

Pericyclische Reaktionen zur Synthese von Indolalkaloiden

—

Totalsynthese von Aspidodispermin

DISSERTATION

zur Erlangung des akademischen Grades eines

Doktors der Naturwissenschaften

(Dr. rer. nat.)

eingereicht im Fachbereich Biologie, Chemie, Pharmazie

der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Franziska Martina Reuß

Berlin, 2020

Hiermit versichere ich, die vorliegende Dissertation selbstständig und ohne unerlaubte Hilfe angefertigt zu haben. Beim Verfassen der Dissertation wurden keine anderen als die im Text aufgeführten Hilfsmittel verwendet. Eine Promotionsverfahren zu einem früheren Zeitpunkt an einer anderen Hochschule oder bei einem anderen Fachbereich wurde nicht beantragt.

Franziska Reuß

Berlin, den 20. Oktober 2020

Diese Arbeit entstand unter der Anleitung von Prof. Dr. Philipp Heretsch in der Zeit von November 2016 bis Oktober 2020 am Institut für Chemie und Biochemie des Fachbereichs Biologie, Chemie und Pharmazie der Freien Universität Berlin.

Teile dieser Arbeit sind bereits in folgenden Publikationen veröffentlicht:

„Synthesis of Aspidodispermine via Pericyclic Framework Reconstruction“

F. Reuß, P. Heretsch, *Org. Lett.* **2020**, *22*, 3956–3959.

„Synthetic strategies for the ibophyllidine alkaloids“

F. Reuß, P. Heretsch, *Nat. Prod. Rep.*, DOI: 10.1039/d0np00036a.

1. Gutachter: Prof. Dr. Philipp Heretsch
2. Gutachter: Prof. Dr. Mathias Christmann

Disputation am: 8. Dezember 2020



Passion and persistence are what matter.
Dreams are achievable and you can make your fantasy come true, but there are no shortcuts.
Nothing happens without hard work.

– Diane von Fürstenberg

Danksagung

An erster Stelle geht mein Dank an Prof. Dr. Philipp Heretsch, für die Aufnahme in seine Arbeitsgruppe und für die Vergabe des spannenden und herausfordernden Themas. Auch für die vielen und laufend geführten fachlichen Diskussionen und die daraus folgenden Ratschläge bin ich sehr dankbar.

Weiterhin gilt mein Dank Prof. Dr. Mathias Christmann für die Übernahme des Zweitgutachtens. Prof. Dr. Dieter Sicker möchte ich dafür danken, dass er mich Prof. Dr. Philipp Heretsch vorgestellt und so meinen Weg in diese Arbeitsgruppe bereitet hat.

Dem gesamten Team des Gerätezentrums BioSupraMol danke ich für die Aufnahme der jeweiligen Spektren. Dabei möchte ich Gergor Drendel, Anja Peuker, Xuan Pham, Bettina Zeisig und Dr. Andreas Schäfer für die zahlreichen Messungen von NMR-Spektren erwähnen. Gregor Drendel, Fabian Klautzsch, Xuan Pham und Dr. Andreas Springer danke ich für die Unterstützung bei der eigenen Aufnahme von MS-Spektren und die Servicemessungen. Bei Christiane Groneberg möchte ich mich für die reibungslose Durchführung von analytischen und präparativen HPLC- und GC-Trennungen sowie die Aufnahme der IR-Spektren bedanken.

Ich danke den aktuellen und ehemaligen Mitgliedern der AG Heretsch für die angenehme Arbeitsatmosphäre und den regen Austausch über unsere Synthesprobleme. Besonders möchte ich dabei Dr. Fenja Leena Dücker hervorheben. Auch der AG Christmann danke ich für den fachlichen Austausch und das Zurverfügungstellen von Reagenzien.

Für die gemeinsamen Bemühungen auf den beiden Themengebieten danke ich meinen Studenten Xenia Hagemann und Mykhaylo Alekseychuk.

Für das Korrekturlesen der Arbeit danke ich Dr. Caroline Apel, Dr. Fenja Leena Dücker, Morwenna Mögel und Merlin Kleoff.

Zu großem Dank bin ich auch der Studienstiftung des Deutschen Volkes für die finanzielle und ideelle Unterstützung durch ein Promotionsstipendium verpflichtet.

Meinen Orchestern und meiner Ballettgruppe möchte ich dafür danken, dass ich durch die gemeinsamen Proben und Trainings den Kopf von der Chemie freibekommen habe.

Zuletzt möchte ich meiner Familie danken. Ohne deren fortwährende Unterstützung und Rücken- deckung wäre mir der erfolgreiche Abschluss des Studiums und der Promotion nicht möglich gewesen.

Kurzfassung

Indolalkaloide stellen eine Naturstoffklasse mit einer Vielzahl verschiedener biologischer Eigenschaften dar. Dabei sind die strukturell und biosynthetisch verwandten *Aspidosperma*- und Ibophyllidin-Alkaloide ein attraktives Ziel in der Totalsynthese, was durch das Pyrrolochinolin-beziehungsweise Pyrroloindolgrundgerüst dieser Alkaloidklassen begründet ist. Das Ziel der vorliegenden Arbeit war die Etablierung einer Reaktionssequenz unter Verwendung verschiedener pericyclischer Reaktionen zur Synthese der Grundgerüste der beiden Naturstoffklassen. Dabei sollten eine photochemisch induzierte [2+2]-Cycloaddition, eine Ramberg-Bäcklund-Reaktion und eine electrocyclische Ringöffnung in der geplanten Synthesesequenz ihre Anwendung finden.

Der erste Teil der Arbeit befasst sich mit der Synthese des Grundgerüsts der *Aspidosperma*-Alkaloide und dessen weitere Umsetzung zu Aspidodispermin. Ausgehend von Nicotinsäure wurde ein geeigneter Vorläufer für die [2+2]-Photocycloaddition dargestellt, sodass dieser erste Schlüsselschritt der Reaktionssequenz realisiert werden konnte. Die Modifikation des so erzeugten Cyclobutans ermöglichte die Ramberg-Bäcklund-Reaktion über ein atypisches α -Chlorsulfoxid. Nach anschließender (formaler) electrocyclischer Ringöffnung wurde die Synthese des Pyrrolochinolingrundgerüsts der *Aspidosperma*-Alkaloide vollendet. Redoxmanipulation des so erhaltenen Diens, Fischer-Indolsynthese mit einem eigens dargestellten Phenylhydrazinderivat und schlussendlich Entfernung der notwendigen Schutzgruppen ermöglichte den Abschluss der ersten Totalsynthese von Aspidodispermin. Eine zusätzliche Anwendung des durch die (formale) electrocyclische Ringöffnung erhaltenen Cyclohexadiens in einer möglichen Synthese von Aspidophytin konnte nicht realisiert werden.

Der zweite Teil der Arbeit befasst sich mit Untersuchungen, die zuvor etablierte Reaktionssequenz in der Totalsynthese von Ibophyllidin-Alkaloiden anzuwenden. Ausgehend von Myrcen beziehungsweise 2,3-Dibrompropen und Propanal konnten zwei Vorläufer für die geplante [2+2]-Photocycloaddition hergestellt werden. Dabei gestaltete sich die Einführung eines Isocarbostyrylmotivs als äußerst schwierig und nur durch Substitutionsreaktionen realisierbar. Unterschiedliche Methoden zum Aufbau dieses Motivs durch Cyclisierung waren nicht erfolgreich. Der erste Schlüsselschritt der Reaktionssequenz, die [2+2]-Photocycloaddition, konnte wie zuvor durchgeführt werden, doch die Ramberg-Bäcklund-Reaktion ausgehend von einem Sulfon misslang. Um die Ramberg-Bäcklund-Reaktion von einem α -Chlorsulfoxid ausgehend durchführen zu können, wurde ein alternativer Zugang zu einem [2+2]-Photocycloadditionsvorläufer untersucht. Bisher konnte jedoch keine entsprechende Verbindung dargestellt werden.

Abstract

Indole alkaloids are a class of natural products exhibiting a variety of biological properties. In this context, the structurally and biosynthetically related *Aspidosperma* and ibophyllidine alkaloids, which possess either a pyrroloquinoline or pyrroloindole core, are interesting targets for natural product synthesis. The aim of this work was the implementation of a reaction sequence consisting of several pericyclic reactions in the synthesis of the two core structures mentioned. A combination of a [2+2]-photocycloaddition, a Ramberg–Bäcklund reaction and an electrocyclic ring opening was found suitable for the envisioned process.

In the first part of this thesis, the synthesis of the pyrroloquinoline core of the *Aspidosperma* alkaloids and its elaboration toward a natural product is addressed. Starting from nicotinic acid, a suitable precursor for the [2+2]-photocycloaddition was synthesized in four steps which, thus, enabled this first key step. Transformation of the obtained cyclobutane to an α -chloro sulfoxide turned out to be the requirement for a successful Ramberg–Bäcklund reaction through this unusual intermediate. A (formal) electrocyclic ring opening completed the formation of the *Aspidosperma* alkaloid core. Subsequently, the first total synthetic access toward aspidodispermine was accomplished by redox manipulation of the core structure, Fischer indole synthesis and removal of the protecting groups. An application of the pyrroloquinoline core obtained by the (formal) electrocyclic ring opening as a platform for the synthesis of other *Aspidosperma* alkaloids like aspidophytine remained unsuccessful.

The second part of this thesis focussed on a possible utilization of the established sequence in the total synthesis of ibophyllidine alkaloids. Starting from either myrcene or 2,3-dibromopropene and propanal, two suitable precursors for the desired [2+2]-photocycloaddition were synthesized. The introduction of the necessary isocarbostyryl motif proved to be difficult and only accomplishable *via* a substitution reaction regardless the starting points chosen. Alternative construction approaches toward this motif (e.g. cyclization) remained unsuccessful. The photochemically induced [2+2]-cycloaddition was achieved, but the Ramberg–Bäcklund reaction proved to be not feasible starting from a sulfone. To carry out this desired reaction *via* an α -chloro sulfoxide, as for the *Aspidosperma* core structure, a different access to a [2+2]-photocycloaddition precursor was examined. So far, no method could be identified to construct such a precursor.

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
2	Aufgabenstellung	3
3	Hintergrundbetrachtungen zu den Schlüsselschritten	4
3.1	[2+2]-Photocycloaddition	4
3.2	Ramberg-Bäcklund-Reaktion	8
3.3	Elektrocyclische Ringöffnungen von Bicyclo[2.2.0]hexenen	11
4	Aspidosperma-Alkaloide	13
4.1	Einleitung	13
4.1.1	Biosynthese	13
4.1.2	Aspidodispermin (68)	15
4.1.3	Aspidophytin (71)	15
4.2	Retrosynthetische Analyse	17
4.3	Studien zur Synthese des CDE-Grundgerüsts	18
4.3.1	Alkylierungsstrategie	18
4.3.2	Dieckmann/Hydroborierung-Strategie	20
4.3.3	Dieckmann/Metathese-Strategie	21
4.4	Synthese des CDE-Grundgerüsts – Nicotinsäure-Strategie	29
4.5	Totalsynthese von Aspidodispermin (68)	33
4.5.1	Oxidative Modifikation des CDE-Grundgerüsts	33
4.5.2	Synthese des Phenylhydrazins (162)	35
4.5.3	Abschluss der Synthese	35
4.6	Studien zur Totalsynthese von Aspidophytin (71)	37
5	Ibophyllidin-Alkaloide	41
5.1	Einleitung	41
5.1.1	Vorgeschlagene Biosynthese	42
5.1.2	Bekannte Totalsynthesen	43
5.2	Retrosynthetische Analyse	44
5.3	Studien zur Synthese der Ibophyllidin-Alkaloide	45
5.3.1	Myrcen (210) als Startpunkt der Synthese	45
5.3.2	2,3-Dibrompropen (237) und Propanal (238) als Startpunkte der Synthese	54

5.3.3	α -Chlorbuttersäure (265) und 1,4-Butindiol (266) als Startpunkte der Synthese	60
6	Zusammenfassung und Ausblick	64
7	Experimentalteil	71
7.1	Allgemeine Methoden	71
7.1.1	Reagenzien und Lösungsmittel	71
7.1.2	Geräte zur Analytik	71
7.1.3	Chromatographische Methoden	72
7.1.4	Sonstige Methoden	73
7.1.5	Benennung der Verbindungen	73
7.2	<i>Aspidosperma</i> -Alkaloide	74
7.2.1	Studien zur Synthese des CDE-Grundgerüsts	74
7.2.2	Synthese des CDE-Grundgerüsts	90
7.2.3	Totalsynthese von Aspidodispermin (68)	102
7.2.4	Studien zur Synthese von Aspidophytin (71)	113
7.3	Ibophyllidin-Alkaloide	122
7.3.1	Syntheseweg ausgehend von Myrcen (210)	122
7.3.2	Syntheseweg ausgehend von 2,3-Dibrompropen (237)	140
7.3.3	Syntheseweg ausgehend von α -Chlorbuttersäure (265)	155
8	Literaturverzeichnis	163
9	Anhang	174
9.1	Abkürzungsverzeichnis	174
9.2	Spektrenanhang	178

1 Einleitung

Als erstes Alkaloid wurde im Jahr 1805 Morphin (1) durch den Apothekergehilfen Sertürner aus Opium isoliert (Abbildung 1.1).^[1] Die von ihm etablierte Methode zur Extraktion und Isolation dieses Naturstoffes wurde in den Jahren 1817 bis 1821 von den Franzosen Pelletier und Caventou aufgegriffen, um unter anderem Strychnin (2), Chinin (3) und Koffein (4) in ihrer Reinform zu isolieren.^[2] Zur gleichen Zeit wurde auch zum ersten Mal der Begriff „Alkaloid“ verwendet. Dieser wurde 1819 durch Meißner geprägt.^[3] Der Apotheker beobachtete bei seiner Isolierung von Veratrin (ein Alkaloidgemisch, das früher zur Behandlung von Kopfläusen benutzt wurde) aus Sabadill, dass sich das Gemisch basisch verhält. Daraufhin benannte er die Naturstoffgruppe nach dem arabischen Wort *al-qalya*, was Pottasche (Kaliumcarbonat) bedeutet. Heutzutage werden als Alkaloide stickstoffhaltige, meist heterocyclische Naturstoffe bezeichnet, wobei Aminosäuren, Peptide, Nukleotide und Aminozucker nicht dazu gezählt werden.^[4,5] Da diese Definition auf sehr viele Naturstoffe zutrifft, werden die Alkaloide weiter unterteilt. Dies ist zum Beispiel durch die Klassifizierung nach der chemischen Struktur (z.B. Indol-, Pyridin- oder Purin-Alkaloide), der Herkunft (z.B. Opiate oder Mutterkorn-Alkaloide) oder der Biogenese (z.B. abgeleitet von Asparaginsäure, Tryptophan oder Histidin) möglich.

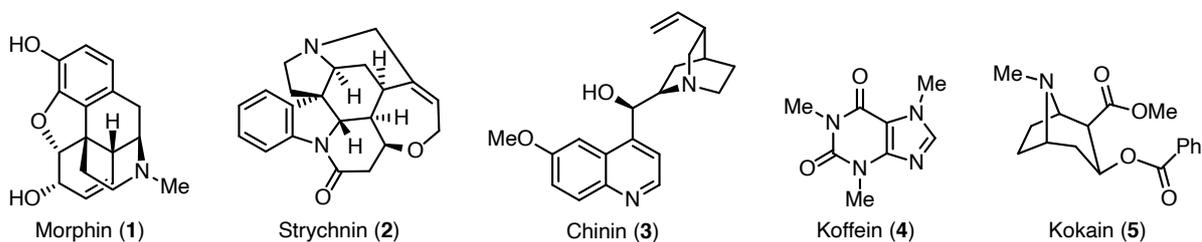


Abbildung 1.1: Strukturen ausgewählter Alkaloide.

Der erste Erfolg auf dem Gebiet der Totalsynthese von Alkaloiden wurde Anfang des 20. Jahrhunderts von Willstätter durch die im Jahr 1901 beschriebene Synthese von Kokain (5) erzielt,^[6] das bereits 1860 durch Niemann im Labor von Wöhler aus den Blättern des Cocastrauches isoliert wurde.^[7] Mitte des 20. Jahrhunderts wurden dann weitere Meilensteine auf dem Gebiet der Alkaloidnaturstoffe gelegt: Die exakte Struktur von Morphin (1), Strychnin (2) und weiterer Alkaloide konnte durch Arbeiten vieler Chemiker aufgeklärt werden. Unter diesen war auch der Brite Robinson, an den 1947 „für seine Untersuchungen über biologisch wichtige Pflanzenprodukte insbesondere der Alkaloide“ der Nobelpreis für Chemie verliehen wurde.^[8] Ein weiterer in Zusammenhang mit den Alkaloiden stehender Nobelpreis wurde im Jahr 1965 an den Amerikaner Woodward „für seine Arbeiten auf dem Gebiet der Naturstoffsynthese“ vergeben. Der Zusammenhang zu den Alkaloiden besteht insofern, als unter der Vielzahl von Publikationen, die zum Erhalt der Auszeichnung

fürten, auch die Totalsynthese von Chinin (**3**) aus den Jahren 1944/1945 zu finden ist.^[9,10]

Aber nicht nur in der Chemie spielen Alkaloide eine wichtige Rolle, sondern auch in vielen Bereichen des alltäglichen Lebens. Hierbei ist der Einsatz als Arzneimittel hervorzuheben, denn schon 2000 v. Chr. wurden alkaloidhaltige Pflanzen als Heilmittel verwendet.^[11] Heutzutage werden Alkaloide entweder in natürlicher oder chemisch modifizierter Form als Medikamente verwendet. Der Wirkstoff Morphin (**1**) dient beispielsweise als starkes Schmerzmittel. Chinin (**3**) hingegen wird als Anti-Malaria-Mittel eingesetzt. Weitere Alkaloide wurden oder werden bei der Behandlung von Herzrhythmusstörungen (z.B. Ajmalin, Handelsname Gilurytmal[®]), Asthma (z.B. Ephedrin), Krebs (z.B. Vincristin, Handelsname Cellcristin[®]), Durchblutungsstörungen (z.B. Vincamin, Handelsname Pervincamin[®] retard) oder der Gicht (z.B. Colchicin, Handelsname Colchysat[®]) verwendet.^[12] Daneben sind noch viele weitere medizinische Anwendungen von Alkaloiden bekannt.^[13] Neben der Verwendung in der Medizin sind Alkaloide auch als Genuss- und/oder Suchtmittel bekannt. Der wachmachende Effekt von Kaffee lässt sich auf die anregende Wirkung von Koffein (**4**) zurückführen. Das ebenfalls stimulierend wirkende Nicotin wird durch das Rauchen von Zigaretten oder Zigarren konsumiert. Eine wesentlich stärkere Wirkung auf den Körper haben zum Beispiel die stimmungsaufhellenden Drogen Kokain oder das Diacetylmorphin, auch Heroin genannt. Beide rufen ausgeprägte Rauschgefühle hervor. Ebenfalls bekannt ist der Einsatz von Alkaloiden in der Landwirtschaft. Hier wird zum Beispiel das Mittel „Lupinex“, das hauptsächlich aus Chinolizidinalkaloiden, Mineralien und Zuckern besteht, als Düngemittel verwendet.^[14] Des Weiteren können Chinolizidin- und Pyrrolizidinalkaloide als Pflanzenschutzmittel eingesetzt werden, da sie neurotoxische Wirkungen bei Insekten zeigen.^[15]

2 Aufgabenstellung

Die strukturell und biosynthetische verwandten Alkaloidgruppen der *Aspidosperma*- und Ibophyllidin-Alkaloide (6 bzw. 7) stellen auf Grund ihrer interessanten Struktur ein attraktives Ziel in der organischen Synthese dar (Abbildung 2.1). Das Pyrrolochinolin- beziehungsweise Pyrroloindolgrundgerüst der beiden Indolalkaloidgruppen (jeweils blau hervorgehoben) sind dabei strukturelle Merkmale, die in vielen biologisch und medizinisch relevanten Verbindungen zu finden sind.^[16]

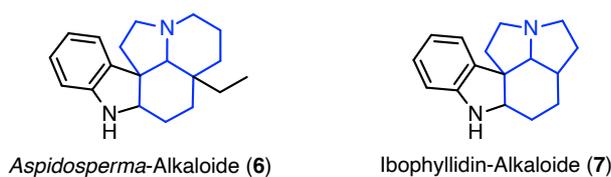
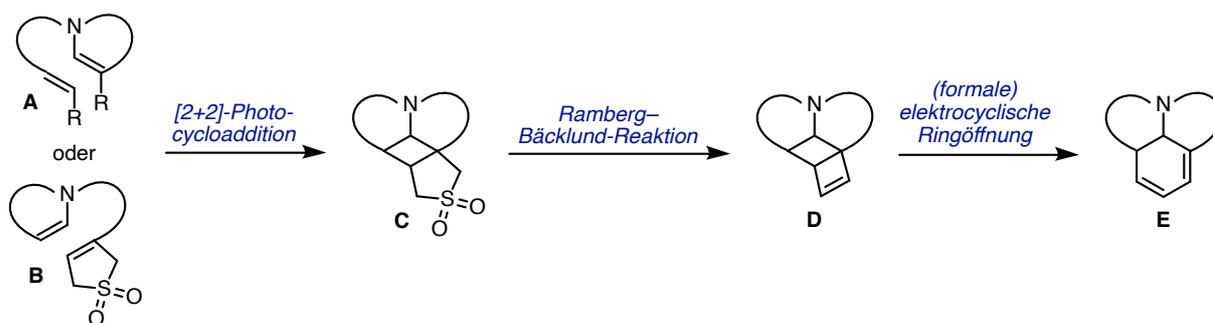


Abbildung 2.1: Grundgerüste der *Aspidosperma*- und Ibophyllidin-Alkaloide (6 bzw. 7).

In der vorliegenden Arbeit sollte ein neues Konzept zur Synthese der abgebildeten Grundgerüste etabliert werden, das auf einer Kombination von verschiedenen pericyclischen Reaktionen basiert. Durch die Synthese geeigneter Diene wie **A** oder **B** sollte ein Zugang zu Vorläufern für eine intramolekulare [2+2]-Photocycloaddition geschaffen werden (Schema 2.1). Um das Sulfolen in **B** aufzubauen, würde eine cheletrope Addition von Schwefeldioxid eine zusätzliche Möglichkeit bieten, eine Syntheseoperation mit Hilfe einer pericyclischen Reaktion durchzuführen. Der erste Schlüsselschritt der zu etablierenden Reaktionssequenz, die [2+2]-Photocycloaddition, sollte ausgehend vom Dien **A** oder **B** das Cyclobutan **C** liefern. Im Fall von Vorläufer **A** wäre zusätzlich noch die Einführung der Sulfonfunktionalität nach erfolgter [2+2]-Reaktion notwendig. Durch eine Ramberg-Bäcklund-Reaktion sollte Verbindung **C** in das Bicyclo[2.2.0]hexen **D** transformiert werden. Eine elektrocyclische Ringöffnung würde im Anschluss das tricyclische Dien **E** liefern, welches das Grundgerüst der beiden anvisierten Alkaloidgruppen darstellt. Weitere Reaktionsschritte, wie der Aufbau des entsprechenden Indolmotivs, würden ausgewählte Vertreter der *Aspidosperma*- beziehungsweise Ibophyllidin-Alkaloide zugänglich machen.

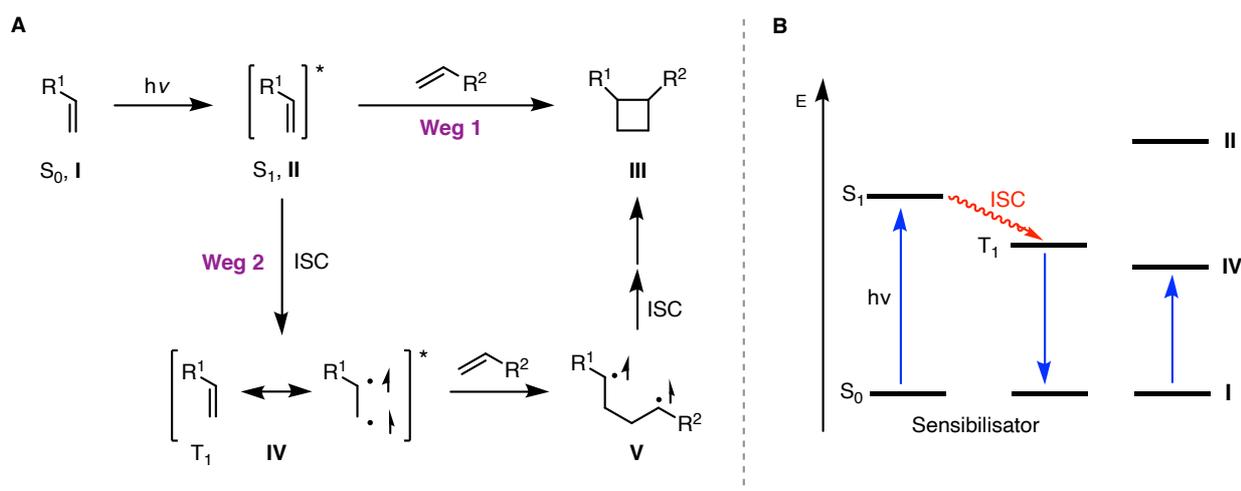


Schema 2.1: Schematische Darstellung der vorgesehenen Schlüsselschritte.

3 Hintergrundbetrachtungen zu den Schlüsselschritten

3.1 [2+2]-Photocycloaddition

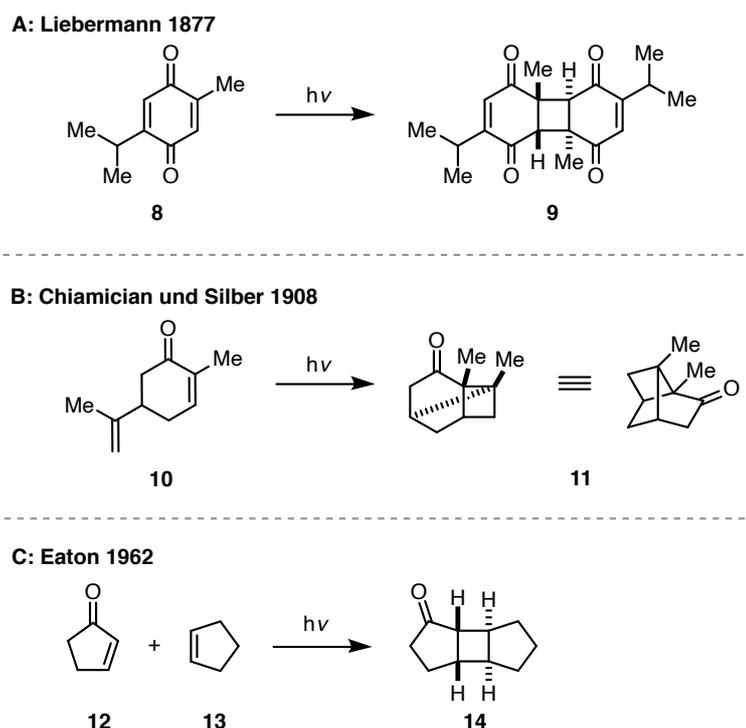
Cycloadditionen im Allgemeinen sind eine hervorragende Methode um Ringsysteme in organischen Molekülen aufzubauen. Dabei spielt neben der Diels–Alder-Reaktion, die die Synthese von Cyclohexenen ermöglicht, die [2+2]-Photocycloaddition, die Cyclobutane aufbaut, eine wichtige Rolle.^[17] An letzterer Reaktion sind zwei Alkene beteiligt, von denen eines durch ultraviolettes (UV) oder sichtbares Licht vom Grundzustand (S_0) in den ersten Singulett-Zustand (S_1) angeregt wird (Schema 3.1, A).^[18] Im einfachsten Fall (Weg 1) reagiert das Alken im S_1 -Zustand (II) direkt mit einem weiteren Alken und das [2+2]-Produkt III wird gebildet. Falls der Reaktionspartner, welcher leichter in einen höheren Energiezustand angeregt werden kann, ein Enon ist kann vom S_1 -Zustand II ein *inter system crossing* (ISC) in den ersten angeregten Triplett-Zustand (T_1 , IV) stattfinden (Weg 2). Ausgehend davon wird dann mit dem zweiten Alken ein 1,4-Diradikal V gebildet, das nach Umwandlung in den entsprechenden Singulett-Zustand zum Produkt III reagiert.



Schema 3.1: Mögliche Mechanismen der [2+2]-Photocycloaddition (A) (über den ersten angeregten Singulett-Zustand (Weg 1) und über den ersten angeregten Triplett-Zustand (Weg 2)). Energieschema für die Reaktion in Anwesenheit eines Photosensibilisators (B).

Eine Besetzung des Triplett-Zustandes ist nicht nur auf dem bereits beschriebenen Weg möglich, sondern auch durch Energietransfer ausgehend von einer anderen Verbindung (Photosensibilisierung).^[17] Die Voraussetzungen, dass dieser Prozess ablaufen kann, sind die räumliche Nähe von Sensibilisator und Alken sowie die höhere Triplett-Energie des Sensibilisators als die des Alkens (Schema 3.1, B). Als Photosensibilisatoren für die [2+2]-Photocycloaddition eignen sich auf Grund ihrer leichten Anregbarkeit durch UV-Licht aliphatische und aromatische Ketone. Im einfachsten Fall kann die Reaktion in Aceton als Lösungsmittel durchgeführt oder zum Beispiel Benzophenon der lichtdurchlässigen Reaktionsmischung zugesetzt werden.

Die erste [2+2]-Photocycloaddition wurde bereits im Jahr 1877 beschrieben. Liebermann beobachtete, dass Thymochinon (**8**) durch die Einwirkung von Licht dimerisiert (Schema 3.2, A).^[19] Bis hin zur Mitte des 20. Jahrhunderts wurden hauptsächlich solche Dimerisierungsreaktionen und intramolekulare [2+2]-Photocycloadditionen, wie zum Beispiel die 1908 von Chiamician und Silber entdeckte Reaktion von Carvon (**10**) zu Carvoncampher (**11**) (Schema 3.2, B),^[20] untersucht.

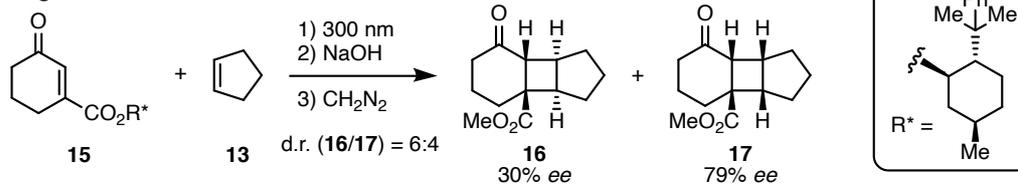


Schema 3.2: Beispiele für eine [2+2]-Photodimerisierung (A), eine intramolekulare (B) und eine intermolekulare [2+2]-Photocycloaddition (C).

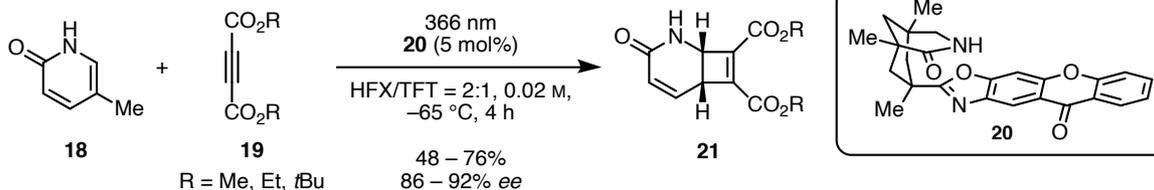
In den 1960er Jahren wurden die ersten intermolekularen [2+2]-Photocycloadditionen beschrieben, da erkannt worden war, dass durch den Einsatz eines Reaktionspartners im Überschuss definierte Produkte synthetisiert werden konnten.^[17] Eine der ersten solcher intermolekularen [2+2]-Photocycloadditionen war die Reaktion von Cyclopentenon (**12**) mit Cyclopenten (**13**) (Schema 3.2, C), die von Eaton beschrieben wurde.^[21]

Um eine Enantioselektivität in [2+2]-Photocycloadditionen zu erreichen, können entweder chirale Auxiliare oder Katalysatoren/Template eingesetzt werden. Die Untersuchungen aus der Arbeitsgruppe von Lange zeigen deutlich die Probleme bei auxiliARBasierten Methoden auf (Schema 3.3, A).^[22] Bestenfalls konnte bei der [2+2]-Photocycloaddition von Enon **15** mit Cyclopenten (**13**) eine moderate Diastereoselektivität bei der Produktbildung zu **16** und **17** erzielt werden. Daneben konnte nur im Mindermengendiastereomer **17** eine gute Enantioselektivität von 79% beobachtet werden. Diese Problematiken wurden auch von weiteren Arbeitsgruppen beschrieben.^[23]

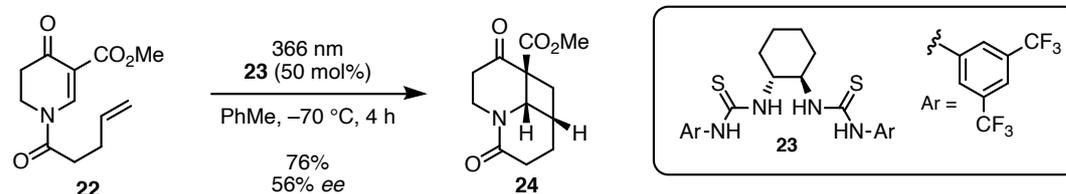
A: Lange 1985



B: Bach 2014



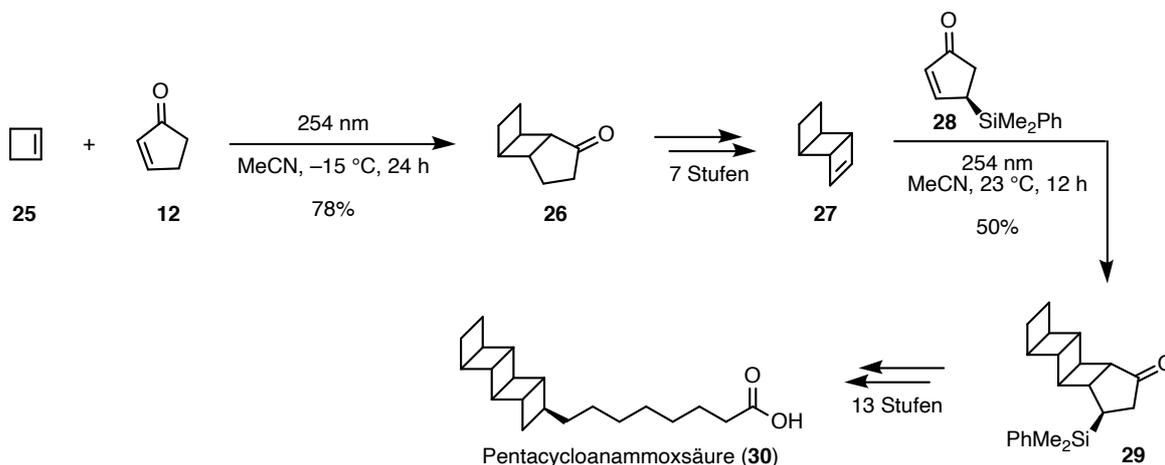
C: Bach 2016



Schema 3.3: Beispiele von enantioselektiven [2+2]-Photocycloadditionen mit Hilfe von chiralen Auxiliaren (A) und durch Katalyse (B) beziehungsweise Templatisierung (C). HFX = Hexafluoro-*meta*-xylyl, TFT = α,α,α -Trifluortoluol.

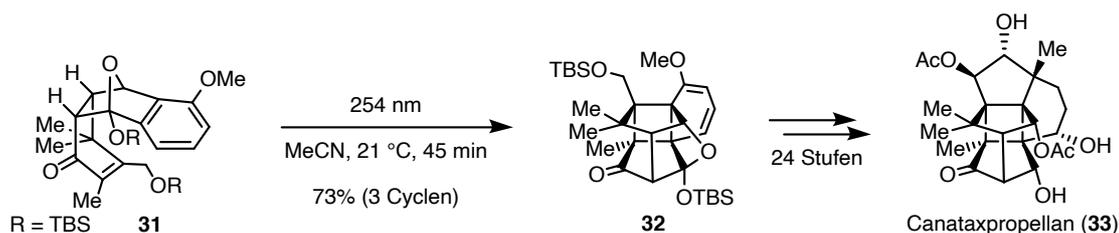
In der Arbeitsgruppe von Bach wurde die erste nicht metallkatalysierte, enantioselektive und intermolekulare [2+2]-Photocycloaddition entwickelt (Schema 3.3, B).^[24] Durch Verwendung des chiralen Photosensibilisators **20** konnte zum Beispiel das Pyridon **18** mit Acetylendicarbonsäureestern **19** zu den entsprechenden Cyclobutenen **21** in moderaten bis guten Ausbeuten und mit sehr guten Enantiomerenüberschüssen umgesetzt werden. Eine weitere Arbeit von Bach und Mitarbeitern zeigte, dass Thioharnstoffderivate wie **23** die intramolekulare [2+2]-Photocycloaddition von Enaminonen wie **22** templatisieren und so tricyclische Produkte wie **24** in guter Ausbeute jedoch nur mit moderater Enantioselektivität erhalten werden können (Schema 3.3, C).^[25]

Auch in der Totalsynthese spielt die [2+2]-Photocycloaddition eine wichtige Rolle, da selbst einfache Naturstoffe wie Grandisol ein Cyclobutanmotiv in ihrer Struktur aufweisen.^[26] Wesentlich komplexer ist die Pentacycloanammoxsäure (**30**), ein Naturstoff mit fünf anellierten Cyclobutanen.^[27] Dieses Membranlipid wurde erstmals im Jahr 2002 in der Arbeitsgruppe Corey enantioselektiv dargestellt (Schema 3.4).^[28] Zum Aufbau des treppenartigen 5-Ladderans wurden [2+2]-Photocycloadditionen zwischen den Cyclobutenen **25** beziehungsweise **27** mit den Cyclopentanonen **12** beziehungsweise **28** verwendet.



Schema 3.4: [2+2]-Photocycloadditionsreaktionen in der Synthese der Pentacycloanammoxsäure (30) durch Corey und Mitarbeiter.

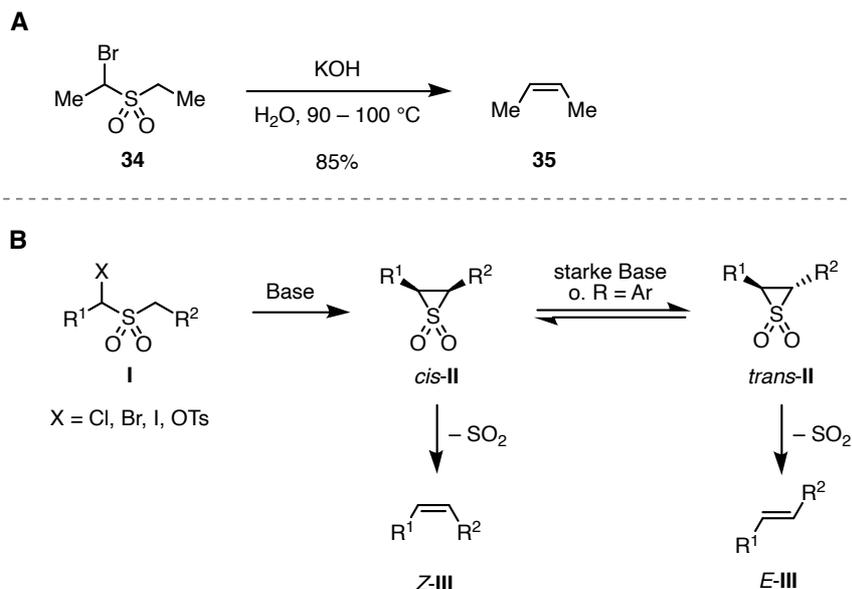
Auch das aufgrund seiner käfigartigen Struktur hochkomplexe Taxan Canataxpropellan (33) beinhaltet ein Cyclobutanmotiv.^[29] Die Isolationsgruppe um Shi und Kiyota schlug im Biosyntheseweg eine [2+2]-Photocycloaddition zum Aufbau des zentralen Cyclobutans vor. Im Zuge der Totalsynthese des Naturstoffs 33 durch Gaich und Mitarbeiter wurde dieser Vorschlag aufgegriffen (Schema 3.5).^[30,31]



Schema 3.5: [2+2]-Photocycloadditionsreaktion in der Totalsynthese von Canataxpropellan (33) durch die Arbeitsgruppe um Gaich.

3.2 Ramberg–Bäcklund-Reaktion

Die Ramberg–Bäcklund-Reaktion wurde im Jahr 1940 von Ramberg und Bäcklund entwickelt. Die beiden Chemiker beschrieben, dass sich 1-Brom-1-(ethylsulfonyl)ethan (**34**) in Gegenwart von wässriger Kaliumhydroxid-Lösung zu (*Z*)-2-Buten (**35**) umsetzt (Schema 3.6, A).^[32] Zehn Jahre wurde dieser Entdeckung keine weitere Beobachtung geschenkt. Erst die mechanistische Untersuchung der Reaktion durch Bordwell und Cooper rückte die Ramberg–Bäcklund-Reaktion wieder in den Fokus organischer Synthesechemiker.^[33,34]

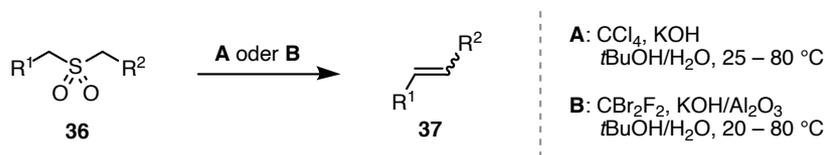


Schema 3.6: Olefinierung nach Ramberg und Bäcklund (A) und mechanistische Betrachtung der Reaktion (B).

Der erste Schritt der Ramberg–Bäcklund-Reaktion ist die Bildung eines Carbanions in α -Position zum Sulfon in **I** (Schema 3.6, B).^[35] Durch eine intramolekulare Substitution wird zunächst das in einzelnen Fällen isolierbare *cis*-Thiirandioxid *cis-II* gebildet.^[36] Durch Freisetzen von Schwefeldioxid entsteht aus *cis-II* das *Z*-Alken *Z-III*. Der genaue Mechanismus hierfür ist noch nicht aufgeklärt, doch es wird vermutet, dass es sich um einen konzertierten und nicht wie ursprünglich vorgeschlagen um einen radikalischen Prozess handelt.^[34,37,38] Die Bildung des *Z*-Alkens *Z-III* ist kinetisch bevorzugt. Bei Verwendung starker Basen (z.B. Kalium-*tert*-butoxid) oder falls einer der Substituenten am *cis*-Thiirandioxid *cis-II* ein Carbanion stabilisieren kann (z.B. R = Phenyl) wird jedoch ein Gleichgewicht zwischen den *cis*- und *trans*-Thiirandioxiden *cis-II* und *trans-II* ausgebildet.^[39] Daher kann in solchen Fällen die Bildung des *E*-Alkens *E-III* beobachtet werden, welches aus *trans-II* hervorgeht.

Durch die Entwicklung einer Ein-Topf-Methode für die Ramberg–Bäcklund-Reaktion gewann diese an synthetischem Wert, da eine zum Teil mühsame Installation der Abgangsgruppe in α -Position zum Sulfon vor der eigentlichen Reaktion nun nicht mehr nötig war. Die erste derartige Methode wurde in der Arbeitsgruppe von Meyers entwickelt (Schema 3.7, Methode A).^[40] Für die *in*

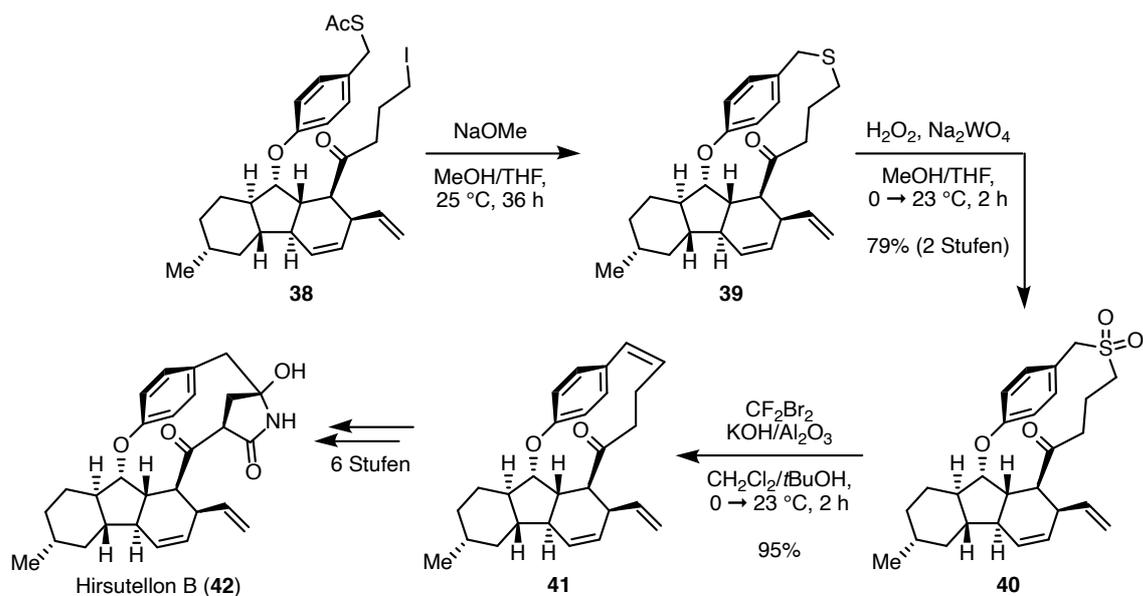
situ-Bildung des α -Halosulfons wurde die Acidität der α -Position von Sulfonen genutzt, wodurch eine Halogenierung mit Tetrachlormethan möglich war. Ein Nachteil der Verwendung dieser Bedingungen ist jedoch, dass das während der Reaktion gebildete Dichlorcarben als Nebenreaktion mit dem gebildeten Olefin zu Dichlorcyclopropanen reagieren kann.



Schema 3.7: Modifikationen der Ramberg–Bäcklund-Reaktion aus der Arbeitsgruppe um Meyers (**A**) und der Arbeitsgruppe um Chan (**B**).

Die Unterdrückung der Bildung solcher unerwünschter Nebenprodukte gelang Chan und Mitarbeitern (Schema 3.7, Methode B).^[41] Anstelle von Tetrachlorkohlenstoff wurde Dibromdifluormethan als Halogenierungsmittel eingesetzt. Das *in situ*-gebildete Difluorcarben ist deutlich weniger reaktiv gegenüber Olefinen, was die Bildung von Cyclopropanen unterdrückt. Um eine doppelte Halogenierung durch das deutlich reaktivere Halogenierungsmittel zu vermeiden, war es wichtig, dass auf Aluminiumoxid verteiltes Kaliumhydroxid als Base verwendet wurde. Söderman und Schwan fanden heraus, dass es möglich ist, Dibromdifluormethan durch Dibromtetrachlorethan zu ersetzen.^[42] Hierdurch können die Probleme, die durch den niedrigen Siedepunkt (23 °C) und die ozonabbauende Wirkung von Dibromdifluormethan entstehen, vermieden werden. Daneben wird Tetrachlorethan gebildet und kein reaktives Carben, was mögliche Nebenreaktionen verhindert. Dibromtetrachlorethan ist jedoch weniger reaktiv, sodass nicht alle Transformationen, die mit Dibromdifluormethan als Halogenierungsmittel möglich sind, realisiert werden können.

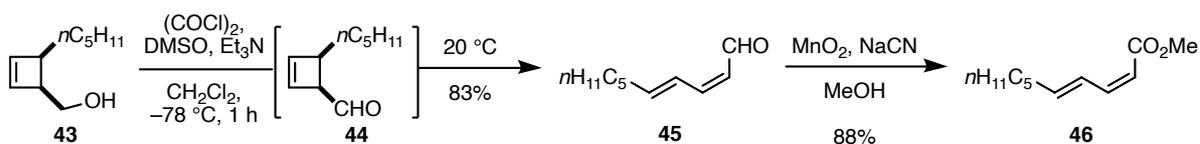
Ein großer synthetischer Nutzen der Ramberg–Bäcklund-Reaktion liegt in der Möglichkeit gespannte Ringsysteme aufzubauen. Dabei wird eine möglicherweise schwierige direkte C–C-Bindungsbildung umgangen, da die zu verbindenden Kohlenstoffatome zunächst über ein Schwefelatom, das durch seine große Nucleophilie leicht einzuführen ist, zusammengeführt werden. Nach Oxidation führt dann die Ramberg–Bäcklund-Reaktion zur Ringkontraktion und damit zur C–C-Bindungsknüpfung. Diese Methodik wurde in der Totalsynthese von Hirsutellon B (**42**) aus der Arbeitsgruppe von Nicolaou angewandt (Schema 3.8, B).^[43] Der Aufbau des 13-gliedrigen *para*-Cyclophans **41** wurde hier durch die Ramberg–Bäcklund-Reaktion ermöglicht. Dabei wurde der Ringschluss zum Cyclophan durch die Bildung des Thioethers **39** ausgehend vom Thioacetat **38** durchgeführt. Nach Oxidation zum Sulfon wurde so das Ausgangsmaterial **40** für die Ramberg–Bäcklund-Reaktion dargestellt. Das durch die Ringkontraktion gebildete Alken **41** wurde in weiteren sechs Stufen zum Naturstoff **42** umgesetzt.



Schema 3.8: Ramberg-Bäcklund-Reaktion in der Totalsynthese von Hirsutellon B (42) durch Nicolaou und Mitarbeiter.

3.3 Elektrocyclische Ringöffnungen von Bicyclo[2.2.0]hexenen

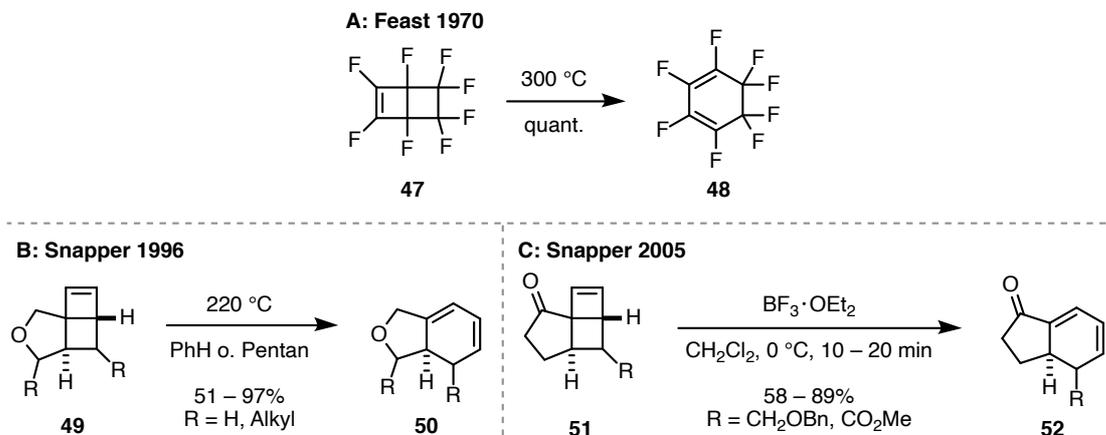
Schon im Jahr 1905 beobachteten Willstätter und von Schmaedel, dass Cyclobuten beim Erhitzen zu Butadien reagiert.^[44] Dieser Beobachtung wurde jedoch zunächst keine größere Beachtung geschenkt. Erst in den 1950er Jahren wurde die thermische Instabilität von Cyclobutenen genauer untersucht,^[45] wobei eine erste mechanistische Untersuchung durch Cooper und Walters im Jahr 1958 durchgeführt wurde.^[46] Die Stereoselektivität der durch thermische Behandlung hervorgerufenen elektrocyclischen Ringöffnung von Cyclobutenen kann durch die Woodward–Hoffmann-Regeln erklärt werden.^[37,47] Diese schreiben eine konrotatorische Drehung der an der Reaktion beteiligten π -Molekülorbitale vor. Ein Beispiel für diese Selektivität stellt die Synthese des Decandiensäuremethylesters **46** durch die Arbeitsgruppe von Wallace dar.^[48] Dieser Naturstoff ist ein Pheromon des Borkenkäfers *Pityogenes chalcographus*^[49] und wurde ebenfalls im Stillingia-Öl aus den Samen des Chinesischen Talgbaums *Sapium sebiferum* gefunden.^[50] Das charakteristische Motiv des (2*Z*,4*E*)-Diens **45** wurde durch die elektrocyclische Ringöffnung des Cyclobutenaldehyds **44** erzeugt, welcher durch Swern-Oxidation erhalten wurde. Die Oxidation des so gebildeten Dienals **45** lieferte den gewünschten Naturstoff **46**.



Schema 3.9: Synthese eines Pheromons **46** durch elektrocyclische Ringöffnung des Cyclobutens **44**.

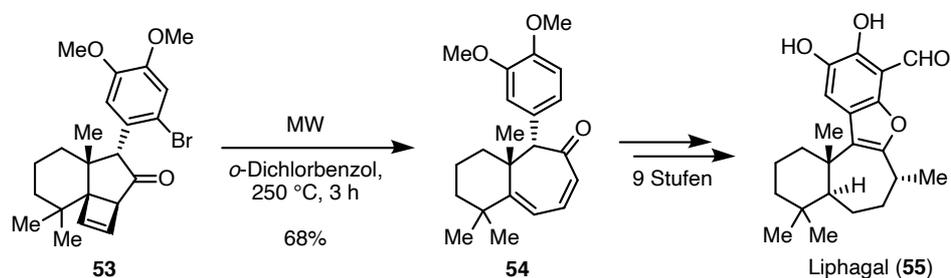
Wie an diesem Beispiel gut ersichtlich ist, wird bei der thermischen elektrocyclischen Ringöffnung von Cyclobutenen ein (*Z,E*)-Diensystem gebildet. Die elektrocyclische Ringöffnung von Cyclobutenen kann jedoch auch beobachtet werden, wenn sterische Gründe nur die Bildung eines (*Z,Z*)-Diens erlauben, also eine konrotatorische Drehung der π -Molekülorbitale während der elektrocyclischen Ringöffnung eigentlich nicht möglich wäre. Solch eine Reaktion wäre jedoch nach den von Woodward und Hoffmann aufgestellten Regeln verboten.^[37,47] Für diese eigentlich „verbotenen“ Fällen werden hauptsächlich drei alternative Reaktionsmechanismen vorgeschlagen:^[45] die konrotatorische Drehung findet statt, jedoch isomerisiert die gebildete *E*-Doppelbindung sofort zur im System stabileren *Z*-Doppelbindung,^[51] die Ringöffnung verläuft über die eigentlich „verbotene“ disrotatorische Drehung der Molekülorbitale^[52] oder die Reaktion wird durch die Bildung eines Diradikals eingeleitet.^[53] Die in dieser Arbeit geplante Valenzisomerisierung von Bicyclo[2.2.0]hex-2-enen zu Cyclohexadienen ist ein Beispiel für solch eine (formale) elektrocyclische Ringöffnung. Bisher wurde diese Reaktion zwar in methodischen Studien beschrieben, jedoch noch nicht in der Totalsynthese eines Naturstoffes eingesetzt. Eine der ersten Publikationen zu diesem Reaktionstyp^[54] wurde von Feast und Mitarbeitern veröffentlicht

(Schema 3.10, A).^[55] Sie konnten beobachten, dass sich Octafluorobicyclo[2.2.0]hex-2-en (**47**) unter starkem Erhitzen in das Octafluorocyclohexa-1,3-dien (**48**) umwandelt.



Schema 3.10: Beispiele für die (formale) electrocyclische Ringöffnung von Bicyclo[2.2.0]hex-2-enen.

Systematisch wurde die thermische Umwandlung von Bicyclo[2.2.0]hex-2-enen zu den Cyclohexa-1,3-dienen durch Snapper und Mitarbeiter untersucht (Schema 3.10, B und C).^[56,57] Durch das Erhitzen der Tetrahydrofuranerivate **49** konnten die Cyclohexa-1,3-diene **50** erhalten werden. Die Arbeitsgruppe berichtete ebenfalls, dass die electrocyclische Ringöffnung von Ketonen wie **51** durch die Behandlung mit Lewis-Säure möglich ist (Schema 3.10, C).^[57] Dabei konnte festgestellt werden, dass die an Luft langsam aromatisierenden Diene **52** als einziges Produkt gebildet wurden. Eine (formale) electrocyclische Ringöffnung eines Cyclobutens wurde in der Totalsynthese bisher nur durch die Arbeitsgruppe von Stoltz verwendet.^[58] In der Synthese des Meroterpenoid-Naturstoffs Liphagal (**55**) wurde durch thermische Behandlung das Bicyclo[3.2.0]hepten **53** in das Dienon **54** umgesetzt, wobei durch diese Ringvergrößerung der im Naturstoff **55** vorhandene 7-Ring gebildet wurde. Durch die Modifikation des Dienonssystems (Furanbildung und Hydrierung) war der Abschluss der Totalsynthese in neun weiteren Stufen möglich.



Schema 3.11: (Formale) electrocyclische Ringöffnung in der Totalsynthese von Liphagal (**55**) von Stoltz und Mitarbeitern.

4 *Aspidosperma*-Alkaloide

4.1 Einleitung

Die *Aspidosperma*-Alkaloide (**6**) gehören zur Klasse der Monoterpenoid-Indolalkaloide, der mit über 3000 Beispielen wohl größten Klasse der Indolalkaloide.^[59] Aufgrund ihrer Struktur und Biosynthese sind die *Aspidosperma*-Alkaloide (**6**) mit den *Strychnos*-Alkaloiden (**56**) verwandt. Lediglich die Verknüpfung zwischen D- und E-Ring und die Position der Ethylgruppe ist unterschiedlich (Abbildung 4.1).

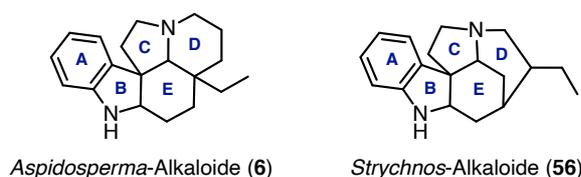


Abbildung 4.1: Allgemeine Strukturen der *Aspidosperma*- und *Strychnos*-Alkaloide (**6** bzw. **56**).

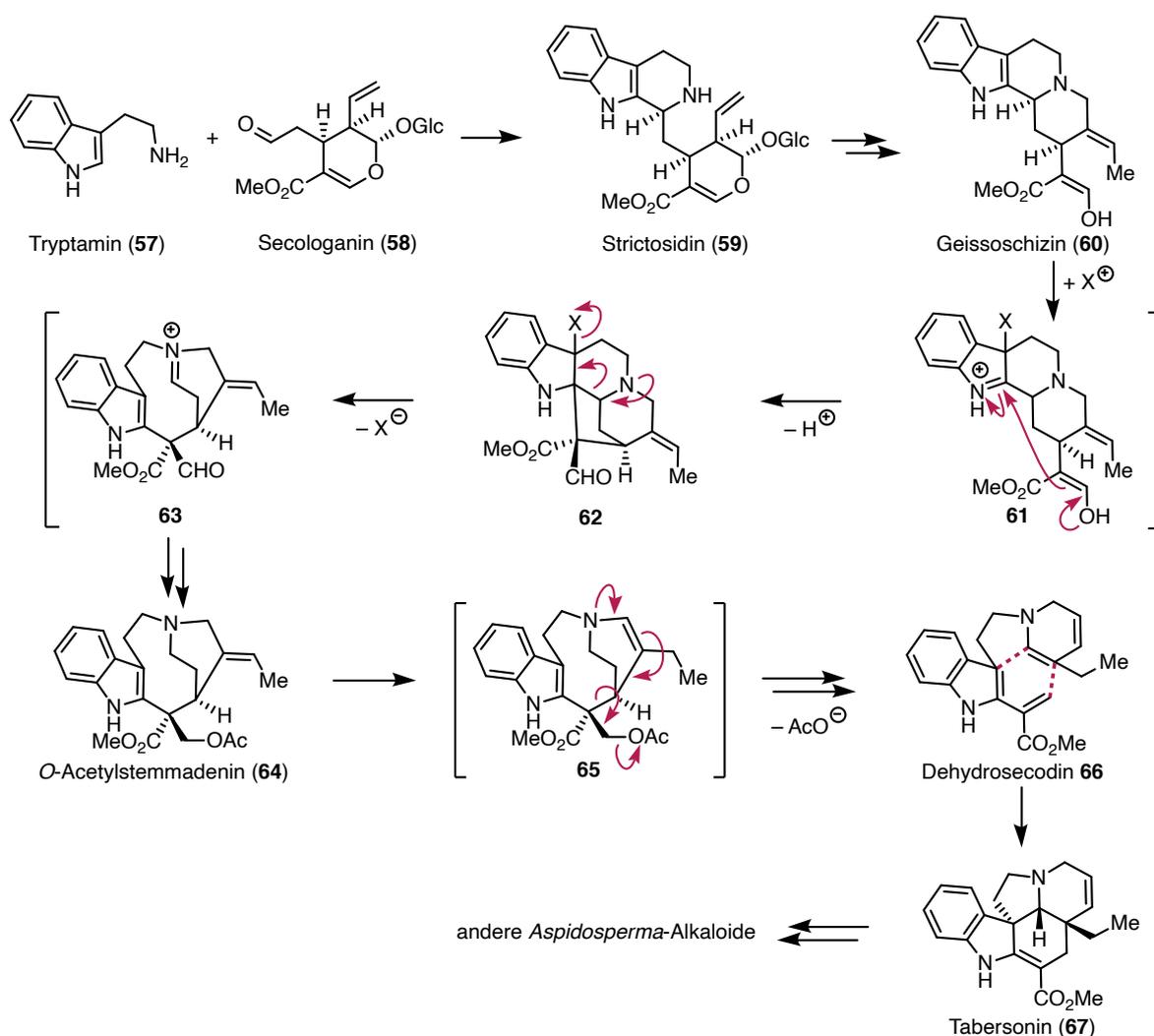
Isoliert wurden die über 250 Vertreter der *Aspidosperma*-Alkaloide (**6**) aus Pflanzen der Familie der Hundsgiftgewächse (*Apocynaceae*), die vor allem in den Tropen und Subtropen vorkommen.^[16] Schon in der Volksmedizin der indigenen Stämme Südamerikas wurden Extrakte dieser Pflanzen als Heilmittel zum Beispiel gegen Malaria verwendet.^[60] Heutige Untersuchungen haben gezeigt, dass sich diese Wirkung unter anderem auf das wohl strukturell am wenigsten komplexe *Aspidosperma*-Alkaloid *Aspidospermidin* zurückführen lässt.^[61]

4.1.1 Biosynthese

Eine der ersten Hypothesen für die Biosynthese der *Aspidosperma*-Alkaloide (**6**), die schon recht gut mit dem derzeit akzeptierten Weg übereinstimmt, wurde durch Wenkert im Jahr 1962 aufgestellt.^[62] Zu dieser Zeit wurden die Erkenntnisse dabei vor allem durch Fütterungsstudien mit isopenmarkierten Substraten, durch Isolierung von Intermediaten und durch biomimetische Modellreaktionen gewonnen.^[63]

Der heutzutage akzeptierte Biosyntheseweg für die *Aspidosperma*-Alkaloide (Schema 4.1) basiert auf Untersuchungen von Enzymen und deren Genen.^[64] Wie für alle Monoterpenoid-Indolalkaloide beginnt die Biosynthese bei Tryptamin (**57**), das durch enzymkatalysierte Decarboxylierung aus der Aminosäure Tryptophan gebildet wird, und dem Terpenoid Secologanin (**58**).^[63] Durch das Enzym *Strictosidin*-Synthase, das eine Pictet-Spengler-Reaktion katalysiert, wird *Strictosidin* (**59**) gebildet, welches durch Deglycosylierung und intramolekulare Kondensation in *Geissoschizin* (**60**) umgewandelt wird. Daraus wird durch die *Geissoschizin*-Oxidase durch Cyclisierung und Iminiumbildung **63** gebildet.^[65] Reduktion und Acetylierung liefert *O*-

Acetylstemmadenin (**64**), welches sich nach einer Isomerisierungs- und Fragmentierungskaskade zum Dehydrosecodin **66** umlagert. Abgeschlossen wird der Aufbau des *Aspidosperma*-Grundgerüsts durch die Bildung von Tabersonin (**67**) infolge einer Diels–Alder-Reaktion. Dieser Schritt wird durch die im Jahr 2018 identifizierte Tabersonin-Synthase ermöglicht.^[66] Durch Decarboxylierung und/oder Redoxprozesse können aus **67** die weiteren *Aspidosperma*-Alkaloide gebildet werden. Tabersonin (**67**) stellt also das Proto-*Aspidosperma*-Alkaloid dar.



Schema 4.1: Biosyntheseweg zu den *Aspidosperma*-Alkaloiden (vereinfacht nach De Luca und Mitarbeitern).^[65] Glc = D- β -Glucosidyl.

4.1.2 Aspidodispermin (68)

Aspidodispermin (68) ist ein ungewöhnlicher Vertreter der *Aspidosperma*-Alkaloide, da anstelle der Ethylgruppe an C5 eine Hydroxyfunktion zu finden ist (Abbildung 4.2). Das Alkaloid wurde zusammen mit seinem 17-Deoxyderivat 69 im Jahr 1968 aus dem brasilianischen Hundsgiftgewächs *Aspidosperma dispersum* isoliert.^[67]

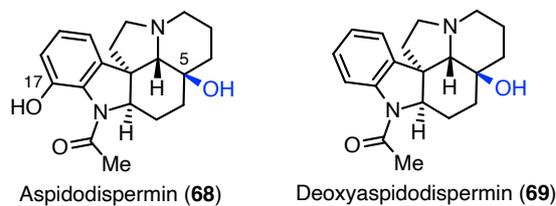


Abbildung 4.2: Strukturen von Aspidodispermin (68) und Deoxyaspidodispermin (69).

Eine Struktur für beide Verbindungen wurde zunächst aufgrund von Derivatisierungsstudien und sorgfältiger Interpretation der UV-, IR-, MS- und ¹H-NMR-Daten vorgeschlagen. Dabei wurden die erhaltenen Daten mit denen bekannter *Aspidosperma*-Alkaloide verglichen. Eine endgültige Bestätigung der Struktur gelang durch die Röntgenkristallstrukturanalyse des 17-O-Methylaspidodispermin-N_b-hydrobromids.^[68]

Obwohl das Indolalkaloid durch die Hydroxygruppe anstelle der Ethylgruppe an C5 eine einzigartige Struktur aufweist, wurden noch keine Untersuchungen zu seiner Bioaktivität unternommen. Auch synthetische Untersuchungen sind bisher nicht bekannt.

4.1.3 Aspidophytin (71)

Haplophytin (70) ist ein Bisindolalkaloid, welches im Jahr 1952 durch Snyder und Mitarbeiter aus dem Pflanzenextrakt von *Haplophyton camicidum* isoliert wurde (Abbildung 4.3).^[69] Im Volksmund wird die Pflanze auch *hierba de la cucaracha* (zu Deutsch Kakerlakenpflanze) genannt, was sich auf die insektizide Wirkung der Pflanzenextrakte zurückführen lässt. Wie die Studien aus der Arbeitsgruppe von Snyder zeigten, geht diese Wirkung unter anderem auf Haplophytin (70) zurück.

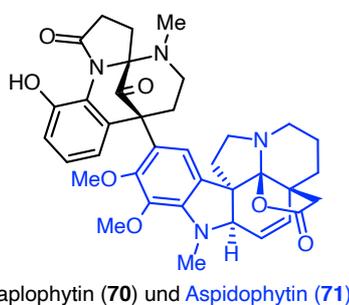
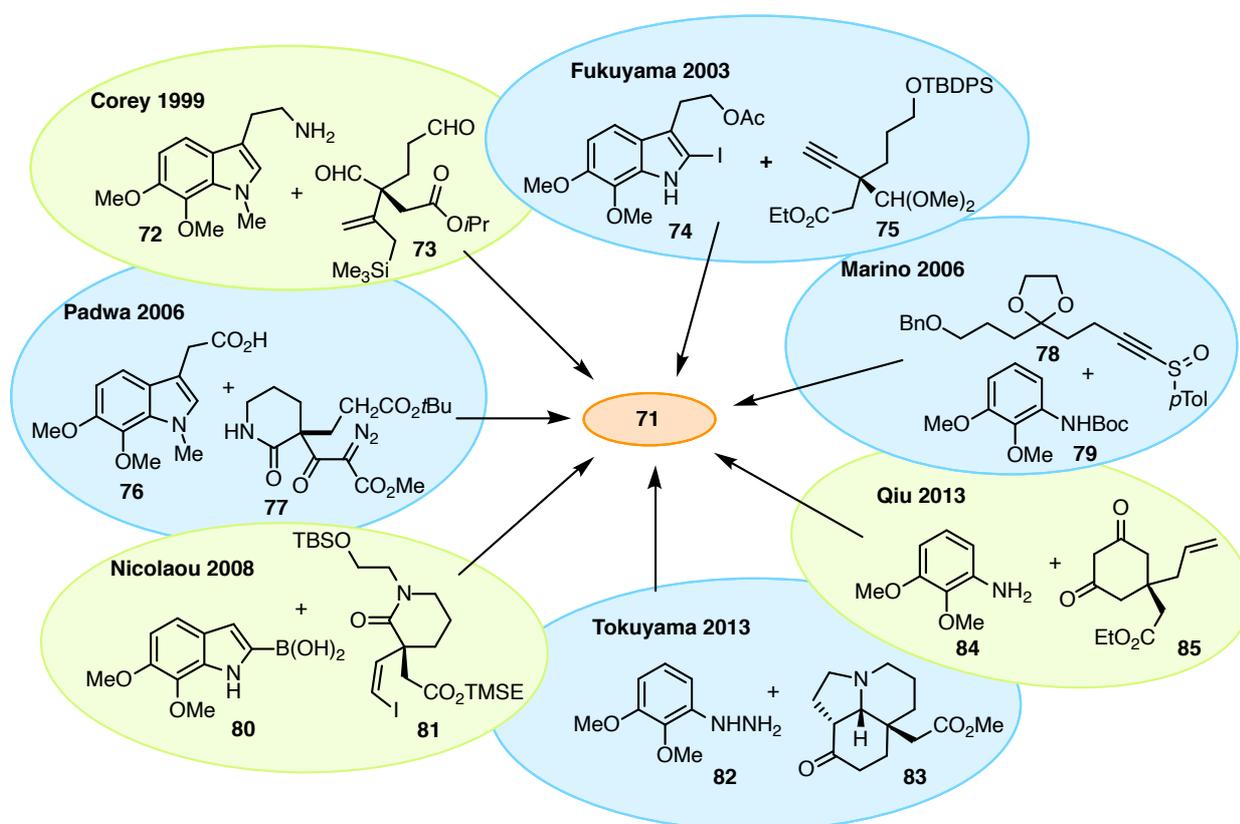


Abbildung 4.3: Struktur von Haplophytin (70) und blau gekennzeichnet Aspidophytin (71).

Eine Struktur für das Alkaloid wurde zunächst nicht vorgeschlagen. Die Strukturaufklärung der hoch komplexen Verbindung fand erst über 20 Jahre später durch Yates, Cava und Mitarbeiter

statt.^[70,71] Hierzu wurde Haplophytin (**70**) unter anderem stark sauren Bedingungen ausgesetzt, um die Zersetzungsprodukte zu identifizieren und so einen Rückschluss auf die Konstitution von **70** ziehen zu können. Als eines dieser Zersetzungsprodukte wurde Aspidophytin (**71**) (Abbildung 4.3, blau markiert) identifiziert.^[71] Die Struktur von **71** wurde durch MS-, ¹H- und ¹³C-NMR-Spektroskopie sowie der Untersuchung von Derivaten aufgeklärt. Die vorgeschlagene Struktur konnte mit Hilfe von Röntgenstrukturanalytik des Haplophytindihydrobromids bestätigt werden. Bisher wurden drei Totalsynthesen von Haplophytin (**70**) beschrieben.^[72–74] Für Aspidophytin (**71**) sind Totalsynthesen aus sieben Arbeitsgruppen bekannt, die in Schema 4.2 zusammengefasst sind.^[75–83]



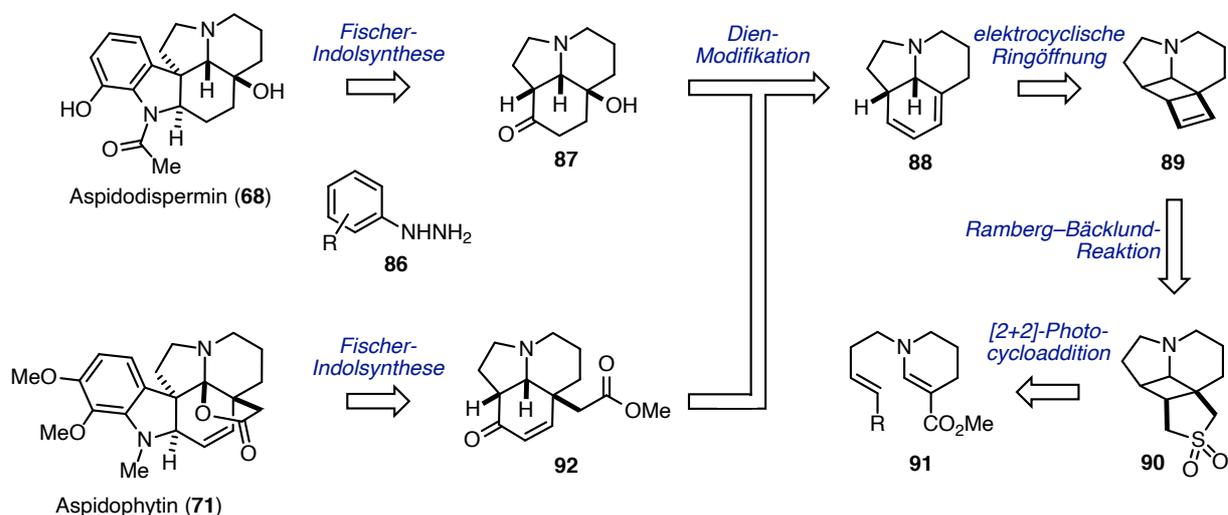
Schema 4.2: Kupplungspartner aus den bisherigen Totalsynthesen von Aspidophytin (**71**) (die grün hinterlegten werden im Text näher beschrieben).

Die erste Totalsynthese gelang durch die Arbeitsgruppe um Corey im Jahr 1999.^[75] Durch eine höchst effektive Iminiumcyclisierung wurde in einem Schritt das komplette Gerüst von Aspidophytin (**71**) aus Tryptamin **72** und Dialdehyd **73** aufgebaut. Mit der Entfernung des überflüssigen Kohlenstoffatoms und intramolekularer oxidativer Lactonisierung wurde die Totalsynthese von **71** abgeschlossen. Nicolaou und Mitarbeiter koppelten in ihrer Totalsynthese aus dem Jahr 2008 das Indol **80** mit dem Vinyljodid **81** in einer Suzuki-Kupplung.^[80] Durch 6-*exo*-trig-Cyclisierung und radikalische 5-*exo*-trig-Cyclisierung wurden zunächst der D-Ring und dann der C-Ring aufgebaut. Abgeschlossen wurde die Synthese durch die bereits von Corey verwendete oxidative Lactonisierung.

Die neueste Totalsynthese aus dem Jahr 2013 stammt aus dem Arbeitskreis von Qiu und basiert auf der Synthese des Indolmotivs durch Kondensation des Anilins **84** mit dem 1,3-Diketon **85** sowie anschließende Cyclisierung durch C–H-Aktivierung.^[82] Schrittweiser Aufbau des C- und D-Rings sowie oxidative Lactonisierung lieferten schließlich Aspidophytin (**71**).

4.2 Retrosynthetische Analyse

Das in der Aufgabenstellung (siehe Kapitel 2) beschriebene Konzept zur Darstellung der tricyclischen Grundgerüste von Indolalkaloiden sollte zunächst an der Totalsynthese von Aspidodispermin (**68**) auf seine Umsetzbarkeit geprüft werden. Hierzu wurde die im Folgenden beschriebene retrosynthetische Analyse erarbeitet (Schema 4.3).



Schema 4.3: Retrosynthetische Analyse für Aspidodispermin (**68**) und Aspidophytin (**71**).

Durch eine Fischer-Indolsynthese sollte sich Aspidodispermin (**68**) auf ein substituiertes Phenylhydrazin **86** und das tricyclische Keton **87** zurückführen lassen. Verbindung **87**, welche das CDE-Grundgerüst der *Aspidosperma*-Alkaloide enthält, sollte durch Endoperoxidbildung, Kornblum–DeLaMare-Reaktion und Hydrierung aus Dien **88** zugänglich sein. Für den Aufbau dieser Verbindung wurde die Sequenz aus elektrocyclischer Ringöffnung, Ramberg–Bäcklund-Reaktion und [2+2]-Photocycloaddition konzipiert. Durch elektrocyclische Ringöffnung lässt sich das Dien **88** auf das Cyclobuten **89** zurückführen, welches durch die Ramberg–Bäcklund-Reaktion aus dem Sulfon **90** darstellbar sein sollte. Diese Verbindung sollte durch [2+2]-Photocycloaddition ausgehend von einem Vorläufer wie Verbindung **91** dargestellt werden können. Das vinyloge Urethan **91** könnte auf verschiedenen Wegen von unterschiedlichen, kommerziell erhältlichen Verbindungen aus zugänglich sein.

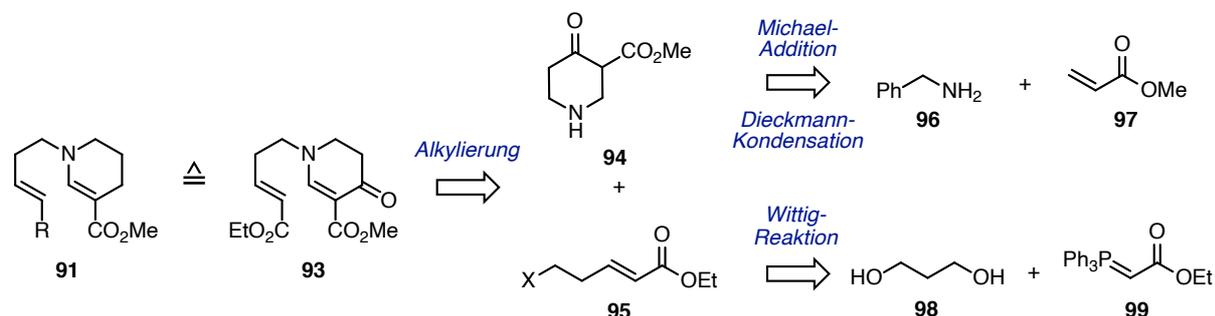
Um die vielseitige Einsetzbarkeit des Diens **88** zu demonstrieren, sollte dieses auch in einer Synthese von Aspidophytin (**71**) eingesetzt werden. Hierfür könnte der Naturstoff **71** in Analogie zu

Aspidodispermin (**68**) durch eine Fischer-Indolsynthese auf ein substituiertes Phenylhydrazin **86** und das CDE-Grundgerüst, in diesem Fall in Form von Enon **92**, zurückgeführt werden. Dieses könnte zum Beispiel durch eine Hetero-Diels–Alder-Reaktion mit einem Glyoxylsäureester und reductiver Öffnung des gebildeten α -Epoxyesters erschlossen werden.

4.3 Studien zur Synthese des CDE-Grundgerüsts

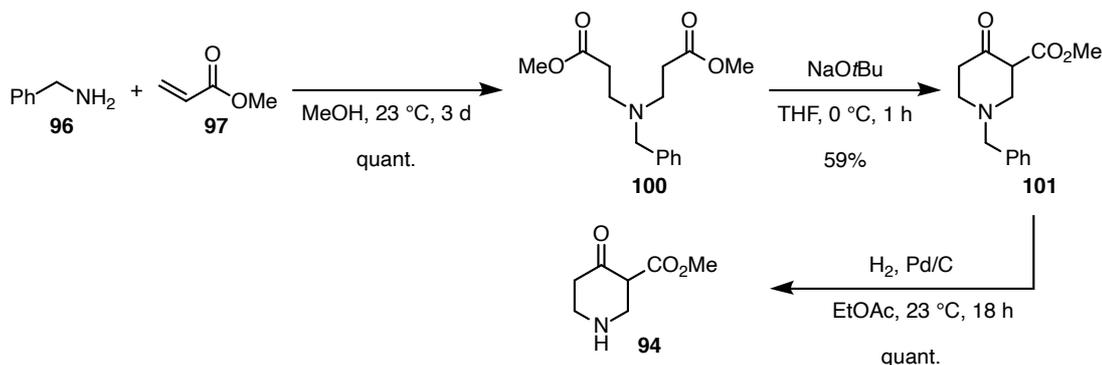
4.3.1 Alkylierungsstrategie

Als möglicher [2+2]-Photocycloadditionsvorläufer **91** wurde der β -Ketoester **93** gewählt. Mit dieser Verbindung wäre die Möglichkeit gegeben, das gewünschte Cyclobutan enantioselektiv aufzubauen, wie von Bach und Mitarbeitern gezeigt (siehe Schema 3.3, C).^[25] Eine auf der Arbeit von Drège, Joseph und Mitarbeitern basierende retrosynthetische Analyse würde den β -Ketoester **93** durch Alkylierung und Oxidation auf das sekundäre Amin **94** und den α,β -ungesättigten Ester **95** zurückführen (Schema 4.4).^[84] Das Alkylierungsreagenz **95** sollte dabei durch eine mit einer Oxidation gekoppelten Wittig-Reaktion von 1,3-Propandiol (**98**) mit dem Wittig-Reagenz **99** dargestellt werden können. Das benötigte Amin **94** könnte durch Dieckmann-Kondensation und Michael-Addition ausgehend von Benzylamin (**96**) und Methylacrylat (**97**) dargestellt werden.



