und für 1 h bei RT gerührt. Das THF wurde im Vakuum entfernt, der Rückstand in CH₂Cl₂ (2 mL) aufgenommen, mit ges. NaHCO₃-Lösung (5 mL) verdünnt und gegen CH₂Cl₂ (3 \times 5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit.

Das erhaltene gelbe Öl (5.51 mg, 20.2 μ mol, 81 % reisoliert) wurde als Edukt **186** (s. Kap. 8.2.4.3.1) identifiziert (DC- und NMR-Kontrolle).

8.2.4.3.3 (1R,9R,10R)-10-Allyl-11-(prop-1-en-1-yl)-7,11-diazatricyclo-[7.3.1.0^{2,7}]tridec-2,4-dien-6-on (**188**)

Variante 1:

In Anlehnung an die Literatur^[207] wurde das in Toluol (500 μ L) gelöste Amin **70** (20.0 mg, 86.8 μ mol, 1.00 Äquiv.) unter Argon-Atmosphäre bei 0 °C mit je einer Spatelspitze (ca. 30 mg) Na₂SO₄ und K₂CO₃ versetzt und frisch destilliertes Propanal (6 μ L, 86.6 μ mol, 1.00 Äquiv.) zugegeben. Nach 2 h bei 0 °C wurde erneut frisch destilliertes Propanal (6 μ L, 86.6 μ mol, 1.00 Äquiv.) zugegeben und die Lösung für weitere 2 h bei RT gerührt. Molsieb (3 Å, 4 Kugeln) wurde zugegeben und die Lösung wurde für 18 h bei RT gerührt. Auch weiter Propanalzugabe (100 μ L, 1.39 mmol, 16.0 Äquiv.) und Erhitzen der Reaktion auf 50 °C für 3 h führte zu keinem Umsatz des Edukts **70** (DC-Kontrolle). Das Edukt **70** wurde durch wässrige Aufarbeitung [ges. NaCl-Lösung (5



mL), Extraktion mit CH₂Cl₂ (3 × 5 mL)], Trocknung über Na₂SO₄, Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum und Säulenchromatographie [Kieselgel, CH₂Cl₂/MeOH/NH₃ (aq., 25 %) 90:9:1] reisoliert.

Edukt **70**: 17.7 mg (74.2 μmol, 85 % reisoliert)

Variante 2:

In Anlehnung an die Literatur^[204a] wurde das in abs. THF (1.0 mL) gelöste Amin **70** (15.0 mg, 65.1 μmol, 1.00 Äquiv.) unter Argon-Atmosphäre bei RT mit Molsieb (3 Å, 4 Kugeln), Propanal (6.0 μL, 4.83 mg, 83.2 μmol, 1.28 Äquiv.) und *p*TsOH (1.68 mg, 9.77 μmol, 15 Mol-%) versetzt und für 17.5 h auf 50 °C erhitzt. Zur Reaktionskontrolle wurden eine kleine Probe (200 μL) der Reaktion im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand war jedoch nicht in CDCl₃ löslich und lieferte kein aussagekräftiges ¹H-NMR-Spektrum. Eine Messung in DMSO-d₆ führte zum selben Ergebnis.

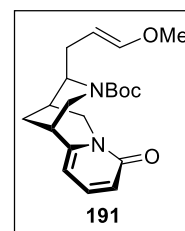
Nach Zugabe von NaBH₄ (3.69 mg, 97.7 μmol, 1.5 Äquiv.) und MeOH (100 μL) bei 0 °C wurde die Lösung für 17 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand dreimal mit MeOH gelöst und im Vakuum von Lösungsmittel befreit. Der so entstandene weiße Feststoff (17.3 mg) war in CDCl₃ und DMSO-d₆ nicht löslich und auch ein Anbasen mit CH₂Cl₂ und NEt₃ änderte daran nichts.

Der Feststoff wurde nicht weiter untersucht.

8.2.4.4 Addition funktionalisierter C3- bzw. C4-Seitenketten an das *N,O*-Acetal **80**

8.2.4.4.1 Addition von Allylmethylether (**192**)

Der in abs. THF (1.5 mL/mmol **80**) gelöste Allylmethylether **192** (3.2 Äquiv.) wurde unter Argon-Atmosphäre bei –78 °C langsam mit *s*BuLi (1.3 M in Cyclohexan, 2.20 Äquiv.) bzw. *t*BuLi (1.9 M in THF, 4.40 Äquiv.) versetzt und für 0.5–5.5 h bei –78 °C gerührt (Reaktionskontrolle von kleiner Probe via D₂O-Quench und ¹H-NMR). Das frisch präparierte Metallreagenz wurde anschließend langsam bei –78 °C zu dem in abs. THF (1.5 mL/mmol **80**) gelösten Aminoal **80** (1.00 Äquiv.) getropft und für die in genannte Zeit und Temperatur gerührt. Die Lösung wurde mit ges. NH₄Cl-Lösung (5 mL) verdünnt, mit CH₂Cl₂ (3 × 5 mL) extrahiert und die wässrige Phase wurde nach Anbasen mit ges. NaHCO₃-Lösung (10 mL) erneut mit CH₂Cl₂ (3 × 5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Säulenchromatographie (Kieselgel, CH₂Cl₂/MeOH 100:0 → 80:20) lieferte das Produkt **191** als graues Öl.



Hinweis: Genauere Betrachtung der wässrigen Aufarbeitung zeigte, dass das Edukt **80** in der sauren Extraktion und das Produkt **191** in der basischen Extraktion zu finden war.

Das Produkt **191** war nicht eindeutig identifizierbar, da das ¹H-Spektrum aufgrund von vermutlich vorhandenen *E/Z*-Isomeren und/oder Rotameren mehrere Signalsätze aufwies, die stark überlagerten. Es wurden daher nur einzelne definierte und signifikante Peaks zugeordnet und in der Liste aufgeführt. Auch im ¹³C-NMR sind mindestens drei Signalsätze zu sehen, die jedoch teilweise gut mit dem sehr ähnlichen *N*-Boc-Allylcytisin (**183**) übereinstimmen.

Tabelle 41. Experimentelle Daten zur Vorschrift 0.

Pos.	80 [mg]/[μmol]	192 [μL]/[mmol]	BuLi [s/t]/[μL]/[μmol]/[Äquiv.]	Bedingungen [h]/[°C]	Ergebnis [mg]/[μmol]/[%]
1	10.0/31.2	9.5/0.0998	<i>t</i> /72/138/4.40	5.5/–78; 17/–78 → RT	[191 (3.24/8.99/29) ^[a] 80 (1.40/4.37/14)]
2	18.6/58.0	17.5/0.186	<i>s</i> /98/128/2.20	0.5/–78; 17/–78 → RT, 2/50	[191 (1.48/4.11/7) ^[a] 80 (15.6/48.6/84)]

[a] Spektrum sehr unübersichtlich, doppelter Signalsatz, *E/Z*-Isomere und/oder Rotamere, Produkt **191** nicht eindeutig identifizierbar.

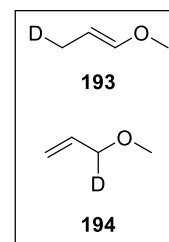
(1*R*,9*R*,10*R*)-10-(3-Methoxyallyl)-11-*tert*-butoxycarbonyl-7,11-diazatriencyclo-[7.3.1.0^{2,7}]tridec-2,4-dien-6-on (**191**)

$R_f = 0.94$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 90:10) und $R_f = 0.50$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 95:5) — $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , vermutlich Rotationsisomere und *E/Z*-Isomere, nur dezidierte Peaks): $\delta = 7.34\text{--}7.28$ ($2 \times \text{dd}$, $J = 9.4$ Hz, 7.1 Hz, 1.2 H, 4-H, überlagert mit CDCl_3 -Signal), 6.50 (q od. $2 \times \text{t}$, $J = 10.0$ Hz, 1 H, 3-H), 6.29 (d, $J = 6.7$ Hz, 0.25 H, 3-H oder 5-H), 6.14–6.09 (m, 0.67 H, 5-H), 6.09–6.05 (m, 0.13 H, 5-H), 6.01–5.93 (m, 0.26 H, 11- $\text{CH}_2\text{-CH=CH-OCH}_3$), 5.91 (d, $J = 6.0$ Hz, 0.21 H, 5-H), (m, 0.20 H, 11- $\text{CH}_2\text{-CH=CH-OCH}_3$), 5.17 (s, 0.59 H, 11- $\text{CH}_2\text{-CH=CH-OCH}_3$), 3.76 (s, 0.40 H, OCH_3), 3.74 (s, insg. 1.39 H, OCH_3) und 3.73 (s, insg. 1.39 H, OCH_3), 3.55 (s, 0.86 H, OCH_3), 1.50 (s, insg. 5.64 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$) und 1.49 (s, insg. 5.64 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.44 (s, 5.57 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.40 (s, 4.31 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$) ppm. — $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3 , vermutlich Rotationsisomere und *E/Z*-Isomere, nur dezidierte Peaks): $\delta = 163.5$ (C-2), 163.1 (C-2), 154.8 (NCO_2), 154.7 (NCO_2), 152.3 (C-6), 152.2 (C-6), 147.7 (11- $\text{CH}_2\text{-CH=CH-OCH}_3$), 142.7 (11- $\text{CH}_2\text{-CH=CH-OCH}_3$), 139.3 (C-4), 139.1 (C-4), 138.8 (C-4), 119.0 (C-3), 118.7 (C-3), 117.9 (C-3), 107.9 (C-5), 107.2 (C-5), 106.3 (C-5), 104.5 (11- $\text{CH}_2\text{-CH=CH-OCH}_3$), 103.0 (11- $\text{CH}_2\text{-CH=CH-OCH}_3$), 84.2 (C-7), 84.1 (C-7), 80.7 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 80.1 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 54.9 (C-10), 52.5 (C-10), 49.6 (C-13), 48.7 (C-13), 39.0 (C-7), 38.6 (C-7), 38.2 (C-7), 36.5 (11- $\text{CH}_2\text{-CH=CH-OCH}_3$), 34.1 (C-9), 33.0 (C-9), 31.0 (C-9), 28.5 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 28.3 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 28.2 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 28.1 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 23.8 (C-8), 23.3 (C-8), 23.1 (C-8) ppm.

Da die Spezies im Folgeversuch (s. Kapitel 8.2.4.4.3) vollständig umgesetzt wurde, konnte keine weitere Analytik durchgeführt werden. Da parallele Versuche von Breuning *et al.*^[1] zur Hydroborierung an ungeschütztem 11-Allylcytisin (**70**) mit guten Ausbeuten zielführend war, wurde der Versuch nicht wiederholt und weiter analysiert.

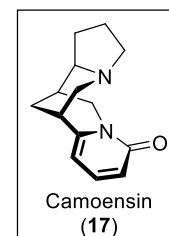
8.2.4.4.2 NMR Versuche zur Lithiierung von Allylmethylether (**192**)

Der in abs. THF (556 μL) gelöste Allylmethylether (**192**, 100 μL , 1.07 mmol, 1.00 Äquiv.) wurde unter Argonatmosphäre bei -78 °C einmal langsam *s*BuLi (1.3 M in Cyclohexan, 523 μL , 732 μmol , 0.68 Äquiv.) und einmal langsam mit *t*BuLi (1.9 M in THF, 385 μL , 732 μmol , 0.68 Äquiv.) versetzt und für 1 h bei -78 °C gerührt. Die beiden Reaktionen wurden jeweils durch Zugabe zu D_2O (400 μL) bei RT abgebrochen und im $^1\text{H-NMR}$ spektroskopisch vermessen. In keiner Reaktion wurde mehr als 10 % an **193/194** gefunden.



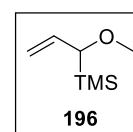
8.2.4.4.3 Versuchte Cyclisierung des Enolethers **191** zu Camoensin (**17**)

In Anlehnung an die saure Boc-Entschützung von Breuning *et al.*^[38] wurde zu dem in CH_2Cl_2 (3.0 mL) gelösten Edukt **191** (3.24 mg, 8.99 μmol , 1.00 Äquiv.) bei 0 °C unter Argonatmosphäre langsam TFA (20 μL , 270 μmol , 30.0 Äquiv.) zugetropft und die Reaktion für 20 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt, der Rückstand jeweils mit CH_2Cl_2 (3×3 mL) aufgenommen und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. DC-Analyse zeigte eine stark polare Verbindung [R_f (**191**) = 0.94 und R_f (Iminium) = 0.00 (Anschärfen in MeOH, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 90:10)]. Der Rückstand wurde in abs. MeOH (1 mL) gelöst und mit NaBH_4 (1.89 mg, 50.0 μmol , 5.56 Äquiv.) bei 0 °C für 3 h gerührt [R_f (Hauptprodukt) = 0.35 (Anschärfen in MeOH, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 90:10)]. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt, der Rückstand jeweils mit MeOH (3×3 mL) aufgenommen und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Säulenchromatographie (Al_2O_3 , 0.5×1 cm, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 90:10) lieferte ein hellgelbes Öl (4.70 mg), welches im NMR jedoch nicht als Camoensin (**17**) identifiziert werden konnte, da keine Pyridon-Signale erkennbar waren.



8.2.4.4.4 (1-Methoxyallyl)trimethylsilan (**196**)

In Anlehnung an die Literatur^[210] wurde zu dem in abs. THF (40 mL) gelöstem Allylmethylether (**192**, 2.4 mL, 25.6 mmol, 1.00 Äquiv.) bei -78 °C unter Argon-Atmosphäre langsam *s*BuLi (1.4 M in Cyclohexan, 19.1 mL, 26.8 mmol, 1.05 Äquiv., nach 7 mL tritt eine starke gelb-Färbung auf) zugegeben und für 1.5 h gerührt. Nach Zugabe von TMSCl (3.4 mL, 26.8 mmol, 1.05 Äquiv., Entfärbung) bei -78 °C wurde die Lösung für 1 h gerührt und im Vakuum das Lösungsmittel reduziert (40 °C, 350 mbar). Destillation (120 °C, 1 bar) lieferte eine Lösung von **196** in THF.



Ausbeute: 1.59 g (58.9 Gew.-% in THF, 937 mg, 6.49 mmol, 25 %)

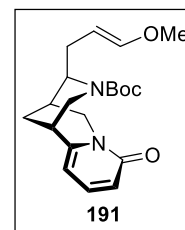
Farblose Lösung. — Sdp.: 120 °C. — $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 5.84$ (dt, $J = 6.1$ Hz, 1.2 Hz, 1 H, $\text{CH}=\text{CH}_2$),

4.34 (dt, $J = 6.1$ Hz, 8.6 Hz, 1 H, CH=CHH), 3.54 (s, 3 H, OCH₃), 3.31 (s, 1 H, CH=CHH), 1.41 (d, $J = 1.2$ Hz, 1 H, TMSCH), -0.01 (s, 9 H, Si(CH₃)₃) ppm.— IR (Film): $\tilde{\nu} = 2952$ (w, C-H), 2830 (w, C-H), 1362 (w, O-CH-O), 1248 (m, SiCH₃), 1124 (w, C-O-C), 1062 (w, Si-O-C), 834 (s, CH=CH₂) cm⁻¹.

196 wurde von Murai *et al.*^[260] in abweichender Route synthetisiert (10 % Ausbeute), aber nicht charakterisiert.

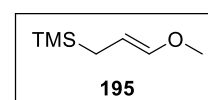
8.2.4.4.5 Sakurai-artige Addition von **196** an **80**

Das in abs. CH₂Cl₂ (500 μ L) gelöste *N,O*-Acetal **80** (10.0 mg, 31.2 μ mol, 1.00 Äquiv.) wurde unter Argon-Atmosphäre bei 0 °C mit dem Enolether **195** (77.9 mg einer 58.9 Gew.-% Lösung von **195** in THF; entspricht 45.9 mg, 187.2 μ mol, 6.00 Äquiv.) und BF₃•OEt₂ (12.0 μ L, 93.6 μ mol, 3.00 Äquiv.) versetzt. Nach 26 h bei RT wurde die Reaktion durch Filtration über Al₂O₃ (0.5 \times 1 cm, CH₂Cl₂/MeOH 90:10, 25 mL) abgebrochen. Säulenchromatographische Aufreinigung (Kieselgel, CH₂Cl₂/MeOH 100:0 \rightarrow 90:10) lieferten eine nicht identifizierte Verbindung (5.18 mg). Weder die charakteristischen Pyridon-Signale noch die Boc-Gruppe sind im NMR enthalten. Des Weiteren wurde ein Teil des Edukts **80** (1.83 mg, 5.71 μ mol, 18 %) reisoliert.



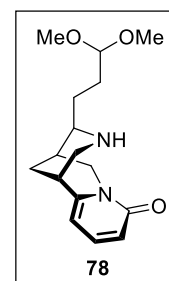
8.2.4.4.6 (3-Methoxyallyl)trimethylsilan (**195**)

In Anlehnung an die Literatur^[210] wurde zu dem in abs. THF (40 mL) gelöstem Allylmetylether (**192**, 2.4 mL, 25.6 mmol, 1.00 Äquiv.) bei -78 °C unter Argon-Atmosphäre langsam *s*BuLi (1.4 M in Cyclohexan, 19.1 mL, 26.8 mmol, 1.05 Äquiv., nach 7 mL tritt eine starke gelb-Färbung auf) zugegeben und die Mischung für 1.5 h gerührt. Zu der Lösung wurde eine ZnBr₂-Lösung (1.0 M in THF, 28.8 mL, 28.8 mmol, 1.13 Äquiv.) gegeben und für 1 h bei -78 °C gerührt. Nach Zugabe von TMSCl (3.40 mL, 26.8 mmol, 1.05 Äquiv., Entfärbung) bei -78 °C wurde die Lösung eine weitere Stunde gerührt und im Vakuum das Lösungsmittel reduziert (40 °C, 350 mbar). Destillation (105 \rightarrow 150 °C, 1 bar) lieferte entgegen der Literatur nicht das Produkt **195**, sondern nur nicht identifizierte Nebenprodukte.



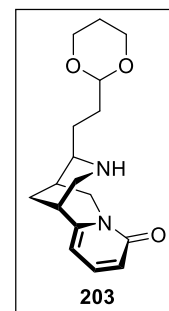
8.2.4.4.7 Addition des Magnesiumorganyls **79** an **80**

In Anlehnung an die Literatur^[119a] wurde das in abs. THF (500 μ L) gelöste *N,O*-Acetal **80** (10.0 mg, 31.2 μ mol, 1.00 Äquiv.) bei -78 °C unter Argonatmosphäre mit dem Magnesiumorganyl **79** (250 μ L, 0.38 M in THF, 93.6 μ mol, 3.00 Äquiv.) und Et₂AlCl (25 μ L, 25 Gew.-% in Toluol, 46.8 μ mol, 1.50 Äquiv.) versetzt und für 4.5 h bei dieser Temperatur gerührt (DC CH₂Cl₂/MeOH 95:5 zeigt nur das Edukt **80** an). Die Reaktion wurde über 15 h langsam auf RT erwärmt und anschließend für 4 h zum Sieden erhitzt (DC zeigt weiterhin nur das Edukt **80**). Nach Zugabe von weiterem **79** (250 μ L, 0.38 M in THF, 93.6 μ mol, 3.00 Äquiv.) wurde die Reaktion für 16 h bei RT gerührt, durch Zugabe von ges. NH₄Cl-Lsg. (10 mL) gequenchet und mit CH₂Cl₂ (3 \times 10 mL) extrahiert. Die wässrige Phase wurde nach Zugabe von ges. NaHCO₃-Lsg. (ca. 30 mL, pH = 8–9) mit CH₂Cl₂ (3 \times 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. NMR-Analyse zeigte nur das verunreinigte Edukt **80** an, welches säulenchromatographisch (Kieselgel, CH₂Cl₂/MeOH 98:2 \rightarrow 90:10) wiedergewonnen wurde (8.74 mg, 27.3 μ mol, 87 %).



8.2.4.4.8 Addition des Zinkorganyls **198** an **80**

In Anlehnung an die Reformatzki-artigen Bedingungen von Breuning *et al.*^[38] wurde das in abs. THF (1.3 mL) gelöste *N,O*-Acetal **80** (10.0 mg, 31.2 μ mol, 1.00 Äquiv.) bei 0 °C unter Argonatmosphäre mit **198** (187 μ L, 0.5 M in THF, 93.6 μ mol, 3.00 Äquiv.) und BF₃•OEt₂ (12.0 μ L, 93.6 μ mol, 3.00 Äquiv.) versetzt und über 3.5 h langsam auf RT erwärmt (DC CH₂Cl₂/MeOH 95:5 zeigt nur das Edukt **80** an). Die Reaktion wurde für 20 h auf 50 °C erwärmt (DC zeigte weiterhin nur das Edukt **80**). Nach Zugabe von BF₃•OEt₂ (12.0 μ L, 93.6 μ mol, 3.00 Äquiv.) bei 0 °C wurde die Reaktion für weitere 4.5 h bei 50 °C gerührt [DC CH₂Cl₂/MeOH 95:5 zeigt zwei polarere Produkte ($R_f = 0.23$ und 0.09) neben dem Edukt **80** ($R_f = 0.38$) an]. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt, der Rückstand mit CH₂Cl₂/MeOH (90:10, 2 mL) gelöst, über Al₂O₃ [CH₂Cl₂/MeOH 90:10, 10 ml; CH₂Cl₂/MeOH/NH₃ (aq., 25 %) 90:9:1, 5 mL] filtriert und im Vakuum vom



Lösungsmittel befreit. Säulenchromatographie (Kieselgel, CH₂Cl₂/MeOH 99:1 → 85:15) lieferte mehrere nicht identifizierbare Nebenprodukte (2.90 mg, < 29 %, mind. 3 Verbindungen, von denen nur eine den Pyridonring aufweist). Der Versuch wurde deshalb nicht weiter analysiert.

Das Zinkreagenz **198** ist vermutlich nicht kompatibel mit BF₃•OEt₂, (vgl. Synthese von Leontidin **20**^[1]).

8.2.4.4.9 Addition des Zinkorganyls **199** an **80**

In Anlehnung an die Reformatzki-artigen Bedingungen von Breuning *et al.*^[38] wurde das in abs. THF (150 µL) gelöste *N,O*-Acetal **80** (10.0 mg, 31.2 µmol, 1.00 Äquiv.) bei 0 °C unter Argonatmosphäre mit **199** (250 µL, 0.5 M in THF, 125 µmol, 4.00 Äquiv.) und BF₃•OEt₂ (16.0 µL, 125 µmol, 4.00 Äquiv.) versetzt und über 7 h langsam auf RT erwärmt (DC CH₂Cl₂/MeOH 95:5 zeigte das Edukt **80** und ein leicht polareres Produkt etwa im Verhältnis von 1:1 an). Nach erneuter Zugabe von **199** (125 µL, 0.5 M in THF, 62.4 µmol, 2.00 Äquiv.) und BF₃•OEt₂ (8.0 µL, 62.4 µmol, 2.00 Äquiv.) wurde die Lösung für weitere 16 h bei RT gerührt (DC keine Veränderung), mit ges. Na₂CO₃-Lsg. (10 mL) verdünnt und mit CH₂Cl₂ (3 × 10 mL) extrahiert. Trocknung über N₂SO₄, Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum und Säulenchromatographie (Kieselgel, CH₂Cl₂/MeOH 98:2 → 90:10) lieferte nur rückgewonnenes Edukt **80** (9.12 mg, 28.5 µmol, 91 %).

8.2.4.4.10 Addition des Organocuprats **200** an **80**

Zu dem in abs. THF (120 µL) suspendierten Mg-Spänen (10.6 mg, 437 µmol, 14.0 Äquiv., getrocknet bei 400 °C im Vakuum) wurde unter Argonatmosphäre Iod (ca. 1 mg) zugegeben und bei 40 °C mit Br(CH₂)₃OTBS (108 µL, 468 µmol, 15.0 Äquiv.) versetzt. Die Suspension wurde für 3.5 h bei 40 °C gerührt (noch wenige Mg-Späne enthalten), mit abs. THF (770 µL) aufgefüllt und für eine weitere Stunde bei 40 °C gerührt (keine Mg-Späne mehr sichtbar).

Zu dem in abs. THF (160 µL) gelöstem CuBr•SME₂ (25.7 mg, 124.8 µmol, 4.00 Äquiv.) wurde die zuvor präparierte Grignard-Stammlösung (357 µL, 156 µmol, 5.00 Äquiv.) bei -50 °C unter Argonatmosphäre langsam zugegeben, für 30 min bei dieser Temperatur gerührt. Das so präparierte Cuprat **200** wurde nach dem Abkühlen auf -78 °C mit BF₃•OEt₂ (16 µL, 126.3 µmol, 4.05 Äquiv.) versetzt. Nach 50 min wurde das in abs. THF (125 µL) gelöste Aminoal **80** (10.0 mg, 31.2 µmol, 1.00 Äquiv.) zugegeben, die Reaktion für 30 min bei -78 °C gerührt und die Lösung im Laufe von 16 h langsam auf RT erwärmt. Die Reaktion wurde mit einer Mischung aus H₂O, NH₃ (aq. 25 %) und ges. NH₄Cl-Lsg. (2:1:1, 10 mL) versetzt (grau → hellblau), mit CH₂Cl₂ (3 × 10 mL) extrahiert, die wässrige Phase mit Na₂CO₃ basisch gestellt (pH = 12) und mit CH₂Cl₂ (3 × 10 mL) sowie CH₂Cl₂/MeOH (80:20, 3 × 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet, im Vakuum vom Lösungsmittel befreit und säulenchromatographisch aufgereinigt [Kieselgel deakt., CH₂Cl₂/MeOH/ NH₃ (aq. 25 %) 100:0:0 → 80:18:2]. Es wurden vier Nebenprodukte erhalten, von denen keines als das erwartete Additionsprodukt (keine Nummer, da nicht abgebildet) bzw. Camoensin **17** identifizierbar war. Die Reaktion wurde verworfen.

8.2.4.4.11 Präparation des aktivierten BF₃-Addukts von **80**: **80**•BF₃

Zu dem in abs. THF (4.5 mL) gelösten Aminoal **80** (35.0 mg, 109 µmol, 3.50 Äquiv.) wurde bei 0 °C unter Argonatmosphäre langsam BF₃•OEt₂ (41.5 µL, 327 µmol, 10.5 Äquiv.) zugegeben, die Lösung für 10 min bei 0 °C und anschließend 1 h bei RT gerührt [DC, dreimaliges Anschärfen mit MeOH, CH₂Cl₂/MeOH 90:10, R_f = 0.50 → 0.52].

Die Stammlösung wurde in den nachfolgenden Varianten 1 und 2 (jeweils 1.3 mL, 10.0 mg, 31.2 µmol) eingesetzt. Säulenchromatographie (Al₂O₃, 0.5 cm × 1 cm, CH₂Cl₂/MeOH 90:10) des Rückstandes der nicht genutzten Restlösung lieferte das Edukt **80**.

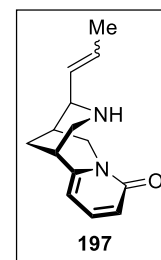
Reisoliert: 9.28 mg (29.0 µmol, 27 % von erwarteten 15.0 mg, 46.8 µmol, 43 %, Differenz: 16 %)

8.2.4.4.12 Addition des Grignards **201** an **80**•BF₃

Zu der zuvor präparierten Stammlösung von Aminoal **80** (1.3 mL, 31.2 µmol, 1.00 Äquiv.) wurde bei RT unter Argonatmosphäre langsam **201** (187 µL, 0.5 M in THF, 93.6 µmol, 3.00 Äquiv.) zugetropft. Nach 2.5 h [DC CH₂Cl₂/ MeOH 90:10 zeigte neben dem Edukt **80** (R_f = 0.50) ein leicht polareres Produkt (R_f = 0.40) sowie

überschüssiges

Reagenz **201** ($R_f = 0.93$) an] wurde zusätzliches $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (27.5 μL , 218 μmol , 7.00 Äquiv.) nachgegeben und die Reaktion für 27.5 h bei RT gerührt (Umsatz weiterhin unvollständig). Nach Zugabe von weiterem Grignard-Reagenz **201** (374 μL , 0.5 M in THF, 187 μmol , 6.00 Äquiv.) wurde die Lösung auf 70 °C erhitzt und für 17 h erhitzt (kein weiterer Umsatz). Die Reaktionsmischung wurde mit ges. NH_4Cl -Lsg. (15 mL) verdünnt, mit CH_2Cl_2 (3×10 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Säulenchromatographie [Kieselgel, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_3$ (aq. 25 %) 98:1.8:0.2 \rightarrow 90:9:1] lieferte das Produkt **197** als hellgelbes Öl.



Ausbeute: 1.32 mg (5.73 μmol , 18 %; verunreinigt, 40 Gew.-% Schliff fett und Alkane, bereits abgezogen)

(1*R*,9*R*,10*R*)-10-(Prop-1-en-1-yl)-7,11-diazatricyclo-[7.3.1.0^{2,7}]tridec-2,4-dien-6-on (**197**)

Gelbes Öl — $R_f = 0.45$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 90:10). — $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , 75:25 *E/Z*-Isomere): $\delta = 7.31$ (dd, $J = 9.0$ Hz, 6.9 Hz, insg. 1 H, 4-H) und 7.30 (dd, $J = 9.0$ Hz, 6.9 Hz, insg. 1 H, 4-H), 6.47 (dd, $J = 9.0$ Hz, 1.2 Hz, insg. 1 H, 3-H) und 6.46 (dd, $J = 9.0$ Hz, 1.2 Hz, insg. 1 H, 3-H), 6.01–5.95 (m, 1.23 H, 5-H, 11- $\text{CH}=\text{CHCH}_3$), 5.78 (dd, $J = 5.2$ Hz, 1.0 Hz, 0.20 H, 11- $\text{CH}=\text{CHCH}_3$), 5.75 (dd, $J = 5.2$ Hz, 1.1 Hz, 0.52 H, 11- $\text{CH}=\text{CHCH}_3$), 5.71–5.58 (m, 1 H, 11- $\text{CH}=\text{CHCH}_3$), 4.22 (d, $J = 15.6$ Hz, 0.25 H, 10-*HH*), 4.17 (d, $J = 15.6$ Hz, 0.72 H, 10-*HH*), 3.95 (dd, $J = 15.7$ Hz, 6.7 Hz, insg. 1 H, 10-*HH*) und 3.94 (dd, $J = 15.6$ Hz, 6.6 Hz, insg. 1 H, 10-*HH*), 3.88 (d, $J = 8.1$ Hz, 0.26 H, 11-H), 3.53 (d, $J = 3.4$ Hz, 0.70 H, 11-H), 3.35 (dd, $J = 12.1$ Hz, 2.3 Hz, 0.27 H, 12-*HH*), 3.31 (dd, $J = 12.1$ Hz, 2.4 Hz, 0.71 H, 12-*HH*), 2.89 (s, 0.25 H, 7-H), 2.85 (s, 0.74 H, 7-H), 2.80 (dt, $J = 12.1$ Hz, 2.3 Hz, 0.26 H, 12-*HH*), 2.74 (dt, $J = 12.0$ Hz, 2.3 Hz, 0.74 H, 12-*HH*), 2.31–2.26 (m, 0.76 H, 9-H), 2.26–2.21 (m, 0.24 H, 9-H), 2.16–2.11 (m, 1 H, 8-*HH*), 1.83–1.77 (m, insg. 3.13 H, 8-*HH*) und 1.76 (dm, $J = 6.0$ Hz, insg. 3.13 H, 11- $\text{CH}=\text{CHCH}_3$), 1.67 (dd, $J = 7.0$ Hz, 1.6 Hz, 0.78 H, 11- $\text{CH}=\text{CHCH}_3$), 1.50 (br s, 1 H, NH) ppm. — $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3 , 75:25 *E/Z*-Isomere): $\delta = 163.8$ ($2 \times \text{C-2}$), 151.2 (C-6), 151.1 (C-6), 139.0 ($2 \times \text{C-4}$), 130.4 (11- $\text{CH}=\text{CHCH}_3$), 129.0 (11- $\text{CH}=\text{CHCH}_3$), 127.3 (11- $\text{CH}=\text{CHCH}_3$), 126.3 (11- $\text{CH}=\text{CHCH}_3$), 117.0 ($2 \times \text{C-3}$), 105.1 (C-5), 105.0 (C-5), 60.2 (C-11), 55.5 (C-11), 51.0 (C-10), 50.9 (C-10), 48.6 (C-12), 48.4 (C-12), 35.4 (C-7), 35.3 (C-7), 31.8 ($2 \times \text{C-9}$), 21.8 (C-8), 21.6 (C-8), 18.2 (11- $\text{CH}=\text{CHCH}_3$), 13.3 (11- $\text{CH}=\text{CHCH}_3$) ppm. — IR (Film): $\tilde{\nu} = 3335$ (N-H), 2930 (m, C-H), 2857 (w, C-H), 1732 (m, C=O), 1652 (s, NC=O), 1546 (s, C=C), 1448 (w, CH_2), 1161 (m, NC=O), 1141 (w, C-N), 983 (m, CH=CH), 795 (s), 733 (s), 698 (s) cm^{-1} . — HRMS (ESI, pos): m/z [$\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O} + \text{H}$]⁺ ber.: 231.14919; gef.: 231.14891.

8.2.4.4.13 Addition des Cuprats **202** an **80**• BF_3

In Anlehnung an die Literatur^[116a,116b] wurde zu in abs. THF (1.0 mL) gelöstem $\text{CuBr} \cdot \text{SMe}_2$ (19.2 mg, 93.6 μmol , 3.00 Äquiv.) bei -50 °C langsam **201** (187 μL , 0.5 M in THF, 93.6 μmol , 3.00 Äquiv.) zugetropft und die Reaktion für 40 min gerührt (braun-gelb \rightarrow dunkelblau). Die Lösung des so dargestellten Cuprats **202** wurde auf -78 °C gekühlt, mit der zuvor präparierten Stammlösung **80**• BH_3 (aus Versuch 8.2.4.4.11, 1.3 mL, 31.2 μmol , 1.00 Äquiv.) langsam versetzt, für 30 min bei -78 °C gerührt und innerhalb 1 h auf RT erwärmt [dunkelblau \rightarrow grün, DC $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 90:10 zeigte neben dem Edukt **80** ($R_f = 0.50$) ein leicht polareres Produkt ($R_f = 0.40$, ~1:2) sowie überschüssiges Reagenz ($R_f = 0.93$)]. Nach weiteren 3 h wurde zusätzliches $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (27.5 μL , 218 μmol , 7.00 Äquiv.) nachgegeben und die Reaktion für 17.5 h bei RT gerührt. Das DC zeigte den vollständigen Umsatz von **80**• BH_3 an ($R_f = 0.00$). Die Lösung wurde mit ges. Na_2CO_3 -Lsg. (15 mL) verdünnt, für 30 min gerührt (grün \rightarrow gelb-orange), mit CH_2Cl_2 (3×10 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Säulenchromatographie [Kieselgel, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_3$ (aq. 25 %) 98:1.8:0.2 \rightarrow 90:9:1] lieferte nicht das Produkt **197**, sondern das Imin **76** (ca. 3.53 mg, 18.7 μmol , 60 %), welches als Mischung mit zwei weiteren unidentifizierten Nebenprodukten (keine Vinylprotonen, somit kein Additionsprodukt) auftrat.

Für Charakterisierungsdaten von **76** s. Kap. 8.2.4.5.1.

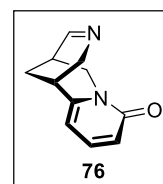
8.2.4.4.14 Addition des Grignards **201** an **80** (ohne Lewisäurenaktivierung von **80**)

In Anlehnung an die Bedingungen von Miginiac *et al.*^[261] wurde zu dem in abs. THF (1.3 mL) gelöstem Aminoal **80** (10.0 mg, 31.2 μmol , 1.00 Äquiv.) bei RT unter Argonatmosphäre langsam **201** (187 μL , 0.5 M in THF, 93.6 μmol , 3.00 Äquiv.) zugetropft und die Reaktion für 4 h bei RT gerührt (gelb \rightarrow orange). DC-Analyse ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 90:10) zeigte neben dem Edukt **80** ($R_f = 0.50$) ein leicht polareres Produkt ($R_f = 0.40$, Verhältnis $\sim 1:2$) an, welches nicht UV-aktiv war. Die Reaktion wurde für 47 h bei 70 °C gerührt (kein weiterer Umsatz), auf RT abgekühlt, mit ges. NH_4Cl -Lsg. (15 mL) verdünnt und mit CH_2Cl_2 ($3 \times 10 \text{ mL}$) extrahiert. Zur Analyse wurde eine kurze Säulenchromatographie (Al_2O_3 , 0.5 cm \times 1 cm, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 90:10) durchgeführt, die das verunreinigte, nicht umgesetzte Edukt **80** (28.0 mg, > 100 %) lieferte.

8.2.4.5 Addition eines C3-Addukts in das Imin **76**

8.2.4.5.1 (1R,9R)-7,11-Diazatricyclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2,4,10-trien-6-on (**76**)

In Anlehnung an die Bedingungen von Flygare *et al.*^[262] (Entschützung eines *N*-Boc-Halbaminals zum Imin) wurde das Halbaminal **80** (1.00 Äquiv.) in abs. CH_2Cl_2 (32 $\mu\text{L}/\mu\text{mol}$ **80**) gelöst, bei RT mit TFA (15.0 Äquiv.) versetzt und die Reaktion für 17 h gerührt. Im Vakuum wurde das Lösungsmittel vollständig entfernt und der verbleibende Rückstand zweimal mit CH_2Cl_2 (5 mL) verdünnt und jeweils wieder im Vakuum das Lösungsmittel entfernt. Filtration über basisches Al_2O_3 [CH_2Cl_2 (20 mL)] lieferte das Produkt **76**.



Hinweis: Das Produkt **76** ist auf Kieselgel (akt.) nicht stabil und muss deshalb über Al_2O_3 aufgereinigt werden.

Tabelle 42. Experimentelle Daten zur Vorschrift 8.2.4.5.1.

Pos.	80 [mg]/[μmol]	TFA [μL]/[mmol]	CH_2Cl_2 [mL]	Ausbeute 76 [mg]/[μmol]/[%]
1	10.0/31.2	36/0.468	1.0	(12.1/max. 31.2/100) ^[a]
2	35.4/110	200/2.62	1.2	(45.5/max. 110/100) ^[a] 3.59/19.0/15 ^[b]
3	93.3/291	504/6.58	3.0	(37.4/199/68) ^[c]

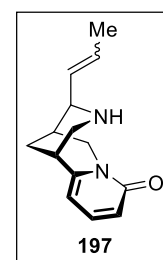
[a] Rohprodukt, keine Säulenchromatographie, Spuren von Lösungsmitteln; [b] nach Säulenchromatographie [Kieselgel, $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{NH}_3$ (aq., 25 %) 95:4.5:0.5 \rightarrow 80:18:2] konnte wegen Zersetzung (Nachweis im 2D-DC) nur noch 15 % der erwarteten Masse rückgewonnen werden; [c] 3:2-Gemisch aus **76** und **175** (Halbaminal).

Farbloses Öl. — $R_f = 0.31$ [$\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_3$ (aq. 25 %) 90:9:1]. — $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.91$ (s, br., 0.92 H, 11-H), 7.30 (dd, $J = 9.1$ Hz, 6.9 Hz, 1.10 H, 4-H), 6.44 (dd, $J = 9.1$ Hz, 1.1 Hz, 1.04 H, 3-H), 6.05 (d, $J = 6.8$ Hz, 0.92 H, 5-H), 4.40 (d, $J = 15.3$ Hz, 0.96 H, 13-HH), 3.97 (dt, $J = 18.1$ Hz, 3.6 Hz, 1.06 H, 10-HH), 3.82 (dd, $J = 18.1$ Hz, 1.5 Hz, 1.07 H, 10-HH), 3.61 (dd, $J = 15.3$ Hz, 5.3 Hz, 0.98 H, 13-HH), 3.16 (s, 0.95 H, 7-H), 2.94 (s, 0.95 H, 9-H), 2.05 (dt, $J = 12.6$ Hz, 2.1 Hz, 0.99 H, 8-HH), 1.94 (dq, $J = 12.7$ Hz, 1.9 Hz, 1.00 H, 8-HH) ppm. — HRMS (ESI, pos): m/z [$\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O} + \text{H}$]⁺ ber.: 189.10224; gef.: 189.10221.

Die Charakterisierungsdaten entsprechen denen von Scharnagel^[193] und der Literatur.^[89]

8.2.4.5.2 (1R,9R,10R)-10-(Prop-1-en-1-yl)-7,11-diazatricyclo-[7.3.1.0^{2,7}]tridec-2,4-dien-6-on (**197**)

Das Imin **76** (20.0 mg, 206 μmol , 1.00 Äquiv.) wurde für 1 h im Hochvakuum getrocknet, unter Argonatmosphäre in abs. THF (1.5 mL) gelöst, auf 0 °C abgekühlt und tropfenweise mit dem Grignard-Reagenz **201** (638 μL , 0.5 M in THF, 319 μmol , 3.00 Äquiv.) versetzt. Die Reaktion wurde für 3 h bei 0 °C gerührt, mit ges. NH_4Cl -Lsg. (5 mL) verdünnt und mit CH_2Cl_2 ($3 \times 10 \text{ mL}$) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet, im Vakuum vom Lösungsmittel befreit und säulenchromatographisch aufgereinigt [Kieselgel, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_3$ (aq. 25 %) 100:0:0 \rightarrow 80:18:2]. Es wurden das Edukt **76** sowie das Produkt **197** in der Reihenfolge ihrer Elution erhalten.

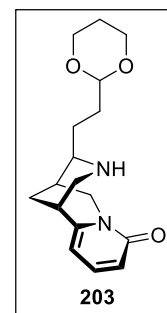


Ausbeute: Produkt **197** 18.9 mg (77.8 μmol , 73 %), Edukt **76** 5.59 mg (29.7 μmol , 27 %)

Die Charakterisierungsdaten von **197** bzw. **76** entsprechen denen in Kapitel 8.2.4.4.12 bzw. 8.2.4.5.1.

8.2.4.5.3 (1*R*,9*R*,10*R*)-10-(2-(1,3-Dioxan-2-yl)ethyl)-7,11-diazatricyclo-[7.3.1.0^{2,7}]tridec-2,4-dien-6-on (**203**)

Das Imin **76** (10.0 mg, 53.1 μmol , 1.00 Äquiv.) wurde für 1 h im Hochvakuum getrocknet, unter Argonatmosphäre in abs. THF (1.3 mL) gelöst, auf 0 °C abgekühlt und tropfenweise mit dem Zink-Reagenz **198** (318 μL , 0.5 M in THF, 159 μmol , 3.00 Äquiv.) versetzt. Die Reaktion wurde für 1.5 h bei 0 °C und für 2 h bei RT gerührt, mit ges. NH_4Cl -Lsg. (2 mL) sowie ges. Na_2CO_3 -Lsg. (20 mL, pH = 12) verdünnt und mit CH_2Cl_2 (3×10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet, im Vakuum vom Lösungsmittel befreit und säulenchromatographisch aufgereinigt [Kieselgel, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_3$ (aq. 25 %) 98:1.8:0.2 \rightarrow 90:9:1]. Das Edukt **76** sowie das Produkt **203** wurden in der Reihenfolge ihrer Elution erhalten.



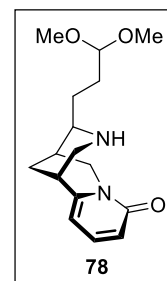
Ausbeute: Produkt **203** 5.34 mg (18.4 μmol , 35 %), Edukt **76** 2.67 mg (14.2 μmol , 27 %)

Hellgelbes Öl — $R_f = 0.31\text{--}0.28$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 90:10). — $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , 60/40 Rotationsisomere): $\delta = 7.29$ (dd, $J = 9.0$ Hz, 6.9 Hz, 1 H, 4-H), 6.45 (dm, $J = 9.0$ Hz, 1 H, 3-H), 6.00 (d, $J = 7.8$ Hz, insg. 1 H, 5-H) und 5.98 (dm, $J = 6.9$ Hz, insg. 1 H, 5-H), 4.29 (dt, $J = 9.3$ Hz, 7.2 Hz, insg. 1 H, CH_2CHO_2) und 4.25 (d, $J = 9.7$ Hz, 6.8 Hz, insg. 1 H, CH_2CHO_2), 4.13 (d, $J = 15.7$ Hz, insg. 1 H, 10-*HH*) und 4.11 (d, $J = 15.5$ Hz, insg. 1 H, 10-*HH*), 3.96 (dd, $J = 8.3$ Hz, 6.9 Hz, insg. 1 H, 10-*HH*) und 3.93 (d, $J = 8.7$ Hz, 6.9 Hz, insg. 1 H, 10-*HH*), 3.90–3.75 (m, 2 H, $\text{OCHHCH}_2\text{CHHO}$), 3.33 (dd, $J = 11.7$ Hz, 2.7 Hz, 0.40 H, 13-*HH*), 3.20 (dd, $J = 12.7$ Hz, 2.4 Hz, 0.56 H, 13-*HH*), 2.91 (br s, 0.40 H, 7-H), 2.85 (br s, 0.60 H, 7-H), 2.78 (dt, $J = 11.5$ Hz, 2.4 Hz, 0.40 H, 13-*HH*), 2.73 (dt, $J = 12.7$ Hz, 2.3 Hz, 0.60 H, 13-*HH*), 2.68 (d, $J = 9.0$ Hz, 1 H, 11-H, 9-H), 2.60 (d, $J = 9.7$ Hz, 0.55 H, 11-H), 2.27–2.24 (m, 0.48 H, 8-*HH*, 9-H), 2.21 (dm, $J = 13.3$ Hz, 0.62 H, 8-*HH*), 2.11 (sext., $J = 6.6$ Hz, 0.70 H, 11- CH_2CHH), 2.06–1.98 (m, insg. 3 H, 11- CHHCHH) und 1.91 (quint., $J = 7.1$ Hz, insg. 3 H, 11- CHHCH_2), 1.86–1.76 (m, 1.32 H, 8- H_2), 1.67 (q, $J = 7.5$ Hz, insg. 1.76 H, $\text{OCH}_2\text{CHHCH}_2\text{O}$) und 1.64 (q, $J = 7.5$ Hz, insg. 1.76 H, $\text{OCH}_2\text{CHHCH}_2\text{O}$), 1.47 (q, $J = 8.1$ Hz, insg. 0.82 H, $\text{OCH}_2\text{CHHCH}_2\text{O}$) und 1.45 (q, $J = 7.8$ Hz, insg. 0.82 H, $\text{OCH}_2\text{CHHCH}_2\text{O}$) ppm. — $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3 , 60/40 Rotationsisomere): $\delta = 163.9$ (C-2), 163.7 (C-2), 151.4 (C-6), 151.2 (C-6), 139.0 (C-4), 138.9 (C-4), 116.9 ($2 \times$ C-3), 105.1 (C-5), 104.9 (C-5), 76.0 (CHO_2), 75.3 (CHO_2), 68.5 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 67.9 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 63.7 (C-11), 63.0 (C-11), 51.6 (C-10), 51.4 (C-10), 49.3 (C-13), 48.2 (C-13), 35.2 (C-7), 34.9 (C-7), 30.4 (11- CH_2CH_2 oder $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 29.5 (11- CH_2CH_2 oder $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 28.6 (C-9), 27.2 (C-9), 26.5 (11- CH_2), 25.7 (11- CH_2), 22.2 (C-8), 21.6 (C-8) ppm. — IR (Film): $\tilde{\nu} = 3409$ (br s, N-H), 2925 (m, C-H), 2855 (w, C-H), 1647 (s, $\text{NC}=\text{O}$), 1547 (m, C=C), 1424 (m, CH_2), 1144 (w, C-N), 801 (m), 734 (s) cm^{-1} . — Die Zielverbindung konnte im HRMS (ESI, pos) nicht nachgewiesen werden $\{m/z [\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O} + \text{H}]^+\}$.

Die Charakterisierungsdaten von **76** entsprechen denen in Kapitel 8.2.4.5.1.

8.2.4.5.4 Addition des Grignards **79** an **76**

Präparation der Stammlösung des Grignards **79** (ges. 22.6 Äquiv., 0.4 M in THF) in Anlehnung an die Literatur^[116a,116b]: Zu dem in abs. THF (3.0 mL) suspendierten Mg-Spänen (29.2 mg, 1.20 mmol, 22.6 Äquiv., getrocknet bei 400 °C im Vakuum) wurde unter Argonatmosphäre Iod (ca. 1 mg) zugegeben und die Reaktion bei RT langsam mit 1-Brom-3,3-dimethoxypropan (178 μL , 1.32 mmol, 24.9 Äquiv.) versetzt (gelb \rightarrow farblos). Die Suspension wurde für 1 h bei 70 °C gerührt (keine Mg-Späne mehr sichtbar) und auf RT abgekühlt.



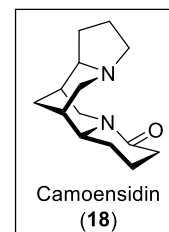
Grignard-Test an Benzaldehyd: Die frisch präparierte Grignard-Lösung (**79**, 500 μL , 0.4 M in THF 200 μmol , 1.50 Äquiv.) wurde an Benzaldehyd (15.5 μL , 133 μmol , 1.00 Äquiv.) in abs. THF (1.0 mL) bei 0 °C getestet. Die Dünnschichtchromatographie ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 95:5) zeigte nach 30 min vollständigen Umsatz des Benzaldehyds an, was eine einwandfreie Funktion des Reagenzes **79** beweist.

Umsetzung des Grignards mit **76**: Das Imin **76** (10.0 mg, 53.1 μmol , 1.00 Äquiv.) wurde für 1 h im Hochvakuum getrocknet, unter Argonatmosphäre in abs. THF (1.3 mL) gelöst, auf 0 °C abgekühlt und tropfenweise mit dem frisch präparierten Grignard-Reagenz **79** (400 μL , 0.4 M in THF, 160 μmol , 3.01 Äquiv.) versetzt. Die Reaktion wurde für 18 h bei RT und 6 h bei 60 °C gerührt. Mittels DC [$\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_3$ (aq. 25 %) 90:9:1] war kein

Umsatz zu erkennen. Die Lösung wurde mit ges. NH_4Cl -Lsg. (2 mL) sowie ges. Na_2CO_3 -Lsg (20 mL, pH = 12) verdünnt, mit CH_2Cl_2 (3×10 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Im NMR wurde das Edukt **76**, das Grignard-Edukt 1-Brom-3,3-dimethoxypropan und Grignard-Hydrolyseprodukt 3,3-Dimethoxypropan im Verhältnis von 1.0:0.7:1.3 detektiert. Somit war während der Reaktion genügend aktives Grignard-Reagenz zur Verfügung; es fand dennoch keine Reaktion statt.

8.2.5 (1R,9R,10R)-7,14-Diazatetracyclo[7.6.1.0^{2,7}.0^{10,14}]hexadecan-6-on (**18**)

In Anlehnung an ähnliche Hydrierungen von Bischinolizidin-Alkaloiden^[38] wurde Camoensin (**17**; 8.09 mg, 35.1 μmol , 1.00 Äquiv., racemisch, Kapitel 8.2.4.1.2) in MeOH (500 μL) bzw. in einem Lösungsmittelgemisch aus MeOH (800 μL) und AcOH (400 μL) gelöst. Nach Zugabe von PtO_2 (30.0 bzw. 51.6 Mol-%) wurde die Lösung bei RT mit einer H_2 -Atmosphäre gesättigt ($5 \times$ be- und entgasen) und anschließend für 20 h bzw. 41.5 h unter H_2 -Atmosphäre (1 atm) gerührt.



In Pos. 1 (Tabelle 43) lieferte Filtration über Celite® ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 90:10, 50 mL) und Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum das reisolierte Edukt **17**, welches in Pos. 2 wieder umgesetzt wurde.

In Pos. 2 wurde die Lösung in zwei Schichten über Celite® und Al_2O_3 filtriert [basisches Al_2O_3 , $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{NH}_3$ (aq. 25 %), 90:9:1, 50 mL] und danach das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung [Kieselgel, Hexan \rightarrow $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_3$ (aq., 25 %) 100:0:0 \rightarrow 90:9:1] wurde das gewünschte Produkt Camoensidin (**18**, 8.37 mg, Reinheit 97%, 8.09 mg \cong 100%) als gelbes Öl erhalten.

Tabelle 43. Experimentelle Daten zur Vorschrift 8.2.5.

Pos.	17 [mg]/[μmol]	PtO_2 [mg]/[μmol]/[Mol-%]	MeOH [μL]	AcOH [μL]	Dauer [h]	Ausbeute 18 [%]
1	8.09/35.1	2.39/10.5/30.0	500	–	20	–
2	8.09/35.1	4.10/18.1/51.6	800	400	41.5	100

$R_f = 0.27$ [$\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_3$ (aq., 25 %) 90:9:1]. — ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz): $\delta = 4.57$ (d, $J = 13.1$ Hz, 1 H, 10-*HH*), 3.34 (t, $J = 7.0$ Hz, 1 H, 6-H), 2.73 (m, 2 H, 14-*HH*, 16-*HH*), 2.63 (d, $J = 13.1$ Hz, 1 H, 1-H), 2.43–2.20 (m, 5 H, 3- H_2 , 11-H, 14-*HH*, 16-*HH*), 2.02 (m, 1 H, 5-*HH*), 1.94 (s, 1 H, 9-H), 1.85–1.68 (m, 6 H, 4-*HH*, 7-H, 8-*HH*, 12- H_2 , 13-*HH*), 1.63–1.45 (m, 3 H, 4-*HH*, 8-*HH*, 13-*HH*), 1.35 (d, $J = 12.5$ Hz, 1 H, 5-*HH*). — ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz): $\delta = 171.4$ (C-2), 64.6 (C-11), 60.1 (C-6), 54.5 (C-14), 49.4 (C-16), 47.6 (C-10), 33.2 (C-3), 33.2 (C-7), 31.2 (C-9), 28.9 (C-8), 27.6 (C-12), 27.6 (C-5), 21.1 (C-4), 20.1 (C-13). — IR (Film): $\tilde{\nu} = 2945$ (w, $\text{C-H}_{\text{Alkan}}$), 2866 (w, N-C), 1619 (s, NC=O), 1442 (m, C-H), 1253 (m), 1163 (m), 1018 (m), 916 (w), 726 (m, C-H), 641 (m) cm^{-1} . — HRMS (ESI, pos): m/z [$\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O} + \text{H}$]⁺ ber.: 235.18049; gef.: 235.18016.

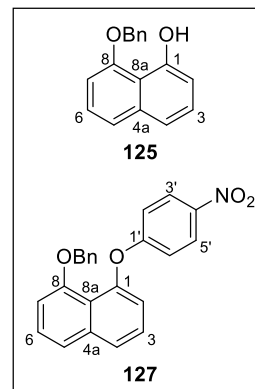
Die spektroskopischen Daten entsprachen denen der Literatur^[1,60,63] erhaltenen Werten.

8.3 Teilprojekt Anteagonalide

8.3.1 Synthese der Bausteine für die C-C-Knüpfung

8.3.1.1 8-(Benzyloxy)-1-(4-nitrophenoxy)naphthalin (**127**)

In Analogie zu Coutts^[2] wurde das in Aceton (500 mL) gelöste 1,8-Dihydroxynaphthalin (**117**, 5.00 g, 31.2 mmol, 1.00 Äquiv) mit Benzylbromid (3.71 mL, 5.34 g, 31.2 mmol, 1.00 Äquiv.) und K₂CO₃ (13.8 g, 99.9 mmol, 3.2 Äquiv.) versetzt, unter Rückfluss auf 65 °C für 140 min erhitzt (DC-Kontrolle zeigte vollständigen Umsatz, Literatur benötigte 4 h) und anschließend auf RT abkühlen gelassen. K₂CO₃ wurde abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das erhaltene schwarz-braune Öl (8.52 g, max. 31.2 mmol, quant., **125**) wurde in abs. THF (187 mL) und DMSO (31.2 mL) gelöst, mit NaH (1.90 g, 46.8 mmol, 1.50 Äquiv.) sowie 4-Fluornitrobenzol (3.29 mL, 4.40 g, 31.2 mmol, 1.00 Äquiv) versetzt und unter Rückfluss auf 90 °C für 2.5 h erhitzt (DC-Kontrolle zeigte vollständigen Umsatz, Literatur benötigte 4 h). Das Solvens wurde in Vakuum abdestilliert. Der Rückstand wurde mit 1 N HCl (100 mL) angesäuert, bis keine Gasentwicklung mehr zu erkennen war. Die beiden Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ (3 × 150 mL) gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum und Säulenchromatographie (Kieselgel, Pentan/EtOAc 98:2) wurde das gewünschte Produkt **127** als gelb-bräunlicher Feststoff erhalten.



Diese Vorschrift wurde in dieser Arbeitsgruppe auch im Rahmen von Bachelorarbeiten^[215] mehrfach mit Ausbeuten zwischen 73–93 % durchgeführt.

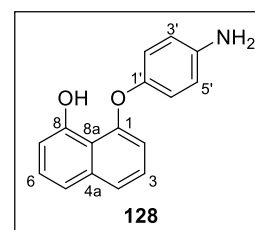
Ausbeute: 6.64 g (17.9 mmol, 57 %, Lit.^[2]: quant. ausgehend von **125**)

127: gelb-bräunlicher Feststoff — $R_f = 0.41$ (Pentan/EtOAc 9:1). — ¹H-NMR: (500 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.88$ (d, $J = 9.2$ Hz, 2 H, 3'-H, 5'-H), 7.78 (d, $J = 8.3$ Hz, 1 H, 5-H), 7.52 (d, $J = 8.6$ Hz, 1 H, 4-H), 7.48 (d, $J = 7.8$ Hz, 1 H, 6-H), 7.42 (t, $J = 7.9$ Hz, 1 H, 3-H), 7.32 (t, $J = 7.4$ Hz, 1 H, 4'-H), 7.24 (t, $J = 7.4$ Hz, 2 H, 3'-H, 5'-H), 7.13 (dd, $J = 7.5$ Hz, 0.8 Hz, 1 H, 7-H), 7.07 (d, $J = 7.4$ Hz, 2 H, 2'-H, 6'-H), 6.89 (d, $J = 7.8$ Hz, 1 H, 2-H), 6.50 (d, $J = 9.2$ Hz, 2 H, 2'-H, 6'-H), 4.87 (s, 2 H, CH₂) ppm.

Die spektroskopischen Daten entsprachen denen der Literatur.^[2] Das Zwischenprodukt **125** wurde nicht charakterisiert.

8.3.1.2 1-(4-Aminophenoxy)-naphthalin-8-ol (**128**)

In Analogie zu Coutts^[2] wurde die Nitroverbindung **127** (5.53 g, 14.9 mmol, 1.00 Äquiv.) in EtOH (75 mL) und EtOAc (22 mL) vorgelegt und nach Zugabe von Pd/C (0.793 g, 745 μ mol, 5 Mol-%, 10 % Pd) die Reaktionsmischung unter Wasserstoffatmosphäre (1 bar) für 3 d gerührt. Der Katalysator wurde abfiltriert und gründlich mit CH₂Cl₂ (750 mL) nachextrahiert. Entfernen des Solvens im Vakuum, Filtration (Celite®, Pentan/EtOAc 9:1) und erneutes Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum lieferte das gewünschte Produkt **128** als schwarz-braunen Feststoff.



Hinweis: Im Rahmen von Praktika^[215] wurden weitere Aufreinigungsverfahren verwendet, um die Auswirkung der Reinheit auf die Ausbeute der Folgereaktion zu untersuchen. Da sich diese nur marginal ausfiel, wurde folglich eine weitere Aufreinigung als unnötig eingestuft.

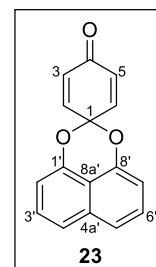
Ausbeute: 3.62 g (14.4 mmol, 97 %, Lit.^[2] 86 % über zwei Stufen von **127** zu **23**)

schwarz-brauner Feststoff — $R_f = 0.36$ (Pentan/EtOAc 7:3). — ¹H-NMR: (500 MHz, CDCl₃): $\delta = 9.18$ (s, 1H, NH), 7.45 (d, $J = 8.2$ Hz, 1 H, 5-H), 7.38 (t, $J = 8.0$ Hz, 1 H, 3-H), 7.34 (dd, $J = 8.2$ Hz, 0.9 Hz, 1 H, 4-H), 7.19 (t, $J = 8.1$ Hz, 1 H, 6-H), 7.01 (d, $J = 8.8$ Hz, 2 H, 2'-H, 6'-H), 6.93 (dd, $J = 7.4$ Hz, 1.1 Hz, 1 H, 2-H), 6.74 (d, $J = 8.8$ Hz, 2 H, 3'-H, 5'-H), 6.57 (d, $J = 7.8$ Hz, 1 H, 7-H), 3.71 (br. s, 2 H, OH) ppm.

Die spektroskopischen Daten entsprachen denen der Literatur.^[2]

8.3.1.3 Spiro[cyclohexadien-1,2'-naphtho[1,8-de][1.3]dioxin] 2,5-4-on (**23**)

In Anlehnung an die Literatur^[2] wurde das Amin **128** (475 mg, 1.90 mmol, 1.00 Äquiv.) in Toluol (19 mL) vorgelegt. MnO₂ (2.46 g, 28.5 mmol, 15.0 Äquiv.) wurde hinzugefügt und die Suspension drei Tage bei Raumtemperatur rühren gelassen. Nach Abfiltrieren des MnO₂ und Nachwaschen mit CH₂Cl₂ (1 L) wurde das Solvens im Vakuum entfernt. Säulenchromatographie (Kieselgel, Pentan/EtOAc 95:5) lieferte das gewünschte Produkt **23** als gelben Feststoff. Diese Vorschrift wurde in dieser Arbeitsgruppe auch im Rahmen von Bachelorarbeiten^[215] mehrfach mit Ausbeuten zwischen 38–51 % durchgeführt.



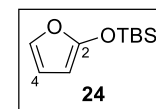
Ausbeute: 203 mg (813 µmol, 43 %, Lit.^[2]: 86 % über zwei Stufen, ausgehend von **127**)

$R_f = 0.65$ (Pentan/EtOAc 9:1). — ¹H-NMR: (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.55 (d, $J = 8.3$ Hz, 2 H, 3'-H, 6'-H), 7.45 (t, $J = 7.9$ Hz, 2 H, 4'-H, 5'-H), 6.95 (m, 4 H, 2'-H, 7'-H, 2-H, 6-H), 6.32 (d, $J = 10.2$ Hz, 2 H, 3-H, 5-H) ppm.

Die spektroskopischen Daten entsprachen denen der Literatur.^[2]

8.3.1.4 2-(*tert*-Butyldimethylsiloxy)furan (**24**)

In Analogie zur Literatur^[213] wurde 2-Furanon (nicht abgebildet, 1.00 Äquiv.) in abs. CH₂Cl₂ (1.0 mL/mmol) unter Argonatmosphäre vorgelegt und die Lösung auf 0 °C gekühlt. Nach Zugabe von NEt₃ (2.00 Äquiv.) und TBSOTf (1.10–1.20 Äquiv.) wurde die Lösung wieder auf RT erwärmt und für 18 h gerührt. Anschließend wurde das Solvens im Vakuum entfernt und die ölige Substanz über Säulenchromatographie (Kieselgel, Pentan oder Hexan) aufgereinigt. Die Zielverbindung wurde als klares, farbloses Öl erhalten (Lit.^[213]: 70 % Ausbeute).