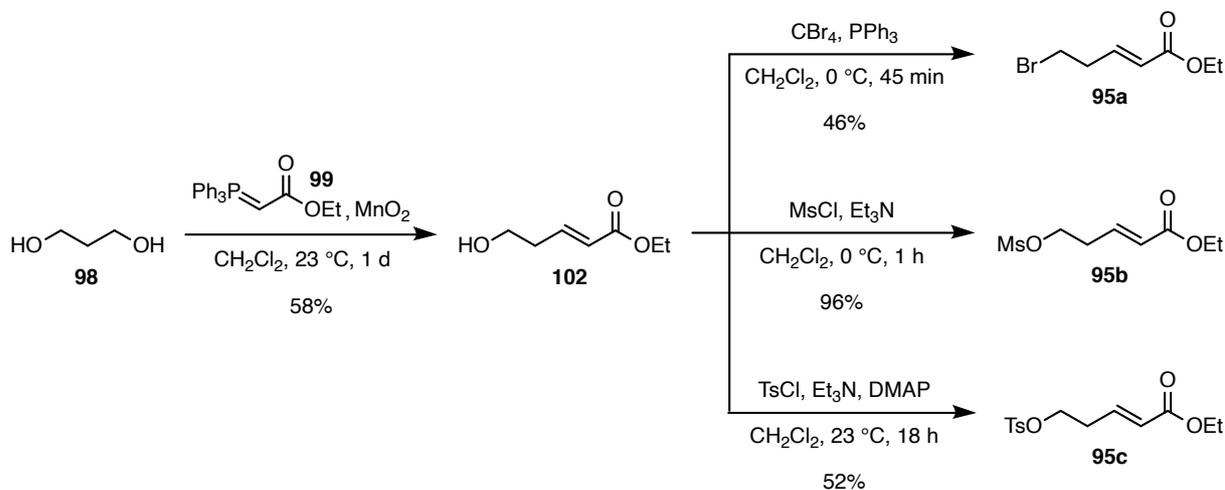
Schema 4.4: Erste retrosynthetische Analyse für den [2+2]-Photocycloadditionsvorläufer **91**. X = Abgangsgruppe.

Die Synthese desamins **94** begann mit einer doppelten Michael-Addition von Methylacrylat (**97**) an Benzylamin (**96**) in quantitativer Ausbeute (Schema 4.5). Nach Dieckmann-Kondensation unter Einsatz von Natrium-*tert*-butanolat als Base konnte das benzylgeschützte Amin **101** erhalten werden. Hydrogenolytische Entfernung der Benzylgruppe lieferte das freie Amin **94**.



Scheme 4.5: Synthese des Amins **94**.

Als Alkylierungspartner wurden α,β -ungesättigte Ester **95** mit unterschiedlichen Abgangsgruppen dargestellt (Schema 4.6). Hierfür wurde zunächst Alkohol **102** nach einer Methode aus der Arbeitsgruppe Graham synthetisiert.^[85,86] In einer Ein-Topf-Reaktion wurde 1,3-Propandiol (**98**) mit Mangandioxid zum entsprechenden Aldehyd oxidiert, welcher *in situ* mit dem Wittig-Reagenz **99** umgesetzt wurde. Der gewünschte Alkohol **102** konnte so in einer Ausbeute von 58% erhalten werden. Verbindung **102** wurde dann zu den drei verschiedenen Alkylierungspartnern **95a**, **95b** und **95c** umgesetzt. Bromid **95a** konnte durch Appel-Reaktion in einer moderaten Ausbeute von 46% erhalten werden.^[87,88] Durch die Umsetzung mit Methansulfonylchlorid beziehungsweise *para*-Toluolsulfonsäurechlorid wurden Mesylat **95b** und das Tosylat **95c** dargestellt.



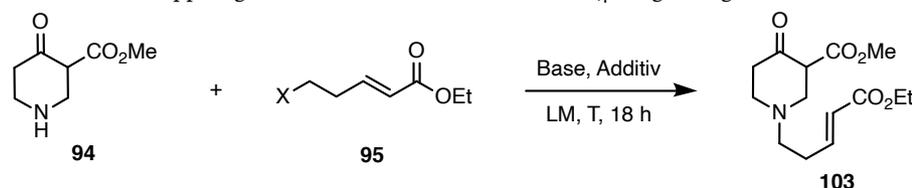
Scheme 4.6: Synthese möglicher Alkylierungspartner **95a-c**.

Die Alkylierung des Amins **94** wurde zunächst unter den von Drège, Joseph und Mitarbeitern optimierten Bedingungen durchgeführt (Tabelle 4.1, Eintrag 1).^[84] Hierbei wurde Bromid **95a** eingesetzt und eine Mischung aus Kaliumcarbonat und Triethylamin als Base. Es konnte jedoch auch bei längerer Reaktionszeit als den angegebenen 18 h keine Produktbildung beobachtet werden. Auch die Verwendung des Mesylats **95b** mit und ohne Natriumiodid als Additiv unter Erhöhung der Reaktionstemperatur führte nur zur Zersetzung der Startmaterialien (Einträge 2 und 3). Diese Beobachtung wurde auch beim Einsatz des Tosylats **95c** als Alkylierungspartner

gemacht. Weder die Verwendung einer anorganischen Base (K_2CO_3 , Eintrag 4)^[89] noch der einer organischen Base (Hünig-Base, Eintrag 5) erwies sich als zielführend.

Da sich die in der Literatur beschriebene Alkylierung als nicht reproduzierbar erwies und auch Variationen der Reaktionsbedingungen nicht den gewünschten Erfolg brachten, wurde eine neue Synthesestrategie untersucht.

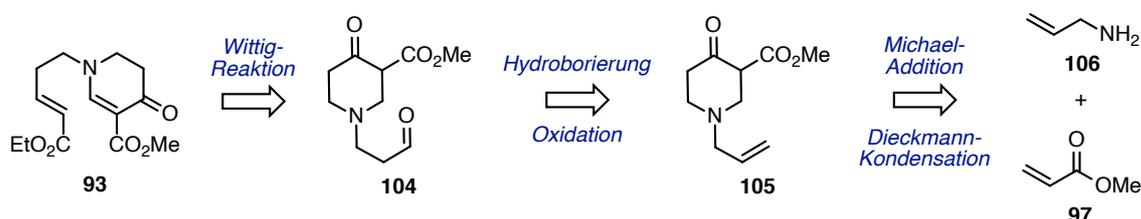
Tabelle 4.1: Kupplungsversuche von Amin **94** mit den α,β -ungesättigten Estern **95a–c**.



Eintrag	X	Ester (Äq.)	Additiv (Äq.)	Base (Äq.)	LM	T [°C]	Beobachtung
1	Br	95a (1.1)	NEt ₃ (5.0)	K ₂ CO ₃ (1.5)	DMF	23	Zersetzung
2	OMs	95b (2.0)	NaI (0.5)	K ₂ CO ₃ (3.0)	MeCN	85	Zersetzung
3	OMs	95b (1.5)	–	K ₂ CO ₃ (2.0)	THF	60	Zersetzung
4	OTs	95c (2.0)	NaI (0.5)	K ₂ CO ₃ (4.0)	MeCN	50	Zersetzung
5	OTs	95c (1.5)	–	<i>i</i> Pr ₂ NEt (5.0)	DMF	40	Zersetzung

4.3.2 Dieckmann/Hydroborierung-Strategie

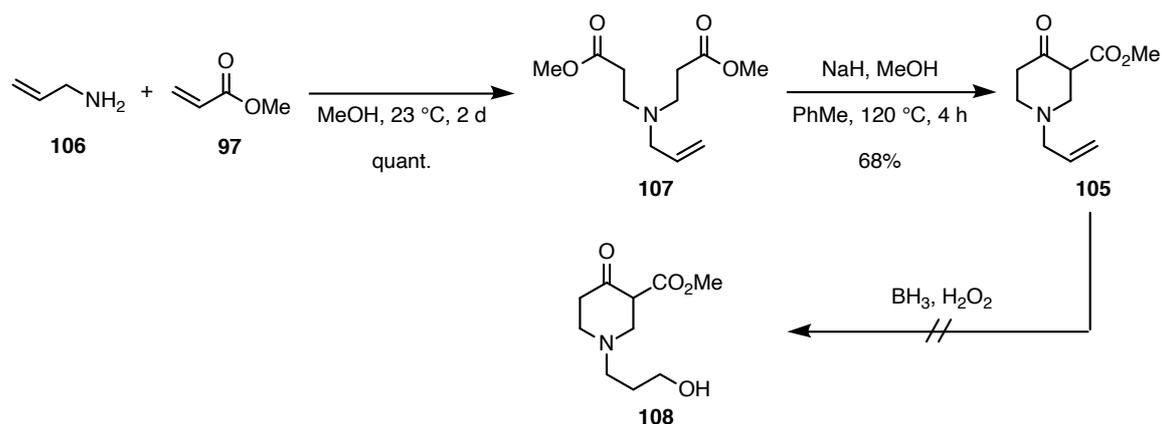
Ein zweiter möglicher Weg zur Synthese des [2+2]-Photocycloadditionsvorläufers **93** ist in Schema 4.7 dargestellt. Durch Oxidation und Wittig-Reaktion sollte **93** auf Aldehyd **104** zurückzuführen sein, welcher durch Hydroborierung und Oxidation aus dem terminalen Alken **105** synthetisiert werden könnte. Verbindung **105** ließe sich durch Michael-Addition und Dieckmann-Kondensation auf Allylamin (**106**) und Methylacrylat (**97**) zurückführen.



Schema 4.7: Zweite retrosynthetische Analyse für den [2+2]-Photocycloadditionsvorläufer **93** basierend auf Dieckmann-Kondensation sowie Hydroborierung und Oxidation.

Die doppelte Michael-Addition von Methylacrylat (**97**) an Allylamin (**106**) verlief in quantitativer Ausbeute (Schema 4.8). Die Verwendung von Natriumhydrid und katalytischen Mengen Methanol erlaubte die Synthese des β -Ketoesters **108** durch eine Dieckmann-Kondensation.^[90] Eine Umsetzung der Verbindung **105** mit Boran ($BH_3 \cdot THF$ oder $BH_3 \cdot SMe_2$) war jedoch nicht erfolgreich, da

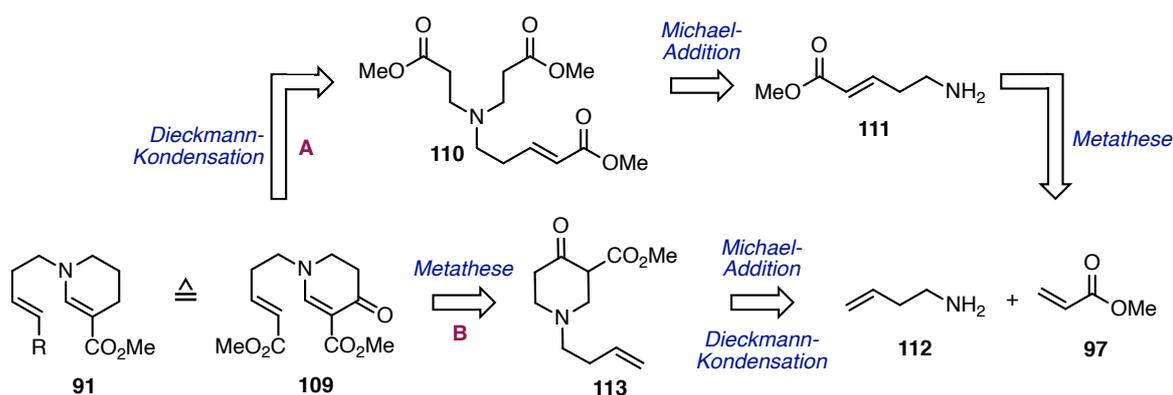
keine Umsetzung des Startmaterials beobachtet werden konnte.



Schema 4.8: Synthese des β -Ketoesters **105** und nicht erfolgreiche Hydroborierung.

4.3.3 Dieckmann/Metathese-Strategie

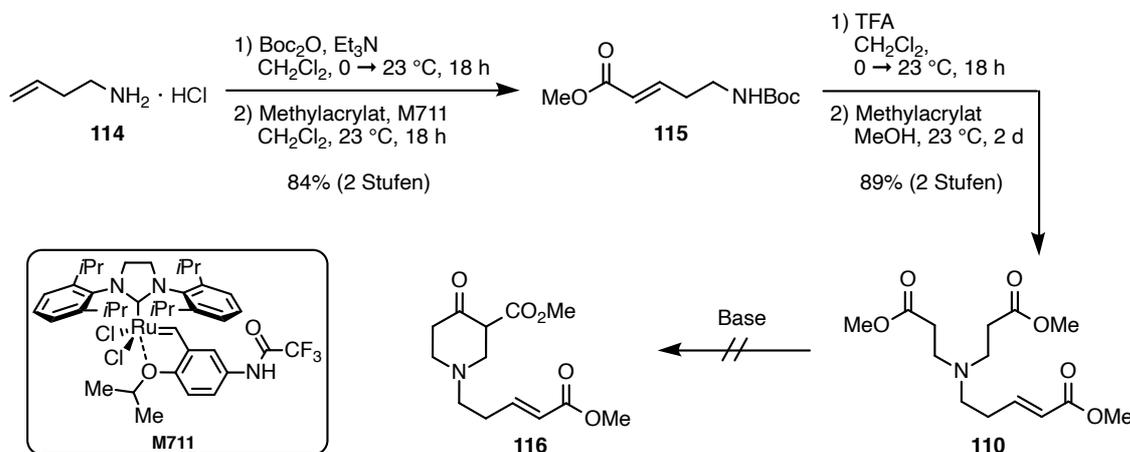
Eine weitere Möglichkeit einen [2+2]-Photocycloadditionsvorläufer wie **91** darzustellen, liegt in der Dieckmann-Kondensation des Triesters **110** mit anschließender Oxidation zu **109** (Schema 4.9, Weg A). Dabei könnte **110** durch Michael-Addition von Methylacrylat (**97**) an den Aminoester **111** synthetisiert werden. Verbindung **111** sollte sich durch Kreuzmetathese auf Homoallylamin (**112**) und Methylacrylat (**97**) zurückführen lassen. Es wäre aber auch vorstellbar, die Reaktionsabfolge zu ändern (Weg B), sodass der [2+2]-Photocycloadditionsvorläufer **109** durch Oxidation und Metathese aus dem Alken **113** zugänglich gemacht werden könnte. Dieses sollte durch Michael-Addition von Methylacrylat (**97**) an Homoallylamin (**112**) und anschließende Dieckmann-Kondensation darstellbar sein.



Schema 4.9: Retrosynthetische Analyse für den [2+2]-Photocycloadditionsvorläufer **109** unter Verwendung von Dieckmann-Kondensation und Metathese.

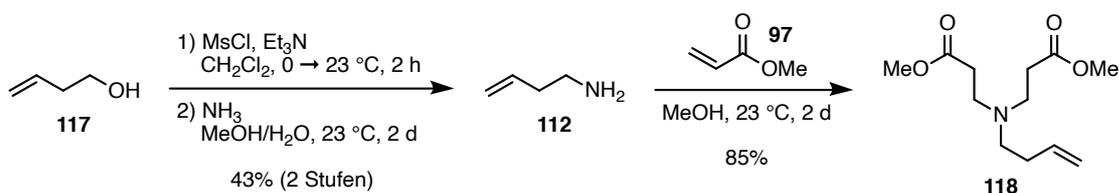
Zur Untersuchung des Wegs A wurde Homoallylaminhydrochlorid (**114**) zunächst als *tert*-Butylcarbammat geschützt (Schema 4.10). Umsetzung mit Methylacrylat (**97**) in Gegenwart des modifizierten Hoveyda–Grubbs-Katalysators M711 der Firma Umicore lieferte den α,β -ungesättigten Ester **115** in 84% Ausbeute über beide Stufen. Nach Spaltung des Carbamats mit

Trifluoressigsäure (TFA) lieferte die Michael-Reaktion mit Methylacrylat (**97**) den Triester **110** in sehr guter Ausbeute. Für die Dieckmann-Kondensation des Triesters **110** zum β -Ketoester **116** wurden verschiedene Basen verwendet (z.B. NaOtBu, KOtBu, NaOMe, NaH/MeOH) jedoch konnte in allen Fällen lediglich eine Zersetzung des Startmaterials beobachtet werden.



Schema 4.10: Ausführung des retrosynthetischen Wegs B.

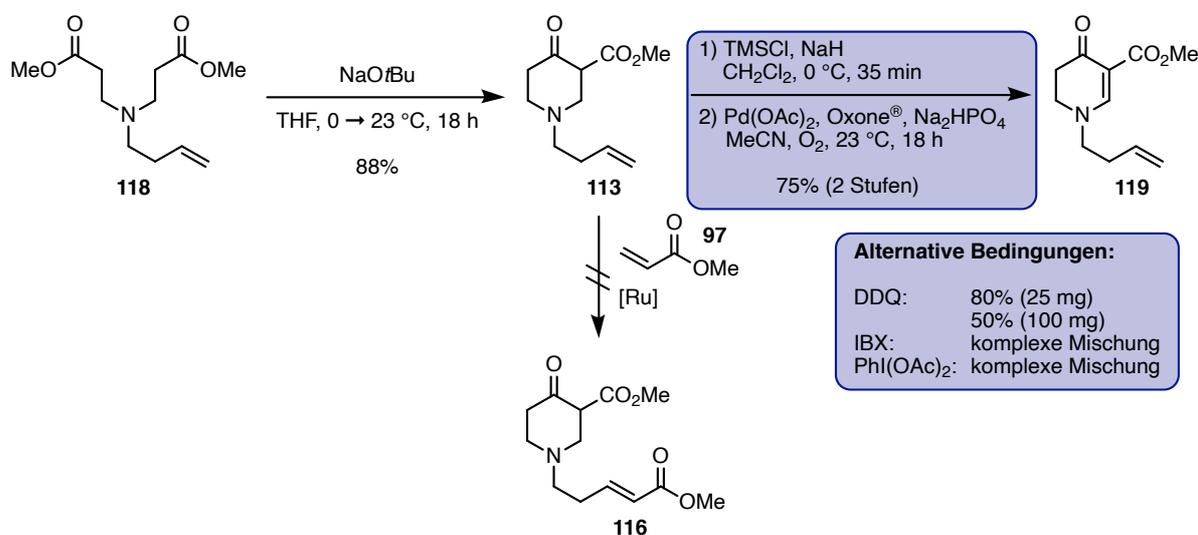
Um die Probleme der Dieckmann-Kondensation an dieser Stelle der Route zu umgehen, wurde die Abfolge der Reaktionen getauscht (vergleiche Schema 4.9, Weg B). Homoallylamin (**112**) beziehungsweise dessen Hydrochlorid **114** ist kommerziell nur schwer erhältlich. Daher wurde nicht wie zuvor das Hydrochlorid **114** für die Michael-Addition an Methylacrylat (**97**) verwendet, sondern das freie Amin **112** aus dem günstigeren und besser zugänglichen Homoallylalkohol (**117**) dargestellt (Schema 4.11).^[91] Alkohol **117** wurde dafür in das Mesylat überführt und anschließend mit wässriger Ammoniak-Lösung zum Homoallylamin (**112**) umgesetzt. Die nur moderate Ausbeute von 43% über beide Stufen lässt sich durch die hohe Flüchtigkeit desamins **112** erklären. Durch Umsetzung mit Methylacrylat (**97**) wurde das tertiäre Amin **118** erhalten.



Schema 4.11: Synthese des tertiären Amins **118**.

Die Dieckmann-Kondensation der Verbindung **118** wurde durch den Einsatz von Natrium-*tert*-butanolat erreicht und führte zur Bildung des β -Ketoesters **113** in einer Ausbeute von 88% (Schema 4.12). Anschließend wurde eine mögliche Einführung des α,β -ungesättigten Esters mittels Metathese auf dieser Stufe untersucht. Es konnten jedoch keine Bedingungen identifiziert werden, die diese Transformation ermöglichten. Daher wurde zunächst das Enaminon **119** durch Saegusa-Ito-Oxidation nach einem Protokoll von Lebel und Mitarbeitern dargestellt.^[92]

Die vorangestellte Bildung des benötigten Silylenoethers wurde mit Hilfe von Trimethylsilylchlorid (TMSCl) und Natriumhydrid als Base durchgeführt. Die eigentliche Oxidation gelang mit Palladium(II)acetat und Oxone[®] unter einer Sauerstoffatmosphäre. Unter diesen Bedingungen wurde das Enaminon **119** in einer Ausbeute von 75% erhalten. Da es sich hier um eine zweistufige Umsetzung handelt, wurden alternative Oxidationsmethoden untersucht: Mit 2,3-Dichlor-5,6-dicyano-1,4-benzochinon (DDQ) konnte eine Ausbeute von 80% erreicht werden, jedoch nur in kleinem Maßstab (25 mg).^[25,90] Bei größeren Ansätzen wurde nur noch eine Ausbeute von 50% erzielt. Mit 2-Iodoxybenzoesäure (IBX)^[93,94] oder Bis(acetoxy)iodbenzol^[95] konnte zwar der Umsatz von **113** beobachtet werden, allerdings zu einer komplexen Produktmischung.



Schema 4.12: Synthese des Enaminons **119**.

Für die Synthese des [2+2]-Photocycloadditionsvorläufers **109** wurde nun die Kreuzmetathese des terminalen Alkens **119** mit Methylacrylat (**97**) untersucht (Tabelle 4.2). Dabei wurden die in Abbildung 4.4 dargestellten Ru-basierten Metathesekatalysatoren ([Ru]) verwendet.

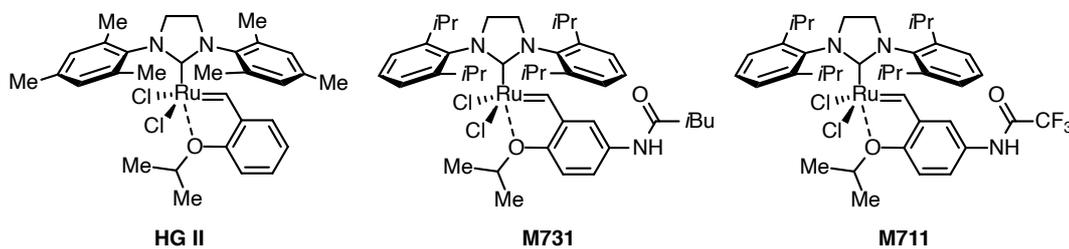
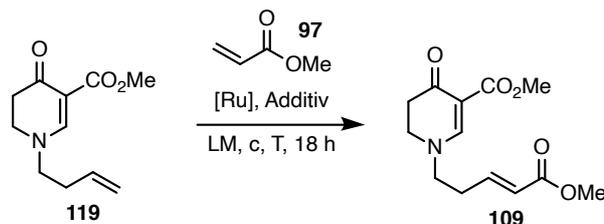


Abbildung 4.4: Verwendete Metathesekatalysatoren.

Tabelle 4.2: Optimierung der Metathese des Enaminons **119** mit Methylacrylat (**97**) zum α,β -ungesättigten Ester **109**.

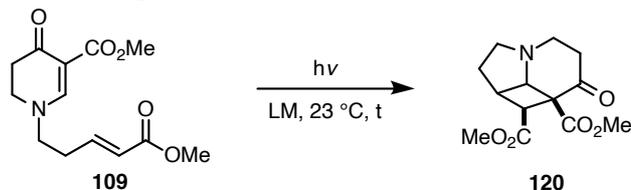
Eintrag	[Ru] ^a (mol%)	97 (Äq.)	Additiv	LM	c [mol/L]	T [°C]	Ausbeute [%]
1	HG II (10)	23	–	–	–	50	25
2	M731 (5)	5	–	CH ₂ Cl ₂	0.25	23	0
3	M731 (5)	5	–	CH ₂ Cl ₂	0.5	23	9
4	M731 (5)	20	–	–	–	50	10
5	M731 (5)	5	–	PhMe	0.5	50	0
6	M731 (5)	5	–	EtOAc	0.5	23	0
7	M711 (5)	5	–	CH ₂ Cl ₂	0.5	23	24
8	M711 (10)	5	–	CH ₂ Cl ₂	0.5	23	43
9	M711 (10)	5	–	CH ₂ Cl ₂	1.0	23	46
10	M711 (10)	10	–	–	–	23	23
11	M711 (15)	5	–	CH ₂ Cl ₂	1.0	23	40
12^b	M711 (10)	5	CuI	CH₂Cl₂	1.0	23	66
13 ^c	M711 (10)	5	CuI	CH ₂ Cl ₂	1.0	23	52
14	M711 (10)	5	CuI	THF	1.0	23	60
15	M711 (10)	5	CuI	Et ₂ O	1.0	23	31
16	M711 (10)	5	Ti(OiPr) ₄	CH ₂ Cl ₂	1.0	23	0

^a HG II = [1,3-Bis(2,4,6-trimethylphenyl)-2-imidazolidinyliden]dichloro(2-isopropoxyphenylmethyl)en]ruthenium(II); M731 = [1,3-Bis(2,6-diisopropylphenyl)-2-imidazolidinyliden]dichloro[5-(isobutoxycarbonylamido)-2-isopropoxybenzyliden]ruthenium(II); M711 = [1,3-Bis(2,6-diisopropylphenyl)-2-imidazolidinyliden]dichloro[(2-isopropoxy)(5-trifluoroacetamido)benzyliden]ruthenium(II). ^b Ansatzgröße 120 mg. ^c Ansatzgröße 500 mg.

Beim Einsatz des Hoveyda–Grubbs-Katalysators der zweiten Generation (HG II) konnte bei Durchführung der Reaktion in Substanz und einer Reaktionstemperatur von 50 °C eine Ausbeute von 25% erhalten werden (Eintrag 1). Unter Verwendung des Umicore-Katalysators M731 wurde unter verschiedensten Reaktionsbedingungen eine maximale Ausbeute von 10% beobachtet (Einträge 2 – 6). Als deutlich reaktiver erwies sich der Umicore-Katalysator M711, da mit diesem bei geringerer Katalysatorladung und Temperatur eine Ausbeute von 24% erzielt werden konnte (Eintrag 7). Durch eine Erhöhung von Katalysatorladung und Reaktionskonzentration konnte die Ausbeute auf 46% fast verdoppelt werden (Eintrag 9). Eine weitere Erhöhung der Reaktionskonzentration durch die Verwendung von Methylacrylat als Reaktionspartner und Lösungsmittel oder die

weitere Erhöhung der Katalysatorladung stellte sich als nicht förderlich heraus (Einträge 10 und 11). Auch die Verwendung anderer Lösungsmittel führte nicht zu einer Steigerung der Ausbeute (nicht aufgeführt). Deshalb wurde der Einfluss von Additiven auf die Reaktion untersucht.^[96] Lipshutz und Mitarbeiter fanden heraus, dass Kupfer(I)iodid einen stabilisierenden Effekt auf den Ru-basierten Metathesekatalysator hat, wobei wahrscheinlich das Iodid als stabilisierender Ligand am Metallzentrum wirkt.^[97] Durch den Einsatz dieses Additivs konnte die Ausbeute auf 66% gesteigert werden (Eintrag 12). Jedoch konnte diese Ausbeute nur bei Ansätzen in der Größenordnung von 100 mg erreicht werden, bei größeren Ansätzen (500 mg) sank diese deutlich (Eintrag 13). Da sich bei der Verwendung von Kupfer(I)iodid als Additiv etherische Lösungsmittel als vorteilhaft erwiesen hatten, wurden Tetrahydrofuran (THF) und Diethylether als Lösungsmittel verwendet, doch es konnte keine Verbesserung der Ausbeute beobachtet werden (Einträge 14 und 15). Es wurde ebenfalls beschrieben, dass Titanetraisisopropoxid einen positiven Effekt auf Metathesereaktionen hat, da es eine mögliche Chelatisierung des Katalysators durch Lewis-basische Gruppen, wie zum Beispiel Carbonylgruppen, im Substrat verhindert.^[96,98] Beim Einsatz von $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$ konnte jedoch kein Umsatz beobachtet werden.

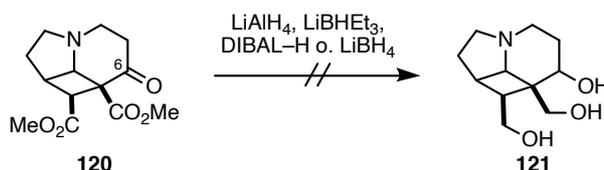
Mit der Verbindung **109** wurde die photochemische [2+2]-Cycloaddition untersucht. Beim Einsatz von Bengalrosa als Photosensibilisator in Kombination mit weißem Licht, wie von Guan, He und Mitarbeitern beschrieben, konnte kein Umsatz des Enaminons **109** beobachtet werden (Tabelle 4.3, Eintrag 1).^[99] Auch die Verwendung von blauen oder UV-LEDs (365 nm) führten zu keiner Reaktion (Einträge 2 und 3). Erst der Einsatz einer DC-UV-Lampe (366 nm, Eintrag 4), die ein breiteres Spektrum als eine UV-LED emittiert, führte zur Bildung des gewünschten Cyclobutans **120** in einer Ausbeute von 58%. Dabei wurde festgestellt, dass der Abstand zur Lampe einen großen Einfluss auf die Ausbeute hat.^[100] Bei Verwendung einer Hg-Mitteldrucklampe (254 nm) konnte lediglich die Zersetzung des Startmaterials **109** beobachtet werden (Eintrag 5).

Tabelle 4.3: Untersuchungen zur photochemischen [2+2]-Cycloadditionsreaktion von Enaminon **109**.

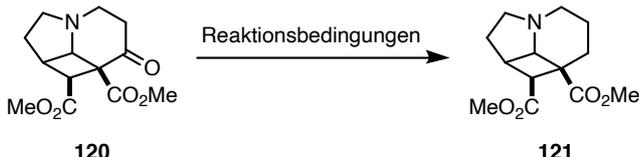
Eintrag	$h\nu$	Photosensibilisator	LM	t [h]	Ausbeute [%]
1	weißes Licht	Bengalrosa	MeOH	18	0 ^a
2	blaue LED	–	PhMe	18	0 ^a
3	UV-LED (365 nm) ^b	–	PhMe	18	0 ^a
4	DC-UV-Lampe (366 nm)	–	PhMe	18	58
5	Hg-Mitteldrucklampe	–	PhMe	18	0 ^b

^a Kein Umsatz. ^b Zersetzung.

Um den nächsten Schlüsselschritt der Synthese, die Ramberg–Bäcklund-Reaktion, durchführen zu können, sollte nun ausgehend von den beiden Esterfunktionen ein Sulfon aufgebaut werden. Zur Einführung dieser Schwefelfunktionalität ist es notwendig, die Methylester des Cyclobutans **120** zu reduzieren. Bei Untersuchungen dieser Reaktion konnte beobachtet werden, dass starke Reduktionsmitteln zur Zersetzung führen (LiAlH_4 oder LiBHET_3 , Schema 4.13). Beim Einsatz weniger reaktiver Reagenzien (DIBAL-H oder LiBH_4) wurde nur die Reduktion der C6-Oxofunktion beobachtet.

**Schema 4.13:** Versuchte Reduktion des Diesters **120** zu Triol **121**.

Da in beiden anvisierten Naturstoffen keine Carbonylgruppe an C6 zu finden ist, wurde eine reduktive Entfernung des Ketons untersucht (Tabelle 4.4). Die Reduktion von *in situ* gebildeten Tosylhydrazonen führte entweder zur Zersetzung des Cyclobutans **120** oder zur Bildung einer komplexen Mischung (Einträge 1 und 2). Bei der Behandlung des zuvor gebildeten Thioketals mit unterschiedlichen Nickelspezies wurde eine Gerüstumlagerung oder die Zersetzung des Startmaterials **120** beobachtet (Einträge 3 und 4). Die auf Trimethylsilylchlorid als Lewis-Säure basierenden Clemmensen-Reduktionen lieferten entweder keinen Umsatz (Eintrag 5) oder es konnte die Öffnung des Cyclobutans beobachtet werden (Eintrag 6). Der Einsatz von Salzsäure in der Clemmensen-Reduktion führte zur Zersetzung des Startmaterials **120** (Einträge 7 und 8).

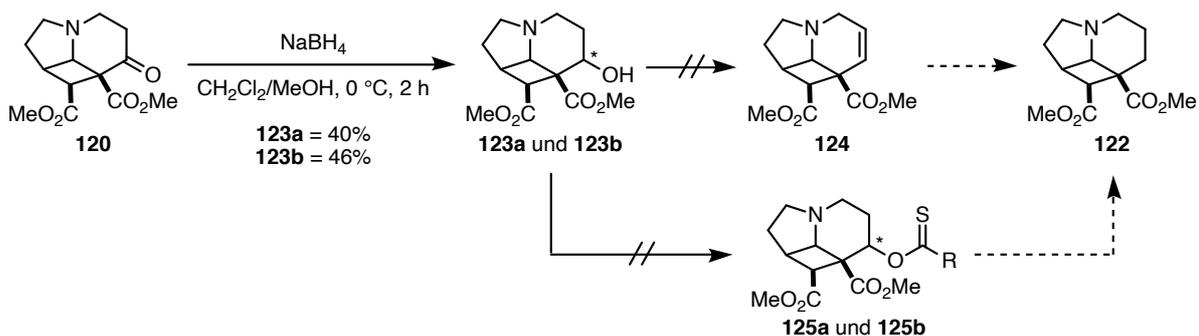
Tabelle 4.4: Untersuchungen zur Deoxygenierung des Ketons **120**.


COC(=O)C12CCN(C1)CC2=O >> COC(=O)C12CCN(C1)CC2
120 **121**

Eintrag	Reaktionsbedingungen	Ergebnis
1	TsNHNH ₂ /NaCNBH ₃ ^[101,102]	komplexe Mischung
2	TsNHNH ₂ /NaBH ₄ ^[103]	Zersetzung
3	(CH ₂ SH) ₂ /Raney-Ni ^[104-107]	Gerüstumlagerung ^a
4	(CH ₂ SH) ₂ /NiB ₂ ^[108,109]	Zersetzung
5	TMSCl/Zn ^[110]	kein Umsatz
6	TMSCl/Zn/ <i>i</i> PrOH ^[111]	Cyclobutan-Öffnung ^a
7	HCl/HOAc/Zn ^[112]	Zersetzung
8	HCl/Zn(Hg) ^[113,114]	Zersetzung

^a Identifiziert durch ¹H-NMR-Analyse des Rohproduktes.

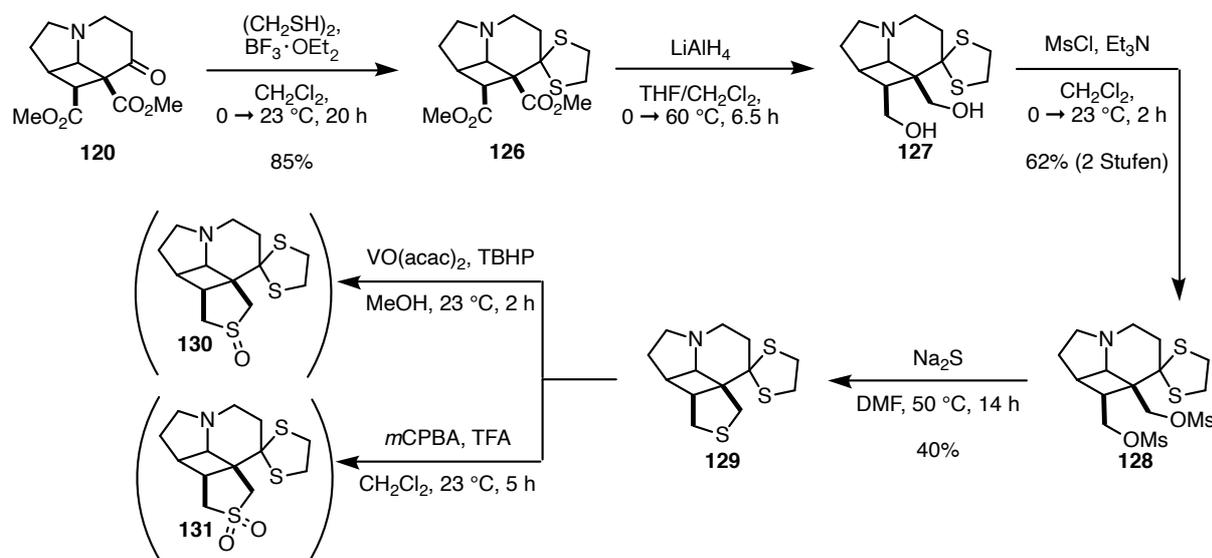
Eine mögliche Deoxygenierung nach Reduktion des Ketons wurde ebenfalls untersucht. Hierfür wurden die epimeren Alkohole **123a** und **123b** durch die Behandlung mit Natriumborhydrid dargestellt (Schema 4.14). Es konnte jedoch keiner der beiden Alkohole **123** durch Eliminierung in das Alken **124** überführt werden, welches nach Hydrierung den gewünschten Diester **122** liefern würde. Die radikalische Entfernung des Alkohols über eine Barton–McCombie-Reaktion scheiterte bereits an der Bildung der Thioesterverbindung **125**.



Schema 4.14: Untersuchungen zur Deoxygenierung des Ketons **120** über die Alkohole **123**.

Da eine Deoxygenierung an der C6-Position in **120** nicht möglich war, sollte dieser Schritt zu einem späteren Zeitpunkt durchgeführt werden, um das Vorhandensein der anderen Funktionalitäten nutzen zu können. Hierfür wurde das Keton **120** als Thioketal maskiert (Schema 4.15). Ausgehend vom geschützten Derivat **126** konnten die beiden Estergruppen mit Lithiumaluminiumhydrid zum Diol **127** reduziert werden. Dabei war die Durchführung der Reaktion in einem Lösungsmittelgemisch aus Tetrahydrofuran und Dichlormethan bei erhöhter Temperatur maßgeblich

für einen Umsatz des Startmaterials **126**. Die Reaktion mit Methansulfonylchlorid lieferte dann Bismesyilat **128** in 62% Ausbeute über beide Stufen. Ausgehend von dieser Verbindung wurde Thiolan **129** durch Reaktion mit Natriumsulfid erhalten. Die maximale Ausbeute von 40% konnte weder durch Erhöhung der Reaktionstemperatur noch durch die Änderung anderer Reaktionsparameter, wie Stöchiometrie oder Konzentration, gesteigert werden. Durch Massenspektrometrie konnte eine einfache Oxidation des Thiolans **129** bei Behandlung mit Vanadylacetylacetonat und *tert*-Butylhydroperoxid (TBHP) beobachtet werden,^[115] mit *meta*-Chlorperbenzoesäure (*m*CPBA) hingegen eine doppelte.^[116] Welches der möglichen drei Schwefelatome im Thiolan **129** oxidiert wurde, konnte nicht bestimmt werden.

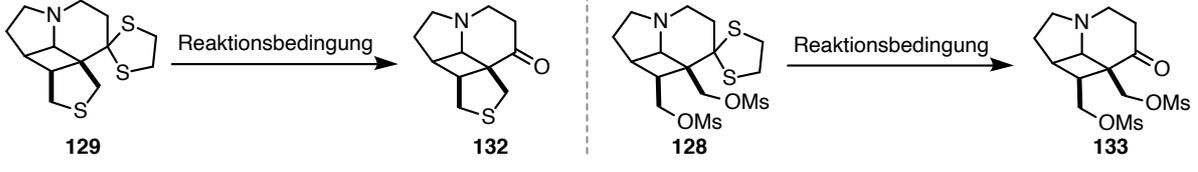


Schema 4.15: Synthese des Thiolans **129** und Oxidationsmethoden.

Nichtsdestotrotz wurde versucht, das Monoxid **130** in α -Position zum Sulfoxid für die folgende Ramberg–Bäcklund-Reaktion zu halogenieren, beziehungsweise das Sulfon **131** in der Ein-Topf-Variante der Ramberg–Bäcklund-Reaktion (siehe Schema 3.7) umzusetzen. Unter verschiedensten Bedingungen konnte jedoch nur eine Zersetzung des Startmaterials beobachtet werden, was sich wahrscheinlich auf die direkte Nachbarschaft des 1,3-Dithians zum Reaktionsgeschehen zurückführen lässt. Daher wurde versucht aus dem Keton **120** anstelle des Thioketals **126** ein entsprechendes 1,3-Dioxolan darzustellen. Dies konnte jedoch unter verschiedensten Reaktionsbedingungen nicht realisiert werden. Um diesen störenden Einfluss des Thioketals zu umgehen, wurde versucht, dieses auf Stufe des Thiolans **129** und des Bismesyliats **128** abzuspalten (Tabelle 4.5). Unterschiedlichste Bedingungen, darunter oxidative Methoden ($\text{PhI}(\text{TFA})_2$, DDQ, HIO_6 , NBS, Einträge 1, 3, 4 und 8), Lewis-saure Bedingungen (HgO , $\text{Hg}(\text{ClO}_4)_2$, $\text{Cu}(\text{BF}_4)_2$, Einträge 5, 7 und 8) oder alkylierende Bedingungen (Me_2OBF_4 , Eintrag 9) führten zu einer Zersetzung des Startmaterials, nie aber zur Bildung des gewünschten Produkts. Lediglich bei der Verwendung von

Selendioxid (SeO_2) konnte kein Umsatz des Startmaterials beobachtet werden (Eintrag 2).

Tabelle 4.5: Untersuchungen zur Entschützung der Thioketale **129** und **128**.

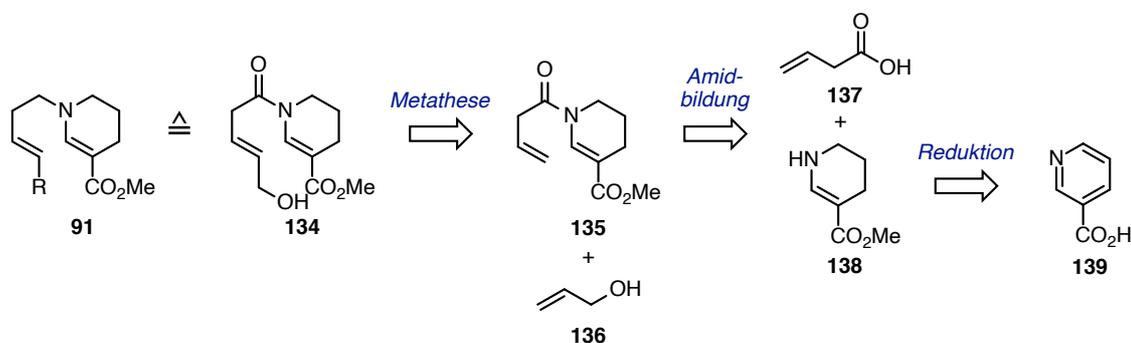


Eintrag	Reaktionsbedingung	Ergebnis	Eintrag	Reaktionsbedingung	Ergebnis
1	$\text{PhI}(\text{TFA})_2/\text{TFA}$ [117]	Zersetzung	6	$\text{Cu}(\text{BF}_4)_2$ [118]	Zersetzung
2	SeO_2 [119]	kein Umsatz	7	$\text{Hg}(\text{ClO}_4)_2/\text{CaCO}_3$ [120]	Zersetzung
3	$\text{DDQ}/\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ [121]	Zersetzung	8	NBS [122]	Zersetzung
4	HIO_6 [123]	Zersetzung	9	Me_2OBF_4 [124]	Zersetzung
5	$\text{HgO}/\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ [125]	Zersetzung			

Da auf dem bisher beschriebenen Weg zwar der erste Schlüsselschritt der geplanten Synthese, die photochemische [2+2]-Cycloaddition, realisiert werden konnte, aber ein geeigneter Vorläufer für die Ramberg–Bäcklund-Reaktion nicht dargestellt werden konnte, wurde ein neuer Zugang gewählt.

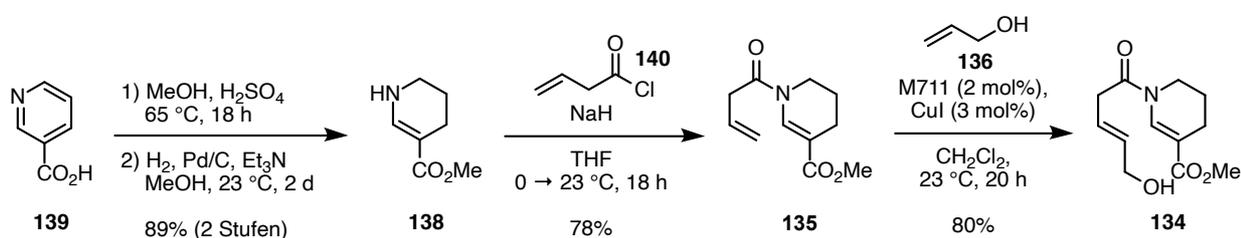
4.4 Synthese des CDE-Grundgerüsts – Nicotinsäure-Strategie

Aufgrund der durch das Keton an C6 hervorgerufenen Probleme, wurde eine neue retrosynthetische Analyse für den [2+2]-Photocycloadditionsvorläufer **91** erstellt (Schema 4.16). Anstelle des zuvor gewählten α,β -ungesättigten β -Ketoesters **109** wurde das vinyloge Urethan **134** als Vorläufer für die photochemische [2+2]-Cycloaddition identifiziert. Dieses sollte durch Metathese des terminalen Alkens **135** mit Allylalkohol (**136**) zugänglich gemacht werden. Alken **135** könnte durch Amidbildung desamins **138** mit kommerziell erhältlicher 3-Butensäure (**137**) erhalten werden. Amin **138** sollte dabei durch Veresterung und partielle Reduktion von Nicotinsäure (**139**) ausgehend synthetisiert werden können.



Schema 4.16: Retrosynthetische Analyse für den [2+2]-Photocycloadditionsvorläufer **91** ausgehend von Nicotinsäure (**139**).

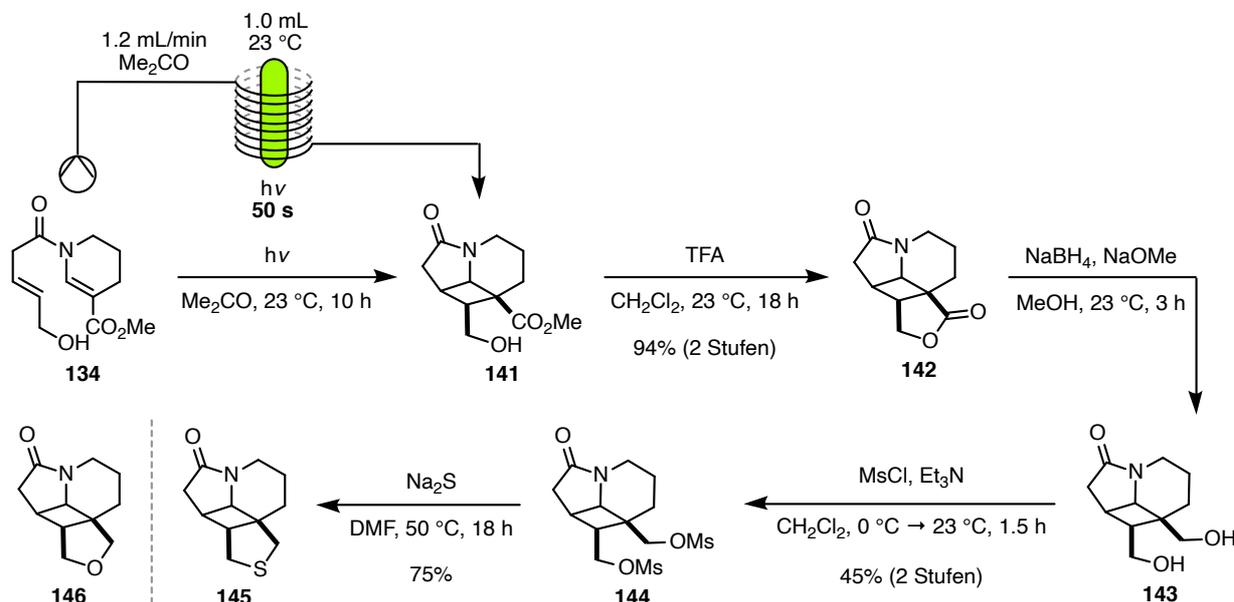
Für die Synthese des Amins **138** wurde zunächst Nicotinsäure (**139**) durch Fischer-Veresterung in den entsprechenden Methyl ester (nicht gezeigt) umgewandelt (Schema 4.17). Nach einem Protokoll aus der Arbeitsgruppe Wenkert wurde die partielle Reduktion des Nicotinsäureesters durch Hydrierung mit Palladium auf Aktivkohle unter Zugabe von Triethylamin erreicht und so das Amin **138** selektiv gebildet.^[126] Die Verbindung **138** wurde mit Natriumhydrid deprotoniert und mit *in situ* aus 3-Butensäure (**137**) gebildetem 3-Butensäurechlorid (**140**) umgesetzt. Auf diese Weise konnte das Amid **135** in 78% Ausbeute erhalten werden. Durch Metathese mit Allylalkohol wurde der [2+2]-Photocycloadditionsvorläufer **134** synthetisiert. Mit dem Umicore-Katalysator M711 (siehe Abbildung 4.4) und Kupfer(I)iodid zur Stabilisierung der katalytischen Spezies^[97] konnte eine Ausbeute von 80% erzielt werden, selbst bei einer Katalysatorladung von lediglich 2 mol%. Andere Katalysatoren lieferten ähnliche Ergebnisse.^[127]



Schema 4.17: Synthese des [2+2]-Photocycloadditionsvorläufers **134** ausgehend von Nicotinsäure (**139**).

Mit dem Allylalkohol **134** konnte die photochemische [2+2]-Cycloaddition durch Bestrahlung mit UV-Licht einer Hg-Mitteldrucklampe durchgeführt werden (Schema 4.18). Dabei war der Einsatz von Aceton als Lösungsmittel und Photosensibilisator entscheidend, damit ein Umsatz erzielt werden konnte.^[128] Nach Behandlung des so gebildeten Cyclobutans **141** mit Trifluoressigsäure wurde das Lacton **142** in 94% Ausbeute erhalten. In Zusammenarbeit mit Merlin Kleoff konnte ebenfalls gezeigt werden, dass die Photoreaktion im kontinuierlichen Fluss durchführbar ist, wobei mit einer Flussrate von 1.2 mL/min und einer Residenzzeit von 50 s nach Lactonisierung die gleiche Ausbeute wie im Batch-Verfahren erzielt wurde. Die Reduktion des Lactons **142** mit Natriumborhydrid und katalytischen Mengen an Natriummethanolat, einer von Ibnusaud, Singaram und Mitarbeitern entwickelten Methode,^[129] ermöglichte die Synthese des Diols **143**. Die Verwendung von Lithiumaluminiumhydrid zur Reduktion des Lactons **142** führte zur Bildung komplexer Produktgemische. Eine Reduktion war ebenfalls auf der Stufe des Alkohols **141** möglich, lieferte jedoch eine geringere Ausbeute. An die Reduktion anschließend wurde eine Mesylierung des Diols **143** mit Methansulfonylchlorid durchgeführt. Da für das so erhaltene Bismesylat **144** nur eine Ausbeute von 45% über zwei Stufen erzielt werden konnte und sich dies hauptsächlich auf den zweiten Reaktionsschritt (Mesylierung) zurückführen lies, wurde als alternatives Mesylierungsmittel Methansulfonsäureanhydrid untersucht. Allerdings konnte weder

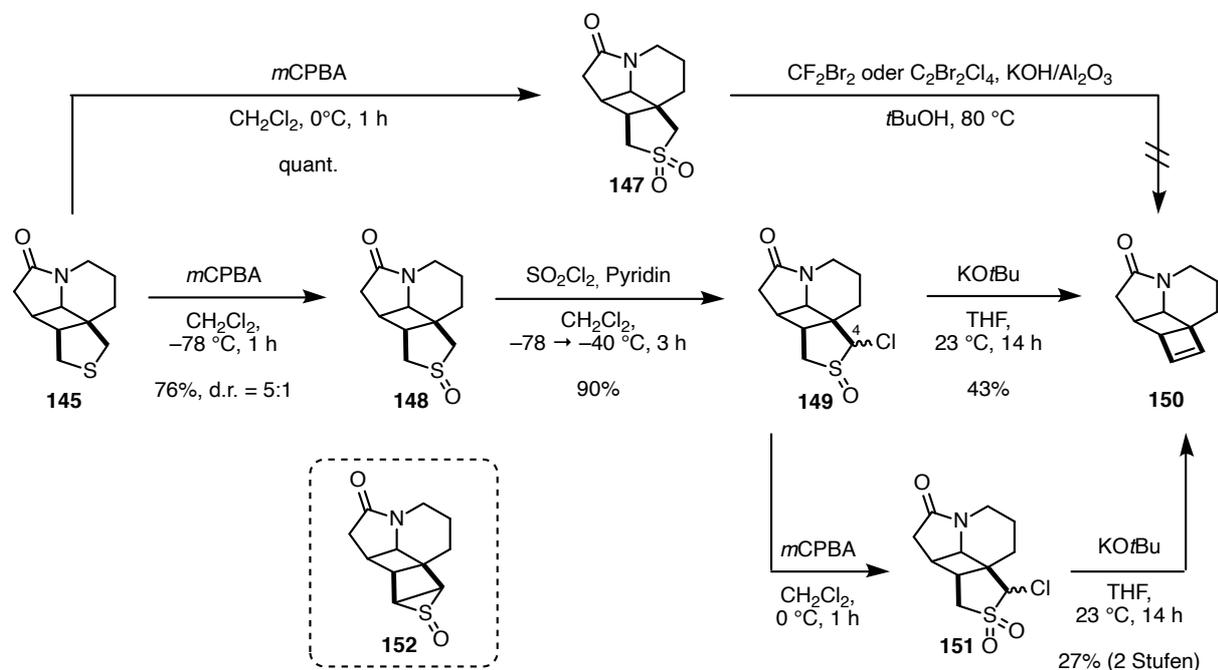
hierdurch noch durch Änderung anderer Reaktionsparameter eine höhere Ausbeute erzielt werden. Die Umsetzung des Bismesylyls **144** mit Natriumsulfid lieferte Thiolan **145** in einer Ausbeute von 75%. Spuren von Feuchtigkeit führten in dieser Reaktion zur Bildung des Furans **146**, sodass diese unter strikt wasserfreien Bedingungen durchgeführt werden musste.



Schema 4.18: Synthese des Thiolans **145**.

Die Oxidation von **145** mit zwei Äquivalenten *meta*-Chlorperbenzoesäure lieferte das Sulfon **147** (Schema 4.19). Unter Verwendung der im Arbeitskreis Chan entwickelten Modifikation der Ramberg–Bäcklund-Reaktion (CF_2Br_2 und $\text{KOH}/\text{Al}_2\text{O}_3$, siehe Schema 3.7)^[41] konnte lediglich die Zersetzung des Sulfons **147** beobachtet werden. Auch die Verwendung des weniger reaktiven Dibromtetrachlorethans als Halogenierungsmittel führte nur zur Zersetzung.^[42] Da die Ein-Topf-Variante der Ramberg–Bäcklund-Reaktion nicht das gewünschte Cyclobuten **150** erzeugen konnte, wurden Halogenierung und die eigentliche Ramberg–Bäcklund-Reaktion in zwei separaten Reaktionsschritten durchgeführt. Hierfür wurde zunächst das Sulfoxid **149** durch Oxidation des Thiolans **145** mit einem Äquivalent *m*CPBA dargestellt. Hierbei konnte die Bildung von Diastereomeren beobachtet werden und ein Diastereomerenverhältnis von 5:1 wurde durch ^1H -NMR-Spektroskopie bestimmt. Die Chlorierung mit Sulfurylchlorid lieferte das α -Chlorsulfoxid **149** als komplexes, per Säulenchromatographie nicht trennbares Diastereomergemisch.^[130,131] Dieses Gemisch wurde dann mit Kalium-*tert*-butanolat versetzt, um die Ramberg–Bäcklund-Reaktion einzuleiten.^[131,132] Auf diese Weise konnte das Cyclobuten **150** in einer Ausbeute von bis zu 43% erhalten werden. Verwendung von Natrium-*tert*-butanolat als Base führte zu einer Reduktion der Ausbeute auf 21%. Mit der stärkeren Base Kaliumhexamethyldisilazid (KHMDS) konnte nur ein unvollständiger Umsatz des α -Chlorsulfoxids **149** zum in der Ramberg–Bäcklund-Reaktion intermediären *epi*-Sulfoxid **152** beobachtet werden. Dieses Intermediat konnte jedoch aufgrund seiner Instabilität nur durch

Massenspektrometrie nachgewiesen werden. Auch eine Beschleunigung der Reaktion durch erhöhte Temperatur führte bei Verwendung von KOtBu als Base zu geringeren Ausbeuten. Weitere Arbeiten aus der Arbeitsgruppe zeigten, dass bei Durchführung der Ramberg–Bäcklund-Reaktion im kontinuierlichen Fluss eine Ausbeute von bis zu 55% erzielbar ist.^[133]



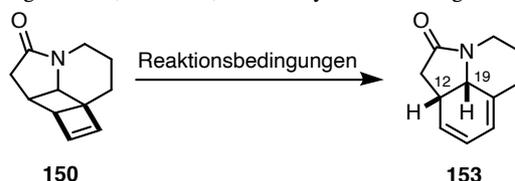
Schema 4.19: Synthese des Cyclobutens **150** durch Ramberg–Bäcklund-Reaktion.

Da die klassische Ramberg–Bäcklund-Reaktion mit α -Halosulfonen als Substraten durchgeführt wird, wurde ebenfalls ein solches Startmaterial dargestellt. Hierfür wurde das α -Chlorsulfoxid **149** mit *m*CPBA zu Sulfon **151** oxidiert. Dieses wurde ebenfalls mit KOtBu behandelt, um das Cyclobuten **150** zu erhalten. Jedoch konnte über beide Stufen nur eine Ausbeute von 27% erzielt werden.

Mit dem Cyclobuten **150** wurde der letzte Schlüsselschritt der geplanten Synthesesequenz, die electrocyclische Ringöffnung des Bicyclo[2.2.0]hexens, untersucht (Tabelle 4.6). Die mildeste in der Literatur beschriebene Methode zur Initialisierung dieser Reaktion wurde in der Synthese eines Ladderanphospholipids von Burns und Mitarbeitern beschrieben.^[131] Hier konnte gezeigt werden, dass die Behandlung von Bicyclo[2.2.0]hexen mit katalytischen Mengen Kupfer(I)triflat eine derartige electrocyclische Ringöffnung induzieren kann. Unter diesen Bedingungen konnte jedoch kein Umsatz des Cyclobutens **150** beobachtet und einzig das Startmaterial isoliert werden (Eintrag 1). Daher wurde das System einer thermischen Behandlung unterzogen. Das Erhitzen einer Lösung des Cyclobutens **150** in Benzol auf 80 °C führte zu keiner Produktbildung (Eintrag 2). Erst ab 110 °C wurde die Bildung des Diens **153** verzeichnet und das gewünschte Produkt wurde bei einer Ansatzgröße von 50 mg in 94% Ausbeute erhalten (Eintrag 3). Wurde die Ansatzgröße

vergrößert musste ein Rückgang der Ausbeute auf 82% verzeichnet werden (Eintrag 4). Eine Erhöhung der Reaktionstemperatur (Eintrag 5) oder ein Wechsel des Lösungsmittels zu Toluol (Eintrag 6) führten zu geringeren Ausbeuten. Die *syn*-Konfiguration der Protonen an C12 und C19 wurde durch NOE-Experimente bestätigt.

Tabelle 4.6: Untersuchungen zur (formalen) electrocyclischen Ringöffnung des Cyclobutens **150**.



Eintrag	Reaktionsbedingung	Ausbeute [%]
1	(CuOTf) ₂ ·PhH, <i>n</i> Hexan, 23 °C, 18 h	0 ^a
2	PhH, 80 °C, 7 h	0 ^a
3	PhH, 110 °C, 7 h	94^b
4	PhH, 110 °C, 7 h	82^c
5	PhH, 120 °C, 7 h	72
6	PhMe, 110 °C, 7 h	65

^a Kein Umsatz, Startmaterial reisoliert. ^b Ansatzgröße 50 mg.

^c Ansatzgröße 500 mg.

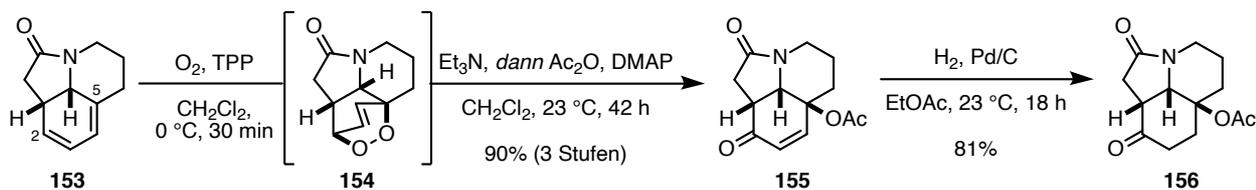
Durch die Verwendung von Nicotinsäure (**139**) als Startpunkt der Synthese konnte das CDE-Grundgerüst der *Aspidosperma*-Alkaloide in Form von Dien **153** erfolgreich aufgebaut werden. Die Darstellung des D-Rings durch eine Dieckmann-Kondensation konnte hierdurch vermieden und das problematische Keton an der C6-Position somit umgangen werden.

4.5 Totalsynthese von Aspidodispermin (68)

4.5.1 Oxidative Modifikation des CDE-Grundgerüsts

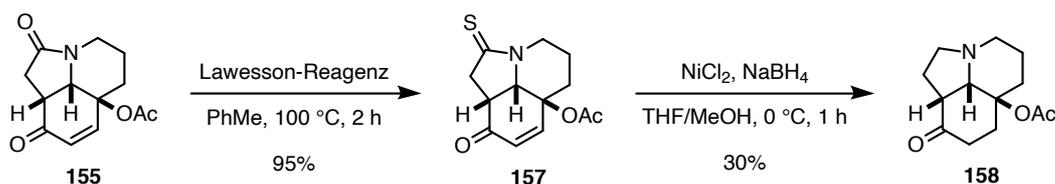
Mit der erfolgreichen Synthese des CDE-Kohlenstoffgrundgerüsts in Form des Diens **153** wurde nun der retrosynthetischen Analyse folgend (siehe Schema 4.3) die Modifikation des Diensystems vorgenommen, um das Oxidationsmuster des CDE-Ringskeletts von Aspidodispermin (**68**) aufzubauen. Zur Einführung des Alkohols an C5 und des für die Fischer-Indolsynthese benötigten Ketons an C2, wurde aus dem Diensystem **153** das Endoperoxid **154** dargestellt (Schema 4.20). Hierfür wurde Verbindung **153** mit Singulett-Sauerstoff behandelt, welcher durch Photoaktivierung von Sauerstoff mit Tetraphenylporphyrin (TPP) erzeugt wurde.^[134,135] Durch die Zugabe von Triethylamin wurde eine Kornblum–DeLaMare-Reaktion induziert,^[135,136] welche ein γ -Hydroxyenon lieferte, das direkt zum Acetat **155** umgesetzt wurde. Die Durchführung dieser Schritte als Ein-

Topf-Reaktion ermöglichte die Synthese des Acetats **155** mit einer Ausbeute von 90%. Hydrierung des Enonsystems mit Palladium auf Kohle lieferte dann das Keton **156**.



Schema 4.20: Synthese des Ketons **156**.

Da in bisherigen Totalsynthesen von *Aspidosperma*-Alkaloiden Fischer-Indolsynthesen immer nur mit tricyclischen Aminen durchgeführt wurden, aber nie mit den entsprechenden Lactamen, wurde ebenfalls das Amin **158** dargestellt. Eine selektive Reduktion des Lactams wurde durch einen zweistufigen Prozess erreicht. Hierfür wurde das Enon **155** mit dem Lawesson-Reagenz in einer Ausbeute von 95% zum Thiolactam **157** umgesetzt. Dabei konnte unter den verwendeten Bedingungen keine Bildung von Thiocarbonylen an den anderen Carbonylfunktionen beobachtet werden. Die Reduktion des Thiolactams **157** stellte sich als problematisch heraus. Bei Verwendung von Raney-Nickel wurde das Thiocarbonyl zum entsprechenden Amin reduziert, jedoch war das Ergebnis dieser Reaktion nicht reproduzierbar. Mit Nickelborid, *in situ* dargestellt aus Nickel(II)chlorid und Natriumborhydrid,^[137,138] wurde dieses Problem gelöst. Die Reaktion verlief zwar nur mit 30% Ausbeute, jedoch wurde unter diesen Bedingungen ebenfalls die Doppelbindung hydriert. Es wurden auch auf früheren Stufen weitere Methoden für die Reduktion des Lactams zum Amin untersucht. Mit Lithiumaluminiumhydrid als Reduktionsmittel konnte auf Stufe des Diens **153** nur die Bildung einer komplexen Mischung beobachtet werden. Die Verwendung einer Methode, die auf Nickelkatalyse beruht, führte zu keinem Umsatz der jeweiligen Startmaterialien auf Stufe des Diens **153** oder des Enons **155**.^[139]

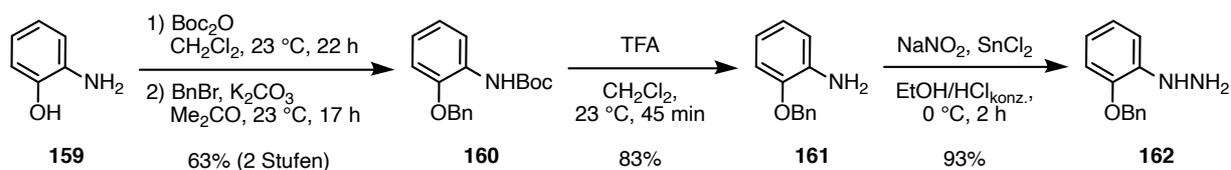


Schema 4.21: Synthese des Amins **158**.

4.5.2 Synthese des Phenylhydrazins (162)

Mit zwei Carbonylverbindungen als möglichen Ausgangsmaterialien für die gerüstvervollständigende Fischer-Indolsynthese wurde nun das Hydrazin **162** mit dem für Aspidodispermin (**68**) benötigten Oxidationsmuster synthetisiert. Da keine Methoden für die Synthese eines Phenylhydrazins mit freier Phenolfunktionalität vorhanden sind, wurde auf ein geschütztes Derivat zurückgegriffen. Als Schutzgruppe für das Phenol wurde ein Benzylether gewählt, da dieser am Ende der Synthese leicht durch Hydrogenolyse zu entfernen ist.

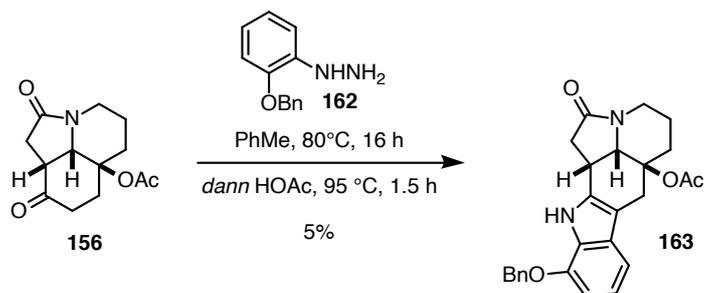
Ausgehend von 2-Aminophenol (**159**) wurde das zweifach geschützte Derivat **160** durch Umsetzung zuerst mit Di-*tert*-butyldicarbonat und dann mit Benzylbromid sowie Kaliumcarbonat in einer Ausbeute von 63% über zwei Stufen dargestellt.^[140] Durch Behandlung der Verbindung **160** mit Trifluoressigsäure wurde das Amin entschützt. Die Synthese des Hydrazins **162** erfolgte dann durch Umsetzung des so erhaltenen Anilins **161** mit Natriumnitrit unter sauren Bedingungen und Reduktion des intermediären Diazoniumsalzes mit Zinn(II)chlorid,^[141] einer Methode die auf der ursprünglich von Fischer beschriebenen Hydrazinsynthese basiert.^[142] Auf diese Weise konnte Verbindung **162** in einer Ausbeute von 93% dargestellt werden.



Schema 4.22: Synthese des Hydrazins **162**.

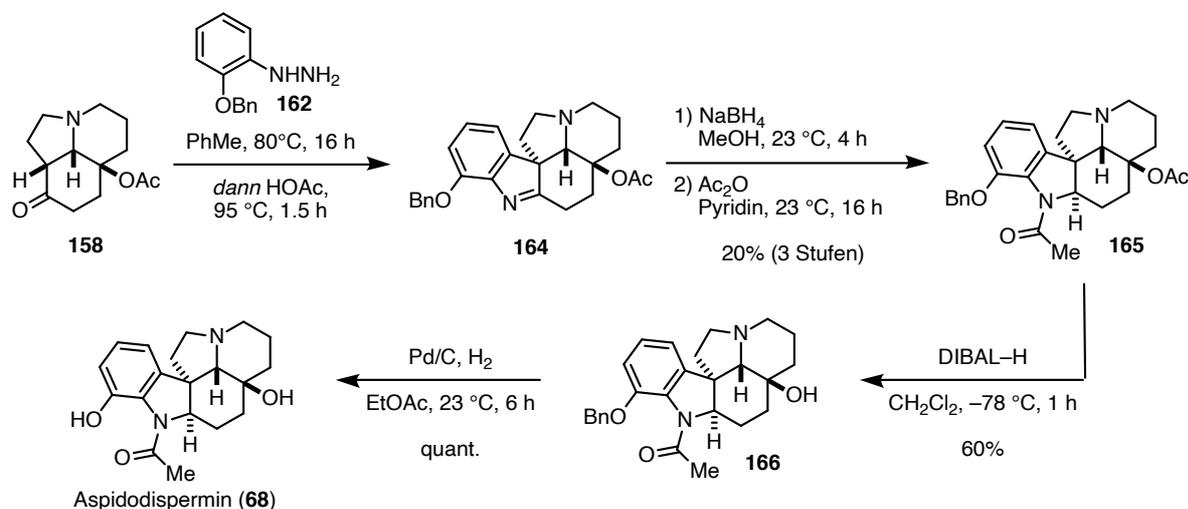
4.5.3 Abschluss der Synthese

Ausgehend von den Ketonen **156** und **158** sowie dem Phenylhydrazin **162** wurde nun der Abschluss der Totalsynthese von Aspidodispermin (**68**) begonnen. Hierfür wurde zunächst die Fischer-Indolsynthese untersucht. In ersten Versuchen wurde für diese Reaktion das Keton **156** verwendet (Schema 4.23). Es wurde jedoch nicht das für die Fertigstellung der Synthese benötigte Indolenin gebildet, sondern das regioisomere Indol **163**. Die Bildung dieses Produktes war unerwartet, denn aus vorangegangenen Synthesen von *Aspidosperma*-Alkaloiden war bekannt, dass mit der Verwendung einer schwachen Säure wie Essigsäure eine Cyclisierung über das thermodynamische Enamin verläuft, welches im Falle der hier gezeigten Reaktion das gewünschte Indolenin liefern sollte.^[83,143,144] Als wahrscheinlichster Grund für die beobachtete Reaktivität wurde das Vorhandensein des Lactams anstelle des sonst üblichen Amins identifiziert.



Schema 4.23: Fischer-Indolsynthese ausgehend vom Lactam **156**.

Um das zielführende Regioisomer zu erhalten, wurde daher in weiteren Versuchen das Amin **158** für die Fischer-Indolsynthese verwendet (Schema 4.24). Mit dieser Verbindung als Startmaterial konnte das gewünschte Indolenin **164** erhalten werden. Reduktion mit Natriumborhydrid^[145,146] und anschließende Acetylierung mit Essigsäureanhydrid und Pyridin lieferte Verbindung **165**.^[83] Über die drei Stufen wurde eine Ausbeute von 30% erzielt, wobei der Hauptgrund für die geringe Ausbeute in der Bildung von nicht identifizierbaren Nebenprodukten und Zersetzung während der Fischer-Indolsynthese zu finden ist. Durch die untypische chemische Verschiebung der Acetoxygruppe an C5 im ¹H-NMR (1.36 ppm), was darauf hindeutet, dass die Methylgruppe des Acetoxyrests orthogonal zum aromatischen System steht, konnte die Stereokonfiguration an C5 bestätigt werden.



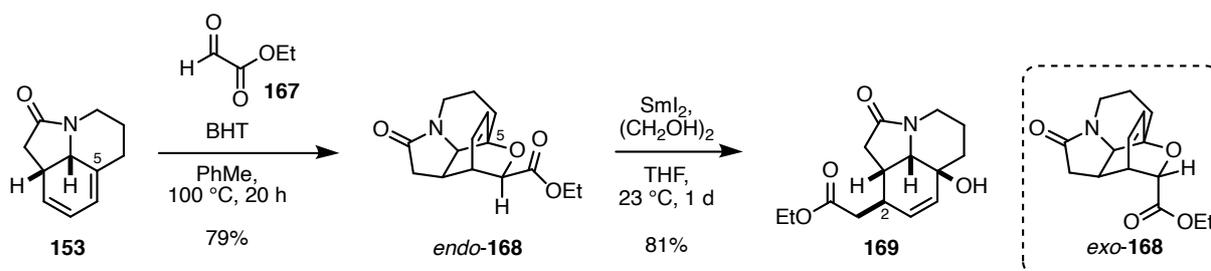
Schema 4.24: Abschluss der Totalsynthese von Aspidodispermin (**68**).

Ausgehend von Verbindung **165** konnte die Totalsynthese von Aspidodispermin (**68**) abgeschlossen werden. Dafür wurde zunächst das Acetat am tertiären Alkohol durch Reduktion mit Diisobutylaluminiumhydrid (DIBAL-H) in 60% Ausbeute entfernt. Es wurde diese Methode gewählt, da eine Verseifung mit Kaliumcarbonat in Methanol zu keinem Umsatz führte. Die abschließende Hydrogenolyse zur Spaltung des Benzylethers lieferte Aspidodispermin (**68**) in quantitativer Ausbeute. Die Identität des Naturstoffes konnte durch Vergleich der vorhandenen spektroskopischen Daten und 2D-NMR-Spektroskopie bestätigt werden.^[67]

4.6 Studien zur Totalsynthese von Aspidophytin (71)

Die Möglichkeit, das Dien **153** als Plattform für die Synthese weiterer *Aspidosperma*-Alkaloide zu nutzen, sollte durch die Synthese von Aspidophytin (**71**) gezeigt werden.

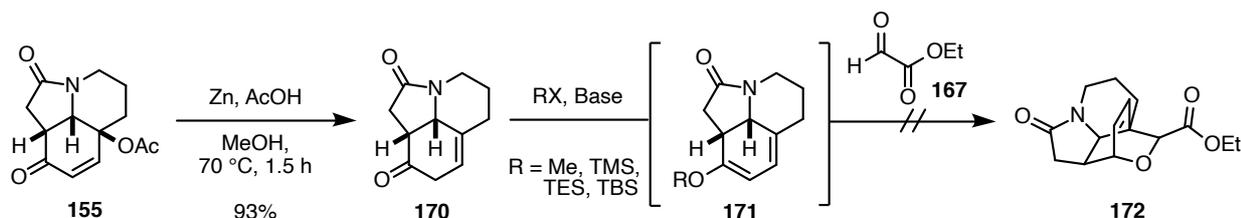
Zunächst wurde die Hetero-Diels–Alder-Reaktion mit anschließender reduktiver Spaltung des gebildeten Ethers als Möglichkeit zur Einführung der Carbonsäurefunktion an C5 untersucht (Schema 4.25). Die Umsetzung des Diens **153** mit Ethylglyoxylat (**167**) in Anwesenheit von 2,6-Di-*tert*-butyl-*para*-kresol (BHT) lieferte den Ether *endo*-**168** in 79% Ausbeute. Bei diesem Produkt handelt es sich jedoch nicht um jenes Regioisomer, welches eine Einführung der Estergruppe an C5 ermöglicht. Durch Zugabe der Lewis-Säure Bortrifluorid konnte die Reaktionstemperatur von 100 °C auf 23 °C gesenkt werden, wobei unter diesen Reaktionsbedingungen auch das *exo*-Produkt *exo*-**168** isoliert wurde.^[127] Da durch eine Umpolung des Diensystems das gewünschte Regioisomer erhalten werden sollte, wurde bereits am *endo*-Produkt *endo*-**168** die reduktive Öffnung der α -Oxycarbonylgruppe mit Samarium(II)iodid untersucht. Eine solche Reaktion ist für α -Oxyketone vielfach beschrieben.^[147–151] Für α -Oxyester sind jedoch nur wenige Beispiele für den speziellen Fall von 1,2-Epoxyestern bekannt.^[152,153] Die Öffnung eines α -Oxyesters wurde bisher nur für ein Zuckerderivat beschrieben.^[154] SmI₂ in großem Überschuss rief die gewünschte reduktive Öffnung hervor und es wurde der tertiäre Alkohol **169** in 81% Ausbeute isoliert. Anhand dieser Verbindung konnte auch die Identität des in der Hetero-Diels–Alder-Reaktion gebildeten Regioisomers bestätigt werden.



Schema 4.25: Hetero-Diels–Alder-Reaktion als Möglichkeit zur Einführung der Carbonäurefunktion an C5.

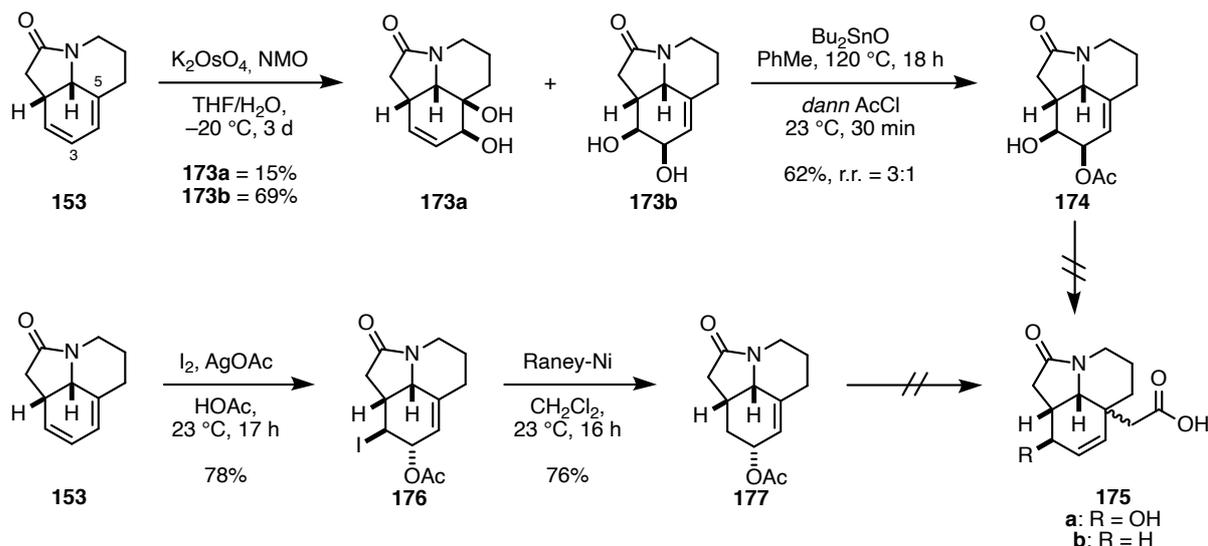
Für die Umpolung des Diensystems, die die umgekehrte Regioselektivität in der Diels–Alder-Reaktion hervorrufen sollte,^[155,156] wurde das Keton **170** dargestellt (Schema 4.26). Hierfür wurde das tertiäre Acetat aus dem γ -Acetoxenon **155**, welches in der Synthese des Aspidospermin (**68**) beschrieben wurde, eliminiert.^[157,158] Bei dieser Reduktion mit elementarem Zink musste auf eine zügige Aufarbeitung der Reaktionsmischung nach Ablauf der Reaktionszeit und sofortige Aufreinigung des Rohprodukts geachtet werden, um eine gute Ausbeute (bis zu 93%) zu erreichen. Mit Hilfe einer starken Base und eines entsprechenden Abfangreagenzes sollte dann der Enolether **171** dargestellt werden, welcher direkt mit Ethylglyoxylat (**167**) umgesetzt werden

würde. Die Bildung eines Methylenolethers unter stark basischen Bedingungen (LiHMDS, LDA) sowie der Verwendung unterschiedlicher Methylierungsreagenzien (MeI, $(\text{H}_3\text{C})_2\text{SO}_4$, Me_3OBF_4) konnte durch keine Kombination der Reagenzien erzielt werden. Als Alternative wurde die Synthese eines Silylenolethers (TMS, TES und TBS) untersucht. Durch ^1H -NMR-Spektroskopie wurde zwar die Bildung einer solchen Verbindung beobachtet, es konnte aber kein vollständiger Umsatz erzielt werden. Nichtsdestotrotz wurde die Umsetzung mit Ethylglyoxylat (**167**) getestet, was allerdings lediglich zu Zersetzung und einem komplexen Produktgemisch führte.