Hinweis: Unter Argon und bei –18 °C altert die farblose Flüssigkeit und wird gelb. In diesem Fall wurde eine weitere säulenchromatographische Aufreinigung durchgeführt. Spuren von Pentan oder Hexan beeinflussen die Mukaiyama-Michael-Reaktion nicht negativ.

Tabelle 44. Mengen an eingesetztem 2-Furanon und Reagenzien mit Ausbeuten.

Pos.	2-Furanon [µL/mg/mmol]	NEt ₃ [mL/g/mmol]	TBSOTf [mL/g/mmol/Äquiv.]	Ausbeute 24 [g/mmol/%]
1	330 /400 /4.76	1.32/0.963/9.52	1.31/1.51/5.71/1.20	0.231/1.17/25
2	1000/1180/14.0	3.89/2.84 /28.0	3.53/4.07/15.4/1.10	2.24 /11.3/81
3	600 /720 /8.56	2.37/1.73 /17.1	2.17/2.49/9.42/1.10	1.62 /8.17/95

Farbloses Öl — $R_f = 0.86$ (Hexan/EtOAc 7:3). — ¹H-NMR: (500 MHz, CDCl₃): δ = 6.80 (dd, $J = 2.3$ Hz, 1.1 Hz, 1 H, 5-H), 6.20 (dd, $J = 3.2$ Hz, 2.1 Hz, 1 H, 4-H), 5.10 (dd, $J = 3.1$ Hz, 1.0 Hz, 1 H, 3-H), 0.96 (s, 9 H, Si(CH₃)₃), 0.23 (s, 6 H, Si(CH₃)₂) ppm.

Die spektroskopischen Daten entsprechen denen der Literatur.^[213]

8.3.2 Mukaiyama-Michael-Reaktion von **23** mit **24**

8.3.2.1 Mikami-Katalysator

8.3.2.1.1 Dichlorobis(isopropanolato)titan-(IV) (**143**)

Gemäß Literatur^[263] wurde Ti(O*i*Pr)₄ (745 µL, 711 mg, 2.59 mmol, 1.00 Äquiv.) in abs. Hexan (5.0 mL) unter Argonatmosphäre vorgelegt. Nach langsamer Zugabe von TiCl₄ (274 µL, 474 mg, 2.59 mmol, 1.00 Äquiv.) wurde die Reaktionsmischung 16 h bei RT gerührt. Der entstandene Niederschlag wurde abfiltriert und mit Hexan (6.0 mL) nachgewaschen. Die Kristalle wurden in Hexan (1.6 mL) bei einer Temperatur von 75 °C unter Argon umkristallisiert. Nach der Umkristallisation wurde nochmals mit Hexan (4 mL) nachgewaschen. Der Titankomplex Ti(O*i*Pr)₂Cl₂ (**143**) wurde als weißer Feststoff erhalten.

Ausbeute: 346 mg (1.46 mmol, 56 %, Lit.^[263]: 69 %)

8.3.2.1.2 Dichlorobis(isopropanolato)titan-(IV) (**143**) als 0.3 M Lösung in CH₂Cl₂

Das in abs. CH₂Cl₂ (16.6 mL) gelöste Ti(O^{*i*}Pr)₄ (791 mg, 2.78 mmol, 1.00 Äquiv.) wurde unter Argonatmosphäre mit TiCl₄ (305 µL, 528 mg, 2.78 mmol) versetzt und für 5 h bei RT gerührt. Die entstandene 0.3 M Lösung der Verbindung Ti(O^{*i*}Pr)₂Cl₂ (**143**) wurde unter Argon bei –18 °C gelagert.

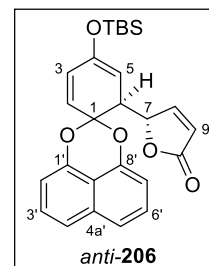
8.3.2.1.3 AAV 1 – Allgemeine Vorschrift der Mukaiyama-Michael-Reaktion mit dem Mikami-Katalysator

In Anlehnung an die Literatur^[143] wurde zu 4 Å Molekularsieb (20–50 mg, ausgeheizt bei 70 °C) unter Argonatmosphäre eine Lösung von (*R*)-, (*S*)- oder *rac*-BINOL (**142**) in CH₂Cl₂ (0.02 M, 0.20 Äquiv.) und eine Lösung des Titankomplexes **143** [0.2 Äquiv., pur oder als Lösung (0.3 M) in CH₂Cl₂ oder Toluol] gegeben. Die rostbraune Reaktionsmischung wurde 1 h bei RT gerührt. Anschließend wurde das Benzochinonacetal **23** direkt (1.00 Äquiv.) oder als Lösung in CH₂Cl₂ (0.5 M, 1.00 Äquiv.) zugegeben. Nach 10 min wurde das Siloxyfuran **24** (1.50–2.00 Äquiv.) langsam zugetropft und die Reaktion für die in Tabelle 45 angegebenen Zeit bei RT gerührt. Das 4 Å Molekularsieb wurde abfiltriert und gründlich mit CH₂Cl₂ (1 mL/mg **23**) nachgespült. Das Lösungsmittel des Filtrats wurde im Vakuum entfernt. Säulenchromatographie (Kieselgel, Pentan/Et₂O, 5:1 → 1:2) lieferte die Substanzen **206** und **120** in der Reihenfolge ihrer Elution in unterschiedlichen Anteilen. Der Silylenolether **206** wurde anschließend gemäß AAV2 (s. Kapitel 8.3.2.1.5) zum Keton **120** entschützt. Zur Charakterisierung wurde **120** mit Hilfe der MPLC (12 g, Kieselgel, Hexan/EtOAc 1:0 → 8:2) in *anti*-**120** und *syn*-**120** getrennt.

Hinweis: Das Keton **120** ist basenlabil – siehe Kapitel 8.3.4.4.3– deshalb wurde auf deakt. SiO₂ zur chromatographischen Aufreinigung, welches in der Literatur^[143] verwendet wurde, verzichtet.

(*S*)-6-((*S*)-7-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)spiro[cyclohexan-1,2'-naphtho[1,8-*de*][1,3]dioxin]-2,4-dien-6-yl)-furan-2(5*H*)-on (*anti*-**206**)

Klares, farbloses Öl — *R*_f = 0.53 (Pentan/Et₂O 8:2) oder 0.39 (Hexan/EtOAc 9:1). — ¹H-NMR: (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.76 (dd, *J* = 5.7 Hz, 1.3 Hz, 1 H, 8-H), 7.52 (dd, *J* = 8.4 Hz, 1.5 Hz, 2 H, 4'-H, 5'-H), 7.45 (t, *J* = 7.7 Hz, 1 H, 6'-H), 7.42 (t, *J* = 7.9 Hz, 1 H, 3'-H), 6.96 (d, *J* = 7.5 Hz, 1 H, 7'-H), 6.88 (d, *J* = 7.5 Hz, 1 H, 2'-H), 6.18 (dd, *J* = 5.7 Hz, 1.8 Hz, 1 H, 9-H), 5.90 (dd, *J* = 10.2 Hz, 2.2 Hz, 1 H, 2-H), 5.84 (d, *J* = 10.1 Hz, 1 H, 3-H), 5.67 (dt, *J* = 4.0 Hz, 1.7 Hz, 1 H, 7-H), 4.75 (dd, *J* = 3.9 Hz, 2.2 Hz, 1 H, 5-H), 3.80 (t, *J* = 4.2 Hz, 1 H, 6-H), 0.92 (s, 9 H, SiC(CH₃)₃), 0.15 (s, 3 H, SiCH₃), 0.14 (s, 3 H, SiCH₃) ppm. — ¹³C-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 173.0 (10-C), 155.5 (8-C), 148.6 (4-C), 147.1 (8'-C), 147.0 (1'-C), 134.8 (4a'-C), 131.5 (2-C), 127.8 (6'-C), 127.5 (3'-C), 125.4 (3-C), 122.6 (9-C), 121.3 (5'-C), 121.1 (4'-C), 113.6 (8a'-C), 110.2 (7'-C), 109.6 (2'-C), 99.5 (5-C), 98.8 (1-C), 81.7 (7-C), 45.3 (6-C), 25.8 (SiC(CH₃)₃), 18.3 (SiC(CH₃)₃), –4.35 (SiCH₃), –4.43 (SiCH₃) ppm. — IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 2930 (w, C=CH), 2857(w, O-C), 1789 (m, C=O), 1761 (s, C=O), 1608 (m, C=C), 1411 (m), 1275 (m, Si-C), 1207 (m, Si-OR), 1095 (m, C-O-C), 839 (s), 782 (m). — HRMS (ESI, pos): *m/z* [C₂₆H₂₈O₅Si + H]⁺ ber.: 449.17854; gef.: 449.17788; *m/z* [C₂₆H₂₈O₅Si + Na]⁺ ber.: 471.16037; gef.: 471.15886.



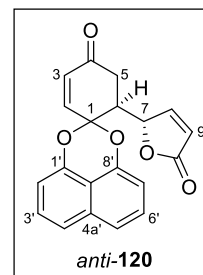
Definierte Peaks des Minderdiastereomers *syn*-**206**, die nicht unter denen der Hauptkomponente *anti*-**206** liegen: ¹H-NMR: (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.65 (dd, *J* = 5.8 Hz, 1.4 Hz, 1 H, 8-H), 6.93 (d, *J* = 8.2 Hz, 1 H, 8'-H), 6.92 (d, *J* = 7.5 Hz, 1 H, 1'-H), 6.13 (dd, *J* = 5.8 Hz, 2.0 Hz, 1 H, 9-H), 5.79 (d, *J* = 10.1 Hz, 1 H, 3-H), 5.55 (dt, *J* = 7.7 Hz, 1.7 Hz, 1 H, 7-H), 5.19 (dd, *J* = 3.3 Hz, 2.6 Hz, 1 H, 5-H), 3.20 (dd, *J* = 7.7 Hz, 3.7 Hz, 1 H, 6-H). — *R*_f = 0.33 (Hexan/EtOAc 9:1).

Die spektroskopischen Daten entsprachen denen der Literatur.^[215b]

(*S*)-6-((*S*)-7-oxo-2,5-Dihydrofuran-2-yl)spiro[cyclohexan-1,2'-naphtho[1,8-*de*][1,3]dioxin]-2-en-4-on (*anti*-**120**)

Klares, farbloses Öl (*ee* < 70%) oder weißer Feststoff (*ee* > 70 %) — *R*_f = 0.04 (Hexan/EtOAc 9:1), 0.32 (Hexan/EtOAc 7:3) oder 0.65 (Hexan/EtOAc 1:1). — ¹H-NMR: (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.79 (dd, *J* = 5.8 Hz, 1.4 Hz, 1 H, 8-H), 7.58 (t, *J* = 7.9 Hz, 2 H, 4'-H, 5'-H), 7.51 (t, *J* = 8.0 Hz, 1 H, 6'-H), 7.45 (t, *J* = 8.0 Hz, 1 H, 3'-H), 7.07 (d, *J*

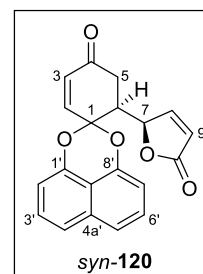
= 7.5 Hz 1 H, 7'-H), 6.95 (d, $J = 7.5$ Hz, 1 H, 2'-H), 6.80 (d, $J = 10.4$ Hz, 1 H, 2-H), 6.22 (dd, $J = 5.8$ Hz, 1.9 Hz, 1 H, 9-H), 6.04 (d, $J = 10.5$ Hz, 1 H, 3-H), 5.78 (quint, $J = 1.6$ Hz, 1 H, 7-H), 3.42 (ddd, $J = 12.0$ Hz, 5.3 Hz, 3.3 Hz, 1 H, 6-H), 2.65 (dd, $J = 16.9$ Hz, 12.0 Hz, 1 H, 5-HH), 2.59 (dd, $J = 17.0$ Hz, 5.6 Hz, 1 H, 5-HH) ppm. — $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 195.7$ (4-C), 172.2 (10-C), 154.8 (8-C), 146.2 (8'-C), 146.1 (1'-C), 141.9 (2-C), 134.4 (4a'-C), 131.7 (3-C), 127.9 (6'-C), 127.6 (3'-C), 123.2 (9-C), 121.9 (5'-C), 121.8 (4'-C), 113.5 (8a'-C), 110.7 (7'-C), 109.7 (2'-C), 97.3 (1-C), 80.8 (7-C), 45.4 (6-C), 33.8 (5-C) ppm. — IR (Film): $\tilde{\nu} = 2923$ (w, C=CH), 2853 (w, O-C), 1788 (s, C=O), 1756 (s, C=O), 1691 (m), 1608 (m, C=C), 1585 (m), 1413 (m), 1274 (m), 1101 (m, C-O-C), 825 (m). — HRMS (ESI, pos.): m/z [$\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{O}_5 + \text{H}$]⁺ ber.: 335.09212; gef.: 335.09140.



Enantiomerenanalytik (HPLC): Chiralcel OD3, Laufmittel: *n*-Hexan/*i*PrOH 60:40, Fluss: 0.5 mL/min, 215 nm, Retentionszeiten: t_R [(6*S*,7*S*)-**120**] = 41.7 min (Hauptenantiomer, *anti*), t_R [(6*R*,7*R*)-**120**] = 28.6 min (Nebenenantiomer, *syn*).

(*S*)-6-((*R*)-7-oxo-2,5-Dihydrofuran-2-yl)spiro[cyclohexan-1,2'-naphtho[1,8-de][1,3]dioxin]-2-en-4-on (*syn-120*)

Klares, farbloses Öl (*ee* < 70%) oder weißer Schaum (*ee* > 70%) — $R_f = 0.57$ (Hexan/EtOAc 1:1). — $^1\text{H-NMR}$: (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.71$ (d, $J = 5.8$ Hz, 1 H, 8-H), 7.57 (t, $J = 9.1$ Hz, 2 H, 4'-H, 5'-H), 7.49 (t, $J = 7.9$ Hz, 1 H, 6'-H), 7.47 (t, $J = 7.9$ Hz, 1 H, 3'-H), 7.02 (d, $J = 7.6$ Hz, 1 H, 7'-H), 7.00 (d, $J = 7.6$ Hz, 1 H, 2'-H), 6.76 (d, $J = 10.3$ Hz, 1 H, 2-H), 6.17 (dd, $J = 5.7$ Hz, 1.6 Hz, 1 H, 9-H), 6.07 (d, $J = 10.3$ Hz, 1 H, 3-H), 5.55 (dm, $J = 7.3$ Hz, 1 H, 7-H), 3.01 (m, 2 H, 5-H), 2.62 (m, 1 H, 6-H) ppm. — $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 195.7$ (4-C), 172.5 (10-C), 155.8 (8-C), 146.3 (8'-C), 145.8 (1'-C), 141.5 (2-C), 134.4 (4a'-C), 131.8 (3-C), 127.8 (6'-C), 127.8 (3'-C), 121.9 (5'-C), 121.7 (4'-C), 121.6 (9-C), 113.5 (8a'-C), 110.5 (7'-C), 110.1 (2'-C), 97.2 (1-C), 81.5 (7-C), 47.3 (6-C), 36.5 (5-C) ppm. — IR (Film): $\tilde{\nu} = 3060$ (w), 2927 (w, C=CH), 1754 (s, C=O), 1690 (m), 1608 (m, C=C), 1585 (m), 1413 (m), 1381 (m), 1273 (m, C-O), 1101 (m, C-O), 823 (m). — HRMS (ESI, pos.): m/z [$\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{O}_5 + \text{H}$]⁺ ber.: 335.09212; gef.: 335.09153.



Enantiomerenanalytik (HPLC): Chiralcel OD3, Laufmittel: *n*-Hexan/*i*PrOH 60:40, Fluss: 0.5 mL/min, 215 nm, Retentionszeiten: t_R [(6*S*,7*R*)-**120**] = 38.6 min (Hauptenantiomer, *anti*), t_R [(6*R*,7*S*)-**120**] = 33.7 min (Nebenenantiomer, *syn*).

8.3.2.1.4 Versuche zur Optimierung – der Mikami-Katalysator

Gemäß AAV1 wurde das Ketal **23** (1.00 Äquiv.) mit dem Siloxyfuran **24** (2.00 Äquiv.) umgesetzt. Zur Optimierung wurde der Versuch mehrmals mit leichten Veränderungen (Katalysatorpräparation, Molsieb) durchgeführt (s. Tabelle 45). Säulenchromatographische Aufreinigung erfolgte auf deakt. Kieselgel. Zum Zeitpunkt der Versuche wurde die *ee*- und *dr*-Analytik auf der Silylenolether-Stufe **206** durchgeführt, entschütztes Produkt **120** (max. 5 %) wurde verworfen. Pos. 16 lieferte jedoch ausschließlich das entschützte Produkt **120**, und in zwei weiteren Versuchen (Pos. 17 und 18) mit einer neuen $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})\text{Cl}_2$ -Charge konnten die Versuche 1–15 nicht reproduziert werden.

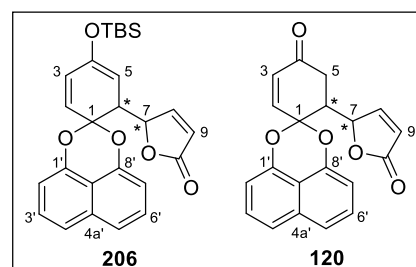


Tabelle 45. Versuche zur Mukaiyama-Michael-Reaktion mit dem Mikami-Katalysator.

Pos.	23 [mg]/[μmol]	24 [μL]/[μmol]	BINOL (142)	Ti(OiPr) ₂ Cl ₂	Molsieb	Ausbeute 206 [mg]/[μmol]/[%]	<i>ee</i> ^[a] / <i>dr</i> ^[b]
1	30.0/120	47/240	<i>S</i>	[c]	[d]	40.1/89.3/74	1/91:9
2	30.0/120	47/240	<i>S</i>	[c]	[d]	12.4/27.6/23	8/79:21
3	30.0/120	47/240	<i>R</i>	[c]	[d]	41.8/93.2/78	10/85:15
4	30.0/120	47/240	<i>S</i>	[e]	[f]	39.2/87.4/73	11/87:13
5	30.0/120	47/240	<i>S</i>	[g]	[h]	35.7/79.5/66	7/88:12
6	20.0/80.0	32/160	<i>S</i>	[i]	[f]	24.2/53.9/69	29/92:8
7	20.0/80.0	32/160	<i>S</i>	[g]	[f]	18.4/41.0/51	35/87:13
8	30.0/120	47/240	<i>S</i>	[g]	[h]	43.3/96.5/80	22/91:9
9	30.0/120	47/240	<i>S</i>	[e]	[h]	21.8/48.7/41	28/93:7
10	30.0/120	47/240	<i>S</i>	[g]	[f]	35.7/79.5/66	27/91:9
11	30.0/120	47/240	<i>S</i>	[j, d]	[h]	5.92/13.2/11	2/95:5 ^[k]
12	30.0/120	47/240	<i>S</i>	[j, d]	[f]	9.53/21.2/18	21/96:4 ^[k]
13	30.0/120	47/240	<i>S</i>	[i, l]	[f]	22.1/49.3/41	7/92:8
14	30.0/120	47/240	<i>R</i>	[i, l]	[f]	36.6/81.6/68	2/84:16
15	50.0/200	90/450 ^[m]	<i>rac</i>	[g]	[f]	76.8/171/86	<i>rac</i> /91:9
						Ausbeute 120 [mg]/[μmol]/[%]	<i>ee</i> ^[m] / <i>dr</i> ^[b]
16	500/ 2.00 mmol	1.0 mL/ 4.00 mmol	<i>R</i>	[g]	[f]	486/1.45 mmol /73 ^[n, o]	-/96:4
17	50.0/200	90/450 ^[l]	<i>R</i>	[j, g]	[f]	60.9/182/91 ^[n]	-/86:14
18	50.0/200	90/450 ^[l]	<i>R</i>	[j, g]	[f]	56.2/168/84 ^[p]	-/91:9

[a] HPLC an chiraler Phase, s. Kap. 8.3.2.1.3; [b] Gemäß ¹H-NMR anhand des Protons 8-H, *anti/syn*; [c] keine Umkristallisation, frisch gelöst in Toluol; [d] frisch; [e] keine Umkristallisation, frisch gelöst in CH₂Cl₂; [f] 5 Gew.-% H₂O; [g] *in situ* präpariert, TiCl₄ und Ti(OiPr)₄ äquimolar in CH₂Cl₂ (0.3 M); [h] mind. 1 d im Trockenschrank bei 70 °C; [i] umkristallisiert aus Toluol; [j] neue Charge Ti(OiPr)₂Cl₂; [k] Verhältnis *anti/syn* nicht über ¹H-NMR sondern HPLC ermittelt; [l] 2.25 Äquiv.; [m] *ee* nicht bestimmt; [n] Säulenchromatographie über akt. SiO₂; [o] 20 % Edukt **23** reisoliert; [p] eintretende Zersetzung von **120** durch Säulenchromatographie auf deakt. SiO₂.

8.3.2.1.5 AAV 2 – Allgemeine Vorschrift zur Entschützung von Silylenolethern

In Anlehnung an die Literatur^[264] wurde der Silylenolether **206** (1.00 Äquiv.) in abs. THF (12.5 μL/μmol **206**) unter Schutzgasatmosphäre in einem Greiner Röhrchen, welches sich in einem Schlenk-Rohr befand, vorgelegt und mit HF•Py (4.00 Äquiv, 70 % HF in Pyridin) für 15 min bei 0 °C gerührt. Anschließend wurde die Reaktionslösung langsam auf Raumtemperatur erwärmt und für 1–3 d (Reaktionskontrolle via DC, Hexan/EtOAc 9:1) bei RT rühren gelassen. Es wurde mit ges. NaHCO₃-Lsg. gequench (10 μL/μmol **206**) bis keine Gasentwicklung mehr zu beobachten war. Extraktion der wässrigen Phase mit CH₂Cl₂ (3 × 125 μL/μmol **206**) und Entfernen des Lösungsmittels unter Vakuum mit anschließender Säulenchromatographie (Kieselgel, Hexan/EtOAc 85:15 → 7:3) lieferte das gewünschte Produkt **120** mit unterschiedlichen *dr* von *anti-120* und *syn-120* als farbloses Öl (*ee* < 70 %) oder weißen Schaum (*ee* > 70 %).

Hinweis: Werden für HF in Pyridin 48.0 Äquiv. anstelle von 4.00 Äquiv. verwendet, so ist bereits nach 1.5 h alles entschützt.

Die Charakterisierungsdaten von *anti-120* und *syn-120* sind in Kapitel 8.3.2.1.3 angegeben.

8.3.2.2 Organokatalyse

In Anlehnung an die Literatur^[162] wurde zu in CH_2Cl_2 (1.0 mL) gelöstem (1*S*,2*S*)-(–)-1,2-Diphenylethylendiamin (**144**; 0.20–0.25 Äquiv.) bei RT langsam Trichloressigsäure (0.20 Äquiv.) zugegeben und die Lösung für 5 min gerührt. Das Ketal **23** (30.0 mg, 120 μmol , 1.00 Äquiv.) wurde zugegeben und die Lösung für weitere 10 min gerührt. Nach Zugabe des Siloxyfurans **24** (2.00 Äquiv.) wurde die Lösung für 4 d gerührt, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Säulenchromatographische Aufreinigung (Kieselgel, 0.5×2 cm, EtOAc; Kieselgel, Hexan/ EtOAc 9:1 \rightarrow 6:4) des Rückstands lieferte das Edukt **23** sowie das Keton **120** in der Reihenfolge ihrer Elution. Ein NMR-Versuch in CDCl_3 zeigte, dass während der Reaktion vor allem das Siloxyfuran **24** zu 2-Furanon (nicht abgebildet) entschützt wurde, weshalb die Mukaiyama-Michael-Reaktion zum Erliegen kam.

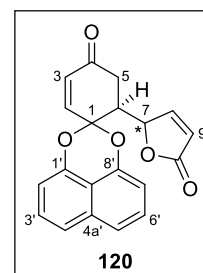


Tabelle 46. Ergebnisse der Diamin-katalysierten Mukaiyama-Michael-Reaktionen.

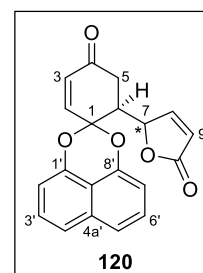
Pos.	144 [Äquiv.]	23 [mg]/[μmol]/[%]	120 [mg]/[μmol]/[%]	<i>ee</i> ^[a]	<i>dr</i>
1	0.20	14.6/58.3/49	10.8/32.2/27	-	92:8
2	0.25	16.4/65.5/55	16.5/49.5/41	-	86:14

[a] *ee* wurde aufgrund des geringen Umsatzes nicht analysiert.

8.3.2.3 CBS-Katalysator

8.3.2.3.1 AAV3 – Allgemeine Vorschrift der Mukaiyama-Michael-Reaktion mit dem CBS-Katalysator

In Anlehnung an die CBS katalysierten Diels-Alder-Reaktionen von Corey^[218] und die Mukaiyama-Aldol-Reaktionen von Boeckman^[166] wurde zu einer Lösung aus dem CBS-Katalysator (**163**, 0.5 M in Toluol, 0.25 Äquiv.) in CH_2Cl_2 (2.5 $\mu\text{L}/\mu\text{mol}$ **23**) und eine Stammlösung von TfOH (am besten: 0.2 M in abs. CH_2Cl_2 , 0.20 Äquiv.) bei -78 °C langsam zugegeben, wobei eine leichte Gelbfärbung auftrat, welche sich nach wenigen Sekunden entfärbte. Zu dem so protonierten Katalysator wurde nach 15 min das Ketal **23** zugegeben (direkt, oder als 0.16 M Lösung in CH_2Cl_2 , 1.00 Äquiv.; Lösung färbt sich lila-braun). Nach weiteren 10 min bei -78 °C wurde das Siloxyfuran **24** (2.00 Äquiv., Entfärben der Lösung zu gelb) zugegeben und die Reaktion auf die gewünschte Temperatur aufgewärmt und bis zum Reaktionsende (Kontrolle mittels DC, Hexan/EtOAc 9:1) gerührt. Der Katalysator wurde mit einer kurzen säulenchromatographischen Aufreinigung (Kieselgel, $0.5 \text{ cm} \times 1.0 \text{ cm}$, CH_2Cl_2 , 400 $\mu\text{L}/\mu\text{mol}$) entfernt und das Lösungsmittel im Vakuum eingengt. Dabei wurden Produktgemische von **206** und **120** in unterschiedlichen Anteilen erhalten, welche nach AAV2 (s. Kapitel 8.3.2.1.5) in das gemeinsame Produkt **120** entschützt wurden. Anschließende säulenchromatographische Aufreinigung (Kieselgel, Hexan/ EtOAc 85:15 \rightarrow 1:1) lieferte das gewünschte Produkt **120** mit unterschiedlichen *dr* von *anti*-**120** und *syn*-**120** als farbloses Öl (*ee* < 70 %) oder weißen Feststoff (*ee* > 70 %).



Hinweis: TfOH ist in Toluol nicht ausreichend löslich und wird auch in CH_2Cl_2 ab einer höheren Konzentration als 0.2 M nicht mehr vollständig gelöst.

Die Charakterisierungsdaten von *anti*-**120** und *syn*-**120** sind in Kapitel 8.3.2.1.3 angegeben.

8.3.2.3.2 Versuche zur Optimierung – der CBS-Katalysator

Gemäß AAV3 wurde das Ketal **23** (1.00 Äquiv.) mit dem Siloxyfuran **24** (2.00 Äquiv.) umgesetzt. Zur Optimierung wurde der Versuch mehrmals mit leichten Veränderungen (Katalysatorpräparation, Temperatur,^[146d] Additive^[218] und Lösungsmittel) durchgeführt (Tabelle 47). Säulenchromatographische Aufreinigung wurde auf aktiviertem Kieselgel durchgeführt, deaktiviertes Kieselgel führt zu Ausbeuteverlust (s. z. B. Pos. 1).

Tabelle 47. Versuche zur CBS-Katalysierten Mukaiyama-Michael-Reaktion von **23** und **24**.

Pos.	23 [mg]/[μmol]	24 [μL]/[μmol]	Temperatur [°C]; Bedingungen	Ausbeute 120 [mg][μmol]/[%]	<i>ee anti-120</i> [%] ^[a]	<i>dr</i> ^[b] <i>anti/syn</i>
1	30.0/120	47/240	-10 ^[c, d]	21.5/64.2/54	-	91:9
2	30.0/120	47/240	-78 ^[c, d, e]	17.2/38.4/32 206 23.5/70.3/59 120	43	68:32
3	20.0/80.0	32/160	-30 ^[f]	14.5/43.5/54	51	63:37
4	20.0/80.0	32/160	-20 ^[f]	14.7/44.0/55	59	64:36
5	30.0/120	47/240	-10 ^[c, d, e]	32.7/97.7/80 120 10.5/23.4/19 206	79	65:35
6	30.0/120	47/240	RT ^[c, d, e]	9.39/20.7/17 206 27.2/81.4/68 120	76	65:35
7	30.0/120	47/240	-78 → RT ^[c, d, e]	8.67/19.3/16 206 32.7/97.8/82 120	66	65:35
8	30.0/120	47/240	RT ^[g, c, d]	1.87/5.59/10 ^[h]	58	99:1
9	30.0/120	47/240	RT ^[g, c]	16.7/50.0/80	61	98:2
10	30.0/120	47/240	RT ^[c]	28.9/89.6/75	33 ^[i]	98:2
11	20.0/80.0	32/160	RT ^[f]	21.8/65.1/81	77	95:5
12	20.0/80.0	32/160	RT; TfOH ^[j, f]	- ^[k]	-	-
13	20.0/80.0	32/160	RT; H ₂ O ^[l, f]	26.8/80.0/100	79	96:4
14	30.0/120	47/240	-78 ^[c]	33.7/91.0/85	43	81:19
15	20.0/80.0	32/160	-78 ^[f]	24.7/73.7/92	46	97:3
16	20.0/80.0	32/160	-78 ^[f]	20.9/62.5/78	80	97:3
17	30.0/120	47/240	-10 ^[c]	24.9/74.4/62	78	97:3
18	20.0/80.0	32/160	-10 ^[f]	16.4/49.0/61	81	99:1
19	20.0/80.0	32/160	0 ^[f]	19.2/57.5/72	62	94:6
20	20.0/80.0	32/160	10 ^[f]	23.1/69.1/86	47	95:5
21	20.0/80.0	32/160	RT ^[f]	23.2/69.5/87	78	94:6
22	30.0/120	47/240	-78 → RT ^[c]	9.03/27.8/23 ^[h]	66	99:1
23	20.0/80.0	32/160	-78; Toluol ^[m, f]	19.3/57.8/72	69	98:2
24	20.0/80.0	32/160	-10; Toluol ^[m, f]	10.4/31.2/39	21	98:2
25	20.0/80.0	32/160	RT; Toluol ^[n, f]	25.2/75.6/95	69	93:7
26	20.0/80.0	32/160	RT ^[o]	(22) ^[p]	-	-
27	20.0/80.0	32/160	RT; THF ^[o, q]	(26) ^[p]	-	-
28	20.0/80.0	32/160	RT; MeCN ^[o, q]	(22) ^[p]	-	-
29	20.0/80.0	32/160	-78; DIPP ^[r, f]	22.3/66.8/84	53	99:1

[a] HPLC an chiraler Phase, s. Kap. 8.3.2.1.3; [b]; [c] TfOH-Stammlösung (0.2 M, CH₂Cl₂, 0.20 Äquiv.; gelagert unter Argon bei -18 °C; aus Vorversuchen); [d] Abbruch der Reaktion mit NEt₃ (0.30 Äquiv.); [e] Trennung von **206** und **120**, anstelle der Entschützung nach AAV2; [f] frisch präparierte TfOH-Stammlösung (0.2 M, abs. CH₂Cl₂, 0.20 Äquiv.); [g] Reaktion wurde halbiert und auf zwei unterschiedliche Arten aufgearbeitet; [h] handwerklicher Fehler, Ausbeuteverlust; [i] Reaktionsdauer deutlich länger als bei Vergleichsreaktion (Pos. 8 und 9), evtl. Fehler bei der Präparation des Katalysators; [j] TfOH-Überschuss (0.40 Äquiv.); [k] Zersetzung; Produkte, die der Strukturklasse nicht ähneln; [l] Reaktionsgefäß nicht im Vakuum oder im Trockenschrank getrocknet; [m] Toluol (500 μL) als Additiv; [n] Toluol aus CBS-Stammlösung vor der Reaktion im Vakuum entfernt; [o] TfOH-Stammlösung (1.14 M, MeCN, 0.20 Äquiv.); [p] Umsatz zu **120** aus dem ¹H-NMR berechnet, da Reaktion eingeschlafen; [q] THF od. MeCN als Lösungsmittel; [r] 2,6-Diisopropylphenol (14.8 μL, 80.0 μmol, 1.00 Äquiv.).

8.3.3 Aufklärung der relativen Konfiguration durch Vergleich mit den Anteaglonialiden E und F (*syn-29* und *syn-30*)

8.3.3.1 2-(5-Oxotetrahydrofuran-2-yl)spiro[cyclohexan-1,2'-naphtho[1,8-de][1,3]dioxin]-4-on (**29**)

Pd/C (1.23 mg, 1.16 μmol , 5 Mol-%, 10 % Pd/C) wurde vorgelegt, mit dem in EtOAc (1.0 mL) gelösten Keton **120** (*anti/syn* = 90:10, 7.76 mg, 23.2 μmol , 1.00 Äquiv.) versetzt, mit H_2 fünfmal be- und entgast (1 bar) und für 3 d unter H_2 -Atmosphäre (1 bar) gerührt. Der Katalysator wurde abfiltriert und gründlich mit EtOAc (40 mL) gewaschen. Entfernen des Solvens im Vakuum lieferte das gewünschte Produkt **29** als braunes Öl.

Ausbeute: 61% (4.75 mg, 14.1 μmol , *anti/syn* = 90:10)

anti-29 — R_f = 0.25 (Hexan /EtOAc 7:3). — $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ = 7.52 (t, J = 8.1 Hz, 2 H, 4'-H, 5'-H), 7.44 (t, J = 7.9 Hz, 2 H, 3'-H, 6'-H), 6.95 (d, J = 7.4 Hz, 2 H, 2'-H, 7'-H), 5.19 (dt, J = 4.5 Hz, 7.7 Hz, 1 H, 7-H), 3.09 (dt, J = 12.3 Hz, 4.6 Hz, 1 H, 6-H), 2.84 (t, J = 13.7 Hz, 2 H, 5-HH), 2.66 (ddd, J = 14.9 Hz, 4.8 Hz, 1.3 Hz, 1 H, 5-HH), 2.59–2.54 (m, 1 H, 3-HH), 2.51 (dd, J = 9.5 Hz, 6.6 Hz, 2 H, 9-H₂), 2.45 (ddd, J = 14.1 Hz, 6.0 Hz, 3.8 Hz, 1 H, 2-HH), 2.38–2.28 (m, 3 H, 3-HH, 8-H₂), 2.01 (dt, J = 5.0 Hz, 13.4 Hz, 1 H, 2-HH) ppm. — $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ = 207.4 (4-C), 176.5 (10-C), 146.9 (8'-C), 146.2 (1'-C), 134.3 (4a'), 127.8 (6'-C), 127.6 (3'-C), 121.4 (5'-C), 121.0 (4'-C), 113.5 (8a'-C), 109.8 (7'-C), 109.6 (2'-C), 100.9 (1-C), 78.5 (7-C), 45.8 (6-C), 36.7 (5-C), 36.6 (3-C), 30.7 (2-C), 29.2 (9-C), 24.5 (8-C) ppm. — IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 2923 (w, C=C-H), 2852 (w, C-O), 1774 (s, C=O), 1719 (m), 1608 (s, C=C), 1413 (s), 1380 (s), 1268 (s, C-O), 823 (s), 759 (s). — HRMS (ESI, pos.): m/z [$\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{O}_5 + \text{H}$]⁺ ber.: 339.12336; gef.: 339.12270.

syn-29 — R_f = 0.26 (Hexan /EtOAc 7:3). — Definiertes Signal des Minderdiastereomers *syn-29*, das nicht unter denen der Hauptkomponente *anti-29* lag: $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ = 5.04 (dt, J = 10.0 Hz, 5.2 Hz, 1 H, 7-H) ppm.

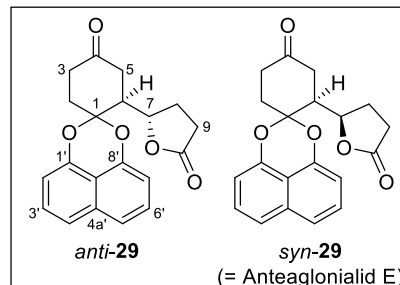


Tabelle 48. Vergleich der gemessenen, relevanten $^1\text{H-NMR}$ - und $^{13}\text{C-NMR}$ -Daten mit denen der Literatur^[3] zu Anteaglonialid E (*syn-29*).

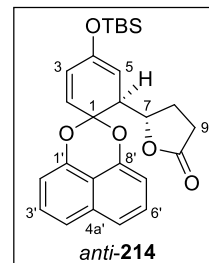
Pos.	$^1\text{H-NMR}$ (δ in ppm, J in Hz)			$^{13}\text{C-NMR}$ (δ in ppm)		
	Synthese (500 MHz, CDCl_3)	Literatur (400 MHz, CDCl_3)	$\Delta\delta$	Synthese (125 MHz, CDCl_3)	Literatur (100 MHz, CDCl_3)	$\Delta\delta$
2	2.01 (dt, J = 5.0/13.4)	2.10 (m)	0.09	30.7	30.0	-0.7
	2.45 (ddd, J = 14.1/6.0/3.8)	2.47 (m)	0.02			
3	2.35 (m)	2.42 (m)	0.07	36.6	36.1	-0.5
	2.57 (m)	2.52 (m)	-0.05			
5	2.66 (ddd, J = 14.9/4.8/1.3)	2.73 (dd, J = 15.0/8.4)	0.07	36.7	38.0	-1.3
	2.84 (t, J = 13.7)	2.86 (ddd, J = 15.0/6.0/1.2)	0.02			
6	3.09 (dt, J = 12.3/4.6)	2.64 (m)	-0.45	45.8	47.7	-1.9
7	5.19 (dt, J = 4.5/7.7)	5.02 (ddd, J = 9.6/6.4/4.8)	-0.17	78.5	78.3	-0.2
8	2.31 (m)	2.11 (m)	-0.20	24.5	27.7	3.2
		2.37 (m)	0.06			
9	2.51 (m)	2.51 (m)	0.00	29.2	28.7	-0.5

Die Charakterisierungsdaten des synthetisierten Hauptdiastereomers weichen stark von den Literaturdaten von Anteaglonialid E (*syn-29*) ab,^[3] was darauf schließen lässt, dass hauptsächlich das *anti*-Diastereomer *anti-29* ent-

standen ist. Ein weiteres Indiz dafür ist, dass alle nicht-überlagerten ^1H - und ^{13}C -NMR-Signale des in Spuren vorhandenen Minderdiastereomers gut mit denen von Anteaglonialid E (*syn*-**29**) übereinstimmen.^[215b]

8.3.3.2 5-((*tert*-Butyldimethylsilyloxy)spiro[cyclohexan-1,2'-naphtho[1,8-de][1,3]-dioxin]-2,4-dien-6-yl)dihydrofuran-2(3H)-on (**214**)

In Anlehnung an die Literatur^[186] wurde $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (81.0 mg, 4.01 μmol , 9.0 Mol-%) bei 90 °C für 1 h unter Hochvakuum dehydratisiert. Toluol (1.0 mL), PPh_3 (2.11 mg, 8.02 μmol , 0.18 Äquiv.) und Phenylsilan (16.5 μL , 14.5 mg, 134 μmol , 3.00 Äquiv.) wurden unter Schutzgasatmosphäre hinzugegeben. Die Lösung wurde für 2 h gerührt, wobei deren Farbe von blau über grün nach orange verlief. Das ungesättigte Lacton **206** (*anti*/*syn* = 91:9, 20.0 mg, 44.6 μmol , 1.00 Äquiv.) wurde hinzugefügt und die Lösung für 16 h bei RT gerührt (bräunlich-orange Färbung), bis die Reaktionskontrolle (DC, Hexan/ EtOAc 15:1) vollständigen Umsatz anzeigte. Die Reaktionslösung wurde mit Et_2O (10 mL) verdünnt, mit ges. NH_4Cl -Lsg. (3 mL), ges. NaHCO_3 -Lsg. (5 mL) und ges. NaCl -Lsg. (5 mL) gewaschen und die organische Phase mit Na_2SO_4 getrocknet. Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum und Säulenchromatographie (Kieselgel, Hexan/EtOAc 95:5 \rightarrow 9:1) lieferte das Produkt **214** als farbloses Öl.

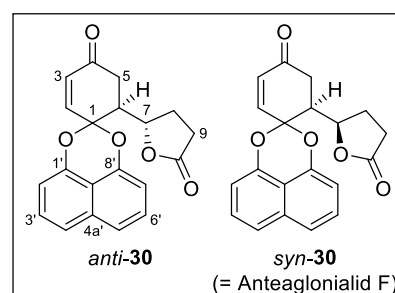


Ausbeute: 58% (11.5 mg, 25.5 μmol , *anti*/*syn* = 91/9)

Farbloses Öl — R_f = 0.38 (Hexan/EtOAc 9:1). — ^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3): δ = 7.49 (d, J = 8.5 Hz, 2 H, 4'-H, 5'-H), 7.42 (t, J = 7.9 Hz, 1 H, 6'-H), 7.39 (t, J = 8.0 Hz, 1 H, 3'-H), 6.91 (d, J = 7.4 Hz, 1 H, 7'-H), 6.84 (d, J = 7.5 Hz, 1 H, 2'-H), 5.92 (dd, J = 10.2 Hz, 2.1 Hz, 1 H, 3-H), 5.80 (d, J = 10.1 Hz, 1 H, 2-H), 5.15 (ddd, J = 9.1 Hz, 6.3 Hz, 3.8 Hz, 1 H, 7-H), 5.04 (dd, J = 4.1 Hz, 2.2 Hz, 1 H, 5-H), 3.69 (t, J = 4.2 Hz, 1 H, 6-H), 2.56 (t, J = 9.2 Hz, 1 H, 9-HH), 2.54 (d, J = 10.1 Hz, 1 H, 9-HH), 2.43–2.36 (m, 1 H, 8-HH), 2.27 (dq, J = 13.0 Hz, 9.9 Hz, 1 H, 8-HH) ppm. — ^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3): δ = 177.1 (10-C), 149.0 (4-C), 147.2 (8'-C), 147.2 (1'-C), 134.3 (4a'-C), 131.1 (3-C), 127.8 (5'-C), 127.5 (4'-C), 125.7 (2-C), 121.1 (6'-C), 120.9 (3'-C), 113.6 (8a'-C), 110.0 (7'-C), 109.5 (2'-C), 100.7 (5-C), 99.0 (1-C), 79.1 (7-C), 45.7 (6-C), 29.3 (8-C), 25.8 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 24.5 (9-C), 18.3 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), -4.3 (SiCH_3), -4.4 (SiCH_3) ppm. — IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 2953 (w, C=C-H), 2930 (w, C=C-H), 2857 (w, C-O), 1779 (s, C=O), 1609 (m, C=C), 1412 (m), 1090 (s, C-O-C), 837 (s), 824 (s), 757 (m). — HRMS (ESI, pos.): m/z [$\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{O}_5\text{Si} + \text{H}$]⁺ ber.: 451.19419; gef.: 451.19250.

8.3.3.3 2-(5-Oxotetrahydrofuran-2-yl)spiro[cyclohexan-1,2'-naphtho[1,8-de][1,3]dioxin]-2-en-4-on (**30**)

In Anlehnung an AAV2 (s. 8.3.2.1.5) zur Entschützung von Silylethern wurde **214** (*anti*/*syn* = 91:9, 8.29 mg, 18.5 μmol , 1.00 Äquiv.) in abs. THF (1.0 mL) vorgelegt und mit $\text{HF} \cdot \text{Py}$ (18 μL , 17.7 μmol , 15.0 Äquiv., 70 % HF in Pyridin) über 3 d bei RT entschützt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von ges. NaHCO_3 -Lsg (4 mL) abgebrochen und mit EtOAc (4 \times 5 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Säulenchromatographie (Kieselgel, Hexan/EtOAc 85:15 \rightarrow 1:1) lieferte das Produktgemisch **30** als gelbes Öl.



Ausbeute: 100 % (6.29 mg, 18.5 μmol , *anti*/*syn* = 91:9)

anti-**30** — gelbes Öl — R_f = 0.16 (Hexan/EtOAc 7:3). — ^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3): δ = 7.55 (t, J = 8.9 Hz, 2 H, 4'-H, 5'-H), 7.48 (t, J = 7.9 Hz, 1 H, 6'-H), 7.42 (t, J = 8.0 Hz, 1 H, 3'-H), 7.03 (d, J = 7.5 Hz, 1 H, 7'-H), 6.90 (d, J = 7.5 Hz, 1 H, 2'-H), 6.79 (d, J = 10.3 Hz, 1 H, 2-H), 6.04 (d, J = 10.3 Hz, 1 H, 3-H), 5.21 (dt, J = 9.9 Hz, 4.9 Hz, 1 H, 7-H), 3.27 (dt, J = 12.7 Hz, 4.2 Hz, 1 H, 6-H), 2.94 (dd, J = 16.5 Hz, 12.8 Hz, 1 H, 5-HH), 2.76 (dd, J = 16.5 Hz, 4.3 Hz, 1 H, 5-HH), 2.55 (dd, J = 9.8 Hz, 6.4 Hz, 2 H, 9-H₂), 2.39 (sept., J = 6.3 Hz, 1 H, 8-HH), 2.32 (dq, J = 12.6 Hz, 10.0 Hz, 1 H, 8-HH) ppm. — ^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3): δ = 196.4 (4-C), 176.4 (10-C), 146.4 (8'-C), 146.3 (1'-C), 142.4 (2-C), 134.4 (4a'-C), 131.3 (3-C), 127.6 (3'-C, 6'-C), 121.7 (5'-C), 121.6 (4'-C), 113.4 (8a'-C), 110.5 (7'-C), 109.5 (2'-C), 97.6 (1-C), 78.1 (7-C), 45.6 (6-C), 34.0 (5-C), 29.1 (9-C), 25.0 (8-C) ppm. — IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 2923 (m, C=CH), 2852 (w, C-O), 1773 (s, C=O), 1719 (m), 1608 (s, C=C), 1413 (s), 1266 (s, C-O),

1020 (m), 823 (m), 760 (m). — HRMS (ESI, pos.): m/z [$C_{20}H_{16}O_5 + H$]⁺ ber.: 337.10771; gef.: 337.10705.

syn-30 — $R_f = 0.16$ (Hexan /EtOAc 7:3). — Definierte Signale des Minderdiastereomers *syn-30*, die nicht unter denen der Hauptkomponente *anti-30* liegen: ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): $\delta = 6.99$ (d, $J = 7.8$ Hz, 1 H, 7'-H), 6.95 (dd, $J = 7.5$ Hz, 3.8 Hz, 1 H, 2'-H), 6.75 (d, $J = 10.3$ Hz, 1 H, 2-H), 5.02-4.97 (m, 1 H, 7-H), 3.45-3.40 (m, 1 H, 6-H) ppm.

Tabelle 49. Vergleich der gemessenen, relevanten ¹H-NMR- und ¹³C-NMR-Daten mit denen der Literatur^[3] zu Anteaglonialid F (*syn-30*).

Pos.	¹ H-NMR-Analyse (δ in ppm, J in Hz)			¹³ C NMR (δ in ppm)		
	Synthese (500 MHz, CDCl ₃)	Literatur (400 MHz, CDCl ₃)	$\Delta\delta$	Synthese (125 MHz, CDCl ₃)	Literatur (100 MHz, CDCl ₃)	$\Delta\delta$
2	6.79 (d, $J = 10.3$)	6.73 (d, $J = 10.0$)	-0.06	142.4	141.8	-0.6
3	6.04 (d, $J = 10.3$)	6.03 (d, $J = 10.0$)	-0.01	131.3	131.4	0.1
5	2.94 (dd, $J = 16.5/12.8$) 2.76 (dd, $J = 16.5/4.3$)	2.82-3.50 (m)	0.22 ^[a] 0.40 ^[a]	34.0	36.4	2.4
6	3.27 (dt, $J = 12.7/4.2$)	2.87 (m)	-0.40	45.6	47.8	2.1
7	5.21 (dt, $J = 9.9/4.9$)	4.97 (m)	-0.24	78.1	79.0	0.9
8	2.39 (sept., $J = 6.3$) 2.32 (dq, $J = 12.6/10.0$)	2.32 (m) 2.48 (m)	-0.07 0.16	25.0	28.5	3.5
9	2.55 (dd, $J = 9.8/6.4$)	2.47-2.55 (m)	-0.04 ^[a]	29.1	29.0	-0.1

[a] Differenz zum Mittelpunkt des Multipletts: 3.16 (5-H); 2.51 ppm (9-H).

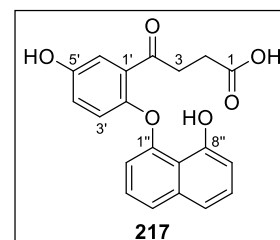
Die Charakterisierungsdaten des synthetisierten Hauptdiastereomers weichen stark von den Literaturdaten von Anteaglonialid F (*syn-30*) ab,^[3] was darauf schließen lässt, dass hauptsächlich das *anti*-Diastereomer *anti-30* entstanden ist.

Ein weiteres Indiz dafür ist, dass alle nicht-überlagerten ¹H- und ¹³C-NMR-Signale des in Spuren vorhandenen Minderdiastereomers gut mit denen von Anteaglonialid F (*syn-30*) übereinstimmen.^[215b]

8.3.4 *Anti-syn*-Isomerisierung via Deprotonierungsexperimente

8.3.4.1 4-(5-Hydroxy-2-((8-hydroxynaphthalin-1-yl)oxy)phenyl)-4-oxobutansäure (217)

Unter Argonatmosphäre wurde LDA (12.5 μ L, 22.3 μ mol, 1.00 Äquiv., 1.76 M in THF) bei -78 °C in abs. THF (500 μ L) vorgelegt und für 15 min gerührt. Das in abs. THF (500 μ L) gelöste Lacton **206** (10.0 mg, 22.3 μ mol, 1.00 Äquiv.) wurde langsam zugegeben und für weitere 15 min gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von H₂O (100 μ L) abgebrochen, auf RT erwärmt, mit Et₂O (5 mL) verdünnt und mit ges. NH₄Cl (5 mL) sowie ges. NaCl-Lsg. (5 mL) gewaschen. Trocknen über Na₂SO₄, Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum und säulenchromatographische Aufreinigung (Kieselgel, Hexan/EtOAc 9:1 \rightarrow 7:3) lieferte das Produkt **217** als gelbes Öl.



Hinweis: Quench der Lösung mit MeOD anstelle von H₂O lieferte den deuterierten Ester anstelle der Carbonsäure. Ausbeute: 69 % (25 Gew.-% in EtOAc, 5.62 mg, 153 μ mol)

Gelbes Öl — $R_f = 0.23$ (Hexan /EtOAc 7:3). — ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): $\delta = 8.86$ (s br., 1 H, CO₂H), 7.52 (d, $J = 8.2$ Hz, 1 H, 4''-H), 7.41 (q, $J = 8.0$ Hz, 1 H, 6''-H), 7.37 (d, $J = 9.5$ Hz, 1 H, 5''-H), 7.37 (s, 1 H, 6'-H), 7.22 (t, $J = 8.0$ Hz, 1 H, 3''-H), 7.05 (m, 2 H, 3'-H, 4'-H), 6.98 (dd, $J = 7.4$ Hz, 1.1 Hz, 1 H, 7'-H), 6.57 (d, $J = 7.7$ Hz, 1 H, 2'-H), 6.57 (s br., 0.9 H, OH), 3.64 (t, $J = 6.5$ Hz, 0.02 H, 3-H), 2.35 (t, $J = 7.5$ Hz, 0.24 H, 2-H) ppm. — ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): $\delta = 198.2$ (4-C), 173.4 (1-C), 155.1 (1''-C), 153.8 (8''-C), 153.7 (5'-C), 146.5 (2'-C), 137.1 (4a''-C), 132.1 (1'-C), 128.1 (6''-C), 125.6 (3''-C), 123.9 (4'-C, 4''-C), 121.4 (3'-C), 119.5 (5''-C), 116.6 (6'-

C), 115.7 (8a''-C), 111.4 (7''-C), 110,0 (2''-C), 29,8 (3-C), 29,2 (2-C) ppm. — IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3472 (w br., Phenol-OH), 2955 (w, C=C-H), 2930 (w, C=C-H), 2858 (w), 1736 (m, C=O), 1609 (m, C=C), 1483 (s, C=C), 1402 (s), 1298 (s, C-O), 1255 (s, C-O), 1201 (m, Phenol-OH), 1088 (m, C-O-C), 1028 (m) 841 (s, C-H). — HRMS (ESI, pos.): m/z [C₂₀H₁₆O₆ + H]⁺ ber.: 356.11980; gef.: 356.15055.

Die Protonen 2-H und 3-H besitzen aufgrund von H/D-Austausch deshalb im ¹H-NMR ein geringes Intergral. Der Rückaustausch von D zu H in MeOH und NH₃ erhöhte den Anteil der H-Spezies: 3.64 (t, *J* = 6.5 Hz, 0.71 H, 3-H), 2.35 (t, *J* = 7.5 Hz, 0.66 H, 2-H).

8.3.4.2 (S)-5-((4S,6S)-4-hydroxyspiro[cyclohexan-1,2'-naphtho[1,8-de][1,3]dioxin]-2-en-6-yl)furan-2(5H)-on (*anti*-218)

Das in MeOH (0.4 M) gelöste Keton *anti*-120 (1.00 Äquiv.) wurde nacheinander mit CeCl₃ (1.00 Äquiv.) und NaBH₄ (1.00 Äquiv.) versetzt (s. Tabelle 50). Die Reaktion wurde nach 10 min (Kontrolle mittels DC, Hexan/EtOAc 1:1) durch Zugabe von H₂O (5 mL) abgebrochen und mit Et₂O (3 × 5 mL) extrahiert. Die organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Säulenchromatographie (Kieselgel, Hexan/EtOAc 3:1 → 1:1) lieferte den Alkohol *anti*-218 als weißen Feststoff.

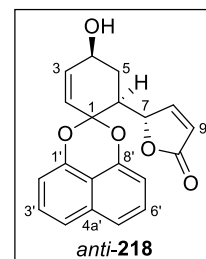


Tabelle 50. Luche-Reduktion von Keton *anti*-120 zu Alkohol *anti*-218.

Pos.	<i>anti</i> -120 [mg]/[μmol]	CeCl ₃ [mg]/[μmol]	NaBH ₄ [mg]/[μmol]	MeOH [μL]	<i>anti</i> -218 [mg]/[μmol]/[%]
1	55.1/150	40.5/150	6.23/150	375	44.5/120/80
2	62.1/186	45.8/186	7.03/186	465	60.6/180/(97)[a]
3	300/867	214/867	32.8/867	2200	265/789/91

[a] Rohausbeute.

Weißer Feststoff — *R*_f = 0.35 (Hexan /EtOAc 1:1). — ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.83 (dd, *J* = 5.8 Hz, 1.1 Hz 1 H, 8-H), 7.51 (d, *J* = 8.1 Hz, 2 H, 6'-H, 3'-H), 7.45 (t, *J* = 7.8 Hz, 1 H, 5'-H), 7.42 (t, *J* = 7.9 Hz, 1 H, 4'-H), 6.97 (d, *J* = 7.5 Hz, 1 H, 7'-H), 6.91 (d, *J* = 7.4 Hz, 1 H, 2'-H), 6.20 (dd, *J* = 5.7 Hz, 1.7 Hz, 1 H, 9-H), 5.90 (d, *J* = 10.4 Hz, 1 H, 3-H), 5.80 (dd, *J* = 10.3 Hz, 1.8 Hz, 1 H, 2-H), 5.74–5.72 (m, 1 H, 7-H), 4.41 (m, 1 H, 4-H), 2.92 (dt, *J* = 14.0 Hz, 2.6 Hz, 1 H, 6-H), 2.00 (dm, *J* = 12.1 Hz, 1 H, 5-HH), 1.69 (t, *J* = 18.3 Hz, 1 H, 5-HH), 1.67 (s br., 1 H, OH) ppm. — ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 173.0 (10-C), 156.3 (8-C), 147.1 (8'-C), 146.9 (1'-C), 136.9 (2-C), 134.3 (4a'-C), 127.8 (5'-C), 127.5 (4'-C), 124.1 (3-C), 122.6 (9-C), 121.2 (6'-C), 121.0 (3'-C), 113.5 (8a'-C), 110.1 (7'-C), 109.4 (2'-C), 98.5 (1-C), 81.4 (7-C), 67.5 (4-C), 44.6 (6-C), 29.3 (5-C) ppm. — IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3500–3400 (w, OH), 2930 (w, C=C-H), 1758 (s, C=O), 1608 (m, C=C), 1414 (m), 1381 (m), 1276 (m, C-O), 1104 (m, C-O-C), 1071 (m), 823 (m). — HRMS (ESI, pos.): m/z [C₂₀H₁₆O₅ + H]⁺ ber.: 337.10771; gef.: 337.17798; m/z [C₂₀H₁₆O₅ – OH]⁺ ber.: 319.09649; gef.: 319.09622.

8.3.4.3 TBS-Schätzung des Alkohol *anti*-218

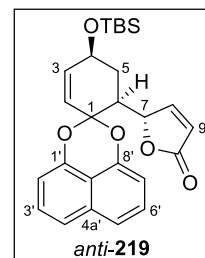
8.3.4.3.1 Mit TBSOTf und NEt₃

Der in CH₂Cl₂ (2.5 mL) gelöste Alkohol *anti*-218 (36.4 mg, 108 μmol, 1.00 Äquiv.) wurde auf 0 °C gekühlt, mit NEt₃ (16.5 μL, 12.0 mg, 118 μmol, 1.1 Äquiv.) und TBSOTf (26.0 μL, 30.0 mg, 113 μmol, 1.05 Äquiv.) versetzt und über Nacht auf Raumtemperatur aufgetaut. Die Reaktionskontrolle ergab einen unvollständigen Umsatz (DC, Hexan/EtOAc 1:1), weshalb nochmals TBSOTf (13.0 μL, 15.0 mg, 56.5 μmol, 0.50 Äquiv.) zugegeben wurde. Die Reaktion wurde nach 2 h mit ges. NaCl-Lsg. (3 mL) verdünnt, mit CH₂Cl₂ (3 × 5 mL) extrahiert. Die organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Säulenchromatographische Aufreinigung (Kieselgel, Hexan/ EtOAc 80:20 → 50:50) lieferte die Verbindungen *anti*-219 und **222** sowie das Edukt *anti*-218 in der Reihenfolge ihrer Elution.

Ausbeuten: *anti*-219: 14 % (6.83 mg, 15.2 μmol); **222**: 25 % (9.13 mg, 27.1 μmol); *anti*-218: 33 % (12.2 mg, 36.1 μmol)

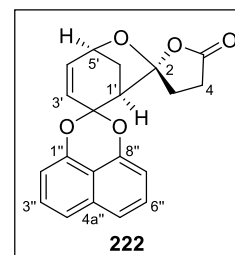
(*S*)-5-((4*S*,6*S*)-4-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)spiro[cyclohexan-1,2'-naphtho[1,8-*de*][1,3]dioxin]-2-en-6-yl)-furan-2(5*H*)-on (*anti*-**219**)

Weißes Harz — R_f = 0.85 (Hexan/EtOAc 2:1), 0.61 (Hexan/EtOAc 4:1). — $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ = 7.83 (dd, J = 5.7 Hz, 1.0 Hz, 1 H, 8-H), 7.50 (dd, J = 8.2 Hz, 2.4 Hz, 2 H, 6'-H, 3'-H), 7.44 (t, J = 7.9 Hz, 1 H, 5'-H), 7.42 (t, J = 7.9 Hz, 1 H, 4'-H), 6.95 (d, J = 7.5 Hz, 1 H, 7'-H), 6.91 (d, J = 7.5 Hz, 1 H, 2'-H), 6.20 (dd, J = 5.7 Hz, 1.7 Hz, 1 H, 9-H), 5.79 (dm, J = 10.3 Hz, 1 H, 3-H), 5.73 (m, 2 H, 2-H, 7-H), 4.35 (ddt, J = 9.6 Hz, 5.7 Hz, 1.9 Hz, 1 H, 4-H), 2.90 (dt, J = 13.8 Hz, 2.6 Hz, 1 H, 6-H), 1.81 (dm, J = 12.5 Hz, 1 H, 5-HH), 1.70 (dt, J = 10.3 Hz, 13.2 Hz, 1 H, 5-HH), 0.88 (s, 9 H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 0.08 (2 \times s, 6 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$) ppm. — $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ = 173.1 (10-C), 156.5 (8-C), 147.3 (8'-C), 147.0 (1'-C), 138.2 (2-C), 134.3 (4a'-C), 127.7 (5'-C), 127.5 (4'-C), 122.9 (3-C), 122.5 (9-C), 121.1 (6'-C), 120.9 (3'-C), 113.5 (8a'-C), 110.0 (7'-C), 109.4 (2'-C), 98.6 (1-C), 81.5 (7-C), 68.1 (4-C), 44.6 (6-C), 29.5 (5-C), 25.9 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 18.2 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), -4.4 (SiCH_3), -4.6 (SiCH_3) ppm. — IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 2953 (w, C=C-H), 2930 (w), 2858 (w, C-C-H), 1764 (s, C=O), 1608 (m, C=C), 1414 (m), 1276 (m, Si-C), 1252 (m, Si-OR), 1095 (m, C-O-C), 1076 (m), 833 (m). — HRMS (ESI, pos.): m/z [$\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{O}_5\text{Si} + \text{H}$] $^+$ ber.: 451.19419; gef.: 451.19353.



(1*R*,2*R*,5*R*)-3,4-Dihydro-5*H*-6'-oxadispiro[furan-2,7'-bicyclo[3.2.1]octan-2',2''-naphtho[1,8-*de*][1,3]dioxin]-3'-en-5-on (**222**)

Gelbes Öl — R_f = 0.58 (Hexan/EtOAc 2:1), 0.31 (Hexan/EtOAc 4:1). — $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ = 7.51 (t, J = 8.7 Hz, 2 H, 4''-H, 5''-H), 7.43 (t, J = 7.9 Hz, 1 H, 6''-H) und (t, J = 7.9 Hz, 1 H, 3''-H), 6.92 (d, J = 7.4 Hz, 1 H, 7''-H), 6.88 (d, J = 7.5 Hz, 1 H, 2''-H), 6.49 (dd, J = 9.6 Hz, 5.5 Hz, 1 H, 4'-H), 5.81 (dd, J = 9.6 Hz, 1.4 Hz, 1 H, 3'-H), 5.65 (t, J = 5.2 Hz, 1 H, 5'-H), 3.18 (dd, J = 4.6 Hz, 1.8 Hz, 1 H, 1'-H), 2.95 (ddd, J = 12.8 Hz, 11.7 Hz, 8.8 Hz, 1 H, 4-HH), 2.80 (ddd, J = 17.2 Hz, 11.4 Hz, 8.1 Hz, 1 H, 3-HH), 2.58 (d, J = 12.1 Hz, 1 H, 6'-HH), 2.55–2.40 (m, 3 H, 3-HH, 4-HH, 6'-HH) ppm. — $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ = 175.7 (5-C), 147.0 (8''-C), 146.3 (1''-C), 137.2 (4'-C), 134.4 (4a''-C), 127.8 (6''-C), 127.6 (3''-C), 126.1 (3'-C), 121.3 (5''-C), 121.0 (4''-C), 115.0 (2-C), 113.5 (8a''-C), 109.5 (7''-C), 109.3 (2''-C), 99.9 (2'-C), 73.1 (5'-C), 50.9 (1'-C), 35.6 (6'-C), 32.3 (4-C), 29.1 (3-C) ppm. — IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 2924 (w, C=C-H), 2853 (w, C-H), 1781 (s, C=O), 1608 (m, C=C), 1412 (m), 1382 (m), 1274 (m, C-O), 1259 (s, C-O), 1087 (s, C-O), 1012 (s, C-O), 884 (s), 800 (s). — HRMS (ESI, pos.): m/z [$\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{O}_5 + \text{H}$] $^+$ ber.: 337.10771; gef.: 337.10705.



Die Stereochemie des Furanonrings in **222** wurde über eine NOESY Messung evaluiert.

8.3.4.3.2 Mit TBSCl und Imidazol

Der in DMF (7.9 mL/mmol **218**, Tabelle 51) gelöste Alkohol **218** (1.00 Äquiv.) wurde bei RT mit Imidazol (1.70 Äquiv.) und TBSCl (1.50 Äquiv.) versetzt. Nach 20 h wurde die Reaktion durch Zugabe von H_2O (10 mL) und aq. CuSO_4 -Lsg. (5 mL, 10 %) verdünnt und mit Et_2O (3 \times 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl-Lsg. (10 mL), gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Säulenchromatographie (Kieselgel, Hexan EtOAc 95:5 \rightarrow 8:2) lieferte **219** als weißes Harz.

Tabelle 51. Die mildere TBS-Schätzung von *anti*-**218** lieferte keine Nebenprodukte.

Pos.	<i>anti</i> - 218 [mg]/[μmol]	Imidazol [mg]/[mmol]	TBSCl [mg]/[mmol]	DMF [mL]	<i>anti</i> - 219 [mg]/[μmol]/[%]
1	60.6/180	17.9/0.270	32.6/0.216	1.5	50.2/108/60 ^[a]
2	54.5/162	18.7/0.275	36.6/0.243	1.4	58.1/129/80
3	254/757	87.6/1.29	171/1.14	6.0	303/674/89

[a] reisoliertes Edukt *anti*-**218** (3.29 mg, 9.78 μmol , 5 %).

Die Charakterisierungsdaten entsprechen denen von *anti*-**219** aus Kapitel 8.3.4.3.1.

8.3.4.4 Deprotonierungsversuche am Lacton **219**

8.3.4.4.1 Mit LDA als Base

Unter Argonatmosphäre wurde LDA (1.00–2.00 Äquiv.; 1.76 M in THF) vorgelegt. Bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ wurde langsam das Lacton **219** (1.00 Äquiv., gelöst in THF, 0.22 M) zugegeben. Die Reaktion wurde nach 10 min durch Zugabe von HCl (1.10–1.30 Äquiv., in Et₂O, 2.0 M); DCl (3.80 Äquiv., konz. in D₂O), 2,6-Diisopropylphenol (10.4 Äquiv.) oder MeI (1.10 Äquiv.) abgebrochen, auf RT aufgewärmt, mit Puffer (5 mL, pH = 7) oder ges. NH₄Cl-Lösung (5 mL) verdünnt und mit CH₂Cl₂ (3 × 5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.

Tabelle 52. Deprotonierungsexperimente von **219** mit LDA als Base.

Pos.	219 [mg]/[μmol]/[Äquiv.]	<i>dr</i> <i>anti/syn</i>	LDA [μL]/[μmol]/[Äquiv.]	Reagenzien [μL]/[μmol]/[Äquiv.]	Ausbeute 219 / <i>dr</i> ^[a] [%]
1	10.0/22.2/1.00	97:3	14.0/24.4/1.10	HCl (12/24.4/1.10) ^[f]	(100) ^[b] /96:4
2	3.50/7.77/1.00	97:3	13.6/7.77/1.00	DIPP (15/80.8/10.4) ^[f]	(100) ^[b] /97:3
3	7.00/15.5/1.00	97:3	39.0 ^[c] /15.5/1.00	CeCl ₃ (3.80 mg/15.5/1.00), HCl (10.0/20.0/1.30) ^[g]	(73) ^[b, d] / 97:3
4	7.00/15.5/1.00	97:3	39.0 ^[c] /15.5/1.00	TMSCl (2.0/15.5/1.00), HCl (10.0/20.0/1.30) ^[g]	(72) ^[b, e] / 97:3
5	3.50/7.77/1.00	97:3	13.6/7.77/1.00	DCl (3.0/29.6/3.8) ^[f]	(100) ^[b] /97:3
6	7.00/15.5/1.00	97:3	39.0 ^[c] /15.5/1.00	MeI (5.5/17.1/1.10) ^[g]	(100) ^[b] /97:3
7	7.00/15.5/1.00	97:3	78.0 ^[c] /31.0/2.00	MeI (5.5/17.1/1.10) ^[g]	(100) ^[b] /97:3

[a] Gemäß ¹H-NMR anhand des Protons 8-H, *anti/syn*; [b] Rohausbeute; [c] LDA-Stammlösung (2 M); [d] zusätzlich 6 % Alkohol *anti-218*; [e] zusätzlich 7 % Alkohol *anti-218*; [f] Puffer (pH = 7); [g] ges. NH₄Cl-Lösung.

Die Charakterisierungsdaten von **219** und **218** stimmen mit denen aus Kapitel 8.3.4.3.2 und 8.3.4.2 überein.

8.3.4.4.2 Deprotonierungsversuche mit NEt₃ als Base

Unter Argonatmosphäre wurde das Lacton **219** (1.00 Äquiv.) in THF oder CH₂Cl₂ bei 0 °C gelöst. Zu der Lösung wurde die Lewisäure (TMSOTf, CeCl₃, TMSCl; 1.05–1.55 Äquiv.) und NEt₃ (1.10 Äquiv.) zugegeben und für 2 h gerührt. Nach Zugabe von HCl (1.10 Äquiv., in Et₂O, 1 M), 2,6-Diisopropylphenol (1.10 Äquiv.) oder ges. NH₄Cl-Lösung (3 mL) wurde die Reaktion auf RT aufgewärmt, evtl. mit Puffer (5 mL, pH = 7) verdünnt und mit CH₂Cl₂ (3 × 5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.

Tabelle 53. Deprotonierungsexperimente von **219** mit NEt₃ als Base.

Pos	219 [mg]/[μmol]/[Äquiv.]	<i>dr</i>	Lösungsmittel [mL]	Reagenzien [μL]/[μmol]/[Äquiv.]	Ausbeute/ <i>dr</i> ^[a] [%]
1	10.0/22.2/1.00	97:3	THF (1.0) ^[c]	HCl/Et ₂ O (12/24.4/1.10)	219 (100) ^[b] /96:4
2	10.0/22.2/1.00	97:3	THF (1.0) ^[c]	DIPP (4.5/24.4/1.10)	219 (100) ^[b] /97:3
3	10.0/22.2/1.00	97:3	CH ₂ Cl ₂ (0.50) ^[d]	TMSOTf (1.55) ^[e]	222 (29), 218 (48) ^[f]
4	10.0/22.2/1.00	97:3	CH ₂ Cl ₂ (1.0) ^[c]	CeCl ₃ (5.74 mg/23.3/1.05)	219 (98) ^[b] /97:3
5	10.0/22.2/1.00	97:3	CH ₂ Cl ₂ (1.0) ^[c]	TMSCl (3.0/23.3/1.05)	219 (100) ^[b] /96:4

[a] Gemäß ¹H-NMR anhand des Protons 8-H, *anti/syn*; [b] Rohausbeute; [c] Puffer (pH = 7); [d] NH₄Cl; [e] 210 μL, 23.3 μmol, 1.05 Äquiv., 0.11 M in CH₂Cl₂; nach 21 h zusätzlich 2.0 μL, 11.1 μmol, 0.50 Äquiv.; [f] Säulenchromatographie (Kieselgel, Hexan/ EtOAc 85:15 → 0:1) lieferte **222** (2.36 mg, 7.02 μmol, 29 %) und *anti-218* (3.55 mg, 10.6 μmol, 48 %) in der Reihenfolge ihrer Elution.

Die Charakterisierungsdaten von *anti*-**219**, **222** und *anti*-**218** stimmen mit denen aus Kapitel 8.3.4.3.1 und 8.3.4.2 überein.

8.3.4.4.3 4-((4*S*,6*S*)-4-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)spiro[cyclohexan-1,2'-naphtho[1,8-*de*][1,3]dioxin]-2-en-6-yl)-4-oxobutansäuremethylester (**159**)

Unter Argonatmosphäre wurde das Lacton **219** (1.00 Äquiv.) in abs. MeOH oder MeOD (500 μ L) vorgelegt, mit NEt_3 (1.00–3.00 Äquiv.) versetzt und für 15 h bei RT gerührt. Die Lösung wurde mit Puffer-Lsg. (5 mL, pH = 7) verdünnt und mit CH_2Cl_2 (3 \times 5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das leicht gelbe Öl wurde ohne weitere Aufreinigung in den Folgeversuchen (Kapitel 8.3.5) eingesetzt.

Hinweis: Die R_f -Werte von Produkt **159** und Edukt **219** sind identisch. Sie lassen sich jedoch gut durch das Anfärben mit einem Vanillin-Färbebad unterscheiden, da das Produkt **159** violett ist, während das Edukt **219** türkis anfärbt.

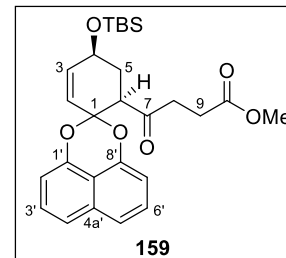


Tabelle 54. Nukleophile Lacton-Öffnung von *anti*-**219** zu **159**.

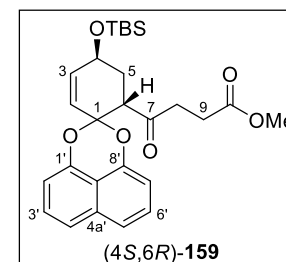
Pos.	<i>anti</i> - 219 [mg]/[μ mol]	Lösungsmittel	NEt_3 [μ L]/[mg]/[μ mol]	Ausbeute 159 [mg]/[μ mol]/[%]
1	6.80/15.1	MeOD	2.0/1.53/15.1 [a]	- [b]
2	5.00/11.1	MeOH	1.5/1.10/11.1	5.74/11.0/99
3	20.0/44.4	MeOH	18.5/13.5/133	18.0/37.3/84 [c]
4	20.0/44.4	MeOH	6.2/4.50/44.4	17.3/35.9/81

[a] Nach 23 h wurde weiteres NEt_3 (1.0 μ L, 0.73 mg, 7.21 μ mol, 0.48 Äquiv.) zugegeben; [b] NMR-Reaktion, Ausbeute nicht bestimmt; [c] Mischung aus Produkt **159** und Edukt **219** (93:7; **219** 1.35 mg, 3.00 μ mol, 7 %).

Gelbes Öl — R_f = 0.85 (Hexan /EtOAc 2:1), 0.61 (Hexan /EtOAc 4:1). — $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ = 7.48 (dd, J = 13.4 Hz, 8.4 Hz, 2 H, 4'-H, 5'-H), 7.43 (t, J = 7.9 Hz, 1 H, 6'-H), 7.39 (t, J = 7.9 Hz, 1 H, 3'-H), 6.96 (d, J = 7.5 Hz, 1 H, 7'-H), 6.87 (d, J = 7.5 Hz, 1 H, 2'-H), 5.81 (dd, J = 10.3 Hz, 1.4 Hz, 1 H, 3-H), 5.71 (dd, J = 10.3 Hz, 1.7 Hz, 1 H, 2-H), 4.40 (ddt, J = 10.1 Hz, 5.5 Hz, 1.8 Hz, 1 H, 4-H), 3.60 (s, 3 H, OCH_3), 3.26 (dd, J = 13.5 Hz, 2.9 Hz, 1 H, 6-H), 3.08 (dd, J = 8.5 Hz, 5.8 Hz, 1 H, 8-HH), 2.99 (dt, J = 18.8 Hz, 5.8 Hz, 1 H, 8-HH), 2.69 (ddd, J = 17.2 Hz, 8.6 Hz, 5.6 Hz, 1 H, 9-HH), 2.42 (dt, J = 17.2 Hz, 5.9 Hz, 1 H, 9-HH), 2.31 (dm, J = 13.5 Hz, 1 H, 5-HH), 2.20 (dt, J = 13.2 Hz, 10.8 Hz, 1 H, 5-HH), 0.90 (s, 9 H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 0.11 (s, 3 H, SiCH_3), 0.10 (s, 3 H, SiCH_3) ppm. — $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ = 205.3 (7-C), 173.6 (10-C), 147.0 (8'-C, 1'-C), 138.3 (3-C), 134.2 (4a'-C), 127.7 (6'-C), 127.5 (3'-C), 122.7 (2-C), 121.0 (5'-C), 120.8 (4'-C), 113.4 (8a'-C), 110.0 (7'-C), 109.8 (2'-C), 98.8 (1-C), 68.0 (4-C), 54.1 (OCH_3), 51.8 (6-H), 38.1 (8-C), 31.5 (5-C), 28.1 (9-C), 26.0 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 18.3 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), -4.4 (SiCH_3), -4.6 (SiCH_3) ppm. — IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 2958 (w, C=C-H), 2931 (w, C=C-H), 2858 (w, C-H), 1738 (s, C=O), 1717 (C=O), 1608 (m, C=C), 1413 (m, C-H), 1381 (m), 1276 (m, C-O), 1253 (m, Si-C), 1091 (s, C-O-C), 1071 (s, Si-OR), 874 (m), 825 (m). — HRMS (ESI, pos.): m/z [$\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{O}_6\text{Si} + \text{H}$] $^+$ ber.: 483.22041; gef.: 483.21919; m/z [$\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{O}_6\text{Si} + \text{Na}$] $^+$ ber.: 505.20224; gef.: 505.20169.

Wird NaOMe anstelle von NEt_3 verwendet, so tritt eine Deprotonierung an C-6 ein und es ergibt sich ein Diastereomergemisch **159**/(4*S*/6*R*)-**159** von 62:38.

Signale von (4*S*/6*R*)-**159**, die nicht von **159** überlagert werden: $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ = 7.00 (d, J = 7.3 Hz, 1 H, 7'-H), 6.84 (d, J = 7.5 Hz, 1 H, 2'-H), 5.85 (dd, J = 10.4 Hz, 4.0 Hz, 1 H, 3-H), 5.78 (d, J = 10.1 Hz, 1 H, 2-H), 3.59 (s, 3 H, COOCH_3), 3.20–3.03 (m, 2 H, 8-H₂), 2.12 (dm, J = 14.1 Hz, 1 H, 5-HH) ppm.



8.3.4.4.4 Deprotonierungsversuche mit anderen Basen

Unter Argonatmosphäre wurde die Base NaH (980 μ g, 24.4 μ mol, 1.10 Äquiv.; 60 Gew.-%) bzw. $s\text{BuLi}$ (17.4 μ L, 24.4 μ mol, 1.10 Äquiv., 1.4 M in Cyclohexan) bei -78°C in abs. THF (200 μ L) vorgelegt und das Lacton **219**

(10.0 mg, 22.2 μmol , 1.00 Äquiv., gelöst in abs. THF, 200 μL) langsam zugegeben. Die Reaktion wurde nach 30 min durch Zugabe von MeI (1.5 μL , 3.46 mg, 24.4 μmol , 1.10 Äquiv.) abgebrochen, mit ges. NH_4Cl -Lösung (5 mL) verdünnt, auf RT aufgewärmt und mit CH_2Cl_2 (3×5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Edukt **219** wurde dabei nicht umgesetzt.

Tabelle 55. Deprotonierungsexperimente mit NaH und *s*BuLi.

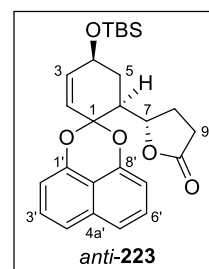
Pos.	219 ^[a] [μmol]	Base	reisoliertes 219 [mg]/[μmol]/[%]	<i>dr</i> ^[c]
1	22.2	NaH	(96) ^[b]	96:4
2	22.2	<i>s</i> BuLi	(76) ^[b]	96:4

[a] *dr* = 97:3, gemäß $^1\text{H-NMR}$ anhand des Protons 8-H, *anti/syn*; [b] Rohausbeute, keine säulenchromatographische Aufreinigung; [c] gemäß $^1\text{H-NMR}$ anhand des Protons 8-H, *anti/syn*.

8.3.5 Reduktion des γ -Ketoesters **159**

8.3.5.1 (*S*)-5-((4*S*,6*S*)-4-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)spiro[cyclohexan-1,2'-naphtho[1,8-*de*][1,3]dioxin]-2-en-6-yl)dihydrofuran-2(3*H*)-on (*anti*-**223**)

In Anlehnung an die Bedingungen der bereits verwendeten Stryker-Reduktion (s. Kapitel 8.3.3.2) wurde $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (800 μg , 4.01 μmol , 18.0 Mol-%) bei 90 °C für 1 h unter Hochvakuum dehydratisiert. Abs. Toluol (1.0 mL), PPh_3 (2.10 mg, 8.02 μmol , 0.36 Äquiv.) und Phenylsilan (16.4 μL , 14.4 mg, 133 μmol , 3.00 Äquiv.) wurden unter Schutzgasatmosphäre hinzugegeben. Die Lösung wurde für 2 h gerührt, wobei die Farbe der Lösung von blau über grün nach orange verlief. Das in abs. Toluol (310 μL) gelöste Lacton **219** (10.0 mg, 22.2 μmol , 1.00 Äquiv.) wurde hinzugefügt und die Lösung für 19 h bei RT gerührt, bis die Reaktionskontrolle (DC, Hexan/EtOAc 15:1) vollständigen Umsatz anzeigte. Die Reaktionslösung wurde mit Et_2O (10 mL) verdünnt, mit ges. NH_4Cl -Lsg. (2×3 mL), ges. NaHCO_3 -Lsg. (2×5 mL) und ges. NaCl -Lsg. (5 mL) gewaschen. Die organische Phase wurde mit Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Säulenchromatographische Aufreinigung (Kieselgel, Hexan/EtOAc 9:1) lieferte das Produkt *anti*-**223** als weißes Öl.



Ausbeute: 99 % (9.89 mg, 21.9 μmol)

Weißes Öl — R_f = 0.70 (Hexan/EtOAc 9:1). — $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ = 7.47 (t, J = 7.2 Hz, 2 H, 4'-H, 5'-H), 7.40 (quint., J = 7.9 Hz, 2 H, 3'-H, 6'-H), 6.91 (d, J = 7.4 Hz, 1 H, 7'-H), 6.84 (d, J = 7.5 Hz, 1 H, 2'-H), 5.79 (d, J = 10.4 Hz, 1 H, 3-H), 5.71 (d, J = 10.4 Hz, 1 H, 2-H), 5.19 (ddd, J = 8.5 Hz, 6.3 Hz, 2.8 Hz, 1 H, 7-H), 4.43 (m, 1 H, 4-H), 2.78 (dt, J = 13.1 Hz, 2.8 Hz, 1 H, 6-H), 2.57–2.51 (m, 2 H, 5-HH, 9-HH), 2.41–2.34 (m, 2 H, 8-H₂), 2.12–1.99 (m, 2 H, 5-HH, 9-HH), 0.91 (s, 9 H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 0.12 (s, 3 H, SiCH_3), 0.11 (s, 3 H, SiCH_3) ppm. — $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ = 177.2 (10-C), 147.4 (8'-C), 147.1 (1'-C), 137.9 (3-C), 134.3 (4a'-C), 127.6 (5'-C), 127.5 (4'-C), 123.3 (2-C), 120.7 (3'-C, 6'-C), 113.5 (8a'-C), 109.7 (7'-C), 109.3 (2'-C), 98.8 (1-C), 79.0 (7-C), 68.4 (4-C), 44.5 (6-C), 29.5 (8-C), 29.3 (5-C), 26.0 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 24.9 (9-C), 18.3 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), -4.4 (SiCH_3), -4.5 (SiCH_3) ppm. — IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 2963 (m, C=C-H), 2927 (s, C=C-H), 2858 (m, C-H), 2851 (m, C-H), 1777 (m, C=O, Lacton), 1608 (m, C=C), 1415 (m, C-H), 1277 (m, C-O), 1257 (m, Si-C), 1077 (m, C-O-C), 833 (m). — HRMS (ESI, pos.): m/z [$\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{O}_5\text{Si} + \text{H}$]⁺ ber.: 453.20974; gef.: 453.20918.

8.3.5.2 Borhydrid-Reduktionen

Das Keton **159** (1.00 Äquiv., Tabelle 56) wurde in abs. THF (200 μL) gelöst, mit MeOH (100 μL) versetzt, bei der angegebenen Temperatur mit dem Borhydrid-Reagenz (1.00–1.20 Äquiv.) versetzt und für die angegebene Zeit gerührt. Zur Aufarbeitung wurde die Lösung mit Puffer (pH = 7, 5 mL) oder ges. NH_4Cl -Lsg. (5 mL) versetzt, mit CH_2Cl_2 (3×10 mL) extrahiert, über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Säulenchromatographische Aufreinigung (Kieselgel, Hexan/EtOAc 9:1 → 85:15) lieferte vorrangig das eingesetzte

Edukt **159** (außer Pos. 1 und 2) sowie das Lacton **223** und z. T. den Alkohol **225** (Pos. 1 und 2) in der Reihenfolge ihrer Elution.

Tabelle 56. Borhydrid-Reduktion von Keton **159**.

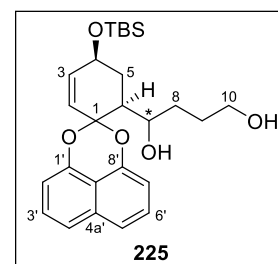
Pos.	159 [mg]/[μmol]	Reduktionsmittel [μL]/[μmol]/[Äquiv.]	Temperatur [°C]	Zeit [h]	Ergebnis [mg]/[μmol]/[%]
1	5.17/10.7	LiBHEt ₃ ^[a] (7.5/12.8/1.20)	-20	3	<i>anti</i> - 223 (2.90/6.41/60) 225 (1.90/3.92/36)
2	18.0/37.3	LiBHEt ₃ ^[a] (26.0/44.8/1.20)	-20	1.5	<i>anti</i> - 223 (5.47/12.1/32)
3	10.0/20.7	Zn(BH ₄) ₂ ^[b] (500/20.7/1.00)	-78	16	159 (8.09/16.8/81) ^[c]
4	3.00/6.22	Zn(BH ₄) ₂ ^[d] (12.5/6.22/1.00 +10.0/5.00/0.804)	RT	21 + 4	159/anti-223 (1.21/2.51/40, 81:19) ^[e]
5	10.0/20.7	NBu ₄ BH ₄ (5.33 mg/20.7/1.00)	-78	16	159/anti-223 (14.1/max. 20.7/100; 86:14) ^[e, f]

[a] 1.7 M in THF; [b] frische Stammlösung von ^[d], 41.4 mM in THF; [c] Rohausbeute, ¹H-NMR; [d] Stammlösung 0.5 M in abs. THF in Anlehnung an die Literatur^[265] hergestellt; [e] Rohausbeute, Mischung aus **159** und **223**, ¹H-NMR; [f] Rohmasse zu hoch, die überschüssige Masse ist auf Reste von NBu₄X (¹H-NMR) zurückzuführen.

Die Charakterisierungsdaten von **159** und **223** entsprechen denen von Kapitel 8.3.4.4.3 und 8.3.5.

1-((4S,6S)-4-((tert-Butyldimethylsilyl)oxy)spiro[cyclohexan-1,2'-naphtho[1,8-de][1,3]dioxin]-2-en-6-yl)butan-1,4-diol (225)

Keine Reinsubstanz (36 % im Gemisch mit *anti*-**223**); hellgelbes Öl — $R_f = 0.22$ (Hexan/EtOAc 85:15). — ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.48$ (dd, $J = 8.3$ Hz, 4.7 Hz, 2 H, 4'-H, 5'-H), 7.43–7.38 (m, 2 H, 3'-H, 6'-H), 6.90 (d, $J = 7.0$ Hz, 1 H, 7'-H, 2'-H), 5.78 (dm, $J = 10.2$ Hz, 1 H, 3-H), 5.68 (dd, $J = 10.3$ Hz, 1.6 Hz, 1 H, 2-H), 4.44–4.39 (m, 1 H, 4-H), 4.11 (quint., $J = 4.9$ Hz, 1 H, 7-H), 3.07–3.04 (m, 0.9 H, 10-HH), 2.29 (ddd, $J = 13.2$ Hz, 5.8 Hz, 2.8 Hz, 1 H, 6-H), 2.18–1.93 (m, 4 H, 5-H₂, 8-HH, 9-HH), 1.87 (d, $J = 9.9$ Hz, 1 H, 8-HH), 0.90 (s, 9 H, SiC(CH₃)₃), 0.12 (s, 3 H, SiCH₃), 0.10 (s, 3 H, SiCH₃) ppm. Es fehlen 9-HH und 10-HH. — ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): $\delta = 147.1$ (8'-C), 147.0 (1'-C), 137.6 (3-C), 134.3 (4a'-C), 127.6 (5'-C), 127.5 (4'-C), 123.7 (2-C), 120.9 (6'-C), 120.8 (3'-C), 113.7 (8a'-C), 109.9 (7'-C), 109.8 (2'-C), 101.1 (1-C), 71.5 (7-C), 68.5 (4-C), 47.3 (6-C), 32.1 (5-C), 31.1 (8-C), 29.9 (9-C), 26.0 (SiC(CH₃)₃), 18.3 (SiC(CH₃)₃), -4.3 (SiCH₃), -4.5 (SiCH₃) ppm. — IR (Film): $\tilde{\nu} = 2955$ (m, C=C-H), 2927 (s, C=C-H), 2852 (m, C-H), 1608 (w, C=C), 1462 (w, C-H), 1275 (m, C-O), 1259 (m, Si-C), 1085 (m, C-O-C), 1075 (m, Si-OR), 833 (m). — HRMS (ESI, pos.): m/z [C₂₆H₃₆O₅Si-HOTBS]⁺ ber.: 324.13616; gef.: 324.13046; m/z [C₂₆H₃₆O₅Si]⁺ ber.: 456.23320; gef.: 456.22727.



Die vorliegende Verbindung wurde nicht weiter aufgereinigt, da sie für die weitere Synthese als irrelevant eingestuft wurde.

8.3.5.3 CBS-Reduktionen

In Anlehnung an die Literatur^[178b] wurde das in abs. THF (200 μL) gelöste Keton **159** (1.00 Äquiv.) bei RT mit dem CBS-Katalysator (*S*)-**145** oder (*R*)-**145** (0.1–2.0 Äquiv., 1.0 M, Tabelle 57) und BH₃•SMe₂ (0.6–2.0 Äquiv., 2.0 M) versetzt und für 17 h gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von MeOH (5 mL) und NH₄Cl (5 mL) abgebrochen, mit CH₂Cl₂ (3 × 5 mL) extrahiert, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Säulenchromatographische Aufreinigung (Kieselgel, Hexan/EtOAc 95:5 → CH₂Cl₂) ergab das isolierte Edukt **159**, ein 3:1 Gemisch zweier deutlich polarerer Spezies und zu einem geringen Anteil weitere nicht identifizierte Nebenprodukte.

Tabelle 57. CBS-Reduktionen des γ -Ketoesters **159**

Pos.	159 [mg]/[μ mol]	159/145/BH₃ ^[a] (Äquiv.)	145	Ergebnis
1	10.0/20.7	1.0/0.1/0.6	<i>R</i>	159 (99 %) ^[a]
2	10.0/20.7	1.0/0.1/0.6	<i>S</i>	159 (100 %) ^[a]
3	5.00/10.4	1.0/0.1/1.0	<i>S</i>	159 (98 %) ^[a]
4	11.0/22.8	1.0/1.0/1.0	<i>S</i>	159 (23 %), <i>anti</i> - 223 (< 5 %), 2 Spezies (18 % ^[c])
5	10.0/20.7	1.0/1.0/1.0; 1.0/2.0/2.0	<i>S</i>	kein Umsatz; dann 80% Umsatz (mehrere nicht identifizierte Nebenprodukte)

[a] Rohausbeute; es entstanden Spuren an Nebenprodukten, bei denen es sich um *anti*-**223** und *syn*-**223** gehandelt haben könnte; [c] 3:1 Gemisch zweier unbekannter Spezies, die sowohl Gerüstfragmente des chiralen Katalysators (*S*)-**145** als auch des reduzierten Edukts **159** enthält.

3:1 Gemisch zweier unbekannter Spezies mit Gerüstfragmenten des reduzierten Edukts und des CBS-Katalysators

Gelbes Öl — $R_f = 0.03$ (Hexan/EtOAc 2:1) — ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.49$ (t, $J = 7.4$ Hz, 4 H, 4'-H, 5'-H, 2 \times Ph^m), 7.44–7.32 (m, 8 H, 3'-H, 6'-H, 2 \times Ph^m, 4 \times Ph^o), 7.31–7.27 (m, 2 H, 2 \times Ph^p), 6.89 (d, $J = 7.6$ Hz, 1 H, 7'-H, 2'-H), 5.80 (d, $J = 10.6$ Hz, 1 H, 3-H), 5.71 (d, $J = 11.6$ Hz, 1 H, 2-H), 4.43–4.36 (m, 2 H, 4-H, 7-H), 4.35–4.30 (m, 1 H, 4''-H), 4.27 (s br., 0.64 H, H⁺), 3.67 (s, 2 H, CO₂CH₃), 3.60 (s, 0.7 H, CO₂CH₃), 3.29–3.12 (m, 1 H, 7''-HH), 3.02–2.96 (m, 1 H, 7''-HH), 2.67–2.57 (m, 1 H, 9-HH), 2.48–2.38 (m, 1 H, 9-HH), 2.34–2.28 (m, 1 H, 5''-HH), 2.25–2.07 (m, 4 H, 5-H₂, 6-H, 6''-HH), 2.06–1.98 (m, 1 H, 8-HH), 1.91–1.76 (m, 2 H, 8-HH, 5''-HH), 1.71–1.64 (m, 1 H, 6''-HH), 0.92–0.89 (m, 12 H, SiC(CH₃)₃, BCH₃), 0.13 (s, 3 H, SiCH₃), 0.12 (s, 3 H, SiCH₃) ppm. — ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): $\delta = 174.5$ (10-C), 147.6 (8'-C), 147.0 (1'-C), 143.9 (Ph^q), 143.3 (Ph^q), 137.9 (3-C), 134.3 (4a'-C), 128.93 (Ph^o), 128.89 (Ph^o), 128.2 (Ph^p), 128.0 (Ph^p), 127.6 (5'-C), 127.5 (4'-C), 126.3 (Ph^m), 126.1 (Ph^m), 123.6 (2-C), 121.0 (6'-C), 120.7 (3'-C), 113.7 (8a'-C), 109.8 (7'-C), 109.7 (2'-C), 100.7 (1-C), 80.5 (3''-C), 72.4 (4''-C), 68.4 (4-C), 67.9 (7-C), 55.2 (7''-C), 51.8 (CO₂CH₃), 46.8 (6-C), 31.1 (9-C), 30.2 (8-C), 29.0 (5-C), 27.5 (5''-C), 25.98 (SiC(CH₃)₃), 25.97 (BCH₃), 24.4 (6''-C), 18.3 (SiC(CH₃)₃), –4.4 (SiCH₃), –4.5 (SiCH₃) ppm.

Da die Verbindung als nicht zielführend eingestuft wurde, wurde sie nicht weiter aufgereinigt.

8.3.5.4 Hydrierungen mit den Noyori-Katalysatoren

8.3.5.4.1 Noyori der ersten Generation – [(BINAP)RuBr₂] (**164a**)

In Anlehnung an die Literatur^[182,183] wurde CODRu(2-Methyl-Allyl)₂ **226** (1.00 Äquiv) in abs. Aceton [10.0 mM, 3 FPT-Cyclen] unter Argonatmosphäre vorgelegt und mit (*S*)- bzw. (*R*)-BINAP (**255**, 1.20 Äquiv.) und HBr [2.2 Äquiv., 1.00 M Stammlösung aus Acetyl bromid (370 μ L, 615 mg, 5.00 mmol) in abs. MeOH (4.6 mL)] langsam versetzt und für 30 min bei RT gerührt (s. Tabelle 58). Die orange Lösung (10.0 mM) wurde unter Argonatmosphäre bei –18 °C gelagert.

Tabelle 58. *In situ* Präparation von [(BINAP)RuBr₂] **164a** in der (*S*)- bzw. (*R*)-Variante.

Pos.	226 [mg]/[μ mol]	Aceton [mL]	(<i>S/R</i>)- 255 [mg]/[μ mol]	HBr [μ L]/[μ mol]	eingesetzt nach
1	25.7/80.5	8.1	(<i>S</i>)/60.1/96.5	177/177	26 h
2	10.4/32.5	3.2	(<i>R</i>)/24.3/39.0	72.0/72.0	40 min
3	4.33/13.6	1.4	(<i>S</i>)/10.1/16.3	30.0/30.0	4 h

Das in abs. MeOH (1.0 mL, 3 FPT-Cyclen) gelöste Keton **159** (1.00 Äquiv.) wurde unter Argon- bzw. Stickstoffatmosphäre (Glovebox) gelöst (Tabelle 59) und mit [(BINAP)RuBr₂] (**164a**, 2–50 Mol%) versetzt. Die Lösung wurde entgast (3 FPT-Cyclen), mit einer H₂-Atmosphäre be- und entgast (5 \times 1 bar) und unter H₂-Atmosphäre für 2–3 d gelassen. Filtration über Celite (0.5 \times 2 cm, Elution mit CH₂Cl₂ und MeOH, je 5 mL), Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum und Säulenchromatographie (Kieselgel, Hexan/EtOAc 9:1 \rightarrow 7:3) lieferten neben dem

Edukt **159** auch die Diastereomere *anti*-**223** und *syn*-**223** (Pos. 2–4) bzw. **227** in der Reihenfolge ihrer Elution (Pos. 5).

Tabelle 59. Reduktion von Keton **159** mit dem Noyori-Katalysator der ersten Generation.

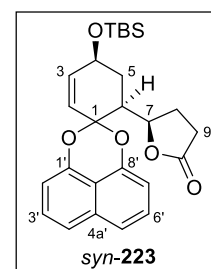
Pos.	159 [mg]/[μmol]	164a Konfig./[μL]/ [μmol]/[Mol-%]	H ₂ -Druck [bar]	Zeit [h]	Ergebnis: 159/anti-223/syn-223 [mg]/[μmol]/[%]
1	7.50/15.6	(<i>S</i>)/31.0 /0.311/2.0	1	68	100:0:0 [a]
2	7.50/15.6	(<i>S</i>)/31.0 /0.311/2.0	7	68	92.0:3.5:4.5 [a]
3	15.0/31.1 [c]	(<i>S</i>)/311 /3.11/10.0	8	65	82:8:10 [a, b]
4	10.0/20.7	(<i>R</i>)/1040/10.4/50.0	8	66	79:10:10 [a, c]
5	9.80/20.3	(<i>S</i>)/406 /4.06/20.0	100 → 50	46	159/227 = 33:67

[a] Rohproduktmischung, Umsatz aus ¹H-NMR bestimmt; **159** (7.60/15.6/100); [b] Säulenchromatographie lieferte eine Mischung (12.6 mg) aus **159** (10.3 mg, 21.3 μmol, 68 %), Diastereomer *anti*-**223** (1.05 mg, 2.32 μmol, 7 %) und *syn*-**223** (1.27 mg, 2.81 μmol, 9 %); [c] Säulenchromatographie lieferte eine Mischung (5.69 mg) aus **159** (4.63 mg, 9.59 μmol, 46 %) sowie den Diastereomeren *anti*-**223** (518 ng, 1.14 μmol, 6 %) und *syn*-**223** (518 ng, 1.14 μmol, 6 %); [d] Säulenchromatographie lieferte eine Mischung (8.69 mg) aus **159** (2.87 mg, 5.95 μmol, 29 %) und **227** (5.82 mg, 12.0 μmol, 59 %), welche nicht weiter aufgereinigt und charakterisiert wurde.

Die Charakterisierungsdaten von *anti*-**223** entsprechen denen von Kapitel 8.3.5.

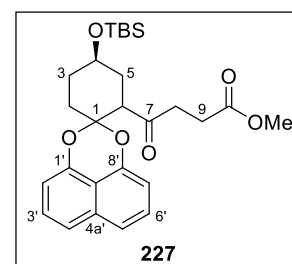
(*R*)-5-((4*R*,6*R*)-4-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)spiro[cyclohexan-1,2'-naphtho[1,8-*de*][1,3]dioxin]-2-en-6-yl)dihydrofuran-2(3*H*)-on (*syn*-**223**)

Peaks von Minderkomponente *syn*-**223**, die nicht von *anti*-**223** oder Edukt **159** überlagert werden — *R*_f = 0.70 (Hexan/EtOAc 9:1). — ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 5.68 (d, *J* = 10.3 Hz, 1 H, 2-H), 4.84 (q, *J* = 7.9 Hz, 1 H, 7-H), 2.59 (q, *J* = 6.4 Hz, 1 H, 5-*HH* oder 9-*HH*) ppm.



4-((2*S*,4*R*)-4-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)spiro[cyclohexan-1,2'-naphtho[1,8-*de*][1,3]dioxin]-2-yl)-4-oxobutan-säuremethylester (**227**)

Bei dem Nebenprodukt **227** handelt es sich vermutlich um die Verbindung, bei der nicht das Keton an C-7 (206.4 ppm), sondern die Doppelbindung an C-2 reduziert wurde. Für diese Annahme spricht, dass die Protonen 2-H, 3-H (beide vormals sp²) und 7-H (vormals α-OH) fehlen sowie 4-H und 6-H einen Hochfeldshift (4.40 ppm → 3.81 ppm; bzw. 3.26 ppm → 3.12 ppm) haben. Aufgrund der ähnlichen *R*_f-Werte (0.61 bzw. 0.58) wurde keine Trennung von **159** und **227** erreicht.



*R*_f = 0.58 (Hexan/EtOAc 4:1). — Peaks von **227**, die nicht von **159** überlagert werden: ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 3.85–3.77 (m, 1 H, 4-H), 3.58 (s, 3 H, OCH₃), 3.12 (dd, *J* = 13.0 Hz, 3.9 Hz, 1 H, 6-H), 2.58 (dt, *J* = 17.1 Hz, 6.7 Hz, 1 H, 9-*HH*), 2.49 (dt, *J* = 16.9 Hz, 6.5 Hz, 1 H, 9-*HH*), 2.08–2.02 (m, 1 H, 2-*HH*), 1.67–1.60 (m, 2 H, 2-*HH*, 3-*HH*), 1.56–1.48 (m, 1 H, 3-*HH*), 0.89 (s, 9 H, SiC(CH₃)₃), 0.08 (s, 3 H, SiCH₃), 0.06 (s, 3 H, SiCH₃) ppm. — ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 206.4 (7-C), 173.5 (10-C), 147.2 (8'-C), 146.6 (1'-C), 134.2 (4a'-C), 127.6 (6'-C), 127.5 (3'-C), 120.7 (5'-C), 120.6 (4'-C), 113.6 (8a'-C), 109.9 (7'-C), 109.3 (2'-C), 101.3 (1-C), 69.8 (4-C), 55.7 (OCH₃), 51.8 (6-H), 37.9 (8-C), 34.0 (3-C), 31.1 (5-C), 30.2 (2-C), 28.1 (9-C), 26.0 (SiC(CH₃)₃), 18.3 (SiC(CH₃)₃), -4.48 (SiCH₃), -4.54 (SiCH₃) ppm.

Die Spektren wurden in Analogie zu dem Spektrum von **159** (s. 8.3.4.4.3) ausgewertet. Da die Verbindung nicht als Reinsubstanz vorlag, wurde auf weitere Charakterisierung verzichtet.

8.3.5.4.2 Noyori der zweiten Generation – RuCl₂[(*S*)-(DM-BINAP)][(*S*)-DAIPEN] (**164b**)

In Anlehnung an die Bedingungen der Literatur^[232,266] wurde das Edukt **159** [61.7 mg, 128 μmol, 1.00 Äquiv.; *dr*

(6*S*/6*R*) = 62:38] unter Argon in *i*PrOH (2.0 mL, 3 × FPT) gelöst, entgast (5 × FPT) und mit RuCl₂[(*S*)-(DM-BINAP)][(*S*)-DAIPEN] (**164b**, 6.4 μL, 12.8 μmol, 10 Mol-%, 0.1 M in *i*PrOH, 3 × FPT) versetzt. Die Lösung wurde be- und entgast (5 × H₂, 1 bar) und unter 7 bar H₂-Atmosphäre für 21 h gerührt. Filtration über Celite (CH₂Cl₂, MeOH und *i*PrOH, je 5 mL) und Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum lieferten ein braunes Öl, welches als das unumgesetzte Edukt **159** (66.3 mg, max. 128 μmol, 100 % reisoliert) identifiziert wurde. Nach Trocknung im Hochvakuum wurde das Edukt erneut eingesetzt.

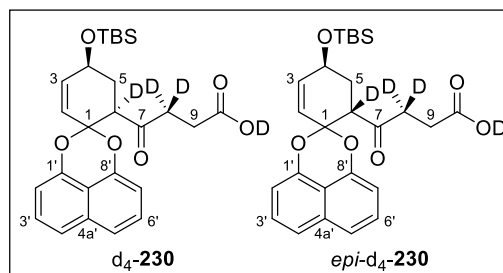
Unter Argonatmosphäre wurde das Edukt **159** (61.7 mg, 128 μmol, 1.00 Äquiv.) in *i*PrOH (2 mL, 3 × FPT) gelöst, entgast (5 × FPT) und in einer Glovebox (N₂-Atmosphäre) in einen Autoklav überführt. Zu der Lösung wurde NEt₃ (20.0 μL, 12.8 μmol, 1.10 Äquiv., 3 × FPT) und RuCl₂[(*S*)-(DM-BINAP)][(*S*)-DAIPEN] (**164b**, 6.4 μL, 12.8 μmol, 10 Mol-%, 0.1 M in *i*PrOH, 3 × FPT) zugetropft. Nach Atmosphären austausch (H₂-Atmosphäre, 5 × be- und entgasen) wurde die Lösung unter 80 → 55 bar H₂-Atmosphäre für 46 h gerührt. Filtration über Celite (CH₂Cl₂, MeOH und *i*PrOH, je 5 mL) und Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum liefert ein braunes Öl, welches als das Edukt **159** (58.3 mg, 121 μmol, 95 % reisoliert) identifiziert wurde.

Die spektroskopischen Daten von **159** entsprachen denen von Kapitel 8.3.4.4.3.

8.3.5.5 Verseifung des γ -Ketoesters **159**

8.3.5.5.1 Vorversuch – NMR-Versuch zur Verseifung

Keton **159** (5.20 mg, 11.5 μmol, 1.00 Äquiv.) wurde in THF-d₈ (400 μL) gelöst, in ein NMR-Röhrchen überführt und mit Mesitylen (1.73 mg, 14.4 μmol, 1.25 Äquiv.) als Standard versetzt. Die Lösung wurde nach Zugabe von NaOH (11.5 μL, 11.5 μmol, 1.00 Äquiv., 1.0 M, in D₂O) kräftig geschüttelt und für 16 h bei RT stehen gelassen. Da nur ein Hochfeldshift des H₂O-Peaks im ¹H-NMR zu beobachten war, wurde nochmals NaOH (23.0 μL, 23.0 μmol, 2.00 Äquiv., 1.0 M, gelöst in D₂O) zuge-



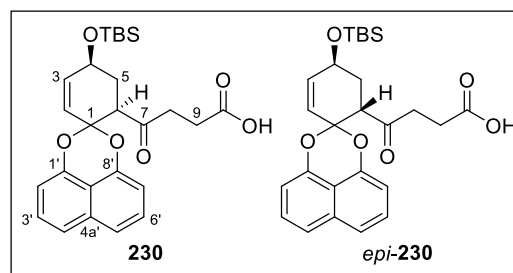
gegeben und die Lösung für 2 h auf 65 °C erhitzt. Aufgrund der unvollständigen Verseifung (¹H-NMR, bestimmt anhand von 3-H, **159**/*epi*-**159**/**230**/*epi*-**230** = 49:10:29:12) wurde die Reaktion für weitere 72 h auf 65 °C erhitzt, wodurch weitere Verseifung beobachtet werden konnte (¹H-NMR, bestimmt anhand von 3-H, **159**/*epi*-**159**/**230**/*epi*-**230** = 13:6:53:28). Die Reaktion wurde mit HCl (2.0 mL, 1.0 M) abgebrochen und mit CH₂Cl₂ (3 × 5 mL) extrahiert. Trocknung über Na₂SO₄ und Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum lieferte ein milchig-weißes Öl, das als die deuterierte Säure **230**/*epi*-**230** (je d₄) identifiziert wurde.

Rohausbeute: 90 % (4.82 mg, 10.3 μmol)

Aufgrund des hohen Deuterierungsgrads wurde das Experiment nochmals mit H₂O wiederholt, um saubere Spektren zu erhalten (s. Kap. 8.3.5.5.2).

8.3.5.5.2 4-((4*S*,6*S*)-4-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)spiro[cyclohexan-1,2'-naphtho[1,8-*de*][1,3]dioxin]-2-en-6-yl)-4-oxobutansäure (**230**) und 4-((4*S*,6*R*)-4-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)spiro[cyclohexan-1,2'-naphtho[1,8-*de*][1,3]dioxin]-2-en-6-yl)-4-oxobutansäure (*epi*-**230**)

In Anlehnung an den Vorversuch von Kapitel 8.3.5.5.1 wurde Keton **159** (17.3 mg, 35.9 μmol, 1.00 Äquiv.) in THF (1.2 mL) gelöst, mit NaOH (35.0 μL, 71.8 μmol, 2.00 Äquiv., 2.0 M, in H₂O) versetzt und die Lösung für 19 h 65 °C erhitzt. Die Reaktionskontrolle (DC, CH₂Cl₂/MeOH 95:5) zeigte vollständigen Umsatz an. Anschließend wurde das THF im Vakuum entfernt, die Lösung mit ges. NH₄Cl-Lösung (10 mL) verdünnte und mit CH₂Cl₂ (3 × 5 mL) sowie CH₂Cl₂/MeOH (9:1, 3 × 5 mL) extrahiert. Trocknung über Na₂SO₄ und Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum lieferte ein milchig-weißes Öl.



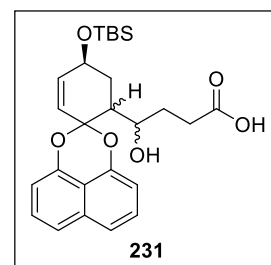
Ausbeute: 91 % (15.3 mg, 32.6 μmol , **230**/*epi*-**230** = 66:34)

Weißes Öl — R_f = 0.14 (Hexan /EtOAc 2:1), 0.29 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 95:5). — $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ = 7.52–7.35 (m, 4 H, 3'-H, 4'-H, 5'-H, 6'-H), 7.01 (d, J = 7.4 Hz, 0.32 H, 7'-H), 6.97 (d, J = 7.5 Hz, 0.67 H, 7'-H), 7.87 (d, J = 7.4 Hz, 0.67 H, 2'-H), 6.83 (d, J = 7.5 Hz, 0.34 H, 2'-H), 5.86 (dd, J = 10.1 Hz, 4.2 Hz, 0.34 H, 3-H), 5.81 (dm, J = 10.3 Hz, 0.66 H, 3-H), 5.77 (d, J = 10.1 Hz, 0.37 H, 2-H), 5.71 (dd, J = 10.3 Hz, 1.8 Hz, 0.65 H, 2-H), 4.44–4.36 (m, 1 H, 4-H), 3.62 (dd, J = 11.8 Hz, 3.2 Hz, 0.47 H, 6-H), 3.24 (dd, J = 13.5 Hz, 3.0 Hz, 0.65 H, 6-H), 3.10–2.95 (m, 2 H, 8-H₂), 2.73 (dd, J = 8.4 Hz, 5.7 Hz, 0.36 H, 9-HH), 2.71–2.65 (m, 0.69 H, 9-HH), 2.50 (dt, J = 16.5 Hz, 5.7 Hz, 0.66 H, 9-HH), 2.48 (dt, J = 17.2 Hz, 8.6 Hz, 0.34 H, 9-HH), 2.41–2.27 (m, 1 H, 5-HH), 2.21 (dt, J = 10.4 Hz, 13.4 Hz, 0.71 H, 5-HH), 2.12 (dm, J = 14.3 Hz, 0.36 H, 5-HH), 0.91 (s, 6.2 H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 0.90 (s, 2.8 H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 0.12 (s, 2 H, SiCH_3), 0.11 (s, 2 H, SiCH_3), 0.10 (s, 1 H, SiCH_3), 0.08 (s, 1 H, SiCH_3) ppm. — $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ = 206.7 (7-C*), 205.3 (7-C), 178.51 (10-C), 178.46 (10-C*), 147.2 (8'-C*), 146.98 (8'-C), 146.96 (1'-C), 146.93 (1'-C*), 138.3 (3-C, 3-C*), 134.2 (4a'-C, 4a'-C*), 127.7 (5'-C), 127.59 (5'-C*), 127.56 (4'-C*), 127.5 (4'-C), 124.3 (2-C*), 122.7 (2-C), 121.0 (6'-C), 120.9 (6'-C*), 120.82 (3'-C), 120.81 (3'-C*), 113.6 (8a'-C*), 113.4 (8a'-C), 110.04 (7'-C*), 109.97 (7'-C), 109.8 (2'-C), 109.6 (2'-C*), 98.8 (1-C), 98.6 (1-C*), 67.9 (4-C), 63.3 (4-C*), 54.0 (6-C), 52.2 (6-H*), 38.5 (8-C*), 37.9 (8-C), 31.3 (5-C), 31.3 (5-C*), 28.1 (9-C, 9-C*), 26.00 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3^*$), 25.95 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 18.34 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3^*$), 18.31 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), -4.3 (SiCH_3), -4.50 (SiCH_3^*), -4.51 (SiCH_3^*), -4.6 (SiCH_3) ppm.

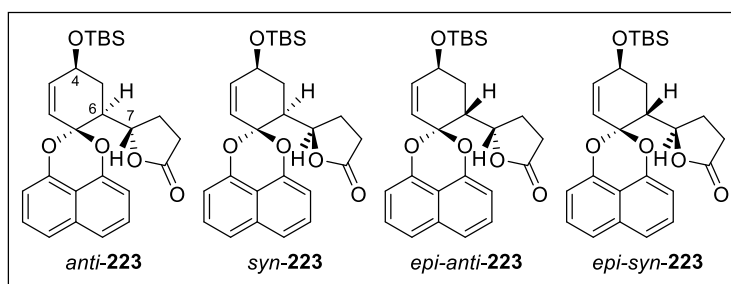
Im $^{13}\text{C-NMR}$ wurde das Minderdiastereomer *epi*-**230** mit * gekennzeichnet. Das Diastereomergemisch wurde ohne weitere Charakterisierung in Kapitel 8.3.5.6 eingesetzt.

8.3.5.6 Luche Reduktion und Relactonisierung von γ -Ketosäure **230**

Das in MeOH (1.0 mL) und THF (500 μL) gelöste Keton **230**/*epi*-**230** (15.3 mg, 32.6 μmol , 1.00 Äquiv., dr = 66:34, aus Kap. 8.3.5.5.2) wurde bei 0 °C langsam mit CeCl_3 (8.89 mg, 32.6 μmol , 1.00 Äquiv.) und NaBH_4 (1.37 mg, 32.6 μmol , 1.00 Äquiv.) versetzt. Die Reaktion wurde nach 18 h bei RT nochmals langsam mit CeCl_3 (2.70 mg, 9.78 μmol , 30 Mol-%) sowie NaBH_4 (370 μg , 9.78 μmol , 30 Mol-%) versetzt und nach 1 h (DC , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 95:5) durch Zugabe von ges. NH_4Cl -Lösung (5 mL) und HCl (5 Tropfen, 1.0 M) abgebrochen. Extraktion mit CH_2Cl_2 (3 \times 5 mL), Trocknung über Na_2SO_4 und Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum lieferten einen weißen Feststoff (Rohausbeute: 18.9 mg, max. 32.6 μmol , 100 %). Das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum zeigt vermutlich den Alkohol **231** [mind. 3 Diastereomere, $^1\text{H-NMR}$ in MeOD, 7-H bei ca. 4.54–4.18 ppm, ähnelt Alkohol **225** aus Kapitel 8.3.5.2 (7-H bei 4.11 ppm) und nicht Lacton **223** aus Kapitel 8.3.5 (7-H bei 5.19 ppm)].



Die Alkohole **231** (18.9 mg, 32.6 μmol (max), 1.00 Äquiv.) wurden in H_2O und PEG400 (je 1.0 mL) gelöst und für 4 h auf 110 °C erhitzt. Die erkaltete Lösung wurde mit CH_2Cl_2 (3 \times 5 mL) extrahiert, über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Erneute Extraktion mit H_2O (5 mL) gegen Et_2O (3 \times 5 mL), Trocknung über Na_2SO_4 und Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum lieferte ein leicht gelbes Öl.



Rohausbeute: 100 % (18.4 mg, max. 32.6 μmol , Reste PEG400)

Im $^1\text{H-NMR}$ sind vier Verbindungen im Verhältnis von *anti*-**223**/*syn*-**223**/*epi-anti*-**223**/*epi-syn*-**223** = 57:22:16:5 zu sehen. Überlagerung der NMR-Daten zeigt hauptsächlich die Verbindungen *anti*-**223** (s. Kapitel 8.3.5) und *syn*-**223** (8.3.5.4.1). Die Zuordnung und Charakterisierung von *epi-anti*-**223** und *epi-syn*-**223** konnte aufgrund ihres geringen Anteils nicht erfolgen.

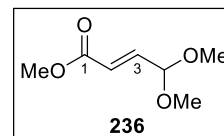
Die spektroskopischen Daten von *anti*-**223** und *syn*-**223** entsprechen denen von Kapitel 8.3.5 und 8.3.5.4.1.

8.3.6 Alternative Synthesen

8.3.6.1 Synthese des Brassard-Dien-Derivats 233

8.3.6.1.1 (*E*)-4,4-Dimethoxybut-2-ensäuremethylester (236)

Diethylphosphonoessigsäuremethylester (**234**, 10.0 mL, 11.4 g, 54.5 mmol, 1.0 Äquiv.) wurde in THF und H₂O (119 mL bzw. 17 mL; THF/H₂O 7:1, 0.4 M) gelöst, mit 2,2-Dimethoxyacetaldehyd (**235**, 9.04 mL, 10.4 g, 59.9 mmol, 1.10 Äquiv., 60 % in H₂O) und K₂CO₃ (8.28 g, 59.9 mmol, 1.10 Äquiv.) versetzt und für 135 min gerührt. Die Reaktion wurde mit CH₂Cl₂ (3 × 60 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit ges. NaCl-Lsg. (100 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das gelbe Öl wurde ohne weitere Aufreinigung weiterverwendet (s. Kap. 8.3.6.1.2).



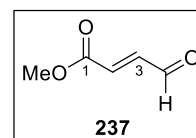
Rohausbeute: 79 % (6.91 g, 43.1 mmol); enthält zuzüglich das Edukt **234** (2.55 g, 12.1 mmol, 21 %) sowie CH₂Cl₂ (1.67 g); Lit.^[237]: 65 % über 3 Stufen bis **238**; Lit.^[267]: 98 %.

Gelbes Öl. — $R_f = 0.53$ (Hexan/EtOAc 9:1) — ¹H-NMR: (500 MHz, CDCl₃): $\delta = 6.77$ (dd, $J = 15.8$ Hz, 3.6 Hz, 1 H, 3-H), 6.14 (d, $J = 15.9$ Hz, 1 H, 2-H), 4.95 (d, $J = 3.1$ Hz, 1 H, 4-H), 3.76 (s, 3 H, COOCH₃), 3.33 (s, 6 H, OCH₃).

Die spektroskopischen Daten entsprechen denen von Scharf und Janus.^[268]

8.3.6.1.2 (*E*)-4-Oxobut-2-ensäuremethylester (237)

Das in Aceton und H₂O (je 72 mL, Aceton/H₂O 1:1, 0.3 M) gelöste Acetal (**236**, 43.1 mmol, s. Kap. 8.3.6.1.1) wurde bei RT mit *p*TsOH (742 mg, 4.31 mmol, 0.10 Äquiv.) versetzt. Die Lösung wurde für 2 h bei 50 °C gerührt, auf RT abgekühlt und das Aceton im Vakuum entfernt. Durch Zugabe von ges. NaHCO₃-Lsg. (70 mL, Lösung wird gelb) wird die Reaktion abgebrochen, mit Et₂O (3 × 50 mL) extrahiert, über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die so entstandene Mischung aus einem weißen Feststoff und einem leicht gelben Öl wurde aufgrund der Instabilität des Aldehyds ohne weitere Aufreinigung umgesetzt (s. Kap. 8.3.6.1.3).



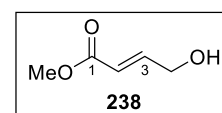
Ausbeute: 64 % (3.16 g, 27.7 mmol, Lit.^[240]: 81 %); enthält **234** (612 mg, 2.91 mmol) sowie MeOH (1.28 g, 40.9 mmol, 95%); Lit.^[237]: 65 % über 3 Stufen von **234** bis **238**; Lit.^[267]: 95 %.

Hellgelbes Öl. — $R_f = 0.30$ (Hexan/EtOAc 9:1) — ¹H-NMR: (500 MHz, CDCl₃): $\delta = 9.76$ (d, $J = 7.6$ Hz, 1 H, 4-H), 6.97 (dd, $J = 15.9$ Hz, 7.6 Hz, 1 H, 3-H), 6.72 (d, $J = 16.0$ Hz, 1 H, 2-H), 3.84 (s, 3 H, COOCH₃).

Die spektroskopischen Daten entsprechen denen von Jeong *et al.*^[267]

8.3.6.1.3 (*E*)-4-Hydroxybut-2-ensäuremethylester (238)

Der in MeOH (92 mL) gelöste Aldehyd **237** (3.16 g, 27.7 mmol, 1.00 Äquiv., s. Kap. 8.3.6.1.2) wurde bei 0 °C mit CeCl₃·7H₂O (10.3 g, 27.7 mmol, 1.00 Äquiv.) sowie unter starkem Rühren langsam mit NaBH₄ (1.05 g, 27.7 mmol, 1.00 Äquiv.) versetzt. Nach 30 min wurde die Reaktion durch Zugabe von aq. HCl (50 mL, 1.0 M) abgebrochen und die Lösung im Vakuum eingengt. Die wässrige Phase wurde mit EtOAc (3 × 50 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit ges. NaHCO₃-Lsg. (50 mL) und ges. NaCl-Lsg. (50 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Säulenchromatographische Aufreinigung (Kieselgel, Hexan/EtOAc 95:5 → 0:1) lieferte den Alkohol **238** als farbloses Öl.



Ausbeute: 50 % (1.60 g, 13.8 mmol); Gesamtausbeute **234–238** über 3 Stufen = 32 %; Lit.^[237]: 65 % über 3 Stufen von **234** bis **238**.

Farbloses Öl — $R_f = 0.09$ (Hexan/EtOAc 8:2). — ¹H-NMR: (500 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.05$ (dt, $J = 15.7$ Hz, 3.9 Hz, 1 H, 3-H), 6.11 (dm, $J = 15.7$ Hz, 1 H, 2-H), 4.39–4.32 (m, 2 H, 4-H), 3.75 (s, 3 H, COOCH₃), 1.71–1.65 (m, 1 H, OH) ppm. — ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): $\delta = 166.9$ (1-C), 147.1 (3-C), 119.8 (2-C), 61.9 (4-C), 51.7 (COOCH₃) ppm. — IR (Film): $\tilde{\nu} = 3434$ (w br., O-H), 2956 (w, C=C-H), 1719 (s, C=O), 1437 (m, O-H), 1275 (s, C-O), 1172

(s, C-O), 982 (m).

Die spektroskopischen Daten entsprechen denen der Literatur.^[237,269]

8.3.6.1.4 (*E*)-4-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)but-2-ensäuremethylester (**239**)

Der in DMF (2.0 mL/g **238**) gelöste Alkohol **238** (1.0 Äquiv.) wurde mit Imidazol (1.50 Äquiv.) und TBSCl (1.20 Äquiv.) versetzt. Nach Reaktionsende wurde die Lösung mit H₂O (15 mL) sowie aq. CuSO₄-Lsg. (10 mL) verdünnt, mit Et₂O (3 × 20 mL) extrahiert, über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Säulenchromatographische Aufreinigung (Kieselgel, Hexan/EtOAc 9:1) lieferte den Silylether **239** als farbloses Öl.

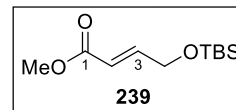


Tabelle 60. TBS-Schützung von Alkohol **238** zum Silylether **239**.

Pos.	Alkohol 238 [mg]/[mmol]	Imidazol [mg]/[mmol]	TBSCl [mg]/[mmol]	DMF [mL]	Ausbeute 239 [g]/[mmol]/[%]
1	905/7.79	772/11.7	1.41/9.35	1.8	1.22/5.31/68
2	698/6.01	596/9.02	1.09/7.21	1.4	0.985/4.28/71

Farbloses Öl — $R_f = 0.83$ (Hexan/EtOAc 8:2). — ¹H-NMR: (500 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.00$ (dt, $J = 15.4$ Hz, 3.2 Hz, 1 H, 3-H), 6.11 (dt, $J = 15.6$ Hz, 2.0 Hz, 1 H, 2-H), 4.33 (t, $J = 2.5$ Hz, 1 H, 4-H), 3.74 (s, 3 H, COOCH₃), 0.92 (s, 9 H, SiC(CH₃)₃), 0.08 (s, 6 H, SiCH₃) ppm. — ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): $\delta = 167.2$ (1-C), 147.9 (3-C), 119.3 (2-C), 62.3 (4-C), 51.7 (COOCH₃), 26.0 (SiC(CH₃)₃), 18.5 (SiC(CH₃)₃), -5.3 (SiCH₃) ppm. — IR (Film): $\tilde{\nu} = 2954$ (w, C-H_{Alken}), 2931 (w, C-H_{Alken}), 2858 (w, C=C-H), 1726 (s, C=O), 1663 (w, C=C_{trans}), 1299 (m, C-H), 1259 (m, Si-C) 1165 (m, C-O), 1136 (m, C-O), 836 (s, C-H).