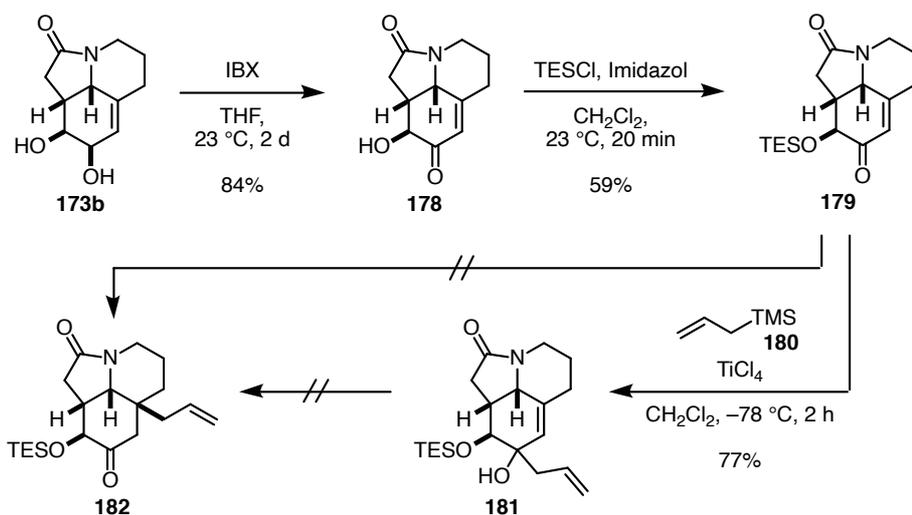
Schema 4.26: Umpolung des Diensystems für eine Diels–Alder-Reaktion mit umgekehrter Regioselektivität.

Als eine weitere Möglichkeit, die noch fehlende Funktionalität an C5 einzuführen, wurde die Ireland–Claisen-Reaktion untersucht (Schema 4.27). Hierfür ist die Einführung eines Acetats an C3 unter Beibehaltung der Doppelbindung zwischen C4 und C5 notwendig. Dies wurde durch eine Upjohn-Bishydroxylierung mit anschließender Acetylierung des allylischen Alkohols bewerkstelligt. Die Bishydroxylierung mit Kaliumosmat und *N*-Methylmorpholin-*N*-oxid (NMO) lieferte dabei die trennbaren, regioisomeren Diole **173a** und **173b** in 15% beziehungsweise 69% Ausbeute.^[159,160] Für das Erreichen dieser hohen Regioselektivität war die Durchführung der Reaktion bei -20 °C notwendig, höhere Temperaturen führten zur vermehrten Bildung des ungewünschten Regioisomers **173a**. Eine vollständig selektive Acetylierung des Alkohols an C3 konnte nicht erreicht werden. Im besten Fall führte die Bildung eines Zinnketals und dessen Umsetzung mit Acetylchlorid zu einem Regioisomerenverhältnis von 3:1 zugunsten des allylischen Acetats **174**.^[161,162] Dieses konnte jedoch nicht von seinem Regioisomer durch Säulenchromatographie getrennt werden. Daher wurde die Ireland–Claisen-Umlagerung mit dem Gemisch untersucht. Unter verschiedensten Bedingungen (unterschiedliche Basen, Silylierungsreagenzien und Schutzgruppen auf dem verbleibenden freien Alkohol) konnte jedoch entweder kein Umsatz oder lediglich Zersetzung beobachtet werden. Um mögliche sterische Probleme und den Einfluss des zweiten Alkohols auszuschließen, wurde das Acetat **177** dargestellt. Dies gelang mit Hilfe der Prévost-Reaktion zur Synthese des Iodids **176** in 78% Ausbeute,^[163] welches wiederum mit Raney-Nickel deiodiert werden konnte.^[164] Mit diesen an C3 im Vergleich zu Verbindung **174** epimeren Acetaten **176** und **177** wurde wieder unter verschiedensten Bedingungen eine Ireland–Claisen-Reaktion erprobt. Doch auch hier gelang die gewünschte Reaktion nicht.



Schema 4.27: Untersuchte Claisen-Umlagerung zur Einführung des Substitutionsmusters an C5.

Als dritter Ansatz zur Einführung der Estergruppe an C5 wurde eine 1,4-Addition an die entsprechende Carbonylverbindung untersucht. Hierfür wurde zunächst der allyliche Alkohol des Diols **173b** mit 2-Iodoxybenzoesäure zum α -Hydroxyenon **178** oxidiert und anschließend der freie Alkohol als Triethylsilylether geschützt. Über beide Schritte konnte eine Ausbeute von 50% erzielt werden. Mit TES-Ether **179** wurde die 1,4-Addition eines Allylrestes an das Enonsystem untersucht. Durch anschließende oxidative Spaltung der terminalen Doppelbindung könnte dann der Ester generiert werden. Unter Verwendung der von Hosomi und Sakurai beschriebenen Methode wurde als einziges Produkt der tertiäre Alkohol **181** in 77% Ausbeute als einzelnes Diastereomer erhalten,^[165] wobei die Konfiguration an C3 nicht bestimmt werden konnte. Der Einsatz von Cyanoacrylaten höherer Ordnung,^[166] wie von Christmann und Mitarbeitern in der Synthese von carbocyclischen Propellanen verwendet,^[167] lieferte ein untrennbares Produktgemisch in einer Ausbeute von 60%, welches ebenfalls hauptsächlich das 1,2-Additionsprodukt **181** enthielt. Ausgehend vom 1,2-Additionsprodukt **181** könnte eine Oxy-Cope-Umlagerung die Synthese der Verbindung **182** ermöglichen. Jedoch konnte bei Behandlung des tertiären Alkohols **181** mit einer Base (KH oder KHMDS) auch unter Zusatz von [18]Krone-6 und erhöhter Temperatur keine Bildung eines definierten Produktes beobachtet werden.



Schema 4.28: Versuchte 1,4-Addition an Enon 179 und anionische Oxy-Cope-Umlagerung als Alternative.

Auf Grund der Tatsache, dass weder die Hetero-Diels-Alder-Reaktion, noch eine 1,4-Addition oder [3,3]-sigmatrope Umlagerungen die Einführung des Esters an C5 ermöglichten, wurde die Synthese von Aspidophytin (71) nicht weiter verfolgt.

5 Ibophyllidin-Alkaloide

5.1 Einleitung

Die Ibophyllidin-Alkaloide (7) gehören wie die *Aspidosperma*-Alkaloide zur Klasse der Monoterpenoid-Indolalkaloide und können aufgrund der vorgeschlagenen Biosynthese als Unterklasse der Pandolin-Alkaloide bezeichnet werden.^[168] Bisher sind acht Vertreter der Ibophyllidine bekannt: Desethylibophyllidin^[169] (183), das namensgebende Ibophyllidin^[168,170,171] (184), Ibophyllidin-*N*_b-oxid^[170] (185), 20-*epi*-Ibophyllidin^[169] (186), 18-Hydroxy-20-*epi*-Ibophyllidin^[172] (187), 19-Hydroxyibophyllidin^[172] (188) sowie (19*R*)-Hydroxy-20-*epi*-Ibophyllidin^[172] (189a) und (19*S*)-Hydroxy-20-*epi*-Ibophyllidin^[172] (189b). Wie aus Abbildung 5.1 deutlich wird, unterscheiden sich die Ibophyllidine nur in der Anwesenheit und falls vorhanden der Konfiguration sowie der weiteren Substitution an C20.

Die Struktur von Ibophyllidin (184) wurde im Wesentlichen durch die Interpretation von ¹H- und ¹³C-Spektren aufgeklärt.^[168] Aufgrund dieser spektroskopischen Daten konnte eine Ähnlichkeit zu bekannten Indolalkaloiden gefunden werden, dabei wurde durch das Fehlen eines Kohlenstoffatoms auf ein D-nor-Derivat geschlossen. Die Position der Ethylseitenkette an C20 wurde dadurch abgeleitet, dass sich zwei tertiäre Kohlenstoffatome neben einem Heteroatom befinden und es nur einen aliphatischen quartären Kohlenstoff gibt. Da die Verwandtschaft zu anderen Indolalkaloiden bereits festgestellt worden war, wurde die Stellung der Ethylgruppe an C5 ausgeschlossen. Die Konfiguration an C20 wurde durch die chemischen Verschiebungen der Protonen an C3 und C20 bestimmt. Die Strukturen der weiteren Vertreter der Alkaloid-Klasse wurden durch Vergleich der ¹H-NMR-Spektren mit dem der Stammverbindung aufgeklärt.^[169,172]

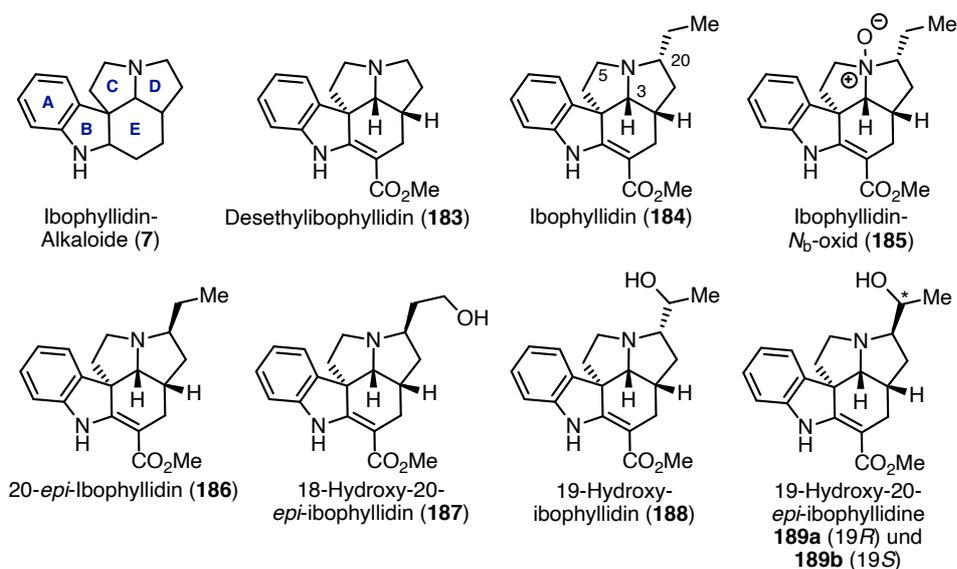
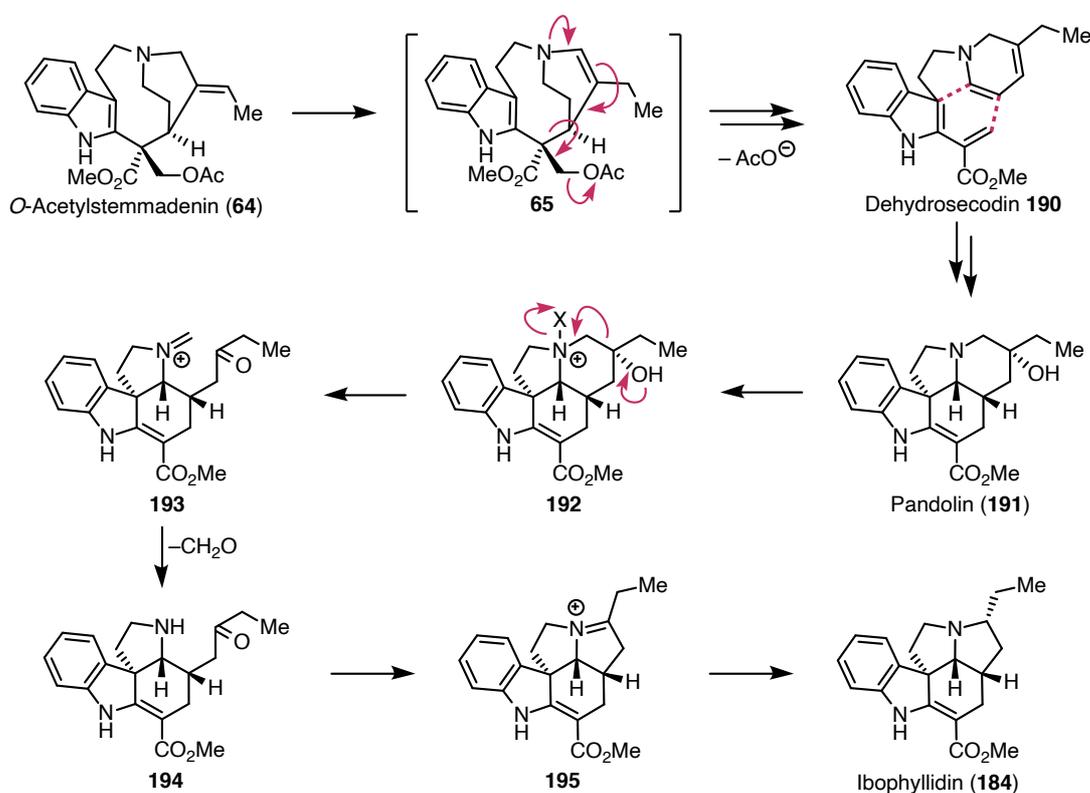


Abbildung 5.1: Grundgerüst der Ibophyllidin-Alkaloide (7) und alle Vertreter dieser Klasse.

Die Ibophyllidin-Alkaloide wurden aus den Hundsgiftgewächsen *Tabernanthe subsessilis* und *Tabernanthe iboga* sowie *Tabernaemontana albiflora* und *Tabernaemontana flavicans* isoliert. Obwohl für Alkaloide aus *Tabernanthe iboga* pharmakologische Wirkungen bekannt sind, wurden für die Ibophyllidine bisher keine biologische Aktivitäten beschrieben.

5.1.1 Vorgeschlagene Biosynthese

Im Gegensatz zur Biosynthese der *Aspidosperma*-Alkaloide wurde die der Ibophyllidine nicht detailliert untersucht. Aus diesem Grund ist lediglich ein diesbezüglicher Vorschlag der Isolierer bekannt. Es wird angenommen, dass sich Ibophyllidin (**184**) auf Pandolin (**191**) zurückführen lässt (Schema 5.1).^[168,172] Dabei sollte dieses Pseudoaspidosperma-Alkaloid durch eine Isomerisierungs- und Fragmentierungskaskade zum Dehydrosecodin **190** sowie anschließende intramolekulare Diels–Alder-Reaktion und Oxidation aus *O*-Acetylstemmadenin (**64**) gebildet werden (für die Bildung von **64** siehe Schema 4.1).^[173,174] Die ersten beiden Schritte der Reaktionssequenz, die Isomerisierung zu **65** und dessen Fragmentierung, entsprechen wahrscheinlich den aus der Biosynthese der *Aspidosperma*-Alkaloide bekannten Reaktionen (vergleiche Abschnitt 4.1.1). Lediglich die Isomerisierung zum Dehydrosecodin **190** anstelle zu **66** bildet den Unterschied. Hierdurch wird eine andere Regioselektivität in der Diels–Alder-Reaktion zum Aufbau des CDE-Ringsystems ermöglicht.

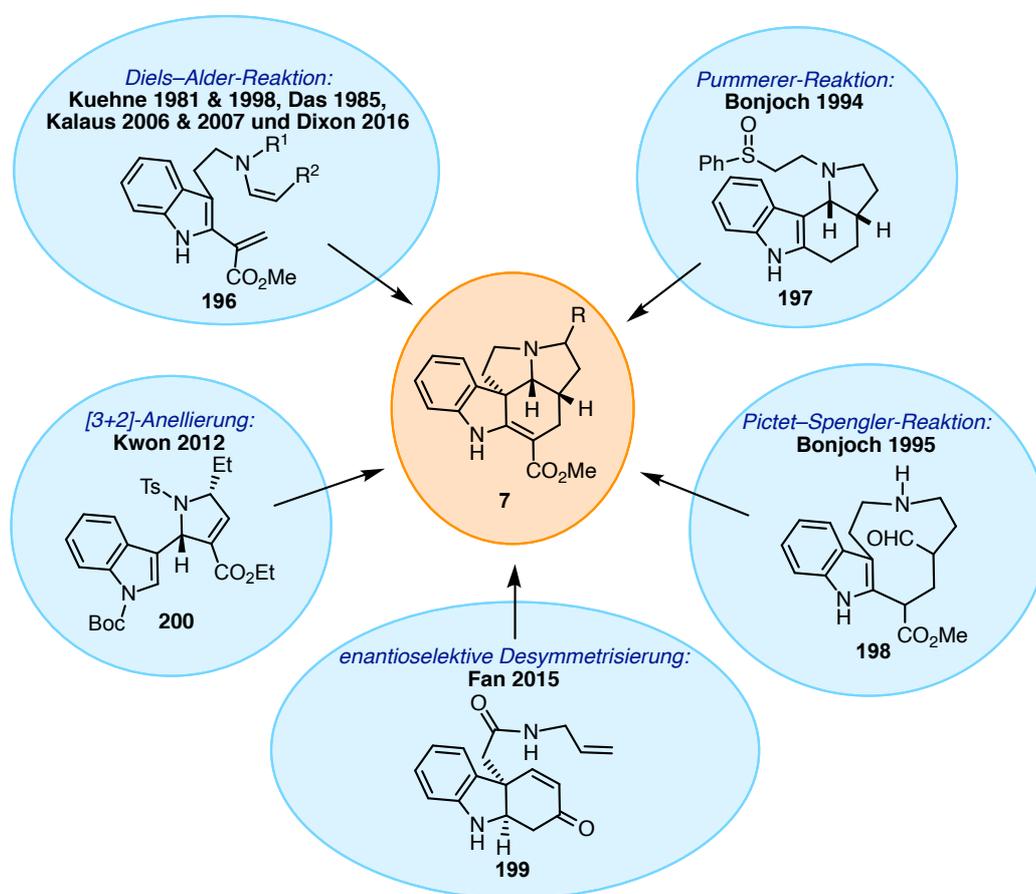


Schema 5.1: Vorgeschlagener Biosyntheseweg für Ibophyllidin (**184**) nach Lounasmaa und Mitarbeitern.^[172]

Für die Bildung von Ibophyllidin (**184**) würde eine Fragmentierung im D-Ring des Pandolins (**191**) entweder über das gezeigte Ammoniumion **192** oder nach Oxidation am Stickstoff über ein Radikalkation stattfinden.^[168,172] In beiden Fällen würde nach Abspaltung von Formaldehyd das Keton **194** gebildet werden und nach intramolekularer reduktiver Aminierung könnte Ibophyllidin (**184**) entstehen.

5.1.2 Bekannte Totalsynthesen

Mit Ausnahme des Ibophyllidin- N_b -oxids (**185**) wurden alle Vertreter der Ibophyllidin-Alkaloide (**7**) bereits totalsynthetisch erschlossen (Schema 5.2).



Schema 5.2: Strategien zur Synthese der Ibophyllidin-Alkaloide (**7**).

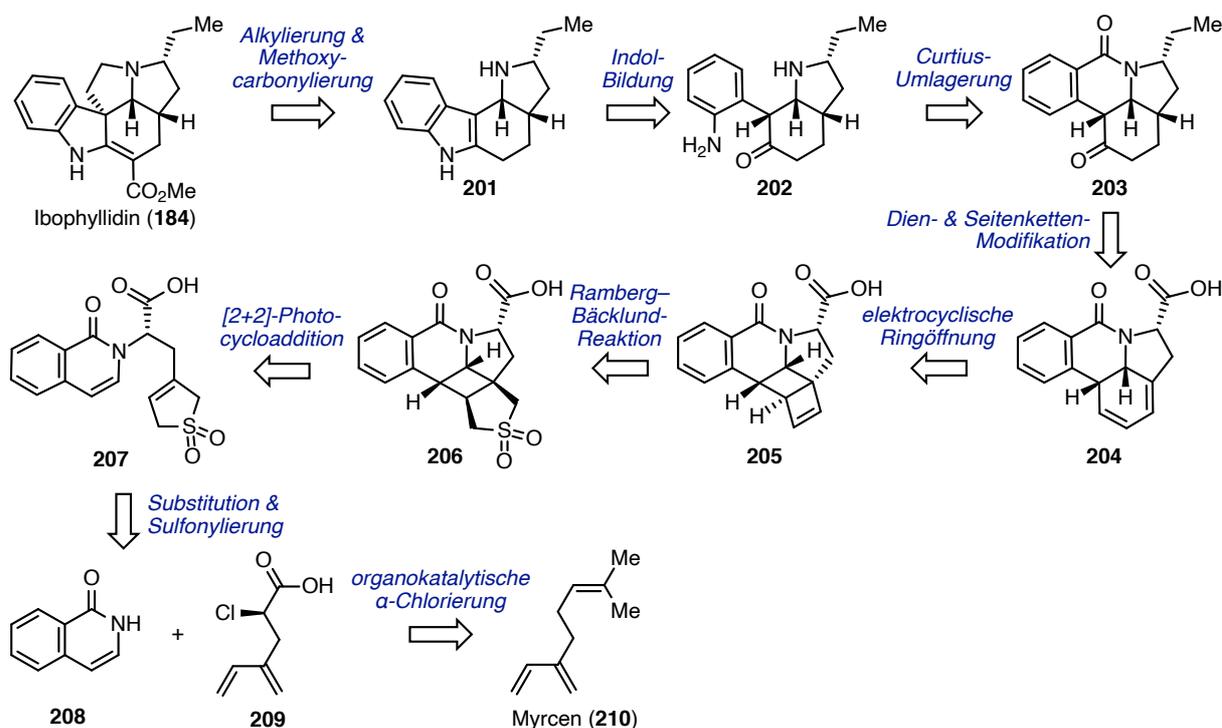
Die am häufigsten verwendete Strategie zum Aufbau des Ibophyllidin-Grundgerüsts basiert auf einer biomimetischen Diels-Alder-Reaktion. In der ersten Totalsynthese eines Ibophyllidins aus dem Jahr 1981 wendeten Kuehne und Mitarbeiter diese Strategie auf dem Weg zu Desethyl-ibophyllidin (**183**) an.^[175] Der Diels-Alder-Vorläufer **196** wurde dabei durch die Fragmentierung eines Ammoniumsalzes erhalten. Kuehne und Mitarbeiter konnten diese Methode auch in den Synthesen von Ibophyllidin (**184**) und 20-*epi*-Ibophyllidin (**186**) nutzen.^[176] Die Arbeitsgruppen um Das, Kalaus und Dixon adaptierten die Verwendung der Diels-Alder-Reaktion in

ihren Totalsynthesen der Ibophyllidine.^[177–183] Durch Bonjoch und Mitarbeiter wurden in den 1990er Jahren zwei weitere Strategien zum Aufbau des Ibophyllidin-Gerüsts bei der Synthese von Desethylbophyllidin (**183**) entwickelt. Die erste basiert auf einer Pummerer-Cyclisierung zum Aufbau des C-Rings.^[184,185] Das hierfür verwendete Indol **197** wurde durch eine Fischer-Indolsynthese zugänglich gemacht. Die zweite Strategie von Bonjoch und Mitarbeiter zeichnet sich durch eine transannulare Pictet–Spengler-Reaktion des Aldehyds **198** aus, wodurch in einem Schritt aus diesem zehngliedrigen cyclischen sekundären Amin der gewünschte Naturstoff **183** gebildet wurde.^[186,187] Ausgangspunkt der synthetischen Bemühungen war hierbei die Kondensation von 4-(Dimethoxymethyl)pyridin und 3-(2-Bromethyl)-1*H*-indol, aus denen nach einer Ringschluss- und Ringöffnungssequenz **198** erhalten wurde. Der Ansatz von Andrews und Kwon aus dem Jahr 2012 nutzt eine asymmetrische, phosphinkatalysierte [3+2]-Anellierung zur Synthese des α,β -ungesättigten Esters **200** in exzellenter Enantioselektivität.^[188] Nach dem Aufbau des C- und E-Rings des tricyclischen Grundgerüsts konnte auf diese Weise selektiv das in der Natur vorkommende Enantiomer von Ibophyllidin (**184**) dargestellt werden. Im Jahr 2015 verfolgte die Arbeitsgruppe um Fan eine ebenfalls stereoselektive Synthesestrategie.^[189] Schlüsselschritt dieser Totalsynthese war der Aufbau des Enons **199** durch eine asymmetrische, organokatalytische Tandem-Aminolyse/aza-Michael-Addition. Durch aza-Michael-Addition, Aldol-Kondensation und abschließende Carboxymethylierung konnte Desethylbophyllidin (**183**) erstmals enantioselektiv synthetisiert werden. Der synthetische Nutzen der entwickelten Schlüsselreaktion wurde dadurch unterstrichen, dass aus Enon **199** Limaspermidin als weiteres Monoterpenoid-Indolalkaloid dargestellt wurde.^[189]

5.2 Retrosynthetische Analyse

Nachdem das Konzept der Synthese des CDE-Ringgerüsts von *Aspidosperma*-Indolalkaloiden durch die Kombination von pericyclischen Reaktionen erfolgreich an der Totalsynthese von Aspidodispermin (**68**) etabliert werden konnte, wurde nun Ibophyllidin (**184**) mitsamt seines außergewöhnlichen fünfgliedrigen D-Rings als nächstes Ziel gewählt. Aufgrund der geringen Ausbeute bei der Fischer-Indolsynthese sollte Ibophyllidin (**184**) durch Methoxycarbonylierung und schrittweisen Aufbau des C-Rings durch Alkylierung und Cyclisierung aus Indol **201** dargestellt werden (Schema 5.3). Dieses könnte durch eine Indolbildung aus Aminoketon **202** hervorgehen, welches durch Hydrolyse und Curtius-Umlagerung aus dem tetracyclischen Amid **203** entstehen sollte. Das Keton in Verbindung **203** könnte durch Redoxmanipulationen des Diens **204** erzeugt werden. Gleichzeitig sollte die Ethylseitenkette durch C1-Verlängerung aus der Säurefunktion im Dien **204** zugänglich gemacht werden. An dieser Stelle würde die zuvor konzipierte Synthesesequenz ihre Anwendung finden, sodass elektrocyclische Ringöffnung,

Ramberg-Bäcklund-Reaktion und [2+2]-Photocycloaddition auf das Sulfolen **207** zurückführen würden. Sulfolen **207** könnte durch Substitution der Säure **209** mit Isocarbostryl (**208**) und cheletroper Addition von Schwefeldioxid synthetisiert werden, wobei Verbindung **209** durch oxidative Spaltung von Myrcen (**210**) und anschließende enantioselektive organokatalytische α -Chlorierung erhalten werden könnte. Hierdurch würde ein enantioselektiver Zugang zu Ibophyllidin (**184**) geschaffen werden.



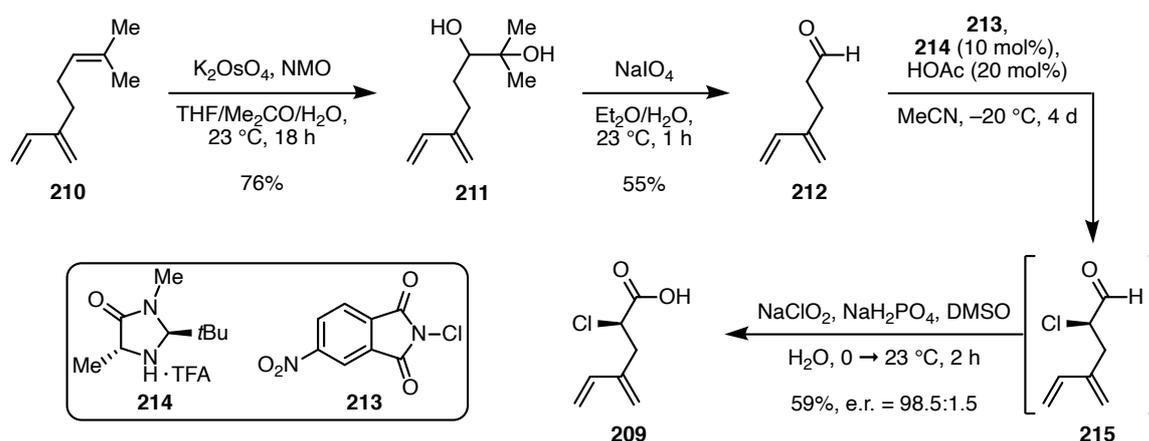
Schema 5.3: Retrosynthetische Analyse für Ibophyllidin (**184**).

5.3 Studien zur Synthese der Ibophyllidin-Alkaloide

5.3.1 Myrcen (**210**) als Startpunkt der Synthese

Um die α -chlorierte Säure **209** aus Myrcen (**210**) zu erhalten, wurde letzteres in einem zweistufigen Prozess oxidativ gespalten.^[190] Myrcen (**210**) wurde zunächst unter Upjohn-Bedingungen bishydroxyliert (Schema 5.4).^[191] Das so erhaltene Diol **211** wurde darauffolgend mit Natriumperiodat behandelt, sodass durch Glykolspaltung der Aldehyd **212** in 42% über beide Stufen erhalten werden konnte. Da es durch den niedrigen Siedepunkt des Aldehyds **212** bei Verwendung höher siedender Lösungsmittel zu deutlichen Ausbeuteverlusten während des Abdestillierens des Lösungsmittels kam, war es wichtig, Diethylether als organisches Lösungsmittel zu verwenden. Eine selektive einstufige Spaltung, zum Beispiel durch Ozonolyse, war nicht möglich. Durch die in der Arbeitsgruppe Christmann optimierte organokatalytische α -Chlorierung wurde der α -chlorierte Aldehyd **215** dargestellt.^[192] Mit dem MacMillan-Imidazolidinon **214** als Katalysator

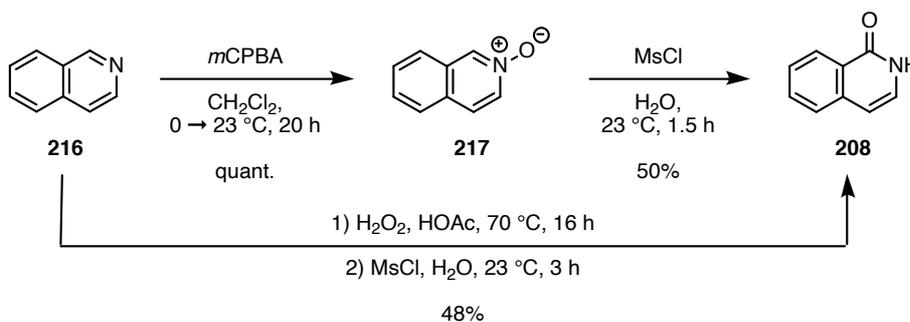
und *N*-Chlorphthalimid **213** als Cl^+ -Quelle wurde ein vollständiger Umsatz des Aldehyds **212** nach vier Tagen beobachtet. Da α -chlorierte Aldehyde eine hohe Racemisierungstendenz aufweisen, wurde Verbindung **215** nicht isoliert, sondern direkt zur Säure umgesetzt. Bisher wurde für ein solches Vorgehen nur Kaliumpermanganat als Oxidationsmittel beschrieben.^[193] Da KMnO_4 die Gefahr birgt, als unerwünschte Nebenreaktion Doppelbindungen im Substrat zu bishydroxylieren, wurde die Pinnick–Lindgren-Methode für die Oxidation gewählt.^[194,195]



Schema 5.4: Enantioselektiver Zugang zur Carbonsäure **209**.

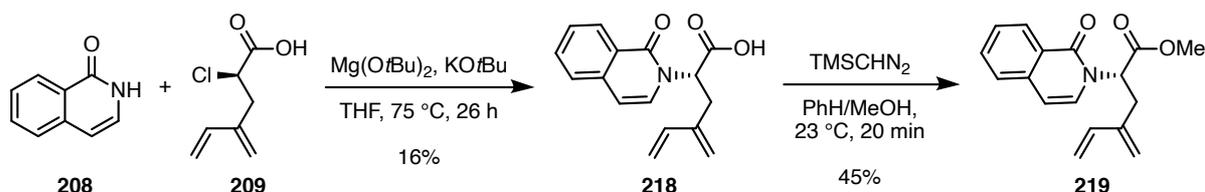
Üblicherweise wird 2-Methyl-2-buten als Abfangreagenz für die während der Reaktion entstehende hypochlorige Säure verwendet. Hiermit wurde eine Ausbeute von 67% erzielt, wobei das Produkt jedoch Verunreinigungen enthielt, die durch Säulenchromatographie nicht abtrennbar waren. Bei Verwendung von Resorcin als Abfangreagenz konnte die Säure **209** ebenfalls nur mit Verunreinigungen isoliert werden.^[194] Mit Wasserstoffperoxid^[196] oder Amidosulfonsäure^[194] wurden nur Spuren des Produkts beziehungsweise keine Produktbildung beobachtet. Als bestes Abfangreagenz erwies sich Dimethylsulfoxid (DMSO). In diesem Fall konnte das Produkt in reiner Form mit einer Ausbeute von 59% isoliert werden.^[196] Die verwendete Oxidationsmethode beeinflusste das während der organokatalytischen α -Chlorierung etablierte Enantiomerenverhältnis in keiner Weise, was sich in einem hervorragenden Verhältnis von 98.5:1.5 widerspiegelte.

Das zur Kupplung mit der Säure **209** benötigte Isocarbostyryl (**208**) wurde ausgehend von Isochinolin (**216**) dargestellt (Schema 5.5). Dem Protokoll von He und Mitarbeitern folgend wurde zunächst das *N*-Oxid **217** durch Oxidation mit *m*CPBA in quantitativer Ausbeute synthetisiert.^[197] Dieses wurde anschließend mit Methansulfonsäurechlorid in wässrigem Medium behandelt, um Isocarbostyryl (**208**) darzustellen. Im Gegensatz zur beschriebenen Ausbeute von 99% konnte jedoch nur eine Ausbeute von 50% erzielt werden. Auch das Ein-Topf-Verfahren, bei dem Wasserstoffperoxid zur Bildung des *N*-Oxids **217** eingesetzt wurde, erbrachte nicht die berichtete Ausbeute von 88%. Es zeichnete sich jedoch durch seine einfache Durchführbarkeit bei annähernd gleicher Ausbeute (48%) aus.



Schema 5.5: Synthese von Isocarbostyryl (208).

Für die Kupplung der α -Chlorcarbonsäure **209** mit Isocarbostyryl (**208**) wurde auf eine von der Firma Amgen entwickelte Methode zurückgegriffen (Schema 5.6).^[198] Diese basiert auf einer Komplexierung der Carbonsäure durch Magnesiumionen und der anschließenden nukleophilen Substitution des Chlorids. Dieser zweite Reaktionsschritt wird dabei durch das von der Carbonsäure komplexierte Magnesium dirigiert, was die hohe *N/O*-Selektivität und den Erhalt der Enantiomerenreinheit erklärt. Zur Deprotonierung des Isocarbostyryls (**208**) wurde Kalium-*tert*-butanolat als Base eingesetzt. Um einen vollständigen Umsatz von **208** zu erreichen, wurde die α -Chlorcarbonsäure zunächst im Überschuss eingesetzt. Die substituierte Säure **218** konnte jedoch selbst nach einer Reaktionszeit von 26 h und einer Reaktionstemperatur von 75 °C nur in einer Ausbeute von 16% isoliert werden. Dabei enthielt dieses Produkt im NMR nicht sichtbare Verunreinigungen, die erst nach der Veresterung mit Trimethylsilyldiazomethan abgetrennt werden konnten, was die vergleichsweise geringe Ausbeute bei der normalerweise quantitativ ablaufenden Reaktion erklärt.

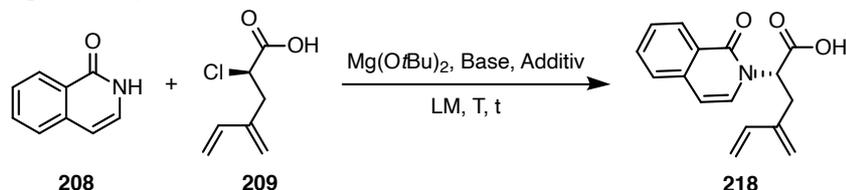


Schema 5.6: Substitutionsreaktion der α -Chlorcarbonsäure **209** mit Isocarbostyryl (**208**).

Durch die Verwendung von äquimolaren Mengen der α -Chlorcarbonsäure **209** und Isocarbostyryl (**208**) konnte eine Verdopplung der Ausbeute erreicht werden (Tabelle 5.1, Eintrag 2). Eine weitere Optimierung der Reaktionsbedingungen, wie die zusätzliche Erhöhung der Isocarbostyrylkonzentration (Eintrag 3) oder die Verlängerung der Reaktionszeit (Eintrag 4) führten zu keiner weiteren Verbesserung der Ausbeute. Die Verwendung von Natriumiodid als Additiv, um die Reaktivität der α -Chlorcarbonsäure zu erhöhen, führte sogar zu einem Ausbeuteverlust (Eintrag 5). Die Erhöhung der Reaktionstemperatur auf 100 °C lieferte ebenfalls eine geringere Ausbeute (Eintrag 6). Zum Erreichen dieser Reaktionsbedingungen wurde das höher siedende Lösungsmittel 1,4-Dioxan eingesetzt. Durch die Verwendung von Kaliumhexamethyldisilazid

anstelle von KOtBu als Base konnte keine weitere Erhöhung der Ausbeute beobachtet werden (Eintrag 7). Der Einsatz von Cäsiumcarbonat, das neben Kaliumcarbonat üblicherweise für die Alkylierung von Pyridonen eingesetzt wird,^[199,200] führte zu einer Verringerung der Ausbeute auf 20%. Ein Austausch von Magnesium-*tert*-butoxid wurde nicht untersucht, da sich diese Base in den Studien von Amgen als entscheidend für die hohe Reaktivität und *N/O*-Selektivität erwies.

Tabelle 5.1: Optimierung der Substitutionsreaktion der α -Chlorcarbonsäure **209** mit Isocarbostyryl (**208**).



Eintrag ^a	208 [Äq.]	Base	Base [Äq.]	Additiv	LM	T [°C]	t [h]	218 [%] ^b
1	0.5	KOtBu	0.5	–	THF	75	26	16
2	1.0	KOtBu	1.0	–	THF	75	24	30
3	2.0	KOtBu	2.0	–	THF	75	24	27
4	1.0	KOtBu	1.0	–	THF	75	42	30
5	1.0	KOtBu	1.0	NaI	THF	75	24	19
6	1.0	KOtBu	1.0	–	1,4-Dioxan	100	24	20
7	1.0	KHMDS	1.0	–	THF	75	26	29
8	1.0	CsCO ₃	5.0	–	THF	75	21	21

^a In allen Reaktionen wurden 1.0 Äq. **209** und 2.1 Äq. Mg(OtBu)₂ eingesetzt. Die Reaktionsmischungen wurden jeweils für 2 h bei 23 °C gerührt bevor auf die angegebene Temperatur erhitzt wurde. ^b Ausbeute beinhaltet durch Säulenchromatographie nicht abtrennbaren Verunreinigungen, die im NMR teilweise nicht detektierbar waren.

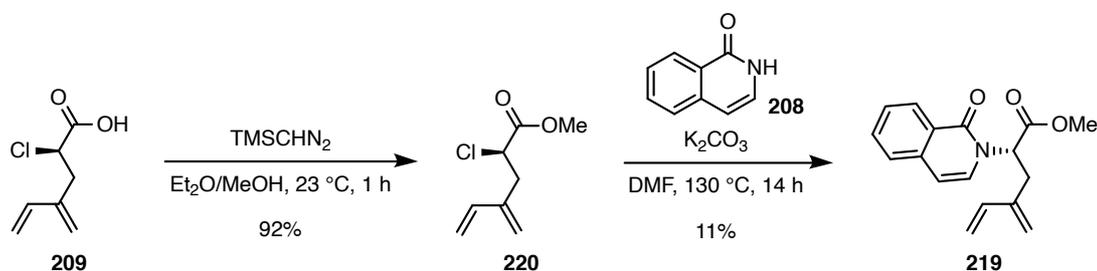
Neben der Ausbeute war auch ein Erhalt des zuvor etablierten Enantiomerenverhältnisses während der Reaktion von großer Bedeutung (Tabelle 5.2). Bei der Verwendung von KOtBu als Base wurde nach der Methylierung des Esters zu Verbindung **219** ein Enantiomerenverhältnis von 96:4 bestimmt (Eintrag 1). Es wurde ebenfalls beobachtet, dass die α -substituierte Carbonsäure **218** zu Racemisierung neigt, da eine Lagerung von 10 Tagen bei –20 °C eine Verschlechterung des Verhältnisses hervorrief (Eintrag 2). Der Zusatz von Natriumiodid (Eintrag 3) oder die Verwendung von KHMDS beziehungsweise CsCO₃ als Base (Einträge 4 und 5) hatten ebenfalls einen negativen Effekt auf das Enantiomerenverhältnis.

Tabelle 5.2: Beobachtete Enantiomerenverhältnisse für den Methylester **219**.

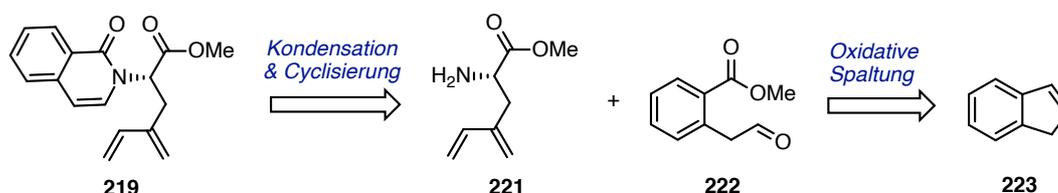
Eintrag	Eintrag aus Tabelle 5.1	Base	Additiv	e.r.
1	2	KOtBu	–	96:4
2 ^a	2	KOtBu	–	80:20
3	5	KOtBu	NaI	76:22
4 ^a	7	KHMDS	–	71:29
5	8	Cs ₂ CO ₃	–	92:8

^a Carbonsäure **218** wurde für 10 d bei –20 °C gelagert bevor der Methylester **219** zur Bestimmung des Enantiomerenverhältnisses dargestellt wurde.

Aufgrund der geringen Ausbeuten bei der Substitutionsreaktion der Säure **209** mit Isocarbostyryl (**208**) wurde nach einer Alternative gesucht, um dieses Motiv in das Molekül zu integrieren. Naheliegender war hier als Erstes eine Substitution des Chlorids im Methylester **220**, welcher durch Veresterung der Carbonsäure **209** mit TMSCHN₂ in 92% Ausbeute dargestellt werden konnte (Schema 5.7). Doch auch eine Substitutionsreaktion mit dieser Verbindung als Substrat und unter Verwendung von Kaliumcarbonat als Base lieferte nur eine Ausbeute von 11%. Auch die Verwendung anderer Basen führte nicht zu einer Erhöhung der Ausbeute.

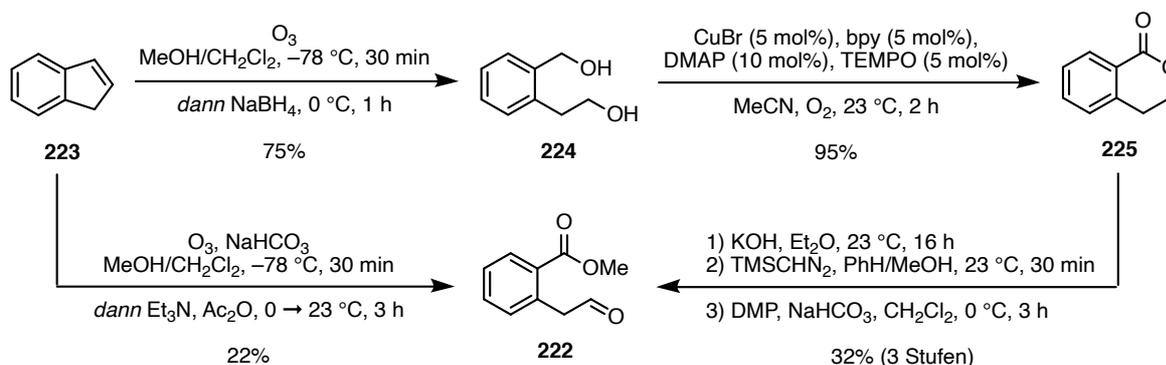
Schema 5.7: Alternative Reaktionsfolge zum Methylester **219**.

Es wurde überlegt, Isocarbostyryl (**208**) nicht direkt einzuführen, sondern das Motiv durch Kondensation des Aldehyds **222** mit dem Amin **221** aufzubauen (Schema 5.8). Solch eine Reaktion wurde bereits für einzelne Beispiele in der Literatur beschrieben.^[201,202] Das hierfür benötigte Amin **221** sollte durch Substitution aus der α -Chlorcarbonsäure **209** zugänglich sein. Der Aldehyd **222** könnte durch oxidative Spaltung von 1*H*-Inden (**223**) dargestellt werden.



Schema 5.8: Retrosynthetische Überlegung als Alternative zur Substitutionsreaktion mit Isocarbostyryl (**208**).

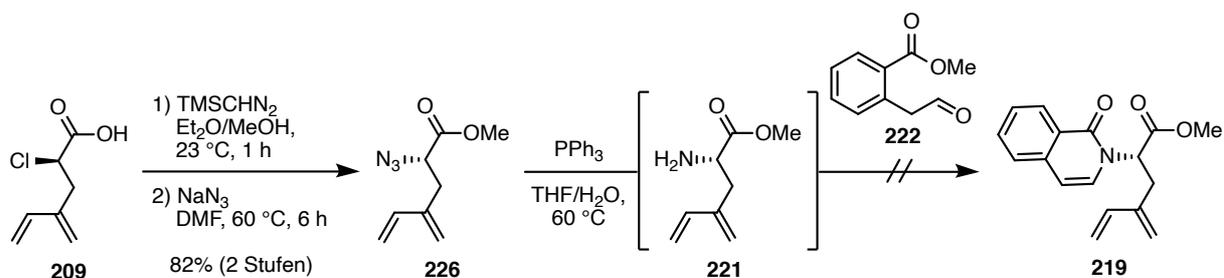
Für die Darstellung des Aldehyds **222** wurde 1*H*-Inden (**223**) durch Ozonolyse und reduktiver Aufarbeitung mit Natriumborhydrid in das Diol **224** überführt (Schema 5.9). Durch Stahl-Oxidation wurde das Lacton **225** in 95% Ausbeute erhalten.^[203] Dieses wurde dann durch eine Sequenz aus Verseifung mit Kaliumhydroxid, Veresterung der entstandenen Carbonsäure und Oxidation des verbliebenen primären Alkohols mit Dess–Martin-Periodinan (DMP) in den Aldehyd **222** überführt.^[204] Aufgrund der Tatsache, dass während der Veresterung mit TMSCHN₂ teilweise das Lacton **225** zurückgebildet wurde, konnte maximal eine Ausbeute von 32% über die drei Stufen erreicht werden.



Schema 5.9: Synthese des Aldehyds **222**.

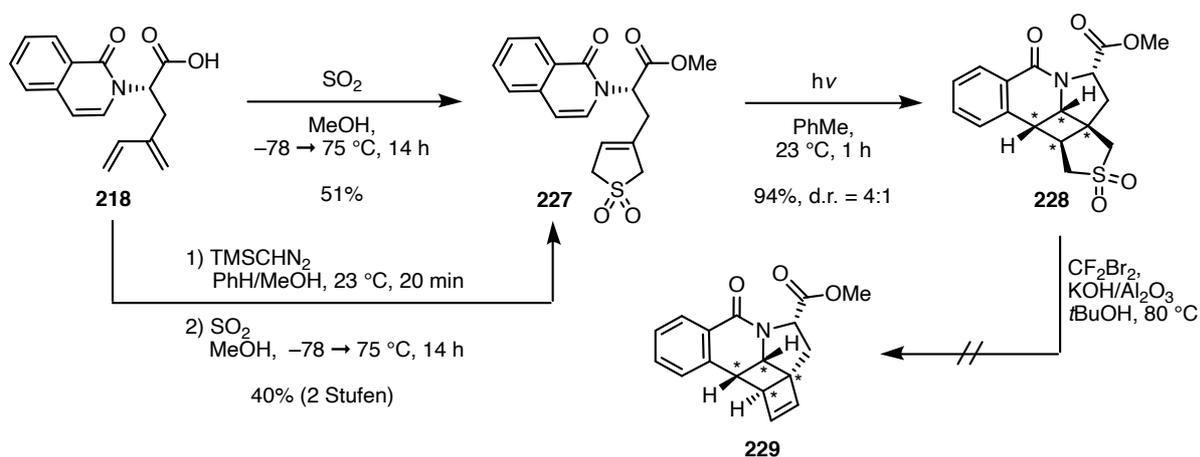
Es konnte ebenfalls gezeigt werden, dass sich der Aldehyd **222** in einem Schritt erzeugen lässt. Dabei wurde während der Ozonolyse von 1*H*-Inden (**223**) die Reaktionsmischung mit Natriumhydrogencarbonat gepuffert und das intermediär gebildete Aldehyd-Alkoxyhydroperoxid durch eine Kombination aus Triethylamin und Essigsäureanhydrid dehydratisiert.^[205,206]

Das Amin **221** wurde ausgehend von α -Chlorcarbonsäure **209** durch Veresterung und Substitution des Chlorids mit Natriumazid dargestellt. Dabei konnte eine Ausbeute von 82% über beide Stufen erzielt werden. Durch Staudinger-Reduktion wurde der α -Aminoester **221** erzeugt und dieser direkt mit dem Aldehyd **222** umgesetzt. Die gewünschte Sequenz aus Kondensation und Cyclisierung konnte jedoch weder unter basischen noch unter sauren Bedingungen realisiert werden.



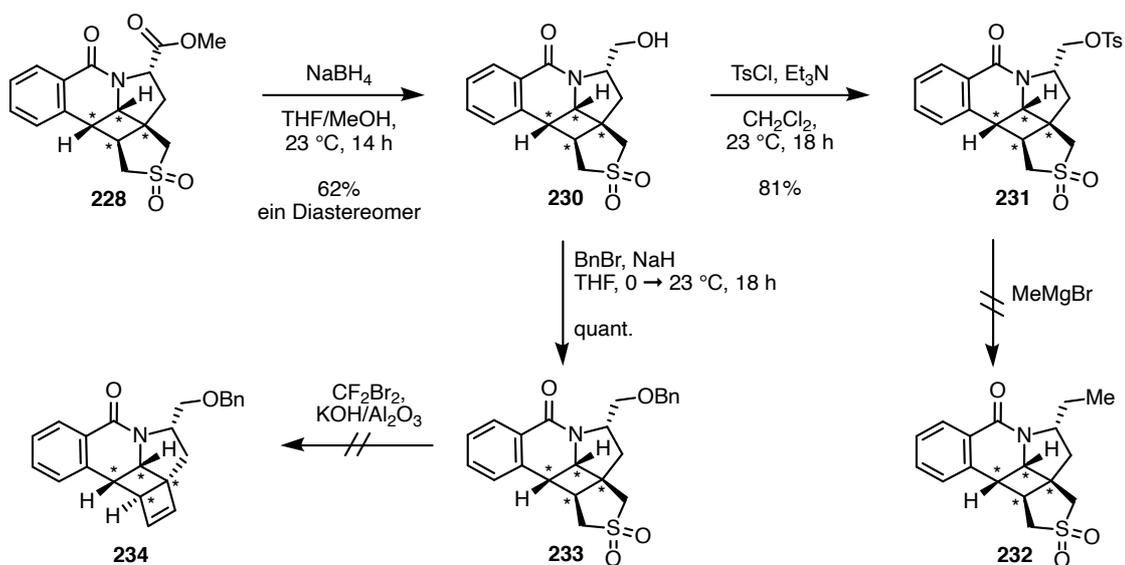
Schema 5.10: Untersuchungen zum Aufbau des Isocarbostyrimotivs durch Kondensation und Cyclisierung.

Die einzige Möglichkeit zur Einführung des Isocarbostyrimotivs bestand also weiterhin in der Substitutionsreaktion der α -Chlorcarbonsäure **209** mit Verbindung **208** (siehe Tabelle 5.1). Die auf diese Weise gebildete substituierte Carbonsäure **218** wurde durch Reaktion mit Schwefeldioxid in Methanol in das Sulfolen **227** überführt (Schema 5.11). Während dieser Reaktion wurde nicht nur das Diensystem in das gewünschte Sulfolen umgewandelt, sondern auch der Methylester erzeugt. Auch aus dem zur Bestimmung des Enantiomerenverhältnisses dargestellten Methylester **219** wurde durch die Behandlung mit SO_2 das Sulfolen **227** synthetisiert. Ausgehend von Verbindung **227** wurde durch Bestrahlung mit UV-Licht einer Hg-Mitteldrucklampe das Cyclobutan **228** in einer Ausbeute von 94% dargestellt und somit der erste Schlüsselschritt der Reaktionssequenz realisiert. Im Gegensatz zur photochemischen [2+2]-Cycloaddition in der Synthese des Grundgerüsts der *Aspidosperma*-Alkaloide (siehe Schema 4.18) war es jedoch nicht notwendig, Aceton als Photosensibilisator und Lösungsmittel einzusetzen. Die Reaktion konnte in Toluol durchgeführt werden. Für das [2+2]-Photocycloadditionsprodukt **228** wurde durch $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie ein Diastereomerenverhältnis von 4:1 bestimmt. Es war jedoch nicht möglich zu ermitteln, welche Konfiguration das Cyclobutan im Verhältnis zum Ester im Hauptdiastereomer aufweist. Aufgrund der Struktur der Verbindung **228** wird für die Kohlenstoffatome in β -Position zum Sulfon die dargestellte Stereokonfiguration angenommen. Mit dem Cyclobutan **228** wurden erste Versuche zur Synthese des Cyclobutenmotivs unter Ramberg-Bäcklund-Bedingungen unternommen. Die von der Arbeitsgruppe Chan beschriebene Ein-Topf-Methode unter Verwendung von Dibromdifluormethan und Kaliumhydroxid auf Aluminiumoxid führte jedoch lediglich zur Verseifung des Esters.^[41]



Schema 5.11: Einführung von Schwefeldioxid und photochemische [2+2]-Cycloaddition des so gebildeten Sulfolens **227**.

Um diese Reaktion zu vermeiden, wurde der Ester in Anwesenheit des Amids selektiv durch Natriumborhydrid reduziert (Schema 5.12). Dabei wurde nur das Hauptdiastereomer von **228** zum primären Alkohol **230** umgesetzt. Zur Einführung des für die Ethylkette in Ibophyllidin (**184**) fehlenden Kohlenstoffatoms wurde der Alkohol **230** in 81% Ausbeute in das entsprechende Tosylat **231** überführt. Die Umsetzung zum C1-verlängerten **232** durch Methylierung mit einem Methyl-Grignardreagenz gelang jedoch auch unter Transmetallierung zum entsprechenden Cuprat nicht. Daher wurde der Alkohol **230** als Benzylether geschützt und mit dieser Verbindung die Ramberg-Bäcklund-Reaktion untersucht. Unter Verwendung von CF₂Br₂ in Kombination mit KOH/Al₂O₃ konnte durch Massenspektrometrie eine Spezies nachgewiesen werden, in der Schwefeldioxid dem Substrat entwichen war, was darauf hindeutet, dass die Ramberg-Bäcklund-Reaktion stattgefunden hatte. Es war jedoch auch ersichtlich, dass ein Bromatom in die Verbindung integriert worden war. Dies lässt den Schluss zu, dass das Halogenierungsreagenz CF₂Br₂, welches aufgrund seines niedrigen Siedepunkts (23 °C) in großem Überschuss eingesetzt werden musste, zweifach mit dem Substrat reagierte. Daher wurden als weitere Übertragungsreagenzien für Halogenatome Tetrachlorkohlenstoff und 1,2-Dibromtetrachlorethan untersucht. Die Verwendung dieser weniger reaktiven Verbindungen führte jedoch zu keinem Umsatz des Sulfons **233**.

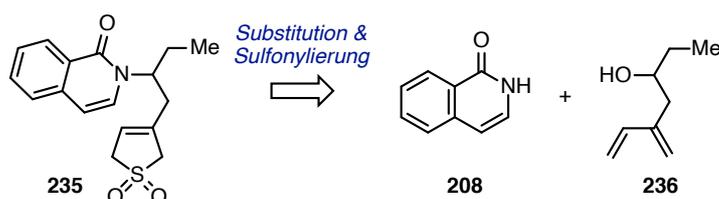


Schema 5.12: Reduktion des Esters 228 und Untersuchungen zur Ramberg–Bäcklund-Reaktion.

Die Ramberg–Bäcklund-Reaktion lieferte auch nach den Optimierungsversuchen ausschließlich mit CF_2Br_2 als Halogenierungsmittel eine in der Masse detektierbare bromierte Spezies, die jedoch nicht isolierbar war. Da die Struktur dieser Verbindung daher nicht bestimmt werden konnte, wurde dieser Syntheseweg nicht weiter verfolgt. Auch die schlechten Ausbeuten bei der Einführung des Isocarbostrylbausteins (siehe Tabelle 5.1) und die Tatsache, dass die untersuchte Alternative (siehe Schema 5.10) nicht zielführend war, trugen zu diesem Entschluss bei.

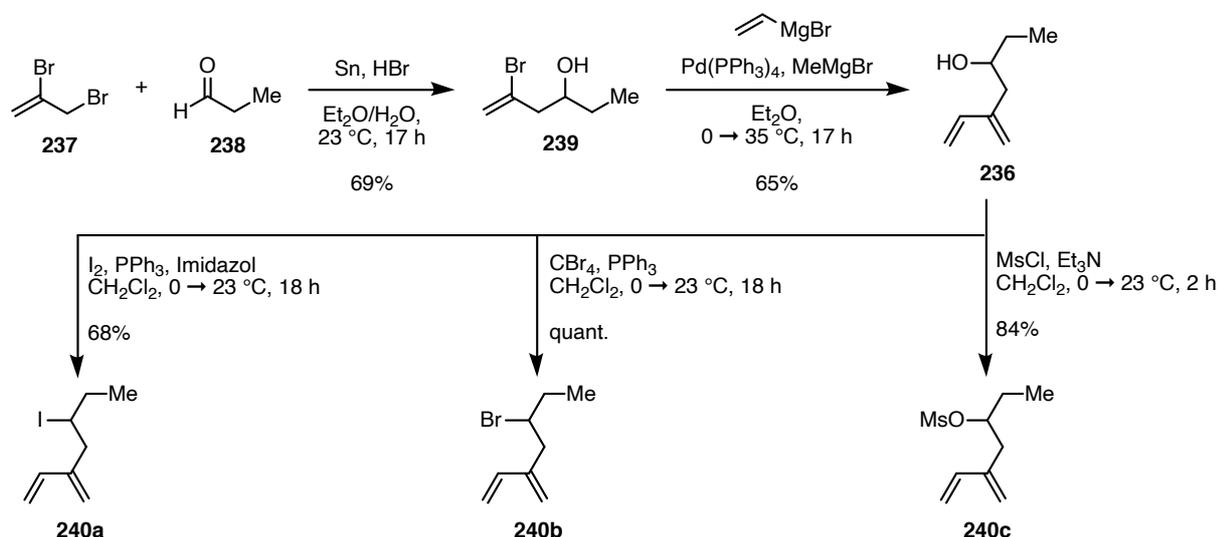
5.3.2 2,3-Dibrompropen (**237**) und Propanal (**238**) als Startpunkte der Synthese

Die Einführung des Isocarbostyrlmotivs in α -Position zum Ester gestaltete sich schwierig und es wurden zwar Hinweise auf einen erfolgreichen Verlauf der Ramberg–Bäcklund-Reaktion gefunden, jedoch wurde das gewünschte Produkt nicht gebildet. Daher wurde ein zweiter Ansatz zur Synthese eines [2+2]-Photocycloadditionsvorläufers untersucht. Dieser sollte schon den im Ibophyllidin (**184**) enthaltenen Ethylrest an C20 aufweisen. Diese Voraussetzung ist in Verbindung **235** erfüllt (Schema 5.13). Durch Substitution und Sulfonylierung sollte **235** ausgehend von Isocarbostyryl (**208**) und dem literaturbekannten Alkohol **236** zugänglich sein.^[207]



Schema 5.13: Alternative retrosynthetische Überlegung für die Synthese eines [2+2]-Photocycloadditionsvorläufers in der Totalsynthese von Ibophyllidin (**184**).

Für die Darstellung des Alkohols **236** wurde zunächst 2,3-Dibrompropen (**237**) mit Propanal (**238**) in einer Babier-Reaktion mit Zinn zum vinylischen Bromid **239** umgesetzt (Schema 5.14).^[208] Die Kumada-Kupplung mit Vinylmagnesiumbromid lieferte anschließend den Alkohol **236** in einer Ausbeute von 65%.^[209]

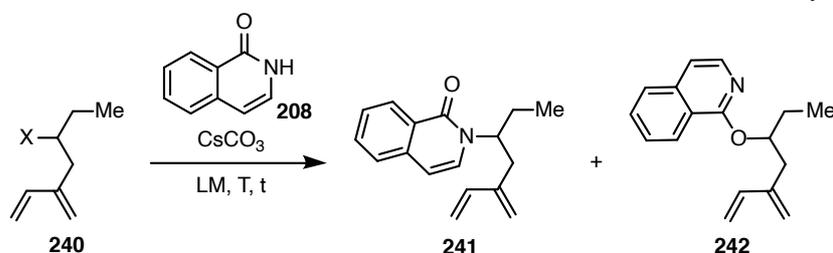


Schema 5.14: Synthese des Diens **236** und dessen Derivatisierung.

Für die Substitution mit Isocarbostyryl (**208**) wurden verschiedene Derivate des Alkohols **236** dargestellt. Zur Synthese des Iodids **240a** wurde eine Appel-artige Reaktion mit Iod, Triphenylphosphin und Imidazol durchgeführt.^[210] Das Bromid **240b** wurde analog durch Umsetzung mit Tetrabrommethan erhalten. Mesylierung mit Methansulfonsäurechlorid und Triethylamin lieferte Verbindung **240c** in 84% Ausbeute. Die Substitutionsreaktion wurde mit Cäsiumcarbonat

als Base durchgeführt (Tabelle 5.3). Bei Verwendung des Iodids **240a** konnte bei 50 °C beziehungsweise 23 °C lediglich eine Zersetzung des Startmaterials beobachtet werden (Einträge 1 und 2). Beim weniger reaktiven Bromid **240b** zeigte sich kein Umsatz des Startmaterials, es wurde aber auch keine Zersetzung beobachtet (Eintrag 3). Auch eine Erhöhung der Reaktionstemperatur über die hier angegebenen 80 °C führte nicht zur Produktbildung. Einzig das Mesylat **240c** lieferte das gewünschte Substitutionsprodukt **241**. In *N,N*-Dimethylformamid (DMF) als Lösungsmittel und einer Reaktionstemperatur von 50 °C wurde **241** in einer Ausbeute von 26% isoliert (Eintrag 4). Zusätzlich konnte die Bildung des Regioisomers **242** in 18% Ausbeute beobachtet werden. Erhöhung der Reaktionstemperatur auf 70 °C sowie Verwendung von Dimethylsulfoxid als Lösungsmittel verbesserten das Verhältnis der beiden Produkte von 1.5:1 auf 2.5:1 (**241**:**242**). Eine Verbesserung der Ausbeute konnte jedoch nicht erzielt werden.

Tabelle 5.3: Substitutionsreaktionen der Diene **240a**, **240b** und **240c** mit Isocarbostryl (**208**).

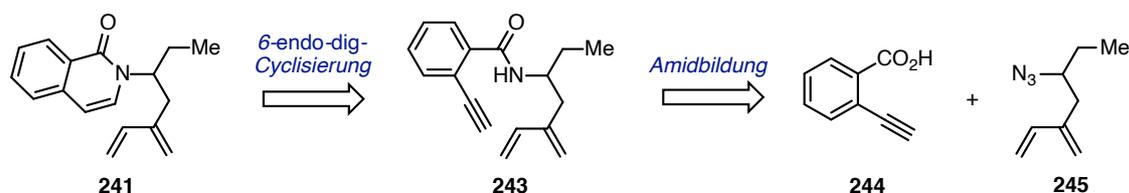


Eintrag ^a	X	240	LM	T [°C]	t [h]	Ergebnis
1	I	240a	DMF	50	24	Zersetzung von 240a , keine Produktbildung
2	I	240a	DMF	23	24	Zersetzung von 240a , keine Produktbildung
3	Br	240b	DMF	80	24	kein Umsatz
4 ^b	OMs	240c	DMF	50	24	241 = 26%, 242 = 18%
5 ^c	OMs	240c	DMSO	70	16	241 = 24%, 242 = 10%

^a In allen Reaktionen wurden 1.0 Äq. **240** und 1.2 Äq. **208** eingesetzt. ^b Ansatzgröße 50 mg.

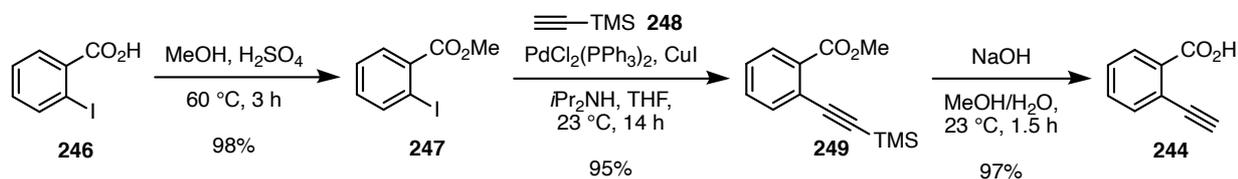
^c Ansatzgröße 200 mg.

Da durch diesen Ansatz das Dien **241** nur in geringer Ausbeute und Regioselektivität erhalten werden konnte, wurde untersucht, ob das Isocarbostrylmotiv mit Hilfe einer 6-*endo-dig*-Cyclisierung aufgebaut werden könnte (Schema 5.15). Das für eine solche Reaktion benötigte Alkin **243** sollte durch Amidbildung ausgehend von 2-Ethynylbenzoesäure (**244**) und Azid **245** zugänglich sein. Das Azid **245** könnte durch Substitution ausgehend vom Mesylat **240c** dargestellt werden.



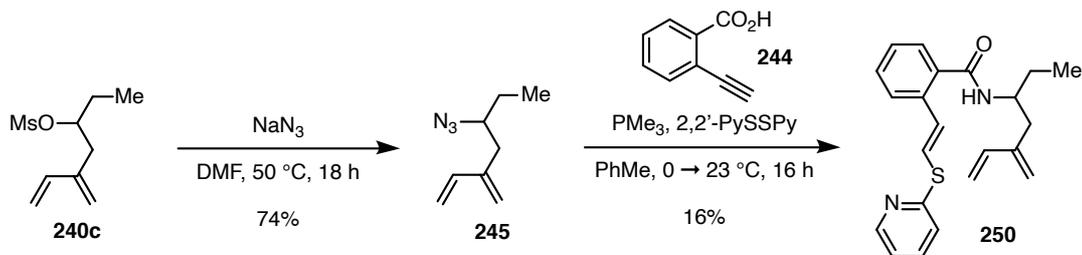
Schema 5.15: Retrosynthetische Analyse zum Aufbau des substituierten Isocarbostyryls **241** durch Cyclisierung.

Die literaturbekannte Säure **244** wurde ausgehend von 2-Iodbenzoesäure (**246**) dargestellt.^[211] Hierfür wurde Verbindung **246** unter sauren Bedingungen verestert und eine Sonogashira-Kupplung mit Trimethylsilylacetylen (**248**) durchgeführt. Über diese beiden Stufen konnte der Ester **249** in einer Ausbeute von 93% erhalten werden. Bei der Verseifung des Methylesters mit Natriumhydroxid wurde gleichzeitig die Trimethylsilylgruppe am Alkin abgespalten, sodass die Alkinbenzoesäure **244** in einer Ausbeute von 97% gebildet wurde.



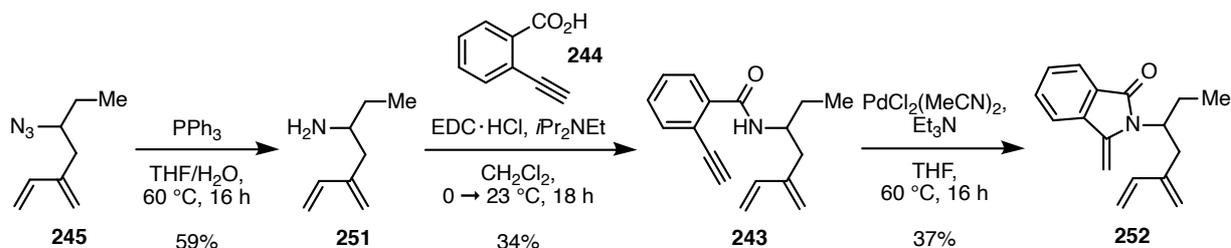
Schema 5.16: Synthese der Alkinbenzoesäure **244**.

Das benötigte Azid **245** wurde ausgehend vom Mesylat **240c** durch Substitution mit Natriumazid dargestellt (Schema 5.17). Für die Bildung des Amids wurde als erstes die Staudinger-Vilarrasa-Reaktion untersucht.^[212,213] Hierbei wird ein Iminophosphoran, welches aus einem Azid und einem Phosphin gebildet wurde, in einer Aza-Wittig-Reaktion mit einer Carbonsäure zum entsprechenden Amid umgesetzt. Eine Reduktion des Azids zum Amin für eine klassische Amidkupplung ist hier also nicht notwendig. Bei Verwendung der in der Arbeitsgruppe um Vilarrasa entwickelten Methode, bei der 2,2'-Dipyridyldisulfid (2,2'-PySSPy) als Katalysator eingesetzt wird,^[213] konnte die gewünschte Amidkupplung beobachtet werden. Jedoch reagierte der Katalysator in diesem speziellen Fall mit dem Alkin, sodass der Thioenolether **250** in 16% Ausbeute erhalten wurde. Die Bildung des gewünschten Produkts konnte jedoch nicht beobachtet werden. Um die Nebenreaktion zu unterdrücken, wurde die Reaktion auch unkatalysiert durchgeführt. Unter diesen Reaktionsbedingungen konnte aber selbst nach deutlich längerer Reaktionszeit (3 d) keine Produktbildung beobachtet werden.



Schema 5.17: Amidbildung und ungewünschte Nebenreaktion ausgehend vom Azid **245**.

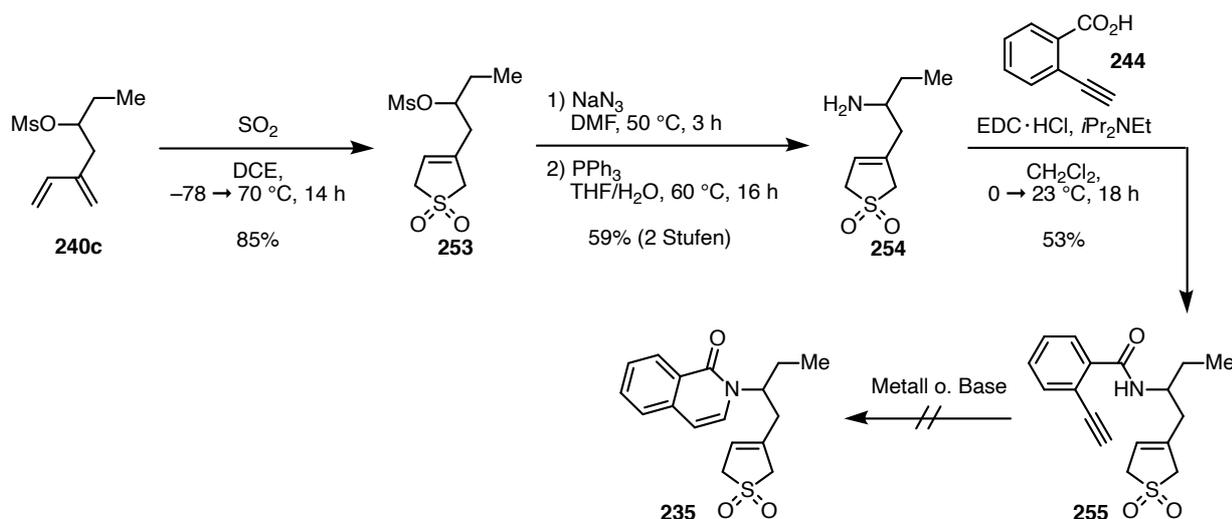
Da eine direkte Kupplung des Azids **245** mit der Alkinbenzoesäure **244** durch die Staudinger–Vilarrasa-Reaktion nicht möglich war, wurde auf die klassische Amidkupplung zurückgegriffen. Hierfür wurde ausgehend vom Azid **245** durch Staudinger-Reduktion das Amin **251** dargestellt (Schema 5.18). Die Bildung des Amids **243** erfolgte mit 1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimid (EDC) als Kupplungsreagenz. Es wurde maximal eine Ausbeute von 34% erzielt, die auch nicht durch die Änderung der Stöchiometrie, längere Reaktionszeit oder Zugabe von 1-Hydroxybenzotriazol (HOBt) gesteigert werden konnte. Für die anvisierte 6-*endo-dig*-Cyclisierung wurde in einem ersten Versuch der Palladiumdichloridbisacetonitrilkomplex verwendet.^[214] Wie von Sashida und Kawamukai beschrieben, wurde zusätzlich Triethylamin als Base zugegeben. Unter diesen Reaktionsbedingungen konnte jedoch nur das 5-*exo-dig*-Cyclisierungsprodukt **252** in einer Ausbeute von 37% isoliert werden. Die Verwendung von Chlorocyclopentadienylbis(triphenylphosphin)ruthenium(II) mit Pyridin als Base und Lösungsmittel lieferte eine komplexe Mischung, in der jedoch nicht das gewünschte Produkt enthalten war.^[215]



Schema 5.18: Synthese des Amids **243** und palladiumkatalysierte Cyclisierung.

Als Alternative zur Übergangsmetallkatalysierten Reaktion wurde versucht, die Cyclisierung durch eine baseninduzierte Michael-Addition hervorzurufen. Mit Tetra-*n*-butylammoniumfluorid (TBAF) oder Kalium-*tert*-butanolat wurde die Bildung eines einzigen Produkts beobachtet. Durch Vergleich der NMR-Spektren konnte die Bildung des gewünschten Produkts **241** ausgeschlossen werden, welches zuvor schon durch Substitution dargestellt werden konnte (siehe Tabelle 5.3). Aufgrund der extrem verbreiterten NMR-Signale, die wahrscheinlich durch Rotamere hervorgerufen wurden, und der Instabilität des gebildeten Produkts konnte die Struktur der Verbindung jedoch nicht bestimmt werden.

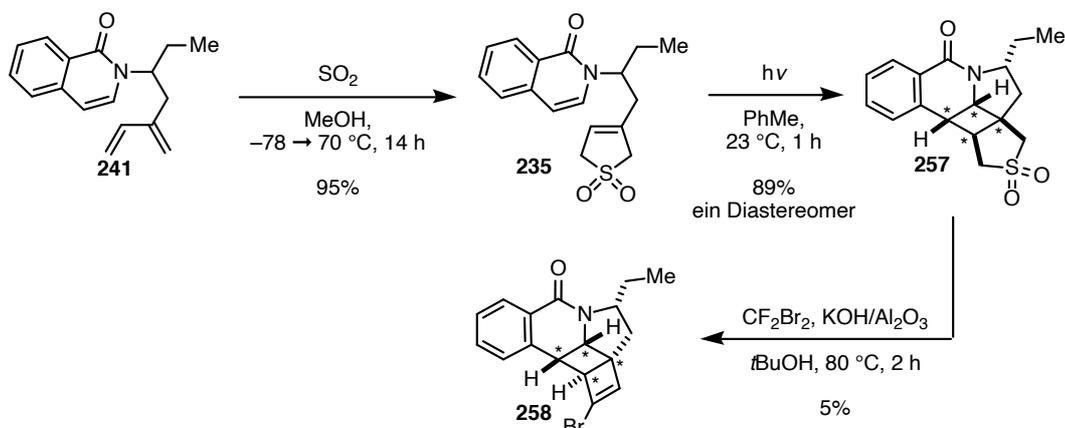
Um ausschließen zu können, dass das Diensystem im Amid **243** einen Einfluss auf die metallkatalysierte Cyclisierung nimmt, wurde das Dien durch Umsetzung mit Schwefeldioxid maskiert. Hierfür wurde das Mesylat **240c** mit Schwefeldioxid zur Verbindung **253** umgesetzt (Schema 5.19). Um eine Substitutionsreaktion zum entsprechenden Methylether zu vermeiden, wurde 1,2-Dichlorethan (DCE) anstelle vom zuvor verwendeten Methanol als Lösungsmittel verwendet. Ausgehend von **253** wurde durch Substitution mit Natriumazid und Staudinger-Reduktion das Amin **254** in 59% Ausbeute über beide Stufen erhalten. Wie zuvor wurde die Amidkupplung zwischen Amin **254** und der Alkinbenzoesäure **244** mit EDC als Kupplungsreagenz durchgeführt. Im Vergleich zur vorher beschriebenen Reaktion konnte jedoch eine deutlich höhere Ausbeute von 53% erzielt werden. Die Verwendung der Übergangsmetallkatalysatoren $\text{PdCl}_2(\text{MeCN})_2$ oder $\text{CpRuCl}(\text{PPh}_3)_2$ für die anvisierte 6-*endo-dig*-Cyclisierung führte in beiden Fällen zu komplexen Produktgemischen, in denen das gewünschte Produkt nicht detektiert werden konnte. Auch die Umsetzung mit Base (TBAF oder KOtBu) lieferte nicht das gewünschte Isocarbostyrliderivat **235**. Es wurde in Analogie zur Reaktion des Diens **243** zwar ein definiertes Produkt erhalten, dieses konnte allerdings auch in diesem Fall nicht identifiziert werden.



Schema 5.19: Synthese des Sulfolenamids **255** und versuchte Cyclisierung.

Die einzige Möglichkeit zur Einführung des Isocarbostyrlmotivs blieb also die Substitutionsreaktion (siehe Tabelle 5.3). Das hierdurch erhaltene Dien **241** wurde durch Behandlung mit Schwefeldioxid in einer Ausbeute von 95% in das Sulfolen **235** überführt (Schema 5.20). Die Bestrahlung mit UV-Licht einer Hg-Mitteldrucklampe lieferte das Cyclobutan **257**. Im Gegensatz zum vorangegangenen Ansatz (siehe Schema 5.11) konnte hier nur die Bildung eines Diastereomers beobachtet werden. Bei der Ramberg-Bäcklund-Reaktion dieser Verbindung unter den von Chan und Mitarbeitern beschriebenen Bedingungen (CF_2Br_2 , $\text{KOH}/\text{Al}_2\text{O}_3$) wurde nur die Bildung des Vinylbromids **258** beobachtet.^[41] Dabei musste das Halogenierungsmittel als Co-Solvens

eingesetzt werden, um überhaupt ein Umsatz des Sulfons **257** zu erreichen. Der Einsatz dieses Reagenzes in solch großem Überschuss führte zur zweifachen Bromierung des Substrats, sodass das Vinylbromid **258** gebildet wurde.



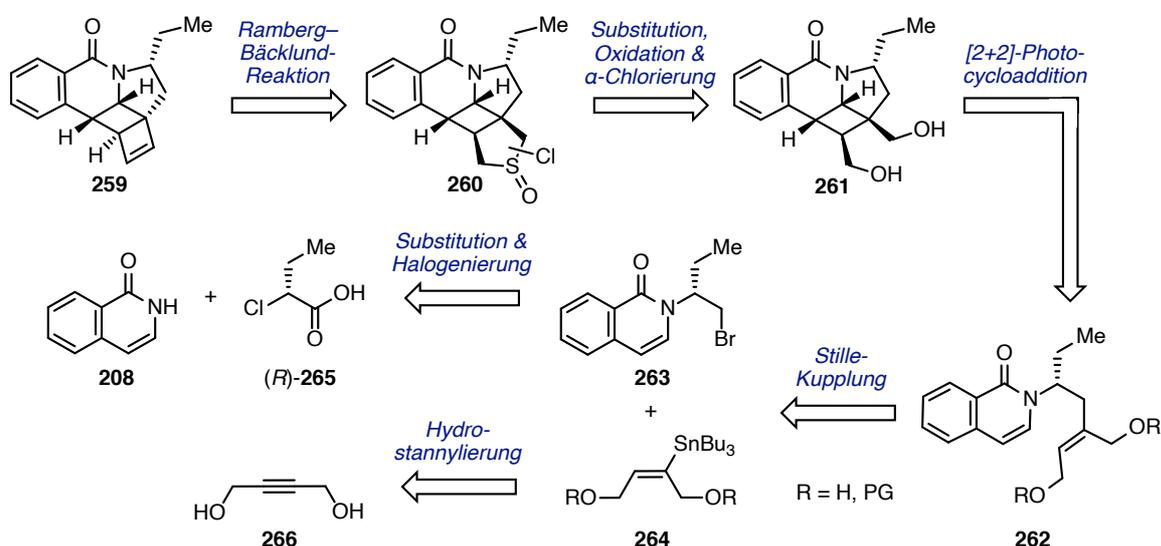
Schema 5.20: [2+2]-Photocycloaddition und Ramberg-Bäcklund-Reaktion ausgehend von Dien **241**.

Um eine doppelte Halogenierung zu unterbinden, wurden andere Halogenierungsreagenzien (CCl_4 , $\text{C}_2\text{Br}_2\text{Cl}_4$) untersucht, doch unter Verwendung dieser konnte kein Umsatz des Sulfons **257** beobachtet werden. Es wurde ebenfalls versucht, ein Halogenatom in α -Position zum Sulfon durch Deprotonierung mit einer starken Base und Reaktion mit einer Hal^+ -Quelle einzuführen, um anschließend in einem separaten Schritt die Ramberg-Bäcklund-Reaktion durchzuführen. Zunächst wurde die Chlorierung mit *N*-Chlorsuccinimid oder Hexachlorethan in Kombination mit Kaliumhexamethyldisilazid als Base getestet. Mit beiden Cl^+ -Quellen konnte jedoch lediglich die Bildung eines komplexen Produktgemisches beobachtet werden. Unter Verwendung von elementarem Brom erneut mit KHMDS als Base wurde per Massenspektrometrie eine einfache Bromierung des Sulfons **257** beobachtet. Diese Verbindung konnte jedoch nicht in Reinform isoliert werden und die Umsetzung des Rohprodukts führte lediglich zur Zersetzung.

Wie bei der zuvor untersuchten Strategie (siehe Kapitel 5.3.1) gelang die Einführung des Isocarbostyrilbausteins nur in geringen Ausbeuten. Ein Aufbau dieses Motivs durch 6-*endo-dig*-Cyclisierung konnte dabei nicht umgesetzt werden. Die Ramberg-Bäcklund-Reaktion wurde zwar realisiert, es konnte jedoch nur das bromierte Cyclobuten **258** in einer sehr geringen Ausbeute von 5% erhalten werden. Da keine Möglichkeit zur Verbesserung der Ausbeute gefunden werden konnte, wurde nach einem Syntheseweg gesucht, bei dem wie in der Synthese des CDE-Grundgerüsts der *Aspidosperma*-Alkaloide (siehe Kapitel 4.4) die Ramberg-Bäcklund-Reaktion ausgehend von einem α -Halosulfoxid durchgeführt werden kann.