Die spektroskopischen Daten entsprechen denen der Literatur.^[9]

8.3.6.1.5 (1*Z*,3*E*)-1-Methoxy-1,4-di-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)buta-1,3-dien (**233**)

Der in CH₂Cl₂ (10 mL/g **239**) gelöste Ester **239** (1.00 Äquiv.) wurde bei 0 °C sukzessive mit NEt₃ (2.00 Äquiv.) und TBSOTf (1.10 Äquiv.) versetzt. Nach 2 h wurde im Vakuum das Lösungsmittel entfernt, der Rückstand mit Et₂O (4 × 1 mL) aufgefüllt (braune, unlösliche Phase am Boden, vermutlich NH₄Et₃X; klare, farblose obere Phase) und über Glaswolle filtriert, wobei die braune Phase im Kolben verblieb. Diese Extraktions-Filtrations-Sequenz wurde dreimal wiederholt. Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum lieferte das Produkt (1*Z*,3*E*)-**233** als farbloses Öl, welches bei Licht destillativ (120 °C, Hochvakuum) aufgereinigt wurde.

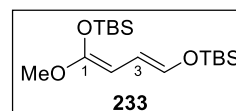


Tabelle 61. Synthese des Methyl-TBS-Ketenacetals **233**.

Pos.	Ester 239 [mg]/[μmol]	NEt ₃ [μL]/[mmol]	TBSOTf [μL]/[μmol]	CH ₂ Cl ₂ [mL]	Rohausbeute 233 [mg]/[mmol]/[%]	Ausbeute 233 [mg]/[mmol]/[%]
1	100/434	120/0.868	110/477	1.0	97.3/0.282/65	17.0/49.3/11 ^[a]
2	200/868	240/1.74	219/955	2.0	510/1.48/100 ^[b]	42.0/126 /15
3	300/1300	360/2.60	247/1370	3.0	- ^[c]	72.0/240/18

[a] Eine Reaktionskontrolle nach 2 h (NMR, 50 μL Reaktionslösung im Vakuum vom Lösungsmittel befreit) zeigte vollständigen Umsatz von **239** sowie ein Verhältnis der *E/Z/Z/Z/E/E*-Isomere von 49:36:15:0; nach 1 h Bestrahlung mit 254 nm war nur noch das *Z/E*-Isomer zu sehen; [b] NMR-Analyse des Rohprodukts zeigte nur das *Z/E*-Isomer und viele verschiedene TBS-Spezies, die die zu hohe Masse erklären; [c] direkte Destillation, keine Rohausbeute bestimmt.

Farbloses Öl — ¹H-NMR: (500 MHz, CDCl₃): $\delta = 6.32$ (dd, $J = 5.7$ Hz, 0.6 Hz, 1 H, 4-H), 5.26 (d, $J = 9.0$ Hz, 1 H, 2-H), 4.65 (dd, $J = 5.8$ Hz, 9.0 Hz, 1 H, 3-H), 3.70 (s, 3 H, OCH₃), 0.93 (s, 9 H, SiC(CH₃)₃), 0.89 (s, 9 H, SiC(CH₃)₃), 0.15 (s, 3 H, SiCH₃), 0.14 (s, 3 H, SiCH₃), 0.10 (s, 3 H, SiCH₃), 0.08 (s, 3 H, SiCH₃) ppm.

Die spektroskopischen Daten entsprechen dem des (*Z/E*)-TMS-Derivats von Brassard.^[238,270] Aufgrund der Insta-

bilität der Verbindung **233** und den geringen Ausbeuten nach der Destillation wurde das Dien **233** nicht weiter charakterisiert und direkt in der Mukaiyama-Michael-Reaktion (s. Kap. 8.3.6.2) eingesetzt.

Hinweis: Versuche mit LDA als Base (TBSOTf oder TBSCl) zeigten das Produkt **233** sowie seine Isomere nur in Spuren und wurden somit nicht aufgereinigt, wobei TBSOTf weniger Nebenprodukte generierte.

8.3.6.2 CBS-katalysierte Mukaiyama-Michael-Reaktion des Dienes **233**

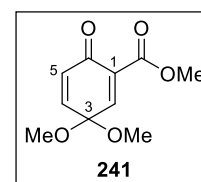
Gemäß AAV3 (s. Kap. 8.3.2.3.1) wurde das Dien **233** (20.0 mg, 66.0 μmol , 1.10 Äquiv.) bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ zu einer Lösung aus dem Ketal **23** (15.0 mg, 60.0 μmol , 1.00 Äquiv.) und dem aktivierten CBS-Katalysator **163** (0.20 Äquiv.) in CH_2Cl_2 (500 μL) gegeben und auf RT erwärmt. Es konnte auch nach 22 h bei RT kein Umsatz beobachtet werden.

Diese Reaktion wurde zweimal durchgeführt, wobei jeweils die Katalysator/TfOH/Ketal-Lsg. **163**/TfOH/**23** in doppelter Ansatzgröße vorbereitet wurde, welche dann auf zwei Schlenk-Kolben aufgeteilt wurde. Die zweite Hälfte wurde mit dem Siloxyfuran **24** versetzt, um die einwandfreie Präparation des Katalysators festzustellen. Beide Kontrollreaktionen waren erfolgreich [Ansatz 1 (80.0 μmol Ansatzgröße): 70 % **120**, 18.7 mg, 56.0 μmol , *dr* 99:1, *ee* 79 %; Ansatz 2: 63 % **120**, 13.2 mg, 39.6 μmol , *dr* 96:4; *ee* 60 %]. Auch mit TiCl_4 (20 Mol-%) als Lewis-Säure konnte mit **233** kein Umsatz beobachtet werden.

8.3.6.3 Cu^{II} -BOX-Katalyse

8.3.6.3.1 Methyl-3,3-Dimethoxy-6-oxocyclohexa-1,4-dien-1-carboxylat (**241**)

In Analogie zur Literatur^[240] wurde PIDA (773 mg, 2.40 mmol, 1.20 Äquiv.) zu einer Lösung aus Methyl-2-hydroxy-5-methoxybenzoesäure (**240**, 300 μL , 366 mg, 2.00 mmol, 1.00 Äquiv.) in abs. MeOH (7.3 mL) langsam zugegeben und für 1.5 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und säulenchromatographisch aufgereinigt (Kieselgel, Hexan/EtOAc 9:1 \rightarrow 8:2) und Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum lieferten das Produkt **A4** als gelbes Öl.



Ausbeute: 54 % (229 mg, 1.08 mmol, Lit.^[240]: 81 %)

Gelbes Öl — $R_f = 0.43$ (Hexan/EtOAc 7:3); 0.57 (Hexan/EtOAc 1:1). — $^1\text{H-NMR}$: (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.42$ (d, $J = 3.1$ Hz, 1 H, 2-H), 6.83 (dd, $J = 10.4$ Hz, 3.1 Hz, 1 H, 4-H), 6.29 (d, $J = 10.4$ Hz, 1 H, 5-H), 3.86 (s, 3 H, CO_2CH_3), 3.40 (s, 6 H, OCH_3) ppm. — IR (Film): $\tilde{\nu} = 2954$ (w, C=C-H), 2836 (w, C-O), 1744 (m, C=O), 1682 (m), 1649 (m), 1366 (w), 1267 (s, C-O), 1122 (s, C-O-C), 1046 (s, C-O), 1036 (s, C-O), 969 (s), 838 (m). — HRMS (ESI, pos.): m/z [$\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}_5 + \text{H}$]⁺ ber.: 213.07647; gef.: 213.07579; m/z [$\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}_5 + \text{Na}$]⁺ ber.: 235.05827; gef.: 235.05754.

Die spektroskopischen Daten entsprechen denen der Literatur.^[240]

8.3.6.3.2 MMR am Testsubstrat **A4** in Gegenwart von Cu^{II} -**245**

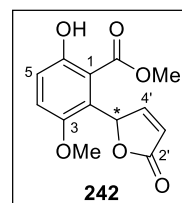
In Anlehnung an die Literatur^[167b] wurde $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ (17.1 mg, 47.2 μmol , 0.20 Äquiv) und der BOX-Ligand **245** (17.2 mg, 51.9 μmol , 0.22 Äquiv.) in abs. CH_2Cl_2 (7 mL) bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gelöst und für 15 min gerührt. Die Lösung wurde mit dem in abs. CH_2Cl_2 (0.5 mL) gelösten Ester **A4** (50.0 mg, 236 μmol , 1.00 Äquiv.) bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ langsam versetzt und für 30 min gerührt. Nach Zugabe des Siloxyfurans **24** (60.0 μL , 56.1 mg, 283 μmol , 1.20 Äquiv.) wurde der Reaktionsvorschrift mittels DC (Hexan/EtOAc 1:1) kontrolliert, die Reaktion nach 105 min bzw. 15 min (Tabelle 62) durch Zugabe von ges. NH_4Cl -Lsg. (2.0 mL) oder Puffer-Lsg. (pH = 7, 2.0 mL) abgebrochen und die Reaktion auf RT erwärmt. Extraktion mit CH_2Cl_2 (3×10 mL), Trocknen der vereinigten organischen Phasen mit Na_2SO_4 , Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer und säulenchromatographische Aufreinigung (Kieselgel, Hexan/EtOAc 75:25 \rightarrow 25:75) lieferte die Produkte **242** oder **243** und **244** in der Reihenfolge ihrer Elution.

Pos.	Reaktionszeit [min]	Aufarbeitung	Produkt (Ausbeute [a])
1	105	NH ₄ Cl	242 (24 %)
2	15	Puffer (pH = 7)	243 (23 % [b]), 244 (47 % [c])

[a] Die Literatur^[167b] gibt für vergleichbare Substrate in CH₂Cl₂ als Lösungsmittel eine Ausbeute von 38 % an; [b] *dr* 83:17; [c] ein Diastereomer, vermutlich *anti*-**244**.

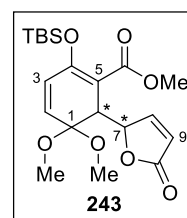
Methyl-6-hydroxy-3-methoxy-2-(5-oxo-2,5-dihydrofuran-2-yl)benzoat (242)

Gelbes Öl — *R*_f = 0.35 (Hexan/EtOAc 1:1). — ¹H-NMR: (500 MHz, CDCl₃): δ = 9.36 (s br, 1 H, OH), 7.55 (d, *J* = 4.8 Hz, 1 H, 4'-H), 7.06 (d, *J* = 8.7 Hz, 1 H, 5-H), 7.02 (d, *J* = 8.7 Hz, 1 H, 4-H), 6.64 (m, 1 H, 5'-H), 6.21 (dd, *J* = 5.2 Hz, 1.8 Hz, 1 H, 3'-H), 3.95 (s, 3 H, CO₂CH₃), 3.73 (s, 3 H, OCH₃) ppm. — ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 174.3 (2'-C), 169.6 (CO₂CH₃), 155.0 (4'-C), 154.2 (6-C), 152.3 (3-C), 121.6 (2-C), 120.9 (3'-C), 119.9 (5-C), 119.4 (4-C), 114.4 (1-C), 80.7 (5'-C), 37.3 (OCH₃), 53.3 (CO₂CH₃) ppm. — IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3311 (w, br), 2957 (w, C=C-H), 1735 (s, C=O), 1459 (m, C=C), 1440 (m), 1379 (s), 1266 (s, C-O), 1063 (m), 825 (m). — HRMS (ESI, pos.): *m/z* [C₁₃H₁₂O₆ + H]⁺ ber.: 265.07066; gef.: 265.07081.



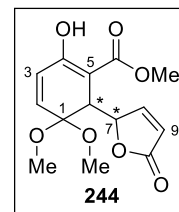
Methyl-2-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-5,5-dimethoxy-6-(5-oxo-2,5-dihydrofuran-2-yl)cyclohexa-1,3-dien-1-carboxylat (243)

Gelbes Öl — *dr* = 83:17 (1.00:0.21) — *R*_f = 0.59 (Hexan/EtOAc 1:1). — ¹H-NMR: (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.42 (d, *J* = 5.0 Hz, 0.21 H, 8-H*), 7.32 (d, *J* = 5.2 Hz, 1 H, 8-H), 6.10 (d, *J* = 10.2 Hz, 0.23 H, 2-H*), 6.04 (d, *J* = 9.8 Hz, 1 H, 2-H), 5.99 (d, *J* = 4.7 Hz, 1.18 H, 7-H, 7-H*), 5.94 (d, *J* = 10.0 Hz, 1.26 H, 3-H, 3-H*), 5.25 (s, 0.21 H, 9-H*), 5.16 (d, *J* = 6.0 Hz, 1 H, 9-H), 3.88 (d, *J* = 5.7 Hz, 1 H, 6-H), 3.80 (s, 0.20 H, 6-H*), 3.71 (s, 3 H, CO₂CH₃), 3.68 (s, 0.65 H, CO₂CH₃*), 3.38 (s, 3 H, OCH₃), 3.35 (s, 0.68 H, OCH₃*), 3.21 (s, 3 H, OCH₃), 3.18 (s, 0.63 H, OCH₃*), 0.94 (s, 1.87 H, SiC(CH₃)₃*), 0.92 (s, 9 H, SiC(CH₃)₃), 0.17 (s, 0.64 H, Si(CH₃)₂*), 0.15 (s, 0.59 H, Si(CH₃)₂*), 0.14 (s, 6 H, Si(CH₃)₂) ppm. — ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 173.1 (10-C*), 172.6 (10-C), 167.2 (CO₂CH₃*), 166.8 (CO₂CH₃), 155.6 (4-C*), 154.7 (4-C), 154.0 (8-C, 8-C*), 136.0 (2-C*), 134.6 (2-C), 130.4 (3-C), 130.0 (3-C*), 121.6 (7-C), 120.4 (7-C*), 106.7 (1-C), 103.1 (1-C*), 98.5 (5-C, 5-C*), 81.6 (9-C), 81.5 (9-C*), 51.7 (CO₂CH₃), 51.5 (CO₂CH₃*), 49.5 (OCH₃, OCH₃*), 49.28 (OCH₃*), 49.26 (OCH₃), 43.9 (6-C), 43.3 (6-C*), 25.65 (SiC(CH₃)₃), 25.64 (SiC(CH₃)₃*), 18.4 (SiC(CH₃)₃, SiC(CH₃)₃*), -4.0 (Si(CH₃)₂*), -4.1 (Si(CH₃)₂, Si(CH₃)₂*), -4.2 (Si(CH₃)₂) ppm. — IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 2930 (m, C=C-H), 2858 (w, CH), 1761 (s, C=O), 1714 (m), 1401 (m), 1255 (s, Si-C), 1212 (s, C-O), 1159 (m, Si-OR), 1062 (s, C-O-C), 972 (m), 844 (s), 825 (s). — HRMS (ESI, pos.): *m/z* [C₂₀H₃₀O₇Si + Na]⁺ ber.: 433.16533; gef.: 433.16513.



Methyl-2-hydroxy-5,5-dimethoxy-6-(5-oxo-2,5-dihydrofuran-2-yl)cyclohexa-1,3-dien-1-carboxylat (244)

Farbloses Öl; ein Diastereomer, vermutlich *anti*-**244**. — *R*_f = 0.47 (Hexan/EtOAc 1:1). — ¹H-NMR: (500 MHz, CDCl₃): δ = 12.16 (s, 1 H, OH), 7.28 (d, *J* = 5.0 Hz, 1 H, 8-H), 6.20 (d, *J* = 10.0 Hz, 1 H, 3-H), 6.13 (d, *J* = 10.1 Hz, 1 H, 2-H), 5.98 (dd, *J* = 5.8 Hz, 1.3 Hz, 1 H, 7-H), 5.18 (dt, *J* = 5.6 Hz, 1.2 Hz, 1 H, 9-H), 3.79 (s, 3 H, CO₂CH₃), 3.77 (d, *J* = 5.6 Hz, 1 H, 6-H), 3.40 (s, 3 H, OCH₃), 3.22 (s, 3 H, OCH₃) ppm. — ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 172.6 (10-C), 172.1 (CO₂CH₃), 165.3 (4-C), 153.8 (8-C), 138.4 (3-C), 127.4 (2-C), 121.6 (7-C), 98.5 (1-C), 94.1 (5-C), 81.7 (9-C), 52.2 (CO₂CH₃), 49.5 (OCH₃), 49.4 (OCH₃), 41.4 (6-C) ppm. — IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 2955 (w, C=C-H), 1754 (s, C=O), 1661 (m), 1596 (m, C=C), 1445 (m), 1241 (s, C-O), 1062 (s, C-O-C), 1043 (m), 902 (m), 833 (m). — HRMS (ESI, pos.): *m/z* [C₁₄H₁₆O₇ + Na]⁺ ber.: 319.07882; gef.: 319.07874.

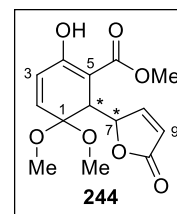


8.3.6.3.3 MMR am Testsubstrat A4 in Gegenwart des CBS-Katalysators

In Anlehnung an die AAV3 (s. Kapitel 8.3.2.3.1126) wurden der (*S*)-CBS-Katalysator **163** (118 μL , 59.0 μmol , 0.25 Äquiv., 0.5 M in Toluol) und TfOH (236 μL , 47.2 μmol , 0.20 Äquiv., 0.2 M in CH_2Cl_2) bei -78°C in abs. CH_2Cl_2 (400 μL) vorgelegt und für 20 min gerührt. Das Ketal **A4** (50 mg, 236 μmol , 1.00 Äquiv.) und das Siloxyfuran **24** (95 μL , 93.6 mg, 472 μmol , 2.00 Äquiv.) wurden im Abstand von 30 min zugegeben und für 105 min bei -78°C gerührt. Nach Zugabe von Puffer (pH = 7, 2 mL) wurde die Reaktion auf RT erwärmt, mit CH_2Cl_2 ($3 \times 10 \text{ mL}$) extrahiert, über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Säulenchromatographische Aufreinigung lieferte den Alkohol **244** als farbloses Öl.

Ausbeute: 49 % (34.0 mg, 115 μmol)

Die Charakterisierungsdaten entsprechen exakt denen von **244** in Kapitel 8.3.6.3.2, deshalb ist davon auszugehen, dass es sich um dasselbe Diastereomer (vermutlich *anti*-**244**) handelt.



LITERATURVERZEICHNIS

- [1] S. Wagner, S. Sigl, M. Schenkl, M. Breuning, "Diastereodivergent Synthesis of the Quinolizidine-Indolizidine Alkaloids of the Leontidine/Camoensine Family", *Eur. J. Org. Chem.* **2021**, 2021, 2498–2505.
- [2] I. G. Coutts, R. W. Allcock, H. W. Scheeren, "Novel synthetic approaches to the palmarumycin skeleton", *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 9105–9107.
- [3] Y. Xu, J. Mafezoli, M. C. F. Oliveira, J. M. U'Ren, A. E. Arnold, A. A. L. Gunatilaka, "Anteaglonialides A–F and Palmarumycins CE 1–CE 3 from *Anteaglonium* sp. FL0768, a Fungal Endophyte of the Spikemoss *Selaginella arenicola*", *J. Nat. Prod.* **2015**, 78, 2738–2747.
- [4] The Nobel Prize in Chemistry 2001, NobelPrize.org. Nobel Prize Outreach AB **2022**, zu finden unter <https://www.nobelprize.org/prizes/chemistry/2001/summary/> (05.01.2022).
- [5] R. Noyori, "Facts are the Enemy of Truth-Reflections on Serendipitous Discovery and Unforeseen Developments in Asymmetric Catalysis", *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 79–92.
- [6] A. L. Demain, S. Sanchez, "Microbial Drug Discovery: 80 Years of Progress", *J. Antibiot.* **2009**, 62, 5–16.
- [7] P. Pomurugan, J. S. Kumar, *Microbial biodiversity*, Cambridge Scholars Publishing, Cambridge **2020**.
- [8] J. Bérdy, "Bioactive Microbial Metabolites", *J. Antibiot.* **2005**, 58, 1–26.
- [9] S.-Y. Wang, P. Song, L.-Y. Chan, T.-P. Loh, "Total Synthesis of Phytophthora Mating Hormone $\alpha 1$ ", *Org. Lett.* **2010**, 12, 5166–5169.
- [10] P. W. Thies, "Iridoide und andere terpenoide Naturstoffe - Artverteidigungsmittel und Antineoplastica", *Pharm. Unserer Zeit* **1985**, 14, 33–39.
- [11] B. Nowruzi, G. Sarvari, S. Blanco, "The Cosmetic Application of Cyanobacterial Secondary Metabolites", *Algal Res.* **2020**, 49, 101959.
- [12] a) M.-J. R. Howes, M. S. J. Simmonds, "The Role of Phytochemicals as Micronutrients in Health and Disease", *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care* **2014**, 17, 558–566; b) S. S. Gropper, J. L. Smith, T. P. Carr, *Advanced Nutrition and Human Metabolism*, Cengage Learning, Boston **2018**.
- [13] a) K. Rafińska, P. Pomastowski, O. Wrona, R. Górecki, B. Buszewski, "*Medicago sativa* as a Source of Secondary Metabolites for Agriculture and Pharmaceutical Industry", *Phytochem. Lett.* **2017**, 20, 520–539; b) R. Singh, M. Kumar, A. Mittal, P. K. Mehta, "Microbial Metabolites in Nutrition, Healthcare and Agriculture", *3 Biotech.* **2017**, 7, 1–15.
- [14] M. Wink in *Biochemistry of Plant Secondary Metabolism* (Hrsg.: M. Wink), Wiley-Blackwell, Oxford, UK **2010**, S. 1–19.
- [15] M. Wink, "Quinolizidine alkaloids: biochemistry, metabolism, and function in plants and cell suspension cultures", *Planta Med.* **1987**, 53, 509–514.
- [16] E. E. Ewell, "The Chemistry of the *Cactaceae*", *J. Am. Chem. Soc.* **1896**, 18, 624–643.
- [17] R. J. C. Kleipool, J. P. Wibaut, "Mimosine (*leucaenine*) 5th communication", *Recl. Trav. Chim.* **1950**, 69, 37–44.
- [18] Übersichtsartikel: L. Zhou, J. Zhao, T. Shan, X. Cai, Y. Peng, "Spirobisnaphthalenes from Fungi and their Biological Activities", *Mini-Rev. Med. Chem.* **2010**, 10, 977–989.
- [19] J.-F. Sun, X. Lin, X.-F. Zhou, J. Wan, T. Zhang, B. Yang, X.-W. Yang, Z. Tu, Y. Liu, "Pestalols A–E, new alkenyl phenol and benzaldehyde derivatives from endophytic fungus *Pestalotiopsis* sp. AcBC₂ isolated from the Chinese mangrove plant *Aegiceras corniculatum*", *J. Antibiot.* **2014**, 67, 451–457.
- [20] a) Übersichtsartikel: M. Jia, L. Chen, H.-L. Xin, C.-J. Zheng, K. Rahman, T. Han, L.-P. Qin, "A Friendly Relationship between Endophytic Fungi and Medicinal Plants: A Systematic Review", *Front. Microbiol.* **2016**, 7, 906; b) S. H. Faeth, W. F. Fagan, "Fungal endophytes: common host plant symbionts but uncommon mutualists", *Integrative and comparative biology* **2002**, 42, 360–368.
- [21] D. H. Williams, M. J. Stone, P. R. Hauck, S. K. Rahman, "Why Are Secondary Metabolites (Natural Products) Biosynthesized?", *J. Nat. Prod.* **1989**, 52, 1189–1208.
- [22] H.-L. Ai, M.-S. Yang, S.-H. Zi, H.-C. Guo, "Three New Sativene Sesquiterpenoids from Cultures of Endophytic Fungus *Bipolaris Eleusines*", *J. Asian Nat. Prod. Res.* **2015**, 17, 982–987.

- [23] a) B. Singh, R. P. Rastogi, "Cardenolides — Glycosides and Genins", *Phytochemistry* **1970**, *9*, 315–331; b) G. G. Belz, K. Breithaupt-Grögler, U. Osowski, "Treatment of congestive heart failure - current status of use of digitoxin", *European journal of clinical investigation* **2001**, *31 Suppl 2*, 10–17.
- [24] X. Wu, Y. Wang, S. Liu, X. Liu, L. Guo, "Microsporols A-C from the Plant Endophytic Fungus *Pestalotiopsis microspore*", *Nat. Prod. Commun.* **2015**, *10*, 1643–1646.
- [25] O. Rådmark, B. Samuelsson, "5-Lipoxygenase: Mechanisms of Regulation", *J. Lipid Res.* **2009**, *50*, 40–45.
- [26] J. Lederberg, "Infectious History", *Science* **2000**, *288*, 287–293.
- [27] M. S. Barber, "The Future of the cephalosporins Business: Antibiotics", *Chim. Oggi.* **2001**, *19*, 9–12.
- [28] Übersichtsartikel: P. J. Eddershaw, A. P. Beresford, M. K. Bayliss, "ADME/PK as Part of a Rational Approach to Drug Discovery", *Drug Discovery Today* **2000**, *5*, 409–414.
- [29] Übersichtsartikel: S. Mathur, C. Hoskins, "Drug Development: Lessons from nature", *Biomed. Rep.* **2017**, *6*, 612–614.
- [30] M. C. Wani, H. L. Taylor, M. E. Wall, P. Coggon, A. T. McPhail, "Plant Antitumor Agents. VI. The Isolation and Structure of Taxol, a Novel Antileukemic and Antitumor Agent from *Taxus brevifolia*", *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 2325–2327.
- [31] K. V. Rao, "Taxol and Related Taxanes. I. Taxanes of *Taxus Brevifolia* Bark", *Pharm. Res.* **1993**, *10*, 521–524.
- [32] a) E. Baloglu, D. G. Kingston, "A New Semisynthesis of Paclitaxel from Baccatin III", *J. Nat. Prod.* **1999**, *62*, 1068–1071; b) D. G. Kingston, A. G. Chaudhary, A. Gunatilaka, M. L. Middleton, "Synthesis of Taxol from Baccatin III via an Oxazoline Intermediate", *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 4483–4484.
- [33] a) J. N. Denis, A. E. Greene, D. Guenard, F. Gueritte-Voegelein, L. Mangatal, P. Potier, "Highly Efficient, Practical Approach to Natural Taxol", *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 5917–5919; b) J. N. Denis, A. Correa, A. E. Greene, "An Improved Synthesis of the Taxol Side Chain and of RP 56976", *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 1957–1959; c) R. A. Holton, Eur. Pat. Appl. EP400,971 **1990**; d) I. Ojima, I. Habus, M. Zhao, G. I. Georg, L. R. Jayasinghe, "Efficient and Practical Asymmetric Synthesis of the Taxol C-13 Side Chain, N-Benzoyl-(2R,3S)-3-phenylisoserine, and its Analogs via Chiral 3-Hydroxy-4-aryl-b-lactams Through Chiral Ester Enolate-Imine Cyclocondensation", *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 1681–1683; e) I. Ojima, I. Habus, M. Zhao, M. Zucco, Y. H. Park, C. M. Sun, T. Brigaud, "New and Efficient Approaches to the Semisynthesis of Taxol and its C-13 Side Chain Analogs by Means of β -Lactam Synthon Method", *Tetrahedron* **1992**, *48*, 6985–7012; f) I. Ojima, C. M. Sun, M. Zucco, Y. H. Park, O. Duclos, S. Kuduk, "A Highly Efficient Route to Taxotere by the β -Lactam Synthon Method", *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 4149–4152; g) L. Deng, E. N. Jacobsen, "A Practical, Highly Enantioselective Synthesis of the Taxol Side Chain via Asymmetric Catalysis.", *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 4320–4323.
- [34] a) K. C. Nicolaou, Z. Yang, J. J. Liu, H. Ueno, P. G. Nantermet, R. K. Guy, C. F. Claiborne, J. Renaud, E. A. Couladouros, K. Paulvannan, "Total Synthesis of Taxol", *Nature* **1994**, *367*, 630–634; b) R. A. Holton, C. Somoza, H. B. Kim, F. Liang, R. J. Biediger, P. D. Boatman, M. Shindo, C. C. Smith, S. Kim, "First Total Synthesis of Taxol. 1. Functionalization of the B Ring", *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 1597–1598; c) R. A. Holton, H. B. Kim, C. Somoza, F. Liang, R. J. Biediger, P. D. Boatman, M. Shindo, C. C. Smith, S. Kim, "First Total Synthesis of Taxol. 2. Completion of the C and D Rings", *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 1599–1600; d) J. J. Masters, J. T. Link, L. B. Snyder, W. B. Young, S. J. Danishefsky, "A Total Synthesis of Taxol", *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, *34*, 1723–1726.
- [35] E. Leistner, "Die Biologie der Taxane", *Pharm. Unserer Zeit* **2005**, *34*, 98–103.
- [36] Zhao, K., Zhou, D., Ping, W. Ge, J., "Study on the Preparation and Regeneration of Protoplast from Taxol-producing Fungus *Nodulisporium Sylviforme*", *Nat. Sci.* **2004**, *2*, 52–59.
- [37] Übersichtsartikel: N. Kuhnert, "Hundert Jahre Aspirin®", *Chem. Unserer Zeit* **1999**, *33*, 213–220.
- [38] D. Scharnagel, J. Goller, N. Deibl, W. Milius, M. Breuning, "Die enantioselective Totalsynthese von Bischinolizidin-Alkaloiden: Ein modularer "Inside-Out"-Zugang", *Angew. Chem.* **2018**, *130*, 2456–2460.
- [39] a) A. D. Kinghorn, M. F. Balandrin in *Alkaloids: Chemical and Biological Perspectives* (Hrsg.: S. W. Pelletier), Bd. 2, Wiley-Interscience, New York **1984**, S. 105–148; b) A. S. Howard, J. P. Michael in *The Alkaloids. Chemistry and Pharmacology* (Hrsg.: A. Brossi), Vol. 28, Academic Press, San Diego, CA **1986**, S. 183–308; c) S. Ohmiya, K. Saito, I. Murakoshi in *The Alkaloids: Chemistry and Pharmacology* (Hrsg.:

- A. Brossi), Academic Press, San Diego, CA **1987**, S. 1–114; d) K. A. Aslanov, Y. K. Kushmuradov, A. S. Sadykov in *The Alkaloids: Chemistry and Pharmacology* (Hrsg.: A. Brossi), Bd. 31, 31. Aufl., Academic Press, New York **1987**, S. 117–192; e) K. Fujii in *The Alkaloids. Chemistry and Pharmacology* (Hrsg.: A. Brossi), Bd. 35, Academic Press, New York **1989**, S. 155–176; f) J. Cybulski, J. T. Wrobel in *The Alkaloids. Chemistry and Pharmacology* (Hrsg.: A. Brossi), Bd. 35, Academic Press, New York **1989**, S. 215–257; g) H. Takahata, T. Momose in *The Alkaloids: Chemistry and Physiology* (Hrsg.: G. A. Cordell), Bd. 44, Academic Press, San Diego, CA **1993**, S. 189–256; h) D. J. Robins in *The Alkaloids: Chemistry and Pharmacology* (Hrsg.: G. A. Cordell), Bd. 46, Academic Press, San Diego, CA **1995**, S. 1–61; i) S. Ohmura, K. Saito, I. Murakoshi in *The Alkaloids: Chemistry and Pharmacology* (Hrsg.: G. A. Cordell), Bd. 47, Academic Press, San Diego, CA **1995**, S. 1–114; j) K. S. Brown, JR., J. R. Trigo in *The Alkaloids: Chemistry and Pharmacology* (Hrsg.: G. A. Cordell), Bd. 47, Academic Press, San Diego, CA **1995**, S. 227–354; k) P. G. Waterman in *The Alkaloids: Chemistry and Biology* (Hrsg.: G. A. Cordell), Bd. 50, Academic Press, San Diego, CA **1998**, S. 537–565; l) J. P. Michael in *The Alkaloids: Chemistry and Biology* (Hrsg.: G. A. Cordell), Bd. 55, Academic Press, New York **2001**, S. 91–258; m) M. F. Grundon, "Quinolizidine Alkaloids", *Nat. Prod. Rep.* **1984**, *1*, 349–353; n) M. F. Grundon, "Indolizidine and Quinolizidine Alkaloids", *Nat. Prod. Rep.* **1985**, *2*, 235–243; o) ibidem **1987**, *4*, 415–422; p) M. F. Grundon, "Quinolizidine Alkaloids", *Nat. Prod. Rep.* **1987**, *4*, 349–353; q) M. F. Grundon, "Indolizidine and Quinolizidine Alkaloids", *Nat. Prod. Rep.* **1989**, *6*, 523–536; r) J. P. Michael, "Indolizidine and Quinolizidine Alkaloids", *Nat. Prod. Rep.* **1990**, *7*, 485–513; s) ibidem **1991**, *8*, 553; t) ibidem **1993**, *10*, 51–70; u) ibidem **1994**, *11*, 17–39; v) ibidem **1994**, *11*, 639–657; w) ibidem **1995**, *12*, 535–552; x) J. P. Michael, "Indolizidine and Quinolizidine Alkaloids", *Nat. Prod. Rep.* **1997**, *14*, 21; y) ibidem **1997**, *14*, 619–636; z) ibidem **1998**, *15*, 571–594; aa) J. P. Michael, "Indolizidine and Quinolizidine Alkaloids", *Nat. Prod. Rep.* **1999**, *16*, 675–696; ab) ibidem **2000**, *17*, 579–602; ac) ibidem **2001**, *18*, 520–542; ad) ibidem **2002**, *19*, 719–741; ae) ibidem *Nat. Prod. Rep.* **2003**, *20*, 458–475; af) ibidem **2004**, *21*, 625–649; ag) ibidem **2005**, *22*, 603–626; ah) ibidem **2007**, *24*, 191–222; ai) ibidem **2008**, *25*, 139–165; aj) J. P. Michael in *The Alkaloids: Chemistry and Biology* (Hrsg.: H.-J. Knölker), Bd. 75, Academic Press, New York **2016**, S. 1–498.
- [40] K. Saito, I. Murakoshi in *Studies in Natural Products Chemistry* (Hrsg.: Atta-ur-Rahman), Elsevier **1995**, S. 519–549.
- [41] R. B. Barlow, O. Johnson, "Relations Between Structure and Nicotine-like Activity: X-Ray Crystal Structure Analysis of (-)-Cytisine and (-)-Lobeline Hydrochloride and a Comparison with (-)-Nicotine and Other Nicotine-like Compounds", *Br. J. Pharmacol.* **1989**, *98*, 799–808.
- [42] R. F. Keeler, K. E. Panter, "Piperidine Alkaloid Composition and Relation to Crooked Calf Disease-Inducing Potential of *Lupinus formosus*", *Teratology* **1989**, *40*, 423–432.
- [43] R. F. Keeler, D. C. Baker, "Myopathy in Cattle Induced by Alkaloid Extracts from *Thermopsis montana*, *Laburnum anagyroides* and a *Lupinus sp.*", *J. Comp. Path.* **1990**, *103*, 169–182.
- [44] K. Matsuda, M. Kimura, K. Komai, M. Hamada, "Nematicidal Activities of (-)-N-Methylcytisine and (-)-Anagyrine from *Sophora flavescens* against Pine Wood Nematodes", *Agric. Biol. Chem.* **1989**, *53*, 2287–2288.
- [45] C. C. Boido, B. Tasso, V. Boido, F. Sparatore, "Cytisine Derivatives as Ligands for Neuronal Nicotine Receptors and with Various Pharmacological Activities", *Il Farmaco* **2003**, *58*, 265–277.
- [46] R. Hänsel in *Phytopharmaka*, Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg **1991**, S. 45–47.
- [47] M. Wiedemann, C. M. Gurrola-Díaz, B. Vargas-Guerrero, M. Wink, P. M. García-López, M. Düfer, "Lupanine Improves Glucose Homeostasis by Influencing KATP Channels and Insulin Gene Expression", *Molecules* **2015**, *20*, 19085–19100.
- [48] Übersichtsartikel: P. Awolade, N. Cele, N. Kerru, L. Gummidi, E. Oluwakemi, P. Singh, "Therapeutic Significance of β -Glucuronidase Activity and its Inhibitors: A Review", *Eur. J. Med. Chem.* **2020**, *187*, 111921.
- [49] M. Wink, "Chemical Defense of *Leguminosae*. Are Quinolizidine Alkaloids Part of the Antimicrobial Defense System of Lupins?", *Z. Naturforsch. C* **1984**, *39*, 548–552.

- [50] H. Kubo, J. Kobayashi, K. Higashiyama, J. Kamei, Y. Fujii, S. Ohmiya, "The Hypoglycemic Effect of (7*R**,9*aS**)-7-Phenyl-octahydroquinolizin-2-one in Mice", *Biol. Pharm. Bull.* **2000**, *23*, 1114–1117.
- [51] C. H. Cho, C. Y. Chuang, C. F. Chen, "Study of the Antipyretic Activity of Matrine. A Lupin Alkaloid Isolated from *Sophora subprostrata*", *Planta Med.* **1986**, 343–345.
- [52] a) H. Cui, R. Goddard, K.-R. Pörschke, A. Hamacher, M. U. Kassack, "Bispidine Analogues of Cisplatin, Carboplatin, and Oxaliplatin. Synthesis, Structures, and Cytotoxicity", *Inorg. Chem.* **2014**, *53*, 3371–3384; b) H. Cui, R. Goddard, K.-R. Pörschke, A. Hamacher, M. U. Kassack, "Bispidin-9,9-diol Analogues of Cisplatin, Carboplatin, and Oxaliplatin: Synthesis, Structures, and Cytotoxicity", *Inorg. Chem.* **2016**, *55*, 2986–2997; c) D. Pollak, R. Goddard, K.-R. Pörschke, "Synthesis and Structures of 9-Oxabispidine Analogues of Cisplatin, Carboplatin, and Oxaliplatin", *Inorg. Chem.* **2016**, *55*, 9424–9435; d) R. Mitra, R. Goddard, K.-R. Pörschke, "9,9-Difluorobispidine Analogues of Cisplatin, Carboplatin, and Oxaliplatin", *Inorg. Chem.* **2017**, *56*, 6712–6724.
- [53] C. G. Böhm, "Synthese von substituierten Bispidinen als Liganden für zytostatische Cisplatin-Analoga", *Masterarbeit*, Universität Bayreuth **2021**.
- [54] G. Gresser, P. Bachmann, L. Witte, F.-C. Czygan, "Distribution and Taxonomic Significance of Quinolizidine Alkaloids in *Leontice leontopetalum* and *L. ewersmannii* (Berberidaceae)", *Biochem. Syst. Ecol.* **1993**, *21*, 679–685.
- [55] a) A. Orechhoff, R. Konowalowa, "Über die Alkaloide von *Leontice Eversmannii* Bge. I. Mitteilung", *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem.* **1932**, *270*, 329–334; b) S. Yunusov, L. G. Sorokina *J. Gen. Chem. USSR* **1949**, *19*, A427-A435; c) S. Yunusov, L. G. Sorokina *Zh. Obshch. Khim.* **1949**, *19*, 1955–1963; d) T. F. Platonova, A. D. Kuzovkov, P. S. Massagetov, "Alkaloids of Plants, *Leontice ewersmannii*. I. New Alkaloid Taspine and a Alkaloid Isoleontine. Preparation of Leontidane and Isoleontane", *J. Gen. Chem. USSR* **1953**, 921–926; e) T. F. Platonova, A. D. Kuzovkov, P. S. Massagetov, "Alkaloids of Plants, *Leontice ewersmannii*. I. New Alkaloid Taspine and a Alkaloid Isoleontine. Preparation of Leontidane and Isoleontane", *Zh. Obshchei Khimii* **1953**, *23*, 880–886.
- [56] A. Zunnunzhanov, S. Iskandarov, S. Y. Yunusov, "Alkaloids of *Leontice darvasica*", *Chem. Nat. Compd.* **1974**, *10*, 371–373.
- [57] a) S. Iskandarov, R. A. Shaimardanov, S. Y. Yunusov, "Structure and Synthesis of Leontidine", *Chem. Nat. Compd.* **1971**, *7*, 611–614; b) S. Iskandarov, R. A. Shaimardanov, S. Y. Yunusov, "Structure and Synthesis of Leontidine", *Khim. Prir. Soedin.* **1971**, 631–636; c) D. Kamalitinov, S. Iskandarov, S. Y. Yunusov, "A Study of the Alkaloids of *Leontice albertii*", *Chem. Nat. Compd.* **1969**, *5*, 340–342.
- [58] a) É. T. Tkeshelashvili, K. S. Mudzhiri, "Quinolizidine Alkaloids from the Seeds of *Leontice smirnovii*", *Chem. Nat. Compd.* **1975**, *11*, 823; b) É. G. Tkeshelashvili, K. S. Mudzhiri, "Quinolizidine Alkaloids from the Seeds of *Leontice smirnovii*", *Khim. Prir. Soedin.* **1975**, *11*, 807; c) É. G. Tkeshelashvili, S. Iskandarov, K. S. Mudzhiri, S. Y. Yunusov, "Alkaloids of *Leontice smirnovii*", *Chem. Nat. Compd.* **1971**, *7*, 525.
- [59] J. Santamaria, F. Khuong-Huu, "Alcaloides du *Camoensia maxima*", *Phytochemistry* **1975**, *14*, 2501–2504.
- [60] P. G. Waterman, D. F. Faulkner, "Quinolizidine/Indolizidine Alkaloids from the Seed of *Camoensia Brevicalyx*", *Phytochemistry* **1982**, *21*, 215–218.
- [61] G. C. Kite, "Leontidine-type Quinolizidine Alkaloids in *Orphanodendron* (Leguminosae)", *Biochem. Syst. Ecol.* **2017**, *73*, 47–49.
- [62] a) K. Saito, S. Tsai, S. Ohmiya, H. Kubo, H. Otomasu, I. Murakoshi, "(+)-13b-Hydroxymamanine, a New Lupin Alkaloid from *Maackia amurensis* var. *buengeri*", *Chem. Pharm. Bull.* **1986**, *34*, 3982–3985; b) K. Saito, T. Yoshino, T. Sekine, S. Ohmiya, H. Kubo, H. Otomasu, I. Murakoshi, "Isolation of (+)-Maackiamine (Norammodendrine) from the Flowers of *Maackia amurensis*", *Phytochemistry* **1989**, *28*, 2533–2534; c) Y. H. Wang, J. S. Li, Z. R. Jiang, H. Kubo, K. Higashiyama, S. Ohmiya, "Lupin Alkaloids from Chinese *Maackia amurensis*", *Chem. Pharm. Bull.* **2000**, *48*, 641–645; d) A. Douglas Kinghorn, M. F. Balandrin, L.-J. Lin, "Alkaloid Distribution in Some Species of the *Papilionaceous* Tribes *sophoreae*, *dalbergieae*, *loteae*, *brongniartiae* and *bossiaeeae*", *Phytochemistry* **1982**, *21*, 2269–2275.
- [63] S. Ohmiya, H. Kubo, I. Murakoshi, H. Nakaaze, K. Saito, H. Otomasu, "Studies on Plant Constituents of Genus *Maackia*. Part V. (-)-Camoensidine N-Oxide; A New Alkaloid from *Maackia tashiroi*", *Chem. Pharm. Bull.* **1991**, *39*, 1123–1125.

- [64] B.-E. van Wyk, R. Greinwald, L. Witte, "Alkaloids of the Genera *Dicraeopetalum*, *Platycelyphium* and *Sakoanala*", *Biochem. Syst. Ecol.* **1993**, *21*, 711–714.
- [65] R. Greinwald, P. Bachmann, G. Lewis, L. Witte, F.-C. Czygan, "Alkaloids of the genus *Poecilanthus* (*Leguminosae Papilionoideae*)", *Biochem. Syst. Ecol.* **1995**, *23*, 547–553.
- [66] M. Wink, C. Meißner, L. Witte, "Patterns of Quinolizidine Alkaloids in 56 Species of the genus *Lupinus*", *Phytochemistry* **1995**, *38*, 139–153.
- [67] B.-E. van Wyk, G. H. Verdoorn, L. Burger, R. Greinwald, "The Major Alkaloids of the Genus *Melolobium*", *S. Afr. J. Bot.* **1988**, *54*, 386–388.
- [68] A. El-Shazly, T. Sarg, A. Ateya, E. Abdel Aziz, L. Witte, M. Wink, "Quinolizidine Alkaloids from *Argyrolobium uniflorum*", *Pharmazie* **1996**, *51*, 768–772.
- [69] G. C. Kite, D. Cardoso, N. C. Veitch, G. P. Lewis, "Quinolizidine Alkaloid Status of *Acosmium* s.s., *Guianodendron* and *Leptolobium*, the segregate genera of *Acosmium* s.l.", *S. Afr. J. Bot.* **2013**, *89*, 176–180.
- [70] H. R. Schütte in *Biosynthese der Alkaloide* (Hrsg.: K. Mothes, H. R. Schütte), VEB, Berlin **1969**, S. 324–343.
- [71] a) G. Boschin, D. Resta in *Natural Products. Phytochemistry, Botany and Metabolism of Alkaloids, Phenolics and Terpenes* (Hrsg.: K. G. Ramawat, J.-M. Merillon), Bd. 1, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg **2013**, S. 381–403; b) S. Ohmiya, K. Saito, I. Murakoshi in *The Alkaloids: Chemistry and Pharmacology* (Hrsg.: G. A. Cordell), Vol. 47, Academic Press, New York **1995**, S. 1–114; c) K. Saito, I. Murakoshi in *Studies in Natural Product Chemistry* (Hrsg.: Atta-ur-Rahman), Elsevier **1995**, S. 519–549; d) Übersichtsartikel: K. M. Frick, L. G. Kamphuis, K. H. M. Siddique, K. B. Singh, R. C. Foley, "Quinolizidine Alkaloid Biosynthesis in Lupins and Prospects for Grain Quality Improvement", *Front. Plant. Sci.* **2017**, *8*, 87; e) S. Bunsupa, M. Yamazaki, K. Saito, "Quinolizidine Alkaloid Biosynthesis: Recent Advances and Future Prospects", *Front. Plant. Sci.* **2012**, *3*, 239.
- [72] a) W. M. Golebiewski, I. D. Spenser, "The Biosynthesis of the Lupine Alkaloids. A Reexamination", *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 6726–6728; b) W. M. Golebiewski, I. D. Spenser, "A ¹³C N.M.R. Study of the Biosynthesis of Lupinine and Sparteine", *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1983**, 1509–1511; c) W. M. Golebiewski, I. D. Spenser, "Deuteron NMR Spectroscopy as a Probe of the Stereochemistry of Biosynthetic Reactions: the Biosynthesis of Lupanine and Sparteine", *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 7925–7927; d) W. M. Golebiewski, I. D. Spenser, "Deuteron NMR Spectroscopy as a Probe of the Stereochemistry of Biosynthetic Reactions: the Biosynthesis of Lupinine", *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 1441–1442; e) F. J. Leeper, G. Grue-Sørensen, I. D. Spenser, "Biosynthesis of the Quinolizidine Alkaloids. Incorporation of Δ^1 -Piperidine into Matrine", *Can. J. Chem.* **1981**, *59*, 106–115; f) J. Rana, D. J. Robins, "Quinolizidine Alkaloid Biosynthesis: Incorporation of [1-Amino-¹⁵N, 1-¹³C]Cadaverine into Sparteine", *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1983**, 1335–1336; g) J. Rana, D. J. Robins, "Quinolizidine Alkaloid Biosynthesis: Incorporation of [1-Amino-¹⁵N, 1-¹³C]Cadaverine into Lupinine", *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1984**, 81–82; h) J. Rana, D. J. Robins, "Biosynthesis of Quinolizidine Alkaloids. Incorporation of [1-Amino-¹⁵N, 1-¹³C]Cadaverine into Lupanine, 13-Hydroxylupanine, and Angustifoline", *J. Chem. Res.* **1985**, 196–198; i) J. Rana, D. J. Robins, "Application of ¹³C N.M.R. Spectroscopy to Study the Biosynthesis of the Quinolizidine Alkaloids Lupinine and Sparteine", *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1986**, 1133–1137; j) A. M. Fraser, D. J. Robins, "Incorporation of Chiral [1-²H]Cadaverines into the Quinolizidine Alkaloids Sparteine, Lupanine, and Angustifoline", *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1984**, 1477–1479; k) A. M. Fraser, D. J. Robins, "Incorporation of Enantiomeric [1-²H]Cadaverines into the Quinolizidine Alkaloids (+)-Sparteine and (–)-*N*-Methylcytisine in *Baptisia australis*", *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1986**, 545–547.
- [73] K. Saito, T. Yoshino, S. Tsai, S. Ohmiya, H. Kubo, H. Otomasu, I. Murakoshi, "Absolute Configuration of (–)-Lusitanine, a New Lupin Alkaloid in *Maackia* species", *Chem. Pharm. Bull.* **1987**, *35*, 1308–1310.
- [74] a) S. Ohmiya, Y.-H. Wang, K. Higashiyama, H. Kubo, J.-S. Li, "A Lupin Alkaloid, (–)-Tenuamine (Norlusitanine), from *Maackia tenuifolia*", *Heterocycles* **1999**, *51*, 3001–3004; b) Y.-H. Wang, K. Higashiyama, H. Kubo, J.-S. Li, S. Ohmiya, "ChemInform Abstract: A Lupin Alkaloid, (–)-Tenuamine (Norlusitanine), from *Maackia tenuifolia*", *ChemInform* **2000**, *31*, 1-4.

- [75] H. Suzuki, Y. Koike, I. Murakoshi, K. Saito, "Subcellular Localization of Acyltransferases for Quinolizidine Alkaloid Biosynthesis in *Lupinus*", *Phytochemistry* **1996**, *42*, 1557–1562.
- [76] a) F. Galinovsky, G. Kainz, "Über die Synthese des d,l-Oxysparteins", *Monatsh. Chem.* **1947**, *77*, 137–145; b) F. Galinovsky, "Synthese des Sparteins", *Österr. Chemiker-Ztg.* **1947**, *48*, 206; c) F. Galinovsky, H. Schmid, "Die Reduktion des Oxysparteins zum Spartein", *Monatsh. Chem.* **1948**, *79*, 322–324; d) F. Galinovsky, G. Kainz, "Synthese des d-Sparteins und l-Sparteins", *Monatsh. Chem.* **1949**, *80*, 112–116; e) F. Šorm, B. Keil, "The Synthesis of one Isomeride of Dioxosparteine", *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1947**, *12*, 655–660; f) F. Šorm, B. Keil, "On the Synthesis of Sparteine and Isosparteine", *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1948**, *13*, 544–556; g) G. R. Clemo, R. Raper, W. S. Short, "Synthesis of l-Sparteine", *Nature* **1948**, *162*, 296; h) G. R. Clemo, R. Raper, W. S. Short, "142. The Lupin Alkaloids. Part XIV", *J. Chem. Soc.* **1949**, 663–665; i) N. J. Leonard, R. E. Beyler, "The Total Synthesis of Sparteine", *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, *70*, 2298–2299; j) N. J. Leonard, R. E. Beyler, "The Total Synthesis of Sparteine and an Isosparteine by Reductive Cyclization", *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, *72*, 1316–1323.
- [77] a) E. E. van Tamelen, R. L. Foltz, "Biogenetic-Type Synthesis of Lupin Alkaloids", *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 2400; b) E. E. van Tamelen, R. L. Foltz, "Biogenetic-Type Synthesis of Lupin Alkaloids", *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 7372–7377; c) F. Bohlmann, E. Winterfeldt, U. Friese, "Lupinen-Alkalodie, XXIV. Notiz über eine Modellreaktion zur Biogenese der tetracyclischen Lupinen-Alkaloide", *Chem. Ber.* **1963**, *96*, 2251–2253; d) F. Bohlmann, H.-J. Müller, D. Schumann, "Lupinen-Alkaloide, XL. Darstellung und Reaktion cyclischer Enamine und Imoniumsalze", *Chem. Ber.* **1973**, *106*, 3026–3034; e) N. Takatsu, M. Nuguchi, S. Ohmiya, H. Otomasu, "The Synthesis of Lupin Alkaloids. II. A formal Synthesis of (±)-Sparteine", *Chem. Pharm. Bull.* **1987**, *35*, 4990–4992; f) N. Takatsu, S. Ohmiya, H. Otomasu, "The Synthesis of Lupin Alkaloids. I Total Synthesis of (±)-Leontiformine and (±)-Leontiformidine", *Chem. Pharm. Bull.* **1987**, *35*, 891–894; g) M. J. Wanner, G.-J. Koomen, "Oxidative Deamination of Tetrahydroanabasine with *o*-Quinones: An Easy Entry to Lupinine, Sparteine, and Anabasine", *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 5581–5586; h) T. Buttler, I. Fleming, "A Synthesis of (±)-Sparteine", *Chem. Comm.* **2004**, 2404–2405; i) T. Buttler, I. Fleming, S. Gonsior, B.-H. Kim, A.-Y. Sung, H.-G. Woo, "A Synthesis of (±)-Sparteine", *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 1557–1567.
- [78] a) J. D. Firth, S. J. Canipa, L. Ferris, P. O'Brien, "Gram-Scale Synthesis of the (–)-Sparteine Surrogate and (–)-Sparteine", *Angew. Chem.* **2018**, *130*, 229–232; b) J. D. Firth, S. J. Canipa, L. Ferris, P. O'Brien, "Gram-Scale Synthesis of the (–)-Sparteine Surrogate and (–)-Sparteine", *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 223–226; c) B. T. Smith, J. A. Wendt, J. Aubé, "First Asymmetric Total Synthesis of (+)-Sparteine", *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2577–2579; d) J.-P. R. Hermet, M. J. McGrath, P. O'Brien, D. W. Porter, J. Gilday, "Concise Asymmetric Synthesis of (–)-Sparteine", *Chem. Comm.* **2004**, 1830–1831.
- [79] a) K. Tsuda, Y. Satoh, "Synthesis of Lupin alkaloids. I. Synthesis of a New Isomer of Sparteine", *Pharm. Bull.* **1954**, *2*, 190–193; b) M. Carmack, B. Douglas, E. W. Martin, H. Suss, "The Remaining Stereoisomers of the Sparteine Group", *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 4435; c) F. Galinovsky, P. Knoth, W. Fischer, "Die Stereochemie der C₁₅-Lupinen-Alkaloide", *Monatsh. Chem.* **1955**, *86*, 1014–1023; d) Y. Okamoto, K. Suzuki, T. Kitayama, H. Yuki, H. Kageyama, K. Miki, N. Tanaka, N. Kasai, "Kinetic Resolution of Racemic α -Methylbenzyl Methacrylate: Asymmetric Selective Polymerization Catalyzed by Grignard Reagent-(–)-Sparteine Derivative Complexes", *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 4618–4624; e) H. Oinuma, S. Dan, H. Kakisawa, "A Stereoselective Synthesis of α -Isosparteine", *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1983**, 654–655; f) H. Oinuma, S. Dan, H. Kakisawa, "Stereoselective Syntheses of α -Isosparteine", *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1990**, 2593–2597.
- [80] G. R. Clemo, R. Raper, J. C. Seaton, "658. The Lupin Alkaloids. Part XVI. The Synthesis of Externally Compensated Lupanine", *J. Chem. Soc.* **1956**, 3390–3394.
- [81] F. Bohlmann, E. Winterfeldt, D. Schumann, B. Gatscheff, "Lupinen-Alkaloide, XXVIII. Synthese des Retamins", *Chem. Ber.* **1965**, *98*, 653–658.
- [82] F. Bohlmann, E. Winterfeldt, H. Overwien, H. Pagel, "Lupinen-Alkaloide, XX. Synthese der Alkaloide Angustifolin, Baptifolin und Thermopsin", *Chem. Ber.* **1962**, *95*, 944–948.
- [83] a) E. E. van Tamelen, J. S. Baran, "Total Synthesis of Oxygenated Tetracyclic Lupin Alkaloids", *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 2913–2914; b) E. E. van Tamelen, J. S. Baran, "Total Synthesis of Oxygenated Lupin

- Alkaloids", *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 4659–4670; c) S. I. Goldberg, A. H. Lipkin, "Leguminosae Alkaloids. VIII. Development of an Improved Synthesis of Anagryne as a Potential Route to Other Lupin Alkaloids", *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 1823–1825; d) A. Padwa, T. M. Heidelbaugh, J. T. Kuethe, "Using the Pummerer Cyclization-Deprotonation-Cycloaddition Cascade of Imidosulfoxides for Alkaloid Synthesis", *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 2368–2378; e) D. Gray, T. Gallagher, "A Flexible Strategy for the Synthesis of Tri- and Tetracyclic Lupin Alkaloids: Synthesis of (+)-Cytisine, (±)-Anagryne, and (±)-Thermopsine", *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 2419–2423.
- [84] R. Brimiouille, T. Bach, "Enantioselective Lewis Acid Catalysis of Intramolecular Enone [2+2] Photocycloaddition reactions", *Science* **2013**, *342*, 840–843.
- [85] C. Morley, D. W. Knight, A. C. Share, "Complementary Enantioselective Approaches to the Quinolizidine Alkaloids Lupinine and Epilupinine by Enolate Claisen Rearrangements or Direct Allylation of Piperidin-2-ylacetic Acid Derivatives", *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1994**, 2903–2907.
- [86] N. R. Norcross, J. P. Melbardis, M. F. Solera, M. A. Sephton, C. Kilner, L. N. Zakharov, P. C. Astles, S. L. Warriner, P. R. Blakemore, "Total Synthesis of (±)- α -Isosparteine, (±)- β -Isosparteine, and (±)-Sparteine from a Common Tetraoxobispidine Intermediate", *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 7939–7951.
- [87] a) J. R. Harrison, P. O'Brien, "Bispidine-derived *N*-Acyliiminium Ions in Synthesis: Stereocontrolled Construction of the BCD Rings of Sparteine", *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 6167–6170; b) A. Consonni, B. Danieli, G. Lesma, D. Passarella, P. Piacenti, A. Silvani, "An Efficient Enantioselective Entry to the Piperidino-Quinolizidine Ring System of Lupine Alkaloids by Means of *N*-Acyliiminium Ion Initiated Cyclization Reactions", *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, *2001*, 1377–1383; c) P. R. Blakemore, C. Kilner, N. R. Norcross, P. C. Astles, "A Practical Synthesis of (±)- α -Isosparteine from a Tetraoxobispidine Core", *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4721–4724; d) P. R. Blakemore, N. R. Norcross, S. L. Warriner, P. C. Astles, "A Stereocontrolled Synthesis of (±)- β -Isosparteine", *Heterocycles* **2006**, *70*, 609–617; e) M. Breuning, M. Steiner, C. Mehler, A. Paasche, D. Hein, "A Flexible Route to Chiral 2-*endo*-Substituted 9-Oxabispidines and Their Application in the Enantioselective Oxidation of Secondary Alcohols", *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 1407–1410; f) M. Breuning, D. Hein, M. Steiner, V. H. Gessner, C. Strohmman, "Chiral 2-*endo*-Substituted 9-Oxabispidines: Novel Ligands for Enantioselective Copper(II)-Catalyzed Henry Reactions", *Chem. - Eur. J.* **2009**, *15*, 12764–12769; g) J. Kurek, B. Jasiewicz, E. Wyrzykiewicz, W. Boczoń, "New 2-Oxosparteine Derivatives: Synthesis and Spectroscopic Characterization", *J. Mol. Struct.* **2011**, *1003*, 10–20; h) D. Scharnagel, A. Müller, F. Prause, M. Eck, J. Goller, W. Milius, M. Breuning, "The First Modular Route to Core-Chiral Bispidine Ligands and Their Application in Enantioselective Copper(II)-Catalyzed Henry Reactions", *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 12488–12500.
- [88] J. Goller, C. B. Hübschle, M. Breuning, "The Hydroxylated, Tetracyclic Bisquinolizidine Alkaloids Baptifoline and Epibaptifoline: Enantioselective Synthesis and Unambiguous Assignment of their Configuration at C-13", *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, *2019*, 895–899.
- [89] H. Kubo, S. Ohmiya, I. Murakoshi, "Absolute Stereochemistry of (–)-Camoensine and (–)-Camoensidine in *Maackia* Species", *Can. J. Chem.* **1994**, *72*, 214–217.
- [90] J.-S. Hsu, A. D. Kuzovkov, "Alkaloids of *Leontice eversmannii*. V. Structure of Leontidine", *Zh. Obshchei Khimii* **1963**, *33*, 2067–2071.
- [91] H. R. Schütte, F. Bohlmann, W. Reusche, "Die Biosynthese des Sparteins", *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem.* **1961**, *294*, 610–615.
- [92] W. M. Golebiewski, I. D. Spenser, "Lactams of Sparteine", *Can. J. Chem.* **1985**, *63*, 716–719.
- [93] O. E. Edwards, F. H. Clarke, B. Douglas, "17-Hydroxylupanine and 17-Oxylupanine", *Can. J. Chem.* **1954**, *32*, 235–241.
- [94] K.-I. Tanaka, S. Yoshifuji, Y. Nitta, "A New Method for the Synthesis of Amides from Amines: Ruthenium tetroxide Oxidation of *N*-protected Alkylamines", *Chem. Pharm. Bull.* **1988**, *36*, 3125–3129.
- [95] J. R. Khusnutdinova, Y. Ben-David, D. Milstein, "Oxidant-Free Conversion of Cyclic Amines to Lactams and H₂ Using Water As the Oxygen Atom Source", *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 2998–3001.
- [96] a) J. W. Kim, K. Yamaguchi, N. Mizuno, "Heterogeneously Catalyzed Efficient Oxygenation of Primary Amines to Amides by a Supported Ruthenium Hydroxide Catalyst", *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 9249–