5.3.3 α -Chlorbuttersäure (265) und 1,4-Butindiol (266) als Startpunkte der Synthese

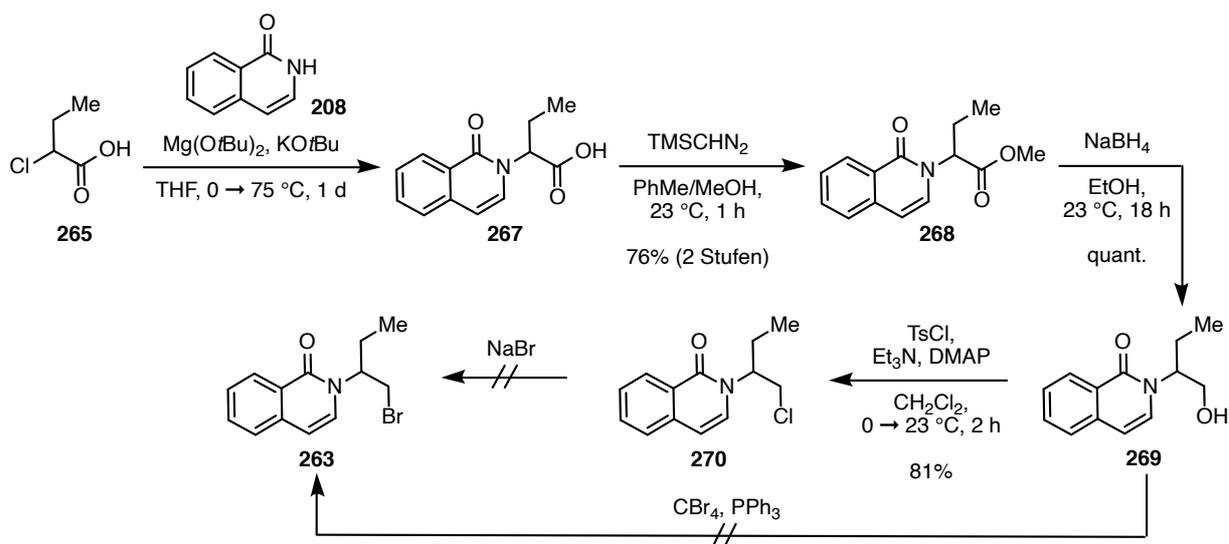
In Anlehnung an die Synthese des CDE-Grundgerüsts der *Aspidosperma*-Alkaloide (siehe Kapitel 4.4) könnte das Cyclobuten **261** durch eine Sulfoxid-vermittelte Ramberg-Bäcklund-Reaktion aus dem α -Chlorsulfoxid **260** dargestellt werden (Schema 5.21). Dieses wiederum sollte durch Substitution, Oxidation und α -Chlorierung aus dem Diol **261** zugänglich sein, welches durch [2+2]-Photocycloaddition aus dem *cis*-1,4-Diol **262** darstellbar sein könnte. Verbindung **262** sollte durch eine Stille-Kupplung des Bromids **263** mit dem Stannan **264** aufbaubar sein. Letzteres sollte sich durch Hydrostannylierung auf das kommerziell erhältliche 1,4-Butindiol (**266**) zurückführen lassen. Das Bromid könnte durch Substitution und anschließender Halogenierung ausgehend von Isocarbostyryl (**208**) und der (*R*)- α -Chlorbuttersäure ((*R*)-**265**) dargestellt werden.



Schema 5.21: Modifikation der ursprünglichen retrosynthetischen Analyse zur Synthese von Ibophyllidin (**184**).

Für erste Studien wurde die Substitution mit racemischer α -Chlorbuttersäure (**265**) durchgeführt (Schema 5.22). Im Gegensatz zur Substitution der Diensäure **209** mit Isocarbostyryl (**208**) (siehe Tabelle 5.1) konnte eine deutliche bessere Ausbeute von 76% nach Veresterung zum Methylester **268** erzielt werden. Dies lässt darauf schließen, dass das Protokoll von Amgen sehr sensitiv hinsichtlich weiterer funktioneller Gruppen oder sterischer Hinderung ist.^[198] Durch Reduktion mit Natriumborhydrid konnte der primäre Alkohol **269** in quantitativer Ausbeute erhalten werden. Die direkte Überführung des primären Alkohols in das entsprechende Bromid **263** war unter Appel-Bedingungen ($\text{CBr}_4/\text{PPh}_3$) nicht möglich.^[87] Daher wurde die Möglichkeit untersucht, die Hydroxygruppe der Verbindung **269** in eine bessere Abgangsgruppe zu überführen. Eine Mesylierung mit Methansulfonylchlorid und Triethylamin als Base scheiterte insofern, als das Chlorid **270** anstelle des gewünschten Mesylats in einer Ausbeute von 54% gebildet wurde. Die Reaktivität des Mesylats war also so groß, dass das Chloridion, welches durch MsCl in die Reaktion

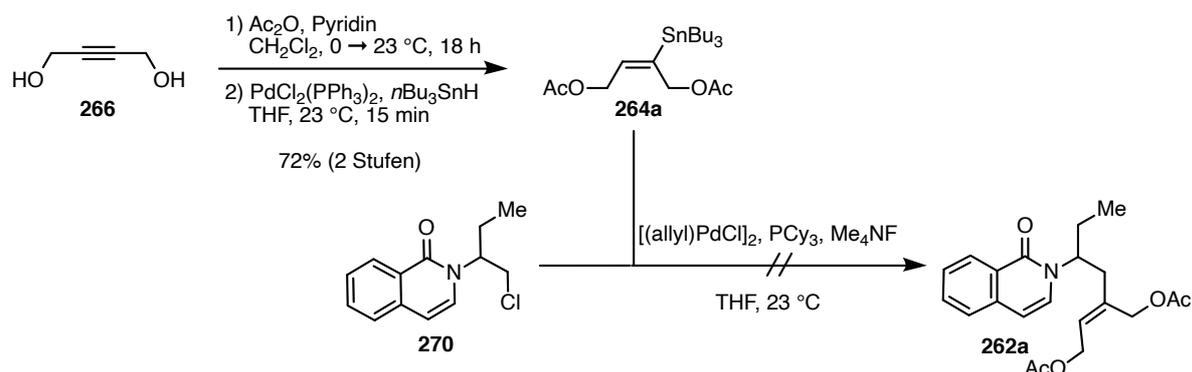
eingbracht wurde, direkt mit dem Mesylat reagierte. Um diese Reaktion zu unterdrücken, wurde Methansulfonsäureanhydrid als Mesylierungsreagenz eingesetzt. Auch unter diesen Bedingungen konnte die Mesylierung nicht beobachtet und nur ein Teil des Alkohols **269** zurückgewonnen werden. Auch bei der untersuchten Tosylierung mit *para*-Toluolsulfonsäurechlorid konnte nur die Bildung des Chlorids **270** beobachtet werden. Im Vergleich zur Verwendung von MsCl wurde jedoch eine zusätzlich verbesserte Ausbeute von 81% erzielt. Dass selbst das Tosylat direkt zum Chlorid **270** reagierte, weist auf eine sehr hohe Reaktivität dieser primären Position hin. Um das Bromid **263** zu erzeugen, wurde eine Finkelstein-Reaktion mit Natriumbromid durchgeführt. Dabei konnte lediglich ein unvollständiger Umsatz zum Bromid **263** erreicht werden, welches nicht vom Chlorid (**270**) abgetrennt werden konnte. Zusätzlich lag eine schlechte Massenbilanz vor. Da das Bromid **263** nicht in Reinform dargestellt werden konnte, wurde in den folgenden Reaktionen das Chlorid **270** eingesetzt. Aufgrund der hohen Reaktivität der primären Position wurde die Bildung eines entsprechenden Iodids nicht untersucht.



Schema 5.22: Synthese des primären Chlorids **270**.

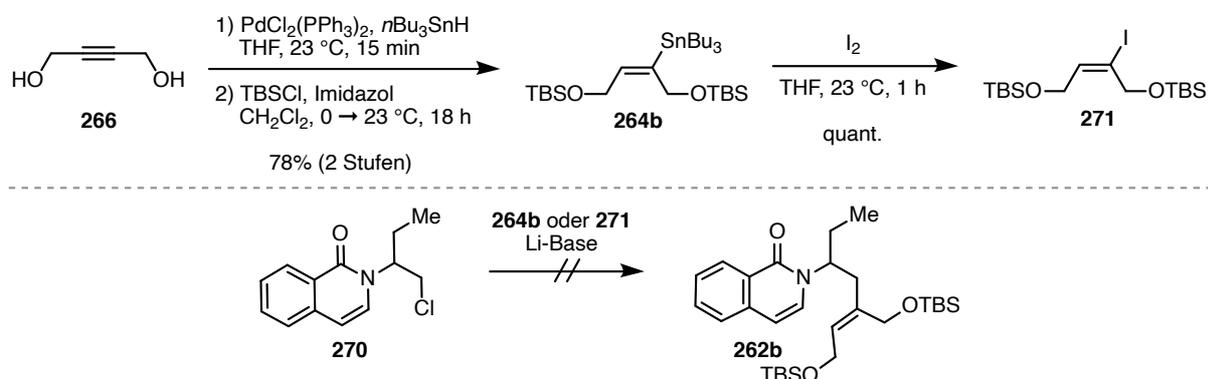
Das für die Stille-Kupplung benötigte Stannan wurde ausgehend von 1,4-Butindiol (**266**) dargestellt (Schema 5.23). Acetylierung und anschließende Pd-katalysierte Hydrostannylierung lieferten das Stannan **264a** in 72% Ausbeute über beide Stufen. Für die Stille-Kupplung von sp^3 -Halogeniden mit sp^2 -Stannanen sind bisher nur wenige Methoden bekannt. Dabei erschien die von Menzel und Fu beschriebene als die vielversprechendste.^[216] Da in den dort verwendeten Substraten keine freien Hydroxygruppen vorhanden waren, wurde das Bisacetat **264a** als Kupplungspartner gewählt. Unter den von Menzel und Fu beschriebenen Reaktionsbedingungen konnte nur die Zersetzung des Chlorids **270** und des Stannans **264a** beobachtet werden. Dies weist darauf hin, dass die Verwendung eines Bromids für diese Reaktionsbedingungen unerlässlich ist. Da jedoch das benötigte Bromid **263** nicht in Reinform erhalten werden konnte, wurde die

Stille-Kupplung als Kupplungsmethode für die beiden Fragmente nicht weiter untersucht.



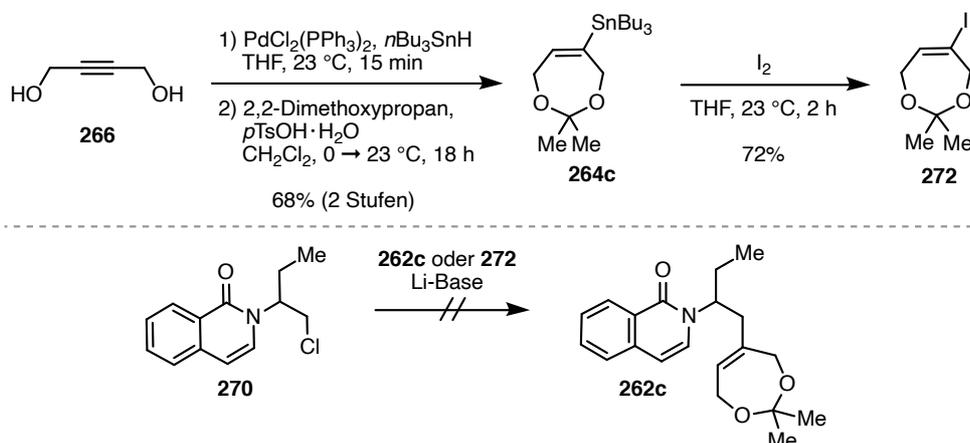
Schema 5.23: Versuchte Stille-Kupplung mit dem Stannan **264a**.

Als Alternative zur Stille-Kupplung wurde versucht, die Kupplung der Fragmente durch eine klassische Substitutionsreaktion durchzuführen. Hierfür wurde zunächst das *tert*-Butyldimethylsilyl-geschützte Stannan **264b** durch Hydrostannylierung von Diol **266** und anschließender TBS-Schützung in einer Ausbeute von 78% über beide Stufen dargestellt (Schema 5.24).^[217,218] Durch Sn-Li-Austausch mit einer Lithium-Alkylbase (MeLi oder *n*BuLi) wurde die entsprechende Vinylolithium-Spezies erzeugt, die mit dem Chlorid **270** zur Reaktion gebracht wurde. Es konnte jedoch selbst bei erhöhten Temperaturen (bis zu 70°C) keine Bildung des gewünschten Produkts **262b** beobachtet werden. Aus Studien von Quintard und Mitarbeitern ist bekannt, dass selbst bei 0°C ein Gleichgewicht zwischen Vinylstannan und Vinylolithium vorliegt.^[219] Um dieses möglicherweise auftretende Problem zu umgehen, wurde die Vinylolithium-Spezies ebenfalls ausgehend vom Iodid **271** erzeugt, welches durch Sn-I-Austausch synthetisiert wurde. Doch auch unter diesen Reaktionsbedingungen konnte keine Produktbildung zu **262b** beobachtet werden. Auch eine auf den Sn-Li- beziehungsweise I-Li-Austausch folgende Transmetallierung zum entsprechenden Cuprat war nicht zielführend.^[220]



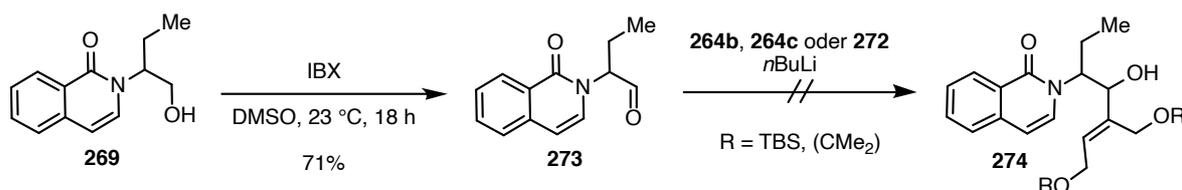
Schema 5.24: Versuchte Substitutionsreaktion mit den TBS-geschützten 1,4-Diolen **264b** und **271**.

Um eine sterische Hinderung durch die TBS-Gruppen ausschließen zu können, wurden das Acetal-geschützte Stannan **264c** und das daraus folgende Iodid **272** ausgehend von 1,4-Butindiol (**266**) dargestellt (Schema 5.25). Doch auch bei Verwendung dieser Verbindungen konnte nach Generierung des entsprechenden Vinylolithiumreagenzes keine produktbildende Reaktion mit dem Chlorid **270** beobachtet werden.



Schema 5.25: Versuchte Substitutionsreaktion mit den Acetalen **264c** und **272**.

Die Kopplung des Isocarbostryl-enthaltenden Fragment mit dem Diolfragment könnte auch durch die Addition einer Vinylolithiumspezies an einen Aldehyd durchführbar sein. Ausgehend vom Alkohol **269** wurde hierfür der Aldehyd **273** durch Oxidation mit 2-Iodoxybenzoesäure in Dimethylsulfoxid als Lösungsmittel synthetisiert (Schema 5.26). Nach Erzeugung des entsprechenden Vinylolithiumreagenzes aus **264b**, **264c** und **272** konnte jedoch keine Bildung des sekundären Alkohols **274** beobachtet werden.



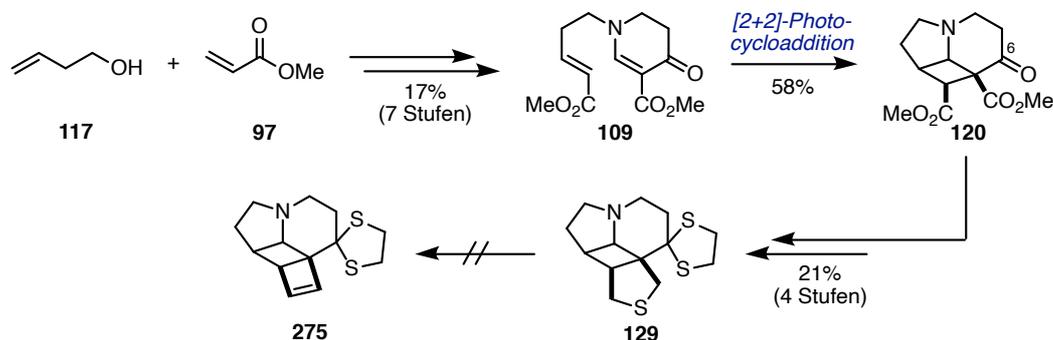
Schema 5.26: Synthese des Aldehyds **273** und versuchte Addition.

Eine Kopplung der gewählten Fragmente war unter den beschriebenen Reaktionsbedingungen nicht möglich. Da auch die zuvor untersuchten Strategien nicht zielführend waren, wurden die Studien zur Synthese von Ibophyllidin (**184**) im Rahmen dieser Arbeit eingestellt.

6 Zusammenfassung und Ausblick

Ziel dieser Arbeit war die Etablierung einer neuen Reaktionssequenz zum Aufbau der tricyclischen Grundgerüste der *Aspidosperma*- und Ibophyllidin-Alkaloide. Die Reaktionsfolge sollte sich dabei auf pericyclische Reaktionen fokussieren und eine [2+2]-Photocycloaddition, eine Ramberg–Bäcklund-Reaktion sowie eine electrocyclische Ringöffnung als Schlüsselschritte beinhalten.

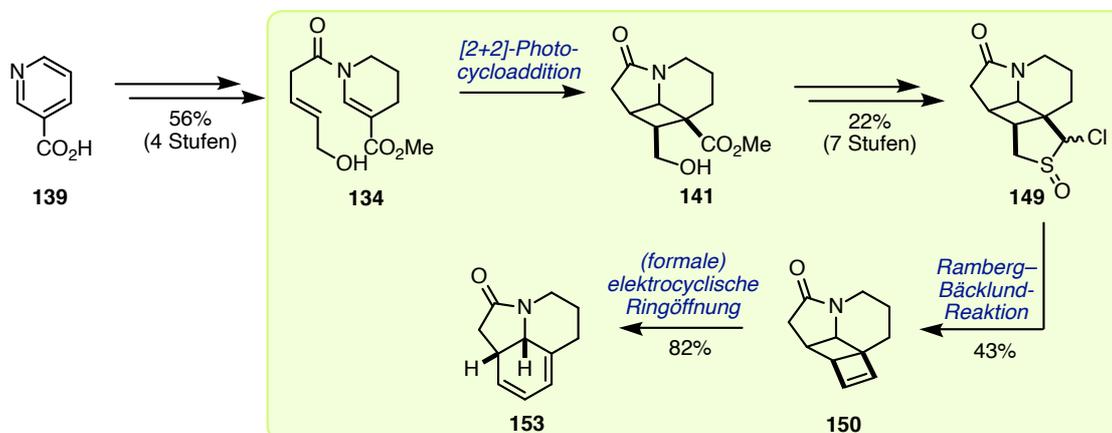
Im ersten Teil der Arbeit wurde die Anwendbarkeit der Reaktionsfolge in der Totalsynthese von *Aspidosperma*-Alkaloiden untersucht. Dabei gestaltete sich die Synthese eines für die [2+2]-Photocycloaddition benötigten Substrates schwierig. Ein erster [2+2]-Photocycloadditionsvorläufer konnte ausgehend von Homoallylalkohol (**117**) und Methylacrylat (**97**) dargestellt werden (Schema 6.1). Ausgehend von Verbindung **109** konnte der erste Schlüsselschritt in Form der [2+2]-Photocycloaddition erstmals erfolgreich in zufriedenstellender Ausbeute durchgeführt werden. Eine zielführende Umsetzung des so erhaltenen Cyclobutans **120** war allerdings nicht möglich, was sich möglicherweise auf die Anwesenheit des Ketons und folgender Funktionalitäten an C6 zurückführen lässt.



Schema 6.1: Synthese eines ersten [2+2]-Photocycloadditionsvorläufers **109** und dessen weitere Umsetzung.

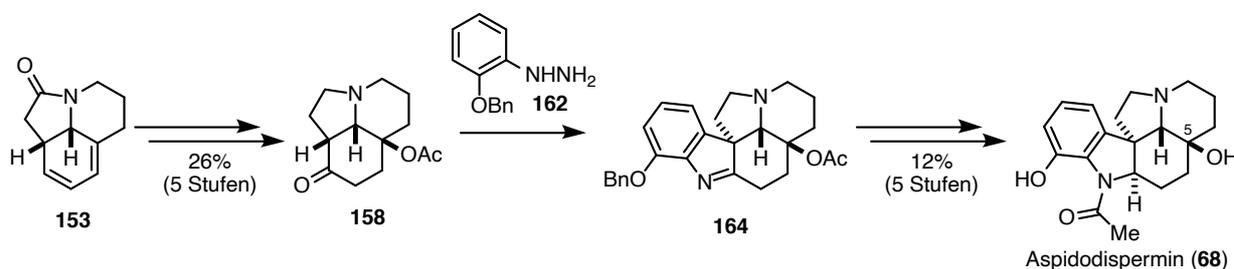
Die Verwendung von Nicotinsäure (**139**) als neuen Ausgangspunkt der Synthese erlaubte das Umgehen der beschriebenen Probleme und somit die Umsetzung der geplanten Reaktionssequenz. Durch Reduktion, Amid-Bildung und Metathese wurde ein geeignetes Substrat für die [2+2]-Photocycloaddition dargestellt (Schema 6.2). Es konnte gezeigt werden, dass dieser erste Schlüsselschritt der Synthese sowohl im Batch als auch im kontinuierlichen Fluss in sehr guten Ausbeuten durchgeführt werden konnte. Das so dargestellte Cyclobutan **141** wurde über weitere sieben Stufen in einer Gesamtausbeute von 22% in das α -Chlorsulfoxid **149** überführt. Dieses sollte als Ausgangspunkt für die anvisierte Ramberg–Bäcklund-Reaktion genutzt werden, da zuvor getestete Ein-Topf-Varianten dieser Reaktion lediglich zu Zersetzung führten. Bicyclo[2.2.0]hexen **150** konnte somit erfolgreich mit Hilfe dieses zweiten geplanten Schlüsselschritts synthetisiert werden.

Durch thermische Behandlung wurde ausgehend von Cyclobuten **150** durch eine (formale) elektrocyclische Ringöffnung das Dien **153** gebildet, sodass dieser dritte Schlüsselschritt den Aufbau des CDE-Grundgerüsts der *Aspidosperma*-Alkaloide abschließen konnte. Das neue, auf pericyclischen Reaktionen basierende Konzept zur Synthese von Indolalkaloiden ließ sich also in die Tat umsetzen.



Schema 6.2: Erfolgreiche Synthese des CDE-Grundgerüsts der *Aspidosperma*-Alkaloide **153**.

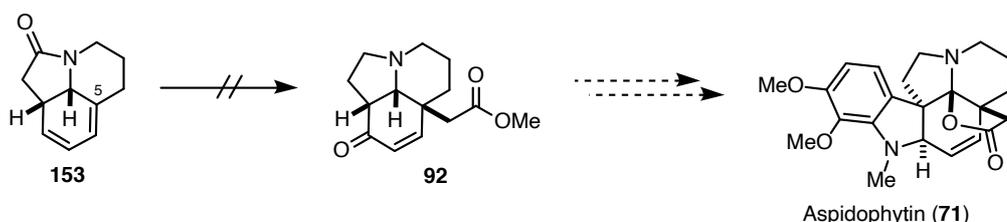
Mit dem CDE-Grundgerüst **153** wurde im Folgenden die Totalsynthese von Aspidodispermin (**68**) abgeschlossen. Dieser bisher noch nicht totalsynthetisch hergestellte Naturstoff stellt eine Besonderheit in der Klasse der *Aspidosperma*-Alkaloide dar, da anstelle der sonst vorhandenen angulären, zum Teil oxidierten Ethylgruppe an C5 eine Hydroxygruppe zu finden ist. Das CDE-Grundgerüst **153** wurde durch Redoxmanipulationen über fünf Stufen in das Aminoketon **158** überführt (Schema 6.3). Dabei gestaltete sich besonders die Reduktion des Amids zum Amin als schwierig und nur in geringen Ausbeuten durchführbar, sodass sich eine Ausbeute von 26% über fünf Stufen ergab. Nach Fischer-Indolsynthese mit dem Hydrazinderivat **162** wurde das Indolenin **164** erhalten. Durch Reduktion, Acetylierung des auf diese Weise gebildeten 2,3-Dihydroindols und Entfernung der Schutzgruppen konnte Aspidodispermin (**68**) erstmals synthetisch erschlossen werden.



Schema 6.3: Abschluss der Totalsynthese von Aspidodispermin (**68**).

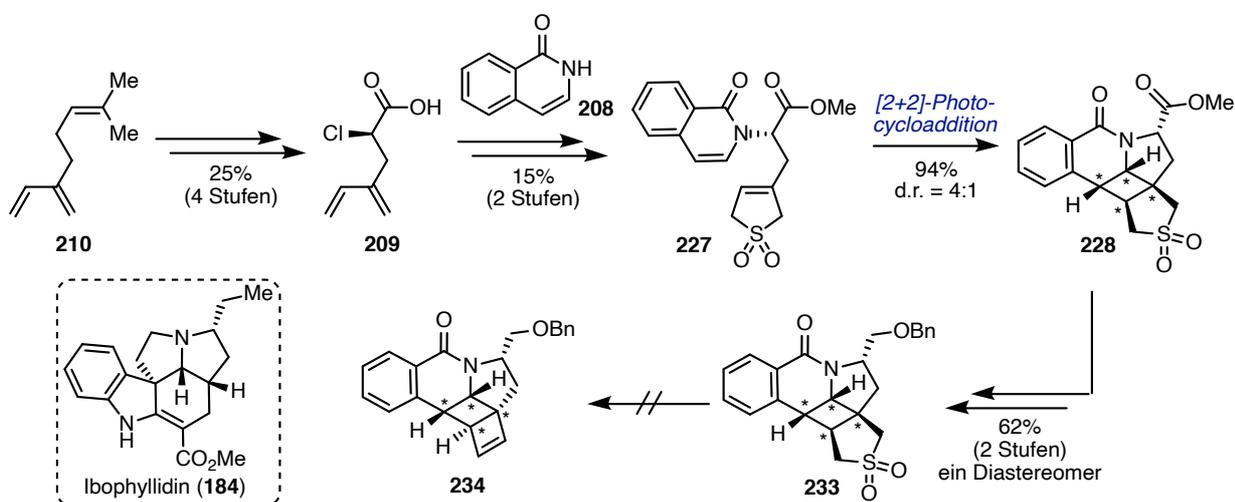
Des Weiteren wurde die Möglichkeit untersucht, das Dien **153** als Plattform für die Synthese weiterer *Aspidosperma*-Alkaloide zu nutzen. Als Ziel hierfür wurde Aspidophytin (**71**) gewählt. Zur Vervollständigung des Grundgerüsts musste hier anstelle der Hydroxygruppe eine Carboxylfunktion an C5 eingeführt werden (Schema 6.4). Eine Hetero-Diels-Alder-Reaktion mit einem

Glyoxylat-Derivat lieferte das unerwünschte Regioisomer (siehe Schema 4.25). Daher wurde untersucht, die Polarität des Diensystems durch Umwandlung in den entsprechenden Enoether umzukehren. Die Bildung eines Silyldienolethers wurde beobachtet, jedoch zersetzte sich dieser bei der Umsetzung mit Ethylglyoxylat. Auch eine [3,3]-sigmatrope Umlagerung in Form einer Ireland–Claisen-Reaktion oder einer Oxy-Cope-Umlagerung führte nicht zur Installation der Carbonsäurefunktion an C5. Daraufhin wurden die Untersuchungen zur Verwendung des Diens **153** als Plattform zur Synthese weiterer *Aspidosperma*-Alkaloide eingestellt.



Schema 6.4: Untersuchungen zur Totalsynthese von Aspidophytin (**71**).

Im zweiten Teil der Arbeit wurde die Anwendung der Reaktionssequenz aus [2+2]-Photocycloaddition, Ramberg–Bäcklund-Reaktion und elektrocyclischer Ringöffnung als neuartiger Zugang zu Ibophyllidin (**184**) untersucht. Zunächst wurde Myrcen (**210**) als Startpunkt der Syntheseroute gewählt, welches in vier Stufen in die α -Chlorcarbonsäure **209** umgesetzt wurde (Schema 6.5).

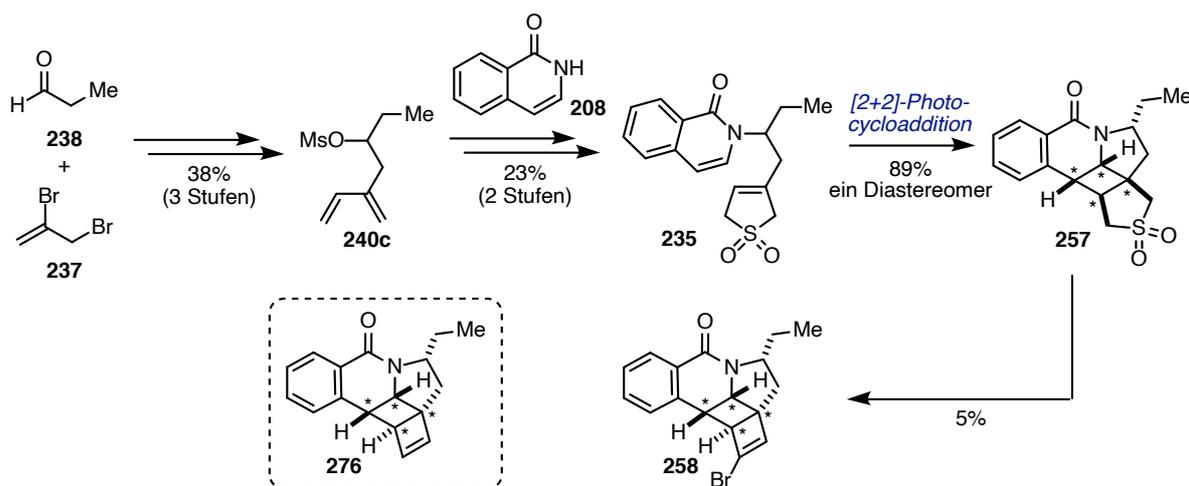


Schema 6.5: Initiale Strategie für die Totalsynthese von Ibophyllidin (**184**).

Die Einführung des Isocarbostrylmotivs gestaltete sich als schwierig und nur eine Mg-vermittelte Substitutionsreaktion zwischen der Säure **209** und Isocarbostryl (**208**) lieferte das gewünschte Produkt, wengleich in geringer Ausbeute. Nach cheletroper Addition von Schwefeldioxid wurde der Ester **227** erhalten, welcher durch die [2+2]-Photocycloaddition, den ersten Schlüsselschritt der in dieser Arbeit konzipierten Reaktionssequenz, in das Cyclobutan **228** umgewandelt werden konnte. Die im weiteren Verlauf untersuchte Ramberg–Bäcklund-Reaktion dieses Substrats wurde

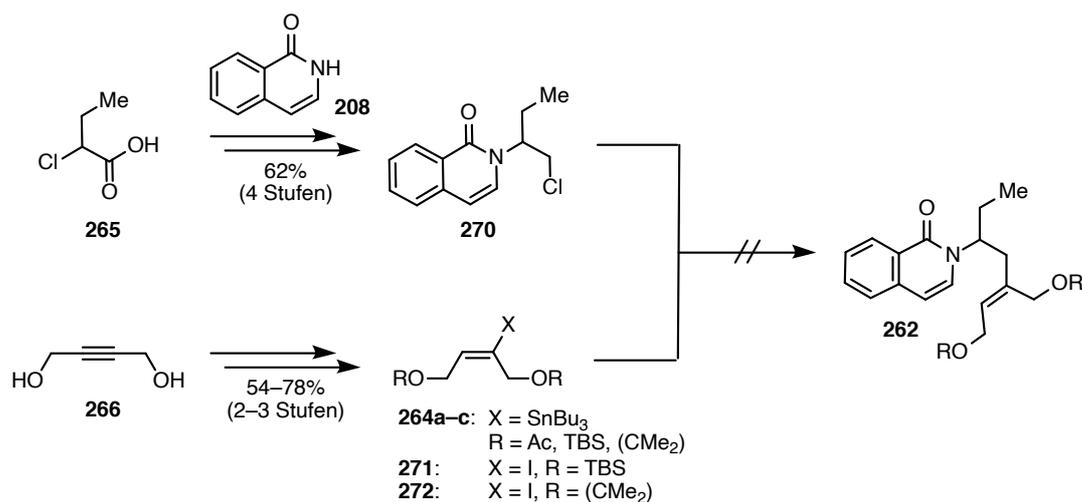
vermutlich durch die Anwesenheit des Esters verhindert. Auch die Verwendung des Benzylethers **233** erwies sich nicht als zielführend.

Um die Probleme, welche bei der Einführung des Isocarbostyrlmotivs auftraten, und möglicherweise bei der Ramberg–Bäcklund-Reaktion störende funktionelle Gruppen (z.B. Ester) zu umgehen, wurde ein zweiter Zugang zu Ibophyllidin (**184**) untersucht. Hierfür wurden Propanal (**238**) und 2,3-Dibrompropen (**237**) in drei Stufen und mit einer Gesamtausbeute von 38% zum Mesylat **240c** umgesetzt (Schema 6.6). Nach Substitution mit Isocarbostyryl (**208**) und Sulfonylierung wurde das Sulfolen **235** erhalten. Allerdings wurden auch hier Schwierigkeiten bei der Substitutionsreaktion beobachtet. Diese äußerten sich sowohl in einer geringen Ausbeute als auch in Regioselektivitätsproblemen. Wie im Fall des zuvor beschriebenen Zugangs verlief die [2+2]-Photocycloaddition in sehr guter Ausbeute. Die Ein-Topf-Variante der Ramberg–Bäcklund-Reaktion lieferte jedoch nur das Vinylbromid **258** und nicht das gewünschte Cyclobuten **276**. Eine zweistufige Durchführung der Ramberg–Bäcklund-Reaktion durch Einführung der Abgangsgruppe in α -Position zum Sulfon in einem separaten Reaktionsschritt war ebenfalls nicht erfolgreich.



Schema 6.6: Alternative Strategie für die Totalsynthese von Ibophyllidin (**184**).

Da die Ramberg–Bäcklund-Reaktion unter den untersuchten Bedingungen nicht zum gewünschten Ergebnis führte, wurde überlegt, in Analogie zur Synthese des CDE-Grundgerüsts der *Aspidosperma*-Alkaloide, eine Sulfoxid-vermittelte Ramberg–Bäcklund-Reaktion durchzuführen (siehe Schema 6.2). Hierfür wurde das primäre Chlorid **270** in 62% Ausbeute über vier Stufen ausgehend von α -Chlorbuttersäure (**265**) dargestellt (Schema 6.7). Dieses sollte mit einem 1,4-Butenol **264** gekoppelt werden, um den [2+2]-Photocycloadditionsvorläufer **262** zu synthetisieren. Es wurden fünf Kopplungspartner **264** sowie **271** und **272** ausgehend von 1,4-Butindiol (**266**) dargestellt, doch keiner führte bei der Umsetzung mit dem Chlorid **270** zur Bildung von Verbindung **262**.



Schema 6.7: Dritte Strategie für die Totalsynthese von Ibophyllidin (**184**).

In den Studien zur Totalsynthese von Ibophyllidin (**184**) konnte also der erste Schlüsselschritt der geplanten Reaktionssequenz, die [2+2]-Photocycloaddition, realisiert werden. Die Ein-Topf-Ramberg-Bäcklund-Reaktion mit dem so dargestellten Sulfon lieferte jedoch nur ein Vinylbromid in geringer Ausbeute. Der Aufbau eines geeigneten α -Chlorsulfoxids für diesen zweiten Schlüsselschritt war nicht erfolgreich, da kein passendes Substrat für die [2+2]-Photocycloaddition dargestellt werden konnte. Die Untersuchungen zur Totalsynthese von Ibophyllidin (**184**) wurden daher im Rahmen dieser Arbeit nicht weiter verfolgt.

Die Reaktionssequenz bestehend aus photochemischer [2+2]-Cycloaddition, Ramberg-Bäcklund-Reaktion und electrocyclischer Ringöffnung konnte etabliert und in der ersten Totalsynthese von Aspidodispermin (**68**) angewendet werden. Eine Übertragung dieser Strategie auf die Synthese von Ibophyllidin (**184**) war bislang allerdings nicht möglich. Da die Ramberg-Bäcklund-Reaktion ausgehend von einem Sulfon sich als nicht zielführend erwies, sollte der zuletzt vorgestellte Syntheseweg als Ansatzpunkt dienen (siehe Schema 6.7). Durch einen Tausch der Polaritäten in der Kupplung der beiden Fragmente könnte Verbindung **262** dargestellt werden. Hierfür könnten die Synthese einer entsprechenden Boronsäure ausgehend vom Chlorid **270** das Startmaterial für eine Suzuki-Kupplung mit den bereits synthetisierten Vinyljodiden **271** beziehungsweise **272** liefern.^[221,222] Das Kupplungsprodukt **262** könnte dann wie zuvor beschrieben weiter umgesetzt werden (siehe Schemata 5.3 und 5.21). Weiterhin könnte die Implementierung der Reaktionssequenz aus [2+2]-Photocycloaddition, Ramberg-Bäcklund-Reaktion und electrocyclischer Ringöffnung in die Totalsynthese anderer Alkaloide Anwendung finden, da sie einen einzigartigen Weg zum Aufbau von Pyrrolochinolinen bietet. Eine vielversprechende Naturstoffklasse ist hierbei die Gruppe der Lycorin-Alkaloide (**277**) (Abbildung 6.1), deren Mitglieder biologische Aktivitäten wie zum Beispiel antivirale oder antineoplastische Wirkungen aufweisen.^[223] Das namensgebende Lycorin^[224] (**278**) und Fortucin^[225,226] (**279**) stellen zwei von vielen möglichen interessanten Zielen dar.

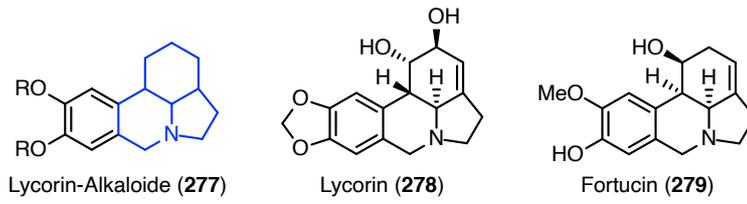


Abbildung 6.1: Grundgerüst und Beispiele für Naturstoffe der Lycorin-Alkaloide (277).

7 Experimentalteil

7.1 Allgemeine Methoden

Alle Reaktionen mit wasser- und/oder sauerstoffempfindlichen Reagenzien wurden in einer mit einer Heizpistole ausgeheizten Glasapparatur unter Argon-Atmosphäre durchgeführt.

7.1.1 Reagenzien und Lösungsmittel

Wasserfreies Dichlormethan, wasserfreier Ether und wasserfreies Toluol wurden mithilfe eines Solvent-Purification-System des Typs MB SPS-800 der Firma M. Braun GmbH getrocknet und unter Argon gelagert. THF wurde über Natrium destilliert und über 4 Å Molsieb unter Argon gelagert. Alle übrigen Lösungsmittel wurden von kommerziellen Anbietern in p.A.-Qualität oder wasserfrei erhalten. *n*-Hexan, Pentan, Ethylacetat und Aceton wurden durch Destillation unter vermindertem Druck gereinigt. Käuflich erworbene Chemikalien wurden, soweit nicht anders beschrieben, ohne weitere Reinigung eingesetzt. Katalysator **214** und 2-Chlor-5-nitroisindolin-1,3-dion (**213**) wurden im Arbeitskreis Christmann hergestellt. Die gesättigten wässrigen Lösungen von NaCl, NH₄Cl, Na₂CO₃, NaHCO₃, Na₂S₂O₃ und K/Na-Tartrat wurden über Bodensatz gesättigt.

7.1.2 Geräte zur Analytik

Schmelzpunkte

Alle Schmelzpunkte wurden an einem SMP30-Gerät der Firma Stuart gemessen und sind nicht korrigiert.

¹H- und ¹³C-Spektren

Die Spektren wurden mit einem Jeol ECX400 (400 MHz), einem Jeol ECP500 (500 MHz), einem Bruker AVANCE III 500 (500 MHz), einem Jeol ECZ600 (600 MHz) oder einem Bruker AVANCE III 700 (700 MHz, mit CryoProbe) aufgenommen. Die chemischen Verschiebungen wurden in Einheiten der δ -Skala (ppm) angegeben. Die Signale wurden auf die Restprotonensignale des Lösungsmittels (CDCl₃: ¹H δ = 7.26 ppm, ¹³C δ = 77.16 ppm; CD₃CN: ¹H δ = 1.94 ppm, ¹³C δ = 1.32 ppm; (D₃C)₂SO: ¹H δ = 2.50 ppm, ¹³C δ = 39.51 ppm; CD₃OD: ¹H δ = 3.31 ppm, ¹³C δ = 49.00 ppm) referenziert. Die beschriebenen Multiplizitäten sind phänomenologisch, das heißt das tatsächliche Aussehen der Signale und nicht das theoretische wird wiedergegeben. Die Multiplizitäten der Signale wurden durch folgende Abkürzungen angegeben: s = Singulett, bs = breites Singulett, d = Dublett, t = Triplet, q = Quartett, p = Pentett, m = Multipllett. „Höhere“ Kopplungsmuster sind Permutationen der voran beschriebenen Abkürzungen. Die Spektren wurden mithilfe der Software MestReNova V 14.1 der Firma Mestrelab Research S.L. ausgewertet.

IR-Spektren

Die Spektren wurden an einem FTIR-Spektrometer FT/IR-4100 Typ A der Firma Jasco gemessen. Die Lage der Absorptionsbanden wurde in Wellenzahlen (cm^{-1}) angegeben.

Massenspektren

Hochaufgelöste Massenspektren wurden an einem Agilent 6210 ESI-TOF oder einem Ionspec QFT-7 ESI-TOF gemessen.

Drehwert

Die Drehwerte wurde an einem P-2000 Polarimeter der Firma Jasco bei 589 nm mithilfe einer 100 mm langen Messzelle aufgenommen. Lösungsmittel, Temperatur und Konzentration (g/100 mL) sind für den jeweiligen Messwert angegeben.

7.1.3 Chromatographische Methoden

Dünnschichtchromatographie (DC)

Verwendet wurden DC-Platten der Firma Merck des Typs Kieselgel 60 F₂₅₄. Neben der UV-Detektion (254 nm) wurden folgende Anfärbereagenzien in Kombination mit Erhitzen verwendet: KMnO_4 -Lösung (1.5 g KMnO_4 , 10 g K_2CO_3 und 1.25 mL NaOH [10% w/w wässr.] in 200 mL H_2O), Cer-Ammoniummolybdat-Lösung (CAM, 10 g $\text{Ce}(\text{SO}_4)_2$, 50 g $(\text{NH}_4)_6\text{Mo}_7\text{O}_{24} \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ und 100 mL konz. H_2SO_4 in 900 mL H_2O), *para*-Anisaldehyd-Lösung (PAA, 3.7 mL *p*-Anisaldehyd, 1.5 mL HOAc und 5 mL konz. H_2SO_4 in 135 mL EtOH), Dinitrophenylhydrazin-Lösung (DNPH, 12 g 2,4-Dinitrophenylhydrazin, 60 mL konz. H_2SO_4 und 80 mL H_2O in 200 mL EtOH) und Ninhydrin-Lösung (1.5 g Ninhydrin und 3 mL HOAc in 100 mL *n*BuOH).

Säulenchromatographie

Für die Säulenchromatographie wurde das Kieselgel 60 M (40 – 60 μm) der Firma Merck verwendet.

Analytische GC und HPLC

Die Bestimmung von Enantiomerenverhältnissen wurde an einem Gaschromatographen des Typs 6850 der Firma Agilent oder an einer Hochleistungsflüssigkeitschromatographie-Anlage des Typs 1200 der Firma Agilent durchgeführt. Bei letzterer Methode erfolgte die Detektion durch einen Diodenarraydetektor. Die jeweils verwendeten Säulen und Bedingungen sind bei den entsprechenden Durchführungen angegeben.

7.1.4 Sonstige Methoden

UV-Lampen

Die Bestrahlung mit 366 nm erfolgte mit einer DC-UV-Lampe der Firma Camag. Für die Bestrahlung mit 254 nm wurde eine wassergekühlte Hg-Mitteldruck-UV-Lampe des Typs TQ-718 der Firma Heraeus mit einem elektronischen Vorschaltgerät des Typs P-EVG 10 der Firma Peshl Ultraviolet verwendet.

Equipment für Reaktionen im kontinuierlichen Fluss

Es wurden Schläuche aus FEP (Außendurchmesser 1/16", Innendurchmesser 1/32"), PTFE (Außendurchmesser 1/8", Innendurchmesser 1/16") und PEEK (Außendurchmesser 1/16", Innendurchmesser 250 μm) von der Firma Bola verwendet. Schläuche und Mischer wurden entweder durch kegelförmige 10–32 UNF Anschlussstücke aus Edelstahl 316L der Firma Upchurch Scientific oder 1/4 28 UNF Gripper-Flachbodenanschlüsse aus PP der Firma Dibafit verbunden. Adapter für 1/4 28 UNF-Systeme sind aus PP oder ETFE und von der Firma Upchurch Scientific. Als Flüssigkeitslieferant wurde eine HPLC-Pumpe des Typs 515 von Waters verwendet.

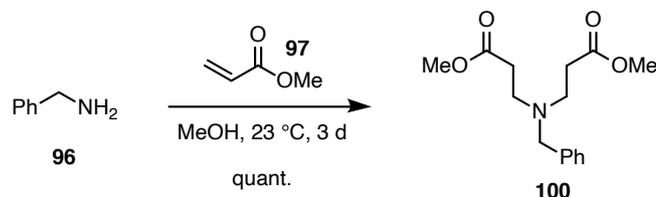
7.1.5 Benennung der Verbindungen

Die Benennung der Verbindungen erfolgte mit Hilfe der Software ChemDraw[®] von PerkinElmer und entspricht nicht in allen Fällen den Empfehlungen der IUPAC.

7.2 *Aspidosperma*-Alkaloide

7.2.1 Studien zur Synthese des CDE-Grundgerüsts

7.2.1.1 Alkylierungsstrategie

Dimethyl-3,3'-(benzylazandiyl)dipropionat (100)

Eine Lösung aus Benzylamin (**96**) (1.1 mL, 10 mmol, 1.0 Äq.) und Methylacrylat (**97**) (2.7 mL, 30 mmol, 3.0 Äq.) in MeOH (7 mL) wurde für 3 d bei 23 °C gerührt. Nach Entfernen der flüchtigen Komponenten unter vermindertem Druck konnte der Diester **100** (2.79 g, 10.0 mmol, quant.) als farbloses Öl erhalten werden.

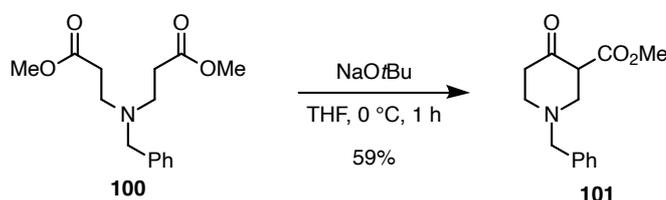
DC: $R_F = 0.58$ (*n*Hex/EtOAc 2:1, UV, KMnO_4).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.31\text{--}7.21$ (m, 5H), 3.65 (s, 6H), 3.59 (s, 2H), 2.80 (t, $J = 7.2$ Hz, 4H), 2.47 (t, $J = 7.2$ Hz, 4H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3): $\delta = 173.1, 139.2, 128.8, 128.4, 127.2, 58.5, 51.6, 49.3, 32.7$ ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2952, 2827, 1675, 1435, 1249, 1172, 1130, 1028, 844, 738$ cm^{-1} .

Diese Verbindung wurde bereits in der Literatur beschrieben (erstmalig beschrieben, 227 ^1H 228,229 und ^{13}C 228).

1-Benzyl-3-carboxymethoxypiperidin-4-on (101)

Zu einer Lösung des Diesters **100** (2.79 g, 10 mmol, 1.0 Äq.) in wasserfreiem THF (33 mL) wurde bei 0 °C NaOtBu (2.11 g, 22.0 mmol, 2.2 Äq.) gegeben und 1 h bei dieser Temperatur gerührt. Es wurde NaHCO_3 (ges. wässr., 30 mL) zugegeben und die wässrige Phase wurde mit EtOAc (2×20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach Säulenchromatographie (*n*Hex/EtOAc 4:1) konnte der β -Ketoester **101** (1.45 g, 5.90 mmol, 59%) als farbloses Öl erhalten werden.

DC: $R_F = 0.59$ (*n*Hex/EtOAc 4:1, UV, KMnO_4 , PAA [orange]).

Die Verbindung liegt in CDCl_3 sowohl in der Keto- als auch der Enolform vor. Das Tautomerenverhältnis liegt bei 3:1 zugunsten der Enolform. Signifikante Signale der Ketoform sind mit einem * markiert.

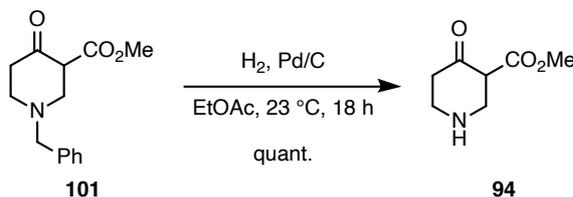
$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): $\delta = 11.93$ (s, 1H), 7.36–7.31 (m, 4H), 7.30–7.27 (m, 1H), 3.74* (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.64* (s, 2H), 3.63 (s, 2H), 3.48* (ddd, $J = 8.0, 5.1, 1.3$ Hz, 1H), 3.18 (s, 2H), 3.04* (ddd, $J = 11.6, 8.0, 1.2$ Hz, 1H), 2.95* (ddd, $J = 11.7, 5.0, 1.8$ Hz, 1H), 2.86* (dtd, $J = 11.7, 6.2, 1.8$ Hz, 1H), 2.74* (dddd, $J = 11.3, 8.2, 4.8, 1.2$ Hz, 1H), 2.65–2.59 (m, 2H), 2.58–2.51* (m, 1H), 2.40 (t, $J = 5.1$ Hz, 2H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, CDCl_3): $\delta = 204.1^*$, 171.5, 170.6*, 169.4, 138.2*, 137.9, 129.1, 129.0*, 128.54*, 128.50, 127.6*, 127.4, 96.9, 62.3, 61.7*, 56.6, 55.1, 53.2*, 52.3*, 51.5*, 50.1*, 48.9, 40.9*, 29.6 ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2952, 2807, 1664, 1623, 1443, 1305, 1235, 1126, 1060, 818$ cm^{-1} .

Diese Verbindung wurde bereits in der Literatur beschrieben (erstmalig beschrieben, ^[230] ^1H ^[228] und ^{13}C ^[228]).

3-Carbomethoxypiperidin-4-on (**94**)



Eine Suspension aus β -Ketoester **101** (86 mg, 0.35 mmol, 1.0 Äq.) und Pd/C (10% w/w, 18.5 mg, 17 μmol , 5 mol%) in EtOAc (1.2 mL) wurde für 18 h bei 23 °C unter einer H_2 -Atmosphäre (Ballon) gerührt. Die Reaktionsmischung wurde über Celite[®] filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Amin **94** (55 mg, 0.35 mmol, quant.) wurde als farbloser Feststoff erhalten.

DC: $R_F = 0.10$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 9:1, UV, CAM, PAA [violett]).

Smp.: 98 °C (EtOAc).

Die Verbindung liegt in CDCl_3 sowohl in der Keto- als auch der Enolform vor. Das Tautomerenverhältnis liegt bei 1:1. Signifikante Signale der Ketoform sind mit einem * markiert.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 3.75$ (s, 3H), 3.75* (s, 3H), 3.50* (t, $J = 1.7$ Hz, 2H), 3.51–3.48 (m, 1H), 3.39 (ddd, $J = 6.0, 4.7, 1.3$ Hz, 1H), 3.26–3.20 (m, 1H + 1H*), 3.13 (dddd, $J = 12.8, 7.6, 4.9, 1.0$ Hz, 1H), 3.02* (t, $J = 5.9$ Hz, 2H), 2.57 (ddd, $J = 14.0, 7.6, 5.4$ Hz, 1H), 2.42 (dddd,

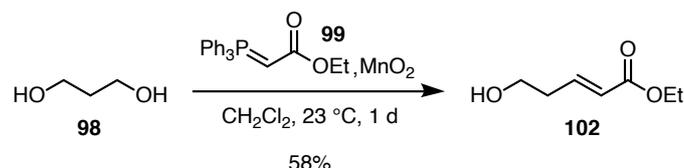
$J = 14.0, 6.4, 4.9, 1.4 \text{ Hz}$, 1H), 2.31* (tt, $J = 5.9, 1.9 \text{ Hz}$, 2H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3): $\delta = 203.8^*$, 170.5 (2C + 1C*), 98.2, 58.7*, 52.5, 51.5*, 50.0*, 47.5*, 43.0, 42.7*, 42.5, 29.4 ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2947, 1654, 1624, 1543, 1441, 1418, 1251, 1191, 1082 \text{ cm}^{-1}$.

HRMS (ESI-TOF): m/z ber. für $\text{C}_7\text{H}_{12}\text{NO}_3^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 158.0812; gef. 158.0807.

(E)-Ethyl-5-hydroxypent-2-enoat (**102**)



Eine Suspension aus Propandiol (**98**) (0.33 mL, 4.5 mmol, 1.0 Äq.), (Ethoxycarbonylmethyl)triphenylphosphoran (**99**) (2.36 g, 6.77 mmol, 1.5 Äq.) und MnO_2 (3.92 g, 45.1 mmol, 10 Äq.) in CH_2Cl_2 (20 mL) wurde für 24 h bei $23 \text{ }^\circ\text{C}$ gerührt. Es wurde über Celite[®] filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach Säulenchromatographie (*n*Hex/EtOAc 1:1) konnte der α,β -ungesättigte Ester **102** (379 mg, 2.62 mmol, 58%) als gelbes Öl erhalten werden.

DC: $R_F = 0.36$ (*n*Hex/EtOAc 1:1, UV, KMnO_4).

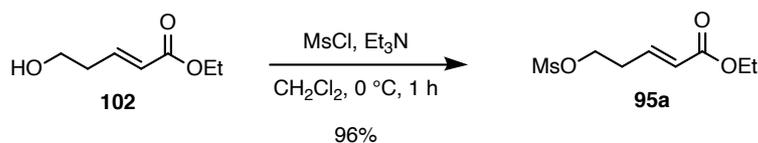
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 6.96$ (dt, $J = 15.7, 7.1 \text{ Hz}$, 1H), 5.92 (dt, $J = 15.6, 1.5 \text{ Hz}$, 1H), 4.19 (q, $J = 7.1 \text{ Hz}$, 2H), 3.78 (t, $J = 6.3 \text{ Hz}$, 2H), 2.47 (dtd, $J = 7.1, 6.3, 1.5 \text{ Hz}$, 2H), 1.29 (t, $J = 7.1 \text{ Hz}$, 3H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3): $\delta = 166.5, 145.3, 123.7, 61.1, 60.5, 35.5, 14.4$ ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3422, 2940, 1715, 1654, 1368, 1273, 1207, 1163, 1044, 979 \text{ cm}^{-1}$.

Diese Verbindung wurde bereits in der Literatur beschrieben (erstmals verwendet, ^[231] ^1H , ^[232] ^{13}C ^[232] und IR ^[232]).

(E)-Ethyl-5-((methylsulfonyl)oxy)pent-2-enoat (**95a**)



Zu einer Lösung des ungesättigten Esters **102** (36.2 mg, 0.251 mmol, 1.0 Äq.) in wasserfreiem CH_2Cl_2 (2.5 mL) wurde bei $0 \text{ }^\circ\text{C}$ zuerst Et_3N (0.14 mL, 1.0 mmol, 4.0 Äq.) und dann MsCl (40 μL , 0.50 mmol, 2.0 Äq.) zugetropft und die Reaktionsmischung wurde für 1 h bei dieser Temperatur

gerührt. Es wurde NaHCO_3 (ges. wässr., 10 mL) zugegeben und mit CH_2Cl_2 (3×10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach Säulenchromatographie (*n*Hex/EtOAc 2:1) konnte das Mesylat **95a** (53.3 mg, 0.240 mmol, 96%) als farbloses Öl erhalten werden.

DC: $R_F = 0.44$ (*n*Hex/EtOAc 1:1, UV, KMnO_4).

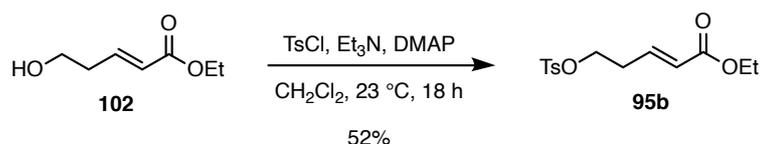
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 6.89$ (dt, $J = 15.7, 6.9$ Hz, 1H), 5.95 (dt, $J = 15.7, 1.6$ Hz, 1H), 4.33 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 4.20 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.02 (s, 3H), 2.66 (qd, $J = 6.5, 1.6$ Hz, 2H), 1.29 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3): $\delta = 166.0, 142.2, 124.8, 67.3, 60.6, 37.7, 31.9, 14.3$ ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2970, 1737, 1717, 1352, 1217, 1171, 955, 798$ cm^{-1} .

Diese Verbindung wurde bereits in der Literatur beschrieben (erstmalig beschrieben, ^[233] ^1H , ^[234] ^{13}C ^[234] und IR ^[233]).

(E)-Ethyl-5-(tosyloxy)pent-2-enoat (**95b**)



Zu einer Lösung des ungesättigten Esters **102** (50 mg, 0.38 mmol, 1.0 Äq.) in wasserfreiem CH_2Cl_2 (4 mL) wurde bei 23°C TsCl (147 mg, 0.768 mmol, 2.0 Äq.), Et_3N (0.11 mL, 0.77 mmol, 2.0 Äq.) und DMAP (5.0 mg, $41 \mu\text{mol}$, 0.1 Äq.) zugegeben und die Reaktionsmischung wurde für 18 h bei dieser Temperatur gerührt. Es wurde NaHCO_3 (ges. wässr., 10 mL) zugegeben und mit CH_2Cl_2 (2×10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach Säulenchromatographie (*n*Hex/EtOAc 3:1) konnte das Tosylat **95b** (57 mg, 0.20 mmol, 52%) als farbloses Öl erhalten werden.

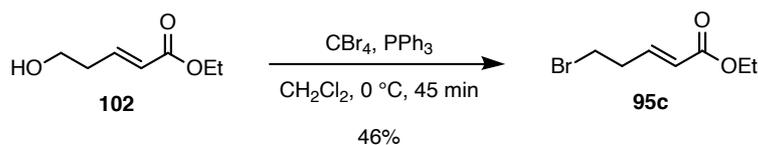
DC: $R_F = 0.69$ (*n*Hex/EtOAc 1:1, UV, KMnO_4).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.78$ (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.35 (dq, $J = 7.9, 0.6$ Hz, 2H), 6.76 (dt, $J = 15.6, 6.9$ Hz, 1H), 5.82 (dt, $J = 5.8, 1.6$ Hz, 1H), 4.17 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 4.12 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 2.54 (qd, $J = 6.7, 1.6$ Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 1.28 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3): $\delta = 166.0, 145.2, 142.2, 133.0, 130.1, 128.1, 124.6, 68.1, 60.6, 31.7, 21.8, 14.4$ ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2970, 1717, 1362, 1218, 1173, 1096, 971, 815$ cm^{-1} .

Diese Verbindung wurde bereits in der Literatur beschrieben (erstmalig beschrieben, ^1H , ^{13}C und IR). ^[235]

(E)-Ethyl-5-brom-pent-2-enoat (**95c**)

Zu einer Lösung des ungesättigten Esters **102** (30 mg, 0.23 mmol, 1.0 Äq.) in wasserfreiem CH_2Cl_2 (1 mL) wurde bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ CBr_4 (229 mg, 0.692 mmol, 3.0 Äq.) und PPh_3 (181 mg, 0.692 mmol, 2.0 Äq.) zugegeben und die Reaktionsmischung für 45 min bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt. Es wurde H_2O (10 mL) zugegeben und mit CH_2Cl_2 (3×10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach Säulenchromatographie (*n*Hex/EtOAc) 9:1) konnte das Bromid **95c** (20.2 mg, 0.106 mmol, 46%) als farbloses Öl erhalten werden.

DC: $R_F = 0.26$ (*n*Hex/EtOAc 19:1, KMnO_4).

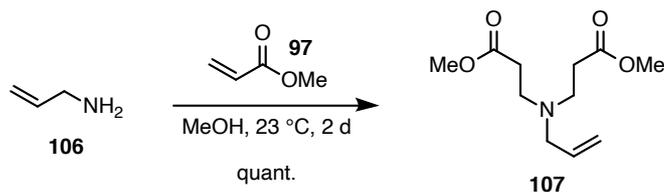
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 6.89$ (dt, $J = 15.7, 6.9$ Hz, 1H), 5.91 (dt, $J = 15.7, 1.6$ Hz, 1H), 4.20 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.45 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.78 (qd, $J = 6.8, 1.6$ Hz, 2H), 1.29 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3): $\delta = 166.2, 144.6, 124.0, 60.6, 35.2, 30.0, 14.4$ ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2980, 1716, 1657, 1367, 1266, 1190, 1043, 982\text{ cm}^{-1}$.

Diese Verbindung wurde bereits in der Literatur beschrieben (erstmalig beschrieben, ^1H , ^{13}C und IR).^[236]

7.2.1.2 Dieckmann/Hydroborierung-Strategie

Dimethyl-3,3'-(allylazandiyl)dipropionat (**107**)

Zu einer Lösung von Allylamin (**106**) (760 mg, 13.3 mmol, 1.0 Äq.) in MeOH (19 mL) wurde bei $23\text{ }^\circ\text{C}$ Methylacrylat (**97**) (3.6 mL, 40 mmol, 3.0 Äq.) zugetropft und die Reaktionsmischung wurde bei $23\text{ }^\circ\text{C}$ für 2 d gerührt. Nach Entfernen der flüchtigen Komponenten konnte der Diester **107** (3.05 g, 13.3 mmol, quant.) als farbloses Öl erhalten werden.

DC: $R_F = 0.40$ (*n*Hex/EtOAc 2:1, KMnO_4).

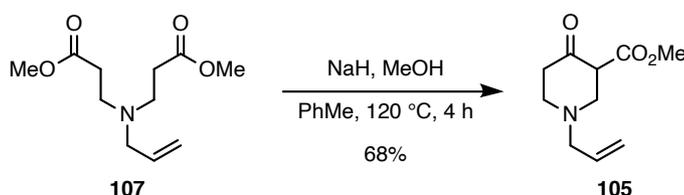
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 5.80$ (ddt, $J = 16.7, 11.5, 6.4$ Hz, 1H), 5.15 (dd, $J = 20.6, 13.7$ Hz, 2H), 3.67 (s, 6H), 3.10 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.79 (t, $J = 7.2$ Hz, 4H), 2.46 (t, $J = 7.2$ Hz, 4H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3): $\delta = 173.1, 135.4, 117.7, 57.1, 51.7, 49.1, 32.7$ ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2970, 1735, 1437, 1366, 1216, 1174$ cm^{-1} .

Diese Verbindung wurde bereits in der Literatur beschrieben (erstmalig beschrieben, ^1H und ^{13}C).^[237]

1-Allyl-3-carbomethoxy-piperidin-4-on (**105**)



Zu einer Suspension von NaH (60% w/w in Mineralöl, 88 mg, 2.2 mmol, 2.2 Äq.) in wasserfreiem Toluol (3.3 mL) wurde bei 23 °C Diester **107** (230 mg, 1.00 mmol, 1.0 Äq.) getropft. Es wurde 1 Tropfen MeOH zugesetzt und für 4 h auf 120 °C erhitzt. Nach Abkühlen auf 23 °C wurde HCl (1 M wässr., 3 mL) zugegeben und das Reaktionsgemisch mit K_2CO_3 alkalisiert (pH = 11). Die wässrige Phase wurde mit Et_2O (2×5 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach Säulenchromatographie (*n*Hexan/EtOAc 7:3) konnte der β -Ketoester **105** (133 mg, 0.676 mmol, 68%) als farbloses Öl erhalten werden.

DC: $R_F = 0.40$ (*n*Hex/EtOAc 2:1, UV, KMnO_4).

Die Verbindung liegt in CDCl_3 sowohl in der Keto- als auch der Enolform vor. Das Tautomerenverhältnis liegt bei 3:2 zugunsten der Enolform. Signifikante Signale der Ketoform sind mit einem * markiert.

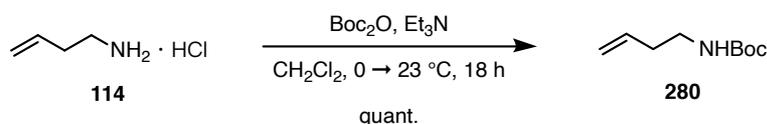
$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): $\delta = 11.96$ (s, 1H), 5.91–5.81 (m, 1H), 5.23–5.15 (m, 2H), 3.75–3.73 (m, 3H), 3.49–3.46* (m, 1H), 3.15–3.10 (m, 4H), 3.03* (dddd, $J = 11.5, 8.1, 3.3, 1.2$ Hz, 1H), 2.98–2.94* (m, 1H), 2.88–2.84* (m, 1H), 2.70* (dddd, $J = 11.4, 8.4, 4.7, 1.3$ Hz, 1H), 2.64–2.60 (m, 2H), 2.60–2.56* (m, 1H), 2.56–2.51* (m, 1H), 2.45–2.38 (m, 2H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, CDCl_3): $\delta = 204.0^*, 171.5, 170.5^*, 169.4, 135.1^*, 134.7, 118.6, 118.4^*, 96.8, 61.0^*, 60.4, 56.5, 55.0, 53.2^*, 52.4^*, 51.5^*, 49.8^*, 48.9, 40.9^*, 29.5$ ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2952, 2795, 1746, 1720, 1664, 1623, 1442, 1362, 1307, 1235, 1216, 1194, 1127, 1064, 995, 923, 816$ cm^{-1} .

HRMS (ESI-TOF): m/z ber. für $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{NO}_3\text{Na}^+$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 220.0944; gef. 220.0947.

7.2.1.3 Dieckmann/Metathese-Strategie

tert-Butylbut-3-en-1-ylcarbammat (**280**)

Zu einer Lösung von Homoallylaminhydrochlorid (**114**) (108 mg, 1.00 mmol, 1.0 Äq.) in wasserfreiem CH_2Cl_2 (5 mL) wurde bei 0°C Et_3N (0.42 mmol, 3.0 mmol, 3.0 Äq.) und Boc_2O (229 mg, 1.05 mmol, 1.05 Äq.) gegeben. Die Reaktionsmischung wurde über 18 h auf 23°C aufwärmen gelassen und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Nach Säulenchromatographie (*n*Hex/EtOAc 4:1) konnte *N*-Boc-Homoallylamin (**280**) (171 mg, 1.00 mmol, quant.) als farbloses Öl erhalten werden.

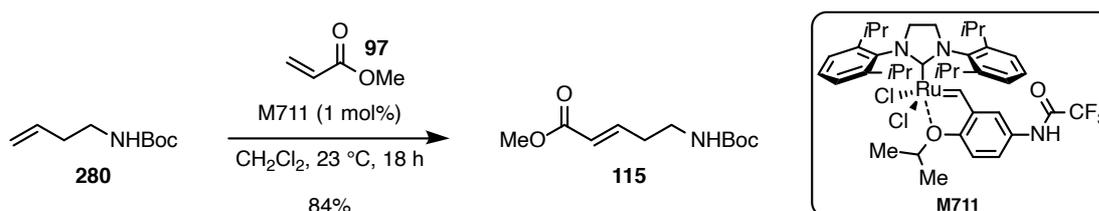
DC: $R_F = 0.71$ (*n*Hex/EtOAc 7:3, KMnO_4).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.90$ (ddt, $J = 17.1, 10.2, 6.8$ Hz, 1H), 7.29–7.19 (m, 2H), 6.71 (bs, 1H), 5.36–5.31 (m, 2H), 4.38 (q, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.59 (s, 9H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3): $\delta = 156.1, 135.5, 117.2, 79.3, 39.8, 34.4, 28.5$ ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3344, 2978, 2931, 1689, 1523, 1365, 1277, 1251, 1172, 915$ cm^{-1} .

Diese Verbindung wurde bereits in der Literatur beschrieben (erstmalig beschrieben, ^1H , ^{13}C und IR).^[238]

(E)-Methyl-5-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)pent-2-enoat (**115**)

Eine Lösung aus Boc-geschütztem Amin **280** (58 mg, 0.34 mmol, 1.0 Äq.) und Methylacrylat (**97**) (0.15 mL, 1.7 mmol, 5.0 Äq.) in wasserfreiem CH_2Cl_2 (0.7 mL) wurde durch drei Freeze-Pump-Thaw-Cyclen entgast und der Umicor-Katalysator **M711** (2.8 mg, $3.4 \mu\text{mol}$, 1 mol%) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde für 18 h bei 23°C und anschließend für 1 h an Luft gerührt. Die flüchtigen Komponenten wurden unter vermindertem Druck entfernt und nach Säulenchromatographie (*n*Hex/EtOAc 6:1) konnte der α,β -ungesättigte Ester **115** (65.7 mg, 0.287 mmol, 84%) als farbloses Öl erhalten werden.

DC: $R_F = 0.47$ (*n*Hex/EtOAc 7:3, UV, KMnO_4).

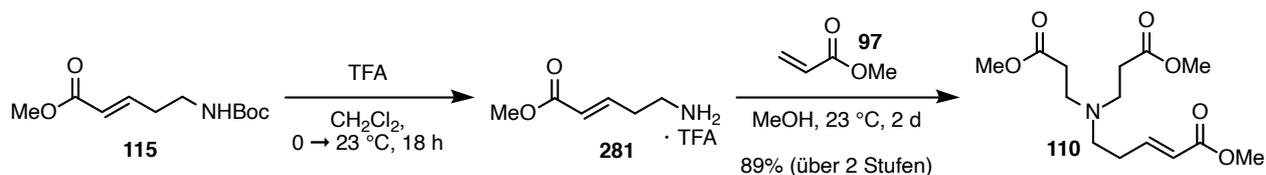
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 6.90 (dt, *J* = 15.7, 7.1 Hz, 1H), 5.88 (dt, *J* = 15.6, 1.6 Hz, 1H), 4.58 (bs, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.26 (q, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.40 (q, *J* = 7.2, 6.7 Hz, 2H), 1.43 (s, 9H) ppm.

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ = 166.8, 155.9, 145.8, 123.1, 79.6, 51.6, 39.2, 32.9, 28.5 ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3359, 2977, 1690, 1522, 1437, 1366, 1270, 1250, 1167, 1040, 976, 854 cm⁻¹.

Diese Verbindung wurde bereits in der Literatur beschrieben (erstmalig beschrieben, [239] ¹H, [239] ¹³C [240] und IR [239]).

(E)-Dimethyl-3,3'-((4-carbomethoxybut-3-en-1-yl)azandiyl)dipropionat (**110**)



Zu einer Lösung des Boc-geschützten Aminoesters **115** (65.7 mg, 0.287 mmol, 1.0 Äq.) in wasserfreiem CH₂Cl₂ (0.7 mL) wurde bei 0 °C TFA (0.11 mL, 1.43 mmol, 5.0 Äq.) langsam zugetropft und 40 min bei dieser Temperatur und 1 d bei 23 °C gerührt. Die flüchtigen Komponenten wurden unter vermindertem Druck entfernt.

Das so erhaltene Trifluoracetat **281** wurde in MeOH (0.4 mL) gelöst, es wurden bei 23 °C DIPEA (0.15 mL, 0.86 mmol, 3.0 Äq.) und Methylacrylat (**97**) (0.13 mL, 1.4 mmol, 5.0 Äq.) zugegeben und die Reaktionsmischung für 2 d bei dieser Temperatur gerührt. Die flüchtigen Komponenten wurden unter vermindertem Druck entfernt und nach Säulenchromatographie (*n*Hex/EtOAc 1:1) konnte der Triester **110** (77.2 mg, 0.256 mmol, 89%) als farbloses Öl erhalten werden.

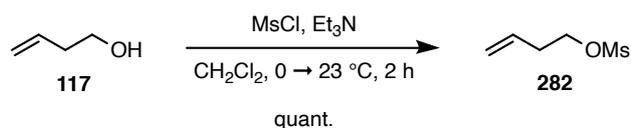
DC: R_F = 0.17 (*n*Hex/EtOAc 7:3, UV, KMnO₄).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 6.91 (dt, *J* = 15.7, 7.0 Hz, 1H), 5.84 (dt, *J* = 15.7, 1.5 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.67 (s, 6H), 2.78 (t, *J* = 7.1 Hz, 4H), 2.57 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.44 (t, *J* = 7.0 Hz, 4H), 2.34 (q, *J* = 7.5 Hz, 2H) ppm.

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ = 173.0, 167.0, 147.4, 122.1, 52.4, 51.7, 51.5, 49.3, 32.7, 30.3 ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2953, 2840, 1732, 1721, 1436, 1270, 1198, 1171, 1041, 843 cm⁻¹.

HRMS (ESI-TOF): *m/z* ber. für C₁₄H₂₄NO₆⁺ [M+H]⁺: 302.1598; gef. 302.1608.

But-3-enylmethansulfonat (**282**)

Zu einer Lösung aus 3-Buten-1-ol (**117**) (6.0 mL, 69 mmol, 1.0 Äq.) und Et₃N (11.5 mL, 83.2 mmol, 1.2 Äq.) in wasserfreiem CH₂Cl₂ (100 mL) wurde bei 0 °C MsCl (6.5 mL, 83 mmol, 1.2 Äq.) zugegeben und die Reaktionsmischung wurde für 2 h bei 23 °C gerührt. Es wurde NaHCO₃ (ges. wässr., 75 mL) zugegeben und die Phasen wurden getrennt. Die wässrige Phase wurde mit CH₂Cl₂ (2 × 50 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach Säulenchromatographie (*n*Hex/EtOAc 1:1) konnte das Mesylat **282** (10.4 g, 69.3 mmol, quant.) als farblose Flüssigkeit erhalten werden.

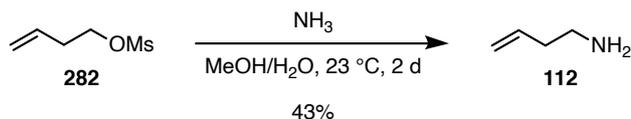
DC: R_F = 0.73 (*n*Hex/EtOAc 1:1, UV, CAM).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 5.79 (ddt, *J* = 17.0, 10.3, 6.7 Hz, 1H), 5.20–5.14 (m, 2H), 4.27 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 3.01 (s, 3H), 2.51 (qt, *J* = 6.7, 1.3 Hz, 2H) ppm.

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ = 132.5, 118.6, 69.0, 37.6, 33.6 ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2954, 2924, 1348, 1170, 952, 906, 834, 803 cm⁻¹.

Diese Verbindung wurde bereits in der Literatur beschrieben (erstmalig beschrieben, ^[241] ¹H, ^[241,242] ¹³C^[242] und IR^[241]).

Homoallylamin (**112**)

Eine Lösung des Mesylats **282** (8.83 g, 58.8 mmol, 1.0 Äq.) in MeOH (60 mL) wurde bei 23 °C mit NH₃ (25% w/w wässr., 150 mL) versetzt und die Reaktionsmischung wurde für 2 d bei dieser Temperatur gerührt. Es wurde NaHCO₃ (ges. wässr., 50 mL) hinzugegeben und mit CH₂Cl₂ (3 × 100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck (min. 850 mbar) entfernt. Nach Destillation konnte Homoallylamin (**112**) (3.92, 25.3 mmol, 43%, 1:1 Gemisch mit CH₂Cl₂) als farblose Flüssigkeit erhalten werden.

DC: R_F = 0.11 (EtOAc + 1% NEt₃, CAM, Ninhydrin).

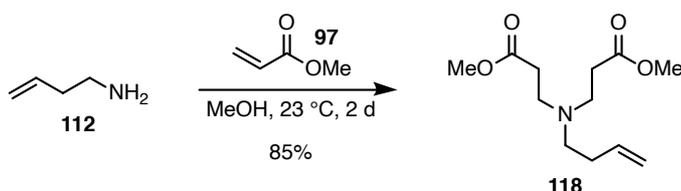
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 5.77 (ddt, *J* = 17.1, 10.2, 6.9 Hz, 1H), 5.11–5.04 (m, 2H), 2.76 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.20 (qt, *J* = 6.8, 1.4 Hz, 2H), 1.27 (s, 2H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (176 MHz, CDCl_3): $\delta = 136.3, 116.8, 41.3, 38.0$ ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2950, 1730, 1445, 1363, 1220, 1173, 1052, 990, 913$ cm^{-1} .

Diese Verbindung wurde bereits in der Literatur beschrieben (erstmalig beschrieben,^[243] ^1H ,^[244] ^{13}C ^[244] und IR^[244]).

Dimethyl-3,3'-(but-3-en-1-ylazandiyl)dipropionat (118)



Zu einer Lösung von Homoallylamin (**112**) (1:1 Gemisch mit CH_2Cl_2 , 3.92 g, 25.3 mmol, 1.0 Äq.) in wasserfreiem MeOH (36 mL) wurde bei 23 °C Methylacrylat (**97**) (6.9 mL, 76 mmol, 3.0 Äq.) getropft und die Reaktionsmischung für 2 d bei dieser Temperatur gerührt. Nach Entfernen der flüchtigen Komponenten konnte der Diester **118** (5.25 g, 21.6 mmol, 85%) als farblose Flüssigkeit erhalten werden.

DC: $R_F = 0.39$ (*n*Hex//EtOAc 7:3, KMnO_4).

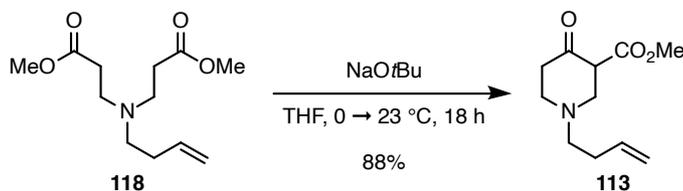
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 5.76$ (ddt, $J = 17.0, 10.2, 6.7$ Hz, 1H), 5.04 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 4.98 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H), 3.67 (s, 6H), 2.79 (t, $J = 7.2$ Hz, 4H), 2.50 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.44 (t, $J = 7.2$ Hz, 4H), 2.18 (q, $J = 7.3$ Hz, 2H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3): $\delta = 173.1, 136.6, 115.7, 53.4, 51.7, 49.3, 32.7, 31.7$ ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2951, 1739, 1437, 1364, 1217, 1173, 1050, 993, 912$ cm^{-1} .

HRMS (ESI-TOF): m/z ber. für $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{NO}_4^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 245.1543; gef. 245.1543.

1-(But-3-en-1-yl)-3-carbomethoxypiperidin-4-on (113)



Zu einer Lösung des Diesters **118** (5.00 g, 20.6 mmol, 1.0 Äq.) in wasserfreiem THF (70 mL) wurde bei 0 °C NaOtBu (4.34 g, 45.2 mmol, 2.2 Äq.) zugegeben und die Reaktionsmischung wurde über 16 h auf 23 °C aufwärmen gelassen. Es wurde NaHCO_3 (ges. wässr., 50 mL) zugegeben und die Phasen wurden getrennt. Die wässrige Phase wurde mit EtOAc (3×30 mL) extrahiert, die

vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach Säulenchromatographie ($n\text{Hex}/\text{EtOAc}$ 2:1 \rightarrow 1:1) konnte der β -Ketoester **113** (3.82 g, 18.1 mmol, 88%) als leicht gelbes Öl erhalten werden.

DC: $R_F = 0.39$ ($n\text{Hex}/\text{EtOAc}$ 7:3, UV, CAM).

Die Verbindung liegt in CDCl_3 sowohl in der Keto- als auch der Enolform vor. Das Tautomerenverhältnis liegt bei 5:2 zugunsten der Enolform. Signifikante Signale der Ketoform sind mit einem * markiert.

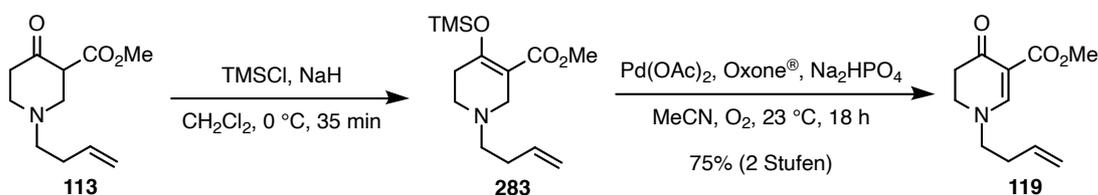
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 11.91$ (s, 1H), 5.88–5.76 (m, 1H), 5.09 (dp, $J = 17.2, 1.7$ Hz, 1H), 5.03 (dp, $J = 10.2, 1.4$ Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.47* (ddd, $J = 7.9, 5.0, 1.3$ Hz, 1H), 3.17 (s, 2H), 3.09* (ddd, $J = 11.7, 7.9, 1.3$ Hz, 1H), 2.95* (ddd, $J = 11.7, 5.0, 1.8$ Hz, 1H), 2.86* (dddd, $J = 11.7, 6.3, 5.4, 1.8$ Hz, 1H), 2.74* (dddd, $J = 11.4, 8.2, 4.8, 1.3$ Hz, 1H), 2.66 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H), 2.64–2.58* (m, 1H), 2.59–2.52 (m, 2H), 2.44 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H), 2.35–2.28 (m, 2H), 2.29–2.25* (m, 1H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3): $\delta = 204.1^*$, 171.5, 170.4*, 169.4, 136.4, 136.2*, 116.1*, 116.0, 96.7, 57.3, 56.51, 56.45*, 55.1*, 53.4*, 52.4*, 51.5*, 49.7, 49.4, 40.8*, 31.90, 31.85*, 29.4 ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2953, 2811, 1746, 1720, 1666, 1625, 1443, 1308, 1234, 830, 653$ cm^{-1} .

HRMS (ESI-TOF): m/z ber. für $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{NO}_3^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 212.1281; gef. 212.1284.

1-(But-3-en-1-yl)-3-carbomethoxy-1,4,5,6-tetrahydropyridin-4-on (**119**)



Zu einer Lösung des β -Ketoesters **113** (500 mg, 2.37 mmol, 1.0 Äq.) in wasserfreiem CH_2Cl_2 (24 mL) wurde bei 0°C vorsichtig NaH (60% w/w in Mineralöl, 189 mg, 4.74 mmol, 2.0 Äq.) zugegeben und 5 min bei dieser Temperatur gerührt. Es wurde TMSCl (1.2 mL, 9.5 mmol, 4.0 Äq.) zugetropft und 30 min bei 0°C gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit NaHCO_3 (ges. wässr., 20 mL) versetzt und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit CH_2Cl_2 (20 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen wurden mit NaCl (ges. wässr., 20 mL) gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt.

Der so gebildete Silylenolether **283** wurde in MeCN (24 mL) gelöst. Bei 23°C wurden Na_2HPO_4 (336 mg, 2.37 mmol, 1.0 Äq.), Oxone[®] (728 mg, 2.37 mmol, 1.0 Äq.) und $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (106 mg, 0.474 mmol, 0.2 Äq.) zugegeben und die Reaktionsmischung wurde unter einer O_2 -Atmosphäre

(Ballon) für 18 h bei 23 °C gerührt. Es wurde über Celite® filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach Säulenchromatographie (CH₂Cl₂/Me₂CO/MeOH 90:5:2.5) konnte das Enaminon **119** (373 mg, 1.61 mmol, 75% über 2 Stufen) als gelblicher Feststoff erhalten werden.

DC: R_F = 0.58 (CH₂Cl₂/MeOH 9:1, UV, CAM).

Smp.: 58 °C (CH₂Cl₂).

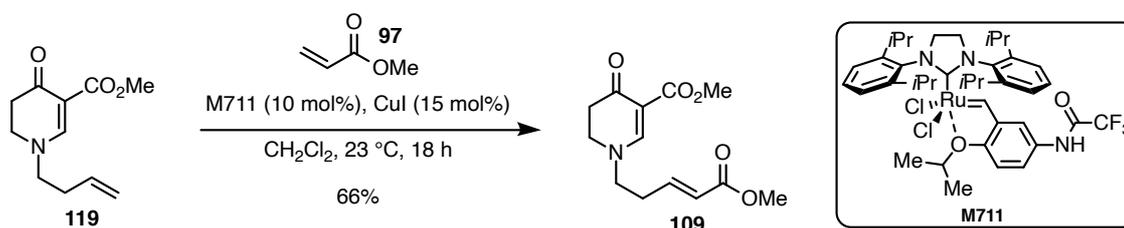
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 8.10 (s, 1H), 5.71 (ddt, *J* = 16.5, 10.7, 7.0 Hz, 1H), 5.16–5.14 (m, 1H), 5.13–5.11 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.54 (dd, *J* = 8.1, 7.2 Hz, 2H), 3.46 (d, *J* = 13.6 Hz, 2H), 2.50 (dd, *J* = 8.1, 7.2 Hz, 2H), 2.43–2.38 (m, 2H) ppm.

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ = 186.4, 166.2, 159.8, 133.1, 119.2, 100.0, 56.7, 51.3, 46.7, 35.9, 32.9 ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2945, 1717, 1644, 1594, 1435, 1382, 1338, 1325, 1303, 1249, 1192, 1156, 1052, 953, 787 cm⁻¹.

HRMS (ESI-TOF): *m/z* ber. für C₁₁H₁₅NO₃Na⁺ [M+Na]⁺: 232.0944; gef. 232.0945.

(*E*)-1-(4'-carbomethoxy-but-3'-en-1'-yl)-3-carbomethoxy-1,4,5,6-tetrahydropyridin-4-on (**109**)



Eine Mischung aus Enaminon **119** (118 mg, 0.563 mmol, 1.0 Äq.), frisch destilliertem Methylacrylat (**97**) (0.25 mL, 2.8 mmol, 5.0 Äq.) und CuI (16 mg, 84 μmol, 15 mol%) in wasserfreiem CH₂Cl₂ (0.56 mL) wurde durch drei Freeze-Pump-Thaw-Cyclen entgast und der Umicore Katalysator M711 (46 mg, 56 μmol, 10 mol%) zugefügt. Die Reaktionsmischung wurde für 18 h bei 23 °C gerührt und direkt durch Säulenchromatographie (CH₂Cl₂/Me₂CO/MeOH 90:5:2.5→9:0:1) gereinigt. Der α,β-ungesättigte Ester **109** (100 mg, 0.374 mmol, 66%) konnte als schwarzes Öl erhalten werden.

DC: R_F = 0.50 (CH₂Cl₂/Me₂CO/MeOH 90:5:5, UV, KMnO₄).

Smp.: 70 °C (CH₂Cl₂).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 8.12 (s, 1H), 6.85 (dt, *J* = 15.7, 7.2 Hz, 1H), 5.94 (dt, *J* = 15.6, 1.5 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.55 (dt, *J* = 10.1, 7.3 Hz, 4H), 2.60 (qd, *J* = 7.1, 1.5 Hz, 2H), 2.53 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H) ppm.

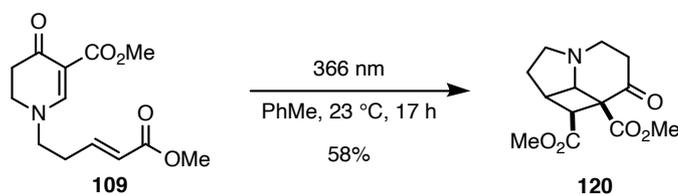
¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ = 186.4, 166.1, 166.0, 159.5, 142.6, 124.8, 100.8, 55.7, 51.9, 51.5,

46.9, 35.9, 31.5 ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2970, 1737, 1725, 1601, 1434, 1364, 1228, 1217, 1053, 775 cm^{-1} .

HRMS (ESI-TOF): m/z ber. für $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NO}_5\text{Na}^+$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 290.0999; gef. 290.1007.

Dimethyl-2-oxo-1H-cyclobuta[hi]indolizidin-1,1a(2H)-dicarboxylat (120)



Eine Lösung des α,β -ungesättigten Esters **109** (166 mg, 0.621 mmol, 1.0 Äq.) in wasserfreiem PhMe (60 mL) wurde durch drei Freeze-Pump-Thaw-Cyclen entgast und für 17 h mit einer DC-UV-Lampe (366 nm) bestrahlt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und nach Säulenchromatographie ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Me}_2\text{CO}/\text{MeOH}$ 90:5:2.5) konnte das Cyclobutan **120** (96 mg, 0.36 mmol, 58%) als farbloser Feststoff erhalten werden.

DC: R_F = 0.44 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Me}_2\text{CO}/\text{MeOH}$ 90:5:5, UV, CAM).

Smp.: 139.5 °C (CH_2Cl_2).

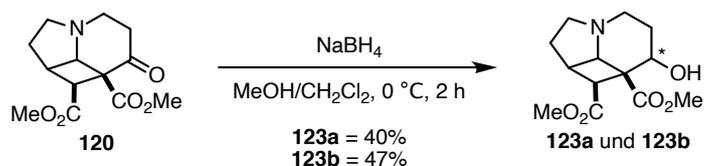
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ = 4.17 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 3.72 (s, 6H), 3.54–3.40 (m, 3H), 3.10 (dd, J = 9.8, 7.2 Hz, 1H), 2.91 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 2.85 (td, J = 10.5, 5.6 Hz, 1H), 2.70 (ddd, J = 17.8, 9.9, 8.0 Hz, 1H), 2.42 (ddd, J = 17.5, 6.7, 2.5 Hz, 1H), 1.97 (ddt, J = 13.7, 11.2, 7.0 Hz, 1H), 1.73 (dd, J = 13.0, 5.6 Hz, 1H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3): δ = 205.9, 171.7, 169.0, 66.3, 57.1, 52.9, 52.4, 48.8, 45.6, 45.0, 38.8, 32.3, 30.1 ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2951, 1732, 1702, 1435, 1278, 1244, 1166, 1022, 919, 730 cm^{-1} .

HRMS (ESI-TOF): m/z ber. für $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NO}_5\text{Na}^+$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 290.0999; gef. 290.1013.

Dimethyl-2-hydroxy-1H-cyclobuta[hi]indolizidin-1,1a(2H)-dicarboxylat (123)



Zu einer Lösung des Ketons **120** (29 mg, 0.11 mmol, 1.0 Äq.) in $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (4:1, 1.1 mL) wurde bei 0 °C NaBH_4 (5.0 mg, 0.13 mmol, 1.2 Äq.) gegeben und die Reaktionsmischung wurden für 1.5 h bei dieser Temperatur gerührt. Es wurde NaHCO_3 (ges, wässr., 10 mL) zugegeben und die

wässrige Phase mit CH_2Cl_2 ($4 \times 10 \text{ mL}$) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach Säulenchromatographie ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 50:1 \rightarrow 19:1) konnten die epimeren Alkohole **123a** (12 mg, $44 \mu\text{mol}$, 40%, mit Verunreinigungen) und **123b** (14 mg, $52 \mu\text{mol}$, 47%) als farblose Öle erhalten werden.

Diastereomer **123a**:

DC: $R_F = 0.64$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Me}_2\text{CO}/\text{MeOH}$ 90:5:5, CAM).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 4.23$ (dd, $J = 11.4, 6.4 \text{ Hz}$, 1H), 3.91 (d, $J = 6.4 \text{ Hz}$, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.57 (dt, $J = 8.4, 6.4 \text{ Hz}$, 1H), 3.45 (td, $J = 11.6, 6.3 \text{ Hz}$, 1H), 3.33–3.29 (m, 2H), 3.28–3.19 (m, 1H), 3.12–3.09 (m, 1H), 2.82 (s, 1H), 2.55–1.43 (m, 1H), 2.00–1.88 (m, 3H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (176 MHz, CDCl_3): $\delta = 173.1, 172.0, 67.3, 66.0, 58.0, 54.8, 53.1, 52.6, 50.8, 42.4, 40.6, 29.9, 23.5$ ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3528, 2953, 2366, 2329, 2275, 1727, 1436, 1268, 1250, 1166, 1088 \text{ cm}^{-1}$.

HRMS (ESI-TOF): m/z ber. für $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{NO}_5\text{Na}^+$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 292.1155; gef. 292.1172.

Diastereomer **123b**:

DC: $R_F = 0.23$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Me}_2\text{CO}/\text{MeOH}$ 90:5:5, CAM).

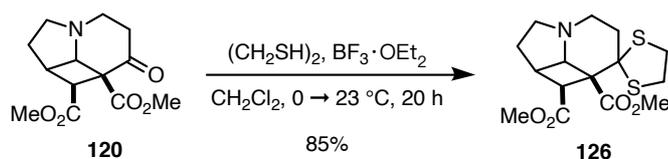
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 4.28$ (dd, $J = 11.3, 6.2 \text{ Hz}$, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.63 (d, $J = 5.6 \text{ Hz}$, 1H), 3.37 (dt, $J = 8.1, 5.6 \text{ Hz}$, 1H), 3.10–3.05 (m, 2H), 3.03 (dt, $J = 14.6, 3.1 \text{ Hz}$, 1H), 2.90 (d, $J = 8.1 \text{ Hz}$, 1H), 2.78 (ddd, $J = 14.2, 12.4, 2.2 \text{ Hz}$, 1H), 2.01–1.92 (m, 2H), 1.92–1.85 (m, 1H), 1.76–1.69 (m, 1H), 1.68–1.59 (m, 1H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (176 MHz, CDCl_3): $\delta = 174.3, 173.3, 68.3, 60.6, 52.5, 52.3, 51.3, 50.0, 44.5, 41.5, 40.4, 30.2, 21.6$ ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3464, 2948, 2864, 2359, 2342, 1723, 1435, 1264, 1245, 1195, 1173, 1132, 1054, 729 \text{ cm}^{-1}$.

HRMS (ESI-TOF): m/z ber. für $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{NO}_5\text{Na}^+$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 292.1155; gef. 292.1169.

Dimethylspiro[cyclobuta[hi]indolizidin-2,2'-[1,3]dithiolan]-1,1a(1H)-dicarboxylat (126)



Zu einer Lösung des Ketons **120** (87 mg, 0.33 mmol, 1.0 Äq.) in wasserfreiem CH_2Cl_2 (3.3 mL) wurden bei 0°C 1,2-Ethandithiol (0.11 mL, 1.3 mmol, 4.0 Äq.) und $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (0.33 mL, 2.6 mmol, 8.0 Äq.) gegeben und die Reaktionsmischung wurde über 20 h auf 23°C erwärmen gelassen.

Es wurde NaHCO_3 (ges. wässr., 15 mL) hinzugefügt und mit CH_2Cl_2 (3×10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach Säulenchromatographie ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 19:1) konnte das Thioketal **126** (96 mg, 0.28 mmol, 85%) als farbloser Feststoff erhalten werden.

DC: $R_F = 0.44$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Me}_2\text{CO}/\text{MeOH}$ 90:5:5, UV, CAM).

Smp.: 165–179 °C (CH_2Cl_2).

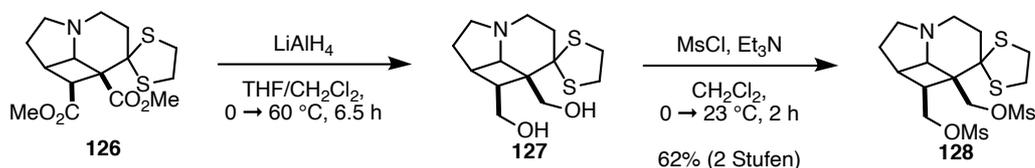
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 4.18$ (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.34–3.29 (m, 3H), 3.28–3.24 (m, 1H), 3.15 (dtd, $J = 12.9, 9.9, 6.2$ Hz, 3H), 3.07 (dd, $J = 10.5, 6.1$ Hz, 1H), 3.02 (dt, $J = 14.7, 3.0$ Hz, 1H), 2.90 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 2.50 (ddd, $J = 15.2, 12.4, 3.3$ Hz, 1H), 1.87 (dddd, $J = 13.1, 10.8, 7.7, 5.7$ Hz, 1H), 1.76 (dt, $J = 4.6, 2.4$ Hz, 1H), 1.70 (dd, $J = 13.1, 5.9$ Hz, 1H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3): $\delta = 172.0, 171.1, 68.9, 59.9, 55.1, 52.3, 52.1, 50.8, 46.3, 45.7, 40.5, 39.6, 39.3, 34.3, 29.0$ ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2946, 2855, 1730, 1433, 1286, 1257, 1168, 1041$ cm^{-1} .

HRMS (ESI-TOF): m/z ber. für $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{NO}_4\text{S}_2^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 344.0985; gef. 344.0977.

(Spiro[cyclobuta[hi]indolizidin-2,2'-[1,3]dithiolan]-1,1a(1H)-diyl)bis(methylen)dimethansulfonat (**128**)



Zu einer Suspension von LiAlH_4 (95.0 mg, 2.50 mmol, 10 Äq.) in wasserfreiem THF (19 mL) wurde bei 0 °C das Thioketal **126** (85.5 mg, 0.250 mmol, 1.0 Äq.) in wasserfreiem THF/ CH_2Cl_2 (1:1, 3 mL) getropft und die Reaktionsmischung wurde für 6.5 h auf 60 °C erhitzt. Es wurde auf 0 °C gekühlt und nacheinander H_2O (95 μL), NaOH (15% wässr., 95 μL) und H_2O (190 μL) zugetropft. Die Reaktionsmischung wurde für 15 min bei 23 °C gerührt und nach Zugabe von Na_2SO_4 (200 mg) wurde 1 h bei dieser Temperatur gerührt. Es wurde über Celite[®] filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt.

Das so erhaltene Diol **127** wurde in wasserfreiem CH_2Cl_2 (8 mL) gelöst. Bei 0 °C wurden Et_3N (0.28 mL, 2.0 mmol, 8.0 Äq.) und MsCl (77 μL , 1.0 mmol, 4.0 Äq.) zugetropft und die Reaktionsmischung für 2 h bei 23 °C gerührt. Es wurde NaHCO_3 (ges. wässr., 10 mL) zugegeben, die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit $\text{CHCl}_3/i\text{PrOH}$ (4:1, 3×10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem

Druck entfernt. Nach Säulenchromatographie (CH₂Cl₂/MeOH 19:1) konnte das Bismesylylat **128** (69.2 mg, 0.156 mmol, 62% über 2 Stufen) als farbloser Schaum erhalten werden.

DC: R_F = 0.25 (CH₂Cl₂/MeOH 19:1, UV, CAM).

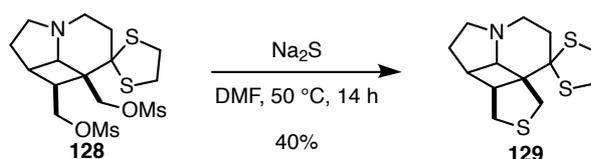
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 4.72 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H), 4.65 (dd, *J* = 10.2, 4.8 Hz, 1H), 4.60 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 4.50 (dd, *J* = 10.2, 9.1 Hz, 1H), 3.45 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 3.36–3.26 (m, 4H), 3.19–3.10 (m, 3H), 3.09 (s, 3H), 3.07–2.99 (m, 1H), 3.03 (s, 3H), 2.84 (dt, *J* = 8.1, 5.6 Hz, 1H), 2.57 (ddd, *J* = 15.1, 11.9, 3.7 Hz, 1H), 2.50 (td, *J* = 8.5, 4.8 Hz, 1H), 1.93–1.86 (m, 1H), 1.84 (dd, *J* = 13.0, 6.2 Hz, 1H), 1.76 (dt, *J* = 14.5, 2.3 Hz, 1H) ppm.

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ = 71.0, 70.8, 70.0, 60.9, 51.5, 46.0, 45.3, 41.5, 40.8, 40.3, 39.4, 37.6, 37.5, 34.4, 29.3 ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2926, 1350, 1332, 1286, 1171, 941, 913, 822, 728 cm⁻¹.

HRMS (ESI-TOF): *m/z* ber. für C₁₅H₂₆NO₆S₄⁺ [M+H]⁺: 444.0637; gef. 444.0640.

Dihydro-9H-spiro[thieno[3',4':1,4]cyclobuta[1,2,3-hi]indolizidin-1,2'-[1,3]dithiolan] (**129**)



Eine Suspension aus Bismesylylat **128** (28 mg, 62 μmol, 1.0 Äq.) und Na₂S (19 mg, 0.25 mmol, 4.0 Äq.) in wasserfreiem DMF (1.2 mL) wurde für 14 h auf 50 °C erhitzt. Es wurde auf 23 °C abkühlen gelassen, H₂O (5 mL) und NaHCO₃ (ges. wässr., 5 mL) zugegeben und die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ (4 × 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit H₂O (2 × 10 mL) und NaCl (ges. wässr., 10 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach Säulenchromatographie (CH₂Cl₂/MeOH 19:1) konnte das Thiolan **129** (7.0 mg, 25 μmol, 40%) als farbloses Öl erhalten werden.

DC: R_F = 0.24 (CH₂Cl₂/MeOH 19:1, CAM).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 3.53 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H), 3.47 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 3.33–3.26 (m, 4H), 3.24–3.20 (m, 1H), 3.19 (dd, *J* = 11.5, 4.5 Hz, 1H), 3.13–3.05 (m, 2H), 3.02 (dt, *J* = 14.6, 2.9 Hz, 1H), 2.93 (dd, *J* = 12.2, 6.3 Hz, 1H), 2.69 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H), 2.66 (dd, *J* = 11.5, 1.0 Hz, 1H), 2.61–2.58 (m, 1H), 2.51 (ddd, *J* = 14.2, 12.4, 3.1 Hz, 1H), 1.89–1.82 (m, 2H), 1.71 (dd, *J* = 12.8, 6.0 Hz, 1H) ppm.

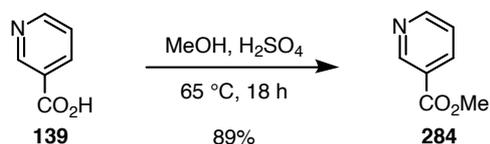
¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ = 64.1 (2C), 56.1, 51.2, 49.8, 46.0, 41.2, 40.2, 39.2, 39.1, 38.7, 36.2, 29.4 ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2921, 2854, 1716, 1653, 1541, 1457, 1418, 1280, 1123, 912, 734 cm^{-1} .

HRMS (ESI-TOF): m/z ber. für $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{NS}_3^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 286.0752; gef. 286.0750.

7.2.2 Synthese des CDE-Grundgerüsts

Methylnicotinat (**284**)



Zu einer Suspension aus Nicotinsäure (**139**) (20.0 g, 162 mmol, 1.0 Äq.) in MeOH (340 mL) wurde bei 23 °C konz. H_2SO_4 (70 mL, 1.3 mol, 8.0 Äq.) zugegeben und die entstandene Lösung wurde für 18 h auf 65 °C erhitzt. Nach Abkühlen auf 23 °C wurde H_2O (300 mL) zugegeben und die Reaktionsmischung mit NaHCO_3 neutralisiert. Die wässrige Phase wurde mit CH_2Cl_2 (3×100 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über MgSO_4 getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels konnte Methylnicotinat (**284**) (19.9 g, 145 mmol, 89%) als gelbes Öl, welches bei 23 °C kristallisierte, erhalten werden.

DC: R_F = 0.73 (*n*Hex/EtOAc 1:1, UV, CAM).

Smp.: 40 °C (CH_2Cl_2).

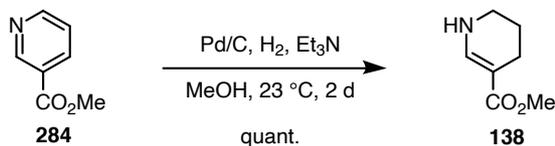
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ = 9.21 (dd, J = 2.2, 1.2 Hz, 1H), 8.77–8.75 (m, 1H), 8.29–8.26 (m, 1H), 7.37 (ddq, J = 7.9, 4.8, 1.0 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3): 165.6, 153.3, 150.8, 136.9, 125.9, 123.2, 52.3 ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3470, 3432, 1693, 1553, 1579, 1378, 1240, 953, 938, 827 cm^{-1} .

Diese Verbindung wurde bereits in der Literatur beschrieben (erstmalig verwendet,^[245] ^1H ^[246] und ^{13}C ^[246]).

3-Carbomethoxy-1,4,5,6-tetrahydropyridin (**138**)



Eine Suspension aus Methylnicotinat (**284**) (10.0 g, 72.9 mmol, 1.0 Äq.), Et_3N (12 mL, 88 mmol, 1.2 Äq.) und Pd/C (10% *w/w*, 1.55 g, 1.46 mmol, 2 mol%) in MeOH (90 mL) wurde für 2 d bei 23 °C unter einer H_2 -Atmosphäre (Ballon) gerührt. Die Reaktionsmischung wurde über Celite[®] filtriert, wobei mit EtOAc (20 mL) nachgespült wurde und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Amin **138** (10.3 g, 72.9 mmol, quant.) wurde als farbloses Öl erhalten.

DC: $R_F = 0.73$ (*n*Hex/EtOAc 1:1, UV, CAM).

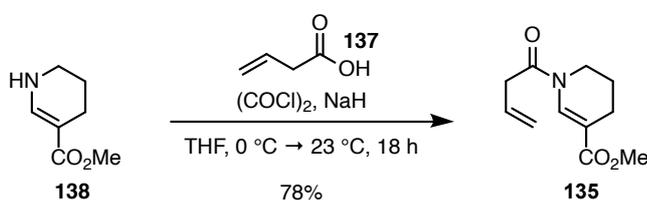
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.46$ (d, $J = 6.2$ Hz, 1H), 4.35 (s, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.22–3.17 (m, 2H), 2.33 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 1.81 (p, $J = 6.1$ Hz, 2H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3): $\delta = 169.3, 143.0, 95.6, 50.7, 40.9, 21.1, 20.8$ ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3337, 2947, 2851, 1667, 1613, 1508, 1435, 1355, 1316, 1303, 1230, 1189, 1176, 1103$ cm^{-1} .

Diese Verbindung wurde bereits in der Literatur beschrieben (erstmalig beschrieben, ^[126] ^1H ^[126,247] und ^{13}C ^[247]).

1-(But-3'-enoyl)-3-carbomethoxy-1,4,5,6-tetrahydropyridin (**135**)



Oxalylchlorid (13.8 mL, 160 mmol, 2.2 Äq.) wurde bei 0 °C langsam zu 3-Butensäure (**137**) (12.4 mL, 146 mmol, 2.0 Äq.) getropft und für 3 h bei 23 °C gerührt. In einem separaten Kolben wurde zu einer Lösung des Amins **138** (10.3 g, 72.9 mmol, 1.0 Äq.) in wasserfreiem THF (240 mL) wurde bei 0 °C portionsweise NaH (60% w/w in Mineralöl, 6.56 g, 164 mmol, 2.25 Äq.) zugefügt und die Reaktionsmischung für 30 min bei dieser Temperatur gerührt. Das frisch hergestellte Säurechlorid wurde tropfenweise bei 0 °C zugegeben und die Reaktionsmischung wurde über 20 h auf 23 °C aufwärmen gelassen. Es wurde auf Eiswasser (200 mL) gegossen, die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit EtOAc (3×100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit NaHCO_3 (ges. wässr., 200 mL) und NaCl (ges. wässr., 200 mL) gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach Säulenchromatographie (*n*Hex/EtOAc 4:1) konnte das Amid **135** (11.9 g, 56.9 mmol, 78%) als leicht gelbes Öl erhalten werden.

DC: $R_F = 0.44$ (*n*Hex/EtOAc 2:1, UV, CAM).

Die Verbindung liegt in CDCl_3 in Form zweier Rotamere vor. Signifikante Signale des Minder mengenrotamers sind mit einem * markiert.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.34^*$ (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 5.95 (ddt, $J = 16.9, 10.3, 6.6$ Hz, 1H), 5.23–5.14 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.65 (t, $J = 5.9$ Hz, 2H), 3.58* (bs, 2H), 3.35 (d, $J = 6.7$ Hz, 2H), 3.26* (bs, 2H), 2.33 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 1.87* (bs, 2H), 1.84–1.79 (m, 2H) ppm.

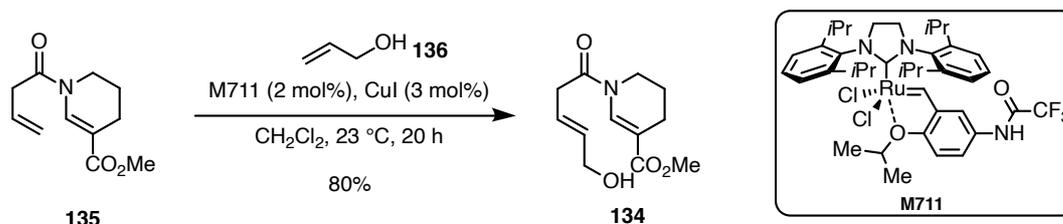
$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3): $\delta = 169.9, 167.7, 135.12, 130.3, 119.0, 109.7, 51.7, 40.7, 38.6, 21.5,$

20.5 ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3337, 2947, 2851, 1667, 1613, 1508, 1435, 1355, 1316, 1303, 1230, 1189, 1176, 1103 cm^{-1} .

HRMS (ESI-TOF): m/z ber. für $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{NO}_3\text{Na}^+$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 232.0944; gef. 232.0943.

(*E*)-1-(5'-hydroxypent-3'-enoyl)-3-carbomethoxy-1,4,5,6-tetrahydropyridin (**134**)



Eine Suspension aus Amid **135** (4.10 g, 19.6 mmol, 1.0 Äq.), Allylalkohol (**136**) (8.9 mL, 98 mmol, 5.0 Äq.) und CuI (112 mg, 0.588 mmol, 3 mol%) in wasserfreiem CH_2Cl_2 (20 mL) wurde durch drei Freeze-Pump-Thaw-Cyclen entgast, der Umicore Katalysator M711 (322 mg, 0.392 mmol, 2 mol%) zugegeben und die Reaktionsmischung für 20 h bei 23 °C gerührt. Nachdem 1 h an Luft gerührt wurde, wurde die Reaktionsmischung direkt durch Säulenchromatographie (*n*Hex/EtOAc 1:2) gereinigt. Der Allylalkohol **134** (3.75 g, 15.7 mmol, 80%) konnte als gelbes Öl erhalten werden.

DC: R_F = 0.19 (*n*Hex/EtOAc 1:3, UV, CAM).

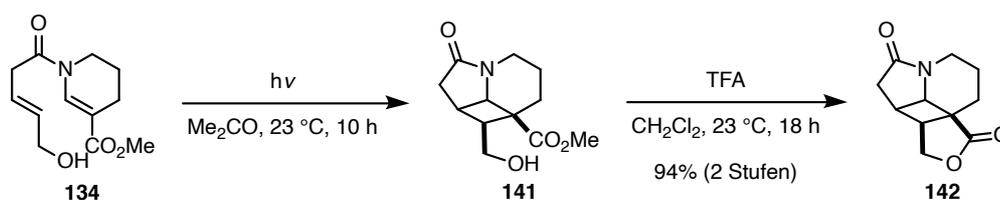
Die Verbindung liegt in CDCl_3 in Form zweier Rotamere vor. Signifikante Signale des Mindermerotamers sind mit einem * markiert.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ = 8.33* (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 5.88–5.76 (m, 2H), 4.16–4.14 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.67–3.64 (m, 2H), 3.60* (bs, 2H), 3.36 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 3.26* (bs, 2H), 2.34 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 1.89 (bs, 1H), 1.86–1.81 (m, 2H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3): δ = 170.1, 167.8, 135.1, 133.9, 123.6, 109.9, 63.1, 51.7, 40.7, 37.1, 21.4, 20.5 ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3447, 2951, 1679, 1620, 1438, 1391, 1257, 1227, 1188, 1167, 1099, 974, 911, 727 cm^{-1} .

HRMS (ESI-TOF): m/z ber. für $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{NO}_4\text{Na}^+$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 262.1050; gef. 262.1053.

Dihydro-1H,9H-furo[3',4':1,4]cyclobuta[1,2,3-hi]indolizidin-5,9(4¹H)-dion (142)

Eine Lösung des Allylalkohols **134** (7.58 g, 31.7 mmol, 1.0 Äq.) in Me₂CO (2 L) wurde für 30 min durch das Durchleiten der Lösung mit Argon entgast und die Reaktionsmischung wurde mit einer Hg-Mitteldrucklampe (254 nm, 400 W) für 10 h bei 23 °C bestrahlt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand in wasserfreiem CH₂Cl₂ (160 mL) gelöst. TFA (4.88 mL, 63.4 mmol, 2.0 Äq.) wurde bei 23 °C zugetropft und die Reaktionsmischung für 18 h bei dieser Temperatur gerührt. Es wurde NaHCO₃ (ges. wässr., 100 mL) zugegeben und die Phasen wurden getrennt. Die wässrige Phase wurde mit CH₂Cl₂ (2×100 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phase wurden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das so erhaltene Lacton **142** (6.18 g, 29.8 mmol, 94%) wurde im nächsten Schritt ohne weitere Aufreinigung eingesetzt. Analytisch reines Lacton **142** konnte durch Umkristallisation aus THF erhalten werden.

DC: nicht detektierbar.

Smp.: 133 °C (THF).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 4.34 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 4.31 (dd, *J* = 9.8, 5.1 Hz, 1H), 4.19–4.14 (m, 1H), 4.06 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 2.89 (dt, *J* = 7.1, 5.1 Hz, 1H), 2.82 (t, *J* = 5.1 Hz, 1H), 2.75–2.68 (m, 2H), 2.31 (d, *J* = 17.1 Hz, 1H), 2.03–1.95 (m, 1H), 1.78–1.73 (m, 2H), 1.58–1.48 (m, 1H) ppm.

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ = 179.1, 174.1, 71.1, 58.8, 49.2, 43.5, 39.1, 36.4, 34.9, 24.9, 21.7 ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2944, 1767, 1671, 1407, 1297, 1180, 1064, 980, 907, 724 cm⁻¹.

HRMS (ESI-TOF): *m/z* ber. für C₁₁H₁₃NO₃Na⁺ [M+Na]⁺: 230.0788; gef. 230.0790.

Durchführung im Durchflussreaktor:

Aufbau: Eine HPLC-Pumpe wurde mit einem PTFE-Schlauch (ca. 0.5 m) und einer PEEK-Kapillare (ca. 0.5 m, um einen Druck von ca. 2.4 bar aufrechtzuerhalten) verbunden. Der PTFE-Schlauch wurde in eine Lösung von **134** in Me₂CO unter Argon-Atmosphäre (Ballon) eingetaucht und die PEEK-Kapillare wurde mit dem Photoreaktor verbunden. Der Photoreaktor bestand aus einer wassergekühlten Hg-Mitteldrucklampe (254 nm, 400 W) umwickelt mit einem FEP-Schlauch

(2.0 m, V = 1.0 mL). Die Reaktionslösung wurde am Ende des FEP-Schlauches in einem offenen Kolben aufgefangen.

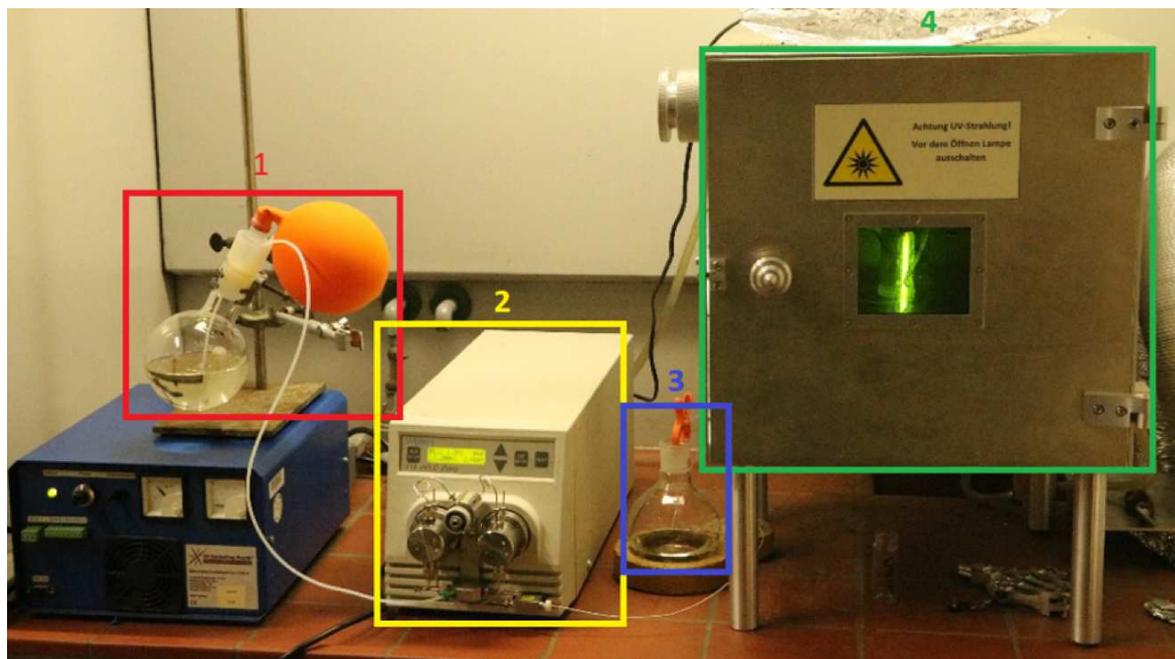
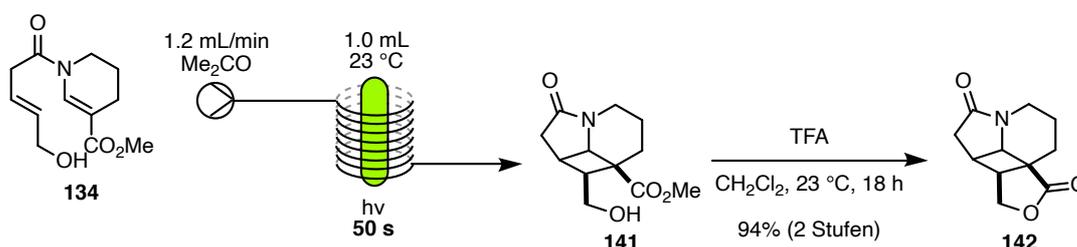
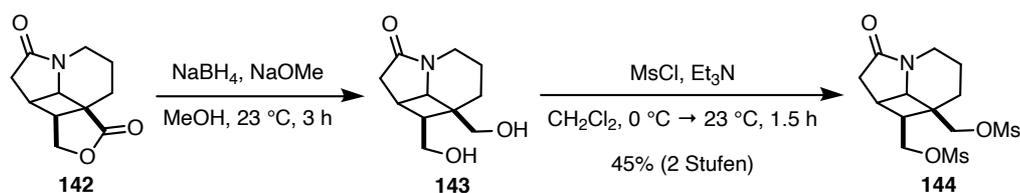


Abbildung 7.1: Aufbau für die Synthese von **142** im kontinuierlichen Fluss: 1. Lösung von **134** in Me₂CO. 2. HPLC-Pumpe. 3. Auffangkolben. 4. UV-Photoreaktor.



Schema 7.1: Schematischer Ablauf der Synthese von **142** im kontinuierlichen Fluss.

Durch eine Lösung aus Allylalkohol **134** (1.0 g, 4.2 mmol, 1.0 Äq.) in Me₂CO (350 mL) wurde für 30 min Argon geleitet und die Reaktionsmischung anschließend bei 23 °C mit Hilfe der HPLC-Pumpe durch den Photoreaktor gefördert (Flussrate 1.2 mL/min, Residenzzeit 50 s), dabei wurde ein Vorlauf von einer Residenzzeit verworfen. Die Reaktionsmischung wurde in einem separaten Kolben aufgefangen, das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand in wasserfreiem CH₂Cl₂ (41 mL) gelöst. TFA (0.64 mL, 8.4 mmol, 2.0 Äq.) wurde bei 23 °C zuge tropft und die Reaktionsmischung für 18 h bei dieser Temperatur gerührt. Es wurde NaHCO₃ (ges. wässr., 100 mL) zugegeben und die Phasen wurden getrennt. Die wässrige Phase wurde mit CH₂Cl₂ (2 × 100 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phase wurden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das so erhaltene Lacton **142** (0.82 g, 3.9 mmol, 94% über 2 Stufen) wurde im nächsten Schritt ohne weitere Aufreinigung eingesetzt.

(6-Oxo-1H-cyclobuta[hi]indolizidin-1,1a(2H)-diyl)bis(methylen)dimethanesulfonat (**144**)

Zu einer Lösung des Lactons **142** (6.18 g, 29.8 mmol, 1.0 Äq.) und NaOMe (0.5 M in MeOH, 3.0 mL, 1.5 mmol, 5 mol%) in wasserfreiem MeOH (20 mL) wurde bei 23 °C portionsweise NaBH₄ (2.25 g, 59.6 mmol, 2.0 Äq.) gegeben und die Reaktionsmischung für 3 h bei dieser Temperatur gerührt. Es wurde HCl (1 M wässr., 50 mL) hinzugefügt und die entstehende Lösung mit CHCl₃/*i*PrOH (4:1, 10×30 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt.

Das so erhaltene Diol **143** wurde in wasserfreiem CH₂Cl₂ (190 mL) gelöst und bei 0 °C Et₃N (24.8 mL, 179 mmol, 6.0 Äq.) und MsCl (9.22 mL, 119 mmol, 4.0 Äq.) zugetropft. Die Reaktionsmischung wurde für 20 min bei 0 °C und 1 h bei 23 °C gerührt. Es wurde NaHCO₃ (ges. wässr., 200 mL) zugegeben und die Phasen wurden getrennt. Die wässrige Phase wurde mit CH₂Cl₂ (3×150 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach Säulenchromatographie (CH₂Cl₂/MeOH 50:1→19:1) konnte das Bismesylat **144** (4.96 g, 13.5 mmol, 45% über 2 Stufen) als farbloses Öl erhalten werden.

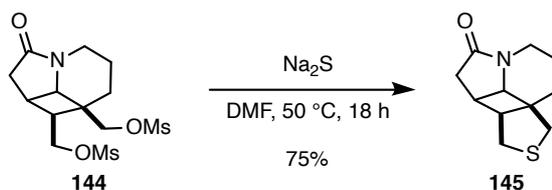
DC: R_F = 0.27 (CH₂Cl₂/MeOH 19:1, KMnO₄).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 4.39 (dd, *J* = 10.5, 8.1 Hz, 1H), 4.32–4.29 (m, 3H), 4.09 (dt, *J* = 13.4, 4.1 Hz, 1H), 3.87 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 3.10 (s, 3H), 3.03 (s, 3H), 2.86 (dt, *J* = 7.7, 6.1 Hz, 1H), 2.70–2.59 (m, 3H), 2.25 (d, *J* = 17.0 Hz, 1H), 1.72–1.55 (m, 4H) ppm.

¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃): δ = 174.8, 71.1, 67.3, 56.7, 43.2, 41.3, 39.0, 37.7, 37.6, 36.5, 32.3, 27.4, 20.7 ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2938, 1681, 1407, 1348, 1172, 950, 833 cm⁻¹.

HRMS (ESI-TOF): *m/z* ber. für C₁₃H₂₁NO₇S₂Na⁺ [M+Na]⁺: 390.0652; gef. 390.0645.

Dihydro-1*H*,9*H*-thieno[3',4':1,4]cyclobuta[1,2,3-*hi*]indolizidin-5(4*H*)-on (**145**)

Eine Suspension aus Bismesylat **144** (4.96 g, 13.5 mmol, 1.0 Äq.) und Na₂S (2.63 g, 33.8 mmol, 2.5 Äq.) in wasserfreiem DMF (270 mL) wurde für 18 h auf 50 °C erhitzt. Nach Abkühlen auf 23 °C wurde die Suspension filtriert und das Lösungsmittel des Filtrats unter vermindertem Druck entfernt. H₂O (500 mL) wurde zugegeben und die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ (4×200 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach Säulenchromatographie (*n*Hex/EtOAc 1:2) konnte das Thiolan **145** (2.12 g, 10.2 mmol, 75%) als farbloser Feststoff erhalten werden.

DC: R_F = 0.18 (*n*Hex/EtOAc 1:2, KMnO₄).

Smp.: 66 °C (EtOAc).

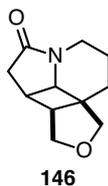
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 4.09 (dt, *J* = 12.7, 5.0 Hz, 1H), 3.75 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 2.93 (dd, *J* = 12.1, 5.0 Hz, 1H), 2.85 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H), 2.80 (dt, *J* = 8.0, 5.5 Hz, 1H), 2.75–2.71 (m, 1H), 2.71–2.68 (m, 2H), 2.67–2.65 (m, 1H), 2.64–2.60 (m, 1H), 2.24 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H), 1.71–1.52 (m, 4H) ppm.

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ = 175.8, 60.8, 53.3, 52.6, 42.0, 39.2, 38.4, 36.8, 32.5, 30.5, 23.0 ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2914, 1684, 1444, 1400, 1301, 1213, 1150, 916 cm⁻¹.

HRMS (ESI-TOF): *m/z* ber. für C₁₁H₁₅NOSNa⁺ [M+Na]⁺: 232.0767; gef. 232.0764.

Bei Durchführung der Reaktion unter nicht strikt wasserfreien Bedingungen wurde bis zu 36% des Furans **146** erhalten.



DC: R_F = 0.15 (*n*Hex/EtOAc 1:2, KMnO₄).

Smp.: 112 °C (EtOAc).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 4.10 (dtd, *J* = 13.1, 4.1, 1.4 Hz, 1H), 4.02 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H), 3.87 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 3.82 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 3.50 (dd, *J* = 9.4, 3.7 Hz, 1H), 3.27 (d, *J* = 9.8 Hz,

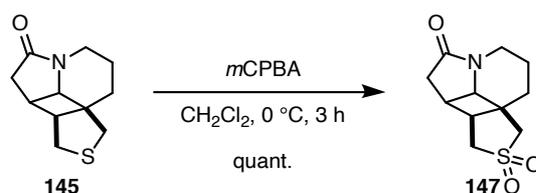
1H), 2.69–2.53 (m, 3H), 2.50 (t, $J = 4.1$ Hz, 1H), 2.24–2.17 (m, 1H), 1.64–1.58 (m, 3H), 1.45 (ddd, $J = 15.8, 10.9, 7.3$ Hz, 1H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3): $\delta = 175.3, 77.6, 72.8, 60.8, 49.3, 48.3, 39.6, 36.8, 32.7, 27.2, 23.5$ ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2919, 2844, 1670, 1404, 1300, 1249, 1198, 1166, 1107, 1061, 967, 912$ cm^{-1} .

HRMS (ESI-TOF): m/z ber. für $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{NO}_2\text{Na}^+$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 216.0995; gef. 216.1000.

Dihydro-1H,9H-thieno[3',4':1,4]cyclobuta[1,2,3-hi]indolizidin-5(4¹H)-on-8,8-dioxid (147)



Zu einer Lösung von Thiolan **145** (10.0 mg, $47.7\ \mu\text{mol}$, 1.0 Äq.) in CH_2Cl_2 (1 mL) wurde bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ *mCPBA* (70% w/w, 35.0 mg, 0.143 mmol, 3.0 Äq.) zugegeben und die Reaktionsmischung für 3 h bei dieser Temperatur gerührt. Es wurde mit CH_2Cl_2 (10 mL) verdünnt, auf eine Mischung aus NaOH (1 M wässr., 5 mL) und $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (ges. wässr., 5 mL) gegossen und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit CH_2Cl_2 (3×10 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Ohne weitere Reinigung wurde das Sulfon **147** (11.5 mg, $47.7\ \mu\text{mol}$, quant.) als farbloser Feststoff erhalten.

DC: nicht detektierbar.

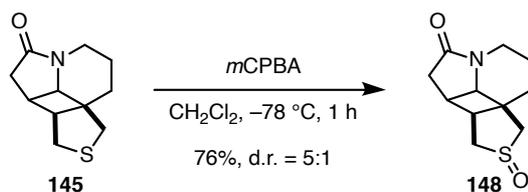
Smp.: $142\text{ }^\circ\text{C}$ (CH_2Cl_2).

$^1\text{H-NMR}$ (700 MHz, CDCl_3): $\delta = 4.13$ (dtd, $J = 13.3, 5.0, 1.1$ Hz, 1H), 3.96 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 3.35–3.30 (m, 2H), 3.14 (dd, $J = 14.1, 2.3$ Hz, 1H), 3.07 (dt, $J = 7.3, 6.0$ Hz, 1H), 3.03 (dd, $J = 14.2, 1.7$ Hz, 1H), 2.86 (ddd, $J = 8.6, 6.2, 2.3$ Hz, 1H), 2.75 (dddd, $J = 13.2, 9.0, 4.1, 1.2$ Hz, 1H), 2.68 (ddd, $J = 17.2, 7.4, 1.1$ Hz, 1H), 2.28 (d, $J = 17.3$ Hz, 1H), 1.99–1.95 (m, 1H), 1.73–1.66 (m, 1H), 1.66–1.62 (m, 1H), 1.62–1.56 (m, 1H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (176 MHz, CDCl_3): $\delta = 174.7, 60.4, 59.8, 55.7, 44.4, 42.1, 39.0, 36.7, 35.2, 31.2, 21.6$ ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2923, 2853, 1683, 1456, 1408, 1307, 1212, 1125, 756$ cm^{-1} .

HRMS (ESI-TOF): m/z ber. für $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{NO}_3\text{SNa}^+$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 265.0665; gef. 265.0674.

Dihydro-1*H*,9*H*-thieno[3',4':1,4]cyclobuta[1,2,3-*hi*]indolizidin-5(4*H*)-on-8-oxid (**148**)

Zu einer Lösung des Thiolans **145** (2.12 g, 10.2 mmol, 1.0 Äq.) in wasserfreiem CH_2Cl_2 (100 mL) wurde bei -78°C portionsweise *m*CPBA (70% w/w, 2.51 g, 10.2 mmol, 1.0 Äq.) zugegeben und die Reaktionsmischung wurde für 1 h bei dieser Temperatur gerührt. Es wurde auf eine Mischung aus NaOH (1 M wässr., 50 mL) und $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (ges. wässr., 50 mL) gegossen und die Phasen wurden getrennt. Die wässrige Phase wurde mit CH_2Cl_2 (4×50 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach Säulenchromatographie ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 50:1 \rightarrow 19:1) konnte das Sulfoxid **148** (1.74 g, 7.74 mmol, 76%, d.r. = 5:1 [bestimmt durch die Integration der Signale bei $\delta = 3.79$ ppm und $\delta = 3.66$ ppm im $^1\text{H-NMR}$]) als farbloser Feststoff erhalten werden.

DC: $R_F = 0.40$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 19:1, KMnO_4).

Smp.: 122–123 $^\circ\text{C}$ (MeOH).

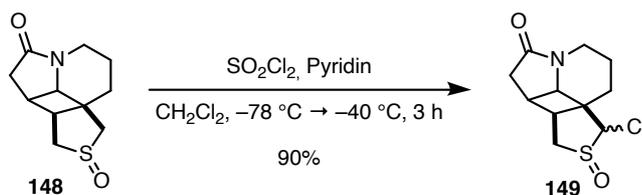
Signifikante des Mindermengendiastereomers sind mit einem * markiert.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 4.13\text{--}4.08$ (m, 1H), 3.79 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 3.66* (dt, $J = 7.9, 5.8$ Hz, 1H), 3.35* (dd, $J = 15.2, 1.8$ Hz, 1H), 3.24–3.12 (m, 2H), 3.08–2.96 (m, 3H), 2.83–2.76* (m, 1H), 2.72–2.60 (m, 2H), 2.49 (dt, $J = 7.0, 5.7$ Hz, 1H), 2.27 (d, $J = 17.1$ Hz, 1H), 2.23* (d, $J = 17.4$ Hz, 1H), 2.17 (dt, $J = 14.5, 4.2$ Hz, 1H), 1.78–1.72 (m, 1H), 1.68–1.56 (m, 2H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3): $\delta = 175.4^*, 174.5, 64.0^*, 61.9, 60.6^*, 60.0, 59.1, 57.1^*, 53.8^*, 53.3, 52.3^*, 47.6, 39.4, 38.9^*, 36.9^*, 36.7, 36.2, 33.7^*, 32.3, 31.2^*, 22.8^*, 22.6$ ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2927, 1667, 1409, 1302, 1262, 1025, 999$ cm^{-1} .

HRMS (ESI-TOF): m/z ber. für $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{NO}_2\text{SNa}^+$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 248.0716; gef. 248.0718.

9-Chlordihydro-1*H*,9*H*-thieno[3',4':1,4]cyclobuta[1,2,3-*hi*]indolizidin-5(4'*H*)-on-8-oxid (**148**)

Zu einer Lösung aus Sulfoxid **148** (1.74 g, 7.74 mmol, 1.0 Äq.) und Pyridin (1.31 mL, 16.3 mmol, 2.1 Äq.) in wasserfreiem CH_2Cl_2 (80 mL) wurde bei -78°C eine Lösung aus SO_2Cl_2 (0.66 mL, 8.1 mmol, 1.05 Äq.) in wasserfreiem CH_2Cl_2 (6 mL) über 5 min getropft und die Reaktionsmischung wurde über 3 h auf -40°C erwärmen gelassen. Es wurde HCl (1 M wässr., 100 mL) zugegeben, die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase wurde mit CH_2Cl_2 ($3 \times 50 \text{ mL}$) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach Säulenchromatographie ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 19:1) konnte das α -Chlorsulfoxid **149** (1.81 g, 6.97 mmol, 90%, komplexe Mischung der möglichen vier Diastereomere) erhalten werden.

DC: $R_F = 0.33$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 19:1, KMnO_4).

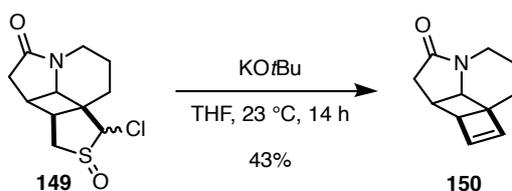
Signifikante Signale der Mindermengendiastereomere sind mit einem * markiert.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 4.91^*$ (s, 1H), 4.68 (s, 1H), 4.41 (d, $J = 6.0 \text{ Hz}$, 1H), 4.09–4.03 (m, 2H), 3.84* (d, $J = 5.9 \text{ Hz}$, 1H), 3.56 (dt, $J = 8.2, 5.8 \text{ Hz}$, 1H), 3.26 (m, 1H), 3.11* (dd, $J = 13.9, 2.9 \text{ Hz}$, 1H), 3.01 (ddd, $J = 14.5, 6.6, 1.0 \text{ Hz}$, 1H), 2.95* (ddd, $J = 8.2, 5.2, 2.8 \text{ Hz}$, 1H), 2.86–2.82* (m, 1H), 2.82–2.77 (m, 1H), 2.67–2.62 (m, 1H), 2.32* (d, $J = 17.1 \text{ Hz}$, 1H), 2.22 (d, $J = 17.4 \text{ Hz}$, 1H), 1.84–1.75 (m, 2H), 1.74–1.65 (m, 2H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, CDCl_3): $\delta = 175.2, 174.8^*, 81.5, 77.7^*, 57.7^*, 56.7, 55.4^*, 54.2^*, 53.5, 53.3, 51.1, 47.7^*, 38.7^*, 38.3, 36.8, 36.6^*, 36.0^*, 34.2, 30.7, 26.9^*, 21.6, 20.6^*$ ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2927, 1678, 1403, 1287, 1199, 1054, 727 \text{ cm}^{-1}$.

HRMS (ESI-TOF): m/z ber. für $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{ClNO}_2\text{SNa}^+$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 282.0326; gef. 282.0338.

2,3,6*a*,6*b*-Tetrahydro-1*H*,4'*H*-cyclobuta[1,4]cyclobuta[1,2,3-*hi*]indolizin-5(6*H*)-on (**150**)

Zu einer Lösung des Diastereomerengemischs der α -Chlorsulfoxide **149** (1.81 g, 6.97 mmol, 1.0 Äq.) in wasserfreiem THF (230 mL) wurde bei 23°C KOtBu (3.91 g, 34.8 mmol, 5.0 Äq.)

gegeben und die dunkelrote Reaktionsmischung für 14 h bei dieser Temperatur gerührt. Es wurde HCl (1 M wässr., 200 mL) zugegeben, die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit EtOAc (3×100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit NaHCO₃ (ges. wässr., 2×200 mL) und NaCl (ges. wässr., 200 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach Säulenchromatographie (*n*Hex/EtOAc 1:2) konnte Cyclobuten **150** (526 mg, 3.00 mmol, 43%) als gelbes Öl erhalten werden.

DC: R_F = 0.38 (*n*Hex/EtOAc 1:2, KMnO₄).

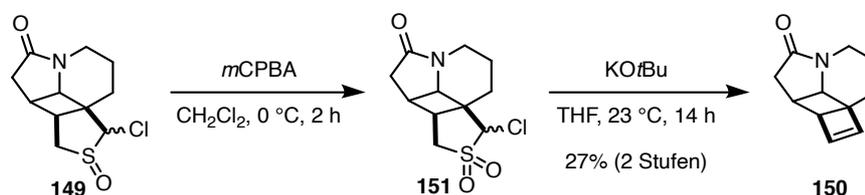
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 6.49 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 6.10 (t, *J* = 2.8 Hz, 1H), 4.10 (dddd, *J* = 13.1, 4.3, 2.8, 1.5 Hz, 1H), 3.93 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 2.91–2.89 (m, 1H), 2.70 (dd, *J* = 17.4, 8.2 Hz, 1H), 2.60 (tdd, *J* = 12.8, 3.3, 1.0 Hz, 1H), 2.49 (ddd, *J* = 8.2, 4.6, 1.9 Hz, 1H), 2.27 (d, *J* = 17.4 Hz, 1H), 1.85 (ddd, *J* = 15.0, 12.2, 5.7 Hz, 1H), 1.75 (dddd, *J* = 15.0, 4.5, 2.8, 1.4 Hz, 1H), 1.61–1.47 (m, 2H) ppm.

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ = 175.0, 142.4, 140.5, 58.9, 55.9, 52.4, 39.9, 36.5, 34.6, 27.2, 23.2 ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2921, 1682, 1445, 1397, 1293, 1231, 1162, 1115, 913, 846, 768, 729 cm⁻¹.

HRMS (ESI-TOF): *m/z* ber. für C₁₁H₁₃NONa⁺ [M+Na]⁺: 198.0889; gef. 198.0893.

Alternativ kann Cyclobuten **150** auch über das α-Chlorsulfon **151** dargestellt werden:

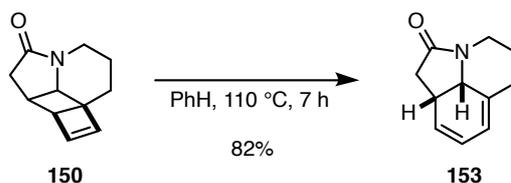


Eine Lösung des α-Chlorsulfoxids **149** (15 mg, 58 μmol, 1.0 Äq.) in CH₂Cl₂ (0.6 mL) wurde bei 0 °C mit *m*CPBA (70% *w/w*, 16 mg, 64 μmol, 1.1 Äq) versetzt und die Reaktionsmischung für 2 h bei dieser Temperatur gerührt. Es wurde auf eine Mischung aus NaHCO₃ (ges. wässr., 5 mL) und Na₂S₂O₃ (ges. wässr., 5 mL) gegossen und die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ (4×10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt.

Das so erhaltene α-Chlorsulfon **151** wurde in wasserfreiem THF (3 mL) gelöst. Bei 23 °C wurde KOtBu (65 mg, 0.58 mmol, 10 Äq.) zugefügt und die Reaktionsmischung wurde für 14 h bei dieser Temperatur gerührt. Es wurde HCl (1 M wässr., 15 mL) zugegeben und die wässrige Phase mit EtOAc (3×10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach Säulenchromatographie (*n*Hex/EtOAc 1:2) konnte Cyclobuten **150** (2.7 mg, 15 μmol, 27%) als farbloses Öl erhalten

werden.

3¹,5,6,9a-Tetrahydro-4H-pyrrolo[3,2,1-ij]quinolin-2(1H)-on (153)



In einem Druckrohr wurde Cyclobuten **150** (526 mg, 3.00 mmol, 1.0 Äq.) in PhH (150 mL) für 7 h auf 110 °C erhitzt. Es wurde auf 23 °C abkühlen gelassen und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach Säulenchromatographie (*n*Hex/EtOAc 1:2) konnte das Dien **153** (433 mg, 2.47 mmol, 82%) als gelber Feststoff zusammen mit reisoliertem Cyclobuten **150** (22.4 mg, 0.128 mmol, 4%) erhalten werden.

DC: $R_F = 0.29$ (*n*Hex/EtOAc 1:3, UV, CAM, KMnO_4).

Smp.: 62–63 °C (EtOAc).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 5.74$ (dd, $J = 9.9, 5.2$ Hz, 1H), 5.72 – 5.68 (m, 1H), 5.54 – 5.52 (m, 1H), 4.32 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 4.23 (ddt, $J = 13.1, 4.9, 1.7$ Hz, 1H), 3.16 (ddd, $J = 21.5, 10.0, 4.7$ Hz, 1H), 2.82 – 2.77 (m, 1H), 2.73 (ddd, $J = 17.0, 10.2, 1.4$ Hz, 1H), 2.41 (ddt, $J = 13.9, 4.3, 2.0$ Hz, 1H), 2.29 (dd, $J = 16.9, 9.5$ Hz, 1H), 2.18 (ddd, $J = 6.5, 9.4, 4.0$ Hz, 1H), 1.78 – 1.73 (m, 1H), 1.45 (qt, $J = 13.0, 4.4$ Hz, 1H) ppm.

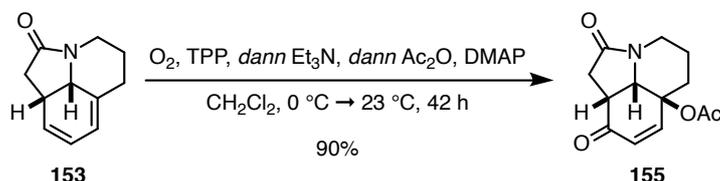
¹³C-NMR (126 MHz, CDCl_3): $\delta = 173.2, 132.9, 126.3, 121.6, 116.1, 58.7, 40.7, 39.8, 32.0, 29.5, 26.1$ ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2928, 1675, 1417, 1258, 1140, 990, 868, 734$ cm^{-1} .

HRMS (ESI-TOF): m/z ber. für $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{NONa}^+$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 198.0889; gef. 198.0899.

7.2.3 Totalsynthese von Aspidodispermin (68)

7.2.3.1 Oxidative Modifikation des CDE-Grundgerüsts

2,9-Dioxo-1,2,5,6,9,9a-hexahydro-4H-pyrrolo[3,2,1-ij]quinolin-6a(3¹H)-ylacetat (155)

Eine Lösung aus Dien **153** (103 mg, 0.587 mmol, 1.0 Äq.) und Tetraphenylporphyrin (3.6 mg, 5.9 μmol , 1 mol%) in wasserfreiem CH_2Cl_2 (20 mL) wurde bei 0 °C für 30 min mit weißem Licht (300 W) bestrahlt, wobei gleichzeitig O_2 durch die Lösung geleitet wurde. Nachdem für 10 min mit Argon gespült wurde, wurde Et_3N (0.162 mL, 1.17 mmol, 2.0 Äq.) zugegeben und für 18 h bei 23 °C gerührt. Et_3N (0.162 mL, 1.17 mmol, 2.0 Äq.), Ac_2O (0.195 mL, 1.76 mmol, 3.0 Äq.) und DMAP (7.2 mg, 58 μmol , 10 mol%) wurden zugegeben und die Reaktionsmischung für 24 h bei 23 °C gerührt. Es wurde mit HCl (1 M wässr., 20 mL) versetzt, die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 (3 \times 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach Säulenchromatographie ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 100:1 \rightarrow 50:1) konnte das Enon **155** (132 mg, 0.528 mmol, 90%) als beigefarbener Feststoff erhalten werden.

DC: $R_F = 0.44$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 19:1, UV, CAM).

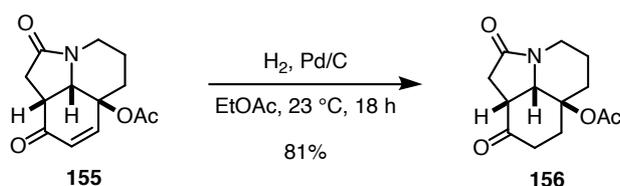
Smp.: 102 °C (MeOH).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.13\text{--}7.11$ (m, 1H), 6.18 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H), 4.01 (dd, $J = 13.2, 5.1$ Hz, 1H), 3.92 (dd, $J = 5.6, 2.0$ Hz, 1H), 3.20–3.17 (m, 1H), 2.95 (dt, $J = 13.0, 3.5$ Hz, 1H), 2.70–2.63 (m, 3H), 2.01 (s, 3H), 1.88–1.82 (m, 1H), 1.71 (td, $J = 13.5, 3.6$ Hz, 1H), 1.44–1.35 (m, 1H) ppm.

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl_3): $\delta = 197.1, 172.8, 169.4, 146.5, 131.7, 73.6, 61.5, 39.8, 39.6, 35.3, 33.4, 21.5, 20.7$ ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2948, 2871, 1739, 1699, 1679, 1417, 1370, 1238, 1152, 1039$ cm^{-1} .

HRMS (ESI-TOF): m/z ber. für $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{NO}_4\text{Na}^+$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 272.0893; gef. 272.0905.

2,9-Dioxooctahydro-4*H*-pyrrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-6*a*(3*H*)-ylacetat (**156**)

Eine Suspension aus Acetat **155** (16 mg, 64 μ mol, 1.0 Äq.) und Pd/C (10% w/w, 6.8 mg, 6.4 μ mol, 10 mol%) in EtOAc (1 mL) wurde bei 23 °C für 18 h unter eine H₂-Atmosphäre (Ballon) gerührt. Es wurde über Celite[®] filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach Säulenchromatographie (CH₂Cl₂/MeOH 50:1) konnte das Keton **156** (13 mg, 52 μ mol, 81%) als farbloses Öl erhalten werden.

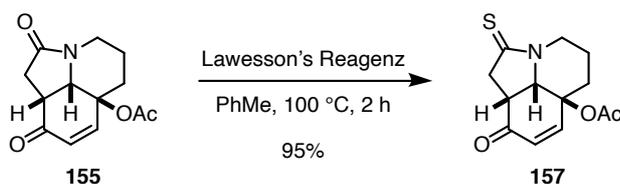
DC: R_F = 0.44 (CH₂Cl₂/MeOH 19:1, UV, CAM).

¹H-NMR (700 MHz, CDCl₃): δ = 4.08 (ddt, J = 13.3, 5.2, 1.5 Hz, 1H), 3.84 (dd, J = 7.4, 2.4 Hz, 1H), 3.05 (dddd, J = 10.4, 7.3, 3.1, 0.6 Hz, 1H), 2.89–2.83 (m, 2H), 2.71 (ddt, J = 14.8, 5.3, 2.6 Hz, 1H), 2.66–2.61 (m, 1H), 2.49 (ddd, J = 17.7, 10.4, 1.6 Hz, 1H), 2.46–2.41 (m, 2H), 2.18 (ddd, J = 14.8, 12.8, 6.5 Hz, 1H), 2.08 (s, 3H), 1.82 (td, J = 13.6, 4.4 Hz, 1H), 1.78–1.74 (m, 1H), 1.59–1.51 (m, 1H) ppm.

¹³C-NMR (176 MHz, CDCl₃): δ = 207.6, 173.5, 169.9, 79.1, 63.9, 42.1, 40.2, 34.3, 32.9, 32.6, 24.7, 22.1, 21.1 ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2930, 2864, 2853, 1735, 1689, 1411, 1365, 1233, 1143, 1056, 999, 752 cm⁻¹.

HRMS (ESI-TOF): m/z ber. für C₁₃H₁₇NO₄Na⁺ [M+Na]⁺: 274.1050, gef. 274.1038.

(9-Oxo-2-thioxo-1,2,5,6,9*a*-hexahydro-4*H*-pyrrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-6*a*(3*H*)-ylacetat (**157**))

Eine Lösung aus Enon **155** (50 mg, 0.20 mmol, 1.0 Äq.) und Lawesson's Reagenz (49 mg, 0.12 mmol, 0.6 Äq.) in wasserfreiem PhMe (2 mL) wurde für 2 h auf 100 °C erhitzt. Es wurde auf 23 °C abkühlen gelassen und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach Säulenchromatographie (*n*Hex/EtOAc 2:1→1:1) konnte das Thiolactam **157** (50.5 mg, 0.190 mmol, 95%) als farbloser Feststoff erhalten werden.

DC: R_F = 0.33 (*n*Hex/EtOAc 1:1, UV, CAM).

Smp.: 139 °C (EtOAc).

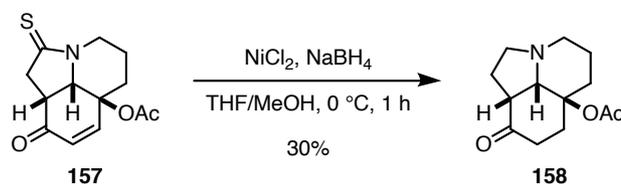
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.13 (dd, *J* = 10.2, 1.9 Hz, 1H), 6.20 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 4.71 (ddt, *J* = 13.9, 5.2, 1.7 Hz, 1H), 4.17 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 3.35 (d, *J* = 18.1 Hz, 1H), 3.26 (ddd, *J* = 9.6, 5.9, 1.0 Hz, 1H), 3.15 (ddd, *J* = 18.1, 9.5, 2.2 Hz, 1H), 3.01–2.97 (m, 1H), 2.88–2.82 (m, 1H), 2.03 (s, 3H), 1.98 (dq, *J* = 14.4, 3.8, 2.0 Hz, 1H), 1.80 (td, *J* = 13.5, 3.6 Hz, 1H), 1.57–1.47 (m, 1H) ppm.

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ = 200.6, 196.1, 169.3, 146.3, 132.1, 73.5, 67.8, 47.6, 44.7, 40.9, 32.6, 21.5, 20.8 ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2933, 2869, 1735, 1676, 1473, 1445, 1368, 1308, 1231, 1154, 1053, 1030, 874 cm⁻¹.

HRMS (ESI-TOF): *m/z* ber. für C₁₃H₁₅NO₃SNa⁺ [M+Na]⁺: 288.0665; gef. 288.0666.

9-Oxo-octahydro-4H-pyrrolo[3,2,1-ij]quinolin-6a(3¹H)ylacetate (158)



Zu einer Lösung aus Thiolactam **157** (41 mg, 0.15 mmol, 1.0 Äq.) und NiCl₂·6H₂O (293 mg, 1.23 mmol, 8.0 Äq.) in THF/MeOH (1:1, 20 mL) wurde bei 0 °C portionsweise NaBH₄ (134 mg, 3.54 mmol, 23 Äq.) gegeben und die schwarze Suspension für 1 h bei dieser Temperatur gerührt. Es wurde NaHCO₃ (ges. wässr., 20 mL) und CH₂Cl₂ (20 mL) zugefügt und die Phasen wurden getrennt. Die wässrige Phase wurde mit CH₂Cl₂ (3×20 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach Säulenchromatographie (*n*Hex/EtOAc 2:1) konnte das Amin **158** (10.5 mg, 44.2 μmol, 30%) als farbloses Öl erhalten werden.

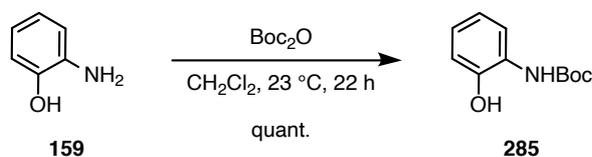
DC: R_F = 0.56 (*n*Hex/EtOAc 1:1, CAM).

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 3.05 (td, *J* = 9.0, 3.0 Hz, 1H), 2.98 (dt, *J* = 11.0, 3.3 Hz, 1H), 2.80 (ddd, *J* = 9.2, 5.6, 2.4 Hz, 1H), 2.74–2.71 (m, 1H), 2.68–2.65 (m, 1H), 2.49–2.40 (m, 3H), 2.39–2.37 (m, 1H), 2.33–2.30 (m, 1H), 2.08 (s, 3H), 2.07–2.03 (m, 1H), 1.95–1.90 (m, 1H), 1.71 (dtd, *J* = 12.8, 9.8, 3.0 Hz, 1H), 1.67–1.57 (m, 3H) ppm.

¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃): δ = 210.4, 170.4, 81.8, 71.6, 53.2, 53.0, 48.4, 36.6, 33.3, 27.1, 23.4, 22.6, 21.8 ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2937, 2797, 1735, 1715, 1445, 1368, 1248, 1150, 1060, 1019, 769 cm⁻¹.

HRMS (ESI-TOF): *m/z* ber. für C₁₃H₂₀NO₃⁺ [M+H]⁺: 238.1438; gef. 238.1442.

7.2.3.2 Synthese des Phenylhydrazins **162***tert*-Butyl-(2-hydroxyphenyl)carbammat (**285**)

Zu einer Lösung aus 2-Aminophenol (**159**) (5.00 g, 45.8 mmol, 1.0 Äq.) in CH_2Cl_2 (100 mL) wurde bei 23 °C eine Lösung aus Boc_2O (17.0 mL, 73.3 mmol, 1.6 Äq.) in CH_2Cl_2 (50 mL) getropft und die Reaktionsmischung für 22 h bei 23 °C gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt wurde mit eiskaltem Pentan (3×10 mL) gewaschen. *N*-Boc-2-Aminophenol (**285**) (9.58 g, 45.8 mmol, quant.) konnte als farbloser Feststoff erhalten werden.

DC: $R_F = 0.29$ (*n*Hexan/EtOAc 9:1, UV, CAM).

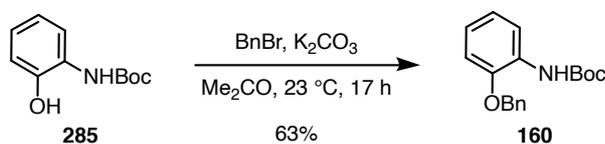
Smp.: 146 °C (CH_2Cl_2).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.12$ (bs, 1H), 7.08 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.04 (ddd, $J = 8.0, 7.3, 1.6$ Hz, 1H), 6.96 (dd, $J = 8.1, 1.5$ Hz, 1H), 6.85 (ddd, $J = 7.9, 7.3, 1.5$ Hz, 1H), 6.66 (bs, 1H), 1.53 (s, 9H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3): $\delta = 155.2, 147.7, 125.8, 125.7, 121.6, 120.9, 119.1, 82.2, 28.4$ ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3328, 2979, 2934, 1735, 1688, 1603, 1523, 1502, 1454, 1369, 1229, 1157, 1054, 748$ cm^{-1} .

Diese Verbindung wurde bereits in der Literatur beschrieben (erstmalig beschrieben, ^1H , ^{13}C und IR).^[248]

tert-Butyl-2-(benzyloxy)phenylcarbammat (**160**)

Eine Suspension aus *N*-Boc-2-Aminophenol (**285**) (9.58 g, 45.8 mmol, 1.0 Äq.), K_2CO_3 (9.50 g, 68.7 mmol, 1.5 Äq.) und Benzylbromid (5.73 mL, 48.1 mmol, 1.05 Äq.) in Me_2CO (100 mL) wurde für 17 h bei 23 °C gerührt. Die Reaktionsmischung wurde filtriert und das Lösungsmittel des Filtrats unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde in EtOAc (100 mL) gelöst, mit H_2O (2×50 mL) und NaCl (ges. wässr., 2×50 mL) gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Nach Säulenchromatographie (*n*Hex/EtOAc 25:1) konnte *N*-Boc-(2-benzyloxy)anilin (**160**) (7.54 g, 28.9 mmol, 63%) als farbloser Feststoff

erhalten werden.

DC: $R_F = 0.64$ (*n*Hex/EtOAc 9:1, UV, CAM).

Smp.: 67–68 °C (EtOAc).

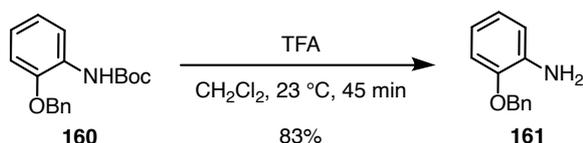
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): $\delta = 8.11$ (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.43–7.39 (m, 4H), 7.37–7.35 (m, 1H), 7.10 (bs, 1H), 6.98–6.90 (m, 3H), 5.12 (s, 2H), 1.53 (s, 9H) ppm.

¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃): $\delta = 152.9, 146.9, 136.7, 128.9, 128.6, 128.4, 127.7, 122.4, 121.6, 118.5, 111.8, 80.5, 70.9, 28.5$ ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2977, 1727, 1602, 1522, 1446, 1232, 1152, 1047, 1022, 741$ cm⁻¹.

Diese Verbindung wurde bereits in der Literatur beschrieben (erstmalig beschrieben,^[249] vollständig charakterisiert [Smp., ¹H, ¹³C und IR]^[250]).

2-(Benzyloxy)anilin (**161**)



Zu einer Lösung aus *N*-Boc-(2-Benzyloxy)anilin (**160**) (1.35 g, 4.50 mmol, 1.0 Äq.) in wasserfreiem CH₂Cl₂ (6 mL) wurde bei 23 °C TFA (2.8 mL) getropft und die Reaktionsmischung für 45 min bei dieser Temperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und NaOH (1 M wässr., 50 mL) wurde zugegeben. Die wässrige Phase wurde mit Et₂O (3×25 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach Säulenchromatographie (*n*Hex/EtOAc 25:1→4:1) wurde Anilin **161** (606 mg, 3.04 mmol, 83%) als hochviskoses farbloses Öl erhalten.

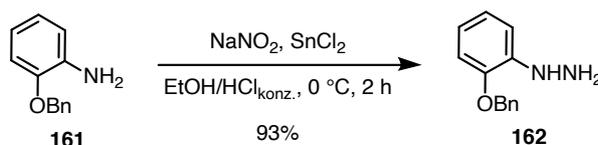
DC: $R_F = 0.32$ (*n*Hex/EtOAc 9:1, UV, CAM).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.46$ –7.44 (m, 2H), 7.41–7.38 (m, 2H), 7.36–7.32 (m, 1H), 6.87 (dd, $J = 8.0, 1.3$ Hz, 1H), 6.82 (td, $J = 7.5, 1.3$ Hz, 1H), 6.76–6.70 (m, 2H), 5.09 (s, 2H), 3.82 (bs, 2H) ppm.

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): $\delta = 146.6, 137.4, 136.7, 128.7, 128.1, 127.7, 121.7, 118.5, 115.4, 112.3, 70.6$ ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3461, 3371, 3032, 1613, 1504, 1454, 1276, 1211, 1041, 1013, 738$ cm⁻¹.

Diese Verbindung wurde bereits in der Literatur beschrieben (erstmalig beschrieben,^[251] ¹H,^[140,252] ¹³C^[252] und IR^[252]).

(2-(Benzyloxy)phenyl)hydrazin (162)

Zu einer Suspension von Anilin **161** (606 mg, 3.04 mmol, 1.0 Äq.) in EtOH (10 mL) und HCl (37% w/w wässr., 10 mL) wurde bei 0 °C eine Lösung aus NaNO₂ (220 mg, 3.19 mmol, 1.05 Äq.) in H₂O (2 mL) getropft und die Reaktionsmischung wurde für 1 h bei dieser Temperatur gerührt. SnCl₂·2H₂O (3.57 g, 15.8 mmol, 5.2 Äq.) in HCl (37% w/w wässr., 3 mL) wurde tropfenweise zugegeben und die Reaktionsmischung für 1 h bei 0 °C gerührt. Es wurde mit H₂O (200 mL) verdünnt, mit NaOH alkalisiert (pH > 9) und die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ (4×30 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Phenylhydrazin **162** (616 mg, 2.84 mmol, 93%) konnte als gelbes Öl erhalten werden, welches bei –20 °C kristallisierte.

DC: R_F = 0.10 (*n*Hex/EtOAc 9:1, UV, CAM, KMnO₄).

Smp.: 41–43 °C (CH₂Cl₂).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.44–7.37 (m, 4H), 7.36–7.32 (m, 1H), 7.01 (dd, *J* = 7.9, 1.9 Hz, 1H), 6.98 (dt, *J* = 7.1, 1.4 Hz, 1H), 6.87 (dd, *J* = 7.9, 1.3 Hz, 1H), 6.77 (ddd, *J* = 8.0, 7.2, 1.9 Hz, 1H), 5.72 (bs, 1H), 5.07 (s, 2H), 3.49 (bs, 2H) ppm.

¹H-NMR (500 MHz, (CD₃)₂SO): δ = 7.48 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 7.39 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.32 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.04 (dd, *J* = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 6.87 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.82 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.58 (td, *J* = 7.7, 1.6 Hz, 1H), 5.94 (s, 1H), 5.08 (s, 2H), 3.94 (s, 2H) ppm.

¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃): δ = 145.8, 141.4, 137.0, 128.7, 128.2, 127.7, 121.8, 118.7, 111.4, 110.9, 70.6 ppm.

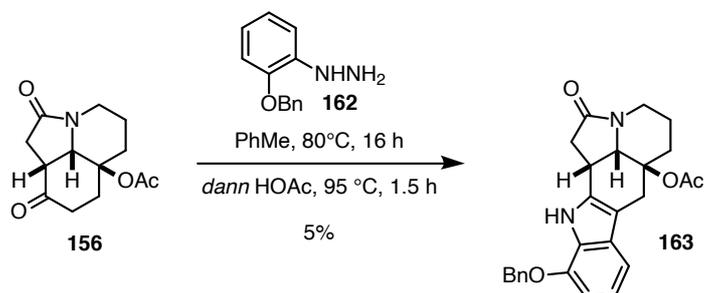
¹³C-NMR (126 MHz, (CD₃)₂SO): δ = 144.8, 141.8, 137.4, 128.4, 127.7, 127.4, 121.1, 116.7, 111.2, 111.1, 69.3 ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3340, 3061, 3033, 1597, 1500, 1437, 1380, 1256, 1208, 1013, 738 cm⁻¹.

HRMS (ESI-TOF): *m/z* berechnet für C₁₃H₁₄N₂ONa⁺ [M+Na]⁺: 237.0998; gefunden 237.0999.