- 9251; b) J. W. Kim, K. Yamaguchi, N. Mizuno, "Heterogeneously Catalyzed Efficient Oxygenation of Primary Amines to Amides by a Supported Ruthenium Hydroxide Catalyst", *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 9389–9391.
- [97] W. Xu, Y. Jiang, H. Fu, "Copper-Catalyzed Aerobic Oxidative Synthesis of Primary Amides from (Aryl)methanamines", *Synlett* **2012**, *23*, 801–804.
- [98] P. Preedasuriyachai, W. Chavasiri, H. Sakurai, "Aerobic Oxidation of Cyclic Amines to Lactams Catalyzed by PVP-Stabilized Nanogold", *Synlett* **2011**, *2011*, 1121–1124.
- [99] E. R. Klobukowski, M. L. Mueller, R. J. Angelici, L. K. Woo, "Conversions of Cyclic Amines to Nylon Precursor Lactams Using Bulk Gold and Fumed Silica Catalysts", *ACS Catal.* **2011**, *1*, 703–708.
- [100] R. J. Griffiths, G. A. Burley, E. P. A. Talbot, "Transition-Metal-Free Amine Oxidation: A Chemoselective Strategy for the Late-Stage Formation of Lactams", *Org. Lett.* **2017**, *19*, 870–873.
- [101] a) R. M. Moriarty, R. K. Vaid, M. P. Duncan, M. Ochiai, M. Inenaga, Y. Nagao, "Hypervalent Iodine Oxidation of Amines Using Iodosobenzene: Synthesis of Nitriles, Ketones and Lactams", *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 6913–6916; b) D. Barton, J. Boivin, D. Gaudin, K. Jankowski, "On the Gif Oxidation of Alicyclic Tertiary Amines", *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 1381–1382; c) J. Boivin, D. Gaudin, D. Labrecque, K. Jankowski, "Gif Oxidation of Some Alicyclic Amines", *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 2281–2282; d) K. Oh, J. Ryu, "Chiral Tertiary Amine *N*-Oxides in Asymmetric Epoxidation of α,β -Unsaturated Ketones", *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 1935–1938; e) J. Genovino, S. Lütz, D. Sames, B. B. Touré, "Complementation of Biotransformations with Chemical C–H Oxidation: Copper-Catalyzed Oxidation of Tertiary Amines in Complex Pharmaceuticals", *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 12346–12352.
- [102] C. J. Legacy, A. Wang, B. J. O'Day, M. H. Emmert, "Iron-Catalyzed α -H Oxidation of Tertiary, Aliphatic Amines to Amides under Mild Conditions", *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 14907–14910.
- [103] Übersichtsartikel: M. T. Schümperli, C. Hammond, I. Hermans, "Developments in the Aerobic Oxidation of Amines", *ACS Catal.* **2012**, *2*, 1108–1117.
- [104] P. Nagaraaj, V. Vijayakumar, "Oxidation of Amine α -Carbon to Amide: a Review on Direct Methods to Access the Amide Functionality", *Org. Chem. Front.* **2019**, *6*, 2570–2599.
- [105] a) P. Comba, M. Maurer, P. Vadivelu, "Oxidation of Cyclohexane by High-Valent Iron Bispidine Complexes: Tetradentate versus Pentadentate Ligands", *Inorg. Chem.* **2009**, *48*, 10389–10396; b) P. Comba, Y.-M. Lee, W. Nam, A. Waleska, "Catalytic Oxidation of Alkanes by Iron Bispidine Complexes and Dioxygen: Oxygen Activation versus Autoxidation", *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 412–414.
- [106] a) H. E. Zaugg, " α -Amidoalkylation at Carbon: Recent Advances - Part I", *Synthesis* **1984**, *1984*, 85–110; b) H. E. Zaugg, " α -Amidoalkylation at Carbon: Recent Advances - Part II", *Synthesis* **1984**, *1984*, 181–212.
- [107] C. Ludwig, L.-G. Wistrand, B. Långström, G. Alberti, M. Nielsen, M. S. Lehmann, T. Tokii, "Selective Cleavage of *N*-Acylated *N,O*-Acetals with $\text{RCu}\cdot\text{BF}_3$. Synthesis of Cyclic α -Alkylated Amides and Carbamates", *Acta Chem. Scand.* **1990**, *44*, 707–710.
- [108] a) W. Schneider, B. Mueller, "Carbinol amines. V. Properties and reactions of 2,3,5,6-tetrahydro-10bH-oxazolo[2,3-a]isoquinoline", *Arch. Pharm. Ber. Dtsch. Pharm. Ges.* **1962**, *295*, 571–585; b) L. Gottlieb, A. Meyers, "Electrophilic Formamidines. Organometallic Addition to 2-Methoxy Pyrrolidine or Piperidine *N*-*t*-Butyl Formamidines. Formation of 2-Substituted Pyrrolidines and Piperidines", *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 4723–4726; c) A. I. Meyers, T. T. Shawe, L. Gottlieb, "Stereoselective Nucleophilic Addition to Conformationally Constrained Piperidines. An Efficient Route to 2-Axial-6-equatorial Disubstituted Piperidines", *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 867–870; d) H. Poerwono, K. Higashiyama, T. Yamauchi, H. Takahashi, "Facile Diastereoselective Reactions of Chiral 1,3-Oxazolidines with Grignard Reagents; a Asymmetric Syntheses of 2-Substituted and 2,6-Disubstituted Piperidines", *Heterocycles* **1997**, *46*, 385–400; e) H. Poerwono, K. Higashiyama, H. Takahashi, "Stereocontrolled Syntheses of Piperidine Derivatives Using Diastereoselective Reactions of Chiral 1,3-Oxazolidines with Grignard Reagents: Asymmetric Syntheses of the Pinidine Enantiomers", *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2711–2714; f) L. F. Roa, D. Gnecco, A. Galindo, J. L. Terán, "Controlled reduction of 5-alkyl-3-phenyl-2,3,5,6,7,8-hexahydro-oxazolo[3,2-a]pyridin-4-ylum iodide: enantioselective synthesis of (–)-dihydropinidine and (+)-indolizidine 167B", *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 3393–3395; g) J.-F. Zheng, L.-R. Jin, P.-Q. Huang, "Enantiodivergent

- Synthesis of Both Enantiomers of Marine Alkaloids Haliclorensin and Isohaliclorensin, a Constituent of Halitulin", *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1139–1142; h) G. K. Friestad, "Synthesis of Alkyl- and Cycloalkylamines by Reaction of Acetals with Organometallic Reagents", *Sci. Synth.* **2009**, *40a*, 91–110; i) H. Liu, D. Su, G. Cheng, J. Xu, X. Wang, Y. Hu, "Enantiopure 2,6-Disubstituted Piperidines Bearing One Alkene- or Alkyne-Containing Substituent: Preparation and Application to Total Syntheses of Indolizidine-Alkaloids", *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 1899–1904; j) S. Mahato, C. K. Jana, "Iterative Direct C(sp³)-H Functionalization of Amines: Diastereoselective Divergent Syntheses of α,α' -Disubstituted Alicyclic Amines", *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 1655–1660; k) A. Caso, A. Mangoni, G. Piccialli, V. Costantino, V. Piccialli, "Studies toward the Synthesis of Smenamide A, an Antiproliferative Metabolite from *Smenospongia aurea*: Total Synthesis of ent-Smenamide A and 16-epi-Smenamide A", *ACS omega* **2017**, *2*, 1477–1488.
- [109] A. Hosomi, H. Sakurai, "Syntheses of γ,δ -Unsaturated Alcohols from Allylsilanes and Carbonyl Compounds in the Presence of Titanium Tetrachloride", *Tetrahedron Lett.* **1976**, *17*, 1295–1298.
- [110] a) M. G. M. D'Oca, R. A. Pilli, V. L. Pardini, D. Curi, F. C. M. Comminos, "The Addition of Allyltrimethylsilane to Cyclic N-Acyliminium Ions Derived from (*S*)-(+)-Mandelic Acid and Cyclohexyl-based Chiral Auxiliaries", *J. Braz. Chem. Soc.* **2001**, *12*, 507–513; b) S. S. Libendi, Y. Demizu, Y. Matsumura, O. Onomura, "High Regioselectivity in Electrochemical α -Methoxylation of N-Protected Cyclic Amines", *Tetrahedron* **2008**, *64*, 3935–3942; c) D. Potts, P. J. Stevenson, N. Thompson, "Expedient Synthesis of (+)-*trans*-5-Allylhexahydroindolizidin-3-one", *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 275–278.
- [111] C. Kleber, Z. Andrade, R. A. Matos, "Niobium Pentachloride-mediated Nucleophilic Additions to Cyclic N-Acyliminium Ions", *Synlett* **2003**, 1189–1191.
- [112] T. Nagasaka, H. Hayashim, F. Hamaguchi, "Introduction of Alkyl Groups at the α -Positions of Pyrrolidines and Piperidines: Synthesis of (\pm)-Coniine", *Heterocycles* **1988**, *27*, 1685.
- [113] a) V. Asher, C. Becu, M. J. Anteonis, R. Callens, "New Synthesis of Pipecolic Acid and Analogs", *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 141–144; b) A. O. Maldaner, R. A. Pilli, "Addition of Carbon Nucleophiles to Substituted N-Acyliminium Ions. A Stereoselective Route to *trans*-Fused Decahydroquinoline Systems", *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 7843–7846; c) M. K. S. Vink, C. A. Schortinghuis, J. Luten, J. H. van Maarseveen, H. E. Schoemaker, H. Hiemstra, F. P. J. T. Rutjes, "A Stereodivergent Approach to Substituted 4-Hydroxypiperidines", *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 7869–7871.
- [114] R. A. Pilli, L. G. Robello, N. S. Camilo, J. Dupont, A. A. Moreira Lapis, B. A. Da Silveira Neto, "Addition of Activated Olefins to Cyclic N-Acyliminium Ions in Ionic Liquids", *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 1669–1672.
- [115] a) Y. Hu, X. Wang, Y. Dong, B. Liu, "Process for Preparation of Chiral α -Substituted or α,α' -Disubstituted *N*-Acylpiperidines and *N*-Acylpyrrolidines, CN1789247 A **2005**; b) M. Amat, N. Llor, J. Hidalgo, A. Hernández, J. Bosch, "Synthesis of Enantiopure Piperidines. Total Synthesis of (2*R*,6*S*)-2-Methyl-6-propylpiperidine [(–)-Dihydropinidine]", *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 977–980; c) T. Itoh, N. Yamazaki, C. Kibayashi, "Asymmetric Synthesis of (–)-Adaline", *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2469–2472.
- [116] a) G. Lesma, A. Sacchetti, A. Silvani, "Total Synthesis of 275A Lehmizidine Frog Skin Alkaloid (or of its Enantiomer)", *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, *21*, 2329–2333; b) L. Manzoni, D. Arosio, L. Belvisi, A. Bracci, M. Colombo, D. Invernizzi, C. Scolastico, "Functionalized Azabicycloalkane Amino Acids by Nitrene 1,3-Dipolar Intramolecular Cycloaddition", *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 4124–4132; c) J. Yamada, H. Satô, Y. Yamamoto, "The alkylation of α -ethoxycarbamates with organo-lead, -zinc, and -copper reagents. High chiral selectivity and formal nonbasic alkylation of imines", *Tetrahedron Letters* **1989**, *30*, 5611–5614.
- [117] a) F. Liu, J. Zhong, Y. Zhou, Z. Gao, P. J. Walsh, X. Wang, S. Ma, S. Hou, S. Liu, M. Wang et al., "Frontispiece: Cobalt-Catalyzed Enantioselective Negishi Cross-Coupling of Racemic α -Bromo Esters with Arylzincs", *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 2059–2064; b) X. Liu, J. Jia, M. Rueping, "Nickel-Catalyzed C–O Bond-Cleaving Alkylation of Esters: Direct Replacement of the Ester Moiety by Functionalized Alkyl Chains", *ACS Catal.* **2017**, *7*, 4491–4496; c) L. An, C. Xu, X. Zhang, "Highly Selective Nickel-Catalyzed gem-Difluoropropargylation of Unactivated Alkylzinc Reagents", *Nat. Commun.* **2017**, *8*, 1–9; d) E. Le

- Gall, C. Gosmini, M. Troupel, "Aromatic Organozinc Reagents as Nucleophiles in the α -Arylation of Piperidine and Tetrahydropyran", *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 455–458.
- [118] F. M. Nachtigall, L. S. Santos, "On-Bead MALDI-MS Monitoring of Solid-Supported N-Acyliminium Ion Reactions", *J. Mass Spectrom.* **2017**, *52*, 254–258.
- [119] a) N. Yamazaki, C. Kibayashi, "Lewis acid-mediated SN2 type displacement by grignard reagents on chiral perhydropyrido[2,1-b]pyrrolo[1,2-d][1,3,4]oxadiazine. Chirality induction in asymmetric synthesis of 2-substituted piperidines", *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 4623–4626; b) H. Suzuki, N. Yamazaki, C. Kibayashi, "Synthesis of the Azatricyclic Core of FR901483 by Bridgehead Vinylolation via an anti-Bredt Iminium Ion", *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 3013–3015.
- [120] H. Ogishi, N. Chiba, Takashi M., T. Sasaki, S. Miyaji, M. Sezaki, "Novel Antibiotic Substance MK3018 and Production thereof, JPH 01294686 A **1989**.
- [121] K. Krohn, A. Michel, U. Floerke, H.-J. Aust, S. Draeger, B. Schulz, "Biologically Active Metabolites from Fungi. Part 5. Palmarumycins C₁-C₁₆ from *Coniothyrium* sp.: Isolation, Structure Elucidation, and Biological Activity", *Liebigs Ann. Chem.* **1994**, *11*, 1099–1108.
- [122] K. Krohn, "Natural Products Derived from Naphthalenoid Precursors by Oxidative Dimerization", *Fortschr. Chem. Org. Naturst.* **2003**, *85*, 1–49.
- [123] a) M. Gill, W. Steglich in *Fortschritte der Chemie Organischer Naturstoffe / Progress in the Chemistry of Organic Natural Products* (Hrsg.: W. Herz, H. Grisebach, G. W. Kirby, C. Tam), Bd. 51, Vienna **1987**, 181 ff; b) M. Gill, "Pigments of Fungi (Macromycetes)", *Nat. Prod. Rep.* **2003**, *20*, 615–639.
- [124] Übersichtsartikel: Y.-S. Cai, Y.-W. Guo, K. Krohn, "Structure, Bioactivities, Biosynthetic Relationships and Chemical Synthesis of the Spirodioxynaphthalenes", *Nat. Prod. Rep.* **2010**, *27*, 1840–1870.
- [125] H. Ogishi, N. Chiba, Takashi M., T. Sasaki, S. Miyaji, M. Sezaki, "Novel Antibiotic Substance MK3018 and Production Thereof", *Chem. Abstr.* **1990**, *113*, 38906q.
- [126] M. Chu, I. Truumees, M. Patel, C. Blood, P. R. Das, M. S. Puar, "Sch 50673 and Sch 50676, Two Novel Antitumor Fungal Metabolites", *J. Antibiot.* **1995**, *48*, 329–331.
- [127] a) R. Thiergardt, G. Rihs, P. Hug, H. H. Peter, "Cladospirone Bisepoxide: Definite Structure Assignment Including Absolute Configuration and Selective Chemical Transformations", *Tetrahedron* **1995**, *51*, 733–742; b) H. B. Bode, M. Walker, A. Zeeck, "Cladospirones B to I from *Sphaeropsidales* sp. F-24'707 by Variation of Culture Conditions", *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, *2000*, 3185–3193.
- [128] M. Chu, M. G. Patel, J.-K. Pai, P. R. Das, M. S. Puar, "Sch 53823 and Sch 53825, Novel Fungal Metabolites with Phospholipase D Inhibitory Activity", *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1996**, *6*, 579–584.
- [129] a) M. Chu, I. Truumees, M. G. Patel, V. P. Gullo, C. Blood, I. King, J.-K. Pai, M. S. Puar, "A Novel Class of Antitumor Metabolites from the Fungus *Natrassia Mangiferae*", *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 1343–1346; b) M. Chu, I. Truumees, M. G. Patel, V. P. Gullo, J.-K. Pai, P. R. Das, M. S. Puar, "Two New Phospholipase D Inhibitors, Sch 49211 and Sch 49212, Produced by the Fungus *natrassia Mangiferae*", *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1994**, *4*, 1539–1542.
- [130] K. M. Henkels, N. R. Muppani, J. Gomez-Cambronero, "PLD-Specific Small-Molecule Inhibitors Decrease Tumor-Associated Macrophages and Neutrophils Infiltration in Breast Tumors and Lung and Liver Metastases", *PLoS one* **2016**, *11*, e0166553.
- [131] S. Sakemi, T. Inagaki, K. Kaneda, H. Hirai, E. Iwata, T. Sakakibara, Y. Yamauchi, M. Norcia, L. M. Wondrack, J. A. Sutcliffe, "CJ-12,371 and CJ-12,372, Two Novel DNA Gyrase Inhibitors. Fermentation, Isolation, Structural Elucidation and Biological Activities", *J. Antibiot.* **1995**, *48*, 134–142.
- [132] R. J. Reece, A. Maxwell, "DNA Gyrase: Structure and Function", *Crit. Rev. Biochem. Mol. Biol.* **1991**, *26*, 335–375.
- [133] L. A. McDonald, D. R. Abbanat, L. R. Barbieri, V. S. Bernan, C. M. Discifani, M. Greenstein, K. Janota, J. D. Korshalla, P. Lassota, M. Tischler et al., "Spiroxins, DNA Cleaving Antitumor Antibiotics from a Marine-Derived Fungus", *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2489–2492.
- [134] P. Seephonkai, M. Isaka, P. Kittakoop, P. Palittapongarnpim, S. Kamchonwongpaisan, M. Tanticharoen, Y. Thebtaranonth, "Evaluation of Antimycobacterial, Antiplasmodial and Cytotoxic Activities of Preussomerins Isolated from the Lichenicolous Fungus *Microsphaeropsis* sp. BCC 3050", *Planta Med.* **2002**, *68*, 45–48.

- [135] a) H. B. Bode, A. Zeeck, "Sphaerolone and Dihydrosphaerolone, Two Bisnaphthyl-Pigments from the Fungus *Sphaeropsidales* sp. F-24'707", *Phytochemistry* **2000**, *54*, 597–601; b) H. B. Bode, A. Zeeck, "UV Mutagenesis and Enzyme Inhibitors as Tools to Elucidate the Late Biosynthesis of the Spirobisnaphthalenes", *Phytochemistry* **2000**, *55*, 311–316; c) H. B. Bode, B. Wegner, A. Zeeck, "Biosynthesis of Cladospirone Bisepoxide, a Member of the Spirobisnaphthalene Family", *J. Antibiot.* **2000**, *53*, 153–157.
- [136] A. G. M. Barrett, T. Meyer, "Total Syntheses of Palmarumycins CP₁ and CP₂ and CJ-12,371: Novel Spiro-Ketal Fungal Metabolites", *Chem. Commun.* **1998**, 809–810.
- [137] a) J. P. Ragot, M.-L. Alcaraz, R. J. Taylor, "Syntheses of Palmarumycin CP₁ and CP₂, CJ-12,371 and Novel Analogues", *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 4921–4924; b) J. P. Ragot, C. Steeneck, M.-L. Alcaraz, R. J. K. Taylor, "The Synthesis of 1,8-Dihydroxynaphthalene-derived Natural Products: Palmarumycin CP₁, Palmarumycin CP₂, Palmarumycin C₁₁, CJ-12,371, Deoxypreussomerin A and Novel Analogues", *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1999**, 1073–1082.
- [138] S. Chi, C. H. Heathcock, "Total Syntheses of (+/-)-Preussomerins G and I", *Org. Lett.* **1999**, *1*, 3–5.
- [139] O. Diels, K. Alder, "Synthesen in der hydroaromatischen Reihe", *Eur. J. Org. Chem.* **1928**, *460*, 98–122.
- [140] NobelPrize.org, The Nobel Prize in Chemistry 1950. Nobel Media AB **2021**, zu finden unter <https://www.nobelprize.org/prizes/chemistry/1950/summary/> (29.12.2021).
- [141] K. Alder, G. Stein, "Untersuchungen über den Verlauf der Diensynthese", *Angew. Chem.* **1937**, *50*, 510–519.
- [142] L. C. da Silva Filho, V. Lacerda Júnior, M. G. Constantino, G. V. J. da Silva, P. R. Invernize, "High Stereoselectivity on Low Temperature Diels-Alder Reactions", *Beilstein J. Org. Chem.* **2005**, *1*, 1–5.
- [143] M. Breuning, E. J. Corey, "Catalytic Enantioselective Diels–Alder Reactions of 1,4-Quinone Monoketals", *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1559–1562.
- [144] K. Mikami, M. Terada, T. Nakai, "Catalytic Asymmetric Glyoxylate-ene Reaction: A Practical Access to α -Hydroxy Esters in High Enantiomeric Purities", *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 3949–3954.
- [145] a) K. Mikami, M. Terada, Y. Motoyama, T. Nakai, "Chiral titanium complex-catalyzed Diels-Alder reaction: A practical route to anthracycline intermediates", *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, *2*, 643–646; b) J. D. White, Y. Choi, "Catalyzed Asymmetric Diels–Alder Reaction of Benzoquinone. Total Synthesis of (–)-Ibogamine", *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2373–2376; c) J. D. White, Y. Choi, "Catalyzed Asymmetric Diels–Alder Reactions of Benzoquinone. Total Synthesis of (–)-Ibogamine", *Helv. Chim. Acta* **2003**, *85*, 4306–4327; d) Y. Motoyama, M. Terada, K. Mikami, "Asymmetric Catalysis of (Hetero) Diels-Alder Cycloadditions by a Modified Binaphthol-derived Titanium Complex", *Synlett* **1995**, *1995*, 967–968; e) M. Quitschalle, M. Christmann, U. Bhatt, M. Kalesse, "Synthesis of Unsaturated Lactone Moieties by Asymmetric Hetero Diels–Alder Reactions with Binaphthol-Titanium Complexes", *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 1263–1265; f) K. C. Nicolaou, G. Vassilikogiannakis, W. Mägerlein, R. Kranich, "Total Synthesis of Colombiasin A and Determination of Its Absolute Configuration", *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 5359–5371; g) D. E. Ward, J. Shen, "Enantioselective total Synthesis of Cyathin A3", *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2843–2846.
- [146] a) K. Mikami, Y. Motoyama, M. Terada, "Asymmetric Catalysis of Diels-Alder Cycloadditions by an MS-Free Binaphthol-Titanium Complex: Dramatic Effect of MS, Linear vs Positive Nonlinear Relationship, and Synthetic Applications", *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 2812–2820; b) K. Maruoka, M. Sakurai, J. Fujiwara, H. Yamamoto, "Asymmetric Diels-Alder reaction directed toward chiral anthracycline intermediates", *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 4895–4898; c) M. A. Brimble, J. F. McEwan, "Use of bis(oxazoline)-metal complexes as chiral catalysts for asymmetric Diels-Alder reactions using 2-acetyl-1,4-naphthoquinone as a dienophile", *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 4069–4078; d) D. H. Ryu, T. W. Lee, E. J. Corey, "Broad-Spectrum Enantioselective Diels–Alder Catalysis by Chiral, Cationic Oxazaborolidines", *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 9992–9993; e) T. R. Kelly, A. Whiting, N. S. Chandrakumar, "Rationally designed, chiral Lewis acid for the asymmetric induction of some Diels-Alder reactions", *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 3510–3512.
- [147] a) K. Mikami, M. Terada, Y. Matsumoto, M. Tanaka, Y. Nakamura, "Efficient preparation of binaphthol-derived active μ -3-oxo titanium catalyst by using hydrated Na-zeolites (molecular sieves)", *Microporous*

- Mesoporous Mater.* **1998**, *21*, 461–466; b) M. Terada, Y. Matsumoto, Y. Nakamura, K. Mikami, "Molecular Assembly of BINOL • Ti Complexes into an Active μ -3-oxo Titanium Catalyst", *Inorg. Chim. Acta* **1999**, *296*, 267–272.
- [148] a) Übersichtsartikel: K. Mikami, M. Terada, H. Matsuzawa, "„Asymmetrische“ Katalyse mit Lanthanoidkomplexen", *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 3704–3722; b) Übersichtsartikel: K. Mikami, M. Terada, H. Matsuzawa, "“Asymmetric” Catalysis by Lanthanide Complexes", *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 3554–3572.
- [149] a) Übersichtsartikel: E. J. Corey, "Catalytic Enantioselective Diels-Alder Reactions: Methods, Mechanistic Fundamentals, Pathways, and Applications", *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1650–1667; b) Übersichtsartikel: E. J. Corey, "Katalytische enantioselektive Diels-Alder-Reaktionen: Methoden, mechanistische Grundlagen, Reaktionswege und Anwendungen", *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 1724–1741.
- [150] E. J. Corey, T. Shibata, T. W. Lee, "Asymmetric Diels-Alder Reactions Catalyzed by a Triflic Acid Activated Chiral Oxazaborolidine", *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 3808–3809.
- [151] a) D. H. Ryu, E. J. Corey, "Triflimide Activation of a Chiral Oxazaborolidine Leads to a More General Catalytic System for Enantioselective Diels-Alder Addition", *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 6388–6390; b) D. H. Ryu, G. Zhou, E. J. Corey, "Enantioselective and structure-selective Diels-Alder reactions of unsymmetrical quinones catalyzed by a chiral oxazaborolidinium cation. Predictive selection rules", *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 4800–4802; c) Q.-Y. Hu, G. Zhou, E. J. Corey, "Application of chiral cationic catalysts to several classical syntheses of racemic natural products transforms them into highly enantioselective pathways", *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 13708–13713.
- [152] a) G. Zhou, Q.-Y. Hu, E. J. Corey, "Useful enantioselective bicyclization reactions using an N-protonated chiral oxazaborolidine as catalyst", *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3979–3982; b) S. A. Snyder, E. J. Corey, "Concise Total Syntheses of Palominol, Dolabellatrienone, b-Araneosene, and Isoedunol via an Enantioselective Diels-Alder Macrocyclization", *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 740–742; c) S. Hong, E. J. Corey, "Enantioselective Syntheses of Georgyone, Arborone, and Structural Relatives. Relevance to the Molecular-Level Understanding of Olfaction", *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 1346–1352.
- [153] D. H. Ryu, E. J. Corey, "Enantioselective Cyanosilylation of Ketones Catalyzed by a Chiral Oxazaborolidinium Ion", *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 5384–5387.
- [154] D. Liu, E. Canales, E. J. Corey, "Chiral oxazaborolidine-aluminum bromide complexes are unusually powerful and effective catalysts for enantioselective Diels-Alder reactions", *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 1498–1499.
- [155] K. Mahender Reddy, E. Bhimireddy, B. Thirupathi, S. Breitler, S. Yu, E. J. Corey, "Cationic Chiral Fluorinated Oxazaborolidines. More Potent, Second-Generation Catalysts for Highly Enantioselective Cycloaddition Reactions", *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 2443–2453.
- [156] a) B.-C. Hong, M.-F. Wu, H.-C. Tseng, G.-F. Huang, C.-F. Su, J.-H. Liao, "Organocatalytic Asymmetric Robinson Annulation of α,β -Unsaturated Aldehydes: Applications to the Total Synthesis of (+)-Palitantin", *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 8459–8471; b) J.-L. Li, S.-L. Zhou, P.-Q. Chen, L. Dong, T.-Y. Liu, Y.-C. Chen, "Asymmetric Diels-Alder reaction of β,β -disubstituted enals and chromone-fused dienes: construction of collections with high molecular complexity and skeletal diversity", *Chem. Sci.* **2012**, *3*, 1879.
- [157] a) K. S. Halskov, B. S. Donslund, S. Barfüsser, K. A. Jørgensen, "Organocatalytic Asymmetric Formation of Steroids", *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 4221–4225; b) K. S. Halskov, B. S. Donslund, S. Barfüsser, K. A. Jørgensen, "Organocatalytic asymmetric formation of steroids", *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 4137–4141.
- [158] Übersichtsartikel: G. Lelais, D. W. C. MacMillan, "Modern Strategies in Organic Catalysis: The Advent and Development of Iminium Activation", *Aldrichimica Acta* **2006**, *39*, 79–87.
- [159] a) K. Furuta, T. Maruyama, H. Yamamoto, "Catalytic Asymmetric Aldol Reactions. Use of a Chiral (Acyloxy)borane Complex as a Versatile Lewis-Acid Catalyst", *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 1041–1042; b) K. Furuta, T. Maruyama, H. Yamamoto, "Chiral (Acyloxy)borane Catalyzed Asymmetric Aldol Type Reaction of Ketene Silyl Acetals with Aldehydes", *Synlett* **1991**, *1991*, 439–440.
- [160] a) T. Akiyama, J. Itoh, K. Yokota, K. Fuchibe, "Enantioselective Mannich-Type Reaction Catalyzed by a Chiral Brønsted Acid", *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 1592–1594; b) T. Akiyama, J. Itoh, K. Yokota, K.

- Fuchibe, "Enantioselective Mannich-type Reaction Catalyzed by a Chiral Brønsted Acid", *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1566–1568; c) Y.-H. Chen, H.-H. Li, X. Zhang, S.-H. Xiang, S. Li, B. Tan, "Organocatalytic Enantioselective Synthesis of Atropisomeric Aryl-*p*-Quinones: Platform Molecules for Diversity-Oriented Synthesis of Biaryldiols", *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 11374–11378; d) Y.-H. Chen, H.-H. Li, X. Zhang, S.-H. Xiang, S. Li, B. Tan, "Organocatalytic Enantioselective Synthesis of Atropisomeric Aryl-*p*-Quinones: Platform Molecules for Diversity-Oriented Synthesis of Biaryldiols", *Angew. Chem.* **2020**, *132*, 11470–11474.
- [161] a) Übersichtsartikel: J. M. Brunel, "Update 1 of: BINOL: A Versatile Chiral Reagent", *Chem. Rev.* **2007**, *107*, PR1-PR45; b) X. Wang, S. Adachi, H. Iwai, H. Takatsuki, K. Fujita, M. Kubo, A. Oku, T. Harada, "Enantioselective Lewis Acid-catalyzed Mukaiyama-Michael Reactions of Acyclic Enones. Catalysis by *allo*-Threonine-derived Oxazaborolidinones", *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 10046–10057.
- [162] A. P. Jadhav, V. U. Bhaskara Rao, P. Singh, R. G. Gonnade, R. P. Singh, "Asymmetric vinylogous Michael reaction of cyclic enones with silyloxy furans", *Chem. Commun. (Cambridge, U. K.)* **2015**, *51*, 13941–13944.
- [163] a) S. P. Brown, N. C. Goodwin, D. W. C. MacMillan, "The First Enantioselective Organocatalytic Mukaiyama-Michael Reaction: A Direct Method for the Synthesis of Enantioenriched γ -Butenolide Architecture", *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 1192–1194; b) W. Wang, H. Li, J. Wang, "Enantioselective Organocatalytic Mukaiyama-Michael Addition of Silyl Enol Ethers to α,β -Unsaturated Aldehydes", *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1637–1639.
- [164] a) X. Li, M. Lu, Y. Dong, W. Wu, Q. Qian, J. Ye, D. J. Dixon, "Diastereodivergent Organocatalytic Asymmetric Vinylogous Michael Reactions", *Nat. Commun.* **2014**, *5*, 4479; b) E. K. Kemppainen, G. Sahoo, A. Valkonen, P. M. Pihko, "Mukaiyama-Michael Reactions with Acrolein and Methacrolein: A Catalytic Enantioselective Synthesis of the C17–C28 Fragment of Pectenotoxins", *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1086–1089.
- [165] a) J. Yang, H. Huang, Z. Jin, W. Wu, J. Ye, "Diastereoselective Synthesis of Bicyclo[2.2.2]octan-2-one Derivatives through an Unexpected Organocatalytic Tandem Michael-Michael Reaction", *Synthesis* **2011**, *2011*, 1984–1987; b) Y. Zhang, W. Wang, "Recent Advances in Organocatalytic Asymmetric Michael Reactions", *Catal. Sci. Technol.* **2012**, *2*, 42–53.
- [166] R. K. Boeckman, J. E. Pero, D. J. Boehmler, "Toward the Development of a General chiral auxiliary. Enantioselective Alkylation and a New Catalytic Asymmetric Addition of Silyloxyfurans: Application to a Total Synthesis of (-)-Rasfonin", *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 11032–11033.
- [167] a) L. Chabaud, T. Jousseau, P. Retailleau, C. Guillou, "Vinylogous Mukaiyama-Michael Reactions between 2-Silyloxyfurans and Cyclic Enones or Unsaturated Oxo Esters", *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, *2010*, 5471–5481; b) X. Jusseau, P. Retailleau, L. Chabaud, C. Guillou, "Catalytic Enantioselective Vinylogous Mukaiyama-Michael Addition of 2-Silyloxyfurans to Cyclic Unsaturated Oxo Esters", *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 2289–2300.
- [168] D. A. Evans, M. C. Willis, J. N. Johnston, "Catalytic Enantioselective Michael Additions to Unsaturated Ester Derivatives Using Chiral Copper(II) Lewis Acid Complexes", *Org. Lett.* **1999**, *1*, 865–868.
- [169] a) D. A. Evans, T. Rovis, M. C. Kozlowski, C. W. Downey, J. S. Tedrow, "Enantioselective Lewis Acid Catalyzed Michael Reactions of Alkylidene Malonates. Catalysis by C2-Symmetric Bis(oxazoline) Copper(II) Complexes in the Synthesis of Chiral, Differentiated Glutarate Esters", *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 9134–9142; b) D. A. Evans, K. A. Scheidt, J. N. Johnston, M. C. Willis, "Enantioselective and diastereoselective Mukaiyama-Michael reactions catalyzed by bis(oxazoline) copper(II) complexes", *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 4480–4491.
- [170] M. Paniagua, J. A. Melero, J. Iglesias, G. Morales, B. Hernández, C. López-Aguado, "Catalytic Upgrading of Furfuryl Alcohol to Bio-products: Catalysts Screening and Kinetic Analysis", *Appl. Catal., A* **2017**, *537*, 74–82.
- [171] E. V. Starodubtseva, O. V. Turova, M. G. Vinogradov, L. S. Gorshkova, V. A. Ferapontov, M. I. Struchkova, "A convenient route to chiral γ -lactones via asymmetric hydrogenation of γ -ketoesters using the RuCl₃-BINAP-HCl catalytic system", *Tetrahedron* **2008**, *64*, 11713–11717.

- [172] Y. Ito, M. Yamaguchi, "Stereoselective Reduction of 3-Oxo Amides with Zinc Borohydride", *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 5385–5386.
- [173] T. Nakata, T. Oishi, "Stereoselective Reduction of β -Keto Esters with Zinc borohydride. Stereoselective Synthesis of β -Hydroxy- α -alkylpropionates", *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 1641–1644.
- [174] D. Enders, B. A. Stöckel, A. Rembiak, "Enantio- and chemoselective Brønsted-acid/Mg(*n*Bu)₂ catalysed reduction of α -keto esters with catecholborane", *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 4489–4491.
- [175] J.-L. Luche, L. Rodriguez-Hahn, P. Crabbé, "Reduction of natural enones in the presence of cerium trichloride", *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1978**, 601–602.
- [176] Übersichtsartikel: G. Bartoli, M. Bartolacci, A. Giuliani, E. Marcantoni, M. Massaccesi, "Diastereoselective Lewis Acid Mediated Reductions of α -Alkyl- β -Functionalized Carbonyl Compounds", *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, *2005*, 2867–2879.
- [177] Übersichtsartikel: V. S. Shende, P. Singh, B. M. Bhanage, "Recent Trends in Organocatalyzed Asymmetric Reduction of Prochiral Ketones", *Catal. Sci. Technol.* **2018**, *8*, 955–969.
- [178] a) E. J. Corey, R. K. Bakshi, S. Shibata, "Highly enantioselective borane reduction of ketones catalyzed by chiral oxazaborolidines. Mechanism and synthetic implications", *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5551–5553; b) E. J. Corey, R. K. Bakshi, S. Shibata, C. P. Chen, V. K. Singh, "A Stable and Easily Prepared Catalyst for the Enantioselective Reduction of Ketones. Applications to Multistep Syntheses", *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 7925–7926.
- [179] a) Übersichtsartikel: E. J. Corey, C. J. Helal, "Reduktion von Carbonylverbindungen mit chiralen Oxazaborolidin-Katalysatoren: eine neue enantioselektive Katalyse und leistungsfähige Synthesemethode", *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 2092–2118; b) Übersichtsartikel: E. J. Corey, C. J. Helal, "Reduction of Carbonyl Compounds with Chiral Oxazaborolidine Catalysts: A New Paradigm for Enantioselective Catalysis and a Powerful New Synthetic Method", *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1986–2012.
- [180] H. Zhang, W. Guo, Z. Fang, "Stereoselective Synthesis of Tacalcitol via (*R*)-MeCBS Catalyzed Borane Reduction", *Tetrahedron: Asymmetry* **2017**, *28*, 410–413.
- [181] a) Übersichtsartikel: R. Noyori, T. Ohkuma, "Asymmetric Catalysis by Architectural and Functional Molecular Engineering: Practical Chemo- and Stereoselective Hydrogenation of Ketones", *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 40–73; b) W. Tang, X. Zhang, "New chiral phosphorus ligands for enantioselective hydrogenation", *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3029–3070; c) M. Kitamura, H. Nakatsuka, "Mechanistic Insight into Noyori Asymmetric Hydrogenations", *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 842–846; d) R. Noyori, T. Ohkuma, "Asymmetrische Katalyse mit hinsichtlich Struktur und Funktion gezielt entworfenen Molekülen: die chemo- und stereoselektive Hydrierung von Ketonen", *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 40–75.
- [182] J. P. Genêt, C. Pinel, V. Ratovelomanana-Vidal, S. Mallart, X. Pfister, M. de Andrade, J. A. Laffitte, "Novel, General Synthesis of the Chiral Catalysts Diphosphine-ruthenium (II) diallyl Complexes and a New Practical in situ Preparation of Chiral Ruthenium (II) Catalysts", *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, *5*, 665–674.
- [183] J. P. Genêt, V. Ratovelomanana-Vidal, M. C. Caño de Andrade, X. Pfister, P. Guerreiro, J. Y. Lenoir, "Practical Asymmetric Hydrogenation of β -Keto Esters at Atmospheric Pressure Using Chiral Ru (II) Catalysts", *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 4801–4804.
- [184] R. Noyori, T. Ohkuma, M. Kitamura, H. Takaya, N. Sayo, H. Kumobayashi, S. Akutagawa, "Asymmetric Hydrogenation of β -Keto Carboxylic Esters. A Practical, Purely Chemical Access to β -Hydroxy Esters in High e Enantiomeric Purity", *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5856–5858.
- [185] T. Ohkuma, H. Ooka, M. Yamakawa, T. Ikariya, R. Noyori, "Stereoselective Hydrogenation of Simple Ketones Catalyzed by Ruthenium(II) Complexes", *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4872–4873.
- [186] E. T. T. Kumpulainen, A. M. P. Koskinen, K. Rissanen, "Total synthesis of amaminol A: establishment of the absolute stereochemistry", *Org. Lett.* **2007**, *9*, 5043–5045.
- [187] R. Mozingo, "Palladium Catalysts", *Org. Synth.* **1946**, *26*, 77–82.
- [188] Übersichtsartikel: S. Fletcher, "The Mitsunobu Reaction in the 21 st Century", *Org. Chem. Front.* **2015**, *2*, 739–752.
- [189] T. Kitanosono, P. Xu, S. Kobayashi, "Heterogeneous Versus Homogeneous Copper(II) Catalysis in Enantioselective Conjugate-Addition Reactions of Boron in Water", *Chem. Asian J.* **2014**, *9*, 179–188.

- [190] M. Schenkl, "Synthese der Bischinolizidin-Alkaloide Camoensin und Camoensidin", *Bachelorarbeit*, Universität Bayreuth **2018**.
- [191] A. J. Dixon, M. J. McGrath, P. O'Brien, "Synthesis of (+)-(1*R*,2*S*,9*S*)-11-Methyl-7,11-diazatricyclo[7.3.1.0^{2,7}]tridecane, a (+)-Sparteine Surrogate", *Org. Synth.* **2006**, *83*, 141–154.
- [192] S. Ohmiya, Y.-H. Wang, K. Higashiyama, H. Kubo, J.-S. Li, S. Ohmiya, "Synthesis of (+)-Hupeol from (-)-Cytisine", *Heterocycles* **2000**, *53*, 545–548.
- [193] D. Scharnagel, "unveröffentlichte Ergebnisse", Universität Bayreuth.
- [194] P. Knochel (Hrsg.), *Comprehensive Organic Synthesis II*, 2. Aufl., Elsevier **2014**.
- [195] D. Dhavale, S. Jachak, "The 5-Endo-trig Cyclization of D-Glucose Derived γ -Alkenylamines with Mercury (II) Salts", *Molecules* **2005**, *10*, 893–900.
- [196] Z. Liu, J. F. Hartwig, "Mild, Rhodium-Catalyzed Intramolecular Hydroamination of Unactivated Terminal and Internal Alkenes with Primary and Secondary Amines", *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 1570–1571.
- [197] a) K. Damodar, M. Lingaiah, N. Bhunia, B. Das, "*N*-*tert*-Butanesulfinyl Imines in Alkaloid Synthesis", *Synthesis* **2011**, *2011*, 2478–2482; b) D. Craig, G. Edwards, C. Muldoon, "Synthesis of 2-Substituted Nitrogen Heterocycles Using *para*-Toluenesulfonyl Iodide in a Key Step", *Synlett* **1997**, *12*, 1441–1443; c) H. Takahata, M. Kubota, S. Takahashi, T. Momose, "A New Asymmetric Entry to 2-Substituted Piperidines. A Concise Synthesis of (+)-Coniine, (-)-Pelletierine, (+)- δ -Coniceine, and (+)-Epidihydropinidine", *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 3047–3054.
- [198] B. Carboni, L. Monnier, "Recent Developments in the Chemistry of Amine- and Phosphine-Boranes", *Tetrahedron* **1999**, *55*, 1197–1248.
- [199] A. I. Meyers, D. A. Dickman, T. R. Bailey, "Asymmetric Synthesis of 2-Alkyl Pyrrolidines and Piperidines. Synthesis of (+)-Metazocine", *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 7974–7978.
- [200] H. C. Brown, M. W. Rathke, M. M. Rogic, N. R. de Lue, "Organoboranes for Synthesis. 9. Rapid Reaction of Organoboranes with Iodine Under the Influence of Base. A Convenient Procedure for the Conversion of Alkenes Into Iodides via Hydroboration", *Tetrahedron* **1988**, *44*, 2751–2762.
- [201] N. Kobayashi, K. Iwai, "Asymmetric Addition of Thioglycolic Acid to Nitro Olefins Catalyzed by Cinchona Alkaloids", *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 1823–1828.
- [202] Y. Fujii, T. Takehara, T. Suzuki, H. Fujioka, S. Shuto, M. Arisawa, "One-Pot Olefin Isomerization/Aliphatic Enamine Ring-Closing Metathesis/Oxidation/1,3-Dipolar Cycloaddition for the Synthesis of Isoindolo[1,2- α]isoquinolines", *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357*, 4055–4062.
- [203] S. Xu, F. Haeffner, B. Li, L. N. Zakharov, S.-Y. Liu, "Monobenzofused 1,4-Azaborines: Synthesis, Characterization, and Discovery of a Unique Coordination Mode", *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 6795–6799.
- [204] a) O. Červinka in *The Chemistry of Functional Groups* (Hrsg.: Z. Rappoport), John Wiley Sons Ltd, Chichester **1994**, S. 467–521; b) G. Cook (Hrsg.), *Enamines - Synthesis: Structure, and Reactions*, 2. Aufl., CRC PRESS, New York **2020**; c) S. Mukherjee, J. W. Yang, S. Hoffmann, B. List, "Asymmetric Enamine Catalysis", *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5471–5569; d) G. Stork, A. Brizzolara, H. Landesman, J. Szmuszkovicz, R. Terrell, "The Enamine Alkylation and Acylation of Carbonyl Compounds", *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 207–222.
- [205] A. Volkov, F. Tinnis, H. Adolfsson, "Catalytic reductive dehydration of tertiary amides to enamines under hydrosilylation conditions", *Org. Lett.* **2014**, *16*, 680–683.
- [206] J. Rouden, A. Ragot, S. Gouault, D. Cahard, J.-C. Plaquevent, M.-C. Lasne, "Regio- and Diastereoselective Functionalization of (-)-Cytisine: an Unusual N–C Acyl Migration", *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 1299–1305.
- [207] Übersichtsartikel: M. A. Sprung, "A Summary of the Reactions of Aldehydes with Amines", *Chem. Rev.* **1940**, *26*, 297–338.
- [208] A. R. Katritzky, Q.-H. Long, P. Lue, A. Jozwiak, "Benzotriazole-Assisted Synthesis of Enamines", *Tetrahedron* **1990**, *46*, 8153–8160.
- [209] J. Barluenga, M. A. Fernández, F. Aznar, C. Valdés, "Novel Method for the Synthesis of Enamines by Palladium Catalyzed Amination of Alkenyl Bromides", *Chem. Comm.* **2002**, 2362–2363.

- [210] J. Alladoun, S. Roland, E. Vrancken, C. Kadouri-Puchot, P. Mangeney, "Regio- and Diastereochemical Aspects of the Additions of Li or Zn Derivatives of Methoxypropene to Oxazolidines Derived from Phenylglycinol", *Synlett* **2006**, 2006, 1855–1858.
- [211] S. Wagner, "unveröffentlichte Ergebnisse **2019**."
- [212] F. Zeng, C. Chen, L. Liu, Y. Li, B. Li, G. Lin, S. Huang, M. Zhang, Y. Yan, Y. Zhang et al., "Untethering sparteine: 1,3-diamine ligand for asymmetric synthesis in water", *ChemRxiv* **2021**, 1–14.
- [213] C. Curti, L. Battistini, F. Zanardi, G. Rassu, V. Zambrano, L. Pinna, G. Casiraghi, "Uncatalyzed, Diastereoselective Vinylogous Mukaiyama Aldol Reactions on Aqueous Media: Pyrrole vs Furan 2-Silyloxy Dienes", *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 8681–8684.
- [214] K. Krohn, S. Wang, I. Ahmed, S. Altun, A. Aslan, U. Flörke, I. Kock, S. Schlummer, "Flexible Route to Palmarumycin CPI and CP2 and CJ-12.371 Methyl Ether", *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 2010, 4476–4481.
- [215] a) C. G. Böhm, "Studien zur enantioselektiven Totalsynthese von Anteaglonialid-Naturstoffen", *Bachelorarbeit*, Universität Bayreuth **2018**; b) M. Leinert, "Studien zur Totalsynthese von Anteaglonialid-Naturstoffen", *Bachelorarbeit*, Universität Bayreuth **2019**.
- [216] L. Trembleau, L. Patiny, L. Ghosez, "Diels–Alder Reactions of Activated Furans to Cyclopentenone Derivatives: a Regiodivergent Diels–Alder Approach Towards Polyfunctionalised *cis*-Hydrindanones", *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 6377–6381.
- [217] F. Fringuelli, M. Guo, L. Minuti, F. Pizzo, A. Taticchi, E. Wenkert, "Diels-Alder reactions of cycloalkenones. 16. The Endo diastereoselectivity of some cycloalkenones in reactions with 1,3-cyclohexadiene", *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 710–712.
- [218] D. Liu, S. Hong, E. J. Corey, "Enantioselective Synthesis of Bridged- or Fused-Ring Bicyclic Ketones by a Catalytic Asymmetric Michael Addition Pathway", *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 8160–8161.
- [219] T. Harada, H. Iwai, H. Takatsuki, K. Fujita, M. Kubo, A. Oku, "Asymmetric Mukaiyama-Michael Addition of Acyclic Enones Catalyzed by *allo*-Threonine-Derived *B*-aryloxazaborolidinones", *Org. Lett.* **2001**, 3, 2101–2103.
- [220] Y. Huang, T. Iwama, V. H. Rawal, "Highly Enantioselective Diels–Alder Reactions of 1-Amino-3-siloxydienes Catalyzed by Cr(III)-Salen Complexes", *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 7843–7844.
- [221] Y. Hu, K. A. Yamada, D. K. Chalmers, D. P. Annavajjula, D. F. Covey, "Enantioselective Synthesis of Cyclothiazide Analogues: Novel Probes of the Stereospecific Actions of Benzothiadiazines at AMPA-Type Glutamate Receptors", *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 4550–4559.
- [222] a) T. Gatzenmeier, P. S. J. Kaib, J. B. Lingnau, R. Goddard, B. List, "Die katalytische, asymmetrische Mukaiyama-Michael-Reaktion von Silylketenacetalen mit α,β -ungesättigten Methylestern", *Angew. Chem.* **2018**, 130, 2489–2493; b) T. Gatzenmeier, P. S. J. Kaib, J. B. Lingnau, R. Goddard, B. List, "The Catalytic Asymmetric Mukaiyama-Michael Reaction of Silyl Ketene Acetals with α,β -Unsaturated Methyl Esters", *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, 57, 2464–2468; c) T. Varlet, C. Gelis, P. Retailleau, G. Bernadat, L. Neuville, G. Masson, "Enantioselective Redox-Divergent Chiral Phosphoric Acid Catalyzed Quinone Diels–Alder Reactions", *Angew. Chem.* **2020**, 132, 8569–8574; d) T. Varlet, C. Gelis, P. Retailleau, G. Bernadat, L. Neuville, G. Masson, "Enantioselective Redox-Divergent Chiral Phosphoric Acid Catalyzed Quinone Diels-Alder Reactions", *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, 59, 8491–8496.
- [223] E. J. Corey, A. Venkateswarlu, "Protection of hydroxyl groups as tert-butyldimethylsilyl derivatives", *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 6190–6191.
- [224] T. Kamikubo, K. Ogasawara, "The Enantiodivergent Total Synthesis of Natural and Unnatural Enantiomers of Theobroxide", *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 1685–1688.
- [225] R. Brückner, *Reaktionsmechanismen*. Organische Reaktionen, Stereochemie, moderne Synthesemethoden, 3. Aufl., Springer Spektrum, Berlin, Heidelberg **2015**.
- [226] P. Crabbé, G. A. García, C. Rius, "Synthesis of Novel Bicyclic Prostaglandins by Photochemical Cycloaddition Reactions", *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1973**, 810–816.
- [227] M. Kitamura, T. Ohkuma, S. Inoue, N. Sayo, H. Kumobayashi, S. Akutagawa, T. Ohta, H. Takaya, R. Noyori, "Homogeneous Asymmetric Hydrogenation of Functionalized Ketones", *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 629–631.

- [228] T. Nishi, M. Kitamura, T. Ohkuma, R. Noyori, "Synthesis of Statine and its Analogues by Homogeneous Asymmetric Hydrogenation", *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 6327–6330.
- [229] a) G. Beck, H. Jendralla, K. Kessler, "Practical Large Scale Synthesis of tert-Butyl (3R,5S)-6-Hydroxy-3,5-O-isopropylidene-3,5-dihydroxyhexanoate: Essential Building Block for HMG-CoA Reductase Inhibitors", *Synthesis* **1995**, 1995, 1014–1018; b) D. F. Taber, P. B. Decker, L. J. Silverberg, "Enantioselective Ruthenium-Mediated Synthesis of (–)-Indolizidine 223AB", *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 5990–5994; c) D. F. Taber, L. J. Silverberg, "Enantioselective Reduction of β -Keto Esters", *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 4227–4230; d) S. A. King, A. S. Thompson, A. O. King, T. R. Verhoeven, "An Improved Procedure for the Synthesis and Use of $[\text{RuCl}_2(\text{BINAP})]_2 \cdot \text{NEt}_3$. Dependence of the Ruthenium(II)-BINAP Catalyzed Asymmetric Hydrogenation of β -Keto Esters on Trace Amounts of Acid", *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 6689–6691.
- [230] G. Fráter, U. Müller, W. Günther, "The Stereoselective α -Alkylation of Chiral β -Hydroxy Esters and Some Applications Thereof", *Tetrahedron* **1984**, 40, 1269–1277.
- [231] C. H. Heathcock, J. C. Kath, R. B. Ruggeri, "Daphniphyllum Alkaloids. 16. Total Synthesis of (+)-Codaphniphylline", *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 1120–1130.
- [232] C. Chen, R. A. Reamer, J. R. Chilenski, J. C. McWilliams, C. J. McWilliams, "Highly Enantioselective Hydrogenation of Aromatic-Heteroaromatic Ketones", *Org. Lett.* **2003**, 5, 5039–5042.
- [233] J. Halpern, "Mechanism and Stereoselectivity of Asymmetric Hydrogenation", *Science* **1982**, 217, 401–407.
- [234] S. D. Rychnovsky, R. C. Hoye, "Convergent Synthesis of the Polyene Macrolide (–)-Roxaticin", *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 1753–1765.
- [235] D. F. Taber, L. J. Silverberg, E. D. Robinson, "Cyclopentane construction with control of side-chain configuration: enantioselective synthesis of (+)-brefeldin A", *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 6639–6645.
- [236] J. S. Johnson, D. A. Evans, "Chiral Bis(oxazoline) Copper(II) Complexes: Versatile Catalysts for Enantioselective Cycloaddition, Aldol, Michael, and Carbonyl Ene Reactions", *Acc. Chem. Res.* **2000**, 33, 325–335.
- [237] L. Hutchings-Goetz, C. Yang, T. N. Snaddon, "Enantioselective α -Allylation of Aryl Acetic Acid Esters via C1-Ammonium Enolate Nucleophiles: Identification of a Broadly Effective Palladium Catalyst for Electron-Deficient Electrophiles", *ACS Catal.* **2018**, 8, 10537–10544.
- [238] B. Simoneau, P. Brassard, "A convenient synthesis of naturally occurring quinizarins", *Tetrahedron* **1988**, 44, 1015–1022.
- [239] D. A. Evans, K. A. Woerpel, M. M. Hinman, M. M. Faul, "Bis(oxazolines) as Chiral Ligands in Metal-Catalyzed Asymmetric Reactions. Catalytic, Asymmetric Cyclopropanation of Olefins", *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 726–728.
- [240] D. Petrović, R. Brückner, "Deslongchamps Annulations with Benzoquinone Monoketals", *Org. Lett.* **2011**, 13, 6524–6527.
- [241] J. L. van Eijk, M. H. Radema, "Virgiboidine, A New Alkaloid from *Virgilia oroboides* and *Virgilia divaricata*", *Planta Med.* **1982**, 44, 224–226.
- [242] S. Kress, J. Weckesser, S. R. Schulz, S. Blechert, "Concise Total Syntheses of Dipiperidine Alkaloids Virgidivarine and Virgiboidine through Ru-Mediated Ene-Ene-Yne Ring Rearrangement Metathesis (RRM)", *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 2013, 1346–1355.
- [243] A. J. de Kok, C. Romers, J. L. van Eijk, "Virgidivarine, a sparteine-type alkaloid", *Acta Cryst.* **1982**, B38, 466–468.
- [244] G. C. Gerrans, J. Harley-Mason, "407. The alkaloids of *Virgilia oroboides*", *J. Chem. Soc.* **1964**, 2202.
- [245] a) Übersichtsartikel: P. I. Dalko, L. Moisan, "Enantioselective Organocatalysis", *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 3726–3748; b) P. I. Dalko, L. Moisan, "Asymmetrische Organokatalyse", *Angew. Chem.* **2001**, 113, 3840–3864.
- [246] T. M. Gierasch, Z. Shi, G. L. Verdine, "Extensively Stereodiversified Scaffolds for Use in Diversity-Oriented Library Synthesis", *Org. Lett.* **2003**, 5, 621–624.

- [247] a) T. Hirabayashi, H. Imaeda, K. Itoh, Y. Ishii, "Insertion Reactions of Diethylaluminium Derivatives VI. Reactions of Bis(diethylaluminium) Sulfide and Diethylaluminium Thiolate or Amide with Esters", *J. Organomet. Chem.* **1972**, *42*, 33–40; b) E. J. Corey, D. J. Beames, "Method for the Protection of Lactones and Esters Against Nucleophilic Attack", *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 5829–5831; c) D. P. Martin, R. T. Bibart, D. G. Drucekhammer, "Synthesis of Novel Analogs of Acetyl Coenzyme A: Mimics of Enzyme Reaction Intermediates", *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 4660–4668; d) R. P. Hatch, S. M. Weinreb, "Preparation of *tert*-Butyl Thio Esters", *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 3960–3961.
- [248] J. Huang, J. Meinwald, "Synthesis of Crobarbatine Acetate. A Macrocyclic Pyrrolizidine Alkaloid Ester", *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 861–867.
- [249] a) M. T. Crimmins, J. M. Pace, P. G. Nantermet, A. S. Kim-Meade, J. B. Thomas, S. H. Watterson, A. S. Wagman, "The Total Synthesis of (\pm)-Ginkgolide B", *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 8453–8463; b) Übersichtsartikel: O. Mitsunobu, "The Use of Diethyl Azodicarboxylate and Triphenylphosphine in Synthesis and Transformation of Natural Products", *Synthesis* **1981**, *1981*, 1–28; c) Übersichtsartikel: D. L. Hughes, "Progress in the Mitsunobu Reaction. A Review", *Org. Prep.* **1996**, *28*, 127–164; d) Übersichtsartikel: K. C. K. Swamy, N. N. B. Kumar, E. Balaraman, K. V. P. P. Kumar, "Mitsunobu and Related Reactions: Advances and Applications", *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 2551–2651; e) Übersichtsartikel: T. Y. S. But, P. H. Toy, "The Mitsunobu Reaction: Origin, Mechanism, Improvements, and Applications", *Chem. Asian J.* **2007**, *2*, 1340–1355.
- [250] D. Lehnher, R. Hallani, R. McDonald, J. E. Anthony, R. R. Tykwinski, "Synthesis and Properties of Isomerically Pure Anthrabisbenzothiophenes", *Organic Lett.* **2012**, *14*, 62–65.
- [251] Übersichtsartikel: H. J. Reich, S. Wollowitz, "Preparation of α,β -Unsaturated Carbonyl Compounds and Nitriles by Selenoxide Elimination", *Org. React.* **1993**, *44*, 1–296.
- [252] I. Murakoshi, H. Kubo, M. Ikram, M. Israr, N. Shafi, S. Ohmiya, H. Otomasu, "(+)-11-Oxocytisine, a Lupin Alkaloid from Leaves of *Sophora Secundiflora*", *Phytochemistry* **1986**, *25*, 2000–2002.
- [253] T. C. Gallagher, H. Rego Campello, "Cytisine Derivatives for the Treatment of Addiction", WO 2018/033742 **2018**.
- [254] P.-O. Delaye, M. Ahari, J.-L. Vasse, J. Szymoniak, "A Straightforward Access to Pyrrolidine-Based Ligands for Asymmetric Synthesis", *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, *21*, 2505–2511.
- [255] S. Ohmiya, H. Kubo, H. Otomasu, K. Saito, I. Murakoshi, "Tashiromine; a New Alkaloid from *Maackia tashiroi*", *Heterocycles* **1990**, *30*, 537–542.
- [256] A. Martins, M. Wink, A. Tei, A. P. Rauter, "Quinolizidine Alkaloid Profiles of Two Taxa of *Teline Maderensis*", *Z. Naturforsch. C.* **2003**, *58*, 776–778.
- [257] P. A. Aristoff, P. D. Johnson, A. W. Harrison, "Total synthesis of a novel antiulcer agent via a modification of the intramolecular Wadsworth-Emmons-Wittig reaction", *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 7967–7974.
- [258] H. T. Dao, U. Schneider, S. Kobayashi, "Design" of Boron-Based Compounds as Pro-Nucleophiles and Co-Catalysts for Indium(I)-Catalyzed Allyl Transfer to Various Csp³-Type Electrophiles", *Chem. - Asian J.* **2011**, *6*, 2522–2529.
- [259] H. Nöth, H. Vahrenkamp, "NMR-spektroskopische Untersuchungen an Borverbindungen III. ¹H-NMR-Spektren von Methyl- und Äthylboranen", *J. Organomet. Chem.* **1968**, *12*, 23–36.
- [260] A. Murai, A. Abiko, N. Shimada, T. Masamune, "A New Elongation Reaction of Three Carbon Units", *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 4951–4954.
- [261] D. Mesnard, L. Miginiac, "Synthèse régiospécifique d'amines tertiaires à groupe secondaire bi-insaturé", *J. Organomet. Chem.* **1989**, *373*, 1–10.
- [262] J. Flygare, J. Gunzner-Toste, T. Pillow, B. Safina, V. Verma, B. Wei, G. Zhao, L. Staben, P. W. Howard, L. Masterson, "Antibody-antitumor agent conjugates linked through peptidomimetic compounds for cancer prevention and therapy", WIPO, WO2015/095124 A1 **2014**.
- [263] M. Peifer, R. Berger, V. W. Shurtleff, J. C. Conrad, D. W. C. MacMillan, "A General and Enantioselective Approach to Pentoses: A Rapid Synthesis of PSI-6130, the Nucleoside Core of Sofosbuvir", *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 5900–5903.
- [264] a) Y. Li, M. Dai, "Total Syntheses of the Reported Structures of Curcusones I and J through Tandem Gold Catalysis", *Angew. Chem.* **2017**, *129*, 11782–11785; b) B. D. Schwartz, C. M. Williams, P. V. Bernhardt,

- "End game strategies towards the total synthesis of vibsantin E, 3-hydroxyvibsantin E, furanovibsantin A, and 3-O-methylfuranovibsantin A", *Beilstein J. Org. Chem.* **2008**, *4*, 34; c) H. Usuda, A. Kuramochi, M. Kanai, M. Shibasaki, "Challenge Toward Structural Complexity Using Asymmetric Catalysis: Target-Oriented Development of Catalytic Enantioselective Diels-Alder Reaction", *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4387–4390.
- [265] S. Li, B. Yang, S. Tang, T. Lai, J. Xiang, L. Wang, "Chemical synthesis and characterization of zinc borohydride", *Procedia Eng.* **2012**, *27*, 1420–1425.
- [266] T. Ohkuma, D. Ishii, H. Takeno, R. Noyori, "Asymmetric Hydrogenation of Amino Ketones Using Chiral RuCl₂(diphosphine)(1,2-diamine) Complexes", *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 6510–6511.
- [267] L.-L. Shen, H.-S. Mun, J.-H. Jeong, "Macrocyclisation of Macrodiolide with Dimethylaluminium Methaneselenolate", *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, *2010*, 6895–6899.
- [268] H.-D. Scharf, J. Janus, "Zur Darstellung der Fumaraldehydsäure und einiger Derivate", *Chem. Ber.* **1978**, *111*, 2741–2744.
- [269] Advanced Chemistry Development Inc.; Spektrum ID.: 9lieb97_49.C.
- [270] B. Simoneau, J. Savard, P. Brassard, "New reagents for the regiospecific synthesis of naturally occurring quinizarins", *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 5433–5434.

DANKSAGUNG

Was lange währt, wird endlich gut. Deshalb möchte ich mich zum Abschluss meiner Dissertation bei allen bedanken, die mich auf diesem Weg begleitet haben.

Dabei gilt natürlich mein besonderer Dank meinem Doktorvater Prof. Dr. Matthias Breuning – er hat mich stets mit Rat und Tat auf dem gemeinsamen Weg begleitet. Vielen Dank!

Ein großer Dank geht an meine Kolleginnen und Kollegen im Labor der OC I/2. Dank Euch und Eurem Tatendrang, Humor und Eurem immer offenen Ohr verging die gemeinsame Zusammenarbeit (leider) wie im Flug. Besonders möchte ich mich hierbei bei Jessica, Stefan und Christian bedanken.

Ebenso danke ich meinen Praktikanten, Bacheloranden und Masteranden, die an meinen Projekten mitarbeiteten.

Bedanken möchte ich mich auch bei unserem Nachbar-Lehrstuhl der OC I. Danke für die gute Zusammenarbeit, das Leihen von Chemikalien oder für das Benutzen diverser Geräte.