Diese Verbindung wurde bereits in der Literatur beschrieben, aber nur durch ein ¹H-NMR-Spektrum charakterisiert.^[253]

7.2.3.3 Abschluss der Synthese

11-(Benzyloxy)-2-oxo-1,2,3¹,5,6,7,12,12b-octahydroindolizino[1,8-ab]carbazol-6a(4H)-ylacetat
(163)

Keton **156** (12.0 mg, 47.8 μmol , 1.0 Äq.), Phenylhydrazin **162** (15.3 mg, 71.6 μmol , 1.5 Äq.) und 3 Å Molsieb (20 mg) wurden in wasserfreiem PhMe (1 mL) für 16 h auf 80 °C erhitzt. Nach Abkühlen auf 23 °C wurde die Reaktionsmischung filtriert und das Lösungsmittel des Filtrats unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde in HOAc (1.5 mL) gelöst und für 1.5 h auf 95 °C erhitzt. Es wurde auf 23 °C abkühlen gelassen, auf Na_2CO_3 (ges. wässr., 10 mL) gegossen und mit CH_2Cl_2 (3 \times 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach Säulenchromatographie (1. $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 50:1, 2. *n*Hex/*i*PrOH 9:1 \rightarrow 4:1) und präparativer Dünnschichtchromatographie ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 50:1, 2 \times Entwickeln) konnte das Indol **163** (1.1 mg, 2.5 μmol , 5%) als orangefarbenes Öl erhalten werden.

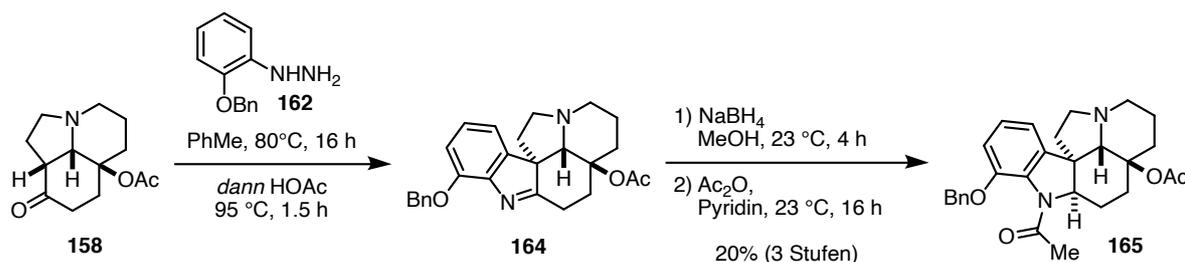
DC: $R_F = 0.15$ (*n*Hex/*i*PrOH 9:1, UV, CAM).

¹H-NMR (600 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.02$ (s, 1H), 7.49 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 7.42 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.39–7.35 (m, 1H), 7.09 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.01 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.72 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 5.19 (s, 2H), 4.10 (dd, $J = 13.1, 5.2$ Hz, 1H), 3.93 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 3.82 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 3.70 (d, $J = 17.0$ Hz, 1H), 3.05–3.01 (m, 1H), 2.99 (d, $J = 16.9$ Hz, 1H), 2.86 (dd, $J = 16.7, 9.9$ Hz, 1H), 2.73 (td, $J = 13.0, 4.0$ Hz, 1H), 2.54 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H), 1.94 (td, $J = 13.4, 4.4$ Hz, 1H), 1.90–1.85 (m, 1H), 1.83 (s, 3H), 1.80–1.73 (m, 1H) ppm.

¹³C-NMR (151 MHz, CDCl_3): $\delta = 174.0, 170.3, 145.0, 137.2, 131.9, 128.8, 128.7, 128.4, 128.2, 127.3, 120.1, 111.6, 106.2, 103.6, 80.5, 70.5, 62.7, 40.5, 38.1, 33.7, 28.4, 23.0, 22.5, 22.1$ ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2293, 2853, 1738, 1683, 1456, 1374, 1226, 728$ cm^{-1} .

HRMS (ESI-TOF): m/z ber. für $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4\text{Na}^+$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 453.1785, gef. 453.1781.

5*O*-Acetyl-17*O*-benzylaspidodispermin (**165**)

Eine Mischung aus Amin **158** (20.5 mg, 86.8 μ mol, 1.0 Äq.), Phenylhydrazin **162** (27.9 mmol, 130 μ mol, 1.5 Äq.) und 3 Å Molsieb (20 mg) in wasserfreiem PhMe (1 mL) wurden für 18 h auf 80 °C erhitzt. Nach Abkühlen auf 23 °C wurde die Reaktionsmischung filtriert und das Lösungsmittel des Filtrats unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde in HOAc (1 mL) gelöst und für 1.5 h auf 95 °C erhitzt. Es wurde auf 23 °C abkühlen gelassen und Na₂CO₃ (ges. wässr., 15 mL) zugegeben bis ein pH > 9 erreicht wurde. Die wässrige Phase wurde mit CH₂Cl₂ (3 × 10 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach Säulenchromatographie (*n*Hex/EtOAc 1:1) konnte Indolenin **164** (12 mg, 28 μ mol, 33%, mit nicht abtrennbaren Verunreinigungen) als gelbes Öl erhalten werden.

Indolenin **164** (12 mg, 28 μ mol, 1.0 Äq.) und NaBH₄ (5.4 mg, 0.14 mmol, 5.0 Äq.) in MeOH (1 mL) wurden 4 h bei 23 °C gerührt. NaHCO₃ (ges. wässr., 10 mL) wurde zugegeben und die wässrige Phase wurde mit CH₂Cl₂ (4 × 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach Säulenchromatographie (CH₂Cl₂/MeOH 50:1) konnte das Anilin (9 mg) als farbloses Öl erhalten werden.

Ac₂O (0.2 mL) wurde zu einer Lösung des Anilins (9 mg) in Pyridin (0.6 mL) zugegeben und die Reaktionsmischung für 16 h bei 23 °C gerührt. NH₃ (30% w/w wässr., 10 mL) wurde hinzugefügt und die wässrige Phase wurde mit CH₂Cl₂ (4 × 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach Säulenchromatographie (CH₂Cl₂/MeOH, 50:1) konnte das Anilid **165** (8.1 mg, 17 μ mol, 20% über 3 Stufen) als farbloses Öl erhalten werden.

DC: R_F = 0.37 (CH₂Cl₂/MeOH 19:1, UV, CAM).

¹H-NMR (600 MHz, CDCN₃, 65 °C): δ = 7.41 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.36 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.32–7.30 (m, 1H), 7.09–7.06 (m, 1H), 6.94 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 5.16–5.14 (m, 2H), 4.43–4.40 (m, 1H), 3.17 (td, *J* = 9.0, 3.6 Hz, 1H), 3.00 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 2.82 (s, 1H), 2.40–2.36 (m, 2H), 2.22 (td, *J* = 14.1, 3.7 Hz, 1H), 2.15 (s, 3H), 2.12–2.03 (m, 4H), 1.82 (ddd, *J* = 17.1, 6.5,

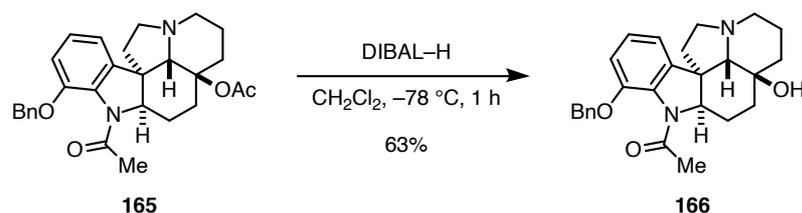
3.5 Hz, 1H), 1.77–1.73 (m, 1H), 1.67–1.62 (m, 3H), 1.36 (s, 3H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, CDCl_3 , 65 °C): δ = 170.6 (2C), 150.2, 143.9, 138.6, 131.8, 129.7, 129.1, 129.1, 127.0, 117.8, 115.4, 82.7, 72.3, 69.7, 69.2, 54.6, 53.9, 53.1, 38.4, 34.8, 25.6, 25.6, 24.3, 23.5, 22.0 ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2932, 2864, 2791, 1733, 1653, 1485, 1455, 1377, 1249, 1210, 1115, 1026, 773 cm^{-1} .

HRMS (ESI-TOF): m/z ber. für $\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}_4^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 461.2435; gef. 461.2446.

17*O*-Benzylaspidodispermin (**166**)



Zu einer Lösung des Anilids **165** (4.0 mg, 8.7 μmol , 1.0 Äq.) in wasserfreiem CH_2Cl_2 wurde bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ DIBAL-H (1 M in Hexan, 10 μL , 10 μmol , 1.15 Äq.) getropft und die Reaktionsmischung für 1 h bei dieser Temperatur gerührt. Es wurde H_2O (5 μL) zugegeben und auf $23\text{ }^\circ\text{C}$ erwärmen gelassen. Bei dieser Temperatur wurden NaOH (15% w/w wässr., 5 μL) und H_2O (15 μL) zugegeben und die Reaktionsmischung für 15 min gerührt. MgSO_4 wurde hinzugefügt und die Suspension für weitere 30 min bei $23\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt. Es wurde über Celite[®] filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach Säulenchromatographie ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 50:1 \rightarrow 19:1) konnte 17*O*-Benzylaspidodispermin (**166**) (2.3 mg, 5.5 μmol , 63%) als farbloses Öl erhalten werden.

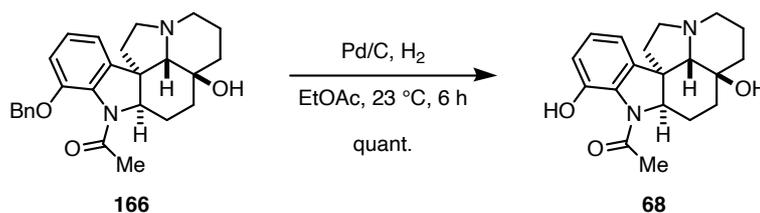
DC: R_F = 0.30 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 19:1, UV, CAM).

$^1\text{H-NMR}$ (700 MHz, CDCl_3): δ = 7.42–7.49 (m, 2H), 7.37 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.33–7.30 (m, 1H), 7.09 (dd, J = 8.2, 7.4 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 5.13–5.09 (m, 2H), 4.58 (bs, 1H), 3.17 (td, J = 9.1, 3.3 Hz, 1H), 3.01 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 2.42 (s, 1H), 2.34 (q, J = 9.0 Hz, 1H), 2.24–2.17 (m, 4H), 2.10 (dt, J = 13.3, 8.7 Hz, 1H), 2.02 (td, J = 11.3, 3.5 Hz, 1H), 1.97–1.92 (m, 1H), 1.72 (d, J = 14.3 Hz, 1H), 1.69–1.61 (m, 5H), 1.42 (td, J = 12.8, 5.2 Hz, 1H), 1.19 (d, J = 14.0 Hz, 1H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (176 MHz, CDCl_3): δ = 173.3, 149.3, 142.7, 136.6, 130.3, 128.8, 128.3, 127.7, 126.6, 115.8, 113.9, 71.3, 71.0, 70.5, 68.8, 53.1, 52.4, 38.6, 37.3, 29.8, 28.7, 24.0, 23.5, 23.5 ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3420, 2930, 2856, 2785, 1623, 1488, 1457, 1387, 1271, 1197, 1055, 942, 755 cm^{-1} .

HRMS (ESI-TOF): m/z ber. für $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_3^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 419.2329; gef. 419.2342.

Aspidodispermin (**68**)

Eine Suspension aus 17*O*-Benzylaspidodispermin (**166**) (3.0 mg, 7.2 μmol , 1.0 Äq.) und Pd/C (10% *w/w*, 2.4 mg, 2.3 μmol , 0.3 Äq.) in EtOAc (1 mL) wurde für 6 h bei 23 °C unter einer H₂-Atmosphäre (Ballon) gerührt. Die Reaktionsmischung wurde über Celite[®] filtriert und nach Entfernen des Lösungsmittels konnte Aspidodispermin (**68**) (2.3 mg, 7.2 μmol , quant.) als farbloses Öl erhalten werden.

DC: $R_F = 0.35$ (CH₂Cl₂/MeOH 19:1, UV, CAM).

¹H-NMR (700 MHz, CDCl₃): $\delta = 10.81$ (s, 1H), 7.09 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.84 (dd, $J = 8.2, 1.2$ Hz, 1H), 6.79 (dd, $J = 7.4, 1.2$ Hz, 1H), 4.06 (dd, $J = 11.6, 5.9$ Hz, 1H), 3.19 (td, $J = 9.1, 3.2$ Hz, 1H), 3.04 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H), 2.47 (s, 1H), 2.37 (dd, $J = 18.2, 9.3$ Hz, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.20 (td, $J = 14.1, 3.7$ Hz, 1H), 2.12–2.07 (m, 1H), 2.07–2.03 (m, 1H), 1.89 (ddt, $J = 13.3, 6.4, 3.5$ Hz, 1H), 1.84–1.75 (m, 2H), 1.70–1.64 (m, 3H), 1.48 (td, $J = 12.7, 6.2$ Hz, 1H), 1.40 (s, 1H), 1.31–1.28 (m, 1H) ppm.

¹³C-NMR (176 MHz, CDCl₃): $\delta = 169.3, 147.7, 139.9, 128.3, 127.1, 118.4, 113.2, 70.7, 70.1, 69.1, 53.2, 52.6, 52.5, 38.4$ (2C), 28.6, 24.4, 23.5, 22.9 ppm.

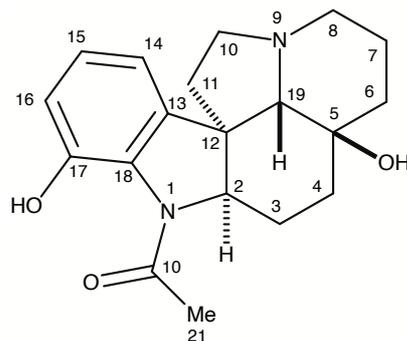
IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3404, 2930, 2855, 2791, 1630, 1601, 1575, 1473, 1448, 1391, 1262, 956, 935, 784, 735$ cm⁻¹.

HRMS (ESI-TOF): m/z ber. für C₁₉H₂₅N₂O₃ [M+H]⁺: 219.1860; gef. 219.1865.

Tabelle 7.1: Vergleich der vorhandenen ¹H-NMR-Daten des aus der Natur isolierten und des synthetisch dargestellten Aspidodispermin (**68**).

Position	natürliches 68	synthetisches 68
2	4.03	4.03
17-OH	10.82	10.78
21	2.30	2.30

Chemische Verschiebungen sind in ppm angegeben. Parameter für das ¹H-NMR des aus der Natur isolierten **68** sind unbekannt.^[67] Es wurden 0.03 ppm von den gemessenen Werten des synthetischen **68** abgezogen.

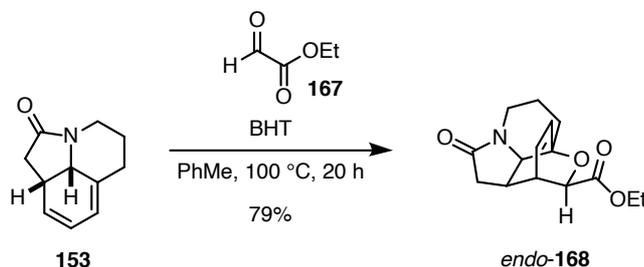
Tabelle 7.2: ^1H - and ^{13}C -NMR-Zuordnung für 68.

Position	^1H	^{13}C
1	-	-
2	4.06	69.1
3	1.89 ddt (13.3, 6.4, 3.5), 1.84 – 1.75 m	24.4
4	2.20 dt (14.1, 3.7), 1.31 – 1.28 m	28.6
5	-	70.1
5-OH	1.40 s	-
6	1.84 – 1.75 m, 1.48 td (12.7, 6.2)	38.4
7	1.70 – 1.64 m	23.5
8	3.04 d (11.3), 2.07 – 2.03 m	53.2
9	-	-
10	3.19 td (9.1, 3.2), 2.37 dd (18.2, 9.3)	52.5
11	2.12 – 2.07 m, 1.70 – 1.64 m	38.4
12	-	52.6
13	-	139.9
14	6.79 dd (7.4, 1.2)	113.2
15	7.09 t (7.7)	128.4
16	6.84 dd (8.2, 1.2)	118.4
17	-	147.7
17-OH	10.81 s	-
18	-	127.1
19	2.47 s	70.7
20	-	169.3
21	2.33 s	22.9

Die chemischen Verschiebungen sind in ppm angegeben. Die Kopplungskonstanten in den Klammern sind in Hz angegeben. Die Spektren wurden in CDCl_3 gemessen und auf das Signal des Lösungsmittels referenziert.

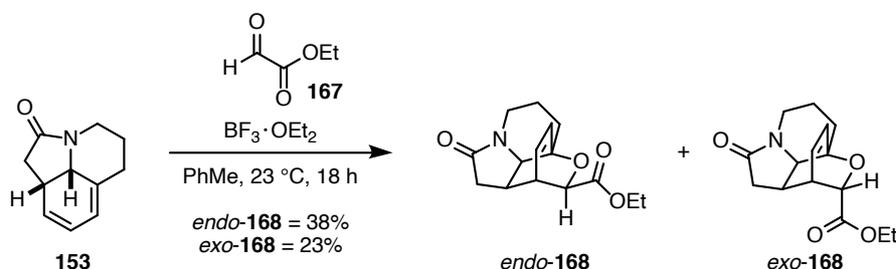
7.2.4 Studien zur Synthese von Aspidophytin (71)

Ethyl-2-oxo-1,2,3¹,5,6,9a-hexahydro-4H,9H-6a,9-(epoxymethano)pyrrolo[3,2,1-ij]-chinolin-10-carboxylat (**168**)



Eine Lösung des Diens **153** (20.0 mg, 0.114 mmol, 1.0 Äq.), 2,6-Di-*tert*-butyl-*para*-kresol (BHT, 40.5 mg, 0.187 μ mol, 1.3 Äq.) und Ethylglyoxylat (**167**) (50% in PhMe, 122 μ L, 0.619 mmol, 4.3 Äq.) in wasserfreiem PhMe (1 mL) wurde für 20 h auf 100 °C erhitzt. Nach Abkühlen auf 23 °C wurde die Reaktionsmischung direkt durch Säulenchromatographie (CH₂Cl₂/MeOH 50:1) gereinigt. Das *endo*-Diels-Alder-Produkt *endo*-**168** (25.0 mg, 90.1 μ mol, 79%) konnte als farbloses Öl erhalten werden.

Beim Einsatz von BF₃·OEt₂ als Katalysator konnte ebenfalls das *exo*-Produkt *exo*-**168** beobachtet werden:



Eine Lösung des Diens **153** (10.0 mg, 57.1 μ mol, 1.0 Äq.) in wasserfreiem PhMe (0.3 mL) wurde bei 23 °C mit BF₃·OEt₂ (2 Tropfen) und Ethylglyoxylat (**167**) (50% in PhMe, 60.0 μ L, 0.300 mmol, 5.3 Äq.) versetzt und die Reaktionsmischung für 18 h bei dieser Temperatur gerührt. Es wurde NaHCO₃ (ges. wässr., 10 mL) zugegeben und die wässrige Phase mit EtOAc (3 × 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach Säulenchromatographie (CH₂Cl₂/MeOH 50:1) wurde das *endo*-Produkt *endo*-**168** (6.0 mg, 22 μ mol, 38%) als farbloses Öl und das *exo*-Produkt *exo*-**168** (3.7 mg, 13 μ mol, 23%) als farbloser Feststoff erhalten.

endo-**168**:

DC: R_F = 0.39 (CH₂Cl₂/MeOH 19:1, CAM).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 6.32–6.26 (m, 2H), 4.35 (s, 1H), 4.15 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.99 (dd, *J* = 13.3, 4.1 Hz, 1H), 3.49 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 3.29 (q, *J* = 3.9 Hz, 1H), 2.79–2.72 (m, 1H), 2.72–2.65 (m, 1H), 2.52 (dd, *J* = 17.7, 10.8 Hz, 1H), 2.30–2.26 (m, 1H), 2.05 (dd, *J* = 17.5, 5.0 Hz, 1H), 1.87–1.81 (m, 1H), 1.76–1.62 (m, 2H), 1.24 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H) ppm.

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ = 172.1, 170.9, 136.2, 130.3, 73.5, 71.1, 63.9, 61.3, 38.8, 38.3, 35.3, 31.5, 30.9, 22.7, 14.3 ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2936, 2868, 1749, 1683, 1443, 1367, 1268, 1201, 1032, 922 cm⁻¹.

HRMS (ESI-TOF): *m/z* ber. für C₁₅H₁₉NO₄Na⁺ [M+Na]⁺: 300.1206; gef. 300.1216.

exo-**168**:

DC: R_F = 0.41 (CH₂Cl₂/MeOH 19:1, CAM).

Smp.: 118 °C (MeOH).

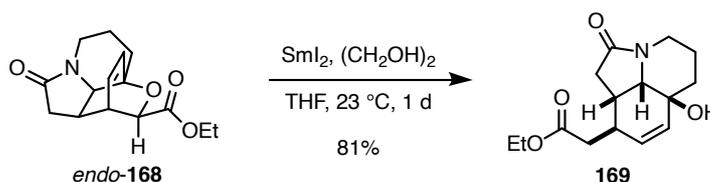
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 6.52 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.27 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 4.33–4.20 (m, 2H), 3.99 (dd, *J* = 13.4, 5.5 Hz, 1H), 3.94 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 3.68 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 3.17–3.13 (m, 1H), 2.71 (td, *J* = 13.3, 4.1 Hz, 1H), 2.60–2.53 (m, 1H), 2.47 (dd, *J* = 17.4, 10.8 Hz, 1H), 2.16 (dt, *J* = 12.6, 3.9 Hz, 1H), 2.02 (dd, *J* = 17.3, 4.8 Hz, 1H), 1.88–1.78 (m, 2H), 1.71–1.58 (m, 1H), 1.32 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H) ppm.

¹³C-NMR (176 MHz, CDCl₃): δ = 172.1, 171.6, 135.6, 132.8, 73.8, 71.1, 63.5, 61.5, 38.9, 37.6, 35.4, 31.3, 27.5, 22.8, 14.4 ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2932, 2868, 1747, 1687, 1438, 1264, 1222, 1032 cm⁻¹.

HRMS (ESI-TOF): *m/z* ber. für C₁₅H₁₉NO₄Na⁺ [M+Na]⁺: 300.1206; gef. 300.1209.

Ethyl-2-6a-hydroxy-2-oxo-1,2,3¹,5,6,6a,9,9a-octahydro-4H-pyrrolo[3,2,1-ij]-chinolin-9-yl)-acetat
(**169**)



Zu *endo*-Diels–Alder-Produkt *endo*-**168** (6.0 mg, 22 μmol, 1.0 Äq.) und wasserfreiem Ethylenglykol (60 μL) wurde bei 23 °C SmI₂ (0.1 M in THF, 4 mL, 0.40 mmol, 19 Äq.) getropft und die tiefblaue Reaktionsmischung wurde für 1 d bei 23 °C gerührt. Es wurde H₂O (10 mL) hinzugefügt und mit EtOAc (4 × 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit NaCl (ges. wässr., 2 × 20 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach Säulenchromatographie (CH₂Cl₂/MeOH 50:1 → 19:1) konnte der Ester **139** (4.9 mg, 18 μmol, 81%) als farbloses Öl erhalten werden.

DC: $R_F = 0.39$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 19:1, CAM).

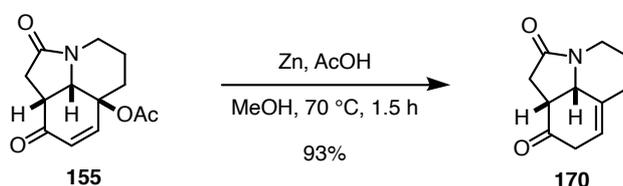
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 5.75$ (dd, $J = 10.1, 3.2$ Hz, 1H), 5.61 (ddd, $J = 10.1, 2.6, 1.4$ Hz, 1H), 4.13 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.91 (dd, $J = 13.3, 5.3$ Hz, 1H), 3.44 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 2.97 (bs, 1H), 2.62–2.45 (m, 5H), 2.20–2.12 (m, 2H), 1.97 (dt, $J = 12.9, 3.4$ Hz, 1H), 1.75–1.68 (m, 1H), 1.62 (td, $J = 13.3, 3.4$ Hz, 1H), 1.38–1.27 (m, 1H), 1.25 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (176 MHz, CDCl_3): $\delta = 174.4, 172.4, 133.5, 129.5, 65.0, 63.8, 61.0, 40.4, 39.7, 37.8, 36.7, 35.5, 32.3, 21.2, 14.3$ ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3376, 2936, 2857, 1730, 1667, 1422, 1372, 1299, 1158, 1070, 1040$ cm^{-1} .

HRMS (ESI-TOF): m/z ber. für $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{NO}_2\text{Na}^+$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 302.1363; gef. 302.1361.

1,3¹,5,6,8,9a-Hexahydro-4H-pyrrolo[3,2,1-ij]chinolin-2,9-dion (170)



Eine Suspension aus Acetat **155** (20.0 mg, $80.2\ \mu\text{mol}$, 1.0 Äq.), Zink (80.0 mg, 1.22 mmol, 15 Äq.) und HOAc ($100\ \mu\text{L}$, 1.58 mmol, 19 Äq.) in MeOH (3 mL) wurde für 1.5 h auf $70\ ^\circ\text{C}$ erhitzt. Nach Abkühlen auf $23\ ^\circ\text{C}$ wurde über Celite[®] filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach Säulenchromatographie ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 50:1) konnte das β,γ -ungesättigte Keton **170** (14.3 mg, $74.8\ \mu\text{mol}$, 93%) als farbloses Öl erhalten werden.

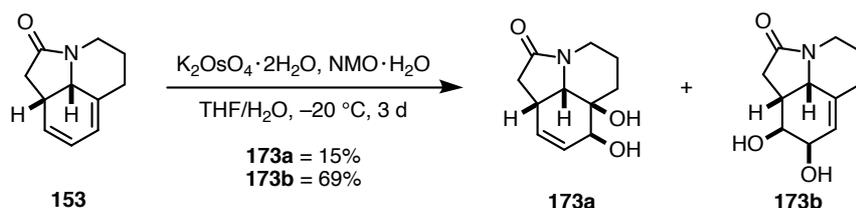
DC: $R_F = 0.43$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 19:1, CAM).

$^1\text{H-NMR}$ (700 MHz, CDCl_3): $\delta = 5.55$ – 5.51 (m, 1H), 4.40 (ddq, $J = 9.0, 2.5, 1.3$ Hz, 1H), 4.17 (ddt, $J = 13.3, 4.9, 1.7$ Hz, 1H), 3.25–3.17 (m, 1H), 3.07–3.01 (m, 1H), 2.93 (ddt, $J = 19.7, 5.2, 1.5$ Hz, 1H), 2.85 (dd, $J = 17.6, 6.1$ Hz, 1H), 2.79 (tdd, $J = 13.2, 3.5, 1.6$ Hz, 1H), 2.56 (ddd, $J = 17.6, 10.8, 1.6$ Hz, 1H), 2.50–2.45 (m, 1H), 2.22 (ddtd, $J = 16.2, 13.6, 4.2, 1.7$ Hz, 1H), 1.83–1.75 (m, 1H), 1.46–1.35 (m, 1H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (176 MHz, CDCl_3): $\delta = 205.6, 171.1, 134.9, 116.7, 61.4, 42.2, 40.3, 37.7, 32.3, 31.7, 25.8$ ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2925, 2854, 1712, 1672, 1439, 1419, 1261, 1011, 908, 875$ cm^{-1} .

HRMS (ESI-TOF): m/z ber. für $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{NO}_2\text{Na}^+$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 214.0838; gef. 214.0846.

8,9-Dihydroxy-3¹,5,6,8,9,9a-hexahydro-4H-pyrrolo[3,2,1-ij]chinolin-2(1H)-on (**173b**)

Zu einer Lösung des Diens **153** (70 mg, 0.40 mmol, 1.0 Äq.) und $\text{NMO} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (59 mg, 0.44 mmol, 1.1 Äq.) in THF/ H_2O (5:1, 6.6 mL) wurde bei $-20\text{ }^\circ\text{C}$ $\text{K}_2\text{OsO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (3.0 mg, $8.0\text{ }\mu\text{mol}$, 2 mol%) gegeben und die Reaktionsmischung für 3 d bei dieser Temperatur gerührt. Es wurde NaHSO_3 (ges. wässr., 10 mL) zugegeben und die entstehende Lösung mit $\text{CHCl}_3/i\text{PrOH}$ (4:1, $4 \times 10\text{ mL}$) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach Säulenchromatographie ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 9:1) konnten die regioisomeren Alkohole **173a** (13 mg, $62\text{ }\mu\text{mol}$, 15%) und **173b** (57 mg, 0.27 mmol , 69%) als farblose Öle erhalten werden.

Alkohol **173a**:

DC: $R_F = 0.36$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 9:1, CAM).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 5.66\text{--}5.60$ (m, 2H), 4.26 (s, 1H), 4.06 (dd, $J = 13.3, 5.2\text{ Hz}$, 1H), 3.55 (d, $J = 6.9\text{ Hz}$, 1H), 3.16–3.05 (m, 1H), 2.68 (ddd, $J = 17.0, 10.3, 1.7\text{ Hz}$, 1H), 2.60 (ddd, $J = 13.1, 4.2, 1.7\text{ Hz}$, 1H), 2.47 (s, 2H), 2.39–2.31 (m, 1H), 2.18 (dd, $J = 17.2, 1.9\text{ Hz}$, 1H), 1.80–1.71 (m, 1H), 1.68–1.54 (m, 1H), 1.45 (td, $J = 13.5, 4.4\text{ Hz}$, 1H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3): $\delta = 174.2, 129.7, 127.9, 69.8, 64.0, 62.6, 39.7, 37.6, 33.2, 29.2, 21.3$ ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3388, 2930, 2856, 1660, 1446, 1421, 1298, 1265, 1065, 907\text{ cm}^{-1}$.

HRMS (ESI-TOF): m/z ber. für $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{NO}_3\text{Na}^+$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 232.0944; gef. 232.0944.

Alkohol **173b**:

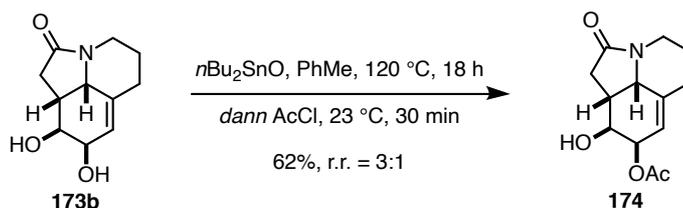
DC: $R_F = 0.30$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 9:1, CAM).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 5.67$ (d, $J = 5.7\text{ Hz}$, 1H), 4.19–4.13 (m, 1H), 4.12 (dd, $J = 13.3, 4.5\text{ Hz}$, 1H), 3.97 (d, $J = 7.7\text{ Hz}$, 1H), 3.55 (d, $J = 9.3\text{ Hz}$, 1H), 2.82–2.69 (m, 2H), 2.62 (dd, $J = 17.2, 9.4\text{ Hz}$, 1H), 2.42 (d, $J = 13.4\text{ Hz}$, 1H), 2.36 (dd, $J = 17.4, 3.6\text{ Hz}$, 1H), 2.16 (td, $J = 13.4, 4.4\text{ Hz}$, 1H), 1.84 (d, $J = 13.8\text{ Hz}$, 1H), 1.38 (qt, $J = 13.2, 4.6\text{ Hz}$, 1H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, CDCl_3): $\delta = 166.6, 133.2, 114.7, 64.9, 60.1, 52.3, 34.3, 28.3, 26.6, 26.1, 20.3$ ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3370, 2925, 2854, 1660, 1440, 1288, 1249, 1093, 1061, 896\text{ cm}^{-1}$.

HRMS (ESI-TOF): m/z ber. für $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{NO}_3\text{Na}^+$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 232.0944; gef. 232.0948.

9-Hydroxy-2-oxo-1,2,3^l,5,6,8,9,9a-octahydro-4H-pyrrolo[3,2,1-ij]chinolin-8-ylacetat (**174**)

Eine Lösung des Diols **173b** (28.5 mg, 0.136 mmol, 1.0 Äq.) und $n\text{Bu}_2\text{SnO}$ (37.2 mg, 0.150 mmol, 1.1 Äq.) in PhMe (5 mL) wurde für 16 h über einem Wasserabscheider auf 120 °C erhitzt. Nach Abkühlen auf 23 °C wurde AcCl (20 μL , 0.28 mmol, 2.0 Äq.) zugegeben und die Reaktionsmischung 30 min bei dieser Temperatur gerührt. Es wurde NaHCO_3 (ges. wässr., 15 mL) und CH_2Cl_2 (10 mL) zugegeben, die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 (3 \times 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach Säulenchromatographie ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 50:1 \rightarrow 19:1) konnte das Monoacetat **174** (21.1 mg, 84.3 μmol , 62%, r.r. = 3:1) erhalten werden.

DC: $R_F = 0.27$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 19:1, CAM).

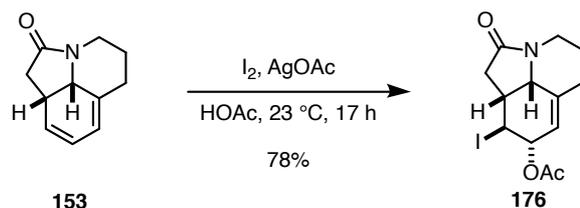
Das Produkt wurde als Mischung untrennbarer Regioisomere erhalten. Signifikante Signale des unerwünschten Allylalkohols sind mit einem * markiert.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 5.70$ (ddt, $J = 6.0, 1.7$ Hz, 1H), 5.20 (dd, $J = 6.1, 3.2$ Hz, 1H), 4.80* (dd, $J = 10.1, 2.9$ Hz, 1H), 4.33* (dd, $J = 5.9, 3.0$ Hz, 1H), 4.14 (dd, $J = 13.4, 4.8$ Hz, 1H), 4.00 (dd, $J = 11.5, 7.7$ Hz, 1H), 3.65 (dd, $J = 10.0, 3.2$ Hz, 1H), 3.02–2.95* (m, 1H), 2.80–2.74 (m, 1H), 2.72–2.57 (m, 2H), 2.47–2.41 (m, 2H), 2.20–2.12 (m, 1H), 2.12* (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 1.98–1.81 (m, 1H), 1.46–1.34 (m, 1H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (176 MHz, CDCl_3): $\delta = 172.2, 171.7^*, 171.2, 170.8^*, 141.1, 139.4^*, 120.5^*, 117.8, 74.0^*, 69.8, 69.2, 64.0^*, 58.2, 57.9^*, 40.2^*, 40.1, 34.2, 33.9^*, 32.6, 32.4, 32.5^*, 29.3^*, 26.1^*, 26.1, 21.3^*, 21.2$ ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3735, 2944, 2857, 1731, 1667, 1440, 1370, 1242, 1092, 1027, 896$ cm^{-1} .

HRMS (ESI-TOF): m/z ber. für $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NO}_4\text{Na}^+$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 274.1050; gef. 274.1049.

9-Iod-2-oxo-1,2,3¹,5,6,8,9,9a-octahydro-4H-pyrrolo[3,2,1-ij]chinolin-8-ylacetat (**176**)

Eine Lösung des Diens **153** (10 mg, 57 μmol , 1.0 Äq.), I₂ (16 mg, 63 μmol , 1.1 Äq.) und AgOAc (19 mg, 0.11 mmol, 2.0 Äq.) in HOAc (0.6 mL) wurde für 17 h bei 23 °C gerührt. Es wurde NaHCO₃ (ges. wässr., 15 mL) zugegeben und die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ (3×10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach Säulenchromatographie (EtOAc) konnte das Iodacetat **176** (16 mg, 45 μmol , 78%) als farbloses Öl erhalten werden.

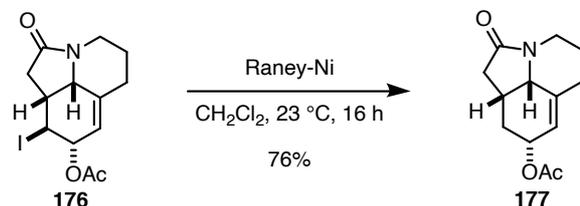
DC: R_F = 0.29 (*n*Hex/EtOAc 1:3, CAM).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 5.54 (ddt, *J* = 8.4, 2.9, 1.8 Hz, 1H), 5.49 (q, *J* = 1.8 Hz, 1H), 4.17 (ddt, *J* = 13.4, 5.1, 1.7 Hz, 1H), 3.96 (dd, *J* = 10.5, 8.3 Hz, 1H), 3.87–3.83 (m, 1H), 3.10 (dddd, *J* = 10.5, 9.3, 7.8, 3.8 Hz, 1H), 2.80 (td, *J* = 13.0, 3.8 Hz, 1H), 2.74 (ddd, *J* = 17.7, 9.4, 1.7 Hz, 1H), 2.54 (dd, *J* = 17.7, 3.8 Hz, 1H), 2.41 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.22–2.14 (m, 1H), 2.13 (s, 3H), 1.89–1.83 (m, 1H), 1.52–1.42 (m, 1H) ppm.

¹³C-NMR (176 MHz, CDCl₃): δ = 171.1, 170.1, 137.3, 121.1, 73.1, 57.4, 40.3, 38.9, 37.8, 32.2, 32.1, 26.3, 21.2 ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2930, 2854, 1735, 1687, 1437, 1420, 1371, 1232, 1043 cm⁻¹.

HRMS (ESI-TOF): *m/z* ber. für C₁₃H₁₆INO₃Na⁺ [M+Na]⁺: 384.0067; gef. 384.0083.

2-Oxo-1,2,3¹,5,6,8,9,9a-octahydro-4H-pyrrolo[3,2,1-ij]chinolin-8-ylacetat (**177**)

Eine Suspension aus Iodacetat **176** (6.4 mg, 18 μmol , 1.0 Äq.) und Raney-Ni (W2, aufgeschlämmt in H₂O, 3 Tropfen) in CH₂Cl₂/MeOH (2.5:1, 1.4 mL) wurde für 16 h bei 23 °C gerührt. Es wurde über Celite[®] filtriert, mit EtOAc (10 mL) nachgespült und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach Säulenchromatographie (CH₂Cl₂/MeOH 50:1) konnte das Allylacetat **177** (3.9 mg, 14 μmol , 76%, 4:1 Mischung mit nicht reagiertem Startmaterial **176**) als farbloses Öl

erhalten werden.

DC: $R_F = 0.29$ (*n*Hex/EtOAc 1:3, CAM).

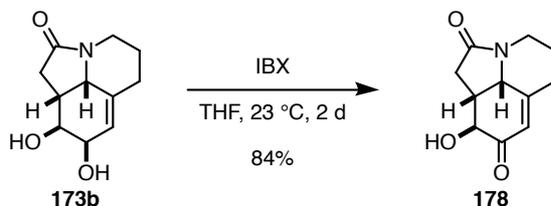
$^1\text{H-NMR}$ (700 MHz, CDCl_3): $\delta = 5.59$ (s, 1H), 5.26–5.22 (m, 1H), 4.16 (ddt, $J = 13.3, 5.1, 1.7$ Hz, 1H), 3.76 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 2.80 (tdd, $J = 13.1, 3.6, 1.6$ Hz, 2H), 2.68–2.59 (m, 2H), 2.42–2.38 (m, 1H), 2.28–2.22 (m, 1H), 2.22–2.15 (m, 1H), 2.07 (s, 3H), 1.84–1.80 (m, 1H), 1.54–1.47 (m, 2H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (176 MHz, CDCl_3): $\delta = 172.3, 170.8, 137.1, 123.1, 68.3, 57.2, 40.3, 36.7, 32.4, 32.1, 27.5, 26.5, 21.4$ ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2923, 2853, 1732, 1683, 1453, 1372, 1240, 1024, 752$ cm^{-1} .

HRMS (ESI-TOF): m/z ber. für $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NO}_3\text{Na}^+$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 258.1101; gef. 258.1106.

9-Hydroxy-5,6,9,9a-tetrahydro-4H-pyrrolo[3,2,1-ij]chinolin-2,8(1H,3 ^1H)-dion (178)



Eine Suspension aus Diol **173b** (17 mg, $81 \mu\text{mol}$, 1.0 Äq.) und IBX (20 mg, $97 \mu\text{mol}$, 1.2 Äq.) in THF (2 mL) wurde für 2 d bei 23 °C gerührt. Die Reaktionsmischung wurde über Celite[®] filtriert und das Lösungsmittel entfernt. Nach Säulenchromatographie ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 19:1) konnte das α -Hydroxyenon **178** (14 mg, $68 \mu\text{mol}$, 84%) als farbloses Öl erhalten werden.

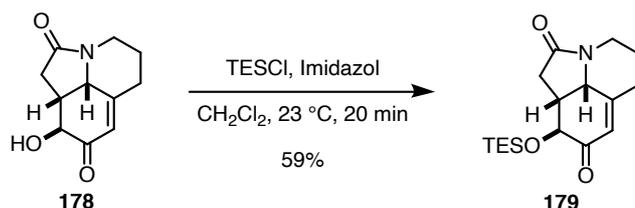
DC: $R_F = 0.30$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 19:1, UV, CAM).

$^1\text{H-NMR}$ (700 MHz, CDCl_3): $\delta = 5.99$ (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 4.22 (ddt, $J = 13.5, 5.1, 1.6$ Hz, 1H), 4.12 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 4.00 (d, $J = 10.7$ Hz, 1H), 3.56 (bs, 1H), 2.88 (tdd, $J = 13.1, 3.7, 1.5$ Hz, 1H), 2.77 (ddd, $J = 17.5, 8.8, 1.6$ Hz, 1H), 2.72–2.68 (m, 1H), 2.67 (dt, $J = 12.2, 3.0$ Hz, 1H), 2.64 (dd, $J = 17.5, 1.7$ Hz, 1H), 2.37 (tddd, $J = 13.3, 4.7, 2.0, 1.1$ Hz, 1H), 2.06–2.02 (m, 1H), 1.62–1.55 (m, 1H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (176 MHz, CDCl_3): $\delta = 198.2, 172.1, 156.6, 120.7, 73.1, 57.7, 40.1, 35.7, 35.5, 33.5, 26.1$ ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3383, 2929, 2855, 1670, 1441, 1287, 1232, 1112$ cm^{-1} .

HRMS (ESI-TOF): m/z ber. für $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{NO}_3\text{Na}^+$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 230.0788; gef. 230.0781.

9-((Triethylsilyl)oxy)-5,6,9,9a-tetrahydro-4H-pyrrolo[3,2,1-ij]chinolin-2,8(1H,3¹H)-dion (**179**)

Zu einer Lösung des α -Hydroxyenons **178** (14 mg, 68 μ mol, 1.0 Äq.) in wasserfreiem CH_2Cl_2 (0.7 mL) wurde bei 0 °C TESCl (17 μ L, 0.14 mmol, 2.0 Äq.) und Imidazol (14 mg, 0.21 mmol, 3.0 Äq.) gegeben und die Reaktionsmischung für 20 min bei 23 °C gerührt. Es wurde NaHCO_3 (ges. wässr., 10 mL) zugegeben und die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 (3 \times 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach Säulenchromatographie ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 50:1) konnte der TES-geschützte Alkohol **179** (13 mg, 40 μ mol, 59%) als farbloser Feststoff erhalten werden.

DC: $R_F = 0.45$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 19:1, UV, CAM).

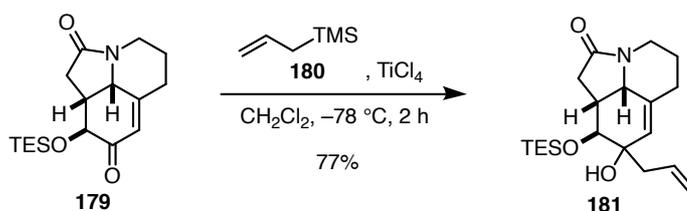
Smp.: 108 °C (MeOH).

¹H-NMR (600 MHz, CDCl_3): $\delta = 5.87$ (s, 1H), 4.21 (dd, $J = 14.7, 3.6$ Hz, 1H), 4.17 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 4.03 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 2.97–2.85 (m, 2H), 2.62–2.51 (m, 2H), 2.40 (td, $J = 13.4, 5.0$ Hz, 1H), 2.16 (dd, $J = 17.4, 8.0$ Hz, 1H), 1.99–1.90 (m, 1H), 1.73–1.58 (m, 1H), 0.94 (t, $J = 7.9$ Hz, 9H), 0.66–0.60 (m, 6H) ppm.

¹³C-NMR (151 MHz, CDCl_3): $\delta = 196.0, 172.3, 155.9, 122.0, 73.6, 57.5, 40.5, 37.7, 33.2, 33.2, 27.4, 6.9, 4.9$ ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2953, 2875, 1694, 1416, 1231, 1132, 1086, 1005\text{ cm}^{-1}$.

HRMS (ESI-TOF): m/z ber. für $\text{C}_{17}\text{H}_{27}\text{NO}_3\text{SiNa}^+$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 344.1652; gef. 344.1647.

8-Allyl-8-hydroxy-9-((triethylsilyl)oxy)-3¹,5,6,8,9,9a-hexahydro-4H-pyrrolo[3,2,1-ij]chinolin-2(1H)-on (**181**)

Zu einer Lösung des TES-geschützten Alkohols **179** (13 mg, 40 μ mol, 1.0 Äq.) und Allyltrimethylsilan (**180**) (13 μ L, 81 μ mol, 2.0 Äq.) in wasserfreiem CH_2Cl_2 (1 mL) wurde bei –78 °C TiCl_4 (0.1 M in CH_2Cl_2 , 0.49 mL, 49 μ mol, 1.2 Äq.) zugetropft und die Reaktionsmischung für 2 h bei dieser

Temperatur gerührt. Es wurde NaHCO_3 (ges. wässr., 10 mL) zugegeben und die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 (3×10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach Säulenchromatographie ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 50:1) konnte der tertiäre Alkohol **181** (11 mg, $30 \mu\text{mol}$, 77%) als farbloses Öl erhalten werden.

DC: $R_F = 0.43$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 19:1, CAM).

Smp.: 92°C (MeOH).

$^1\text{H-NMR}$ (700 MHz, CDCl_3): $\delta = 5.88$ (ddd, $J = 24.8, 9.3, 7.5$ Hz, 1H), 5.43 (s, 1H), 5.19 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H), 5.15 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 4.17 (dd, $J = 13.5, 4.8$ Hz, 1H), 3.91 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 3.52 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H), 2.73 (t, $J = 12.3$ Hz, 1H), 2.64 (dd, $J = 17.7, 9.7$ Hz, 1H), 2.57–2.48 (m, 2H), 2.41–2.35 (m, 2H), 2.20 (dd, $J = 13.7, 6.6$ Hz, 1H), 2.13 (td, $J = 13.6, 13.0, 4.3$ Hz, 1H), 1.94 (s, 1H), 1.80 (d, $J = 13.0$ Hz, 1H), 1.43 (qt, $J = 13.1, 4.5$ Hz, 1H), 0.97 (t, $J = 8.0$ Hz, 9H), 0.67 (qd, $J = 7.5, 4.1$ Hz, 6H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (176 MHz, CDCl_3): $\delta = 171.8, 133.7, 133.5, 128.4, 119.8, 78.3, 73.6, 58.2, 40.8, 40.0, 35.4, 34.8, 32.1, 25.7, 7.2, 5.6$ ppm.

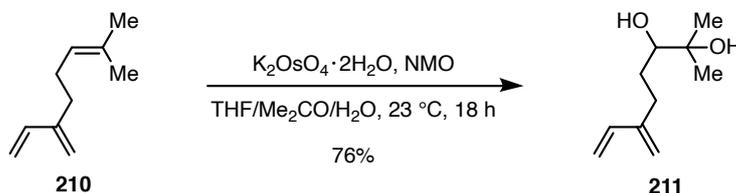
IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3406, 2950, 2874, 1739, 1672, 1440, 1365, 1234, 1113, 1003, 906, 861, 740$ cm^{-1} .

HRMS (ESI-TOF): m/z ber. für $\text{C}_{20}\text{H}_{33}\text{NO}_3\text{SiNa}^+ [\text{M}+\text{Na}]^+$: 386.2122; gef. 386.2123.

7.3 Ibophyllidin-Alkaloide

7.3.1 Syntheseweg ausgehend von Myrcen (210)

2-Methyl-6-methylenoct-7-en-2,3-diol (211)



Myrcen (**210**) (12.7 mL, 73.4 mmol, 1.0 Äq.), NMO (4.8 M in H₂O, 23.0 mL, 110 mmol, 1.5 Äq.) und K₂OsO₄ · 2H₂O (135 mg, 0.367 mmol, 0.5 mol%) in THF/Me₂CO/H₂O (1:1:1, 140 mL) wurden bei 23 °C für 18 h gerührt. Es wurde Na₂S₂O₃ (ges. wässr., 100 mL) zugegeben und für 30 min bei 23 °C gerührt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase wurde mit EtOAc (3 × 75 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit HCl (1 M wässr., 150 mL) und NaCl (ges. wässr., 150 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Für die anschließende Glykolspaltung wurde dieses Rohprodukt (9.57 g, 56.2 mmol, 76%) verwendet. Analytisch reines Diol **211** konnte durch Säulenchromatographie (*n*Hex/EtOAc 2:1) erhalten werden.

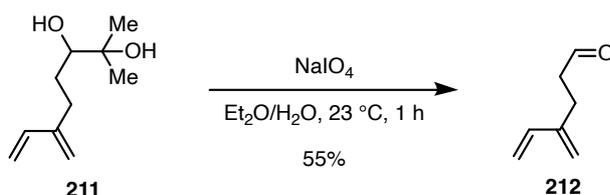
DC: R_F = 0.30 (*n*Hex/EtOAc 2:1, CAM).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 6.38 (dd, *J* = 17.6, 10.8 Hz, 1H), 5.27 (d, *J* = 17.8 Hz, 1H), 5.09 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H), 5.05 (s, 1H), 5.04 (s, 1H), 3.41 (ddd, *J* = 10.5, 4.3, 1.9 Hz, 1H), 2.54 (ddd, *J* = 14.6, 9.5, 5.0 Hz, 1H), 2.29 (dddd, *J* = 14.7, 9.4, 6.8, 1.1 Hz, 1H), 2.16 (s, 1H), 1.84 (s, 1H), 1.73–1.65 (m, 1H), 1.55–1.476 (m, 1H), 1.21 (s, 3H), 1.17 (s, 3H) ppm.

¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃): δ = 146.3, 138.8, 116.2, 113.7, 78.4, 73.3, 30.3, 28.7, 26.7, 23.4 ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3412, 2975, 2931, 2874, 1595, 1463, 1383, 1160, 1079, 992, 896 cm⁻¹.

Diese Verbindung wurde bereits in der Literatur beschrieben (erstmalig beschrieben, ^[254] ¹H^[255] und ¹³C^[255]).

4-Methylenhex-5-enal (**212**)

Zu einer Lösung des Diols **211** (8.56 g, 50.3 mmol, 1.0 Äq.) in Et₂O/H₂O (1:1, 500 mL) wurde bei 23 °C NaIO₄ (32.3 g, 151 mmol, 3.0 Äq.) zugegeben und die Reaktionsmischung für 1 h bei dieser Temperatur gerührt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase wurde mit Et₂O (2×50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel vorsichtig unter vermindertem Druck (min. 500 mbar) entfernt. Nach Säulenchromatographie (Pentan/Et₂O 19:1→9:1) konnte der Aldehyd **212** (3.07 g, 27.8 mmol, 55%) als farblose Flüssigkeit erhalten werden.

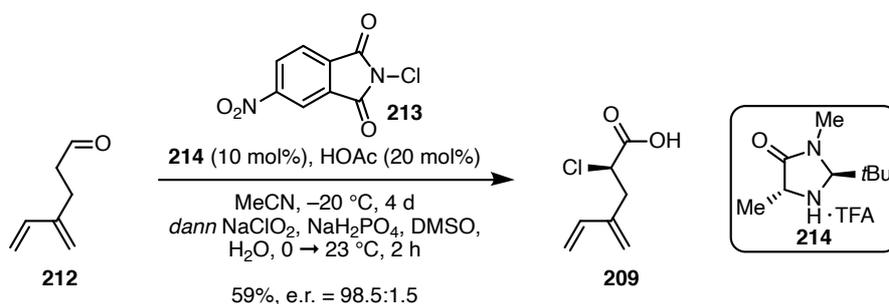
DC: R_F = 0.33 (*n*Hex/EtOAc 19:1, KMnO₄, DNPH).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 9.80 (t, *J* = 1.5 Hz, 1H), 6.38 (dd, *J* = 17.6, 10.9 Hz, 1H), 5.23 (d, *J* = 18.4 Hz, 1H), 5.11 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 5.07 (s, 1H), 5.00 (s, 1H), 2.67–2.63 (m, 2H), 2.58–2.54 (m, 2H) ppm.

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ = 202.0, 144.5, 138.5, 116.6, 113.8, 42.3, 23.7 ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2932, 2725, 1775, 1596, 1411, 1089, 993, 900 cm⁻¹.

Diese Verbindung wurde bereits in der Literatur beschrieben (erstmalig beschrieben,^[256] ¹H,^[190,256,257] ¹³C^[190,257] und IR^[257]).

(S)-2-Chlor-4-methylenhex-5-ensäure (**209**)

Zu einer Lösung des Aldehyds **212** (500 mg, 4.34 mmol, 1.0 Äq.) in MeCN (30 mL) wurde bei -24 °C 1-Chloro-5-nitroisindolin-1,3-dion (**213**) (1.34 g, 5.90 mmol, 1.3 Äq.), Katalysator **214** (129 mg, 0.454 mmol, 10 mol%) und HOAc (52 μL, 0.91 mmol, 20 mol%) zugegeben und 4 d bei dieser Temperatur gerührt. Es wurde auf 0 °C erwärmen gelassen, DMSO (0.97 mL, 14 mmol, 3.1 Äq.) und eine Lösung von NaClO₂ (80% w/w, 770 mg, 6.81 mmol, 1.5 Äq.) und NaH₂PO₄·H₂O

(1.39 g, 9.99 mmol, 2.2 Äq.) in H₂O (15 mL) zugetropft und die Reaktionsmischung wurde für 2 h bei 23 °C gerührt. Es wurde HCl (1 M wässr., 20 mL) zugegeben und die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ (4×20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach Säulenchromatographie (*n*Hex/EtOAc 9:1→4:1) konnte die α-Chlorcarbonsäure **209** (431 mg, 2.68 mmol, 59%) als farblose Flüssigkeit erhalten werden.

DC: R_F = 0.10 (*n*Hex/EtOAc 4:1, KMnO₄, PAA [blau]).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 6.38 (dd, *J* = 17.7, 11.3 Hz, 1H), 5.26 (d, *J* = 17.8 Hz, 1H), 5.22 (s, 1H), 5.18–5.14 (m, 2H), 4.48 (dd, *J* = 7.6, 7.0 Hz, 1H), 3.08 (ddd, *J* = 14.8, 6.9, 1.0 Hz, 1H), 2.80 (ddd, *J* = 14.8, 7.6, 0.9 Hz, 1H) ppm.

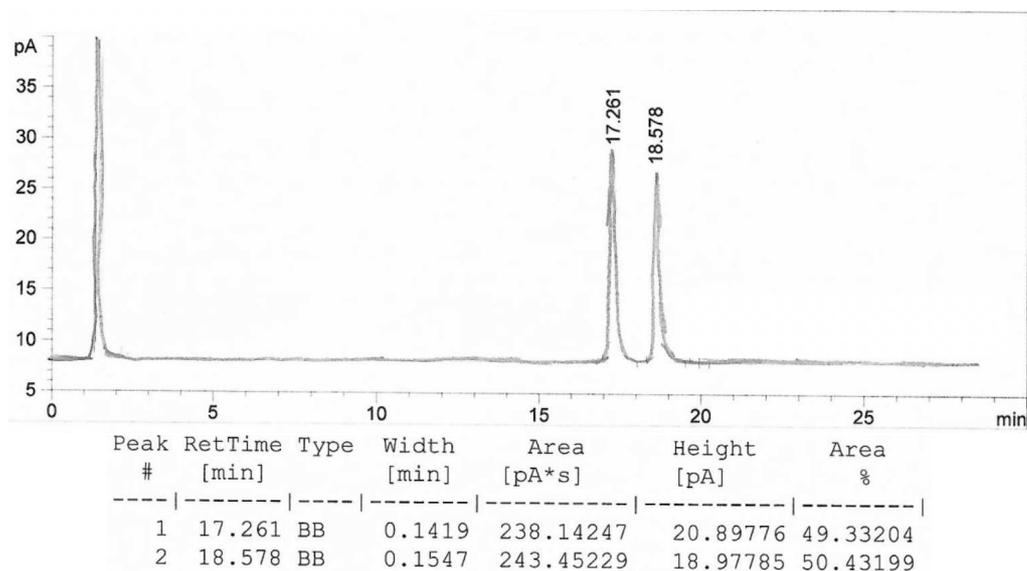
¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ = 175.4, 140.3, 137.6, 120.1, 114.3, 54.9, 37.1 ppm.

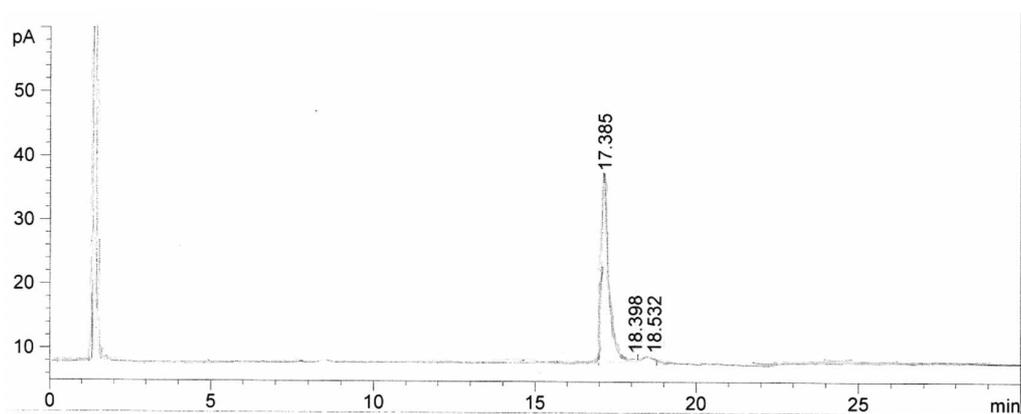
IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3090, 2929, 1720, 1596, 1421, 1288, 1245, 1204, 992, 905 cm⁻¹.

HRMS (ESI-TOF): *m/z* ber. für C₇H₈ClO₂⁻ [M-H]⁻: 159.0218; gef. 159.0213.

Opt. Akt.: $[\alpha]_D^{21} = 4.9^\circ$ (*c* = 1, MeOH).

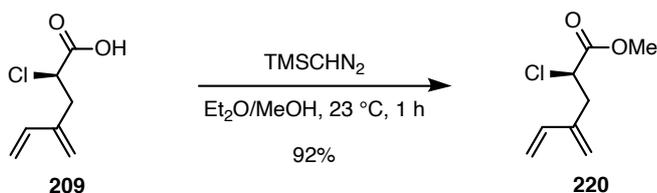
GC (Hydrodex-β-6TBDAC, isotherm 140 °C, 1.1 mL/min He, FID 300°, Split 50:1): t_{R1} = 17.26 min, t_{R2} = 18.58 min.





Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [pA*s]	Height [pA]	Area %
1	17.385	FM	0.2271	403.16519	29.59119	88.75267
2	18.398	MF	0.0825	1.87002	3.77920e-1	0.41166
3	18.532	VB	0.1480	5.17500	4.31395e-1	1.13922

Methyl-(S)-2-chlor-4-methylenhex-5-enoat (220)



Zu einer Lösung der α -Chlorcarbonsäure **209** (430 mg, 2.68 mmol, 1.0 Äq.) in Et₂O/MeOH (2:1, 21 mL) wurde bei 23 °C TMSCHN₂ (2 M in Hexan, 1.60 mL, 3.22 mmol, 1.2 Äq.) zugetropft und die Reaktionsmischung für 1 h bei dieser Temperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und nach Säulenchromatographie (Pentan/Et₂O 19:1) konnte der Ester **220** (433 mg, 2.48 mmol, 92%) als farblose Flüssigkeit erhalten werden.

DC: R_F = 0.65 (Pentan/Et₂O 19:1, CAM, KMnO₄).

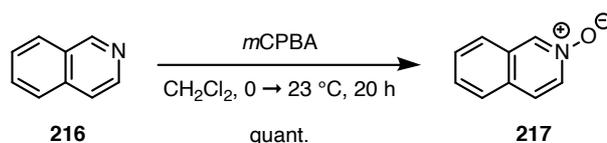
¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 6.36 (dd, *J* = 17.7, 10.9 Hz, 1H), 5.25 (d, *J* = 17.7 Hz, 1H), 5.18 (s, 1H), 5.14 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 5.12 (s, 1H), 4.44 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.03 (ddd, *J* = 14.6, 7.4, 1.1 Hz, 1H), 2.78 (ddd, *J* = 14.5, 7.4, 1.0 Hz, 1H) ppm.

¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃): δ = 170.1, 140.7, 137.7, 119.8, 114.2, 55.0, 53.1, 37.3 ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2956, 2925, 2854, 1751, 1454, 1162, 909 cm⁻¹.

HRMS (ESI-TOF): *m/z* ber. für C₈H₁₁ClO₂Na⁺ [M+Na]⁺: 197.0340; gef. 197.0350.

Opt. Akt.: $[\alpha]_D^{24}$ = 7.3° (c = 1, CHCl₃).

Isochinolin-*N*-oxid (**217**)

Einer Lösung von Isochinolin (**216**) (300 mg, 3.76 mmol, 1.0 Äq.) in CH_2Cl_2 (23 mL) wurde bei 0 °C *m*CPBA (70% w/w, 1.39 g, 5.63 mmol, 1.5 Äq.) zugesetzt und die Reaktionsmischung für 20 h bei 23 °C gerührt. Es wurde NaHCO_3 (ges. wässr., 50 mL) und $\text{Na}_2\text{S}_3\text{O}_3$ (ges. wässr., 50 mL) zugegeben und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit CH_2Cl_2 (3×50 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Isochinolin-*N*-oxid (**217**) (546 mg, 3.76 mmol, quant.) konnte als farbloses, langsam festwerdendes Öl erhalten werden.

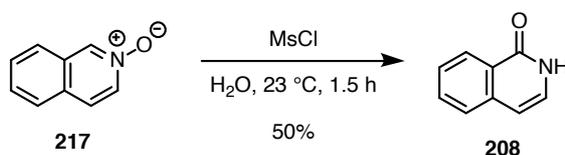
DC: $R_F = 0.25$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 19:1, UV, CAM).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.77$ (s, 1H), 8.14 (dd, $J = 7.1, 1.8$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.73 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 7.65–7.57 (m, 2H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, CDCl_3): $\delta = 137.1, 135.4, 131.1, 129.2, 129.0, 128.3, 126.9, 125.2, 124.4$ ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2969, 2919, 1737, 1601, 1497, 1454, 1374, 1329, 1254, 1206, 1173, 1125, 912, 735$ cm^{-1} .

Diese Verbindung wurde bereits in der Literatur beschrieben (erstmalig beschrieben, ^[258] ^1H ^[259] und ^{13}C ^[259]).

Isocarbostyryl (**208**)

Zu einer Lösung von Isochinolin-*N*-oxid (**217**) (546 mg, 3.76 mmol, 1.0 Äq.) wurde bei 23 °C *MsCl* (0.580 mL, 7.52 mmol, 2.0 Äq.) zugetropft und die Reaktionsmischung für 1.5 h gerührt. Der gebildete Feststoff wurde abfiltriert und mit kaltem EtOAc (2×3 mL) gewaschen. Nach Trocknen unter vermindertem Druck konnte Isocarbostyryl (**208**) (274 mg, 1.89 mmol, 50%) als feine beigefarbene Nadeln erhalten werden.

DC: $R_F = 0.34$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 19:1, UV, CAM).

Smp.: 211 °C (EtOAc).

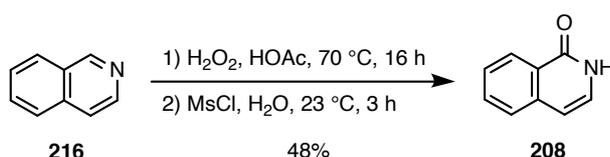
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$): $\delta = 11.24$ (s, 1H), 8.18 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.68 (ddd, $J = 8.2$, 6.9, 1.3 Hz, 1H), 7.63 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.47 (ddd, $J = 8.2$, 6.9, 1.4 Hz, 1H), 7.16 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.53 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, $(\text{D}_3\text{C})_2\text{SO}$): $\delta = 161.8$, 137.9, 132.3, 128.9, 126.7, 126.3, 126.2, 126.1, 104.6 ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3162$, 3010, 2993, 2864, 1650, 1549, 1475, 1344, 1344, 1229, 1133, 894, 789 cm^{-1} .

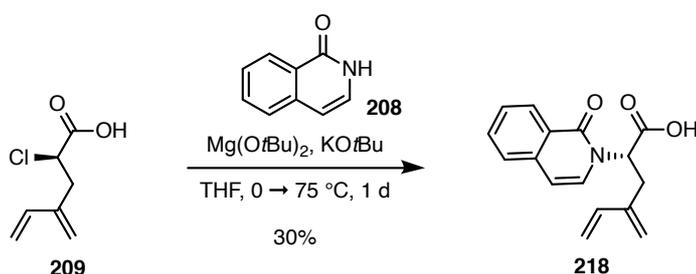
Diese Verbindung wurde bereits in der Literatur beschrieben (erstmalig beschrieben, ^[260] Smp., ^[261] ^1H , ^[261,262] und ^{13}C ^[262]).

Es ist ebenfalls möglich, Isocarbostyryl (**208**) in einem Ein-Topf-Verfahren herzustellen:



Zu einer Lösung von Isochinolin (**216**) (3.96 g, 30 mmol, 1.0 Äq.) in HOAc (15.5 mL) wurde bei 23 °C H_2O_2 (35% w/w wässr., 4.40 mL, 45.1 mmol, 1.5 Äq.) zugegeben und die Reaktionsmischung für 16 h auf 70 °C erhitzt. Die Reaktionsmischung wurde auf 23 °C abkühlen gelassen und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde in H_2O (300 mL) gelöst, bei 23 °C MsCl (5.30 mL, 67.6 mmol, 2.3 Äq.) zugegeben und die Reaktionsmischung für 3 h bei dieser Temperatur gerührt. Der gebildete Feststoff wurde abfiltriert und mit kaltem EtOAc (2×20 mL) gewaschen. Nach Trocknen unter vermindertem Druck konnte Isocarbostyryl (**208**) (2.08 g, 14.3 mmol, 48% über 2 Stufen) als feine beigefarbene Nadeln erhalten werden.

(R)-4-Methylen-2-(1-oxoisochinolin-2(1H)-yl)hex-5-ensäure (**218**)



Eine Suspension der α -Chlorcarbonsäure **209** (170 mg, 1.06 mmol, 1.0 Äq.) und Mg(OtBu)_2 (380 mg, 2.26 mmol, 2.1 Äq.) in wasserfreiem THF (2 mL) wurde für 30 min bei 23 °C gerührt. Bei 0 °C wurde eine Lösung von Isocarbostyryl (**208**) (154 mg, 1.06 mmol, 1.0 Äq.) und KOtBu (119 mg, 1.06 mmol, 1.0 Äq.) in THF (1 mL) zugetropft und die Reaktionsmischung für 2 h bei 23 °C und 1 d bei 75 °C gerührt. Es wurde auf 23 °C abkühlen gelassen, HCl (1 M wässr., 10 mL) zugegeben

und die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 ($4 \times 10 \text{ mL}$) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach Säulenchromatographie ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 50:1 \rightarrow 19:1) konnte die substituierte Säure **218** (85.6 mg, 0.318 mmol, 30%, mit nicht abtrennbaren, im NMR teils nicht detektierbaren Verunreinigungen) als farbloser Feststoff erhalten werden.

DC: $R_F = 0.10$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 19:1, UV, PAA [blau]).

Smp.: 139 °C (MeOH).

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.40$ (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.66 (ddd, $J = 8.1, 7.1, 1.3$ Hz, 1H), 7.56–7.46 (m, 2H), 6.96 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 6.53 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 6.32 (dd, $J = 17.8, 10.9$ Hz, 1H), 5.34 (d, $J = 17.7$ Hz, 1H), 5.29–5.20 (m, 1H), 5.15 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H), 4.97 (s, 1H), 4.89 (s, 1H), 3.27 (dd, $J = 14.9, 4.3$ Hz, 1H), 3.12 (dd, $J = 14.8, 10.8$ Hz, 1H) ppm.

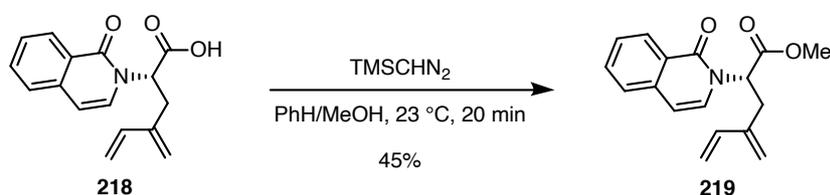
$^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, CDCl_3): $\delta = 173.0, 162.8, 140.8, 137.6, 137.1, 133.0, 131.0, 128.2, 127.3, 126.1, 125.8, 120.1, 114.5, 107.1, 61.2, 31.7$ ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3086, 2930, 1737, 1647, 1617, 1580, 1425, 1258, 1187, 910, 787, 731 \text{ cm}^{-1}$.

HRMS (ESI-TOF): m/z ber. für $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{NO}_3^-$ $[\text{M}-\text{H}]^-$: 268.0979; gef. 268.0974.

Opt. Akt.: $[\alpha]_D^{20} = -55^\circ$ ($c = 1$, DMSO).

Methyl-(R)-4-methylen-2-(1-oxisoquinolin-2(1H)-yl)hex-5-enoat (219)



Zu einer Lösung der substituierten Säure **218** (14.4 mg, 53.5 μmol , 1.0 Äq.) in PhH/MeOH (2:1, 1.5 mL) wurde bei 23 °C TMSCHN_2 (2 M in Hexan, 51 μL , 0.11 mmol, 2.0 Äq.) zugetropft und die Reaktionsmischung anschließend für 20 min bei dieser Temperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Nach Säulenchromatographie ($n\text{Hex}/\text{EtOAc}$ 9:1 \rightarrow 4:1) konnte der Ester **219** (6.9 mg, 24 μmol , 45%) als farbloser Feststoff erhalten werden.

DC: $R_F = 0.29$ ($n\text{Hex}/\text{EtOAc}$ 4:1, UV, CAM, KMnO_4).

Smp.: 131 °C (EtOAc).

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.40$ (dd, $J = 8.1, 1.2$ Hz, 1H), 7.64 (ddd, $J = 8.3, 7.1, 1.4$ Hz, 1H), 7.53–7.44 (m, 2H), 7.02 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.49 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.34 (dd, $J = 17.7, 10.9$ Hz, 1H), 5.48 (dd, $J = 10.4, 4.8$ Hz, 1H), 5.35 (d, $J = 17.7$ Hz, 1H), 5.15 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H), 4.99 (s, 1H), 4.91 (s, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.25 (ddd, $J = 14.8, 4.8, 1.2$ Hz, 1H), 2.96 (dd, $J = 14.5,$

10.5 Hz, 1H) ppm.

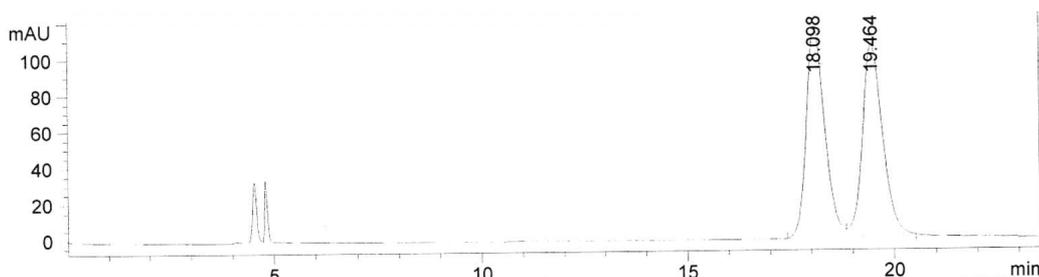
$^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, CDCl_3): $\delta = 170.6, 162.0, 141.0, 137.8, 137.0, 132.6, 130.2, 128.3, 127.0, 126.1, 126.0, 119.8, 114.4, 106.3, 58.4, 52.8, 32.3$ ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3086, 2952, 1739, 1653, 1623, 1599, 1456, 1261, 1221, 1175, 1012, 994, 906, 787$ cm^{-1} .

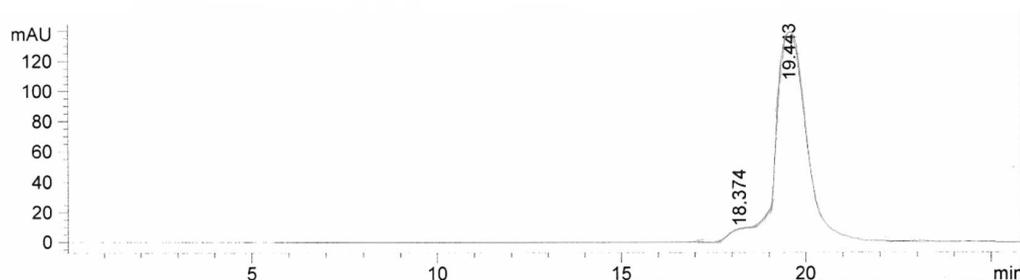
HRMS (ESI-TOF): m/z ber. für $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{NO}_3\text{Na}^+$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 306.1101; gef. 306.1110.

Opt. Akt.: $[\alpha]_D^{21} = -107^\circ$ ($c = 1, \text{MeOH}$).

HPLC (Chiralpak IA, 5% *i*PrOH/*n*Hex, 0.8 mL/min, 270 nm): $t_{R1} = 18.1$ min, $t_{R2} = 19.5$ min.

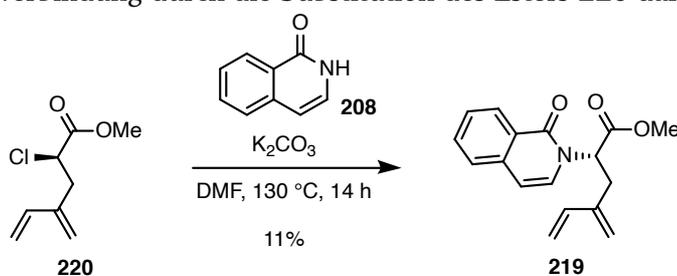


Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	18.098	BV	0.4653	3606.66919	117.10772	50.0598
2	19.464	VB	0.5119	3598.04785	106.55811	49.9402



Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	18.374	FM	0.5400	283.16260	8.74022	3.8853
2	19.443	MF	0.8480	7004.85596	137.67195	96.1147

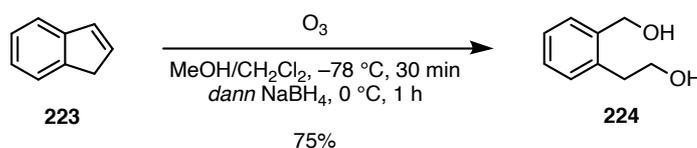
Alternativ kann diese Verbindung durch die Substitution des Esters **220** dargestellt werden:



Zu einer Suspension aus K_2CO_3 (42 mg, 0.30 mmol, 2.0 Äq.) und Isocarbostryl **208** (22 mg, 0.15 mmol, 1.0 Äq.) in wasserfreiem DMF (3 mL) wurde bei 23°C der α -chlorierte Ester **220**

(53 mg, 0.30 mmol, 2.0 Äq.) zugetropft und die Reaktionsmischung wurde für 14 h auf 130 °C erhitzt. Es wurde auf 23 °C abkühlen gelassen, H₂O (10 mL) und EtOAc (10 mL) zugefügt und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit EtOAc (3×10 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen wurden mit HCl (1 M wässr., 15 mL), H₂O (15 mL) und NaCl (ges. wässr., 15 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach Säulenchromatographie (*n*Hex/EtOAc 9:1→4:1) konnte der substituierte Ester **219** (9.3 mg, 33 μmol, 11%) als farbloser Feststoff erhalten werden.

2-(2-(Hydroxymethyl)phenyl)ethan-1-ol (**224**)



Durch eine Lösung von 1*H*-Inden (**223**) (500 μL, 4.30 mmol, 1.0 Äq.) in wasserfreiem MeOH/CH₂Cl₂ (1.5:1, 20 mL) wurde für 30 min bei –78 °C mit O₃ angereichertes O₂ geleitet. Die Reaktionsmischung wurde auf 0 °C erwärmen gelassen, NaBH₄ (650 mg, 17.2 mmol, 4.0 Äq.) zugegeben und die Reaktionsmischung 1 h bei dieser Temperatur gerührt. Es wurde HCl (1 M wässr., 20 mL) und CH₂Cl₂ (10 mL) zugegeben und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit CH₂Cl₂ (2×20 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach Säulenchromatographie (*n*Hex/EtOAc 1:2) konnte das Diol **224** (491 mg, 3.22 mmol, 75%) als farbloses Öl erhalten werden.

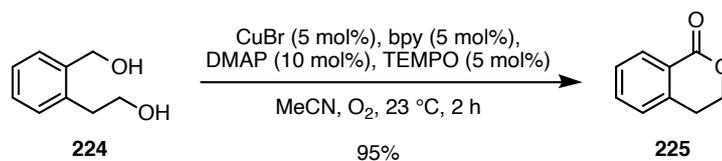
DC: R_F = 0.10 (*n*Hex/EtOAc 1:1, UV, KMnO₄).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.34–7.26 (m, 2H), 7.24–7.20 (m, 2H), 4.62 (s, 2H), 3.86 (t, *J* = 5.9 Hz, 2H), 3.01 (bs, 2H), 2.93 (t, *J* = 5.9 Hz, 2H) ppm.

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ = 139.4, 138.3, 130.2, 130.0, 128.8, 126.9, 63.6, 63.3, 35.1 ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3301, 2944, 2877, 1737, 1452, 1370, 1215, 1041, 1011, 756 cm⁻¹.

Diese Verbindung wurde bereits in der Literatur beschrieben (erstmalig beschrieben, ^[263] ¹H^[203] und ¹³C^[203]).

Isochroman-1-on (**225**)

Eine Lösung des Diols **224** (158 mg, 1.04 mmol, 1.0 Äq.), CuBr (7.5 mg, 52 μ mol, 5 mol%), 2,2'-Bipyridin (8.1 mg, 52 μ mol, 5 mol%), DMAP (12.7 mg, 0.104 mmol, 10 mol%) und TEMPO (8.1 mg, 52 μ mol, 5 mol%) in MeCN (3.7 mL) wurde für 2 h bei 23 °C unter einer O₂-Atmosphäre (Ballon) gerührt. Es wurde H₂O (15 mL) zugegeben und die wässrige Phase mit EtOAc (3 \times 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit H₂O (25 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach Säulenchromatographie (*n*Hex/EtOAc 4:1) konnte das Lacton **225** (147 mg, 0.990 mmol, 95%) als farbloses Öl erhalten werden.

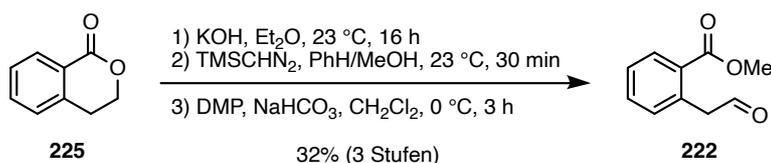
DC: R_F = 0.22 (*n*Hex/EtOAc 4:1, UV, KMnO₄).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 8.10 (dd, *J* = 7.9, 1.4 Hz, 1H), 7.54 (td, *J* = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 7.40 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.26 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 4.54 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.06 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H) ppm.

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ = 165.2, 139.7, 133.8, 130.6, 127.9, 127.4, 125.5, 67.4, 28.0 ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2947, 2898, 1717, 1606, 1459, 1392, 1293, 1242, 1119, 1029, 951, 745 cm⁻¹.

Diese Verbindung wurde bereits in der Literatur beschrieben (erstmalig beschrieben, ^[264] ¹H^[203] und ¹³C^[203]).

Methyl-2-(2-oxoethyl)benzoat (**222**)

Eine Suspension aus Lacton **225** (136 mg, 0.941 mmol, 1.0 Äq.) und KOH (116 mg, 2.07 mmol, 2.2 Äq.) in Et₂O (2.6 mL) wurden für 16 h bei 23 °C gerührt. Das Lösungsmittel wurde abdekantiert und der Rückstand in HCl (1 M wässr., 10 mL) aufgenommen. Die wässrige Phase wurde mit Et₂O (4 \times 10 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt.

Zum Rückstand in PhH/MeOH (3:1, 12 mL) wurde bei 23 °C TMSCHN₂ (2 M in Hexan, 0.70 mL, 1.4 mmol, 1.5 Äq.) getropft und die Reaktionsmischung für 30 min bei dieser Temperatur gerührt wurde. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt.

Der Rückstand wurde in wasserfreiem CH_2Cl_2 (9 mL) gelöst. Bei 0°C wurden NaHCO_3 (79.0 mg, 0.941 mmol, 1.0 Äq.) und DMP (385 mg, 0.941 mmol, 1.0 Äq.) zugegeben und die Reaktionsmischung für 3 h bei dieser Temperatur gerührt. Es wurde H_2O (10 mL) hinzugefügt und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit CH_2Cl_2 (3×10 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach Säulenchromatographie (*n*Hex/EtOAc 9:1→4:1) konnte der Aldehyd **222** (53.0 mg, 0.297 mmol, 32% über 3 Stufen) als farbloses Öl erhalten werden.

DC: $R_F = 0.42$ (*n*Hex/EtOAc 4:1, UV, CAM).