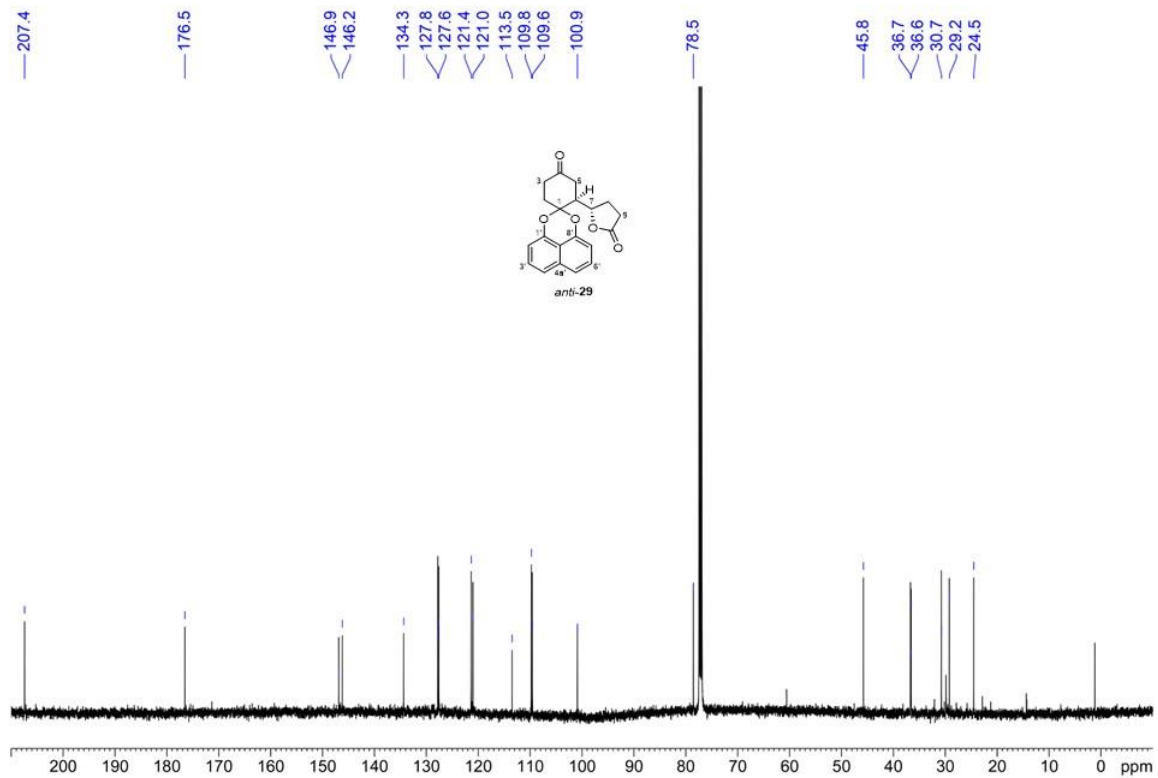
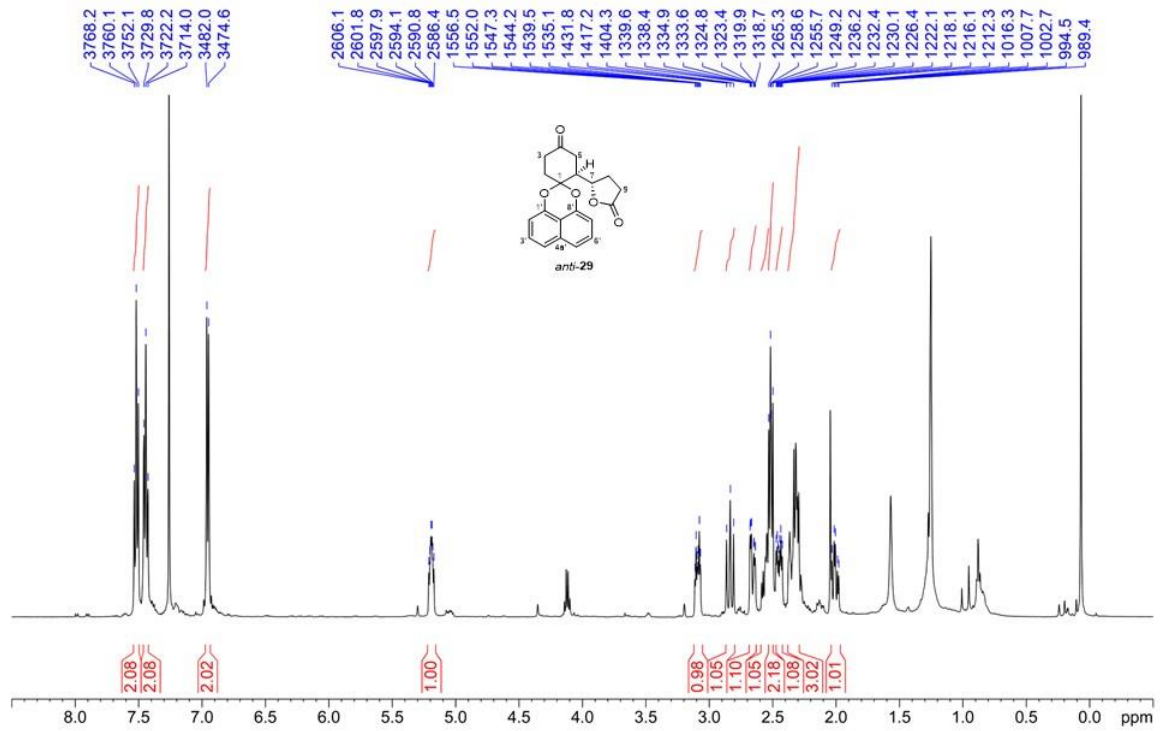
Nicht zu vergessen sind natürlich auch Dr. Ulrike Lacher und Kerstin Hannemann – danke für die zahlreichen NMR- und HRMS-Messungen.

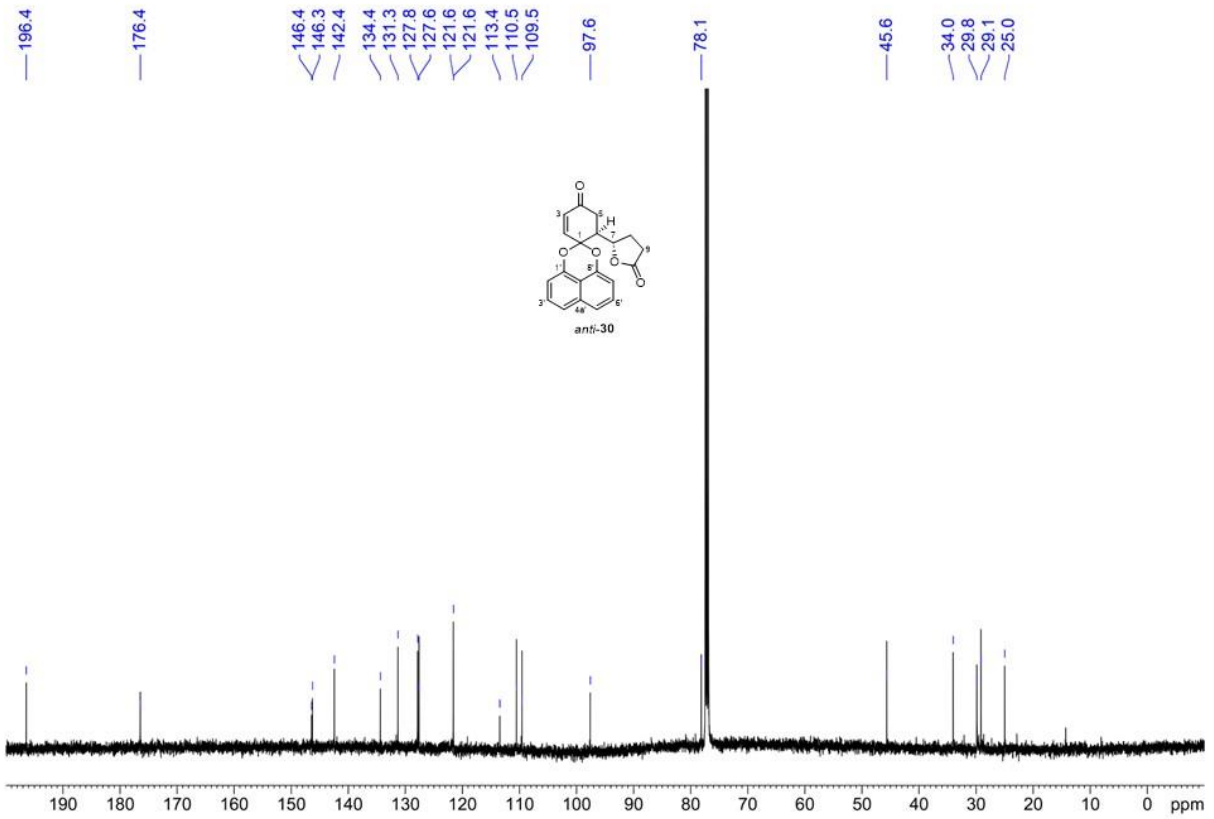
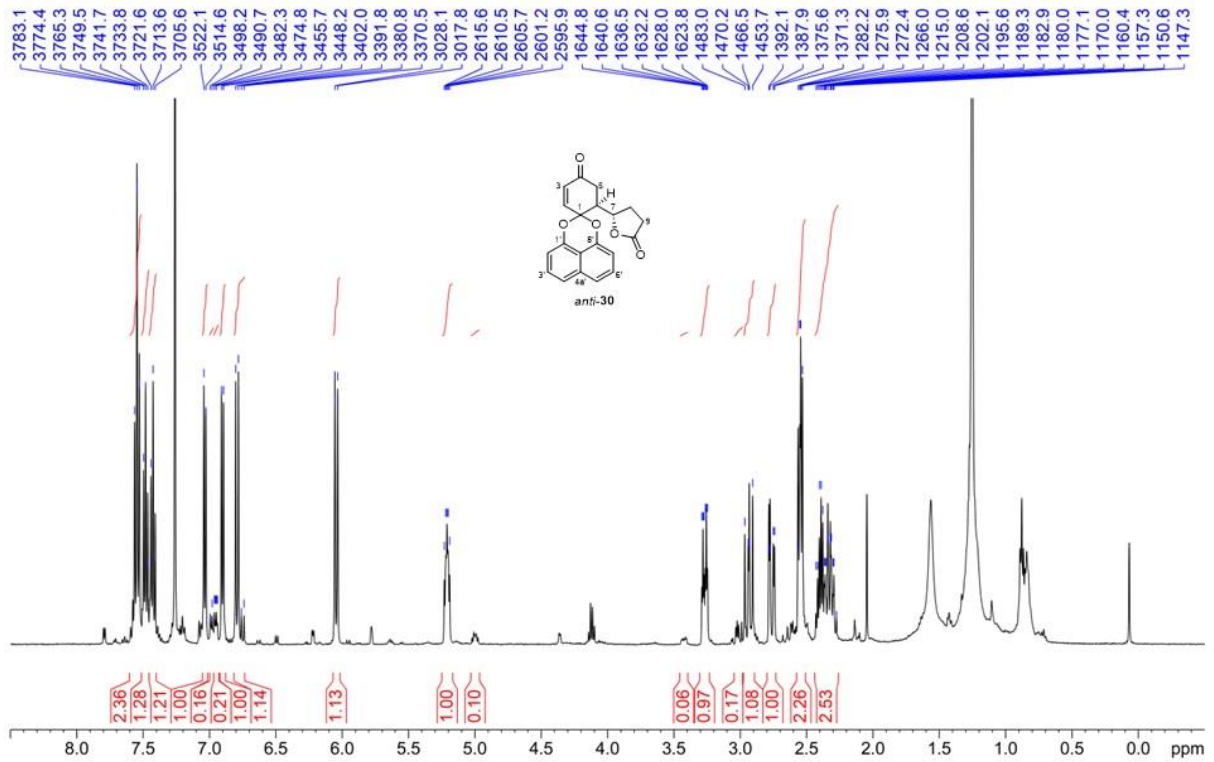
Ohne die fleißigen Seelen in der Verwaltung läuft natürlich nichts. Mein Dank geht deshalb auch an Violaine Zigan, Henrike Begemann und Silvia Kastner.

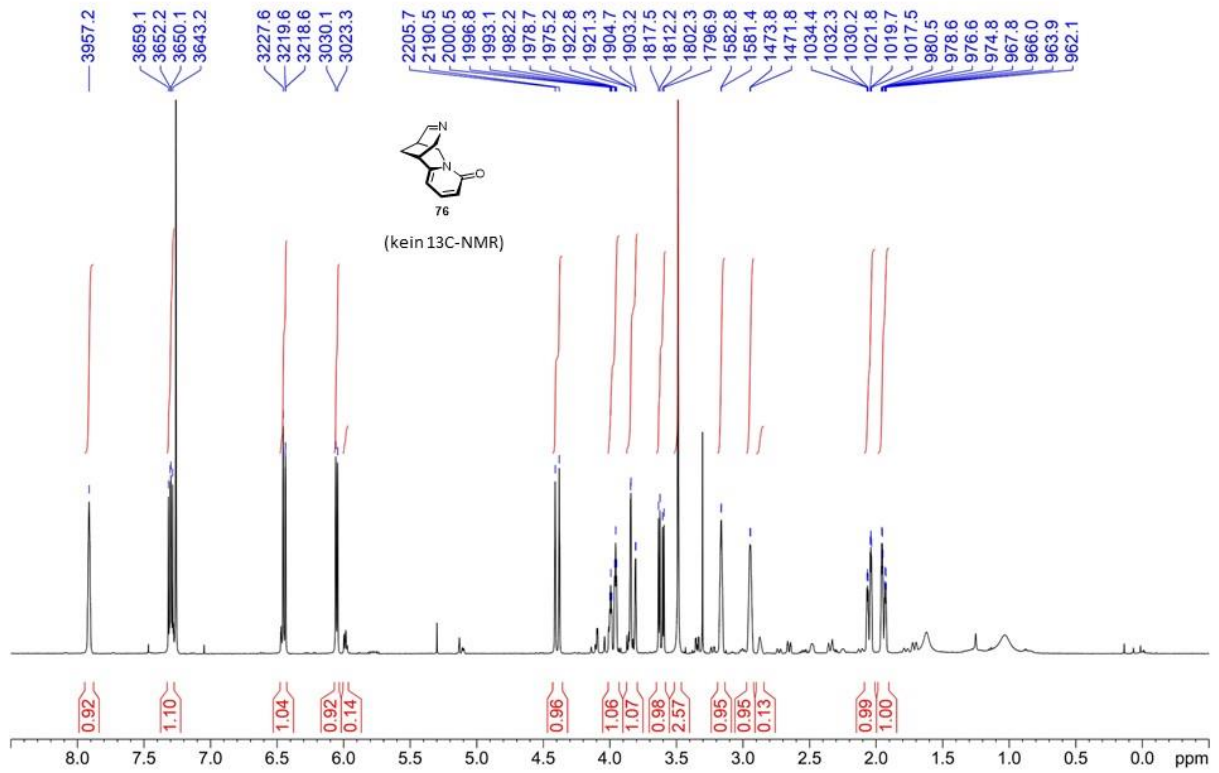
In besonderem Maße möchte ich mich bei meiner Familie bedanken, welche mich auf dieser langen Reise immer unterstützt haben.

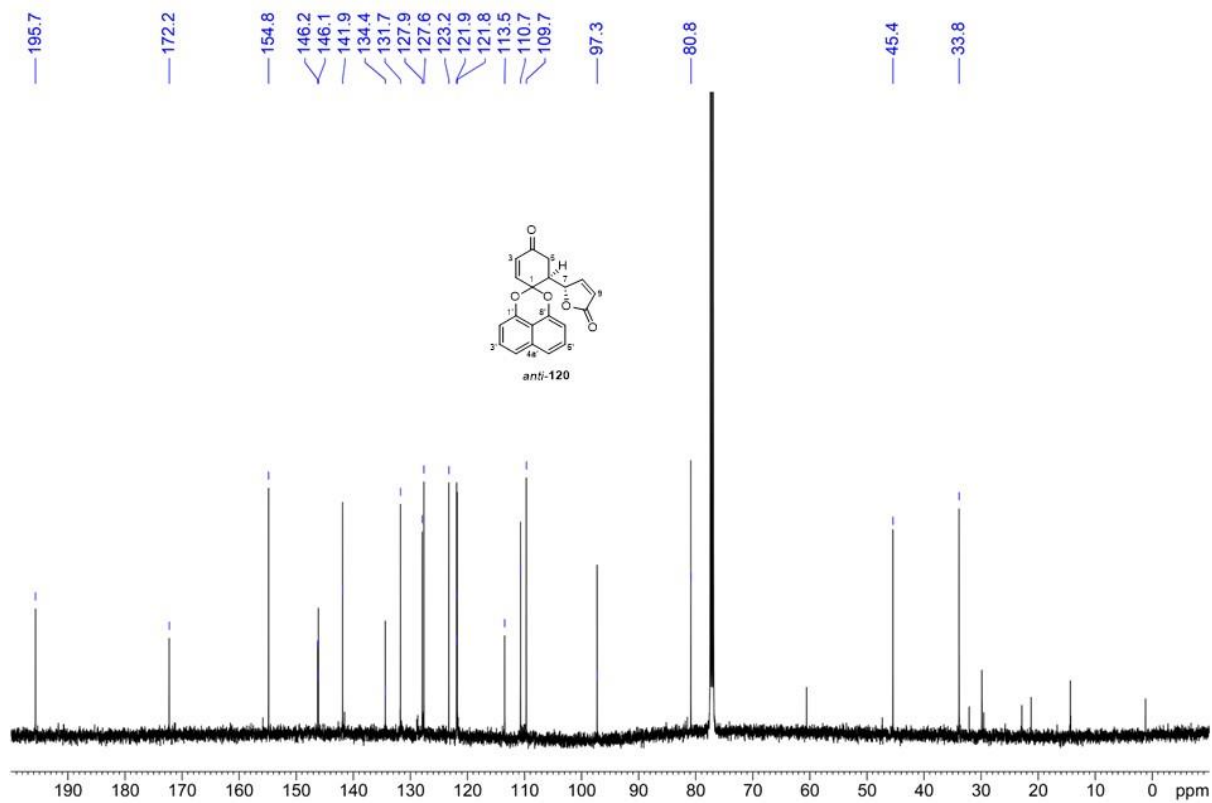
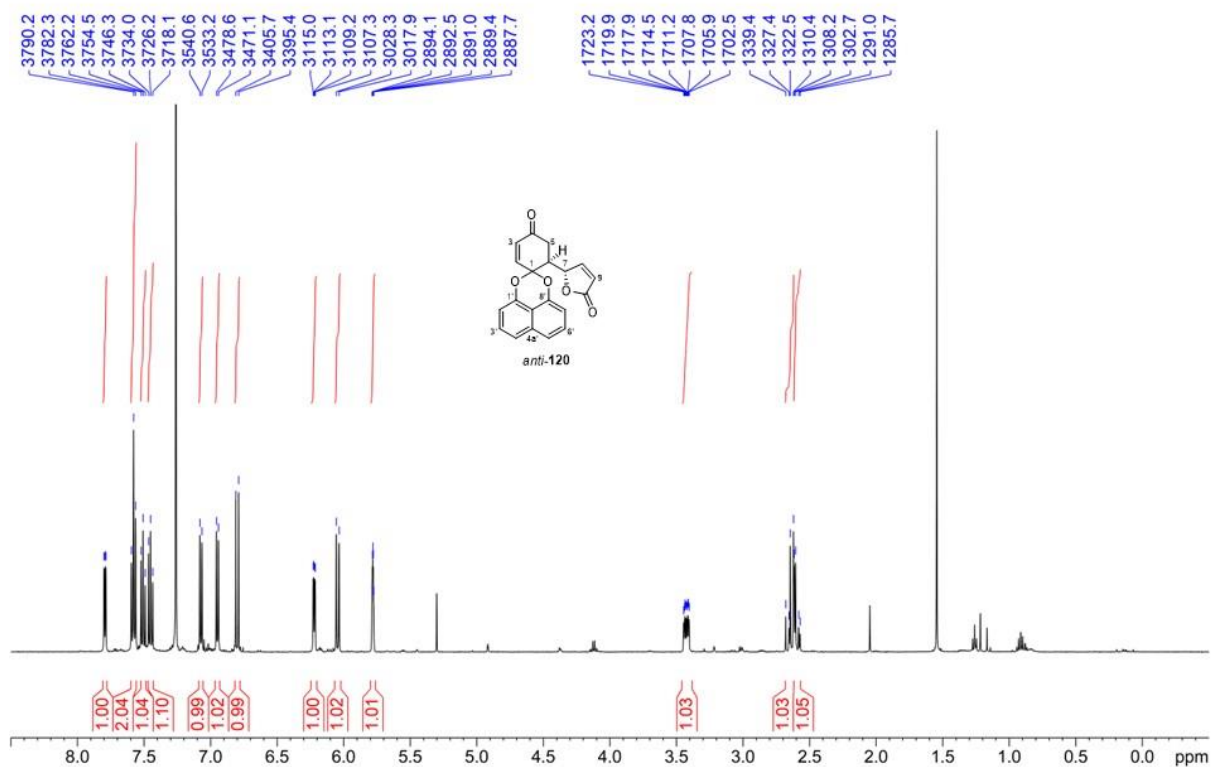
Zuletzt danke ich ganz besonders meinem Verlobten Jakob – für dein Verständnis, deine liebevolle Unterstützung und dass du mich immer wieder ermutigt hast nicht aufzugeben, wenn mal wieder nichts funktionierte. Danke!

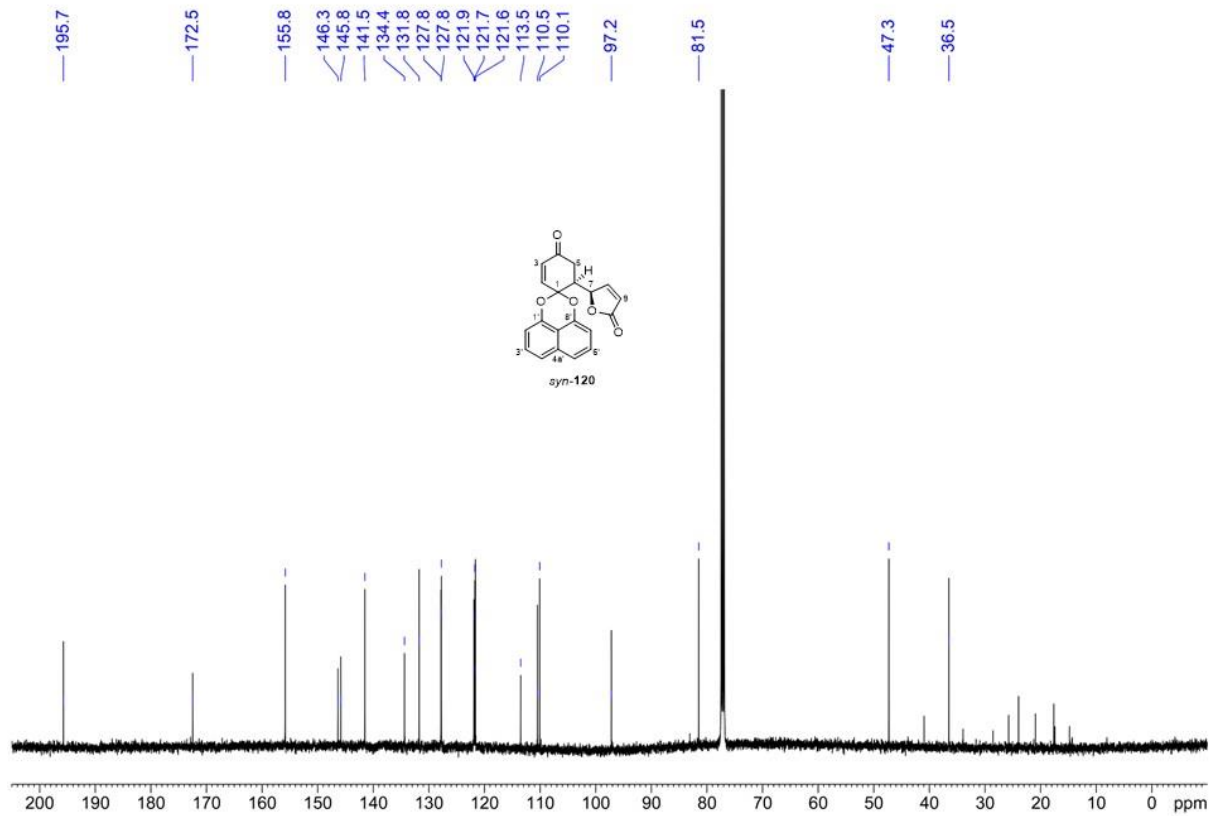
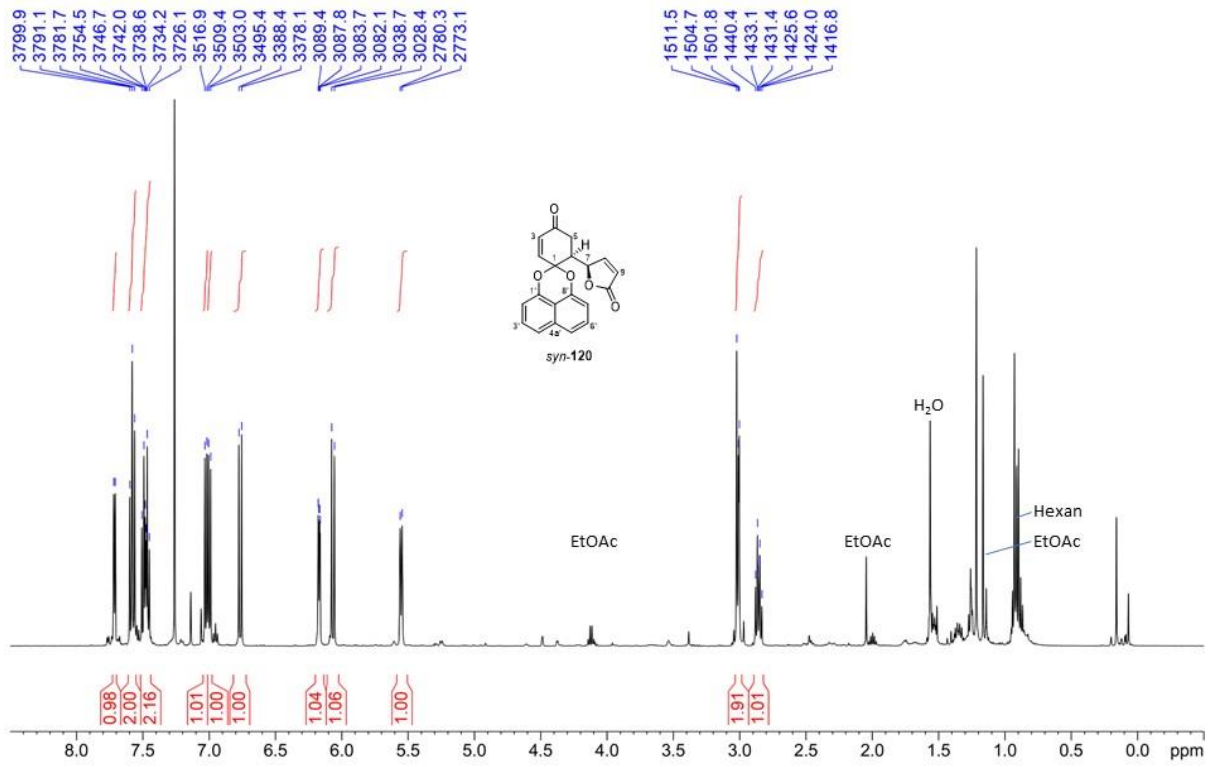
ANHANG

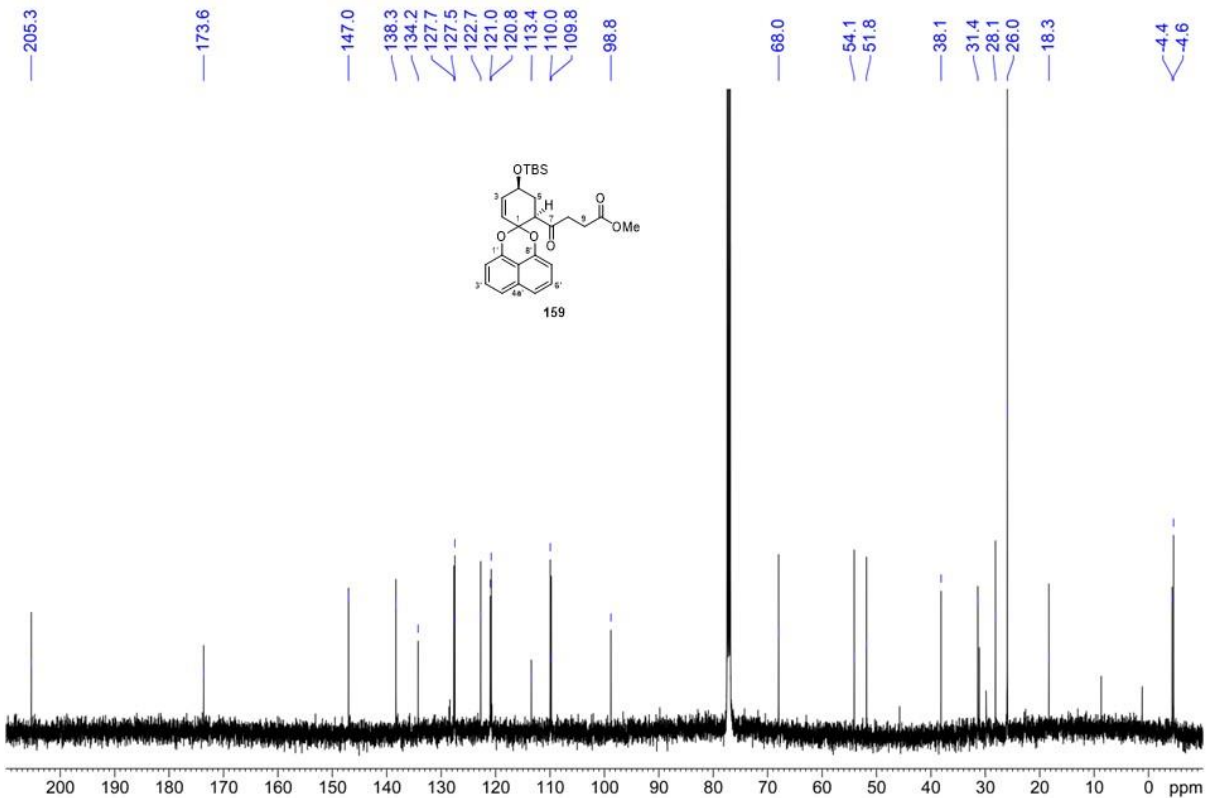
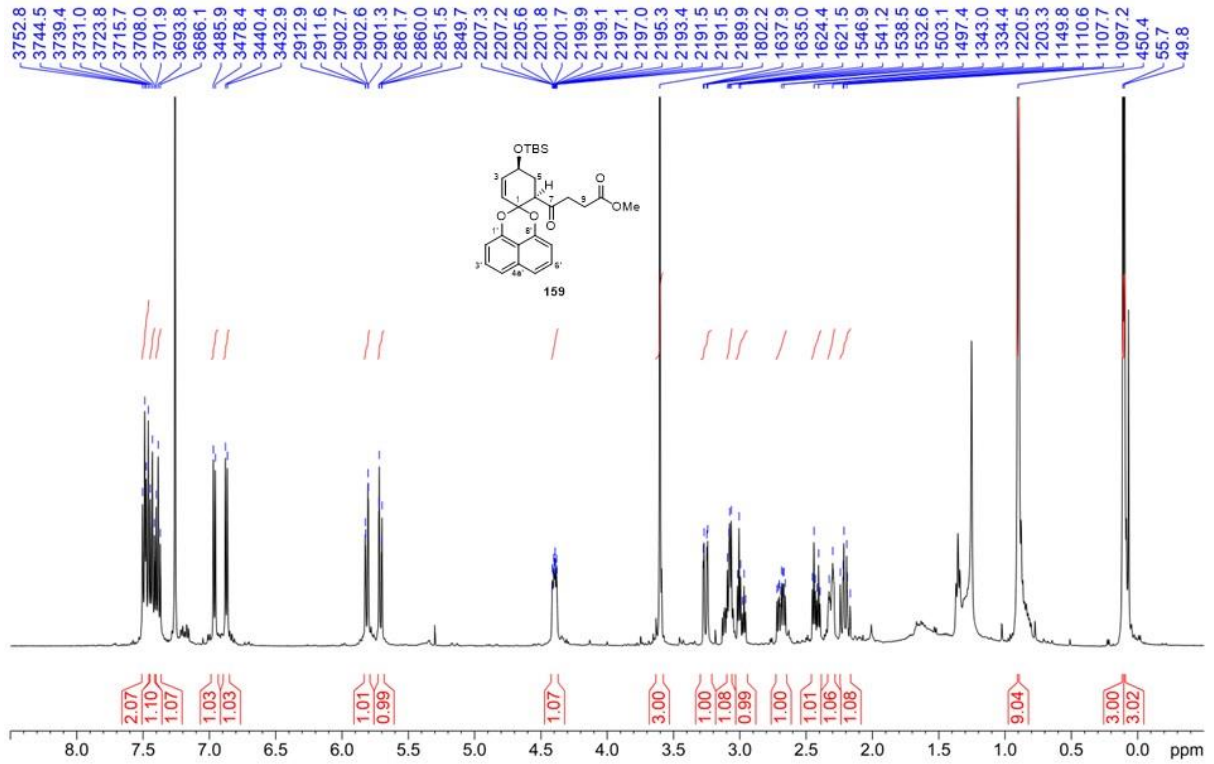
 ^1H und ^{13}C -NMR-Spektren von neuen Verbindungen

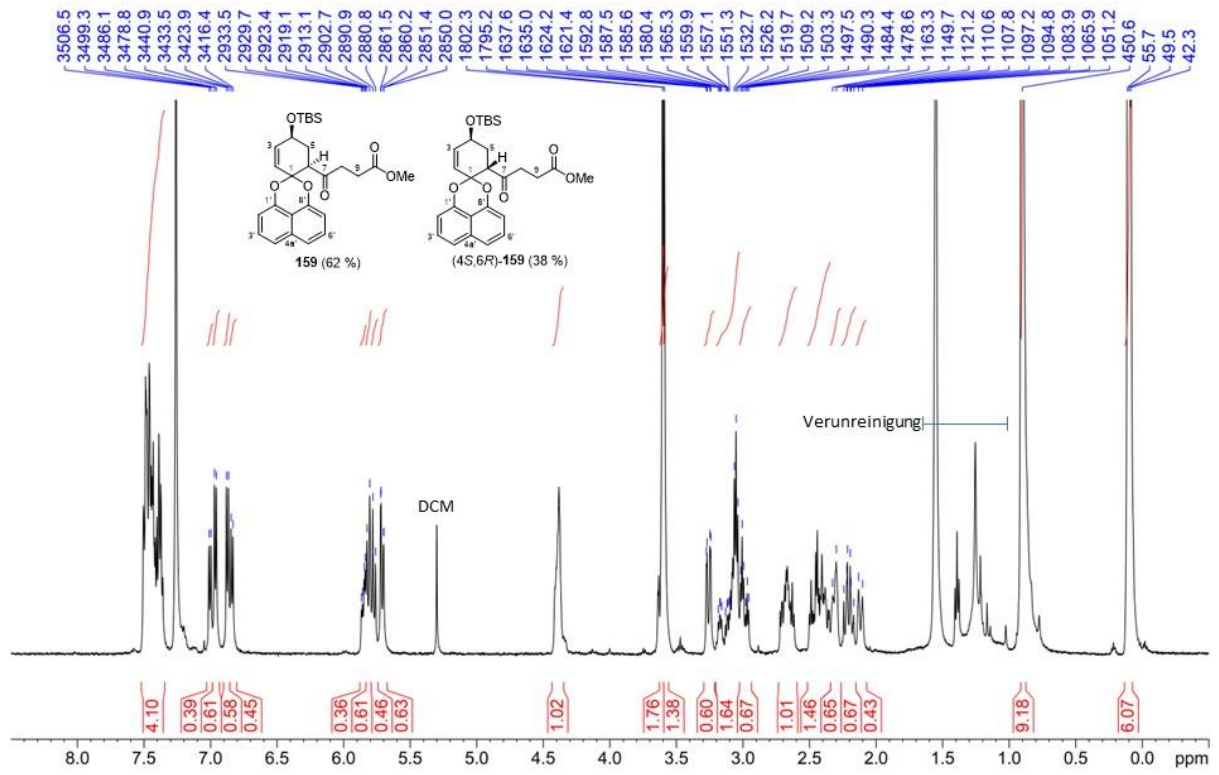


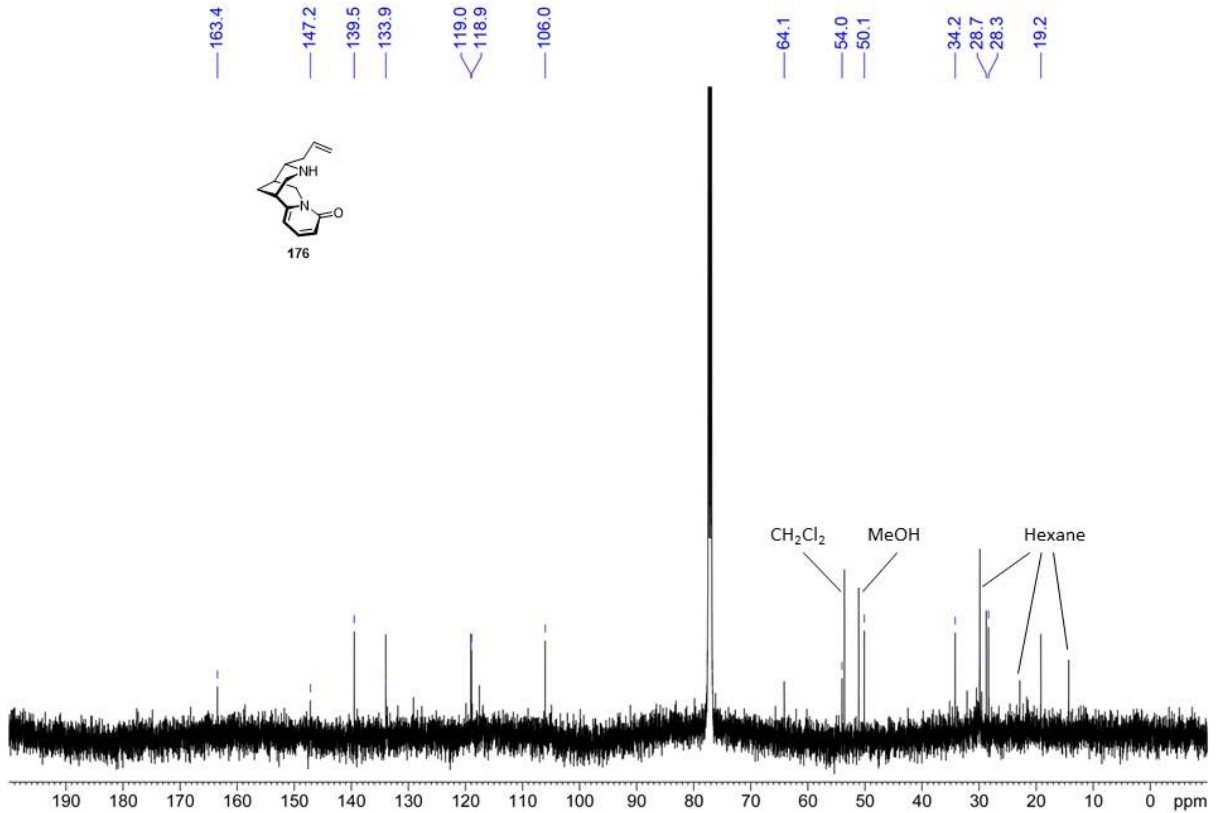
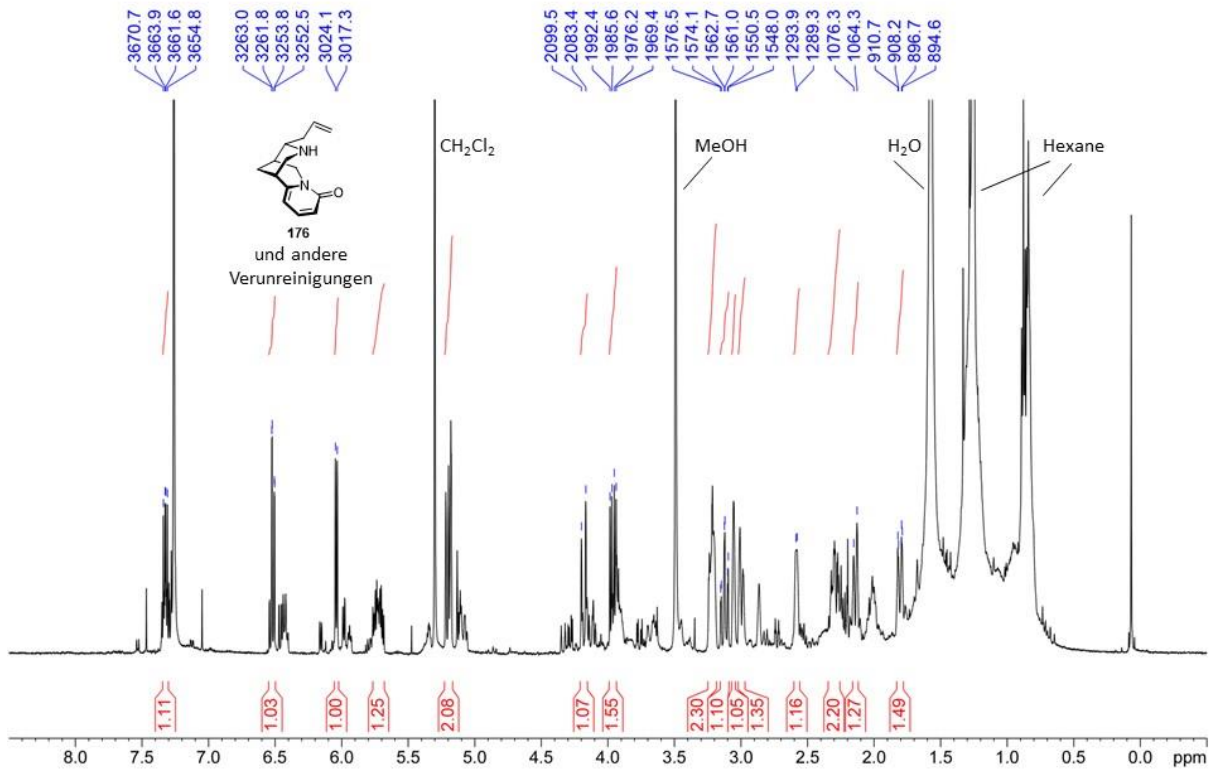


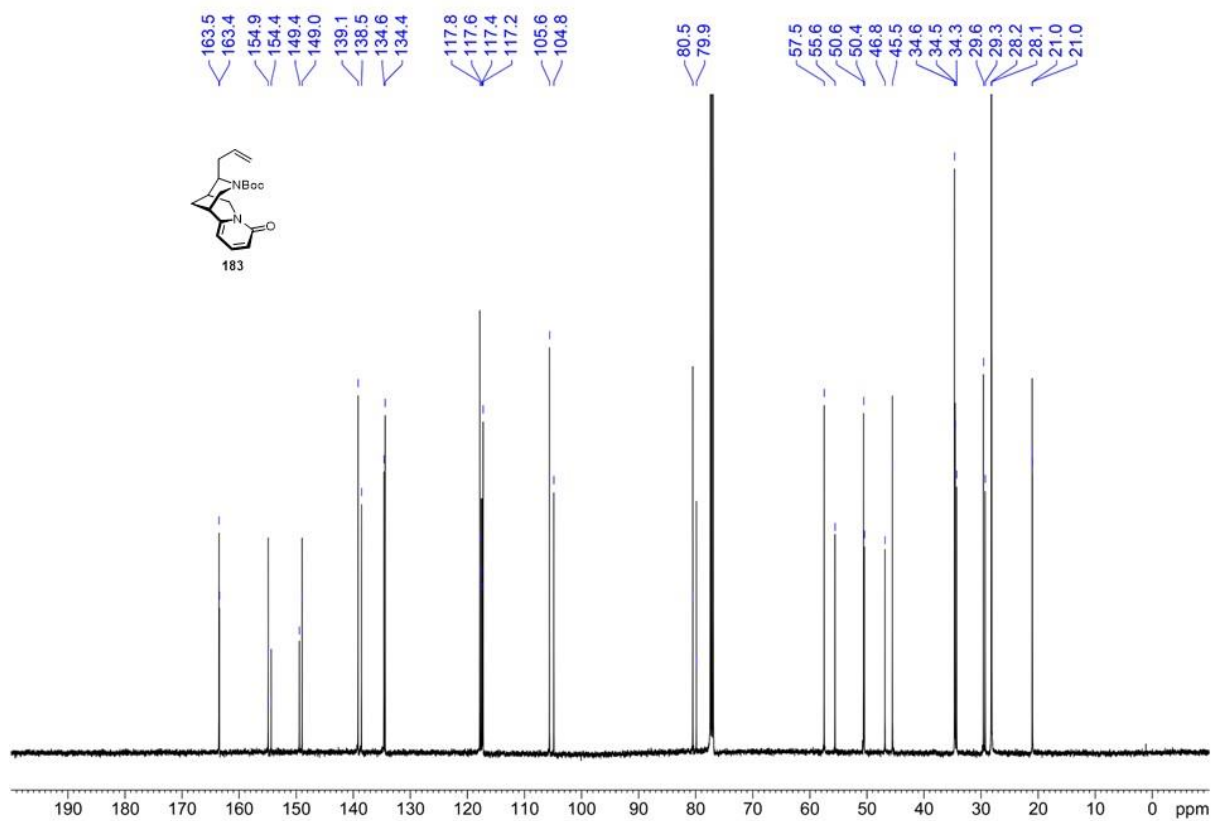
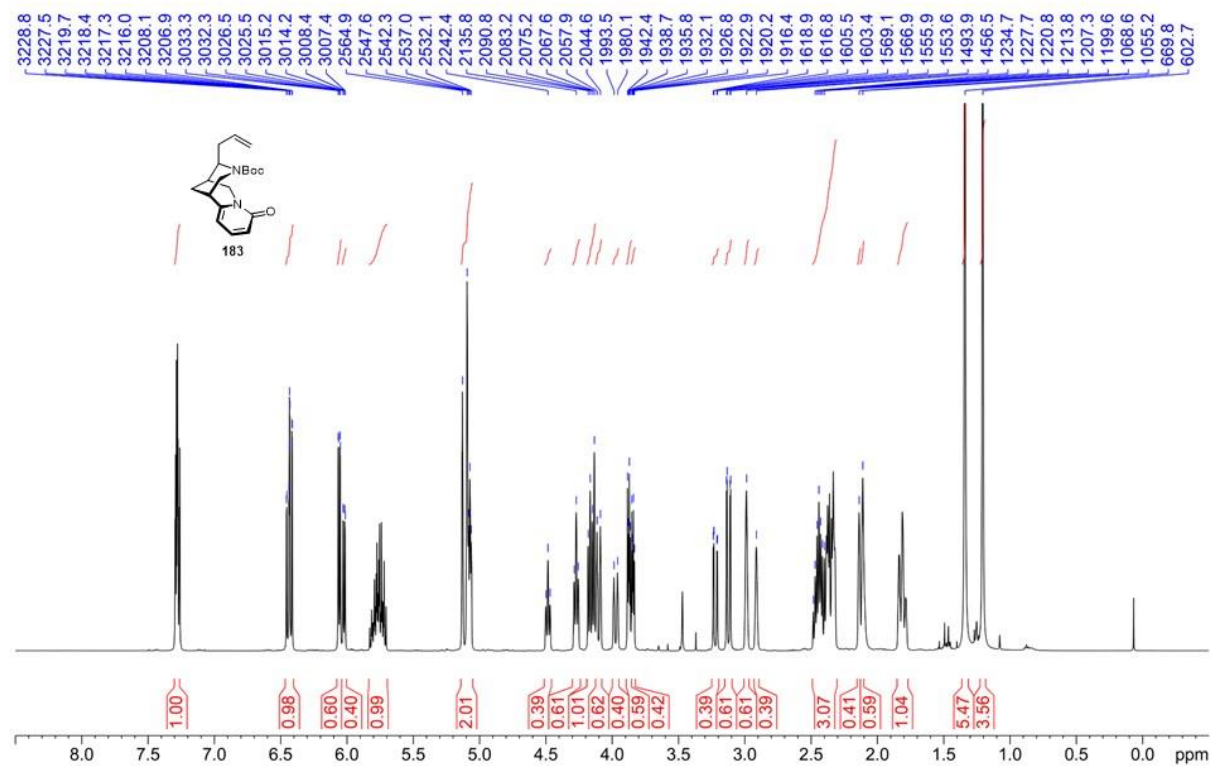


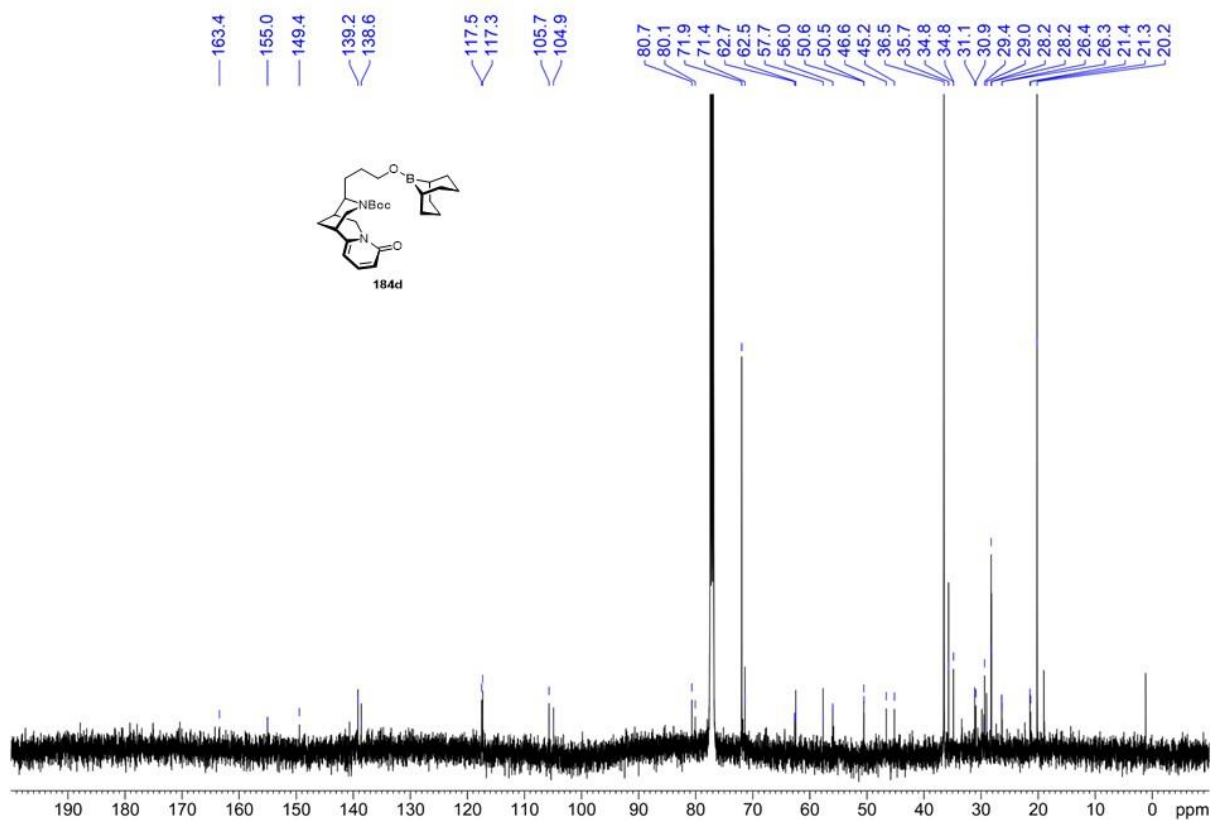
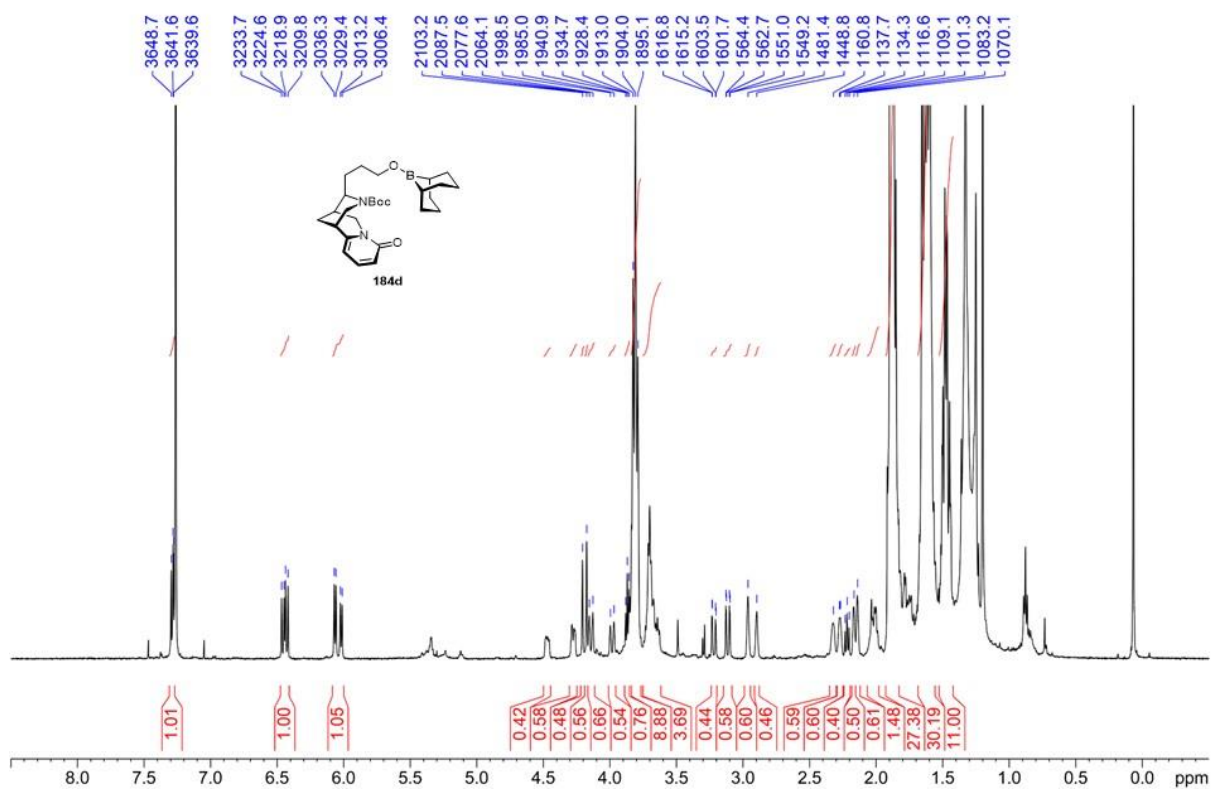


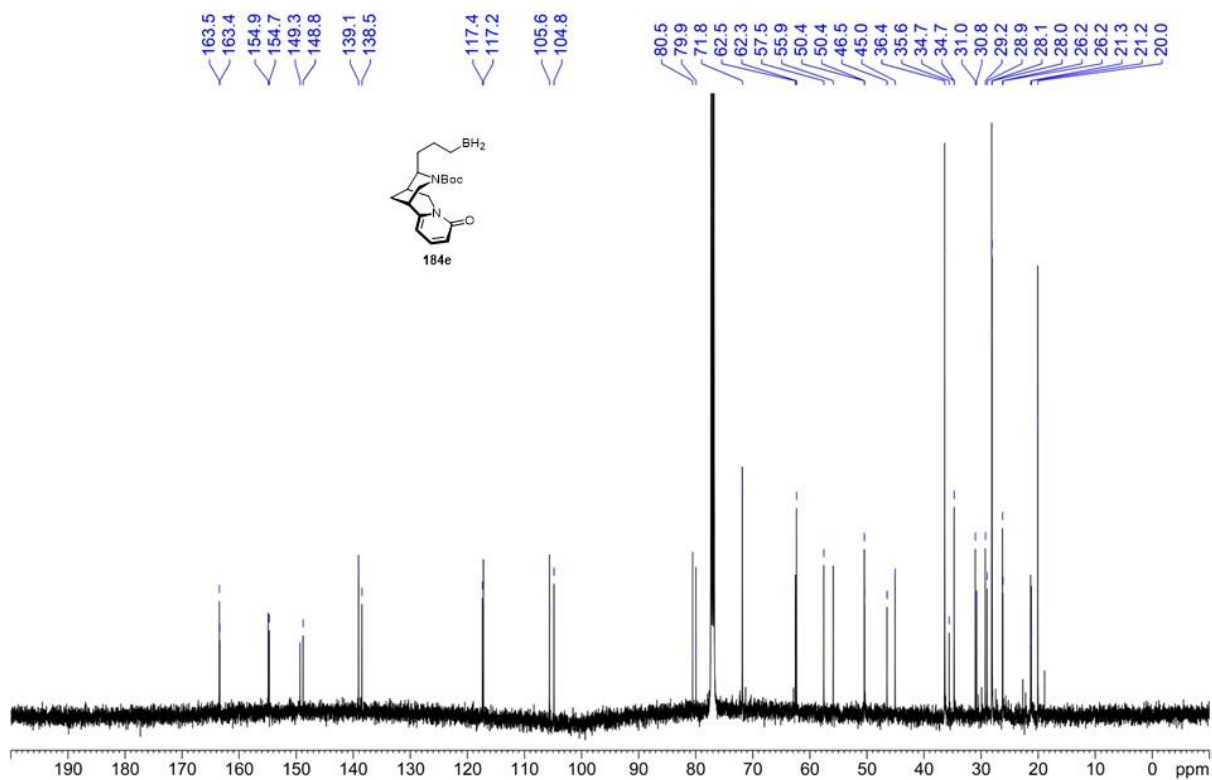
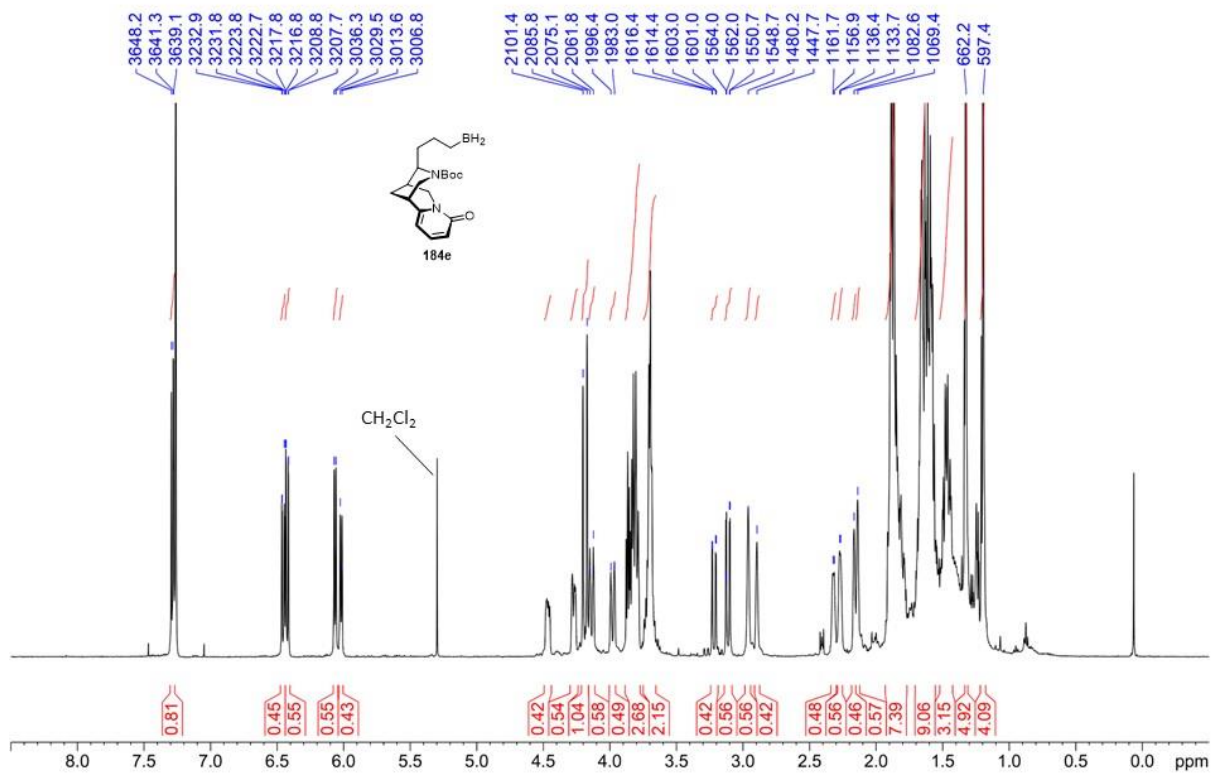


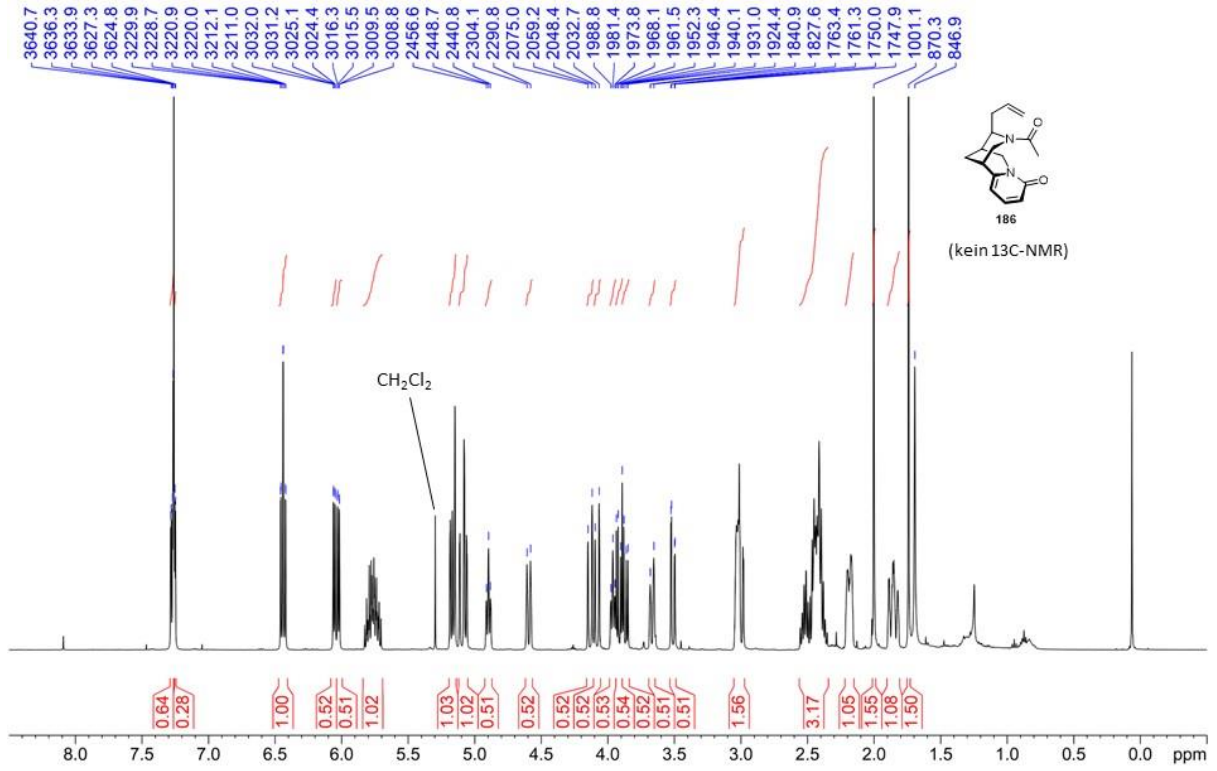


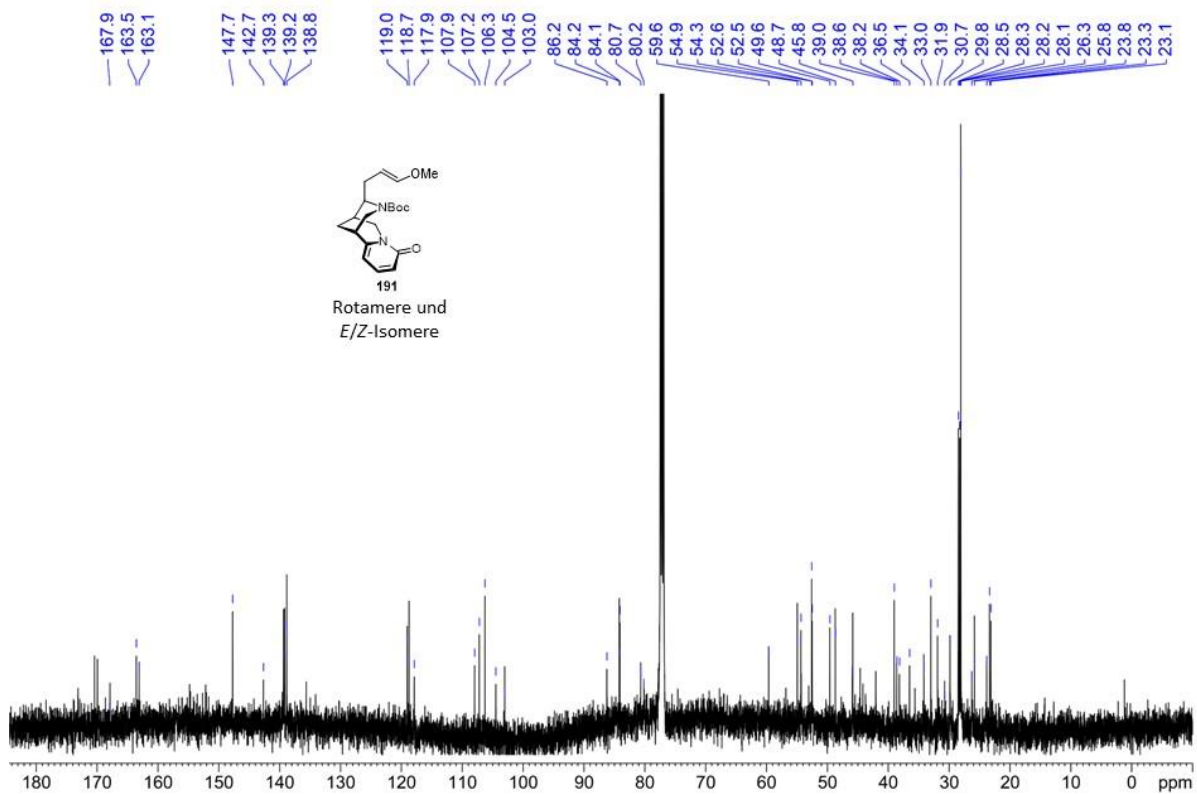
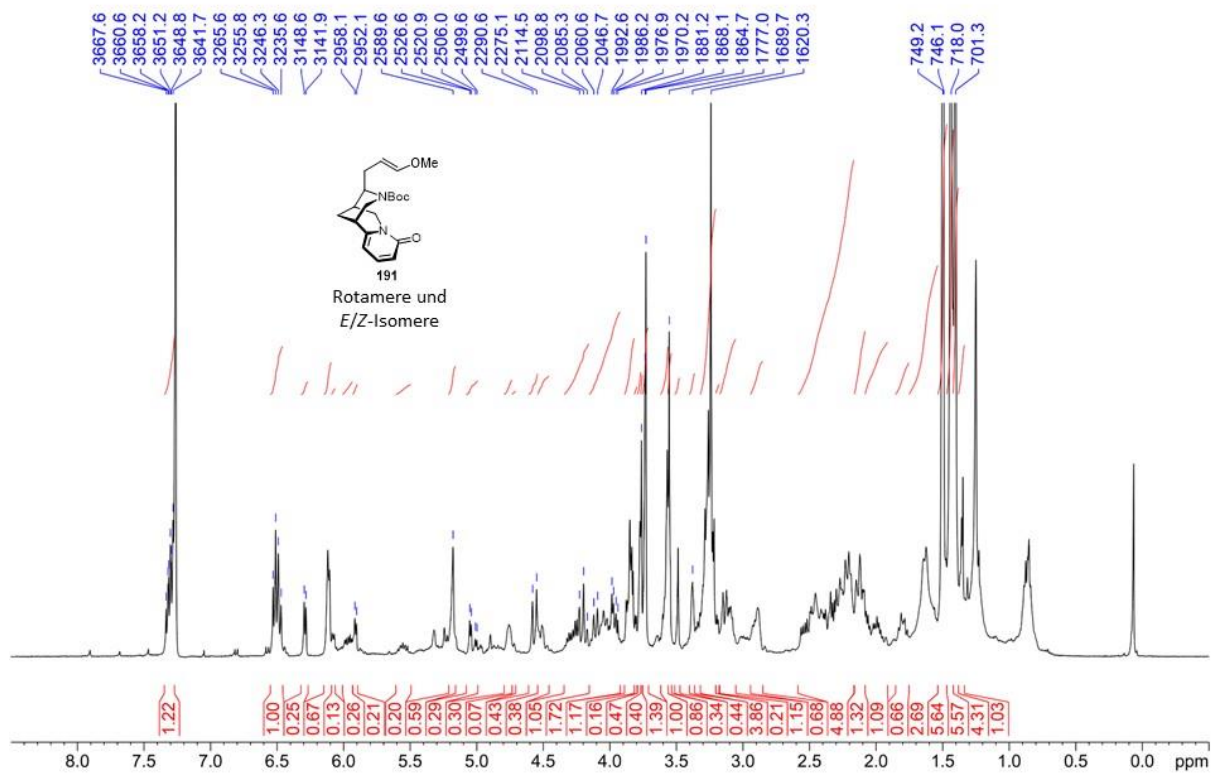


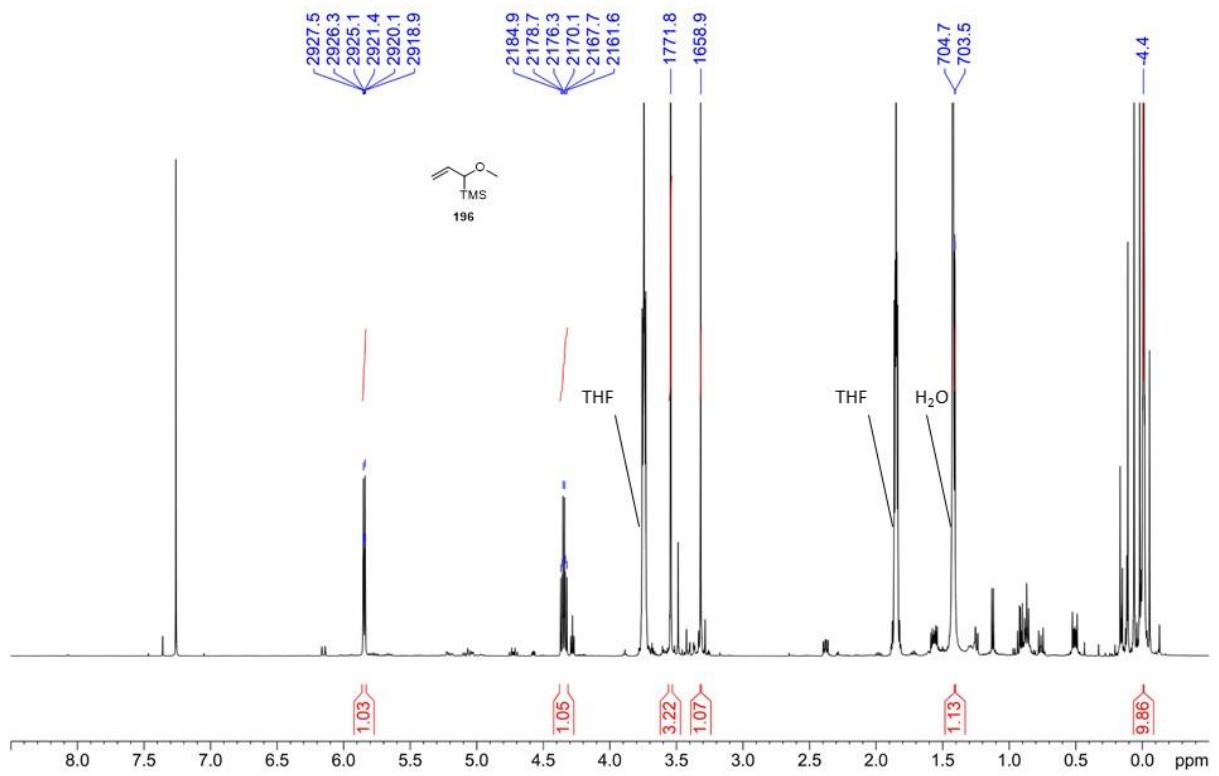


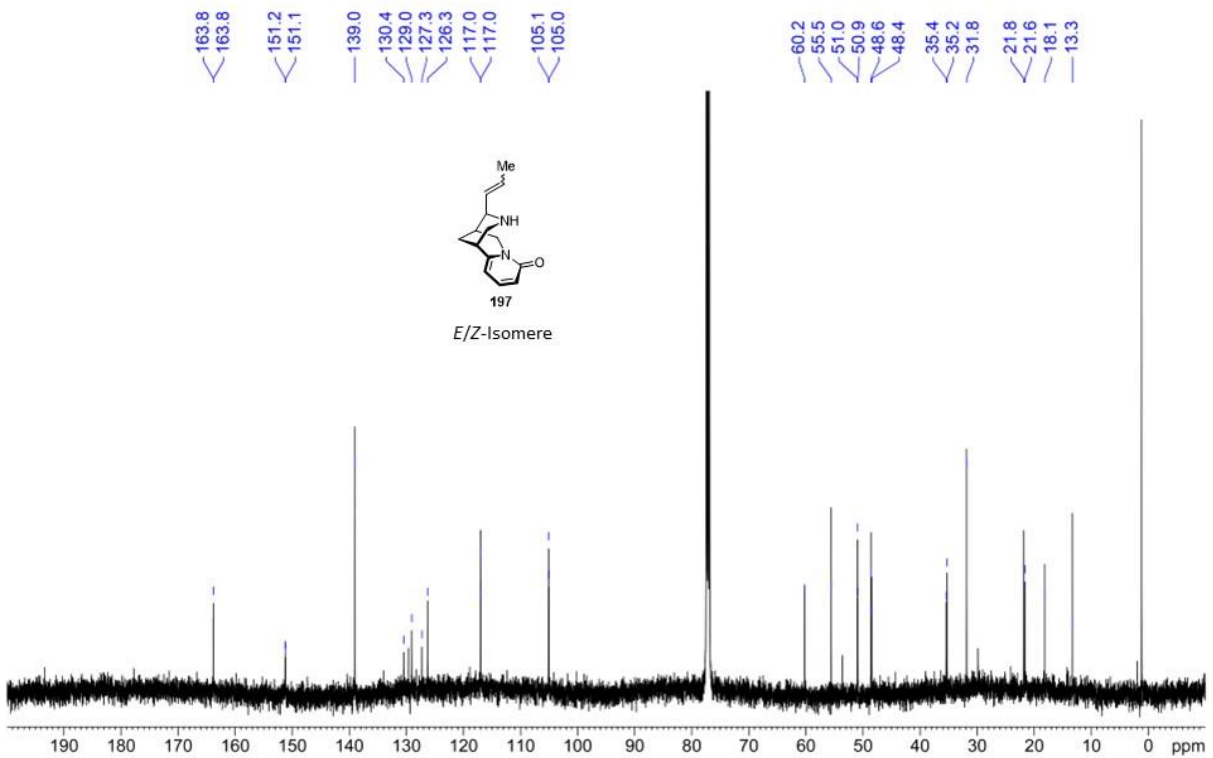
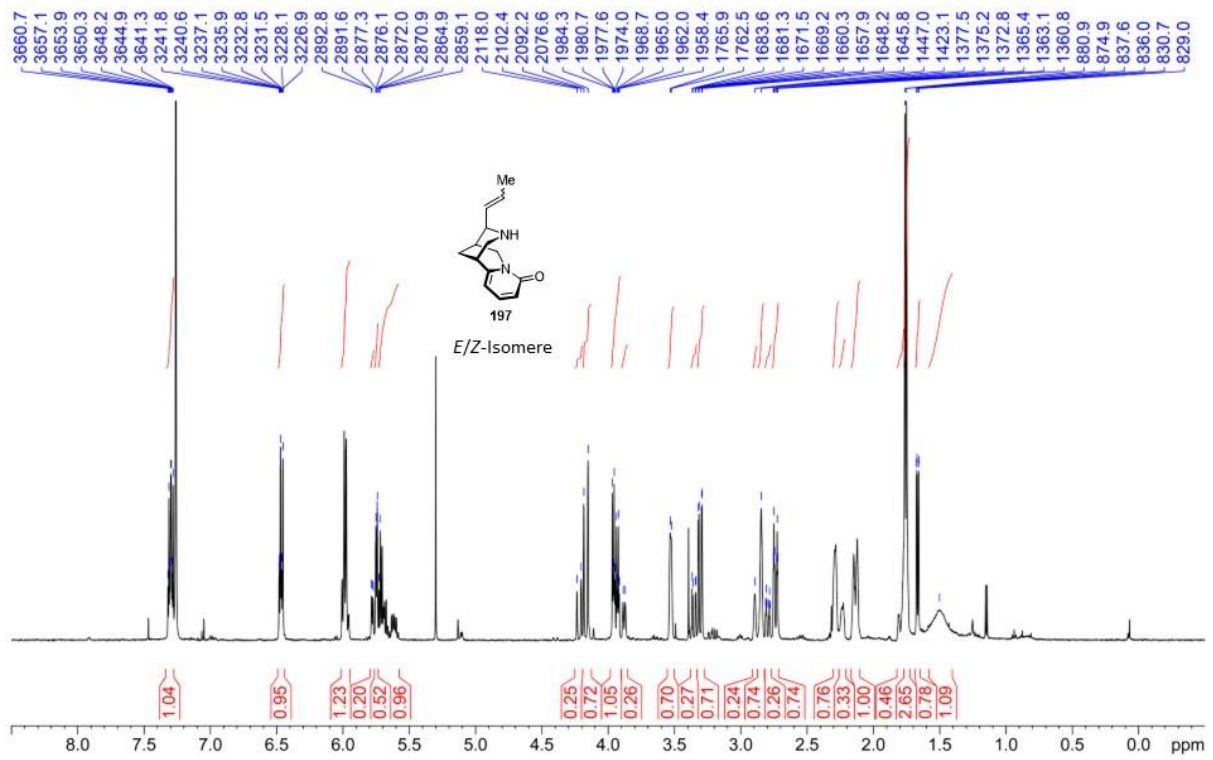


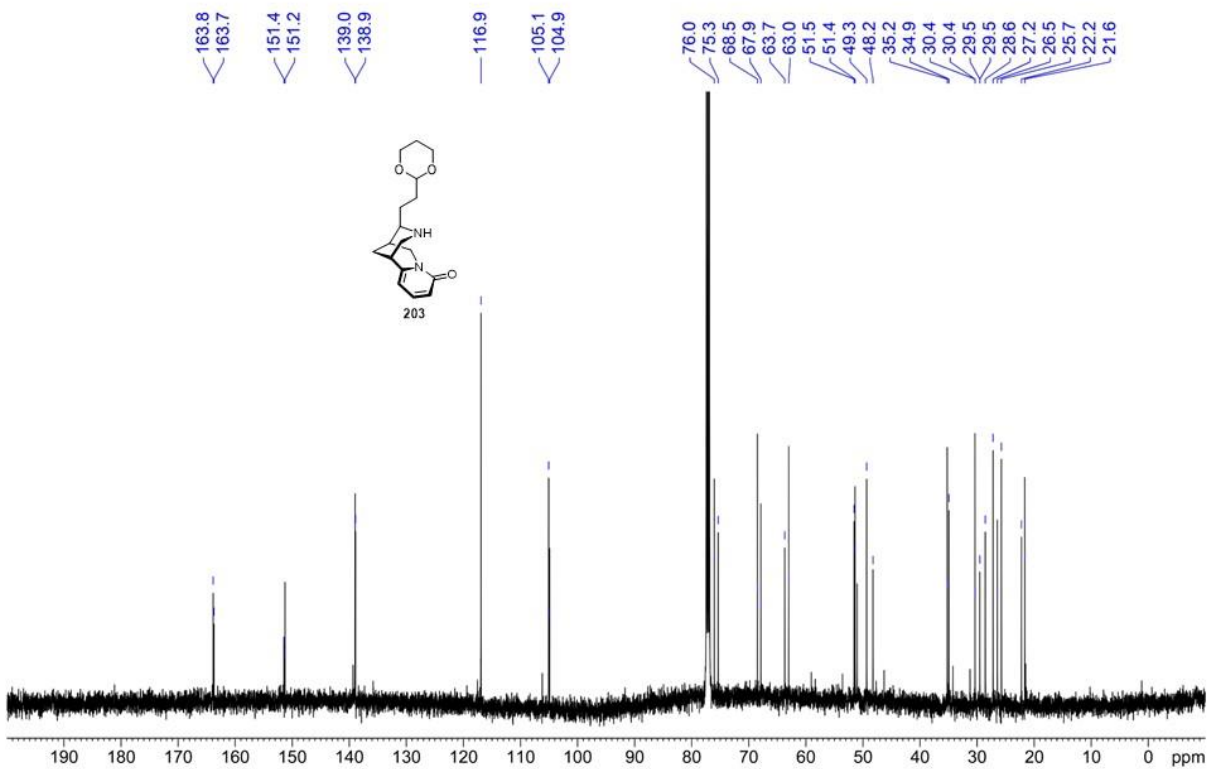
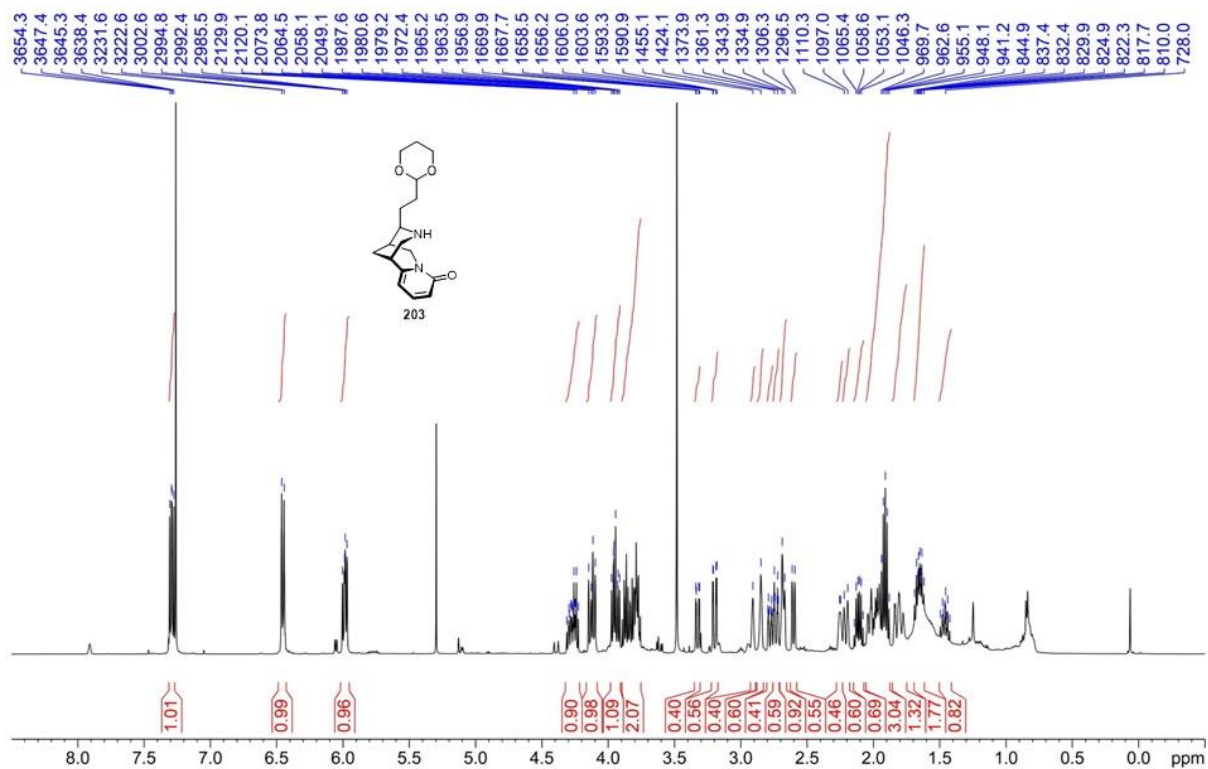


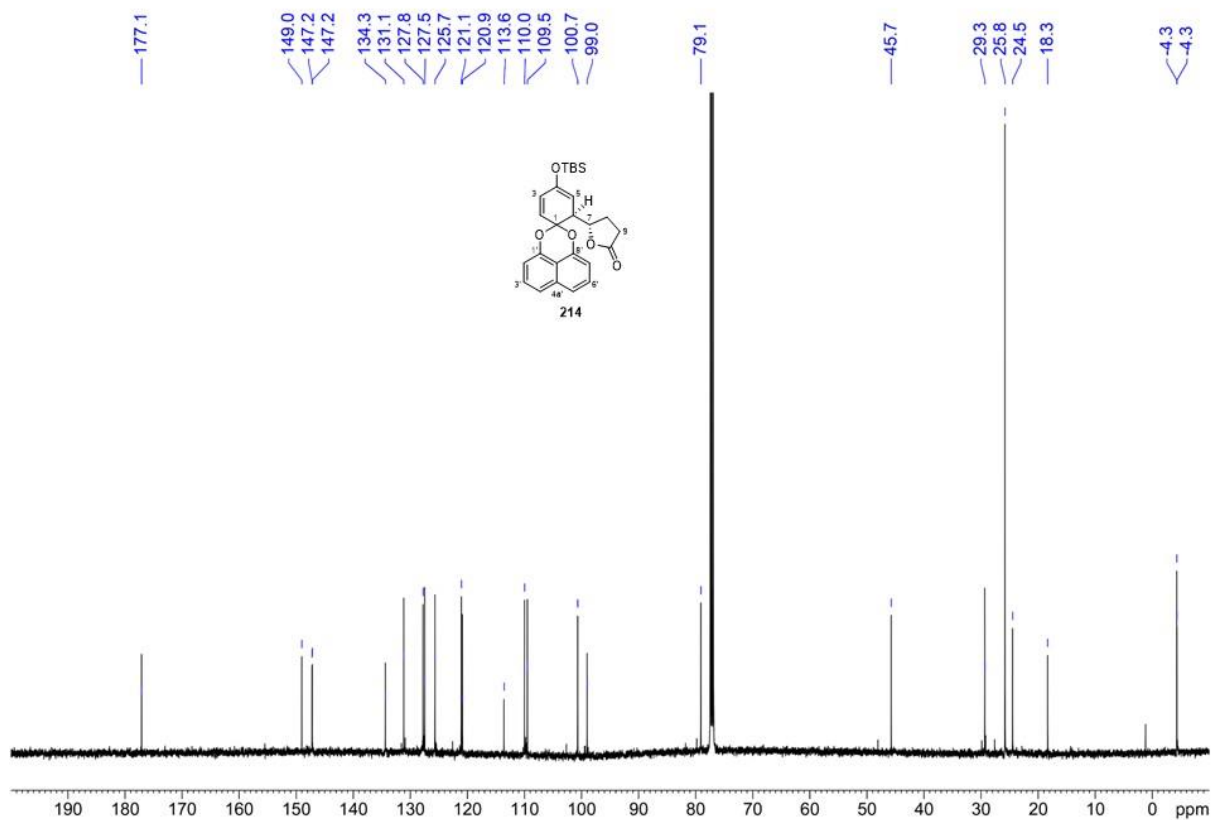
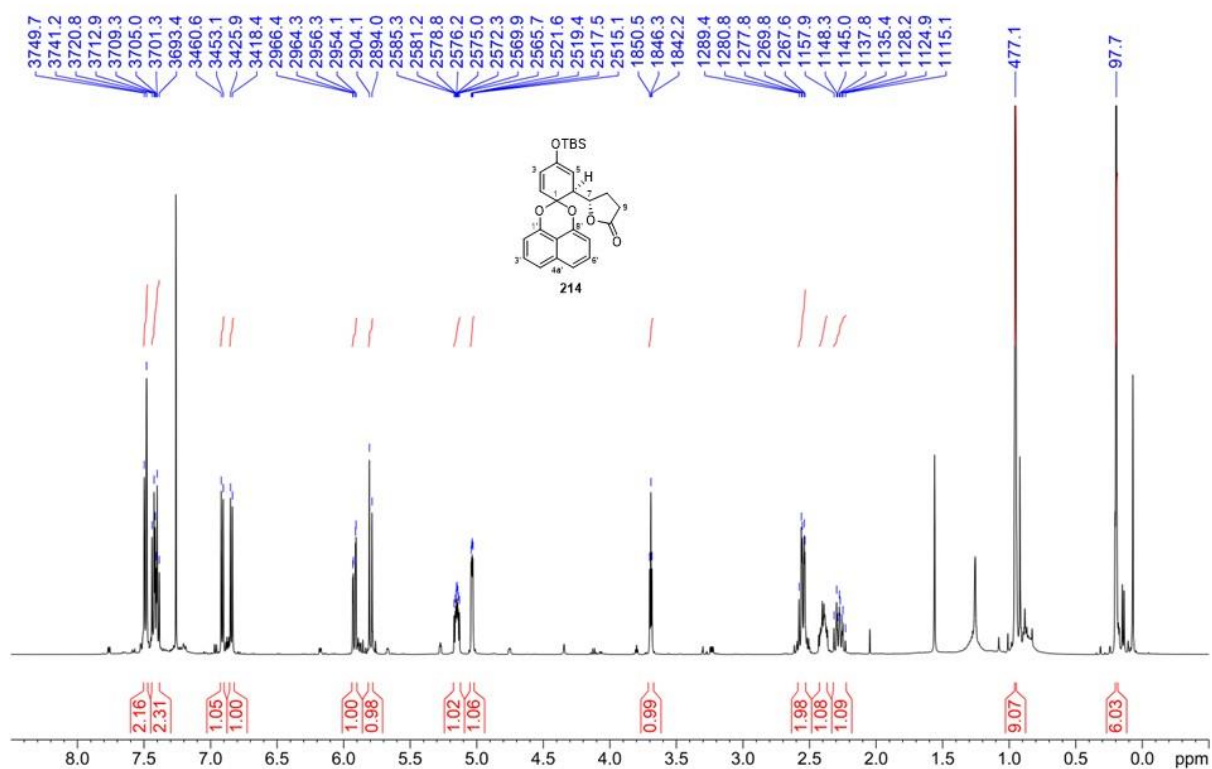


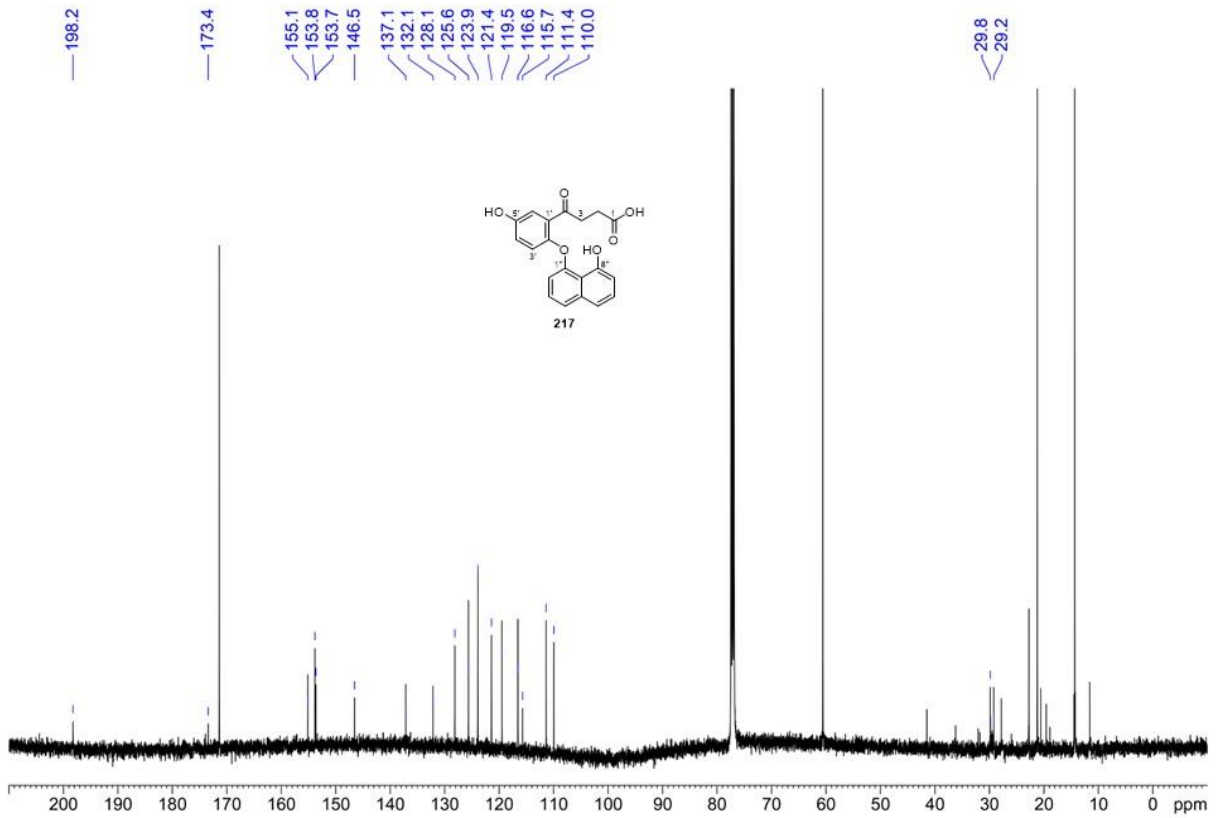
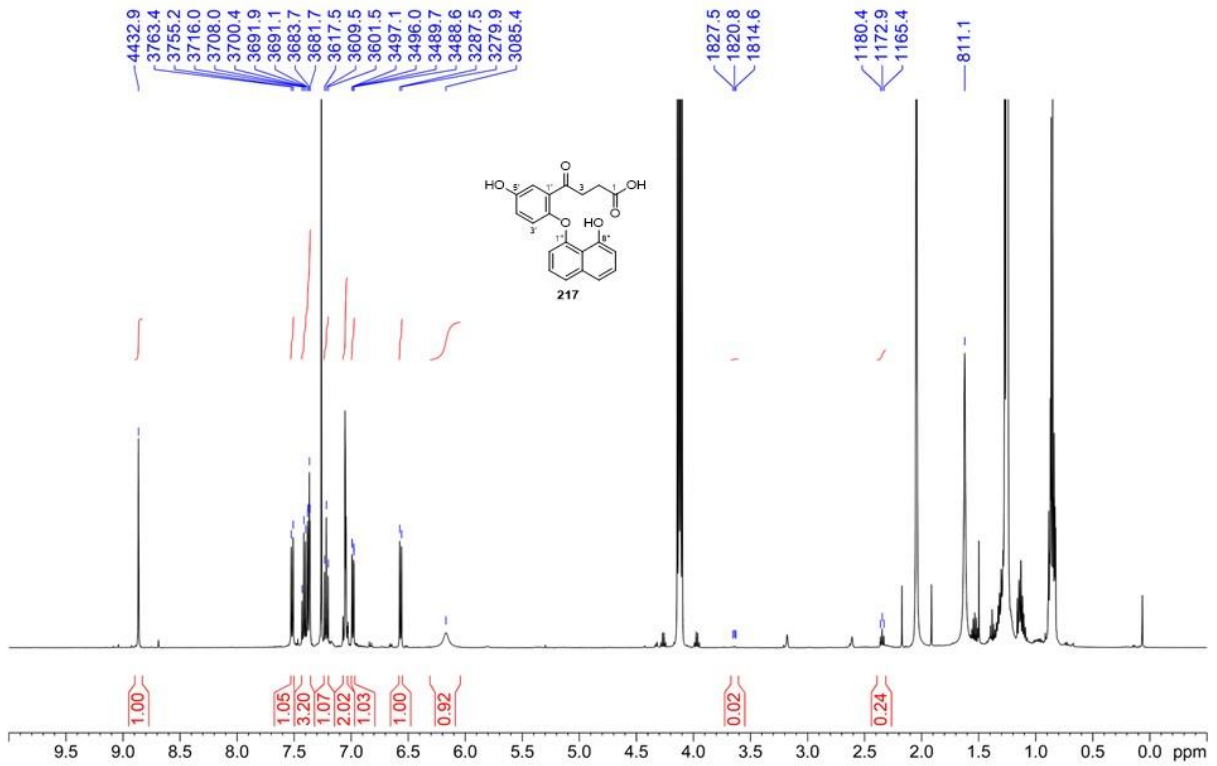


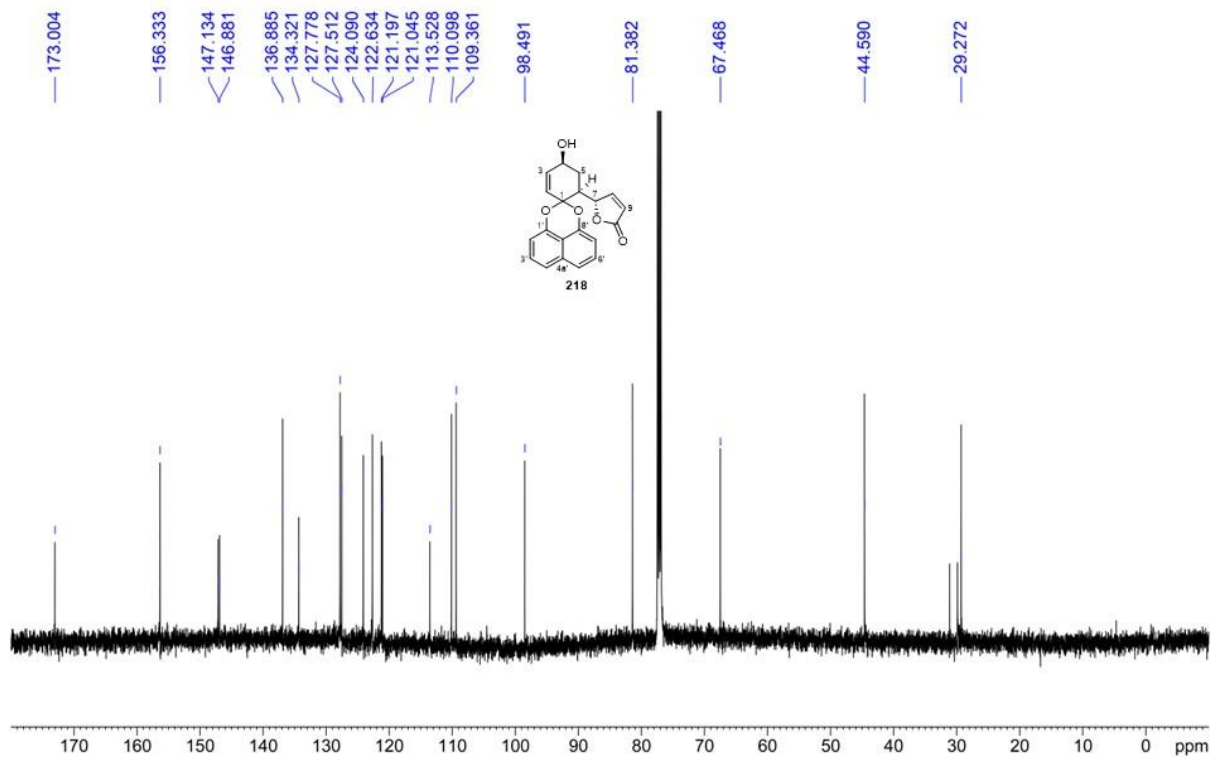
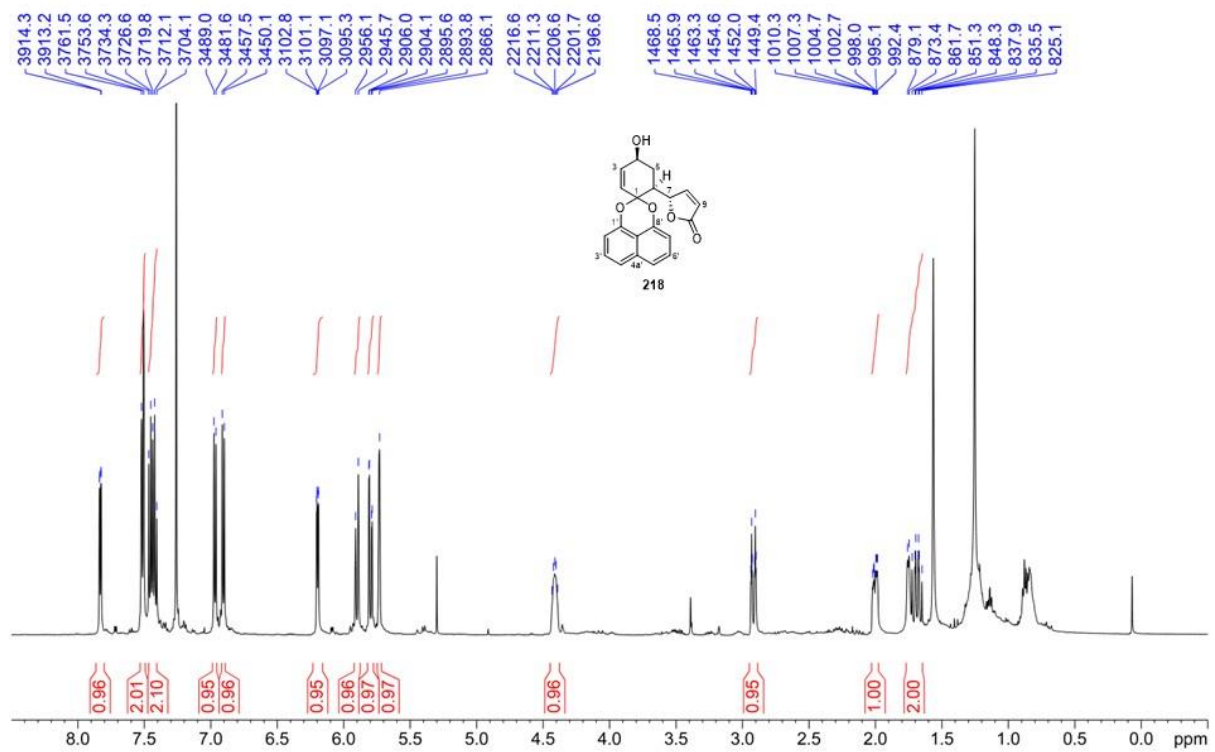


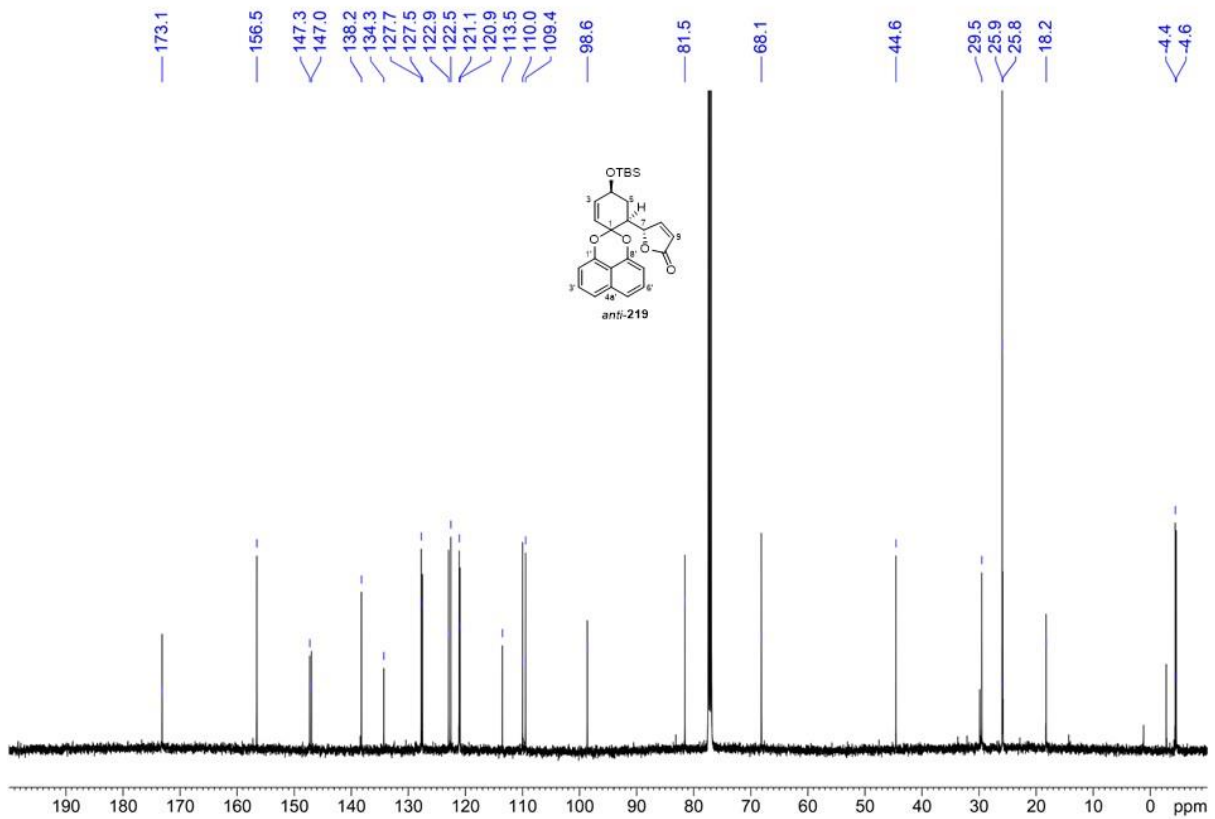
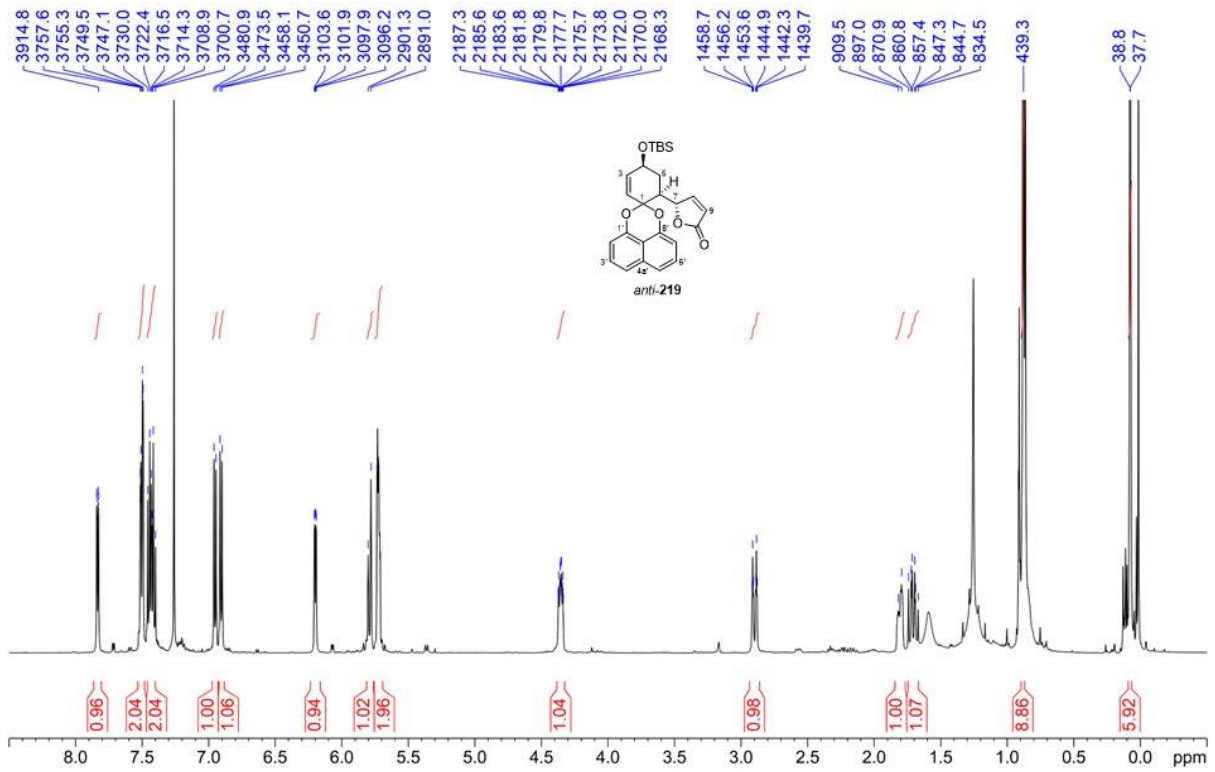


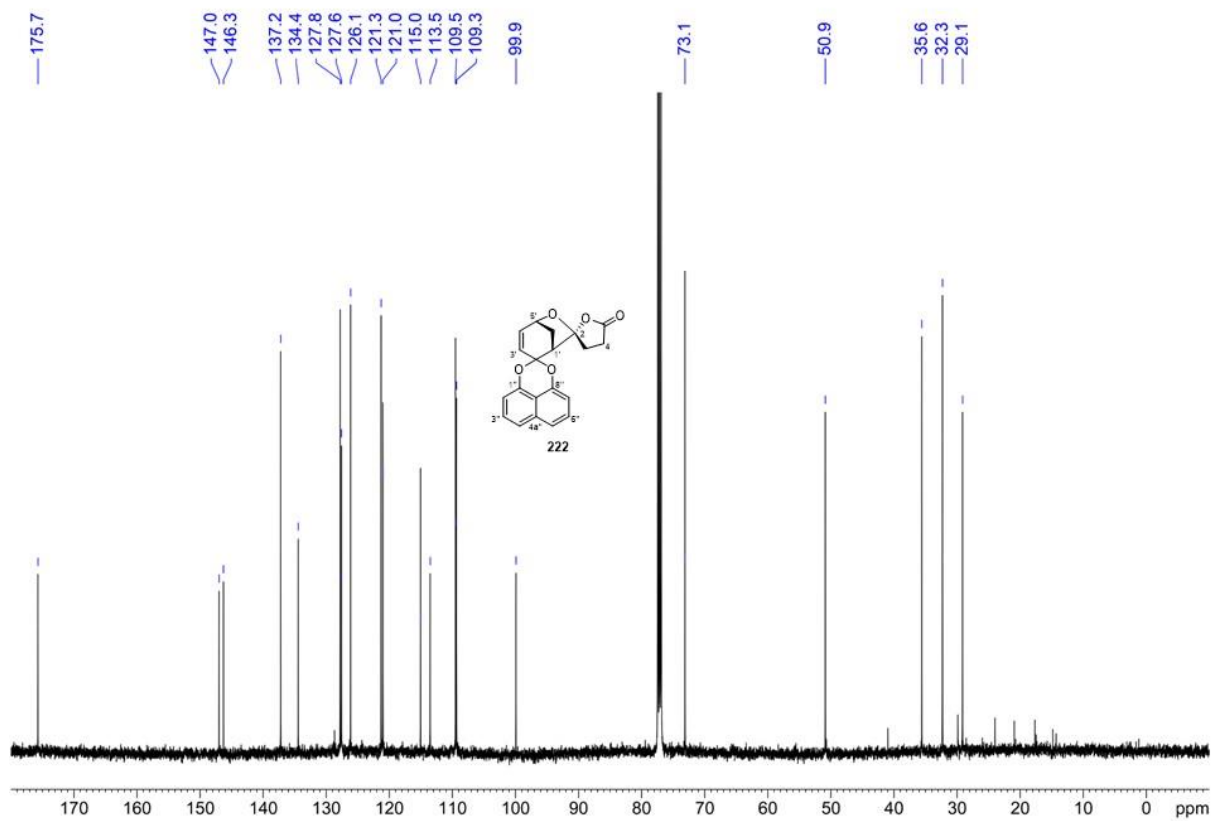
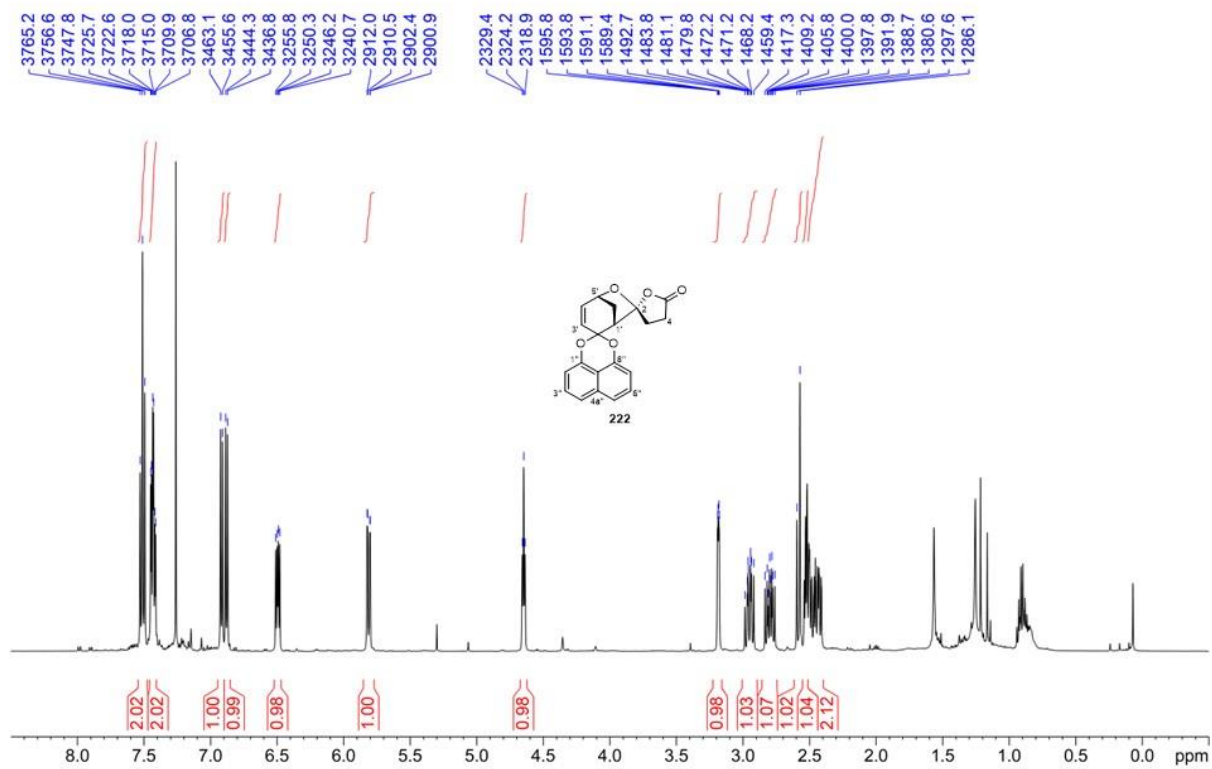


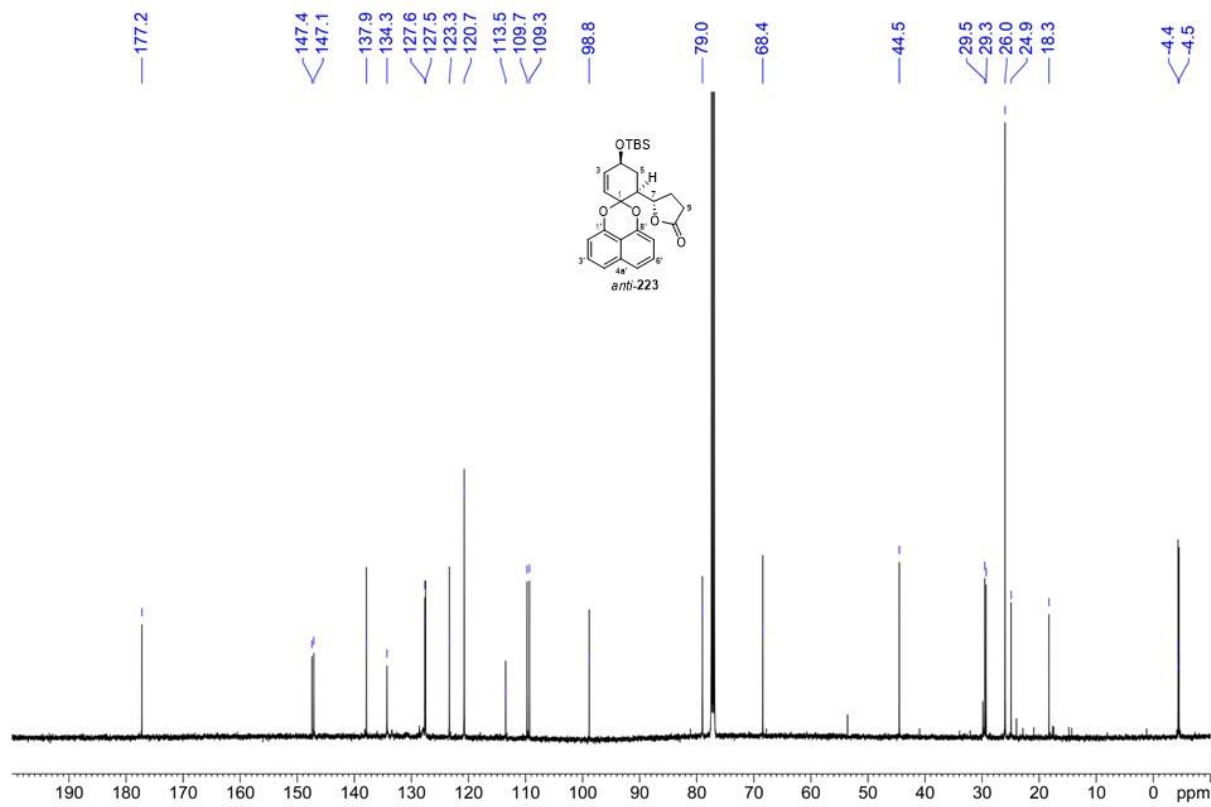
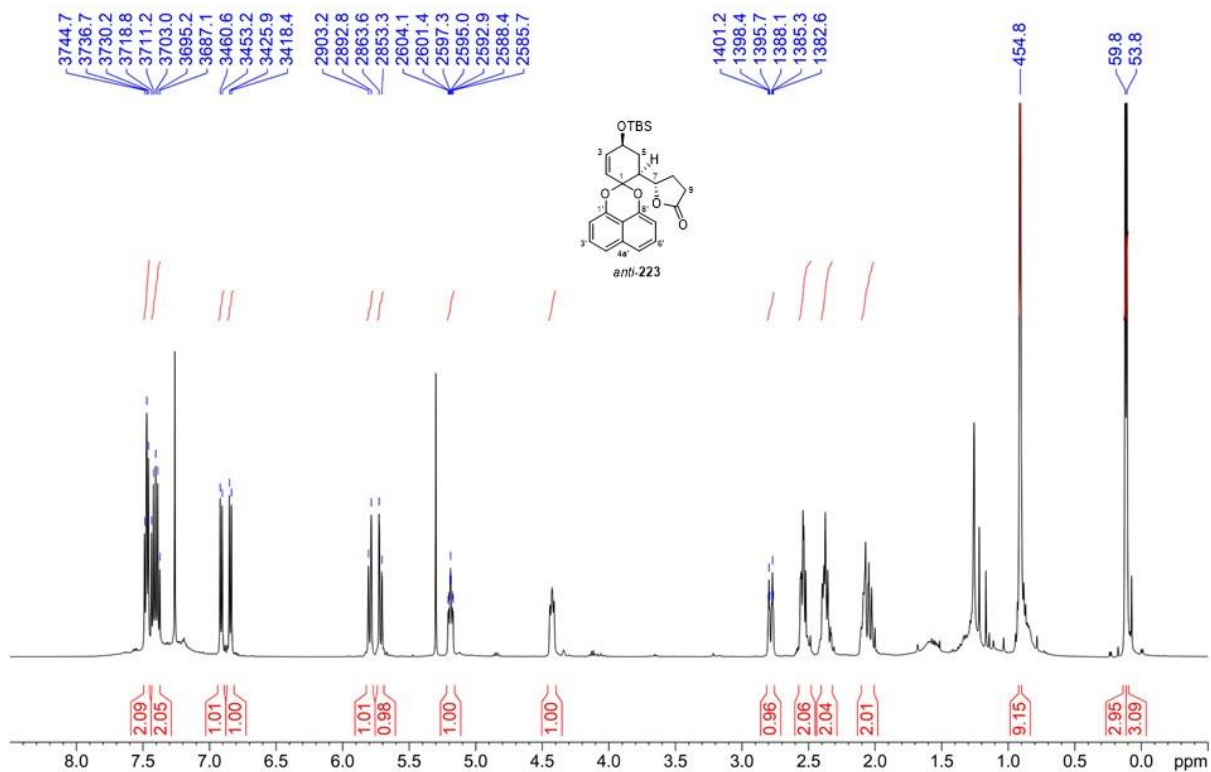


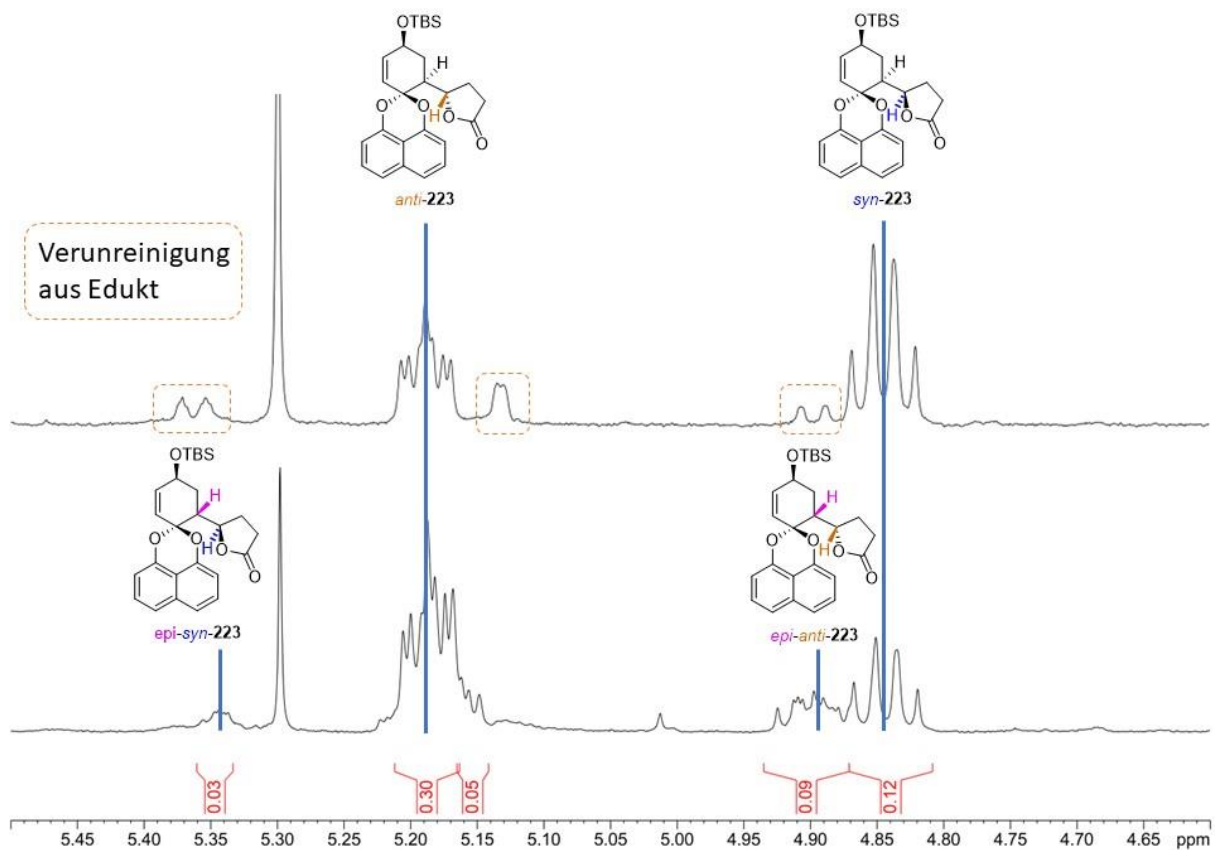
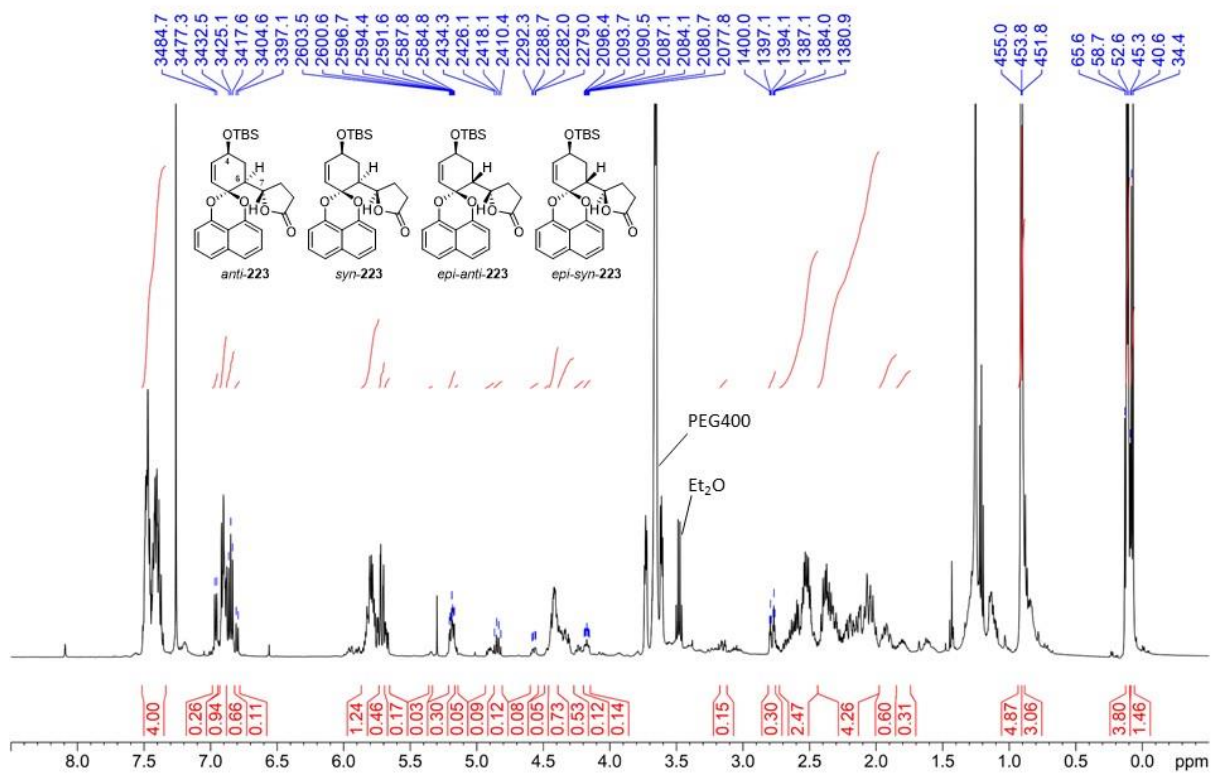