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): $\delta = 9.78$ (s, 1H), 8.06 (dt, $J = 7.9, 1.7$ Hz, 1H), 7.51 (tt, $J = 7.6, 1.8$ Hz, 1H), 7.39 (tt, $J = 7.7, 1.8$ Hz, 1H), 7.24 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 4.07 (s, 2H), 3.87 (s, 3H) ppm.

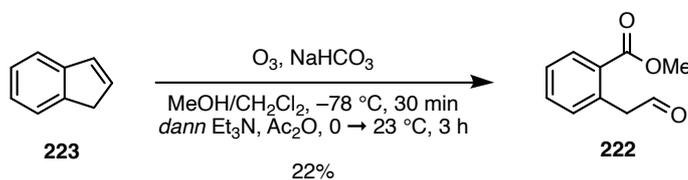
$^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, CDCl_3): $\delta = 199.2, 167.5, 135.1, 132.9, 132.7, 131.3, 129.5, 127.8, 52.2, 49.7$ ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2950, 2900, 1746, 1726, 1427, 1278, 1111, 741$ cm^{-1} .

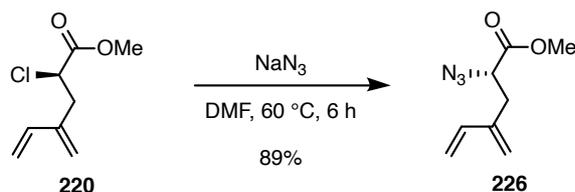
HRMS (ESI-TOF): m/z ber. für $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{O}_3\text{Na}^+$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 201.0522; gef. 201.0530.

Diese Verbindung wurde bereits in der Literatur beschrieben, aber nicht vollständig charakterisiert.^[265]

Alternativ kann diese Verbindung auch in einer Stufe aus 1*H*-Inden (**223**) hergestellt werden:



Durch eine Suspension aus 1*H*-Inden (**223**) (100 μL , 0.852 mmol, 1.0 Äq.) und NaHCO_3 (21.0 mg, 0.256 mmol, 0.3 Äq.) in wasserfreiem CH_2Cl_2 (2.8 mL) und wasserfreiem MeOH (0.6 mL) wurde für 30 min bei -78°C mit O_3 angereichertes O_2 geleitet. Es wurde auf 23°C erwärmen gelassen, PhH (10 mL) zugegeben und filtriert. Die Mutterlauge wurde unter vermindertem Druck eingeengt (ca. 1 mL) und mit CH_2Cl_2 (2.6 mL) verdünnt. Bei 0°C wurde Et_3N (0.18 mL, 1.3 mmol, 1.5 Äq.) und Ac_2O (0.24 mL, 2.6 mmol, 3.0 Äq.) zugegeben und die Reaktionsmischung wurde für 3 h bei 23°C gerührt. Es wurde mit CH_2Cl_2 (10 mL) verdünnt und mit HCl (1 M wässr., 5 mL), NaOH (5% w/w wässr., 5 mL) und NaCl (ges. wässr., 5 mL) gewaschen. Die organische Phase wurde über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach Säulenchromatographie (*n*Hex/EtOAc 19:1→9:1) konnte der Aldehyd **222** (33.4 mg, 0.187 mmol, 22%) als farbloses Öl erhalten werden.

Methyl-(S)-2-azid-4-methylenhex-5-enoat (**226**)

α -Chlorester **220** (100 mg, 0.573 mmol, 1.0 Äq.) und NaN_3 (56.9 mg, 0.860 mmol, 1.5 Äq.) in wasserfreiem DMF (2.8 mL) wurden für 6 h auf 60 °C erhitzt. Nach Abkühlen auf 23 °C wurde H_2O (15 mL) zugefügt und die wässrige Phase mit Et_2O (3×10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit H_2O (5×10 mL) gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck konnte das Azid **226** (92.4 mg, 0.510 mmol, 89%) als gelbe Flüssigkeit erhalten werden.

DC: $R_F = 0.48$ (Pentan/ Et_2O 19:1, KMnO_4).

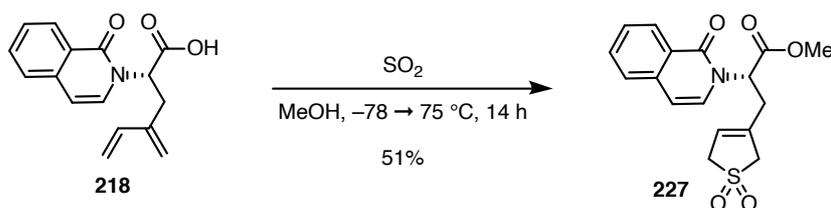
$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): $\delta = 6.39$ (dd, $J = 17.7, 10.8$ Hz, 1H), 5.26 (d, $J = 17.7$ Hz, 1H), 5.20 (s, 1H), 5.17–5.14 (m, 2H), 4.01 (dd, $J = 9.0, 5.2$ Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.85 (dd, $J = 14.7, 5.3$ Hz, 1H), 2.61 (dd, $J = 14.5, 9.1$ Hz, 1H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, CDCl_3): $\delta = 170.9, 140.7, 137.7, 119.7, 114.3, 60.7, 52.8, 33.8$ ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2955, 2105, 1746, 1596, 1437, 1260, 1205, 1173, 994, 906$ cm^{-1} .

HRMS (ESI-TOF): m/z ber. für $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_2\text{Na}^+$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 204.0743; gef. 204.0751.

Opt. Akt.: $[\alpha]_D^{21} = -1.8^\circ$ ($c = 1, \text{CHCl}_3$).

Methyl-(R)-3-(1,1-dioxido-2,5-dihydrothiophen-3-yl)-2-(1-oxisochinolin-2(1H)yl)propanoat (**227**)

Zu einer Lösung der substituierten Säure **218** (85.6 mg, 0.318 mmol, 1.0 Äq.) in MeOH (5 mL) in einem Druckrohr wurde bei -78°C ein Überschuss an SO_2 gegeben. Das Druckrohr wurde verschlossen und die Reaktionsmischung für 14 h auf 75 °C erhitzt. Es wurde auf 23 °C abkühlen gelassen und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach Säulenchromatographie ($n\text{Hex}/\text{EtOAc}$ 1:2) konnte das Sulfolen **227** (56.3 mg, 0.162 mmol, 51%) als farbloses Öl erhalten werden.

DC: $R_F = 0.31$ ($n\text{Hex}/\text{EtOAc}$ 1:2, UV, CAM).

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.40$ (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.69–7.65 (m, 1H), 7.54–7.49 (m, 2H), 6.99 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.57 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 5.74–5.71 (m, 1H), 5.65 (dd, $J = 10.2, 5.0$ Hz, 1H), 3.82 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.69–3.58 (m, 3H), 3.16–3.10 (m, 1H), 2.96 (dd, $J = 15.3, 10.3$ Hz, 1H) ppm.

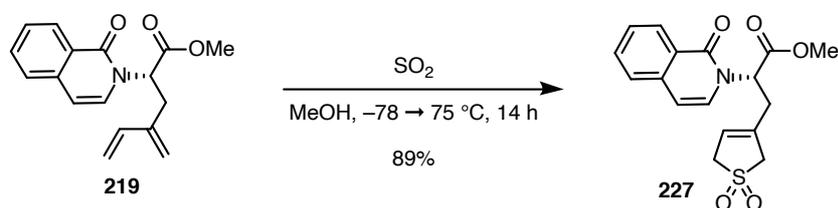
$^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, CDCl_3): $\delta = 169.8, 162.0, 136.7, 133.7, 133.1, 128.6, 128.4, 127.5, 126.3, 125.7, 121.6, 107.4, 57.5, 56.9, 56.3, 53.2, 34.4$ ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2850, 1741, 1653, 1623, 1599, 1437, 1309, 1237, 1126, 912, 789, 730$ cm^{-1} .

HRMS (ESI-TOF): m/z ber. für $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{NO}_5\text{Na}^+$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 370.0720; gef. 370.0730.

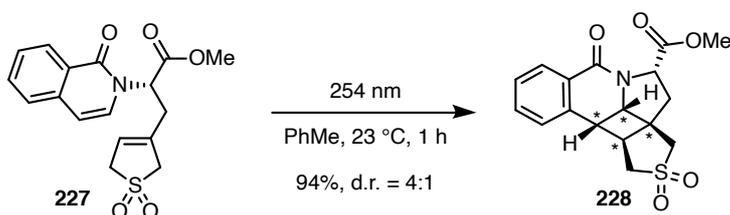
Opt. Akt.: $[\alpha]_D^{22} = -95.5^\circ$ ($c = 1, \text{MeOH}$).

Alternativ kann die Verbindung **227** auch ausgehend vom Ester **219** dargestellt werden:



Zu einer Lösung des Esters **219** (9.3 mg, $33 \mu\text{mol}$, 1.0 Äq.) in MeOH (1 mL) in einem Druckrohr wurde bei -78°C ein Überschuss an SO_2 gegeben. Das Druckrohr wurde verschlossen und die Reaktionsmischung für 14 h auf 75°C erhitzt. Es wurde auf 23°C abkühlen gelassen und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach Säulenchromatographie ($n\text{Hex}/\text{EtOAc}$ 1:2) konnte das Sulfolen **227** (10 mg, $29 \mu\text{mol}$, 89%) als farbloses Öl erhalten werden.

Methyl-(3a*S*,3a¹*R*,11b*S*,11c*S*)-7-oxo-1,3a¹,4,5,11b,11c-dihydro-3*H*,7*H*-benzo[*f*]thieno[3',4':3,4]-cyclobuta[1,2,3-*hi*]indolizidin-5-carboxylat-2,2-dioxid (**228**)



Eine Lösung des Sulfolens **227** (31.9 mg, $91.8 \mu\text{mol}$, 1.0 Äq.) in wasserfreiem PhMe (10 mL) wurde für 30 min durch das Durchleiten der Lösung mit Argon entgast und die Reaktionsmischung für 1 h bei 23°C mit einer Hg-Mitteldruck-UV-Lampe (254 nm, 400 W, Abstand zur Lampe 2 cm) bestrahlt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand durch Säulenchromatographie ($n\text{Hex}/\text{EtOAc}$ 1:2) gereinigt. Es wurde das Cyclobutan **228** (29.9 mg, $86.1 \mu\text{mol}$, 94%, d.r. = 4:1 [bestimmt durch Integration der Signale bei $\delta = 4.45$ ppm und $\delta = 4.32$ ppm im ^1H -

NMR]) als farbloses Öl erhalten. Einige Fraktionen des Hauptdiastereomers konnten rein isoliert werden, eine vollständige Trennung der Diastereomere war jedoch nicht möglich. Diese konnte erst nach Reduktion mit NaBH₄ erzielt werden.

Hauptdiastereomer **228a**:

DC: R_F = 0.27 (*n*Hex/EtOAc 1:2, UV, KMnO₄).

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 8.09 (dd, *J* = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.46 (td, *J* = 7.5, 1.5 Hz, 1H), 7.41 (td, *J* = 7.6, 1.3 Hz, 1H), 7.11 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 5.43 (dd, *J* = 9.4, 2.6 Hz, 1H), 4.45 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.70 (dd, *J* = 8.0, 6.0 Hz, 1H), 3.56 (d, *J* = 14.6 Hz, 1H), 3.40 (d, *J* = 14.1 Hz, 1H), 3.39 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 3.31 (dd, *J* = 14.1, 2.6 Hz, 1H), 3.16 (td, *J* = 8.2, 2.6 Hz, 1H), 2.68 (dd, *J* = 14.1, 9.4 Hz, 1H), 2.30 (dd, *J* = 14.2, 2.6 Hz, 1H) ppm.

¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃): δ = 172.0, 163.2, 136.1, 133.1, 129.4, 128.8, 127.2, 127.2, 61.7, 59.1, 56.9, 55.1, 52.9, 50.0, 49.8, 41.0, 35.7 ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2952, 1738, 1650, 1464, 1407, 1309, 1203, 1153, 1117, 914, 732 cm⁻¹.

HRMS (ESI-TOF): *m/z* ber. für C₁₇H₁₇NO₅Na⁺ [M+Na]⁺: 370.0720; gef. 370.0731.

Opt. Akt.: $[\alpha]_D^{21} = 69^\circ$ (*c* = 1, CHCl₃).

Mindermengendiastereomer **228b**:

DC: R_F = 0.25 (*n*Hex/EtOAc 1:2, UV, KMnO₄).

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 8.06 (dd, *J* = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.46 (td, *J* = 7.5, 1.4 Hz, 1H), 7.39 (td, *J* = 7.6, 1.3 Hz, 1H), 7.14 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 4.62 (dd, *J* = 9.8, 4.3 Hz, 1H), 4.32 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 4.08 (td, *J* = 8.4, 2.7 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.60 (dd, *J* = 8.1, 5.0 Hz, 1H), 3.55 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 3.44 (ddd, *J* = 14.1, 8.6, 1.6 Hz, 1H), 3.35 (dd, *J* = 14.1, 2.7 Hz, 1H), 3.33 (dd, *J* = 14.5, 1.7 Hz, 1H), 2.60 (dd, *J* = 14.1, 4.3 Hz, 1H), 2.37 (dd, *J* = 14.1, 9.8 Hz, 1H) ppm.

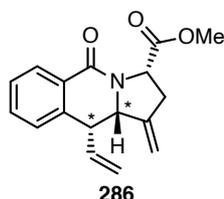
¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃): δ = 171.8, 164.0, 136.5, 133.0, 129.2, 128.7, 128.2, 127.5, 62.6, 60.8, 56.0, 55.5, 52.9, 49.8, 46.6, 39.3, 38.4 ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2972, 2924, 1737, 1652, 1463, 1365, 1308, 1217, 1115, 758 cm⁻¹.

HRMS (ESI-TOF): *m/z* ber. für C₁₇H₁₇NO₅Na⁺ [M+Na]⁺: 370.0720; gef. 370.0731.

Opt. Akt.: $[\alpha]_D^{24} = -21^\circ$ (*c* = 0.5, CHCl₃).

Wenn der Abstand der Reaktionsmischung zur UV-Lampe geringer als 2 cm gewählt wurde und/oder die Reaktionsmischung zu lange bestrahlt wurde, konnte das Dien **286** (d.r. = 3:1 [bestimmt durch Integration der Signale bei $\delta = 4.49$ ppm und $\delta = 4.29$ ppm im $^1\text{H-NMR}$]) als farbloses Öl erhalten werden. Im Gegensatz zum Sulfolan **228** sind die Diastereomere jedoch nicht durch Säulenchromatographie trennbar.



Diastereomerengemisch **286**:

DC: $R_F = 0.56$ (*n*Hex/EtOAc 1:2, UV, KMnO_4).

Signifikante Signale des Mindermengendiastereomers sind mit einem * gekennzeichnet.

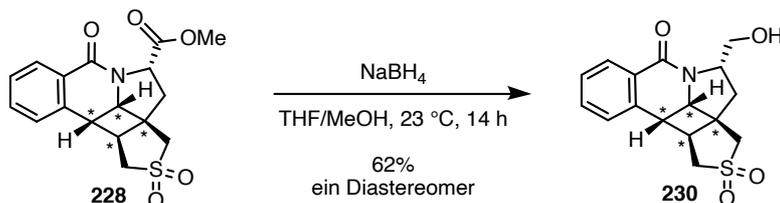
$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.11$ (dd, $J = 7.7, 1.5$ Hz, 1H), 8.08^* (dd, $J = 7.7, 1.5$ Hz, 1H), 7.51 – 7.45 (m, 1H), 7.41 – 7.36 (m, 1H), 7.34^* (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.31 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 5.88 – 5.77 (m, 1H), 5.60^* (dd, $J = 10.2, 1.7$ Hz, 1H), 5.56 (dd, $J = 10.2, 1.6$ Hz, 1H), 5.53 – 5.50^* (m, 1H), 5.46^* (dd, $J = 17.2, 1.6$ Hz, 1H), 5.35 (dd, $J = 17.1, 1.6$ Hz, 1H), 5.27 – 5.25 (m, 1H), 5.17 – 5.14 (m, 1H), 5.11^* (td, $J = 2.4, 1.4$ Hz, 1H), 5.00 (dd, $J = 9.5, 2.4$ Hz, 1H), 4.70^* (dd, $J = 9.7, 3.4$ Hz, 1H), 4.49 (dt, $J = 12.1, 2.1$ Hz, 1H), 4.29^* (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 3.93^* (dd, $J = 12.0, 9.4$ Hz, 1H), 3.76^* (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.61 (dd, $J = 12.1, 9.4$ Hz, 1H), 3.12 – 3.05 (m, 1H), 3.05 – 2.98^* (m, 1H), 2.77 – 2.70 (m, 1H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, CDCl_3): $\delta = 172.2, 172.1^*, 163.4^*, 162.9, 145.3, 145.1^*, 139.9^*, 139.2, 135.9^*, 135.6, 132.4$ (1C + 1C*), $129.2^*, 128.9, 128.4, 128.2^*, 127.6, 127.5^*, 127.0, 126.8^*, 121.9, 121.7^*, 111.6, 110.8^*, 61.7, 60.7^*, 57.0, 56.6^*, 52.63^*, 52.61, 49.5, 48.7^*, 36.3^*, 36.2$ ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2952, 2924, 1748, 1658, 1461, 1420, 1202, 1017, 917, 752$ cm^{-1} .

HRMS (ESI-TOF): m/z ber. für $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{NO}_3\text{Na}^+$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 306.1101; gef. 306.1112.

(3*a*S,3*a*¹R,11*b*S,11*c*S)-5-(Hydroxymethyl)-1,3*a*¹,4,5,11*b*,11*c*-hexahydro-3*H*,7*H*-benzo[*f*]thieno-[3',4':3,4]cyclobuta[1,2,3-*hi*]indolizin-7-on-2,2-dioxid (**230**)



Zu einer Lösung des Diastereomergemischs von **228** (d.r. = 4:1, 12.6 mg, 36.3 μ mol, 1.0 Äq.) in THF/MeOH (1:1, 1 mL) wurde bei 23 °C NaBH₄ (6.8 mg, 0.18 mmol, 5.0 Äq.) gegeben und die Reaktionsmischung für 14 h bei dieser Temperatur gerührt. Es wurde HCl (1 M wässr., 5 mL) zugegeben und die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ (4 \times 5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach Säulenchromatographie (CH₂Cl₂/MeOH 50:1 \rightarrow 9:1) konnte das Mindermengendiastereomer **228b** (3.2 mg, 9.2 μ mol, 25%) als farbloses Öl und der primäre Alkohol **230** (7.2 mg, 23 μ mol, 62%) als farbloser Feststoff erhalten werden.

DC: R_F = 0.21 (CH₂Cl₂/MeOH 19:1, UV, CAM).

Smp.: Zersetzung bei 250 °C (MeOH).

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 8.08 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.47 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.42 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.12 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 4.81 (tt, *J* = 8.0, 4.0 Hz, 1H), 4.36 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 3.84 (dd, *J* = 10.8, 3.5 Hz, 1H), 3.70–3.62 (m, 2H), 3.57 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 3.45–3.35 (m, 2H), 3.32 (dd, *J* = 14.2, 2.6 Hz, 1H), 3.22 (td, *J* = 8.3, 2.6 Hz, 1H), 2.61 (dd, *J* = 13.9, 9.0 Hz, 1H), 1.83 (dd, *J* = 13.9, 4.5 Hz, 1H) ppm.

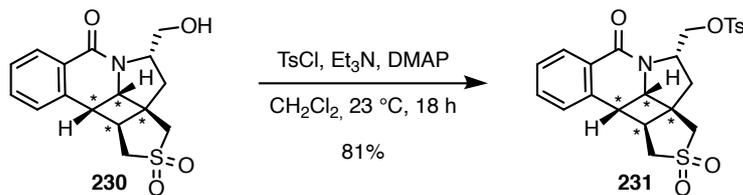
¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃): δ = 165.6, 136.3, 133.2, 129.2, 128.9, 127.4, 127.3, 65.9, 61.4, 61.4, 56.8, 55.3, 50.3, 48.6, 38.1, 37.0 ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3410, 2925, 2853, 1635, 1465, 1415, 1306, 1148, 1148, 1121, 755 cm⁻¹.

HRMS (ESI-TOF): *m/z* ber. für C₁₆H₁₇NO₄SNa⁺ [M+Na]⁺: 342.0770; gef. 342.0759.

Opt. Akt.: [α]_D²⁴ = 20° (c = 0.5, MeOH).

((3a¹S,11bR)-2,2-Dioxido-7-oxo-1,3a¹,4,5,11b,11c-hexahydro-3H,7H-benzo[f]thieno[3',4':3,4]-cyclobuta[1,2,3-hi]indolizin-5-yl)methyl-4-methylbenzensulfonat (**231**)



Zu einer Lösung des Alkohols **230** (5.0 mg, 16 μ mol, 1.0 Äq.) in wasserfreiem CH₂Cl₂ (0.5 mL) wurden bei 23 °C nacheinander TsCl (12 mg, 63 μ mol, 4.0 Äq.), Et₃N (15 μ L, 0.11 mmol, 7.0 Äq.) und DMAP (2 mg, 16 μ mol, 1.0 Äq.) gegeben und die Reaktionsmischung für 18 h bei dieser Temperatur gerührt. Es wurde HCl (1 M wässr., 10 mL) hinzugefügt und mit CH₂Cl₂ (3 \times 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach Säulenchromatographie (CH₂Cl₂/MeOH 100:1 \rightarrow 50:1) konnte das Tosylat **231** (6.2 mg, 13 μ mol, 81%) als farbloses Öl erhalten werden.

DC: R_F = 0.70 (CH₂Cl₂/MeOH 9:1, UV).

¹H-NMR (700 MHz, CDCl₃): δ = 8.03 – 8.00 (m, 1H), 7.78–7.74 (m, 2H), 7.45 (td, *J* = 7.5, 1.5 Hz, 1H), 7.39 (td, *J* = 7.6, 1.3 Hz, 1H), 7.35–7.33 (m, 2H), 7.09 (ddt, *J* = 7.5, 1.3, 0.6 Hz, 1H), 5.00 (dq, *J* = 9.3, 3.1 Hz, 1H), 4.31 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 4.25 (d, *J* = 3.1 Hz, 2H), 3.63 (dd, *J* = 8.1, 5.9 Hz, 1H), 3.58 (d, *J* = 14.6 Hz, 1H), 3.40 (dd, *J* = 14.6, 1.5 Hz, 1H), 3.38–3.35 (m, 1H), 3.28 (dd, *J* = 14.1, 2.4 Hz, 1H), 3.11 (td, *J* = 8.2, 2.5 Hz, 1H), 2.55 (dd, *J* = 13.9, 9.2 Hz, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.05 (dd, *J* = 13.7, 2.8 Hz, 1H) ppm.

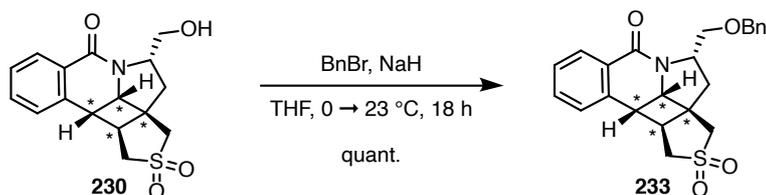
¹³C-NMR (176 MHz, CDCl₃): δ = 163.8, 145.6, 136.2, 133.0, 132.6, 130.3, 129.1, 128.7, 128.0, 127.3, 127.3, 73.2, 62.3, 57.1, 56.8, 55.3, 50.2, 49.6, 39.0, 36.2, 21.8 ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2952, 2922, 2853, 1741, 1651, 1639, 1463, 1377, 1309, 1175, 969 cm⁻¹.

ESI-HRMS(+): *m/z* ber. für C₂₃H₂₃NO₆S₂Na⁺ [M+Na]⁺: 496.0859; gef. 496.0840.

Opt. Akt.: $[\alpha]_D^{21}$ = 25° (c = 0.25, CHCl₃).

(3a¹S,11bR)-5-((Benzyloxy)methyl)-1,3a¹,4,5,11b,11c-hexahydro-3H,7H-benzo[f]thieno[3',4':3,4]-[3',4':3,4]cyclobuta[1,2,3-hi]indolizin-7-on-2,2-dioxid (**233**)



Eine Lösung des Alkohols **230** (10.0 mg, 31.3 μ mol, 1.0 Äq.) in Benzylbromid (0.3 mL) und wasserfreiem THF (0.5 mL) wurde bei 0 °C mit NaH (60% w/w, 3.0 mg, 94 μ mol, 3.0 Äq.) versetzt und die Reaktionsmischung anschließend über 18 h auf 23 °C erwärmen gelassen. Es wurde HCl (1 M wässr., 10 mL) zugegeben und mit CH₂Cl₂ (3 \times 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach Säulenchromatographie (*n*Hex/EtOAc 1:2) konnte der Benzylether **233** (12.8 mg, 31.3 μ mol, quant.) als farbloses Öl erhalten werden.

DC: R_F = 0.27 (*n*Hex/EtOAc 1:2, UV, CAM).

¹H-NMR (700 MHz, CDCl₃): δ = 8.07 (dd, *J* = 7.7, 1.5 Hz, 1H), 7.43 (td, *J* = 7.4, 1.5 Hz, 1H), 7.39 (td, *J* = 7.5, 1.3 Hz, 1H), 7.36–7.33 (m, 2H), 7.32–7.28 (m, 1H), 7.27–7.25 (m, 2H), 7.09–7.06 (m, 1H), 5.00 (dq, *J* = 9.1, 3.1 Hz, 1H), 4.54 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 4.47 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 4.36 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 3.76 (dd, *J* = 9.7, 3.3 Hz, 1H), 3.66 (dd, *J* = 9.6, 3.3 Hz, 1H), 3.61 (dd, *J* = 8.0, 6.1 Hz, 1H), 3.42 (d, *J* = 14.5 Hz, 1H), 3.36 (ddd, *J* = 14.0, 8.4, 1.6 Hz, 1H), 3.31 (dd, *J* = 14.5, 1.6 Hz, 1H), 3.27 (dd, *J* = 14.0, 2.5 Hz, 1H), 3.10 (td, *J* = 8.2, 2.4 Hz, 1H), 2.46 (dd, *J* = 13.4, 9.0 Hz, 1H), 2.05 (dd, *J* = 13.4, 2.6 Hz, 1H) ppm.

¹³C-NMR (176 MHz, CDCl₃): δ = 163.5, 137.9, 136.4, 132.7, 129.1, 128.7, 128.5, 128.1, 127.8, 127.8, 127.1, 73.8, 73.8, 62.5, 58.1, 57.3, 55.4, 50.4, 49.7, 40.0, 36.0 ppm.

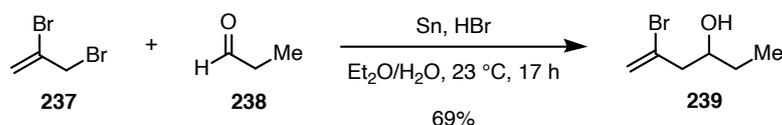
IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2923, 2852, 1645, 1463, 1409, 1308, 1119, 738 cm⁻¹.

ESI-HRMS(+): *m/z* ber. für C₂₃H₂₃NO₄SNa⁺ [M+Na]⁺: 432.1240; gef. 432.1228.

Opt. Akt.: $[\alpha]_D^{21}$ = 17° (*c* = 1, CHCl₃).

7.3.2 Syntheseweg ausgehend von 2,3-Dibrompropen (237)

5-Brom-hex-5-en-3-ol (239)



Zu einer Suspension aus 2,3-Dibrompropen (**237**) (5.1 mL, 50 mmol 1.0 Äq.) und Zinn (8.9 g, 75 mmol, 1.5 Äq.) in Et₂O/H₂O (1:1, 250 mL) wurde bei 23 °C Propanal (**238**) (4.3 mL, 60 mmol, 1.2 Äq.) und HBr (1 M wässr., 50 mL) gegeben und die Reaktionsmischung für 14 h bei dieser Temperatur stark gerührt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit Et₂O (3×100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach Säulenchromatographie (Pentan/Et₂O 9:1) konnte der Alkohol **239** (6.16 g, 34.4 mmol, 69%) als farblose Flüssigkeit erhalten werden.

DC: R_F = 0.42 (nHex/EtOAc 4:1, CAM, KMnO₄).

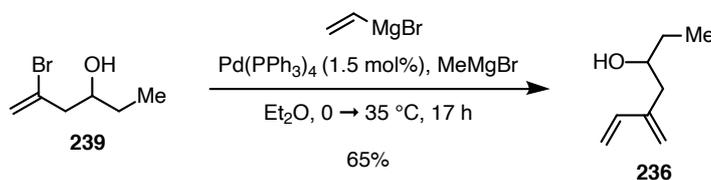
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 5.70–5.69 (m, 1H), 5.54 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 3.87 (bs, 1H), 2.58 (ddd, *J* = 14.3, 3.7, 1.3 Hz, 1H), 2.51 (dd, *J* = 14.5, 8.6 Hz, 1H), 1.70 (s, 1H), 1.58–1.49 (m, 2H), 0.99 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H) ppm.

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ = 131.0, 119.7, 70.5, 49.1, 29.4, 10.0 ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3367, 2964, 2932, 2879, 1631, 1459, 1209, 1114, 1021, 979, 888 cm⁻¹.

Diese Verbindung wurde bereits in der Literatur beschrieben (erstmalig beschrieben,^[266] ¹H^[267] und ¹³C^[267]).

5-Methylenhept-6-en-3-ol (236)



Zu einer Lösung des Vinylbromids **239** (4.00 g, 22.3 mmol, 1.0 Äq.) in wasserfreiem Et₂O (40 mL) wurde bei 0 °C MeMgBr (3 M in Et₂O, 7.50 mL, 22.3 mmol, 1.0 Äq.) zugetropft und die Reaktionsmischung für 15 min bei 0 °C gerührt. Es wurde auf 23 °C erwärmen gelassen, bei dieser Temperatur wurde Pd(PPh₃)₄ (387 mg, 0.335 mmol, 1.5 mol%) zugegeben und die Reaktionsmischung für 15 min gerührt. Es wurde Vinylmagnesiumbromid (1 M in THF, 44.7 mL, 44.7 mmol, 2.0 Äq.) zugetropft und die Reaktionsmischung für 17 h bei 35 °C gerührt. Es wurde auf 23 °C abkühlen gelassen, HCl (1 M wässr., 100 mL) zugegeben und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit Et₂O

(2×100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach Säulenchromatographie (Pentan/Et₂O 9:1) konnte das Dien **236** (1.83 g, 14.5 mmol, 65%) als farblose Flüssigkeit erhalten werden.

DC: R_F = 0.41 (*n*Hex/EtOAc 4:1, KMnO₄, PAA [violett]).

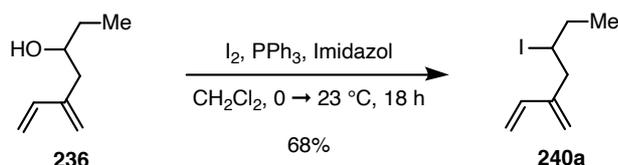
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 6.39 (dd, *J* = 17.6, 10.7 Hz, 1H), 5.25 (d, *J* = 17.7 Hz, 1H), 5.16 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 5.12–5.09 (m, 2H), 3.68 (dddd, *J* = 8.9, 6.9, 5.2, 3.6 Hz, 1H), 2.53 (ddd, *J* = 13.9, 3.6, 1.1 Hz, 1H), 2.21 (dd, *J* = 14.0, 9.1 Hz, 1H), 1.62 (s, 1H), 1.58–1.49 (m, 2H), 0.99 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H) ppm.

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ = 143.4, 138.6, 118.5, 114.4, 71.1, 39.7, 30.1, 10.2 ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3390, 3090, 2960, 2924, 2878, 1594, 1463, 1115, 989, 898 cm⁻¹.

Diese Verbindung wurde bereits in der Literatur beschrieben und charakterisiert.^[207]

5-Iod-3-methylenhept-1-en (**240a**)



PPh₃ (116 mg, 0.444 mmol, 1.4 Äq.), Imidazol (30.2 mg, 0.444 mg, 1.4 Äq.) und I₂ (113 mg, 0.444 mmol, 1.4 Äq.) in wasserfreiem CH₂Cl₂ (1 mL) wurden bei 0 °C für 15 min gerührt und bei dieser Temperatur wurde der Alkohol **236** (40.0 mg, 0.317 mmol, 1.0 Äq.) langsam zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde über 18 h auf 23 °C erwärmen gelassen und über Celite[®] filtriert, wobei mit Pentan (10 mL) nachgespült wurde. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt durch Säulenchromatographie (Pentan) aufgereinigt. Das Iodid **240a** (50.9 mg, 0.216 mmol, 68%, 4:1 Mischung mit Pentan) konnte als farblose Flüssigkeit erhalten werden.

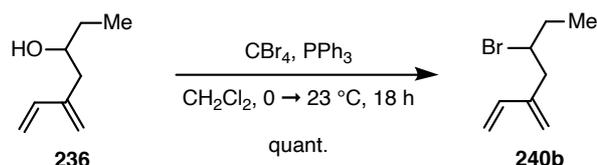
DC: R_F = 0.66 (*n*Hex, KMnO₄, PAA [blau]).

¹H-NMR (700 MHz, CDCl₃): δ = 6.33 (ddd, *J* = 17.7, 10.8, 0.8 Hz, 1H), 5.20 (d, *J* = 17.6 Hz, 1H), 5.17 (s, 1H), 5.10 (ddt, *J* = 10.8, 1.4, 0.7 Hz, 1H), 5.07 (s, 1H), 4.24 (dtd, *J* = 8.4, 7.4, 4.2 Hz, 1H), 2.97 (ddd, *J* = 14.7, 7.4, 1.1 Hz, 1H), 2.76 (ddd, *J* = 14.6, 7.4, 1.0 Hz, 1H), 1.85–1.71 (m, 2H), 1.05 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H) ppm.

¹³C-NMR (176 MHz, CDCl₃): δ = 144.2, 138.0, 118.6, 114.0, 43.7, 38.0, 33.2, 14.4 ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2968, 2930, 1595, 1455, 1381, 1287, 1146, 990, 903 cm⁻¹.

HRMS (ESI-TOF): *m/z* ber. für C₈H₁₃INa⁺ [M+Na]⁺: 258.9954; konnte nicht gefunden werden.

5-Brom-3-methylenhept-1-en (**240b**)

Zu einer Lösung des Alkohols **236** (30 mg, 0.24 mmol, 1.0 Äq.) und CBr_4 (89 mg, 0.26 mmol, 1.1 Äq.) in wasserfreiem CH_2Cl_2 (1 mL) wurde bei $0 \text{ }^\circ\text{C}$ PPh_3 (75 mg, 0.29 mmol, 1.2 Äq.) gegeben und die Reaktionsmischung über 16 h auf $23 \text{ }^\circ\text{C}$ erwärmen gelassen. Es wurde über Celite[®] filtriert, wobei mit Pentan (10 mL) nachgespült wurde. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt durch Säulenchromatographie (Pentan) gereinigt. Das Bromid **240b** (63 mg, 0.24 mmol, quant., 3:1 Mischung mit Bromoform) konnte als farblose Flüssigkeit erhalten werden.

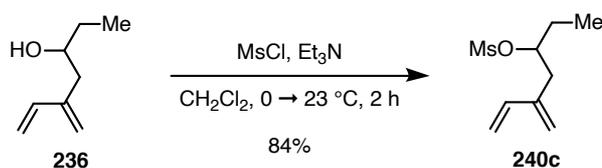
DC: $R_F = 0.66$ (*n*Hex, KMnO_4 , PAA [blau]).

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): $\delta = 6.36$ (dd, $J = 17.7, 10.5$ Hz, 1H), 5.21 (d, $J = 17.7$ Hz, 1H), 5.16 (s, 1H), 5.12–5.08 (m, 2H), 4.14 (dtd, $J = 8.4, 7.1, 3.9$ Hz, 1H), 2.85 (dd, $J = 14.6, 7.3$ Hz, 1H), 2.76 (dd, $J = 14.6, 6.9$ Hz, 1H), 1.98–1.89 (m, 1H), 1.82–1.73 (m, 1H), 1.07 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, CDCl_3): $\delta = 143.1, 138.2, 118.9, 114.0, 57.0, 41.8, 31.8, 12.3$ ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2969, 2926, 1739, 1456, 1367, 1217 \text{ cm}^{-1}$.

HRMS (ESI-TOF): m/z ber. für $\text{C}_8\text{H}_{13}\text{BrNa}^+ [\text{M}+\text{Na}]^+$: 211.0093; konnte nicht gefunden werden.

5-Methylenhept-6-en-3-ylmethansulfonat (**240c**)

Zu einer Lösung des Alkohols **236** (1.83 g, 14.5 mmol, 1.0 Äq.) in wasserfreiem CH_2Cl_2 (50 mL) wurde bei $0 \text{ }^\circ\text{C}$ Et_3N (6.0 mL, 44 mmol, 3.0 Äq.) und MsCl (2.2 mL, 29 mmol, 2.0 Äq.) getropft und die Reaktionsmischung für 15 min bei dieser Temperatur und 2 h bei $23 \text{ }^\circ\text{C}$ gerührt. Es wurde H_2O (50 mL) zugegeben und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit CH_2Cl_2 ($3 \times 50 \text{ mL}$) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach Säulenchromatographie (*n*Hex/ EtOAc 4:1) konnte das Mesylat **240c** (2.48 g, 12.1 mmol, 84%) als leicht gelbes Öl erhalten werden.

DC: $R_F = 0.41$ (*n*Hex/EtOAc 4:1, KMnO₄, PAA [blau]).

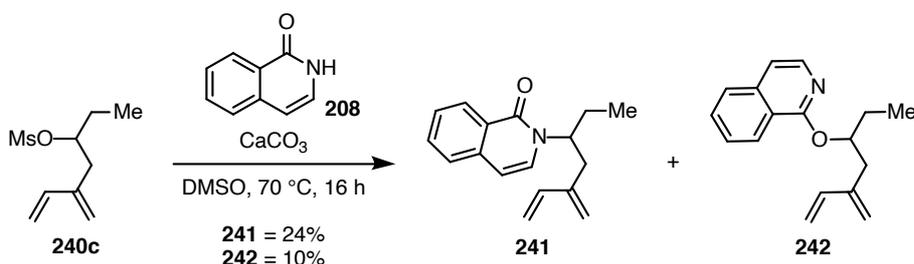
¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): $\delta = 6.37$ (dd, $J = 17.7, 10.9$ Hz, 1H), 5.32 (d, $J = 17.7$ Hz, 1H), 5.17 (s, 1H), 5.16 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 5.13 (bs, 1H), 4.77 (dtd, $J = 7.4, 6.4, 5.0$ Hz, 1H), 2.95 (s, 3H), 2.71 (dd, $J = 14.1, 7.4$ Hz, 1H), 2.55 (dd, $J = 14.2, 6.2$ Hz, 1H), 1.84–1.76 (m, 1H), 1.75–1.68 (m, 1H), 1.02 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H) ppm.

¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃): $\delta = 141.7, 138.0, 119.8, 114.9, 83.5, 38.6, 37.0, 27.9, 9.4$ ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2970, 2941, 1738, 1352, 1217, 1173, 904$ cm⁻¹.

HRMS (ESI-TOF): m/z ber. für C₉H₁₆O₃SNa⁺ [M+Na]⁺: 227.0712; gef. 227.0710.

2-(5-Methylenhept-6-en-3-yl)isochinolin-1(2H)-one (**241**)



Eine Suspension aus Mesylat **240c** (200 mg, 0.979 mmol, 1.0 Äq.), Isocarbostyryl (**208**) (170 mg, 1.17 mmol, 1.2 Äq.) und CsCO₃ (350 mg, 1.08 mmol, 1.1 Äq.) in wasserfreiem DMSO (5 mL) wurde für 16 h auf 70 °C erhitzt. Es wurde auf 23 °C abkühlen gelassen und mit EtOAc (20 mL) verdünnt. Die organische Phase wurde mit H₂O (3×15 mL) und NaCl (ges. wässr., 15 mL) gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt durch Säulenchromatographie (*n*Hex/EtOAc 19:1→9:1) gereinigt. Das *N*-alkylierte Dien **241** (58.8 mg, 0.232 mmol, 24%) und das *O*-alkylierte Dien **242** (24.0 mg, 94.8 μmol, 10%) konnten als farblose Öle erhalten werden.

N-alkyliertes Dien **241**:

DC: $R_F = 0.53$ (*n*Hex/EtOAc 9:1, UV, CAM, KMnO₄, PAA [blaugrün]).

¹H-NMR (600 MHz, (D₃C)₂SO, 75 °C): $\delta = 8.22$ (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.67 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.61 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.47 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.39 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.61 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.31 (dd, $J = 17.6, 10.8$ Hz, 1H), 5.40 (d, $J = 17.7$ Hz, 1H), 5.10 (t, $J = 9.0$ Hz, 2H), 4.99 (s, 1H), 4.95 (s, 1H), 2.67 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 1.87–1.78 (m, 2H), 0.76 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H) ppm.

¹³C-NMR (151 MHz, (D₃C)₂SO, 75 °C): $\delta = 161.1, 142.2, 138.0, 136.0, 131.7, 128.6, 127.1, 126.0, 125.5, 125.2, 117.3, 113.7, 104.8, 54.5, 35.4, 25.9, 10.0$ ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2920, 2853, 1739, 1655, 1456, 1376, 1244, 1171, 784$ cm⁻¹.

HRMS (ESI-TOF): m/z berechnet für C₁₇H₁₉NONa⁺ [M+Na]⁺: 276.1359; gefunden 276.1353.

O-alkyliertes Dien **242**:

DC: $R_F = 0.68$ (*n*Hex/EtOAc 9:1, UV, KMnO_4 , PAA [blau]).

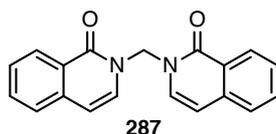
$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.27$ (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.98 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 7.71 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.64 (ddd, $J = 8.2, 6.8, 1.3$ Hz, 1H), 7.52 (ddd, $J = 8.2, 6.8, 1.2$ Hz, 1H), 7.17 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 6.39 (dd, $J = 17.5, 10.8$ Hz, 1H), 5.63 (d, $J = 17.5$ Hz, 1H), 5.57 (qd, $J = 6.8, 4.6$ Hz, 1H), 5.14 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 5.13–5.12 (m, 1H), 5.09 (s, 1H), 2.91 (dd, $J = 14.0, 6.3$ Hz, 1H), 2.54 (dd, $J = 14.0, 6.9$ Hz, 1H), 1.95–1.84 (m, 1H), 1.84–1.76 (m, 1H), 1.03 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, CDCl_3): $\delta = 160.6, 143.3, 140.0, 138.9, 138.2, 130.4, 126.5, 126.2, 124.5, 120.3, 118.4, 114.5$ (2C), 74.9, 36.1, 26.7, 9.8 ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2968, 1626, 1569, 1498, 1399, 1329, 1092, 898, 811$ cm^{-1} .

HRMS (ESI-TOF): m/z ber. für $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NONa}^+$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 276.1359; gef. 276.1369.

Bei der Verwendung von DMF als Lösungsmittel konnte zusätzlich noch folgendes Nebenprodukt isoliert werden:



DC: $R_F = 0.15$ (*n*Hex/EtOAc 1:2, UV, CAM).

Smp.: 207–208 °C (EtOAc).

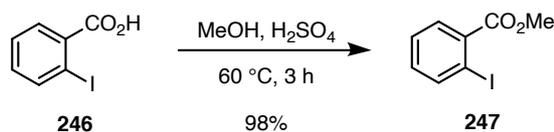
$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.39$ (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.85 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.63 (ddd, $J = 8.2, 7.0, 1.4$ Hz, 2H), 7.51–7.45 (m, 4H), 6.50 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 6.12 (s, 2H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, CDCl_3): $\delta = 163.5, 137.5, 133.0, 133.0, 128.0, 127.1, 126.3, 126.0, 106.5, 59.9$ ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2925, 1654, 1624, 1601, 1488, 1343, 1288, 1152, 1002, 784, 765$ cm^{-1} .

HRMS (ESI-TOF): m/z ber. für $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2\text{Na}^+$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 325.0947; gef. 325.0957.

Methyl-2-iodbenzoat (**247**)



Eine Lösung aus 2-Iodbenzoesäure (**246**) (2.98 g, 12.0 mmol, 1.0 Äq.) in MeOH (60 mL) wurde mit konz. H_2SO_4 (7.70 mL, 144 mmol, 12 Äq.) versetzt und die Reaktionsmischung für 3 h auf 60 °C erhitzt. Es wurde auf 23 °C abkühlen gelassen und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Es wurde H_2O (50 mL) zugegeben und mit NaHCO_3 neutralisiert (pH = 7). Die wässrige

Phase wurde mit EtOAc (3×30 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck konnte der Ester **247** (3.08 g, 11.8 mmol, 98%) als farbloses Öl erhalten werden.

DC: R_F = 0.50 (*n*Hex/EtOAc 9:1, UV).

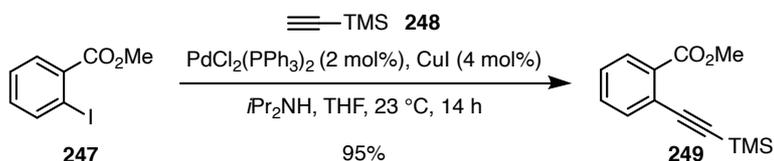
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.99 (dd, *J* = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.79 (dd, *J* = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.40 (td, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.15 (ddd, *J* = 8.0, 7.4, 1.7 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H) ppm.

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ = 167.1, 141.5, 135.3, 132.8, 131.1, 128.0, 94.2, 52.6 ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2950, 1727, 1583, 1431, 1289, 1251, 1128, 1104, 1015, 739 cm⁻¹.

Diese Verbindung wurde bereits in der Literatur beschrieben (erstmalig beschrieben,^[268] ¹H^[269] und ¹³C^[269]).

Methyl-2-((trimethylsilyl)ethynyl)benzoat (**249**)



Zu einer Suspension aus Ester **247** (2.97 g, 11.4 mmol, 1.0 Äq.), PdCl₂(PPh₃)₂ (159 mg, 0.227 mmol, 2 mol%) und CuI (86.5 mg 0.454 mmol, 4 mol%) in wasserfreiem THF (30 mL) wurde Trimethylsilylacetylen (**248**) (1.94 mL, 13.6 mmol, 1.2 Äq.) und *i*Pr₂NH (3.20 mL, 22.7 mmol, 2.0 Äq.) zugetropft und die Reaktionsmischung wurde für 14 h bei 23 °C gerührt. Es wurde NH₄Cl (ges. wässr., 50 mL) zugegeben, die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase wurde mit EtOAc (3×30 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurde mit NaCl (ges. wässr., 80 mL) gewaschen und über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach Säulenchromatographie (*n*Hex/EtOAc 50:1) konnte das Alkin **249** (2.51 g, 10.8 mmol, 95%) als farbloses Öl erhalten werden.

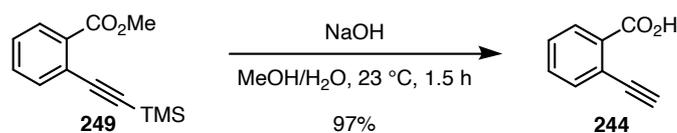
DC: R_F = 0.60 (*n*Hex/EtOAc 9:1, UV, PAA [pink]).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.90 (ddd, *J* = 7.8, 1.4, 0.6 Hz, 1H), 7.58 (ddd, *J* = 7.7, 1.4, 0.5 Hz, 1H), 7.44 (td, *J* = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 7.36 (ddd, *J* = 7.4, 1.4 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 0.27 (s, 9H) ppm.

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ = 167.1, 134.7, 132.7, 131.6, 130.4, 128.3, 123.4, 103.4, 99.8, 52.1, 0.0 ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2956, 2161, 1735, 1719, 1447, 1298, 1250, 1129, 1080, 868, 842, 758 cm⁻¹.

Diese Verbindung wurde bereits in der Literatur beschrieben (erstmalig beschrieben,^[270] ¹H,^[211,270] ¹³C^[211] und IR^[211]).

2-Ethynylbenzoesäure (**244**)

Zu einer Lösung des Esters **249** (100 mg, 0.430 mmol, 1.0 Äq.) in MeOH (2 mL) wurde mit NaOH (1 M wässr., 4.3 mL, 0.43 mmol, 10 Äq.) hinzugefügt und die Reaktionsmischung für 1.5 h bei 23 °C gerührt. Es wurde mit H₂O (10 mL) verdünnt und die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ (2×15 mL) gewaschen. Es wurde mit HCl (1 M wässr., 6 mL) angesäuert (pH = 1) und die wässrige Phase mit EtOAc (3×15 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurde mit NaCl (ges. wässr., 20 mL) gewaschen und über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Die Säure **244** (61.0 mg, 0.417 mmol, 97%) konnte als gelber Feststoff erhalten werden.

DC: R_F = 0.10 (*n*Hex/EtOAc 4:1, UV, CAM, PAA [pink]).

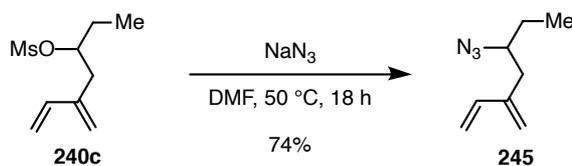
Smp.: 120 °C (EtOAc).

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 8.10 (dd, *J* = 7.9, 1.4 Hz, 1H), 7.67 (dd, *J* = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 7.54 (td, *J* = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 7.46 (td, *J* = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 3.46 (s, 1H) ppm.

¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃): δ = 171.2, 135.4, 132.8, 131.4, 131.3, 128.8, 123.3, 83.4, 81.9 ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3288, 3063, 2825, 1780, 1685, 1664, 1595, 1488, 1407, 1407, 1274, 1080, 1106, 756 cm⁻¹.

Diese Verbindung wurde bereits in der Literatur beschrieben (erstmalig beschrieben,^[271] Smp.,^[271] ¹H,^[272,273] ¹³C^[273] und IR^[271]).

5-Azido-3-methylenhept-1-en (**245**)

Eine Suspension aus Mesylat **240c** (700 mg, 3.43 mmol, 1.0 Äq.) und NaN₃ (334 mg, 5.14 mmol, 1.5 Äq.) in wasserfreiem DMF (17 mL) wurde für 18 h auf 50 °C erhitzt. H₂O (50 mL) wurde zugegeben und die wässrige Phase mit Pentan (3×25 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel durch Destillation mit Vigreux-Kolonne bei Normaldruck entfernt. Das Azid **245** (472 mg, 2.52 mmol, 74%, 1:1 Mischung mit Pentan) konnte als gelbe Flüssigkeit erhalten werden.

DC: R_F = 0.88 (*n*Hex/EtOAc 9:1, KMnO₄).

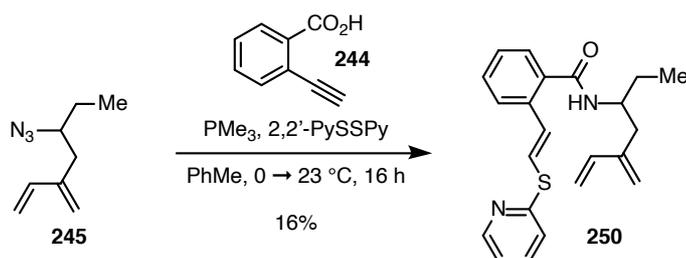
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 6.40 (dd, *J* = 17.7, 11.2 Hz, 1H), 5.22 (d, *J* = 17.6 Hz, 1H), 5.17 (m, 1H), 5.13–5.10 (m, 2H), 3.4–3.38 (m, 1H), 2.44 (t, *J* = 1.1 Hz, 1H), 2.43 (dd, *J* = 2.5, 1.0 Hz, 1H), 1.67–1.60 (m, 1H), 1.56–1.48 (m, 1H), 1.01 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H) ppm.

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ = 142.5, 138.5, 119.0, 114.0, 62.9, 36.7, 27.7, 10.7 ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2967, 2934, 2878, 2096, 1595, 1459, 1270, 1186, 992, 900 cm⁻¹.

HRMS (ESI-TOF): *m/z* ber. für C₈H₁₃N₃Na⁺ [M+Na]⁺: 174.1002; konnte nicht gefunden werden.

(*E*)-*N*-(5-Methylenhept-6-en-3-yl)-2-(2-(pyridin-2-ylthio)vinyl)benzamid (**250**)



Zu einer Lösung von Azid **245** (1:1 Mischung mit Pentan, 57 mg, 0.25 mmol, 1.0 Äq.) und 2,2'-Dipyridyldisulfid (11 mg, 50 μmol, 0.2 Äq.) in wasserfreiem PhMe (0.6 mL) wurde bei 0 °C PMe₃ (1 M in THF, 0.60 mL, 0.60 mmol, 2.4 Äq.) getropft und die Reaktionsmischung für 5 min bei dieser Temperatur gerührt. Es wurde die Säure **244** (37 mg, 0.25 mmol, 1.0 Äq.) zugegeben, die Reaktionsmischung für 5 min bei 0 °C und 16 h bei 23 °C gerührt. Es wurde EtOAc (10 mL) zugegeben, die organische Phase mit NaHCO₃ (ges. wässr., 10 mL), HCl (1 M wässr., 10 mL) und NaCl (ges. wässr., 10 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach Säulenchromatographie (*n*Hex/EtOAc 9:1→2:1) konnte das Amid **250** (14 mg, 38 μmol, 16%) als farbloses Öl erhalten werden

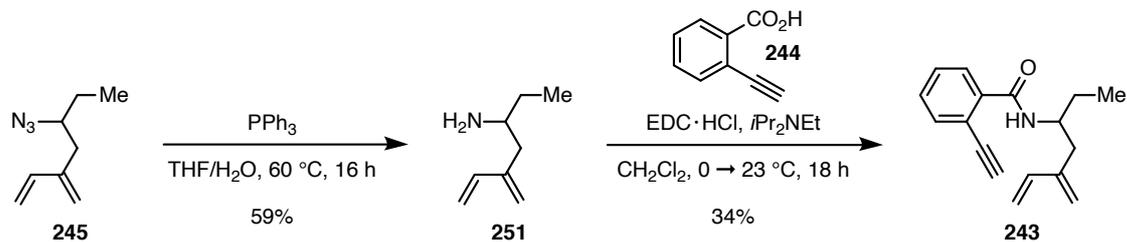
DC: R_F = 0.32 (*n*Hex/EtOAc 1:4, UV, CAM).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 8.49 (ddd, *J* = 5.0, 1.9, 1.0 Hz, 1H), 7.65 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.58–7.51 (m, 2H), 7.47–7.42 (m, 1H), 7.42 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 7.30 (td, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.23 (dd, *J* = 8.1, 1.0 Hz, 1H), 7.07 (ddd, *J* = 7.4, 4.9, 1.1 Hz, 1H), 7.02 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H), 6.39 (dd, *J* = 17.6, 10.9 Hz, 1H), 5.73 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 5.42 (d, *J* = 17.6 Hz, 1H), 5.16–5.11 (m, 2H), 5.06 (s, 1H), 4.31–4.23 (m, 1H), 2.52–2.40 (m, 2H), 1.75–1.67 (m, 1H), 1.49 (dt, *J* = 14.0, 7.5 Hz, 1H), 0.99 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H) ppm.

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ = 168.8, 156.5, 149.9, 143.0, 138.6, 136.7, 136.3, 134.3, 129.9, 129.2, 128.0, 127.7, 126.4, 123.0, 122.9, 120.8, 118.3, 114.5, 50.1, 37.0, 27.7, 10.5 ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3281, 2967, 2928, 1712, 1637, 1578, 1527, 1454, 1416, 1121, 907, 730 cm⁻¹.

HRMS (ESI-TOF): *m/z* ber. für C₂₂H₂₄N₂OSNa⁺ [M+Na]⁺: 387.1502; gef. 387.1509.

2-Ethynyl-N-(5-methylenhept-6-en-3-yl)benzamid (**243**)

Eine Lösung des Azids **245** (1:1 Mischung mit Pentan, 295 mg, 1.32 mmol, 1.0 Äq.) und PPh_3 (519 mg, 1.98 mmol, 1.5 Äq.) in THF/ H_2O (10:1, 11 mL) wurde für 16 h bei 60 °C gerührt. Es wurde auf 23 °C abkühlen gelassen und HCl (1 M wässr., 20 mL) zugegeben. Die wässrige Phase wurde mit Et_2O (2×25 mL) gewaschen, mit NaOH (15% w/w wässr.) alkalisiert (pH > 10) und mit Et_2O (4×25 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel durch Destillation mit Vigreux-Kolonnen bei Normaldruck entfernt. Das Amin **251** (408 mg, 0.780 mmol, 59%, mit Et_2O und THF) konnte als gelbe Flüssigkeit erhalten werden.

Eine Lösung der Säure **244** (114 mg, 0.780 mmol, 1.0 Äq.) in wasserfreiem CH_2Cl_2 (4 mL) wurde bei 0 °C mit EDC·HCl (149 mg, 0.780 mmol, 1.0 Äq.) versetzt und die Reaktionsmischung für 20 min bei 23 °C gerührt. Das Amin **251** (mit Et_2O und THF, 408 mg, 0.780 mmol, 1.0 Äq.) und $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (185 μL , 1.09 mmol, 1.4 Äq.) wurden zugetropft und die Reaktionsmischung für 18 h bei 23 °C gerührt. Es wurde HCl (1 M wässr., 20 mL) zugegeben und die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 (3×15 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit NaHCO_3 (ges. wässr., 30 mL), H_2O (30 mL) und NaCl (ges. wässr., 30 mL) gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach Säulenchromatographie ($n\text{Hex}/\text{EtOAc}$ 9:1→4:1) konnte das Amid **243** (68.2 mg, 0.269 mmol, 34%) als gelber Feststoff erhalten werden.

DC: $R_F = 0.36$ ($n\text{Hex}/\text{EtOAc}$ 4:1, UV, KMnO_4 , PAA [blau]).

Smp.: 56 °C (EtOAc).

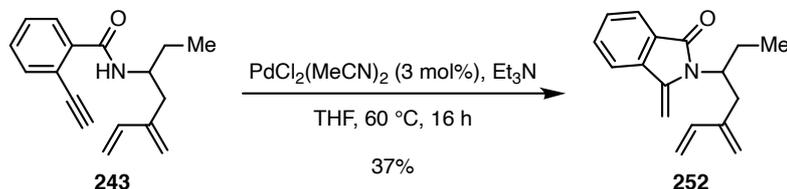
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.01\text{--}7.91$ (m, 1H), 7.55 (dd, $J = 7.5, 1.5$ Hz, 1H), 7.44 (td, $J = 7.6, 1.7$ Hz, 1H), 7.40 (td, $J = 7.5, 1.6$ Hz, 1H), 6.98 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.38 (dd, $J = 17.7, 10.8$ Hz, 1H), 5.47 (d, $J = 17.7$ Hz, 1H), 5.13 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H), 5.10 (s, 1H), 5.07 (s, 1H), 4.32 (dddd, $J = 15.4, 8.3, 7.0, 4.6$ Hz, 1H), 3.45 (s, 1H), 2.58 (ddd, $J = 14.1, 6.9, 1.1$ Hz, 1H), 2.41 (ddd, $J = 14.2, 7.1, 1.0$ Hz, 1H), 1.75 (dddd, $J = 14.8, 12.1, 7.0, 4.7$ Hz, 1H), 1.56–1.45 (m, 1H), 1.01 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3): $\delta = 165.9, 143.0, 138.6, 137.1, 134.2, 130.3, 129.9, 129.5, 118.4, 118.3, 114.5, 83.6, 82.5, 50.4, 37.0, 27.3, 10.5$ ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3296, 2966, 2933, 1639, 1595, 1528, 1313, 1299, 1156, 992, 900, 758 \text{ cm}^{-1}$.

HRMS (ESI-TOF): m/z ber. für $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NONa}^+$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 276.1359; gef. 276.1353.

3-Methylen-2-(5-methylenhept-6-en-3-yl)isoindolin-1-on (252)



Eine Lösung aus Alkin **243** (30 mg, 0.12 mmol, 1.0 Äq.), $\text{PdCl}_2(\text{MeCN})_2$ (0.90 mg, $3.5 \mu\text{mol}$, 3 mol%) und Et_3N ($60 \mu\text{L}$, 0.44 mmol, 3.7 Äq.) in wasserfreiem THF (2.4 mL) wurde für 16 h auf 60°C erhitzt. Es wurde auf 23°C abkühlen gelassen und H_2O (10 mL) zugegeben. Die wässrige Phase wurde mit EtOAc ($3 \times 10 \text{ mL}$) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen wurden mit NaCl (ges. wässr., 20 mL) gewaschen und über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach Säulenchromatographie (*n*Hex/EtOAc 19:1) konnte das Alken **252** (11 mg, $43 \mu\text{mol}$, 37%) als farbloses Öl erhalten werden.

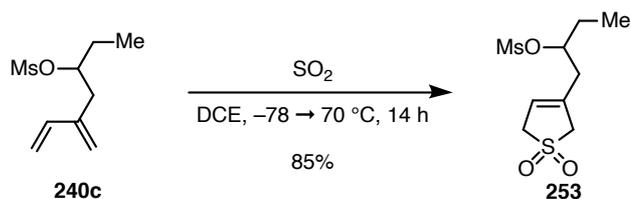
DC: $R_F = 0.21$ (*n*Hex/EtOAc, UV, KMnO_4 , PAA [blau]).

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.86$ (d, $J = 7.7 \text{ Hz}$, 1H), 7.60 (d, $J = 7.7 \text{ Hz}$, 1H), 7.52 (td, $J = 7.5, 1.1 \text{ Hz}$, 1H), 7.47 (td, $J = 7.5, 1.1 \text{ Hz}$, 1H), 6.37 (dd, $J = 17.6, 10.8 \text{ Hz}$, 1H), 5.41 (d, $J = 17.7 \text{ Hz}$, 1H), 5.13–5.08 (m, 1H), 5.03–5.00 (m, 2H), 4.88 (s, 2H), 4.11 (dtd, $J = 8.8, 6.8, 4.1 \text{ Hz}$, 1H), 2.51 (dd, $J = 13.9, 6.4 \text{ Hz}$, 1H), 2.46 (dd, $J = 13.8, 7.0 \text{ Hz}$, 1H), 1.75–1.67 (m, 1H), 1.59–1.50 (m, 1H), 0.91 (t, $J = 7.4 \text{ Hz}$, 3H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, CDCl_3): $\delta = 155.1, 154.6, 144.0, 139.1, 136.6, 131.5, 130.7, 130.0, 123.2, 120.3, 117.8, 113.6, 84.9, 57.3, 38.8, 29.0, 11.3$ ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2968, 2930, 1738, 1712, 1647, 1473, 1364, 1202, 1095, 1011, 958, 904, 828, 766, 733 \text{ cm}^{-1}$.

HRMS (ESI-TOF): m/z ber. für $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NONa}^+$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 276.1359; gef. 276.1359.

1-(1,1-Dioxido-2,5-dihydrothiophen-3-yl)butan-2-ylmethansulfonat (**253**)

Zu einer Lösung des Mesylats **240c** (100 mg, 0.490 mmol, 1.0 Äq.) in DCE (2 mL) in einem Druckrohr wurde bei -78°C ein Überschuss an SO_2 zugegeben. Das Druckrohr wurde verschlossen und die Reaktionsmischung für 14 h auf 70°C erhitzt. Es wurde auf 23°C abkühlen gelassen und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach Säulenchromatographie (*n*Hex/EtOAc 1:2) konnte das Sulfolen **253** (112 mg, 0.416 mmol, 85%) als farbloses Öl erhalten werden.

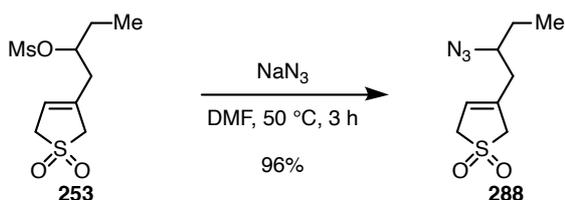
DC: $R_F = 0.39$ (*n*Hex/EtOAc 1:2, KMnO_4).

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): $\delta = 5.88\text{--}5.86$ (m, 1H), 4.76 (p, $J = 6.0$ Hz, 1H), 3.86 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H), 3.81 (s, 2H), 3.71 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H), 3.02 (s, 3H), 2.61 (d, $J = 6.6$ Hz, 2H), 1.79–1.72 (m, 2H), 1.01 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, CDCl_3): $\delta = 133.8, 121.9, 81.3, 57.9, 56.8, 38.9, 38.3, 27.7, 9.6$ ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2965, 2932, 1337, 1304, 1240, 1170, 1122, 912$ cm^{-1} .

HRMS (ESI-TOF): m/z ber. für $\text{C}_9\text{H}_{16}\text{O}_5\text{SNa}^+$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 291.0331; gef. 291.0323.

3-(2-Azidobutyl)-2,5-dihydrothiophen-1,1-dioxid (**288**)

Eine Suspension aus Mesylat **253** (52.8 mg, 0.194 mmol, 1.0 Äq.) und NaN_3 (19.2 mg, 0.295 mmol, 1.5 Äq.) in wasserfreiem DMF (1 mL) wurde für 3 h auf 50°C erhitzt. Die Reaktionsmischung wurde auf 23°C abkühlen gelassen, es wurde EtOAc (20 mL) zugegeben und die organische Phase mit H_2O (3×10 mL) und NaCl (ges. wässr., 10 mL) gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels konnte das Azid **288** (40.8 mg, 0.190 mmol, 96%) als farbloses Öl erhalten werden.

DC: $R_F = 0.62$ (*n*Hex/EtOAc 1:2, KMnO_4).

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): $\delta = 5.84\text{--}5.82$ (m, 1H), 3.85–3.80 (m, 2H), 3.77 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H), 3.73 (d, $J = 15.4$ Hz, 1H), 3.36 (dtd, $J = 8.6, 6.5, 4.7$ Hz, 1H), 2.44–2.39 (m, 1H), 2.39–2.33

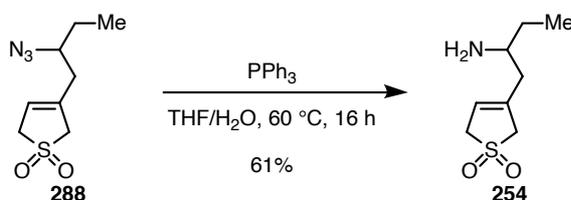
(m, 1H), 1.62 (dt, $J = 14.3, 7.1$ Hz, 2H), 1.02 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, CDCl_3): $\delta = 135.0, 120.6, 61.9, 57.9, 56.9, 37.7, 27.5, 10.5$ ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2972, 2925, 2095, 1307, 1236, 1120, 915$ cm^{-1} .

HRMS (ESI-TOF): m/z ber. für $\text{C}_8\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_2\text{SNa}^+$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 238.0621; gef. 238.0631.

3-(2-Aminobutyl)-2,5-dihydrothiophen-1,1-dioxid (**254**)



Eine Lösung des Azids **288** (40.8 mg, 0.190 mmol, 1.0 Äq.) und PPh_3 (59.8 mg, 0.228 mmol, 1.5 Äq.) in THF/ H_2O (10:1, 2 mL) wurde für 16 h bei 60°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde auf 23°C abkühlen gelassen und HCl (1 M wässr., 10 mL) zugegeben. Die wässrige Phase wurde mit EtOAc (3×10 mL) gewaschen, mit NaHCO_3 neutralisiert ($\text{pH} = 7$) und mit $i\text{PrOH}/\text{CHCl}_3$ (4×10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Amin **254** (21.9 mg, 0.116 mmol, 59%) konnte als farbloses Öl erhalten werden.

DC: $R_F = 0.10$ ($n\text{Hex}/\text{EtOAc}$ 1:2, KMnO_4 , Ninhydrin).

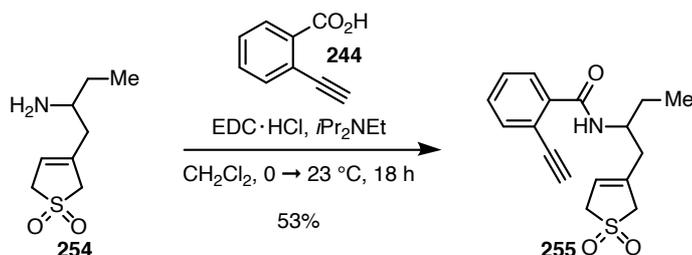
$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): $\delta = 5.78$ (s, 1H), 3.81 (s, 2H), 3.76 (d, $J = 16.2$ Hz, 1H), 3.71 (d, $J = 16.3$ Hz, 1H), 2.86–2.80 (m, 1H), 2.32 (d, $J = 15.2$ Hz, 1H), 2.13 (dd, $J = 14.3, 9.0$ Hz, 1H), 1.65 (s, 2H), 1.52–1.43 (m, 1H), 1.39–1.29 (m, 1H), 0.94 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, CDCl_3): $\delta = 136.8, 119.6, 57.9, 57.0, 50.7, 41.3, 30.8, 10.5$ ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2958, 2924, 2853, 1460, 1303, 1237, 1119$ cm^{-1} .

HRMS (ESI-TOF): m/z ber. für $\text{C}_8\text{H}_{16}\text{NO}_2\text{S}^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 190.0896; gef. 190.0889.

N-(1-(1,1-Dioxido-2,5-dihydrothiophen-3-yl)butan-2-yl)-2-ethynylbenzamid (**255**)



Eine Lösung der Säure **244** (10.8 mg, $73.6 \mu\text{mol}$, 1.0 Äq.) in wasserfreiem CH_2Cl_2 (0.5 mL) wurde bei 0°C mit EDC·HCl (17.6 mg, $92.4 \mu\text{mol}$, 1.25 Äq.) versetzt und die Reaktionsmischung für

20 min bei 23 °C gerührt. Das Amin **254** (17.5 mg, 92.4 μmol, 1.25 Äq.) und *i*Pr₂NEt (20.0 μL, 0.118 mmol, 1.3 Äq.) wurden zugetropft und die Reaktionsmischung für 18 h bei 23 °C gerührt. Es wurde HCl (1 M wässr., 20 mL) zugegeben und die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ (3 × 15 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit NaHCO₃ (ges. wässr., 30 mL), H₂O (30 mL) und NaCl (ges. wässr., 30 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach Säulenchromatographie (*n*Hex/EtOAc 1:1 → 1:2) konnte das Amid **255** (12.4 mg, 39.1 μmol, 53%) als farbloses Öl erhalten werden.

DC: R_F = 0.33 (*n*Hex/EtOAc, UV, PAA [pink]).

Smp.: 72 °C (EtOAc).

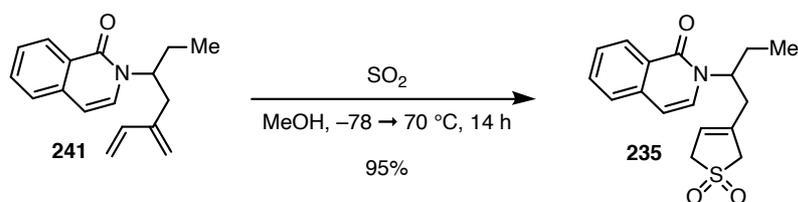
¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 7.94 (dd, *J* = 7.7, 1.6 Hz, 1H), 7.57 (dd, *J* = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 7.46 (td, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.43 (ddd, *J* = 9.0, 7.1, 1.6 Hz, 1H), 6.99 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 5.80–5.78 (m, 1H), 4.27 (qt, *J* = 8.5, 5.1 Hz, 1H), 3.95 (d, *J* = 16.3 Hz, 1H), 3.74 (s, 2H), 3.68 (d, *J* = 16.6 Hz, 1H), 3.53 (s, 1H), 2.51 (dd, *J* = 14.5, 3.4 Hz, 1H), 2.42 (dd, *J* = 15.0, 9.2 Hz, 1H), 1.75–1.65 (m, 1H), 1.62–1.52 (m, 1H), 1.03 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H) ppm.

¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃): δ = 166.1, 136.4, 135.7, 134.4, 130.7, 129.9, 129.7, 120.0, 118.3, 83.9, 82.5, 57.9, 56.9, 49.7, 38.9, 28.0, 10.6 ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2953, 2922, 2853, 1741, 1645, 1539, 1459, 1377, 1308, 1240, 761 cm⁻¹.

HRMS (ESI-TOF): *m/z* ber. für C₁₇H₁₉NO₃SNa⁺ [M+Na]⁺: 340.0978; gef. 340.0982.

2-(1-(1,1-Dioxido-2,5-dihydrothiophen-3-yl)butan-2-yl)isochinolin-1(2H)-on (**235**)



Zu einer Lösung des Diens **241** (38.1 mg, 0.150 mmol, 1.0 Äq.) in MeOH (2 mL) in einem Druckrohr wurde bei -78 °C ein Überschuss an SO₂ zugegeben. Das Druckrohr wurde verschlossen und die Reaktionsmischung für 15 h auf 70 °C erhitzt. Nach Abkühlen auf 23 °C wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach Säulenchromatographie (*n*Hex/EtOAc 1:2) konnte das Sulfolen **235** (45.2 mg, 0.142 mmol, 95%) als farbloses Öl erhalten werden.

DC: R_F = 0.36 (*n*Hex/EtOAc 1:2, UV, CAM, KMnO₄).

¹H-NMR (600 MHz, (D₃C)₂SO, 75 °C): δ = 8.25 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.68 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.49 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.38 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.65 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 5.68 (s, 1H), 5.12–5.02 (m, 1H), 3.80 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H), 3.72 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H), 3.66 (d,

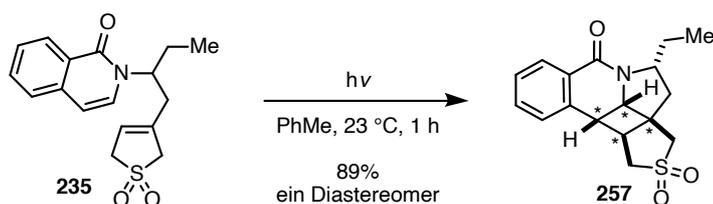
$J = 16.7$ Hz, 1H), 3.56 (d, $J = 16.7$ Hz, 1H), 2.75 (dd, $J = 14.9, 10.2$ Hz, 1H), 2.67 (d, $J = 14.3$ Hz, 1H), 1.80 (p, $J = 7.5$ Hz, 2H), 0.76 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, $(\text{D}_3\text{C})_2\text{SO}$, 75 °C): $\delta = 161.2, 135.9, 134.6, 131.8, 128.2, 127.1, 126.2, 125.6, 125.1, 119.3, 105.3, 56.9, 56.2, 53.4, 36.6, 26.2, 9.8$ ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2969, 2929, 1648, 1621, 1598, 1308, 1241, 1126, 789, 745$ cm^{-1} .

HRMS (ESI-TOF): m/z ber. für $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NO}_3\text{SNa}^+$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 340.0978; gef. 340.0995.

5-Ethyl-1,3a¹,4,5,11b,11c-dihydro-3H,7H-benzo[*f*]thieno[3',4':3,4]cyclobuta[1,2,3-*hi*]indolizidin-7-on-2,2-dioxid (**257**)



Eine Lösung des Sulfolens **235** (53.3 mg, 0.168 mmol, 1.0 Äq.) in wasserfreiem PhMe (8 mL) wurde für 30 min durch das Durchleiten der Lösung mit Argon entgast und die Reaktionsmischung für 1 h bei 23 °C mit einer Hg-Mitteldruck-UV-Lampe (254 nm, 400 W) bestrahlt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand durch Säulenchromatographie ($n\text{Hex}/\text{EtOAc}$ 1:1 \rightarrow 1:2) aufgereinigt. Es konnten das Cyclobutan **257** (47.3 mg, 0.149 mmol, 89%) als farbloser Feststoff erhalten werden.

DC: $R_F = 0.36$ ($n\text{Hex}/\text{EtOAc}$ 1:2, UV).

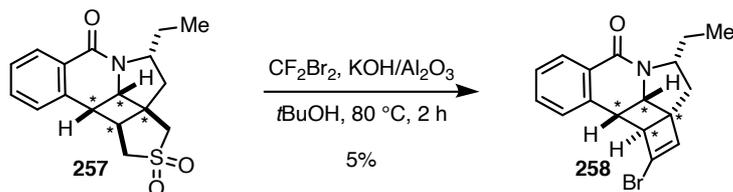
Smp.: 185–190 °C (EtOAc).

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.08$ (dd, $J = 7.6, 1.6$ Hz, 1H), 7.43 (td, $J = 7.4, 1.6$ Hz, 1H), 7.39 (td, $J = 7.5, 1.4$ Hz, 1H), 7.09 (dd, $J = 7.3, 1.4$ Hz, 1H), 4.78 (qd, $J = 7.7, 2.2$ Hz, 1H), 4.27 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 3.71 (dd, $J = 8.0, 6.1$ Hz, 1H), 3.54 (d, $J = 14.4$ Hz, 1H), 3.40–3.35 (m, 2H), 3.29 (dd, $J = 14.3, 2.4$ Hz, 1H), 3.15 (td, $J = 8.1, 2.4$ Hz, 1H), 2.53 (dd, $J = 13.7, 8.2$ Hz, 1H), 1.73 (dd, $J = 13.7, 2.2$ Hz, 1H), 1.55 (p, $J = 7.4$ Hz, 2H), 1.00 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, CDCl_3): $\delta = 163.4, 136.1, 132.6, 129.2, 128.6, 128.0, 127.0, 60.2, 59.8, 57.7, 55.3, 50.2, 49.9, 43.0, 35.9, 27.9, 10.8$ ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2965, 2930, 1642, 1463, 1412, 1308, 1133, 734$ cm^{-1} .

HRMS (ESI-TOF): m/z ber. für $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NO}_3\text{SNa}^+$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 340.0978; gef. 340.0971.

1-Brom-4-ethyl-3,4,10b,10c-tetrahydro-2a¹H,6H-benzo[f]cyclobuta[3,4]cyclobuta[1,2,3-hi]indolizin-6-on (**258**)

Sulfon **257** (36.5 mg, 0.115 mmol, 1.0 Äq.) und KOH/Al₂O₃ (1:4 w/w, 230 mg) wurden in *t*BuOH (1 mL) gelöst und auf 80 °C erhitzt. Es wurde CF₂Br₂ (0.2 mL) auf einmal zugegeben, das Reaktionsgefäß sofort verschlossen und die Reaktionsmischung wurde für 2 h bei 80 °C gerührt. Es wurde auf 23 °C abkühlen gelassen, über Celite[®] filtriert, mit EtOAc (30 mL) nachgespült und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach Säulenchromatographie (*n*Hex/EtOAc 4:1) wurde das Cyclobuten **258** (1.8 mg, 5.5 μmol, 5%, mit nicht abtrennbaren Verunreinigungen) als farbloses Öl erhalten.

DC: R_F = 0.38 (*n*Hex/EtOAc 4:1, UV, CAM, KMnO₄).

¹H-NMR (700 MHz, CDCl₃): δ = 8.10–8.08 (m, 1H), 7.43 (td, *J* = 7.5, 1.4 Hz, 1H), 7.35 (td, *J* = 7.5, 1.3 Hz, 1H), 7.13 (ddt, *J* = 7.5, 1.3, 0.6 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 4.81 (qd, *J* = 7.9, 2.1 Hz, 1H), 4.07 (dd, *J* = 5.7, 1.0 Hz, 1H), 3.36 (ddd, *J* = 3.2, 1.1, 0.6 Hz, 1H), 3.19 (dd, *J* = 5.7, 3.2 Hz, 1H), 2.11 (dd, *J* = 14.1, 8.1 Hz, 1H), 1.93 (dd, *J* = 14.1, 2.1 Hz, 1H), 1.61–1.53 (m, 2H), 1.03 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H) ppm.

¹³C-NMR (176 MHz, CDCl₃): δ = 163.8, 141.7, 135.9, 132.5, 128.7, 128.1, 128.0, 127.9, 121.2, 65.6, 60.1, 57.1, 53.5, 39.0, 33.7, 27.5, 10.9 ppm.

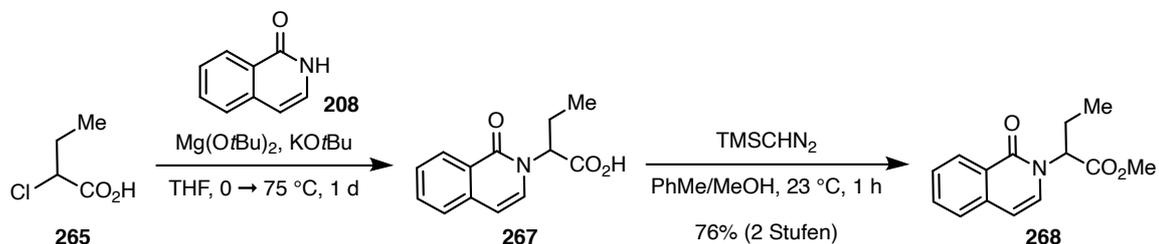
IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2951, 2923, 2853, 1736, 1650, 1462, 1409, 1278, 1154, 903, 879, 733 cm⁻¹.

HRMS (ESI-TOF): *m/z* ber. für C₁₇H₁₆BrNONa⁺ [M+Na]⁺: 352.0307; gef. 352.0300.

7.3.3 Syntheseweg ausgehend von α -Chlorbuttersäure (265)

7.3.3.1 Isocarbostryl-Fragment

Methyl-2-(1-oxisoquinolin-2(1H)-yl)butanoat (268)



Zu einer Suspension von $\text{Mg}(\text{OtBu})_2$ (1.17 g, 6.89 mmol, 2.0 Äq.) in wasserfreiem THF (4 mL) wurde bei 0 °C α -Chlorbuttersäure (265) (0.53 mL, 5.2 mmol, 1.5 Äq.) zugetropft und die Reaktionsmischung für 10 min bei 23 °C gerührt. Es wurden KOtBu (406 mg, 3.62 mmol, 1.05 Äq.) und nach weiteren 15 min bei 23 °C Isocarbostryl (208) (500 mg, 3.44 mmol, 1.0 Äq.) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde für 2 h bei 23 °C und für 1 d bei 55 °C gerührt. Nach Abkühlen auf 23 °C wurde HCl (1 M wässr., 20 mL) zugegeben und die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 (3×20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt.