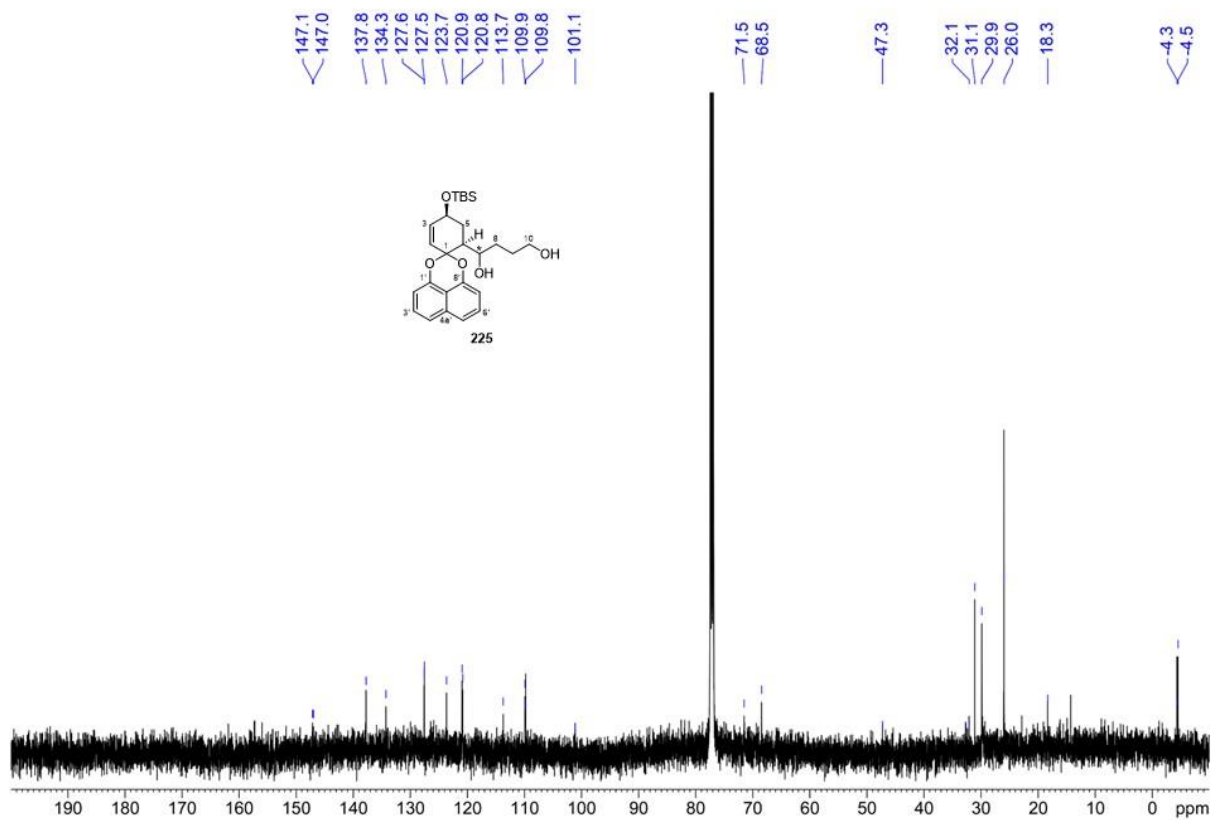
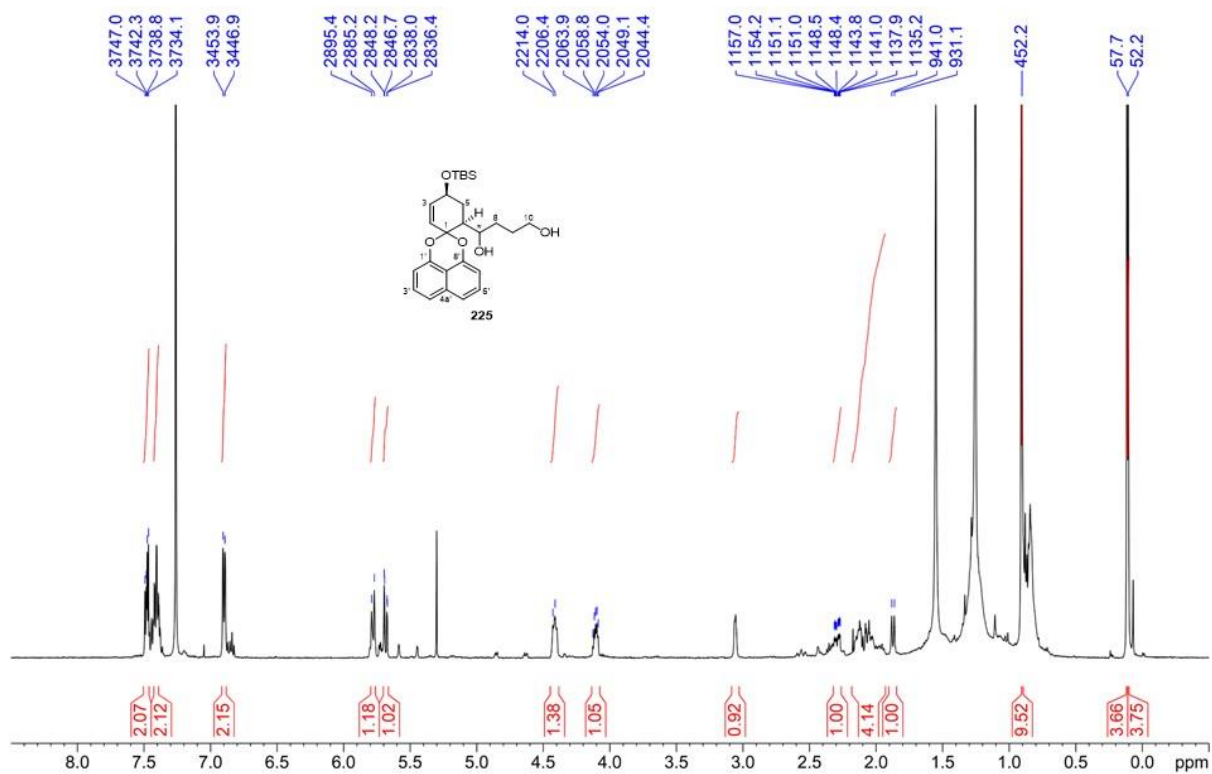


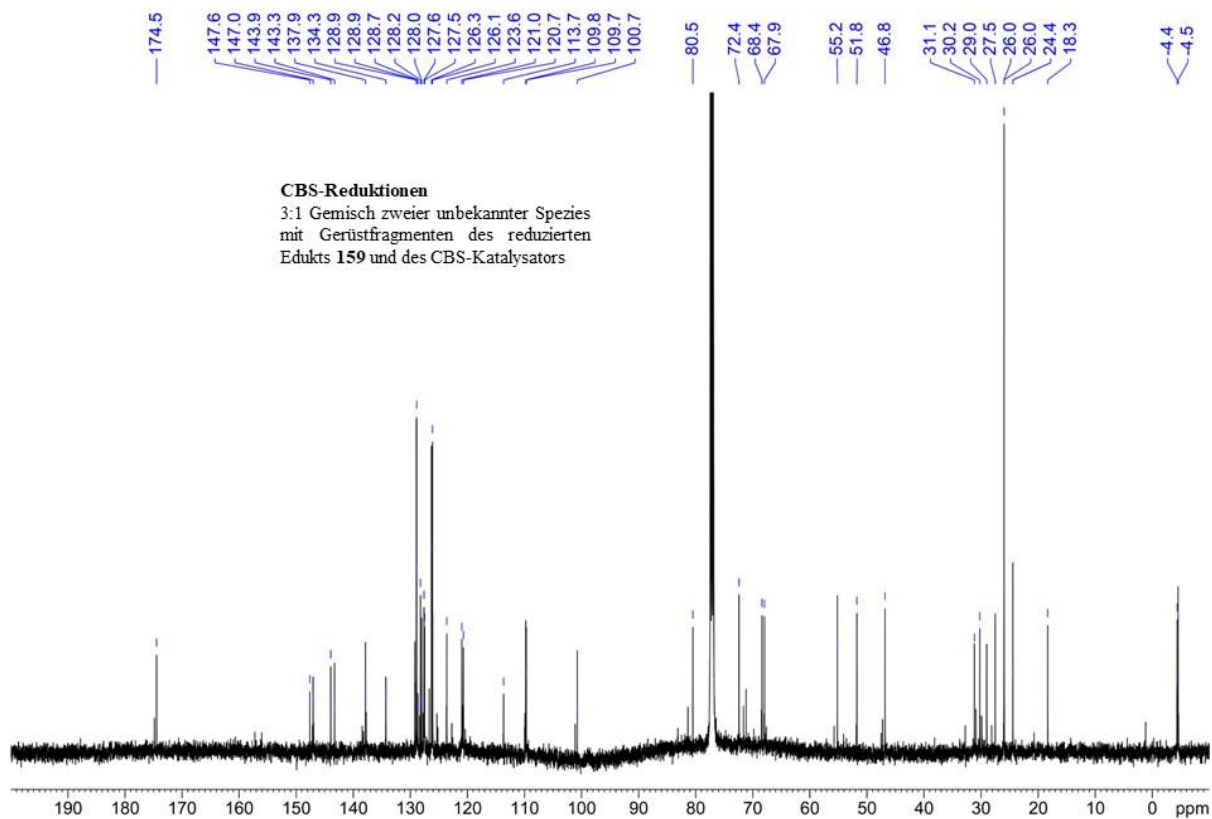
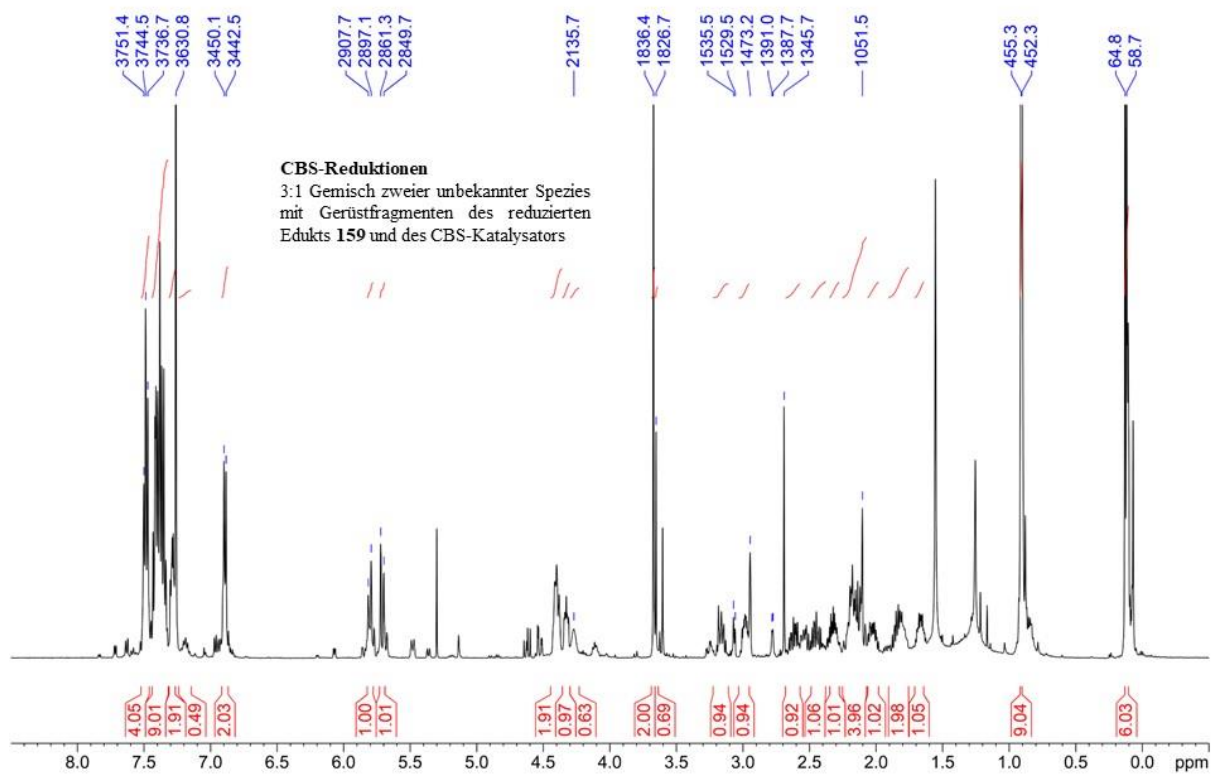


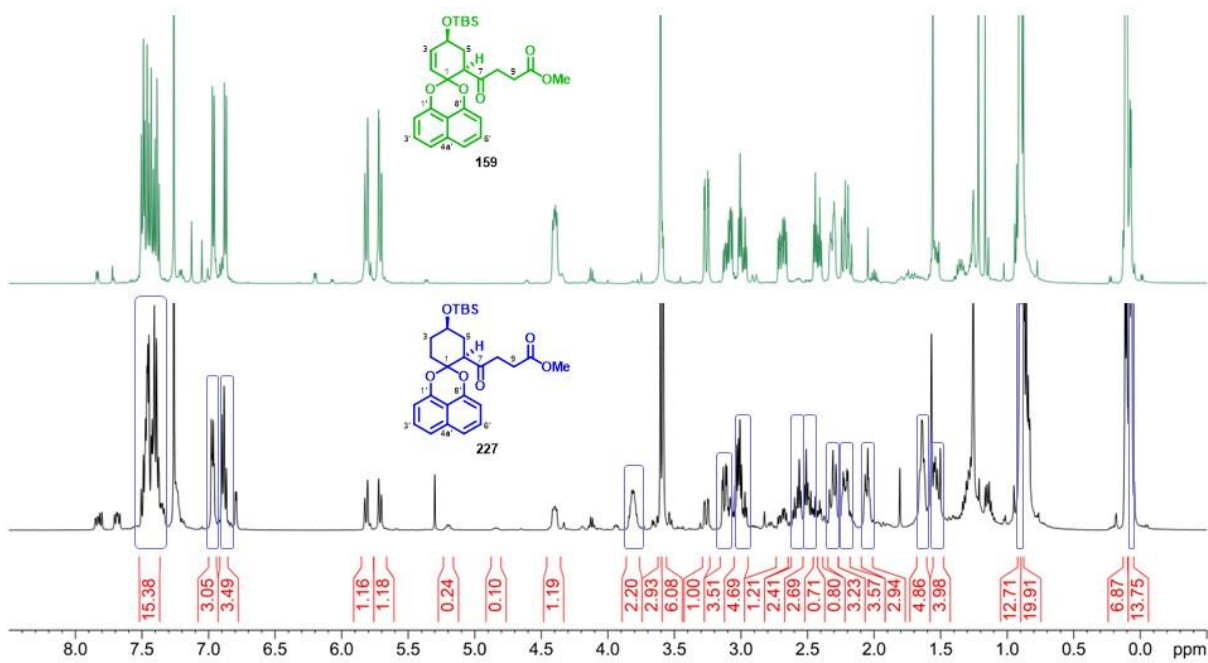
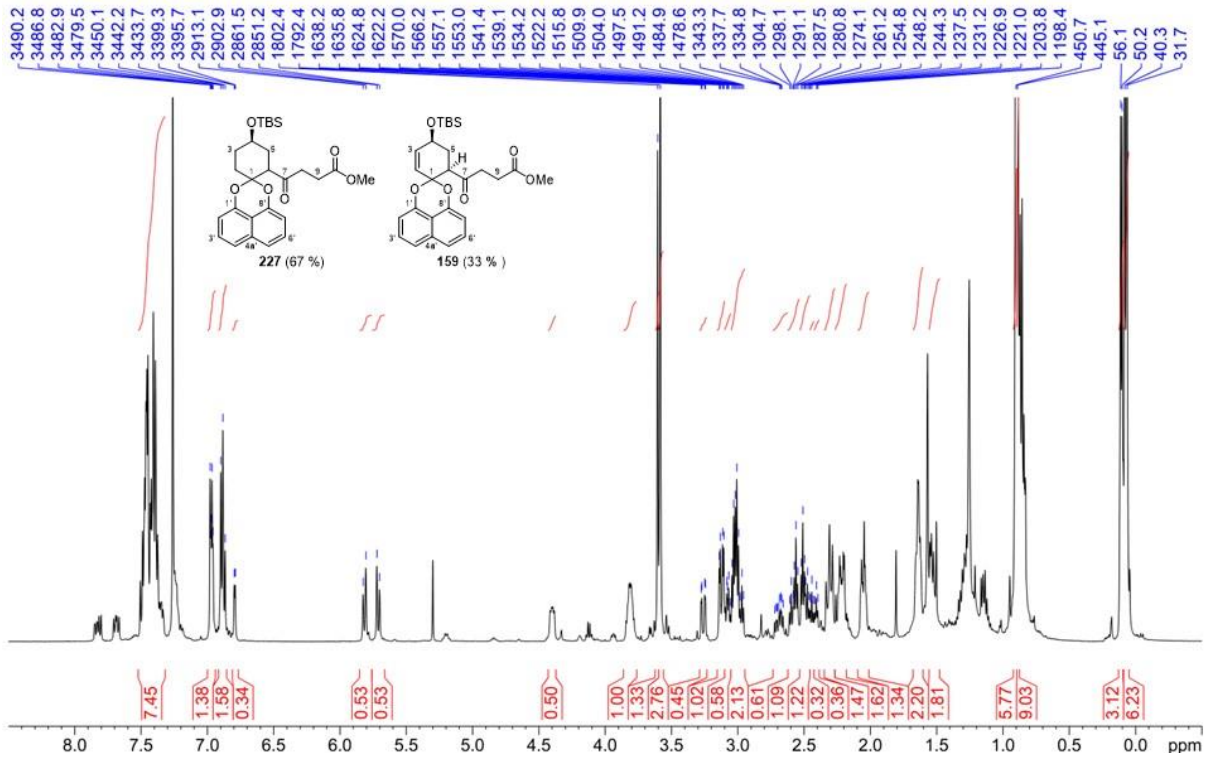


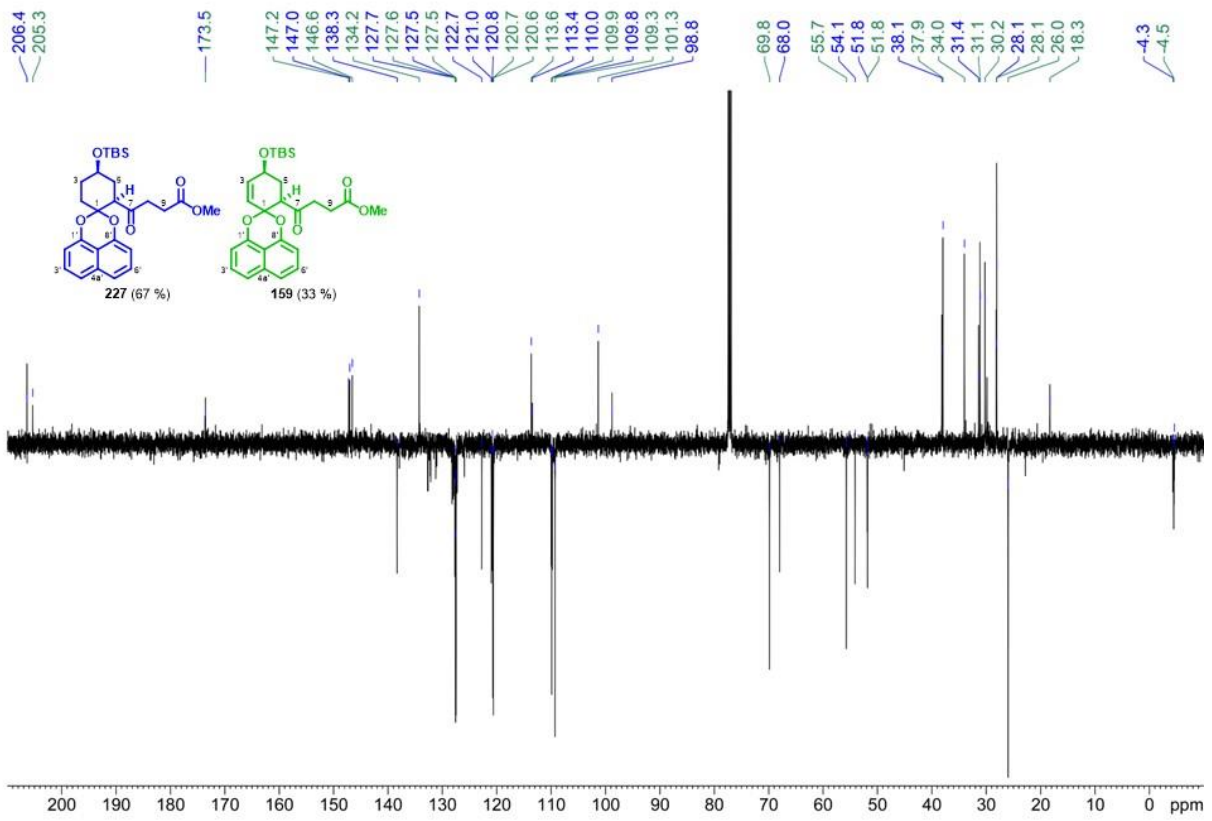


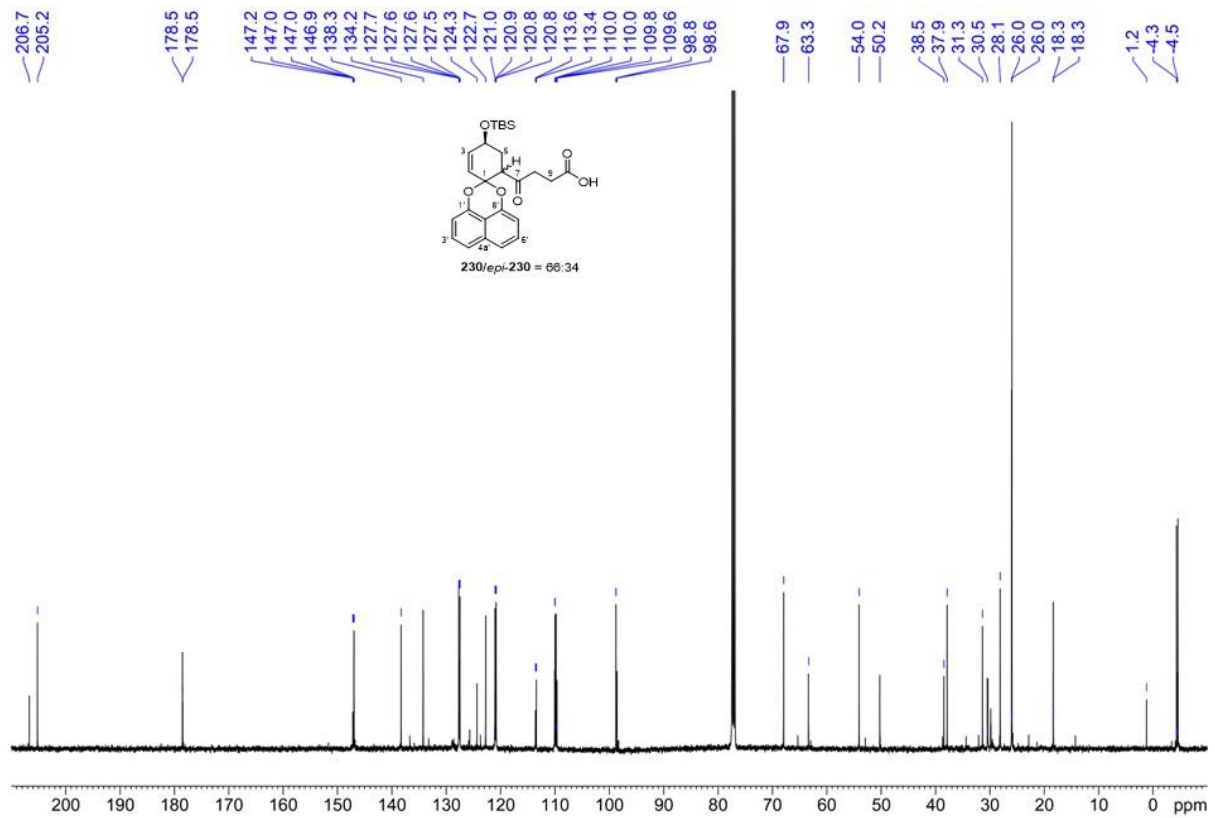
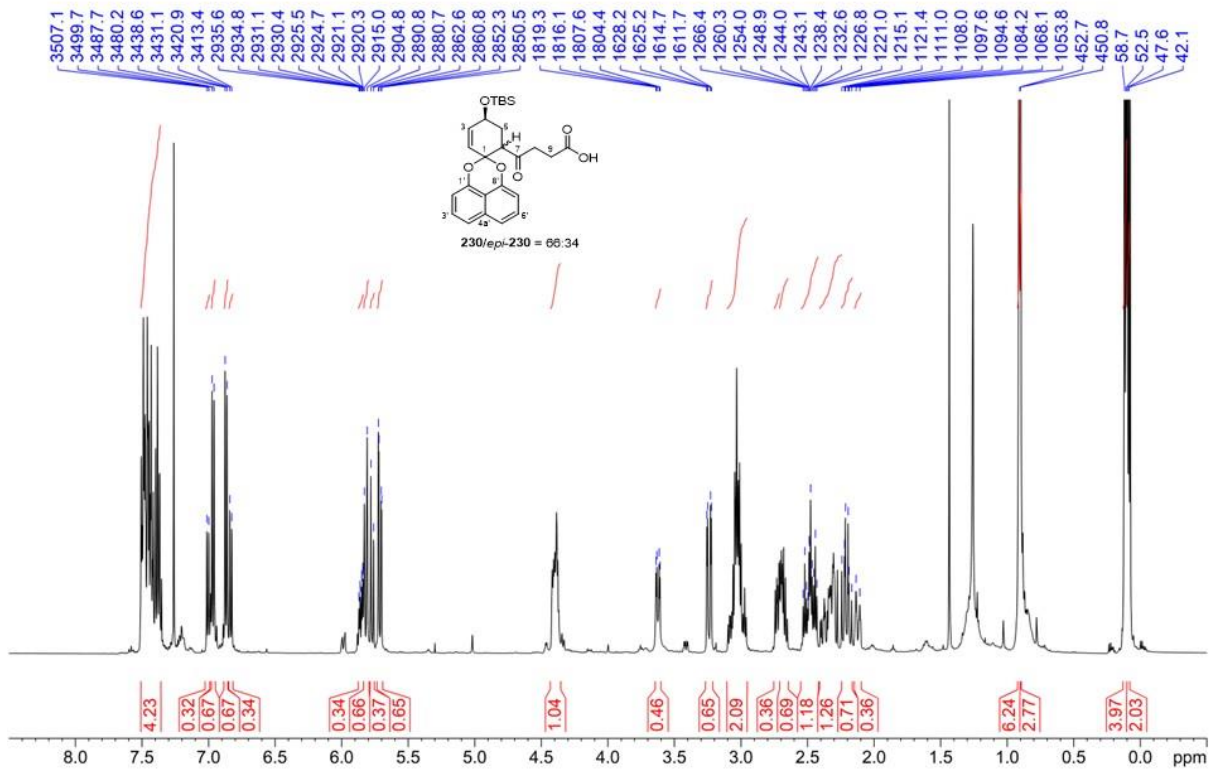


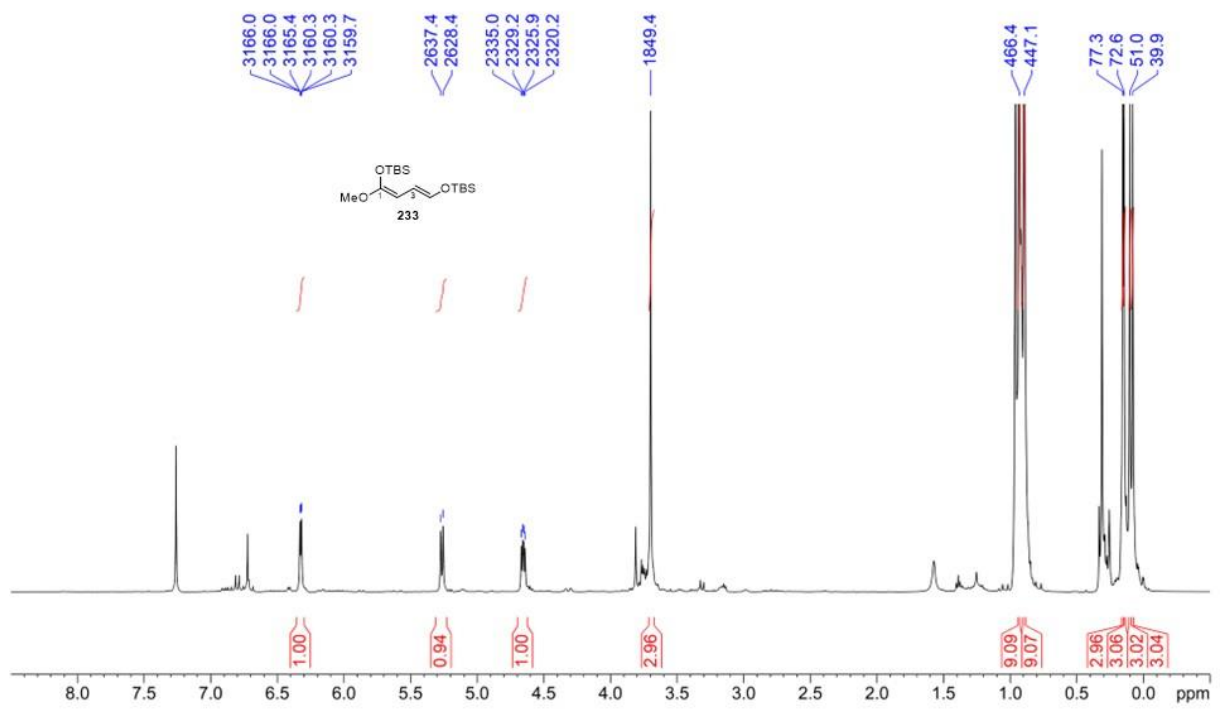


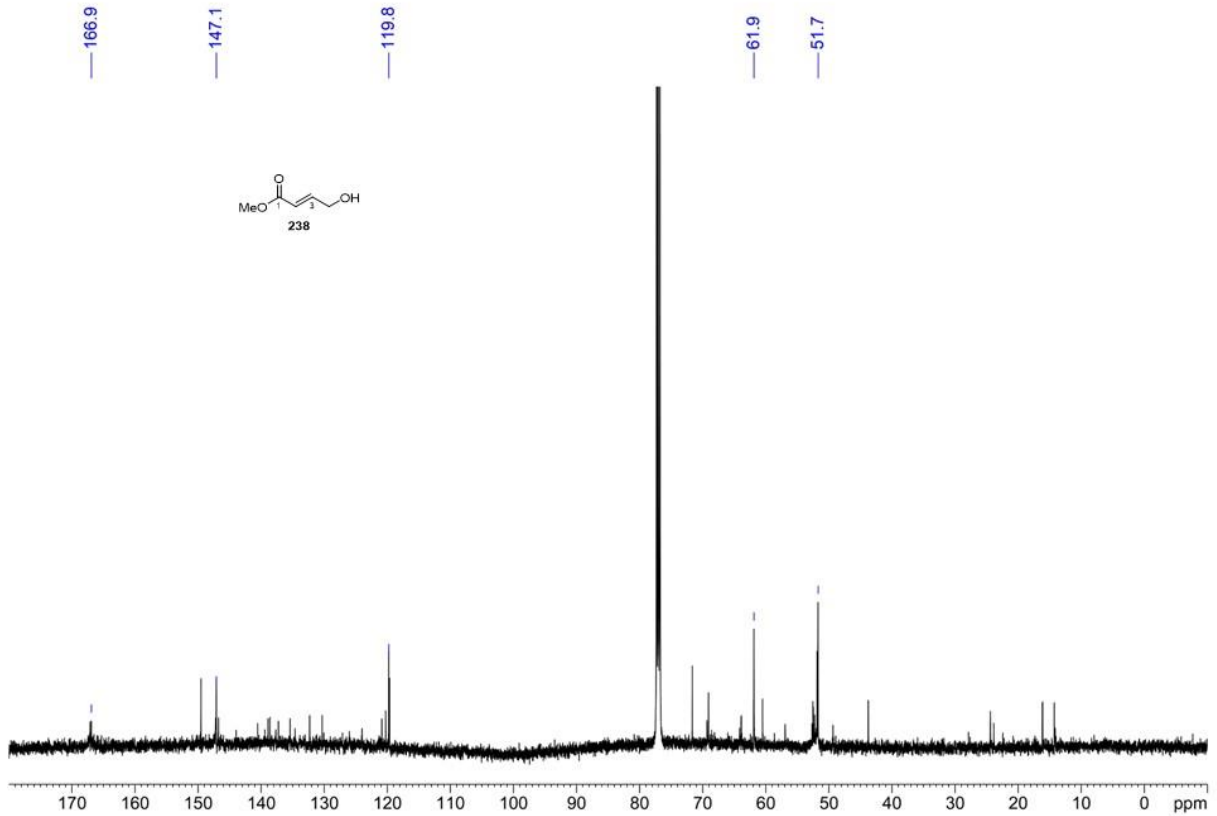
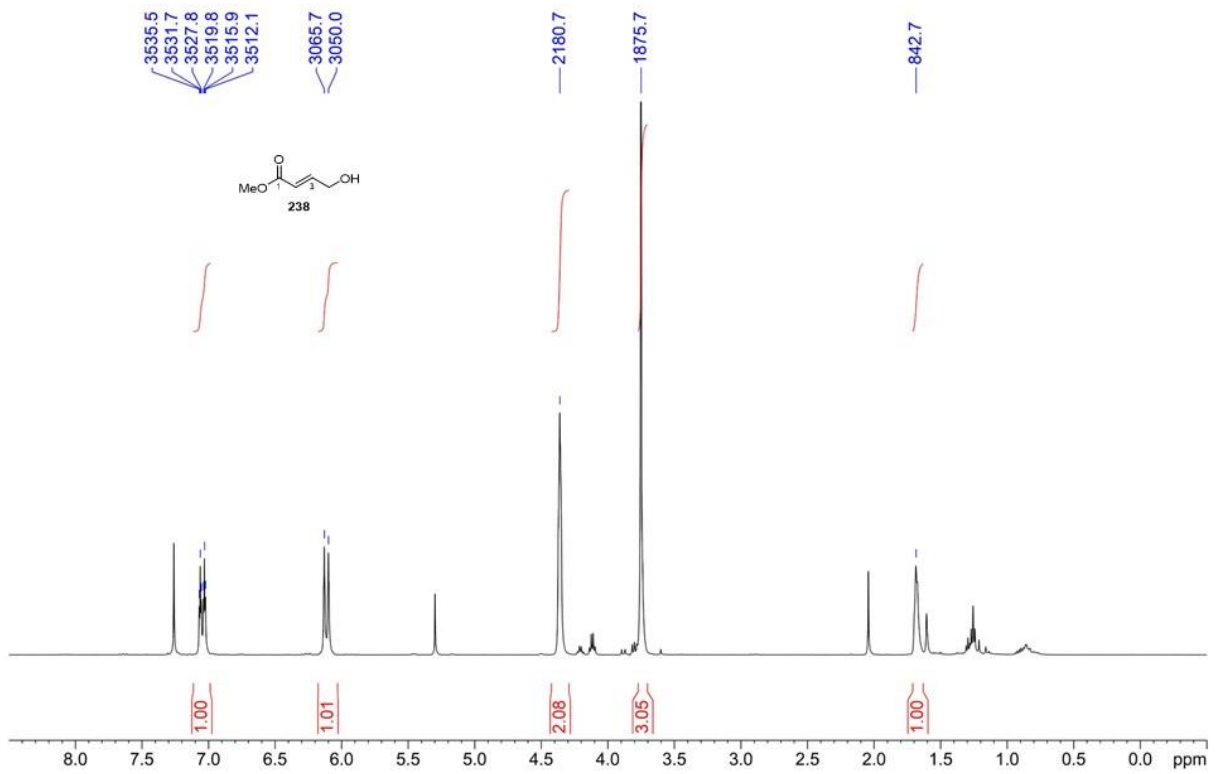


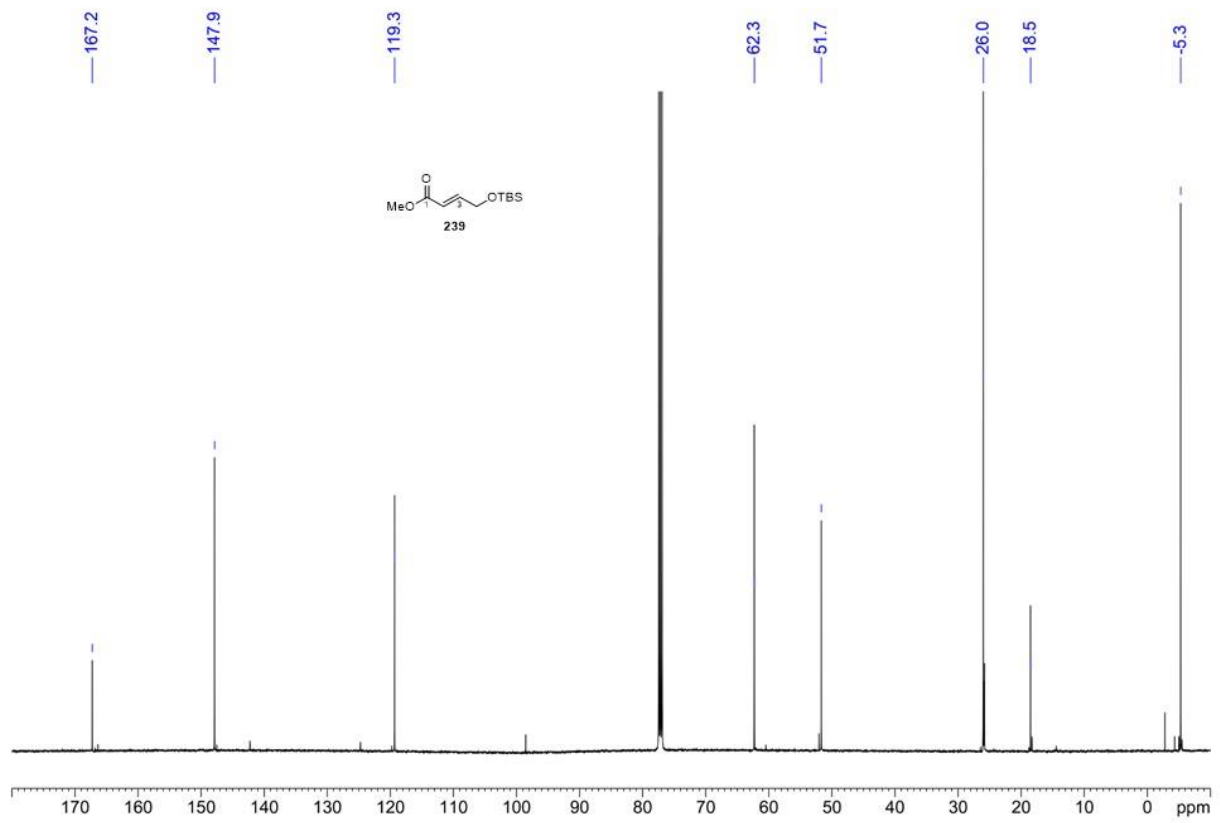
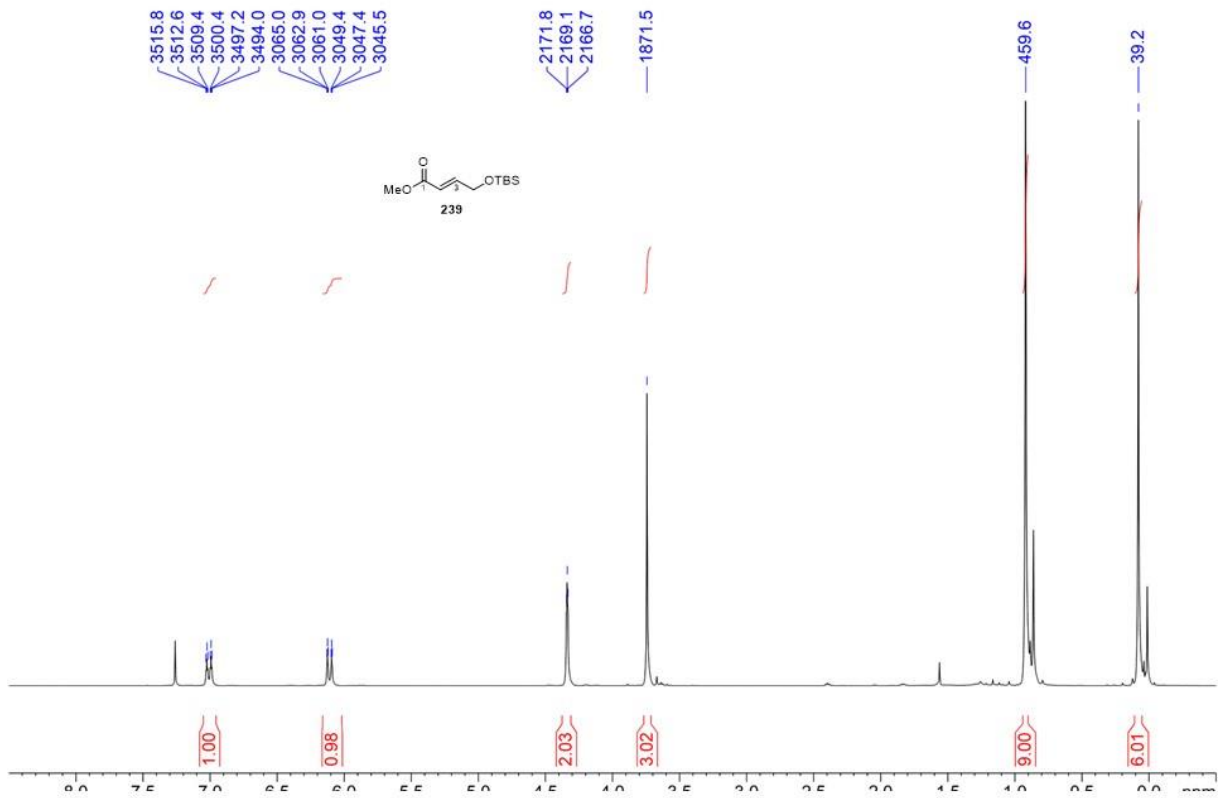


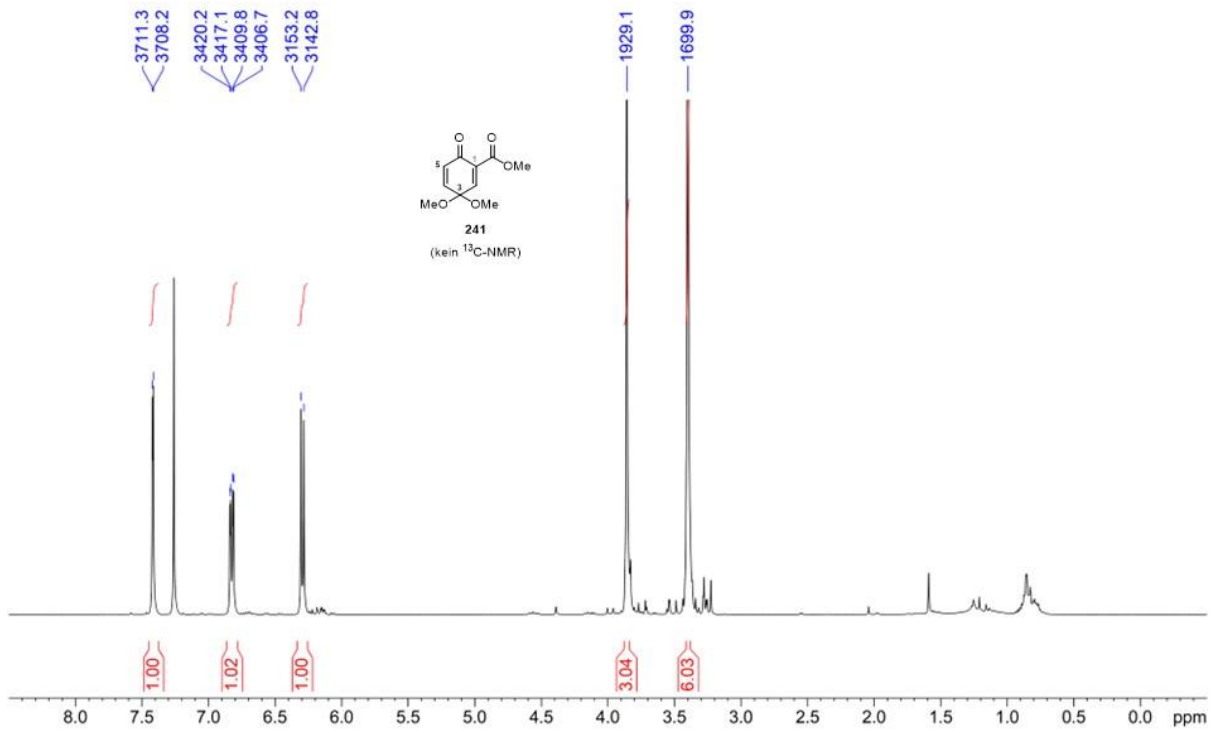


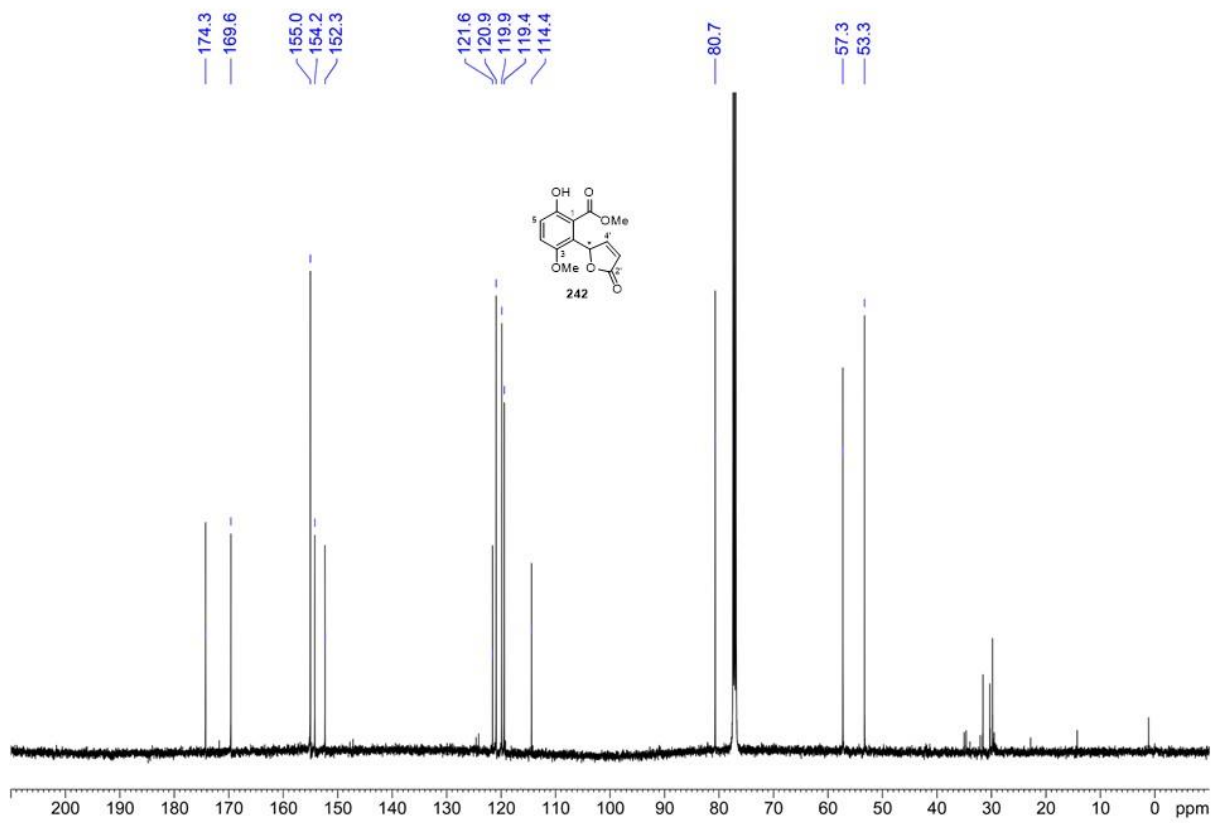
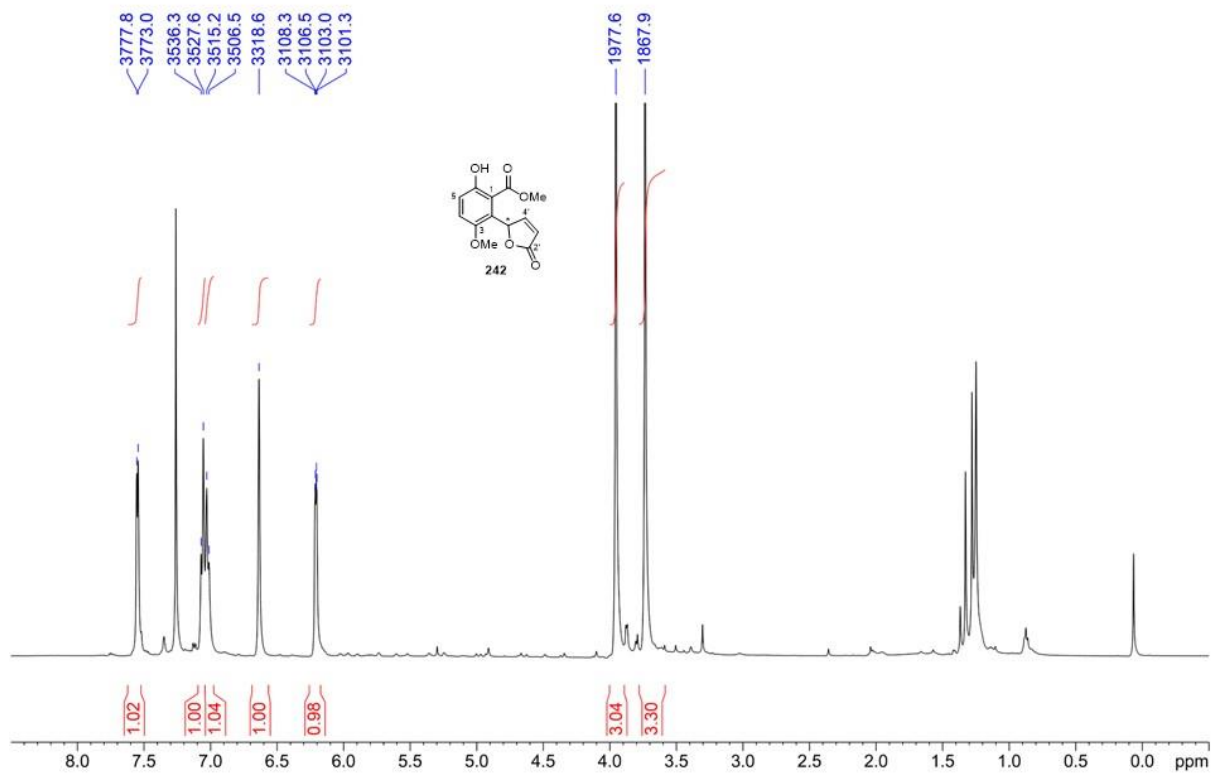


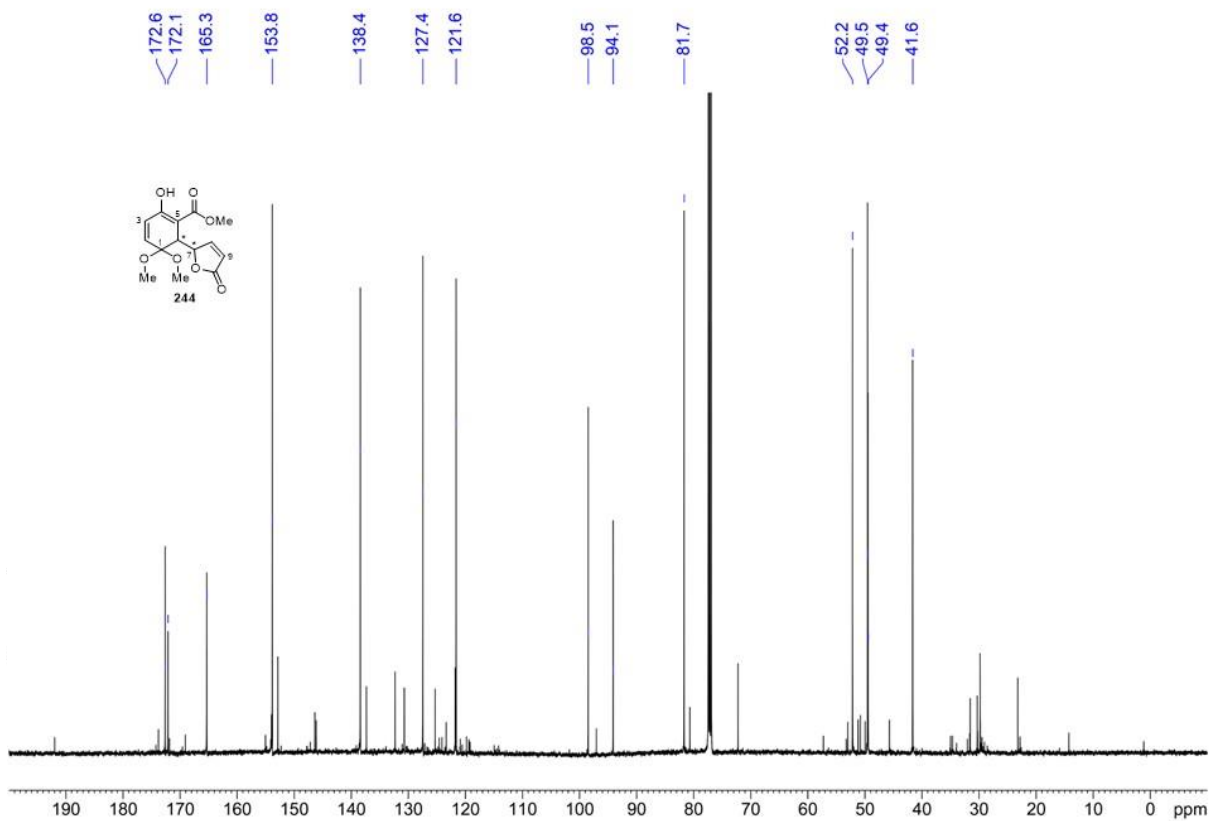
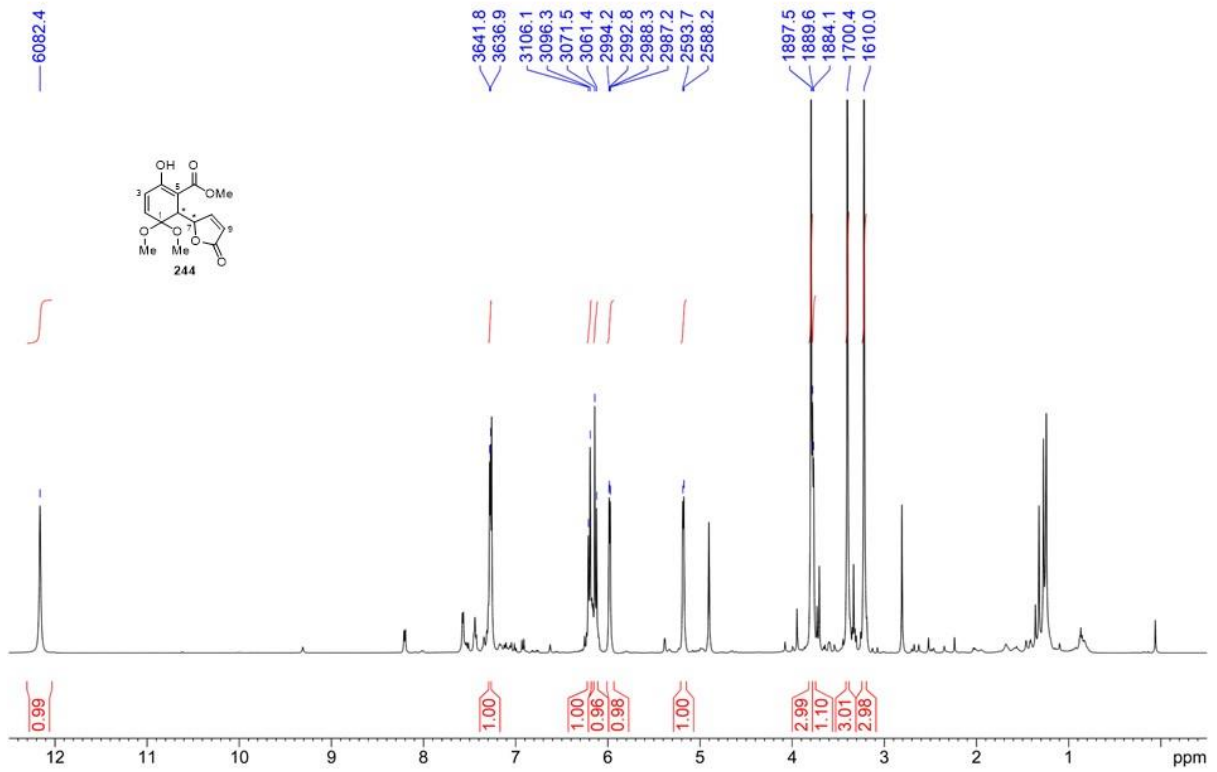






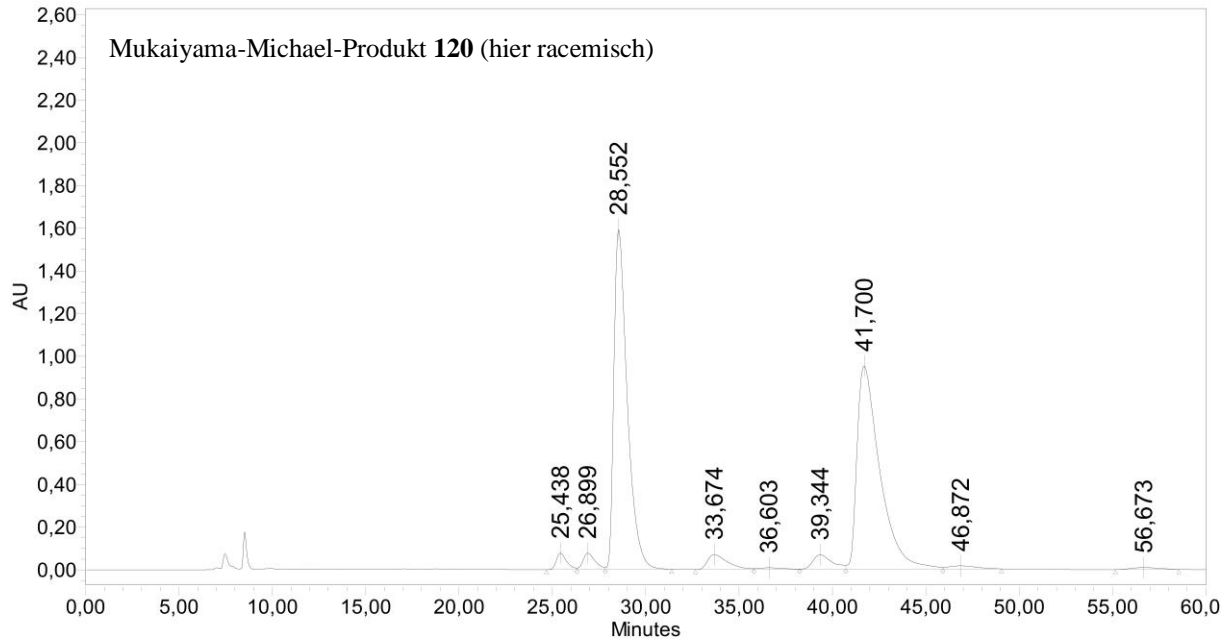






HPLC-Spektren

	Sample Name	Instrument Method Name	Run Time (Minutes)	Injection Volume (uL)
1	SSi434cF2	OD3 H iPr 60 40 Flow 05 215nm	60,00	10,00



	Ret. Time	Start (min)	End (min)	Height	% Height	Area	% Area
1	25,44	24,69	31,38	77113	2,69	2956470	1,65
2	26,90	24,69	31,38	76115	2,66	3439218	1,92
3	28,55	24,69	31,38	1591454	55,52	79051673	44,04
4	33,67	32,66	49,05	69986	2,44	5167652	2,88
5	36,60	32,66	49,05	7789	0,27	654274	0,36
6	39,34	32,66	49,05	67875	2,37	4852450	2,70
7	41,70	32,66	49,05	951962	33,21	80916094	45,08
8	46,87	32,66	49,05	14476	0,51	1507776	0,84
9	56,67	55,16	58,55	9503	0,33	958237	0,53

(EIDESSTATTLICHE) VERSICHERUNG UND ERKLÄRUNG

(§ 8 Satz 2 Nr. 3 PromO Fakultät)

Hiermit versichere ich eidesstattlich, dass ich die Arbeit

Synthese von Chinolizidin-Indolizidin-Alkaloiden und Anteaglonialid-Naturstoffen

selbstständig verfasst und keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt habe (vgl. Art. 97 Abs. 1 Satz 8 BayHIG).

(§ 8 Satz 2 Nr. 3 PromO Fakultät)

Hiermit erkläre ich, dass ich die Dissertation nicht bereits zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht habe und dass ich nicht bereits diese oder eine gleichartige Doktorprüfung endgültig nicht bestanden habe.

(§ 8 Satz 2 Nr. 4 PromO Fakultät)

Hiermit erkläre ich, dass ich Hilfe von gewerblichen Promotionsberatern bzw. –vermittlern oder ähnlichen Dienstleistern weder bisher in Anspruch genommen habe noch künftig in Anspruch nehmen werde.

(§ 8 Satz 2 Nr. 7 PromO Fakultät)

Hiermit erkläre ich mein Einverständnis, dass die elektronische Fassung der Dissertation unter Wahrung meiner Urheberrechte und des Datenschutzes einer gesonderten Überprüfung unterzogen werden kann.

(§ 8 Satz 2 Nr. 8 PromO Fakultät)

Hiermit erkläre ich mein Einverständnis, dass bei Verdacht wissenschaftlichen Fehlverhaltens Ermittlungen durch universitätsinterne Organe der wissenschaftlichen Selbstkontrolle stattfinden können.

.....
Ort, Datum, Unterschrift