Der Rückstand wurde in PhMe/MeOH (2:1, 30 mL) gelöst, TMSCHN_2 (2 M in Hexan, 3.44 mL, 6.88 mmol, 2.0 Äq.) bei 23 °C zugetropft und die Reaktionsmischung für 1 h bei dieser Temperatur gerührt. Alle flüchtigen Komponenten wurden unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt durch Säulenchromatographie ($n\text{Hex}/\text{EtOAc}$ 4:1) gereinigt. Der Ester 268 (644 mg, 2.62 mmol, 76% über 2 Stufen) konnte als farbloser Feststoff erhalten werden.

DC: $R_F = 0.26$ ($n\text{Hex}/\text{EtOAc}$ 4:1, UV, KMnO_4 , CAM).

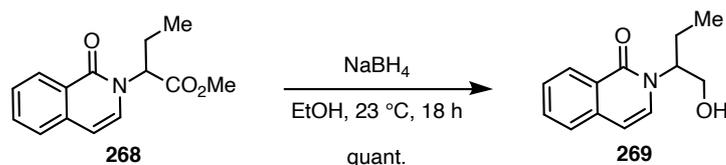
Smp.: 118–119 °C (EtOAc)

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.42$ (dd, $J = 8.1, 1.4$ Hz, 1H), 7.65 (ddd, $J = 7.9, 7.1, 1.4$ Hz, 1H), 7.52 (dd, $J = 7.9, 1.1$ Hz, 1H), 7.49 (ddt, $J = 8.0, 7.0, 0.9$ Hz, 1H), 7.09 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.55 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 5.59 (dd, $J = 10.3, 5.5$ Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 2.33–2.26 (m, 1H), 2.03–1.96 (m, 1H), 0.93 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, CDCl_3): $\delta = 171.4, 162.5, 136.8, 132.7, 128.8, 128.4, 127.1, 126.0, 126.0, 106.6, 58.7, 52.7, 24.2, 10.6$ ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2954, 2924, 2852, 1742, 1652, 1623, 1600, 1457, 1378, 1293, 1211, 1007, 787$ cm^{-1} .

HRMS (ESI-TOF): m/z ber. für $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{NO}_3\text{Na}^+$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 268.0944; gef. 268.0948.

2-(1-Hydroxybutan-2-yl)isochinolin-1(2H)-on (**269**)

Eine Lösung des Esters **268** (644 mg, 2.62 mmol, 1.0 Äq.) in EtOH (13 mL) wurde bei 23 °C mit NaBH₄ (297 mg, 7.86 mmol, 3.0 Äq.) versetzt und die Reaktionsmischung für 18 h bei dieser Temperatur gerührt. Es wurde HCl (1 M wässr., 20 mL) zugegeben und die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ (3 × 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach Säulenchromatographie (*n*Hex/EtOAc 1:2) wurde der Alkohol **269** (569 mg, 2.62 mmol, quant.) als farbloses Öl erhalten.

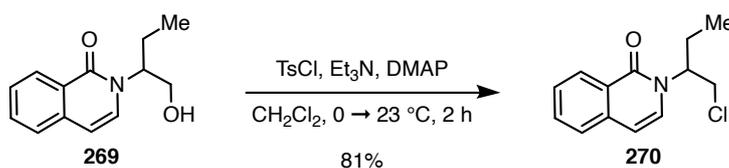
DC: R_F = 0.31 (*n*Hex/EtOAc 1:2, UV, CAM).

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 8.42 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.64 (td, *J* = 7.7, 1.5 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.48 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.13 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.55 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 4.90–4.84 (m, 1H), 3.95 (dd, *J* = 11.8, 3.7 Hz, 1H), 3.89 (dd, *J* = 11.8, 6.8 Hz, 1H), 2.51 (bs, 1H), 1.98–1.91 (m, 1H), 1.90–1.82 (m, 1H), 0.92 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H) ppm.

¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃): δ = 163.5, 136.8, 132.5, 129.0, 128.2, 127.0, 126.3, 125.9, 106.7, 64.8, 60.9, 22.8, 10.8 ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3378, 2964, 2924, 2874, 2854, 1644, 1618, 1589, 1493, 1385, 1292, 1179, 1064, 787 cm⁻¹.

HRMS (ESI-TOF): *m/z* ber. für C₁₃H₁₅NO₂Na⁺ [M+Na]⁺: 240.0995; gef. 240.1001.

2-(1-Chlorbutan-2-yl)isochinolin-1(2H)-on (**270**)

Eine Lösung des Alkohols **269** (100 mg, 0.460 mmol, 1.0 Äq.) in wasserfreiem CH₂Cl₂ (4.6 mL) wurde bei 0 °C mit Et₃N (0.255 mL, 1.84 mmol, 4.0 Äq.), DMAP (5.6 mg, 46 μmol, 10 mol%) und TsCl (175 mg, 0.920 mmol, 2.0 Äq.) versetzt und die Reaktionsmischung für 2 h bei 23 °C gerührt. Es wurde mit EtOAc (20 mL) verdünnt, mit HCl (1 M wässr., 10 mL), NaHCO₃ (ges. wässr., 20 mL) und NaCl (ges. wässr., 10 mL) gewaschen und die organische Phase über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt durch Säulenchromatographie (*n*Hex/EtOAc 4:1) gereinigt. Das Chlorid **270** (87.4 mg, 0.371 mmol, 81%) konnte

als farbloses Öl erhalten werden.

DC: $R_F = 0.27$ (*n*Hex/EtOAc 4:1, UV, CAM).

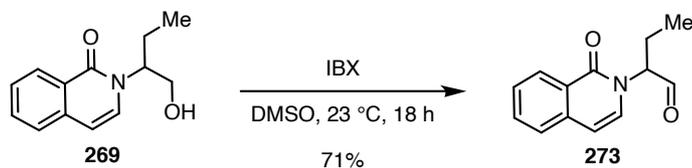
$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.43$ (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.64 (ddt, $J = 8.2, 7.0, 1.3$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.49 (dd, $J = 8.2, 7.0$ Hz, 1H), 7.10 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.54 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 5.14 (bs, 1H), 3.96–3.89 (m, 1H), 3.86 (dd, $J = 11.7, 4.4$ Hz, 1H), 2.07–1.91 (m, 2H), 0.95 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, CDCl_3): $\delta = 162.6, 136.6, 132.5, 128.7, 128.2, 127.0, 126.2, 125.9, 106.2, 58.2, 43.1, 23.1, 10.6$ ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2966, 2924, 2853, 1735, 1651, 1624, 1600, 1458, 1381, 1289, 880, 786, 742$ cm^{-1} .

HRMS (ESI-TOF): m/z ber. für $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{ClNO}^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 236.0837; gef. 236.0835.

2-(1-Oxisoquinolin-2(1H)-yl)butanal (**273**)



Eine Lösung des Alkohols **269** (70.0 mg, 0.322 mmol, 1.0 Äq.) und IBX (225 mg, 0.805 mmol, 2.5 Äq.) in DMSO (1.6 mL) wurde für 18 h bei 23 °C gerührt. Es wurde H_2O (20 mL) zugegeben und die wässrige Phase mit EtOAc (3×20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit NaHCO_3 (ges. wässr., 2×30 mL) und NaCl (ges. wässr., 30 mL) gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach Säulenchromatographie (*n*Hex/EtOAc 2:1 \rightarrow 1:1) wurde der Aldehyd **273** (49.3 mg, 0.299 mmol, 71%) als farbloses Öl erhalten.

DC: $R_F = 0.55$ (*n*Hex/EtOAc 1:1, UV, CAM, KMnO_4).

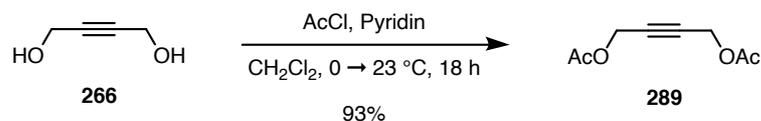
$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): $\delta = 9.73$ (s, 1H), 8.42 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.68 (ddd, $J = 8.2, 7.2, 1.3$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.52 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.96 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 6.59 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 4.89 (dd, $J = 10.1, 4.8$ Hz, 1H), 2.39–2.31 (m, 1H), 2.05–1.95 (m, 1H), 0.99 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, CDCl_3): $\delta = 197.0, 162.4, 137.1, 132.9, 130.2, 128.2, 127.4, 126.2, 126.0, 107.1, 68.3, 21.4, 10.6$ ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2958, 2924, 2853, 1732, 1648, 1620, 1595, 1458, 1376, 1331, 1294, 1243, 1186, 787$ cm^{-1} .

HRMS (ESI-TOF): m/z ber. für $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{NO}_2\text{Na}^+$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 238.0838; gef. 238.0844.

7.3.3.2 1,4-Butendiol-Fragment

But-2-in-1,4-diyldiacetat (**289**)

Eine Lösung von 1,4-Butindiol (**266**) (58 mg, 0.65 mmol, 1.0 Äq.) in wasserfreiem CH_2Cl_2 (2 mL) wurde bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ mit Pyridin (0.33 mL, 4.0 mmol, 6.0 Äq.) und AcCl (0.14 mL, 2.0 mmol, 3.0 Äq.) versetzt und die Reaktionsmischung über 18 h langsam auf $23\text{ }^\circ\text{C}$ erwärmen gelassen. Es wurde HCl (1 M wässr., 10 mL) zugegeben und die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 (3×10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach Säulenchromatographie (*n*Hex/EtOAc 4:1) konnte das Bisacetat **289** (107 mg, 0.627 mmol, 93%) als farbloses Öl erhalten werden.

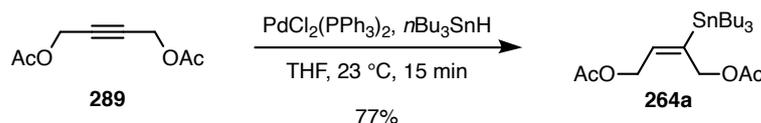
DC: $R_F = 0.50$ (*n*Hex/EtOAc 4:1, CAM, KMnO_4).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 4.71$ (s, 4H), 2.09 (s, 6H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3): $\delta = 170.3, 80.9, 52.2, 20.8$ ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2982, 2925, 2855, 1739, 1438, 1374, 1238, 1220, 1157, 1047\text{ cm}^{-1}$.

Diese Verbindung wurde bereits in der Literatur beschrieben (erstmalig verwendet, ^[274] ^1H ^[275] und ^{13}C ^[275]).

(E)-2-(Tributylstannyl)but-2-en-1,4-diyldiacetat (**264a**)

Bisacetat **289** (69 mg, 0.81 mmol, 1.0 Äq.) und $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (5.6 mg, $8.1\text{ }\mu\text{mol}$, 1 mol%) wurden in wasserfreiem THF (1.6 mL) gelöst und bei $23\text{ }^\circ\text{C}$ $n\text{Bu}_3\text{SnH}$ (1 M in THF, 0.89 mmol, 1.1 Äq.) über 10 min zugetropft. Die Reaktionsmischung wurde für 15 min bei $23\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt und anschließend das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach Säulenchromatographie (*n*Hex/EtOAc 19:1) konnte das Stannan **264a** (116 mg, 0.251 mmol, 77%) als farbloses Öl erhalten werden.

DC: $R_F = 0.29$ (*n*Hex/EtOAc 19:1, KMnO_4).

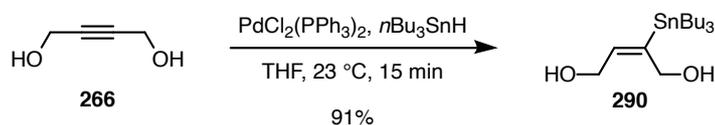
$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): $\delta = 5.72$ (td, $J = 6.0, 3.0\text{ Hz}$, $J_{\text{Sn}} = 62\text{ Hz}$, 1H), 4.83 (s, $J_{\text{Sn}} = 34\text{ Hz}$, 2H), 4.63 (d, $J = 5.9\text{ Hz}$, 2H), 2.07 (s, 6H), 1.51–1.45 (m, 6H), 1.35–1.27 (m, 6H), 0.95–0.91 (m, 6H), 0.89 (t, $J = 7.3\text{ Hz}$, 9H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, CDCl_3): $\delta = 170.9, 170.6, 145.2, 134.5$ ($J_{\text{Sn}} = 21\text{ Hz}$), 66.3 ($J_{\text{Sn}} = 16\text{ Hz}$), 61.4

($J_{\text{Sn}} = 56 \text{ Hz}$), 29.2 ($J_{\text{Sn}} = 20 \text{ Hz}$), 27.5 ($J_{\text{Sn}} = 58 \text{ Hz}$), 21.1, 21.1, 13.8, 10.2 ($J_{\text{Sn}} = 227 \text{ Hz}$) ppm.

Diese Verbindung wurde bereits in der Literatur beschrieben und durch ein ^1H -NMR-Spektrum charakterisiert.^[276]

(E)-2-(Tributylstannyl)but-2-en-1,4-diol (**290**)



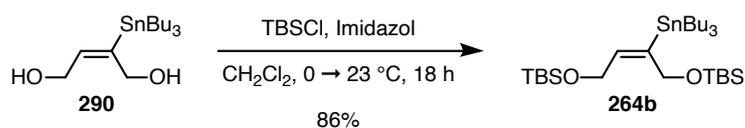
1,4-Butindiol (**266**) (300 mg, 3.48 mmol, 1.0 Äq.) und $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (24.0 mg, 34.8 μmol , 1 mol%) wurden in wasserfreiem THF (7 mL) gelöst und bei 23 °C eine Lösung aus $n\text{Bu}_3\text{SnH}$ (1.00 mL, 3.83 mL, 1.1 Äq.) in wasserfreiem THF (5.5 mL) über 10 min zugetropft. Die Reaktionsmischung wurde für 15 min bei 23 °C gerührt und anschließend das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach Säulenchromatographie ($n\text{Hex}/\text{EtOAc}$ 4:1→2:1) konnte das Stannan **290** (1.19 g, 3.15 mmol, 91%) als farbloses Öl erhalten werden.

DC: $R_{\text{F}} = 0.25$ ($n\text{Hex}/\text{EtOAc}$ 4:1, KMnO_4).

^1H -NMR (600 MHz, CDCl_3): $\delta = 5.81\text{--}5.77$ (m, $J_{\text{Sn}} = 67 \text{ Hz}$, 1H), 4.37 (s, $J_{\text{Sn}} = 37 \text{ Hz}$, 2H), 4.19 (t, $J = 5.2 \text{ Hz}$, 2H), 1.94–1.76 (m, 2H), 1.56–1.42 (m, 6H), 1.37–1.26 (m, 6H), 0.94–0.90 (m, 6H), 0.89 (t, $J = 7.3 \text{ Hz}$, 9H) ppm.

^{13}C -NMR (151 MHz, CDCl_3): $\delta = 149.5$, 138.2 ($J_{\text{Sn}} = 19 \text{ Hz}$), 63.7 ($J_{\text{Sn}} = 24 \text{ Hz}$), 60.0 ($J_{\text{Sn}} = 58 \text{ Hz}$), 29.3 ($J_{\text{Sn}} = 19 \text{ Hz}$), 27.5 ($J_{\text{Sn}} = 58 \text{ Hz}$), 13.8, 10.2 ($J_{\text{Sn}} = 333 \text{ Hz}$) ppm.

Diese Verbindung wurde bereits in der Literatur beschrieben (erstmalig beschrieben,^[277] ^1H ^[277,278] und ^{13}C ^[278]).

(Z)-1,4-Bis(*tert*-butyldimethylsiloxy)-2-tri-*n*-butylstannyl-2-buten (**264b**)

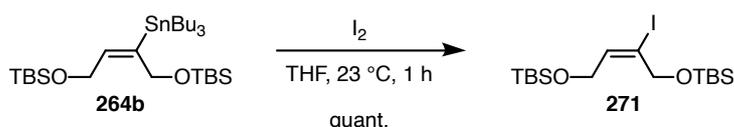
Eine Lösung aus Stannan **290** (227 mg, 0.602 mmol, 1.0 Äq.) in wasserfreiem CH₂Cl₂ (2.3 mL) wurde bei 0 °C mit Imidazol (123 mg, 1.81 mmol, 3.0 Äq.) und TBSCl (200 mg, 1.32 mmol, 2.2 Äq.) versetzt und die Reaktionsmischung über 18 h auf 23 °C erwärmen gelassen. Es wurde mit EtOAc (30 mL) verdünnt, mit HCl (1 M wässr., 20 mL), NaHCO₃ (ges. wässr., 20 mL) und NaCl (ges. wässr., 20 mL) gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt durch Säulenchromatographie (*n*Hex) gereinigt. Das TBS-geschütztes Diol **264b** (313 mg, 0.516 mmol, 86%) wurde als farbloses Öl erhalten.

DC: R_F = 0.39 (*n*Hex, KMnO₄).

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 5.59 (tt, *J* = 5.2, 2.4 Hz, *J*_{Sn} = 70 Hz, 1H), 4.32 (dt, *J* = 2.5, 1.2 Hz, *J*_{Sn} = 34 Hz, 2H), 4.20–4.16 (m, 2H), 1.50–1.44 (m, 6H), 1.33–1.27 (m, 6H), 0.91 (s, 9H), 0.90 (s, 9H), 0.89–0.86 (m, 15H), 0.07 (s, 6H), 0.06 (s, 6H) ppm.

¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃): δ = 148.0, 137.3, 64.7 (*J*_{Sn} = 16 Hz), 61.1 (*J*_{Sn} = 62 Hz), 29.4 (*J*_{Sn} = 20 Hz), 27.6 (*J*_{Sn} = 59 Hz), 26.3, 26.1, 18.7, 18.5, 13.9, 10.4 (*J*_{Sn} = 334 Hz), –4.9, –5.2 ppm.

Die Verbindung wurde bereits in der Literatur beschrieben und vollständig charakterisiert. [218]

(Z)-1,4-Bis(*tert*-butyldimethylsiloxy)-2-iod-2-buten (**271**)

Zu einer Lösung von Stannan **264b** (72.9 mg, 0.120 mmol, 1.0 Äq.) in wasserfreiem THF (1.2 mL) wurde bei 23 °C I₂ (30.5 mg, 0.120 mmol, 1.0 Äq.) zugegeben und die Reaktionsmischung für 1 h bei dieser Temperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt durch Säulenchromatographie (*n*Hex/EtOAc 50:1) gereinigt. Das Vinyljodid **271** (53.0 mg, 0.120 mmol, quant.) konnte als farbloses Öl erhalten werden.

DC: R_F = 0.41 (*n*Hex/EtOAc 50:1, KMnO₄, CAM).

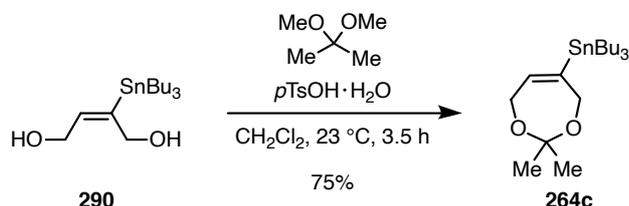
¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 6.38 (tt, *J* = 6.4, 1.4 Hz, 1H), 4.26–4.23 (m, 4H), 0.92 (s, 9H), 0.89 (s, 9H), 0.11 (s, 6H), 0.06 (s, 6H) ppm.

¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃): δ = 141.8, 103.9, 66.4, 61.6, 26.0, 26.0, 18.5, 18.4, –5.0, –5.1 ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2953, 2927, 2856, 1471, 1462, 1255, 1093, 836, 777 \text{ cm}^{-1}$.

HRMS (ESI-TOF): m/z ber. für $\text{C}_{16}\text{H}_{35}\text{IO}_2\text{Si}_2\text{Na}^+$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 465.1112; gef. 465.1104.

Tributyl(2,2-dimethyl-4,7-dihydro-1,3-dioxepin-5-yl)stannan (264c)



Eine Lösung des Stannans **290** (83.3 mg, 0.221 mmol, 1.0 Äq.), 2,2-Dimethoxypropan ($55 \mu\text{L}$, 0.44 mmol, 2.0 Äq.) und $p\text{TsOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (2.1 mg, 11 μmol , 5 mol%) in wasserfreiem CH_2Cl_2 (1 mL) wurde für 3.5 h bei 23°C gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit EtOAc (20 mL) verdünnt und mit NaHCO_3 (ges. wässr., 15 mL) und NaCl (ges. wässr., 15 mL) gewaschen. Die organische Phase wurde über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach Säulenchromatographie ($n\text{Hex}/\text{EtOAc}$ 50:1) wurde das Acetal **264c** (68.9 mg, 0.165 mmol, 75%) als farbloses Öl erhalten.

DC: $R_F = 0.54$ ($n\text{Hex}/\text{EtOAc}$ 19:1, KMnO_4).

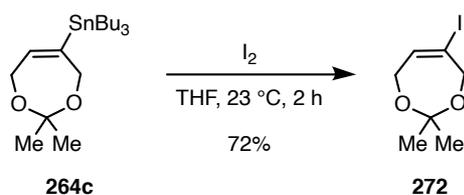
$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): $\delta = 5.68$ (dt, $J = 3.6, 1.7 \text{ Hz}$, $J_{\text{Sn}} = 63 \text{ Hz}$, 1H), 4.38 (d, $J = 2.1 \text{ Hz}$, $J_{\text{Sn}} = 16 \text{ Hz}$, 2H), 4.28 (dd, $J = 3.7, 2.0 \text{ Hz}$, 2H), 1.51–1.45 (m, 6H), 1.43 (s, 6H), 1.34–1.27 (m, 6H), 0.92–0.86 (m, 15H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, CDCl_3): $\delta = 144.2, 137.4$ ($J_{\text{Sn}} = 19 \text{ Hz}$), 101.8, 67.1 ($J_{\text{Sn}} = 65 \text{ Hz}$), 63.3 ($J_{\text{Sn}} = 56 \text{ Hz}$), 29.2 ($J_{\text{Sn}} = 19 \text{ Hz}$), 27.5 ($J_{\text{Sn}} = 57 \text{ Hz}$), 24.2, 13.8, 9.5 ($J_{\text{Sn}} = 331 \text{ Hz}$) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2990, 2955, 2925, 2871, 2852, 1464, 1376, 1217, 1160, 1094, 1066, 1008, 976, 870 \text{ cm}^{-1}$.

HRMS (ESI-TOF): m/z ber. für $\text{C}_{19}\text{H}_{38}\text{O}_2\text{SnNa}^+$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 441,1786; gef. 441.1795.

5-Iod-2,2-dimethyl-4,7-dihydro-1,3-dioxepin (272)



Eine Lösung des Stannans **264c** (54.0 mg, 0.129 mmol, 1.0 Äq.) in wasserfreiem THF (1.3 mL) wurde bei 23 °C mit I₂ (32.8 mg, 0.129 mmol, 1.0 Äq.) versetzt und die Reaktionsmischung für 2 h bei dieser Temperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt durch Säulenchromatographie (*n*Hex/EtOAc 50:1) gereinigt. Das Vinyljodid **272** (23.7 mg, 93.3 μmol, 72%) konnte als farblose Flüssigkeit erhalten werden.

DC: R_F = 0.54 (*n*Hex/EtOAc 19:1, UV, CAM, KMnO₄).

¹H-NMR (700 MHz, CDCl₃): δ = 6.26 (tt, *J* = 4.1, 1.7 Hz, 1H), 4.38 (td, *J* = 2.2, 1.7 Hz, 2H), 4.14 (dt, *J* = 4.2, 2.2 Hz, 2H), 1.42 (s, 6H) ppm.

¹³C-NMR (176 MHz, CDCl₃): δ = 139.1, 102.6, 97.8, 71.4, 62.6, 23.9 ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2990, 2942, 2909, 2853, 1373, 1217, 1158, 1092, 1075, 1010, 980, 863, 761 cm⁻¹.

HRMS (ESI-TOF): *m/z* ber. für C₇H₁₁IO₂Na⁺ [M+Na]⁺: 276.9696; konnte nicht gefunden werden.

8 Literaturverzeichnis

- [1] F. Sertürner, *J. der Pharm. für Ärzte und Apotheker* **1805**, *13*, 229–249.
- [2] T. Aniszewski, *Alkaloids - Secrets of Life*, Elsevier, Amsterdam – Oxford, **2007**, S. 1.
- [3] C. Friedrich, C. von Domarus, *Pharmazie* **1998**, *53*, 67–73.
- [4] M. Hesse, *Alkaloid Chemistry*, John Wiley & Sons, New York, **1981**.
- [5] H.-D. Jakubke, H. Jeschkeit, M. Eagleson, *Concise Encyklopedia Chemistry*, Walter de Gruyter, Berlin – New York, **1994**.
- [6] A. Niemann, *Arch. Pharm.* **1860**, *153*, 129–155.
- [7] R. Willstätter, A. Bode, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1901**, *34*, 1457–1461.
- [8] K. W. Bentley, *Nat. Prod. Rep.* **1987**, *4*, 13–23.
- [9] R. B. Woodward, W. E. Doering, *J. Am. Chem. Soc.* **1944**, *66*, 849.
- [10] R. B. Woodward, W. E. Doering, *J. Am. Chem. Soc.* **1945**, *67*, 860–874.
- [11] T. Aniszewski, *Alkaloids - Secrets of Life*, Elsevier, Amsterdam – Oxford, **2007**, S. 181.
- [12] A. Roy, *Int. J. Plant Biotechnol.* **2017**, *3*, 1–9.
- [13] „Drugbank: Alkaloids“, www.drugbank.ca/categories/DBCAT000443, zuletzt abgerufen: 06.04.2020.
- [14] G. Kahnt, L. A. Hijazi, *J. Agron. Crop Sci.* **1991**, *166*, 228–237.
- [15] M. Wink, *J. Chem. Ecol.* **2019**, *45*, 109–115.
- [16] J. E. Saxton, „Alkaloids of the Aspidospermine Group“ in *The Alkaloids*, Bd. 51 (Hrsg.: H.-J. Knölker), **1998**, S. 1–197.
- [17] S. Poplata, A. Tröster, Y. Q. Zou, T. Bach, *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 9748–9815.
- [18] P. Klán, J. Wirz, *Photochemistry of Organic Compounds*, Wiley, Chichester, **2009**.
- [19] C. Liebermann, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1877**, *10*, 2177–2179.
- [20] G. Ciamician, P. Silber, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1908**, *41*, 1928–1935.
- [21] P. E. Eaton, *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 2454–2455.
- [22] G. Lange, C. Decicco, S. Tan, G. Chamberlain, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 4707–4710.
- [23] K. Rück-Braun, H. Kunz, „[2+2] Cycloadditions“ in *Chiral Aux. Cycloaddit.*, Wiley-VCH, Weinheim, Germany, **1999**, S. 13–29.
- [24] M. M. Maturi, T. Bach, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 7661–7664.
- [25] F. Mayr, R. Brimiouille, T. Bach, *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 6965–6971.
- [26] J. H. Tumlinson, D. D. Hardee, R. C. Gueldner, A. C. Thompson, P. A. Hedin, J. P. Minyard, *Science* **1969**, *166*, 1010–1012.

- [27] J. S. Sinninghe Damsté, M. Strous, W. I. C. Rijpstra, E. C. Hopmans, J. A. Geenevasen, A. C. Van Duin, L. A. Van Niftrik, M. S. Jetten, *Nature* **2002**, *419*, 708–712.
- [28] V. Mascitti, E. J. Corey, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 3118–3119.
- [29] C.-H. Huo, X.-H. Su, Y.-F. Wang, X.-P. Zhang, Q.-W. Shi, H. Kiyota, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 2721–2724.
- [30] F. Schneider, K. Samarin, S. Zanella, T. Gaich, *Science* **2020**, *367*, 676–681.
- [31] F. Reuß, P. Heretsch, *Angew. Chemie Int. Ed.* **2020**, *59*, 10232–10234.
- [32] L. Ramberg, B. Bäcklund, *Ark. Kemi Miner. Geol.* **1940**, *27*, 1–50.
- [33] F. G. Bordwell, G. D. Cooper, *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 5187–5190.
- [34] F. G. Bordwell, G. D. Cooper, *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 5184–5186.
- [35] L. A. Paquette, *Acc. Chem. Res.* **1968**, *1*, 209–216.
- [36] A. G. Sutherland, R. J. Taylor, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 3267–3270.
- [37] R. B. Woodward, R. Hoffmann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1969**, *8*, 781–853.
- [38] D. Suárez, J. A. Sordo, T. L. Sordo, *J. Phys. Chem.* **1996**, *100*, 13462–13465.
- [39] R. J. K. Taylor, G. Casy, „The Ramberg-Bäcklund Reaction“ in *Org. React.*, Bd. 62 (Hrsg.: L. E. Overman), John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, **2003**, S. 359–475.
- [40] C. Y. Meyers, A. M. Malte, W. S. Matthews, *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *5*, 7510–7512.
- [41] T.-L. Chan, S. Fong, Y. Li, T.-O. Man, C.-D. Poon, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 1771–1772.
- [42] S. C. Söderman, A. L. Schwan, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 10978–10984.
- [43] K. C. Nicolaou, D. Sarlah, T. R. Wu, W. Zhan, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 6870–6874.
- [44] R. Willstätter, W. von Schmaedel, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1905**, *38*, 1992–1999.
- [45] E. N. Marvell, „Four Electron–Four and Five Atom Systems“ in *Therm. electrocyclic React.* (Hrsg.: H. H. Wassermann), Academic Press, New York, **1980**, S. 124–213.
- [46] W. Cooper, W. D. Walters, *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 4220–4224.
- [47] R. B. Woodward, R. Hoffmann, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 395–397.
- [48] K. J. Hodgetts, S. T. Saengchantara, C. J. Wallis, T. W. Wallace, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 6321–6324.
- [49] P. Baeckström, U. Jacobsson, T. Norin, *Tetrahedron* **1988**, *44*, 2541–2548.
- [50] L. Crombie, *J. Chem. Soc.* **1955**, 1007–1025.
- [51] M. J. Ralph, D. C. Harrowven, S. Gaulier, S. Ng, K. I. Booker-Milburn, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 1527–1531.
- [52] M. J. S. Dewar, S. Kirschner, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1975**, 461–462.
- [53] H. M. Frey, H.-D. Martin, M. Hekman, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1975**, 204–205.

- [54] Nach SciFinder-Reaktionssuche.
- [55] W. J. Feast, W. K. R. Musgrave, R. G. Weston, *J. Chem. Soc. D* **1970**, 1337.
- [56] J. A. Tallarico, M. L. Randall, M. L. Snapper, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 9196–9197.
- [57] H. L. Deak, M. J. Williams, M. L. Snapper, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5785–5788.
- [58] J. J. Day, R. M. McFadden, S. C. Virgil, H. Kolding, J. L. Alleva, B. M. Stoltz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 6814–6818.
- [59] J. M. Saya, E. Ruijter, R. V. A. Orru, *Chem. – Eur. J.* **2019**, *25*, 8916–8935.
- [60] V. B. Oliveira, M. S. Freitas, L. Mathias, R. Braz-Filho, I. J. Vieira, *Rev. Bras. Plantas Med.* **2009**, *11*, 92–99.
- [61] A. C. Mitaine-Offer, M. Sauvain, A. Valentin, J. Callapa, M. Mallié, M. Zches-Hanrot, *Phyto-medicine* **2002**, *9*, 142–145.
- [62] E. Wenkert, *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 98–102.
- [63] S. E. O'Connor, J. J. Maresh, *Nat. Prod. Rep.* **2006**, *23*, 532–547.
- [64] V. De Luca, P. Laflamme, *Curr. Opin. Plant Biol.* **2001**, *4*, 225–233.
- [65] Y. Qu, M. E. Easson, R. Simionescu, J. Hajicek, A. M. Thamm, V. Salim, V. De Luca, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2018**, *115*, 3180–3185.
- [66] L. Caputi, J. Franke, S. C. Farrow, K. Chung, R. M. Payne, T. D. Nguyen, T. T. T. Dang, I. S. Teto Carqueijeiro, K. Koudounas, T. D. De Bernonville, B. Ameyaw, D. M. Jones, I. J. Curcino Vieira, V. Courdavault, S. E. O'Connor, *Science* **2018**, *360*, 1235–1239.
- [67] M. Ikeda, C. Djerassi, *Tetrahedron Lett.* **1968**, *9*, 5837–5840.
- [68] N. C. Ling, C. Djerassi, *Tetrahedron Lett.* **1970**, *11*, 3015–3018.
- [69] E. F. Rogers, H. R. Snyder, R. F. Fischer, *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 1987–1989.
- [70] I. D. Rae, M. Rosenberger, A. G. Szabo, C. R. Willis, P. Yates, D. E. Zacharias, G. A. Jeffrey, B. Douglas, J. L. Kirkpatrick, J. A. Weisbach, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 3061–3062.
- [71] P. Yates, F. N. MacLachlan, I. D. Rae, M. Rosenberger, A. G. Szabo, C. R. Willis, M. P. Cava, M. Behforouz, M. V. Lakshmikantham, W. Zeiger, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 7842–7850.
- [72] K. C. Nicolaou, S. M. Dalby, S. Li, T. Suzuki, D. Y.-K. Chen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 7616–7620.
- [73] H. Ueda, H. Satoh, K. Matsumoto, K. Sugimoto, T. Fukuyama, H. Tokuyama, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 7600–7603.
- [74] H. Satoh, K. I. Ojima, H. Ueda, H. Tokuyama, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 15157–15161.
- [75] F. He, Y. Bo, J. D. Altom, E. J. Corey, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 6771–6772.
- [76] S. Sumi, K. Matsumoto, H. Tokuyama, T. Fukuyama, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 8571–8587.
- [77] S. Sumi, K. Matsumoto, H. Tokuyama, T. Fukuyama, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1891–1893.

- [78] J. M. Mejía-Oneto, A. Padwa, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3275–3278.
- [79] J. P. Marino, G. Cao, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 7711–7713.
- [80] K. C. Nicolaou, S. M. Dalby, U. Majumder, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 14942–14943.
- [81] J. M. Mejía-Oneto, A. Padwa, *Helv. Chim. Acta* **2008**, *91*, 285–302.
- [82] R. Yang, F. G. Qiu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 6015–6018.
- [83] H. Satoh, H. Ueda, H. Tokuyama, *Tetrahedron* **2013**, *69*, 89–95.
- [84] A. N. Ngo, K. El Kassimi, Z. Amara, E. Drège, D. Joseph, *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 3296–3300.
- [85] D. J. Phillips, K. S. Pillinger, W. Li, A. E. Taylor, A. E. Graham, *Chem. Commun.* **2006**, 2280–2282.
- [86] D. J. Phillips, A. E. Graham, *Synlett* **2008**, 649–652.
- [87] R. Appel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1975**, *14*, 801–811.
- [88] K. Heckenbichler, A. Schweiger, L. A. Brandner, A. Binter, M. Toplak, P. Macheroux, K. Gruber, R. Breinbauer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 7240–7244.
- [89] L. Cui, L. Ye, L. Zhang, *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 3351–3353.
- [90] H. R. Pfaendler, W. Jenni, *Heterocycles* **1999**, *50*, 867–874.
- [91] A. Yazici, S. G. Pyne, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 5878–5881.
- [92] Y. Lu, P. L. Nguyen, N. Lévaray, H. Lebel, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 776–779.
- [93] K. C. Nicolaou, T. Montagnon, P. S. Baran, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 993–996.
- [94] K. C. Nicolaou, T. Montagnon, P. S. Baran, Y.-L. Zhong, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2245–2258.
- [95] L. Fan, W. Chen, K. Tang, D. Wu, *Chem. Lett.* **2012**, *41*, 940–942.
- [96] S. K. Collins, „Solvent and Additive Effects on Olefin Metathesis“ in *Handb. Metathesis Second Ed.*, Bd. 1 (Hrsg.: R. H. Grubbs, A. G. Wenzel), 2. Aufl., Wiley-VCH Verlag, Weinheim, **2015**, S. 343–377.
- [97] K. Voigtritter, S. Ghorai, B. H. Lipshutz, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 4697–4702.
- [98] A. Fürstner, K. Langemann, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 9130–9136.
- [99] L.-L. Wu, G. H. Yang, Z. Guan, Y.-H. He, *Tetrahedron* **2017**, *73*, 1854–1860.
- [100] M. Alekseychuk, *Bachelorarbeit*, Freie Universität Berlin, **2018**.
- [101] R. O. Hutchins, C. A. Milewski, B. E. Maryanoff, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 3662–3668.
- [102] V. P. Miller, D. Y. Yang, T. M. Weigel, O. Han, H. W. Liu, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 4175–4188.
- [103] L. Caglioti, *Tetrahedron* **1966**, *22*, 487–493.
- [104] T. A. Spencer, T. D. Weaver, R. M. Villarica, R. J. Friary, J. Posler, M. A. Schwartz, *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 712–719.

- [105] W. A. Ayer, L. M. Browne, S. Fung, *Can. J. Chem.* **1976**, *54*, 3276–3282.
- [106] W. Kirmse, G. Feldmann, *Chem. Ber.* **1989**, *122*, 1531–1543.
- [107] S. Lee, M. Bae, J. In, J. H. Kim, S. Kim, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 254–257.
- [108] T. G. Back, D. L. Baron, K. Yang, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 2407–2413.
- [109] J. M. Khurana, D. Magoo, *Synth. Commun.* **2010**, *40*, 2908–2913.
- [110] W. B. Motherwell, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1973**, 935.
- [111] S. Xu, T. Toyama, J. Nakamura, H. Arimoto, *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 4534–4537.
- [112] T. Kappe, R. Aigner, P. Roschger, B. Schnell, W. Stadlbauer, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 12923–12928.
- [113] E. Clemmensen, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1913**, *46*, 1837–1843.
- [114] N. O. Mahmoodi, M. Jazayri, *Synth. Commun.* **2001**, *31*, 1467–1475.
- [115] R. Curci, F. Di Furia, R. Testi, G. Modena, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1974**, 752–757.
- [116] T. Nishimura, A. K. Unni, S. Yokoshima, T. Fukuyama, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 3243–3247.
- [117] F. F. Fleming, L. Funk, R. Altundas, Y. Tu, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 6502–6504.
- [118] Y. Wang, A. Jäger, M. Gruner, T. Lübken, P. Metz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 15861–15865.
- [119] S. A. Haroutounian, *Synthesis* **1995**, 39–40.
- [120] P. Breton, P. J. Hergenrother, T. Hida, A. Hodgson, A. S. Judd, E. Kraynack, P. R. Kym, W. C. Lee, M. S. Loft, M. Yamashita, S. F. Martin, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 5709–5729.
- [121] J. P. Coliman, D. A. Tyvoll, L. L. Chng, H. T. Fish, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 1926–1931.
- [122] E. J. Corey, B. W. Erickson, *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 3553–3560.
- [123] X. X. Shi, S. P. Khanapure, J. Rokach, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 4331–4334.
- [124] S. Krüger, T. Gaich, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 315–317.
- [125] V. S. Giri, P. Jaisankar, R. K. Manna, J. N. Shoolery, P. Keifer, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 10101–10106.
- [126] E. Wenkert, K. G. Dave, F. Haglid, R. G. Lewis, T. Oishi, R. V. Stevens, M. Terashima, *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 747–753.
- [127] X. Hagemann, *Bachelorarbeit*, Freie Universität Berlin, **2019**.
- [128] J. R. Scheffer, R. A. Wostradowski, K. C. Dooley, *J. Chem. Soc. D* **1971**, 1217–1218.
- [129] C. P. Prasanth, E. Joseph, A. Abhijith, D. S. Nair, I. Ibnusaud, J. Raskatov, B. Singaram, *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 1431–1440.
- [130] G.-i. Tsuchihashi, K. Ogura, S. Iruchijima, S. Tomisawa, *Synthesis* **1971**, 89–91.

- [131] J. A. Mercer, C. M. Cohen, S. R. Shuken, A. M. Wagner, M. W. Smith, F. R. Moss, M. D. Smith, R. Vahala, A. Gonzalez-Martinez, S. G. Boxer, N. Z. Burns, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 15845–15848.
- [132] K. Weinges, W. Sipos, J. Klein, J. Deuter, H. Irngartinger, *Chem. Ber.* **1987**, *120*, 5–9.
- [133] M. Kleoff, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [134] E. J. Corey, P. d. S. Jardine, J. C. Rohloff, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 3672–3673.
- [135] H. Umihara, S. Yokoshima, M. Inoue, T. Fukuyama, *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 6993–6995.
- [136] N. Kornblum, H. E. DeLaMare, *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 880–881.
- [137] W. E. Truce, F. M. Perry, *J. Org. Chem.* **1965**, *30*, 1313–1316.
- [138] T. G. Back, D. L. Baron, K. Yang, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 2407–2413.
- [139] B. J. Simmons, M. Hoffmann, J. Hwang, M. K. Jackl, N. K. Garg, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 1910–1913.
- [140] N. P. Dubash, N. K. Mangu, A. Satyam, *Synth. Commun.* **2004**, *34*, 1791–1799.
- [141] A. Minkkilä, J. R. Savinainen, H. Käsnänen, H. Xhaard, T. Nevalainen, J. T. Laitinen, A. Poso, J. Leppänen, S. M. Saario, *ChemMedChem* **2009**, *4*, 1253–1259.
- [142] E. Fischer, *Chem. Ber.* **1876**, *9*, 880–891.
- [143] F. M. Miller, W. N. Schinske, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 3384–3388.
- [144] D. L. Hughes, D. Zhao, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 228–233.
- [145] D. Gnecco, E. Vázquez, A. Galindo, J. L. Terán, L. Orea, *Arkivoc* **2003**, 185–192.
- [146] L. A. Sharp, S. Z. Zard, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 831–834.
- [147] G. A. Molander, G. Hahn, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 1135–1138.
- [148] D. V. Pratt, P. B. Hopkins, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 5885–5894.
- [149] E. J. Enholm, J. A. Schreier, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 1110–1111.
- [150] A. Shvartsbart, A. B. Smith, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 870–873.
- [151] L. Min, X. Lin, C. C. Li, *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 15773–15778.
- [152] L. A. Paquette, K. Wah Lai, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3781–3784.
- [153] J. Huang, L. Fang, R. Long, L. L. Shi, H. J. Shen, C. C. Li, Z. Yang, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 4018–4021.
- [154] Y. Feng, J. Dong, F. Xu, A. Liu, L. Wang, Q. Zhang, Y. Chai, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 2388–2391.
- [155] U. Bhatt, M. Christmann, M. Quitschalle, E. Claus, M. Kalesse, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 1885–1893.
- [156] N. Momiyama, H. Tabuse, M. Terada, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 12882–12883.
- [157] P. Wipf, J. L. Methot, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 4213–4216.

- [158] K. C. Nicolaou, S. Totokotsopoulos, D. Giguere, Y.-P. Sun, D. Sarlah, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 8150–8153.
- [159] D. Franke, V. Lorbach, S. Esser, C. Dose, G. A. Sprenger, M. Halfar, J. Thömmes, R. Müller, R. Takors, M. Müller, *Chem. – Eur. J.* **2003**, *9*, 4188–4196.
- [160] D. R. Boyd, N. D. Sharma, N. M. Llamas, C. R. O'Dowd, C. C. Allen, *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 2208–2217.
- [161] S. David, S. Hanessian, *Tetrahedron* **1985**, *41*, 643–663.
- [162] R. Mazitschek, A. Huwe, A. Giannis, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 2150–2154.
- [163] I. Carrera, M. C. Brovetto, G. Seoane, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 4095–4107.
- [164] Y. Zhang, S. J. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 9567–9569.
- [165] A. Hosomi, H. Sakurai, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 1673–1675.
- [166] B. H. Lipshutz, D. A. Parker, S. L. Nguyen, K. E. McCarthy, J. C. Barton, S. E. Whitney, H. Kotsuki, *Tetrahedron* **1986**, *42*, 2873–2879.
- [167] L. M. Schneider, V. M. Schmiedel, T. Pecchioli, D. Lentz, C. Merten, M. Christmann, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 2310–2313.
- [168] F. Khuong-Huu, M. Cesario, J. Guilhem, R. Goutarel, *Tetrahedron* **1976**, *32*, 2539–2543.
- [169] C. Kan, H.-P. Husson, H. Jacquemin, S.-K. Kan, M. Lounsamaa, *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 55–58.
- [170] H. Achenbach, B. Raffelsberger, *Z. Naturforsch.* **1980**, *35*, 1465–1469.
- [171] F. Ladhar, M. Damak, A. Ahond, C. Poupat, P. Potier, C. Moretti, *J. Nat. Prod.* **1981**, *44*, 459–465.
- [172] C. Kan, H.-P. Husson, S.-K. Kan, M. Lounasmaa, *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 3363–3366.
- [173] M. Zeches, M.-M. Debray, G. Ledouble, L. Le Men-Olivier, J. Le Men, *Phytochemistry* **1975**, *14*, 1122–1124.
- [174] A. I. Scott, *Bioorg. Chem.* **1974**, *3*, 398–429.
- [175] M. E. Kuehne, T. H. Matsko, J. C. Bohnert, L. Motyka, D. Oliver-Smith, *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 2002–2009.
- [176] M. E. Kuehne, J. C. Bohnert, *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 3443–3447.
- [177] M.-C. Barsi, B. C. Das, J.-L. Fourrey, R. Sundaramoorthi, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1985**, 88–89.
- [178] S. Jegham, J.-L. Fourrey, B. C. Das, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 1959–1962.
- [179] F. Tóth, G. Kalaus, I. Greiner, M. Kajtár-Peredy, Á. Gömöry, L. Hazai, C. Szántay, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 12011–12016.

- [180] G. Kalaus, F. Tóth, I. Greiner, M. Kajtár-Peredy, Á. Gömör, L. Hazai, C. Szántay, *Heterocycles* **2006**, *68*, 2301–2317.
- [181] F. Tóth, G. Kalaus, V. D. Horváth, I. Greiner, M. Kajtár-Peredy, Á. Gömör, L. Hazai, C. Szántay, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 7823–7827.
- [182] G. Kalaus, F. Tóth, I. Greiner, M. Kajtár-Peredy, Á. Gömör, L. Hazai, C. Szántay, *Heterocycles* **2007**, *71*, 865–880.
- [183] P. W. Tan, J. Seayad, D. J. Dixon, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 13436–13440.
- [184] J. Catena, N. Valls, J. Bosch, J. Bonjoch, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 4433–4436.
- [185] J. Bonjoch, J. Catena, N. Valls, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 7106–7115.
- [186] J.-C. Fernández, N. Valls, J. Bosch, J. Bonjoch, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1995**, 2317–2318.
- [187] J. Bonjoch, J. C. Fernández, N. Valls, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7338–7347.
- [188] I. P. Andrews, O. Kwon, *Chem. Sci.* **2012**, *3*, 2510–2514.
- [189] J. Y. Du, C. Zeng, X. J. Han, H. Qu, X. H. Zhao, X. T. An, C.-A. Fan, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 4267–4273.
- [190] J. Y. Wu, B. N. Stanzl, T. Ritter, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 13214–13216.
- [191] V. VanRheenen, R. Kelly, D. Cha, *Tetrahedron Lett.* **1976**, *17*, 1973–1976.
- [192] S. Ponath, M. Menger, L. Grothues, M. Weber, D. Lentz, C. Strohmman, M. Christmann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 11683–11687.
- [193] N. Halland, A. Braunton, S. Bachmann, M. Marigo, K. A. Jorgensen, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 4790–4791.
- [194] B. O. Lindgren, T. Nilsson, S. Husebye, Ø. Mikalsen, K. Leander, C.-G. Swahn, *Acta Chem. Scand.* **1973**, *27*, 888–890.
- [195] B. S. Bal, W. E. Childers, H. W. Pinnick, *Tetrahedron* **1981**, *37*, 2091–2096.
- [196] E. Dalcanale, F. Montanari, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 567–569.
- [197] L. Y. Xie, Y. Duan, L. H. Lu, Y. J. Li, S. Peng, C. Wu, K. J. Liu, Z. Wang, W. M. He, *ACS Sustain. Chem. Eng.* **2017**, *5*, 10407–10412.
- [198] Y. Q. Fang, M. M. Bio, K. B. Hansen, M. S. Potter, A. Clausen, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 15525–15527.
- [199] J. Roth, F. Madoux, P. Hodder, W. R. Roush, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 2628–2632.
- [200] N. Kaila, B. Follows, L. Leung, J. Thomason, A. Huang, A. Moretto, K. Janz, M. Lowe, T. S. Mansour, C. Hubeau, K. Page, P. Morgan, S. Fish, X. Xu, C. Williams, E. Saiah, *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 1299–1322.

- [201] A. E. Stuppel, S. R. Walker, P. A. Stuppel, „Tetrahydroisoquinolines as PRMT5-Inhibitors“, **2017**, WO 2017/153515 A1.
- [202] X. Huang, A. Rao, W. Zhou, R. Aslanian, R. Nargund, A. Buevich, L. K. Zhang, H. Qiu, X. Yang, C. G. Garlisi, C. Correll, A. Palani, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2017**, *27*, 5344–5348.
- [203] J. M. Hoover, S. S. Stahl, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 16901–16910.
- [204] H. Yuan, R. L. Beard, X. Liu, J. E. Donello, V. Viswanath, M. E. Garst, „Benzofuran-2-sulfonamides derivatives as chemokine receptor modulators“, **2013**, US 2013/0231338 A1.
- [205] S. L. Schreiber, R. E. Claus, J. Reagan, *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 3867–3870.
- [206] J. D. Frein, T. Rovis, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 4573–4583.
- [207] C. Margot, M. Rizzolio, M. Schlosser, *Tetrahedron* **1990**, *46*, 2411–2424.
- [208] T. Mandai, J. Nokami, T. Yano, Y. Yoshinaga, J. Otera, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 172–174.
- [209] Y. Xu, Z. Yin, X. Lin, Z. Gan, Y. He, L. Gao, Z. Song, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 1846–1849.
- [210] J. Yi, X. Lu, Y. Y. Sun, B. Xiao, L. Liu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 12409–12413.
- [211] A. S. K. Hashmi, C. Lothschütz, R. Döpp, M. Ackermann, J. De Buck Becker, M. Rudolph, C. Scholz, F. Rominger, *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 133–147.
- [212] F. Urpí, J. Vilarrasa, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 4623–4624.
- [213] J. Bures, M. Martin, F. Urpi, J. Vilarrasa, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 2203–2206.
- [214] H. Sashida, A. Kawamukai, *Synthesis* **1999**, 1145–1148.
- [215] A. Varela-Fernández, J. A. Varela, C. Saá, *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 1933–1937.
- [216] K. Menzel, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 3718–3719.
- [217] A. Pollex, M. Hiersemann, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5705–5708.
- [218] A. Takle, P. Kocienski, *Tetrahedron* **1990**, *46*, 4503–4516.
- [219] I. Beaudet, V. Launay, J. L. Parrain, J. P. Quintard, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 389–392.
- [220] P. J. Crowley, J. A. Howarth, W. M. Owton, J. M. Percy, K. Stansfield, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 5975–5978.
- [221] F. Foubelo, M. Yus, *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 2911–2922.
- [222] G. Zou, J. R. Falck, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 5817–5819.
- [223] S. F. Martin, *Alkaloids Chem. Pharmacol.* **1987**, *30*, 251–376.
- [224] S. Takagi, W. I. Taylor, S. Uyeo, H. Yajima, *J. Chem. Soc.* **1955**, *41*, 4003.
- [225] G. M. Tokhtabaeva, V. I. Sheichenko, I. V. Yartseva, O. N. Tolkachev, *Chem. Nat. Compd.* **1987**, *23*, 727–730.
- [226] M. A. Beaulieu, X. Ottenwaelder, S. Canesi, *Chem. – Eur. J.* **2014**, *20*, 7581–7584.
- [227] E. Rouvier, J. C. Giacomoni, A. Cambon, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1971**, 1717–1723.

- [228] O. K. Arjomandi, N. Saemian, R. P. McGeary, G. Shirvani, *J. Label. Compd. Radiopharm.* **2013**, *56*, 722–725.
- [229] J. Escalante, M. Carrillo-Morales, I. Linzaga, *Molecules* **2008**, *13*, 340–347.
- [230] J. Lázár, G. Bernáth, *J. Heterocycl. Chem.* **1990**, *27*, 1885–1892.
- [231] O. Wallquist, M. Rey, A. S. Dreiding, *Helv. Chim. Acta* **1983**, *66*, 1876–1890.
- [232] D. J. Phillips, K. S. Pillinger, W. Li, A. E. Taylor, A. E. Graham, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 10528–10533.
- [233] N. W. Alcock, B. T. Gelding, S. Mwesigye-kibende, *J. Chem. Soc., Dalt. Trans.* **1985**, 1997–2000.
- [234] Y. J. Zuo, X. T. Chang, Z. M. Hao, C. M. Zhong, *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 6323–6327.
- [235] T. Ishikawa, K. Nagai, M. Senzaki, A. Tatsukawa, S. Saito, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 2433–2448.
- [236] R. A. Bunce, D. A. Irwin, *Synth. Commun.* **1990**, *20*, 2979–2982.
- [237] J. Sánchez-Nieves, P. Ortega, M. Á. Muñoz-Fernández, R. Gómez, F. J. De La Mata, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 9203–9213.
- [238] T. P. Boyle, J. B. Bremner, J. A. Coates, P. A. Keller, S. G. Pyne, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 7271–7276.
- [239] R. D. Allan, H. W. Dickenson, G. A. Johnston, *Aust. J. Chem.* **1985**, *38*, 1651–1656.
- [240] H. Johansson, Y.-C. Isabella Tsai, K. Fantom, C.-W. Chung, S. Kümper, L. Martino, D. A. Thomas, H. C. Eberl, M. Muelbaier, D. House, K. Rittinger, *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 2703–2712.
- [241] B. D. N. Jones, D. R. Hill, D. A. Lewton, C. Sheppard, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1974**, 1574–1587.
- [242] J. R. Tabor, D. C. Obenschain, F. E. Michael, *Chem. Sci.* **2020**, *11*, 1677–1682.
- [243] E. Galand, *Bull. des Soc. Chim. Belges* **1930**, *39*, 529–538.
- [244] R. A. Bunce, L. Smith, Christopfer, J. R. Lewis, *J. Heterocycl. Chem.* **2004**, *41*, 963–970.
- [245] O. A. Barnes, R. Adams, *J. Am. Chem. Soc.* **1927**, *49*, 1307–1315.
- [246] Y. Hu, B. Li, *Tetrahedron* **2017**, *73*, 7301–7307.
- [247] C. Frauenfelder, H. J. Borschberg, *Helv. Chim. Acta* **2000**, *83*, 1753–1765.
- [248] C. Buon, L. Chacun-Lefèvre, R. Rabot, P. Bouyssou, G. Coudert, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 605–614.
- [249] H. Setoi, T. Ohkawa, T. Zenkoh, H. Sawada, K. Sato, H. Tanaka, „Benzamide Derivatives and Their Use as Vasopressin Antagonists“, **1996**, WO 1996/41795.
- [250] O. Boderó, A. C. Spivey, *Synlett* **2017**, *28*, 471–474.
- [251] W. Baker, A. W. W. Kirby, L. V. Montgomery, *J. Chem. Soc.* **1932**, 2876–2879.

- [252] M. R. Maddani, S. K. Moorthy, K. R. Prabhu, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 329–333.
- [253] A. Dossetter, N. Heron, „1-Cyanocyclopropyl-Derivatives as Cathepsin K Inhibitors“, **2008**, WO 2009/001129 A1.
- [254] K. Mitsuaki, M. Hiroyuki, M. Yukiko, F. Yoshiyasu, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 4025–4026.
- [255] C. Fournier-Nguefack, P. Lhoste, D. Sinou, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 4353–4362.
- [256] E. Bertele, P. Schudel, *Helv. Chim. Acta* **1967**, *50*, 2445–2456.
- [257] K. J. Shea, L. D. Burke, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 318–327.
- [258] J. Meisenheimer, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1926**, *59*, 1848–1853.
- [259] C. Copéret, H. Adolfsson, T. A. V. Khuong, A. K. Yudin, K. B. Sharpless, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 1740–1741.
- [260] E. Bamberger, M. Kitschelt, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1892**, *25*, 888–898.
- [261] P. Caramella, T. Bandiera, F. Marinone Albini, A. Gamba, A. Corsaro, G. Perinni, *Tetrahedron* **1988**, *44*, 4917–4925.
- [262] N. J. Webb, S. P. Marsden, S. A. Raw, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 4718–4721.
- [263] S. Siegel, S. Coburn, *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 5494–5495.
- [264] R. Wegler, W. Frank, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1937**, *70*, 1279–1287.
- [265] P. de Champlain, J.-L. Luche, R. A. Marty, P. de Mayo, *Can. J. Chem.* **1976**, *54*, 3749–3756.
- [266] I. Matsuda, *Chem. Lett.* **1978**, *7*, 773–776.
- [267] T. Kauffmann, D. Stach, *Chem. Ber.* **1992**, *125*, 913–921.
- [268] R. J. Hartman, A. G. Gassmann, *J. Am. Chem. Soc.* **1940**, *62*, 1559–1560.
- [269] L. A. Crawford, H. McNab, A. R. Mount, S. I. Wharton, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 6642–6646.
- [270] S. Thorand, N. Krause, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 8551–8553.
- [271] M. S. Shvartsberg, A. A. Moroz, *Bull. Acad. Sci. USSR Div. Chem. Sci.* **1971**, *20*, 1488–1490.
- [272] A. C. Spivey, J. McKendrick, R. Srikanan, B. A. Helm, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 1843–1851.
- [273] E. Marchal, P. Uriac, B. Legouin, L. Toupet, P. van de Weghe, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 9979–9990.
- [274] E. R. H. Jones, T. Y. Shen, M. C. Whiting, *J. Chem. Soc.* **1951**, 48–52.
- [275] A. Tenaglia, S. Marc, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 1397–1402.
- [276] I. Fleming, M. Taddei, *Synthesis* **1985**, 899–900.
- [277] I. Fleming, M. Taddei, *Synthesis* **1985**, 898.
- [278] L. Commeiras, M. Santelli, J. L. Parrain, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1713–1715.

9 Anhang

9.1 Abkürzungsverzeichnis

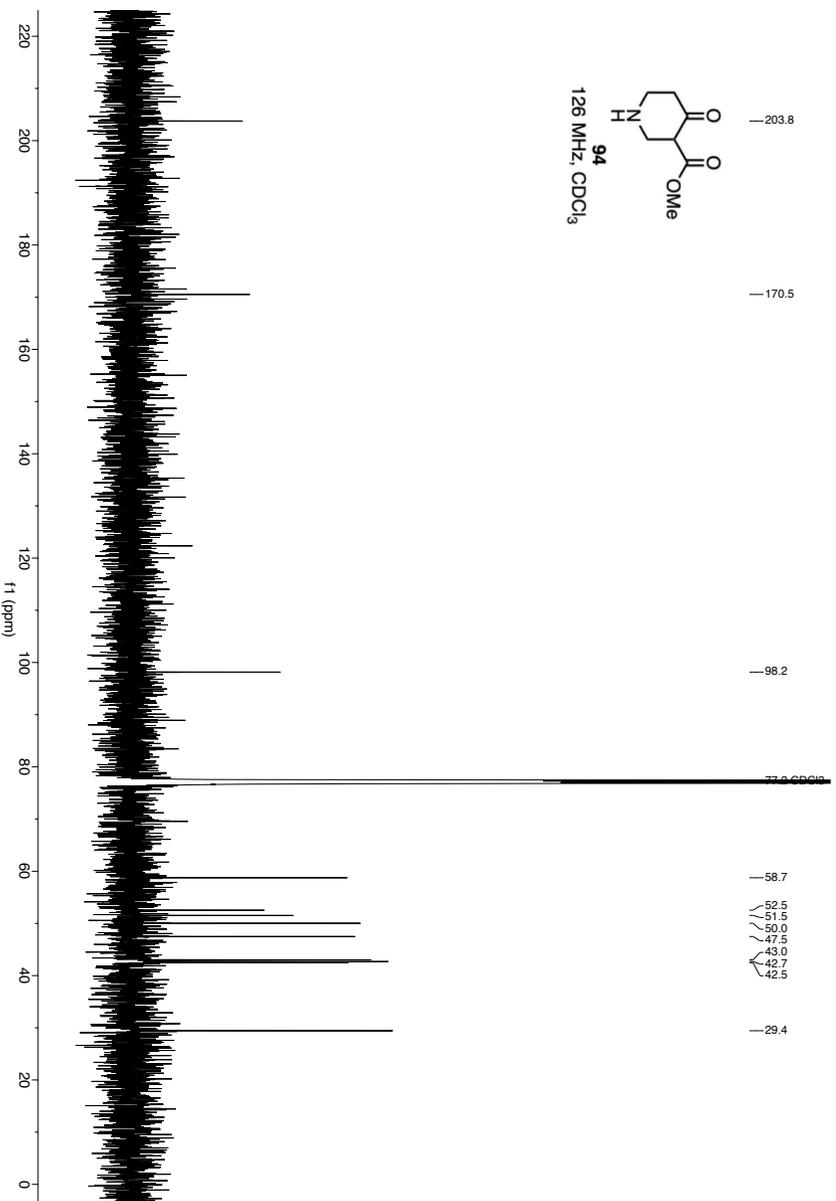
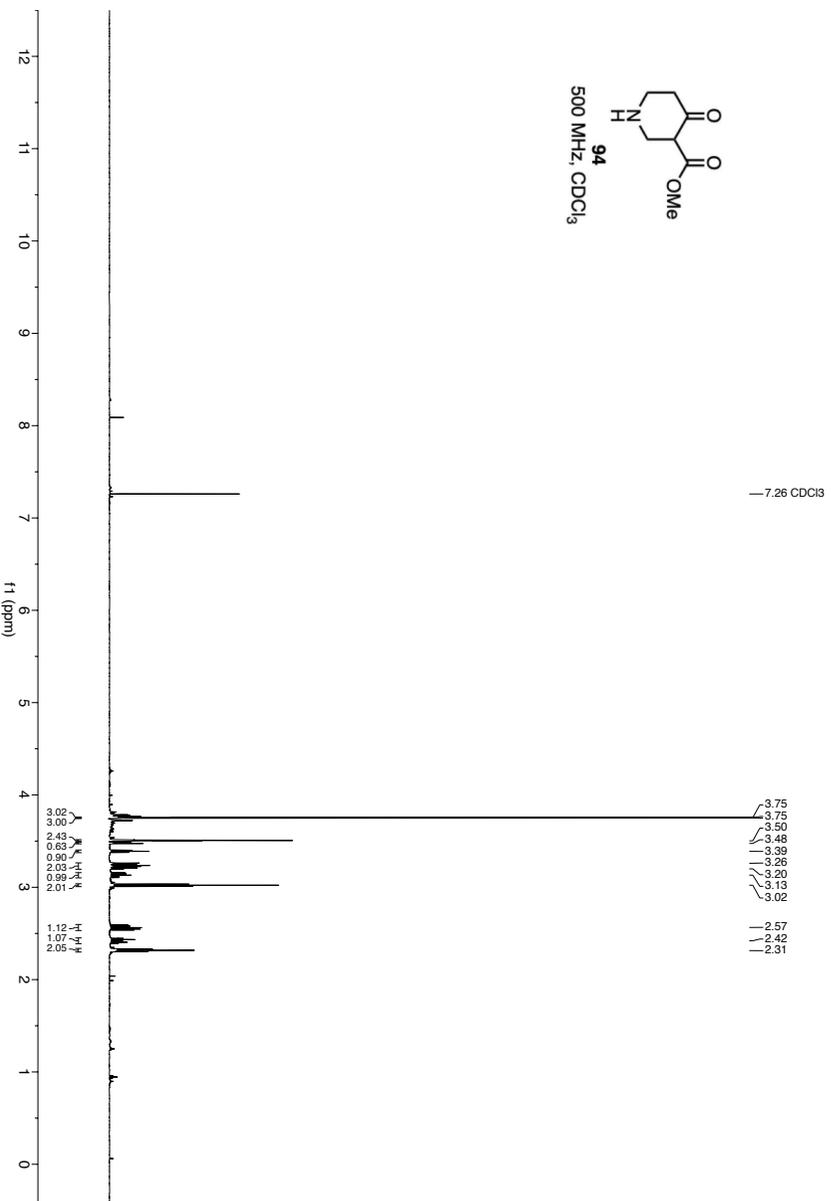
2,2'-PySSPy	2,2'-Dipyridyldisulfid
Ac	Acetyl
acac	Acetylacetonat
Äq.	Äquivalent
Ar	allgemeiner Arylrest
ATR	abgeschwächte Totalreflexion
ber.	berechnet
BHT	Butylhydroxytoluol (2,6-Di- <i>tert</i> -butyl- <i>para</i> -kresol)
bpy	2,2'-Bipyridin
Bn	Benzyl
Boc	<i>tert</i> -Butoxycarbonyl
bs	breites Singulett
Bu	Butyl
BQ	<i>p</i> -Benzochinon
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CAM	Cer-Ammoniummolybdat-Anfärbereagenz
Cp	Cyclopentadienyl
d	Dublett
DC	Dünnschichtchromatographie
DCE	1,2-Dichlorethan
DDQ	2,3-Dichlor-5,6-dicyano-1,4-benzoquinon
DIBAL-H	Diisobutylaluminiumhydrid
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMAP	4-(Dimethylamino)pyridin
DMP	Dess–Martin-Periodan
DMSO	Dimethylsulfoxid
d.r.	Diastereomerenverhältnis
EDC	1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimid
ee	Enantiomerenüberschuss
e.r.	Enantiomerenverhältnis

Et	Ethyl
ETFE	Ethylen-Tetrafluorethylen
ESI	Elektrospray-Ionisation
FEP	Fluorethylenpropylen
GC	Gaschromatographie
gef.	gefunden
ges.	gesättigt
Glc	Glucosidyl
Hal	Halogen
HFX	Hexafluoro- <i>meta</i> -xylol
HG II	Hoveyda–Grubbs-Katalysator 2. Generation (1,3-Bis(2,4,6-trimethylphenyl)-2-imidazolidinyliden)dichloro(2-isopropoxyphenylmethyl)]ruthenium(II)
HOBT	1-Hydroxybenzotriazol
HPLC	Hochleistungsflüssigkeitschromatographie
<i>i</i>	<i>iso</i>
IBX	2-Iodoxybenzoesäure
IR	Infrarot
ISC	<i>inter system crossing</i>
IUPAC	International Union of Pure and Applied Chemistry
kat.	katalytisch
KHMDS	Kaliumhexamethyldisilazid
LED	lichtemittierende Diode
LM	Lösungsmittel
M	Molar
m	Multipllett
M711	[1,3-Bis(2,6-diisopropylphenyl)-2-imidazolidinyliden]dichloro[(2-isopropoxy)(5-trifluoroacetamido)benzyliden]ruthenium(II)
M731	[1,3-Bis(2,6-diisopropylphenyl)-2-imidazolidinyliden]dichloro[5-(isobutoxycarbonylamido)-2-isopropoxybenzyliden]ruthenium(II)
Me	Methyl
min.	minimal
Ms	Methansulfonyl
MS	Massenspektrometrie bzw. Molsieb
MTBE	Methyl- <i>tert</i> -Butylether

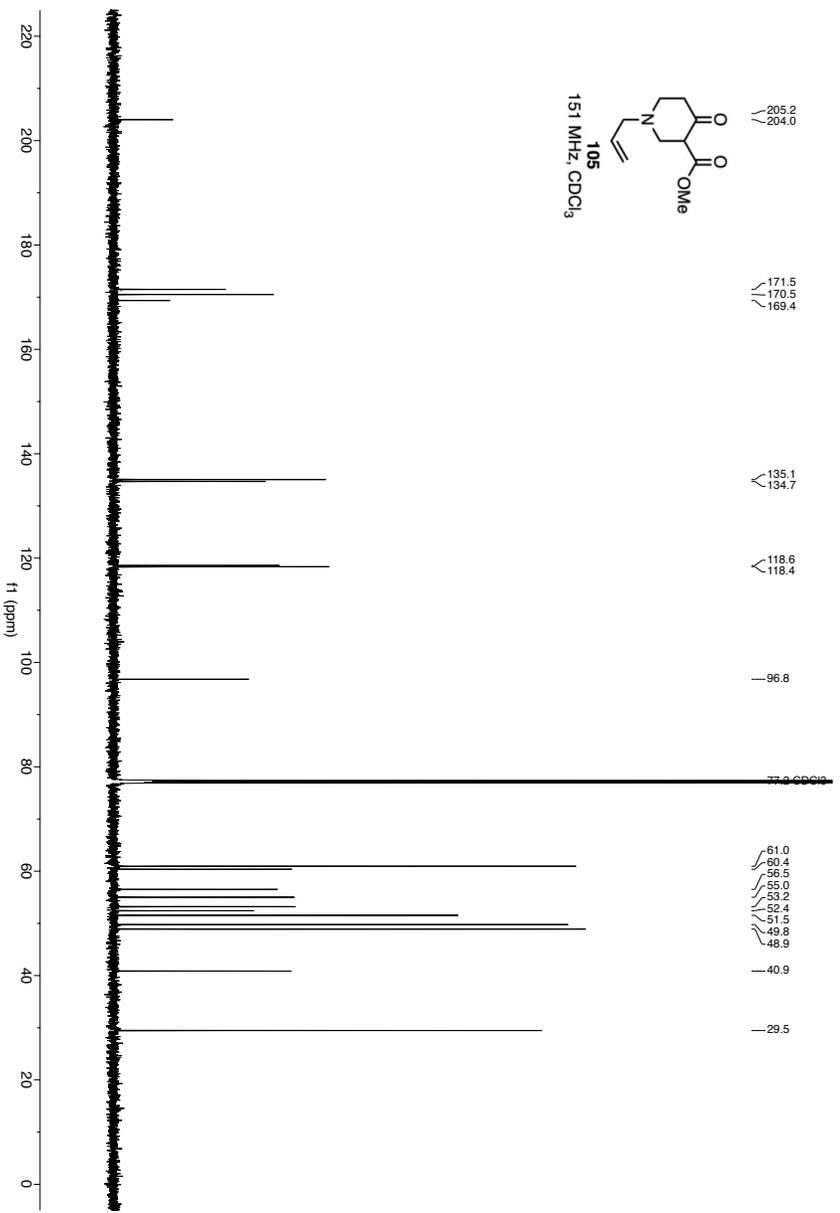
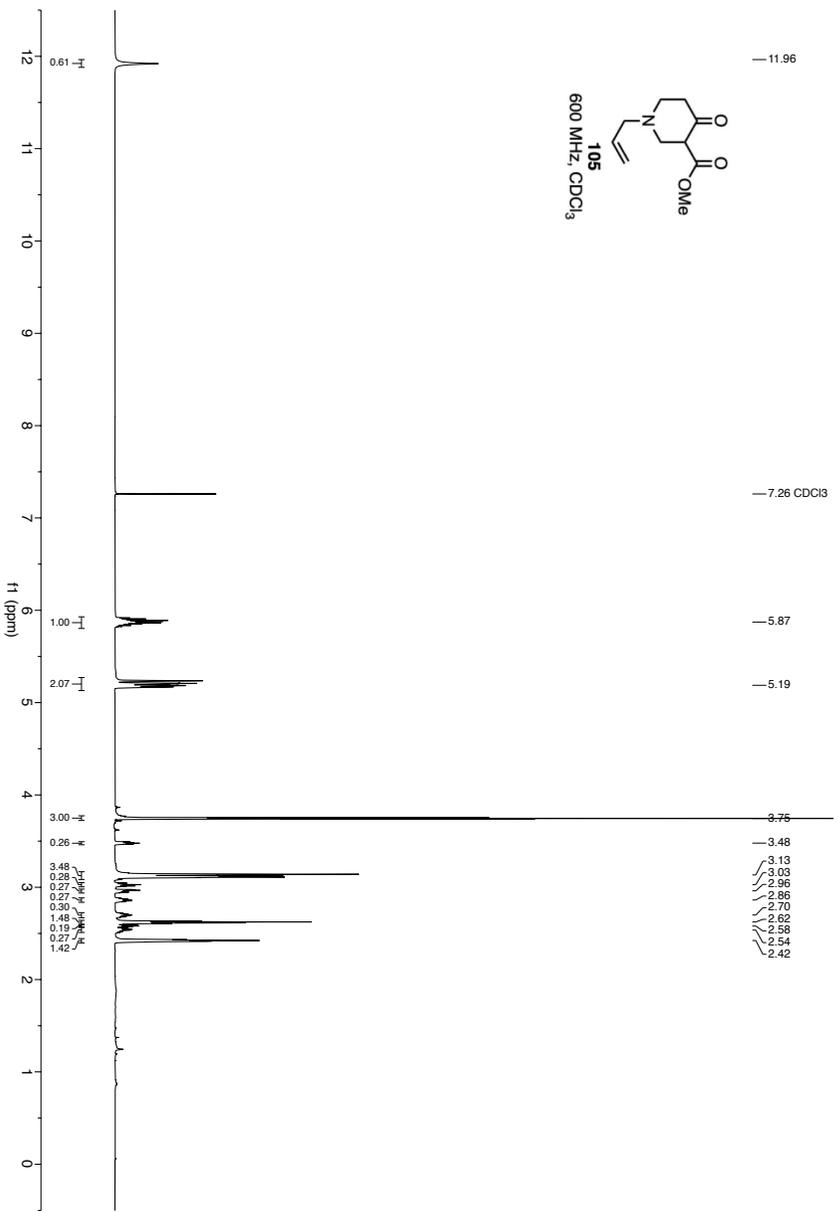
NBS	<i>N</i> -Bromsuccinimid
NCS	<i>N</i> -Chlorsuccinimid
<i>n</i>Hex	<i>n</i> -Hexan
NMO	<i>N</i> -Methylmorpholin- <i>N</i> -oxid
NMR	Kernresonanzspektroskopie
NOE	Kern-Overhauser-Effekt
o.	oder
p.A.	pro analysi
PAA	<i>para</i> -Anisaldehyd-Anfärbereagenz
PEEK	Polyetheretherketon
Ph	Phenyl
pin	Pinacolato
PMB	<i>para</i> -Methoxybenzyl
PP	Polypropylen
ppm	parts per million
Pr	Propyl
PTFE	Polytetrafluorethylen
<i>p</i>TsOH	<i>para</i> -Toluolsulfonsäure
Py	Pyridyl
R	organischer Rest
s	Singulett
Smp.	Schmelzpunkt
t	Triplett oder Zeit
T	Temperatur
TBAF	Tetra- <i>n</i> -butylammoniumfluorid
TBAI	Tetra- <i>n</i> -butylammoniumiodid
TBDPS	<i>tert</i> -Butyldiphenylsilyl
TBHP	<i>tert</i> -Butylhydroperoxid
TBP	<i>tert</i> -Butylperoxid
TBS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
TCDI	1,1'-Thiocarbonylimidazol
TEMPO	2,2,6,6-Tetramethylpiperidinyloxyl
TES	Triethylsilyl
Tf	Trifluormethansulfonyl

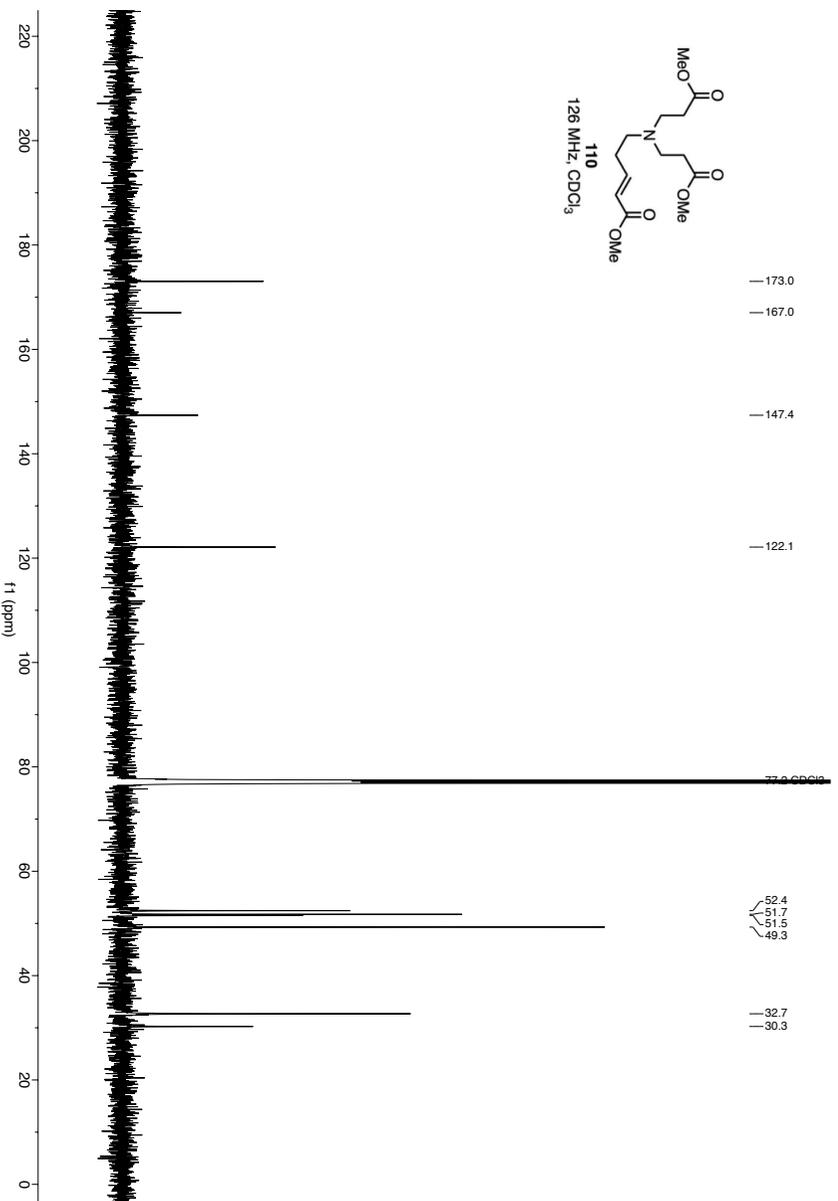
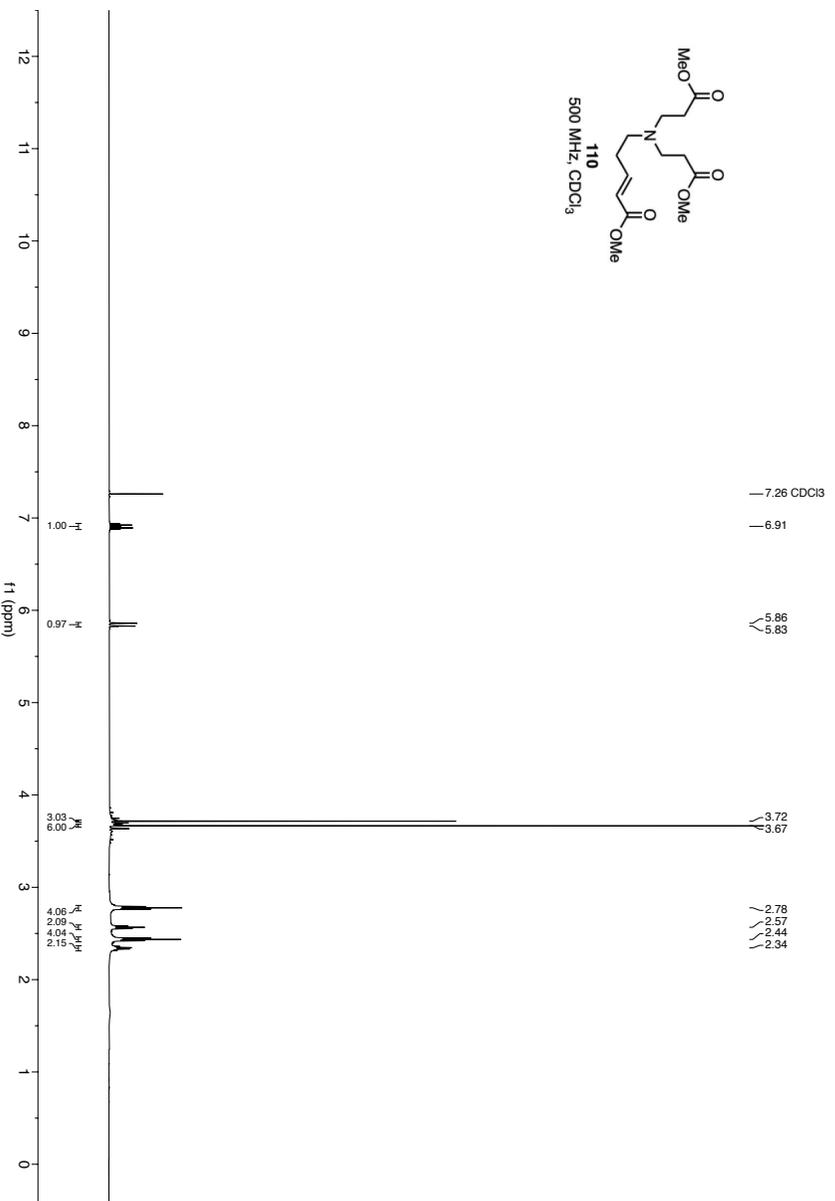
TFA	Trifluoressigsäure
TFT	α,α,α -Trifluortoluol
THF	Tetrahydrofuran
TMS	Trimethylsilyl
TMSE	Trimethylsilylethyl
TOF	Time of flight
Tol	Toluyl
Ts	Tosyl
TPP	Tetraphenylporphyrin
UNF	vereinheitlichtes Feingewinde
UV	Ultraviolett
v. Chr.	vor Christus
wässr.	wässrig
z. B.	zum Beispiel

9.2 Spektrenanhang

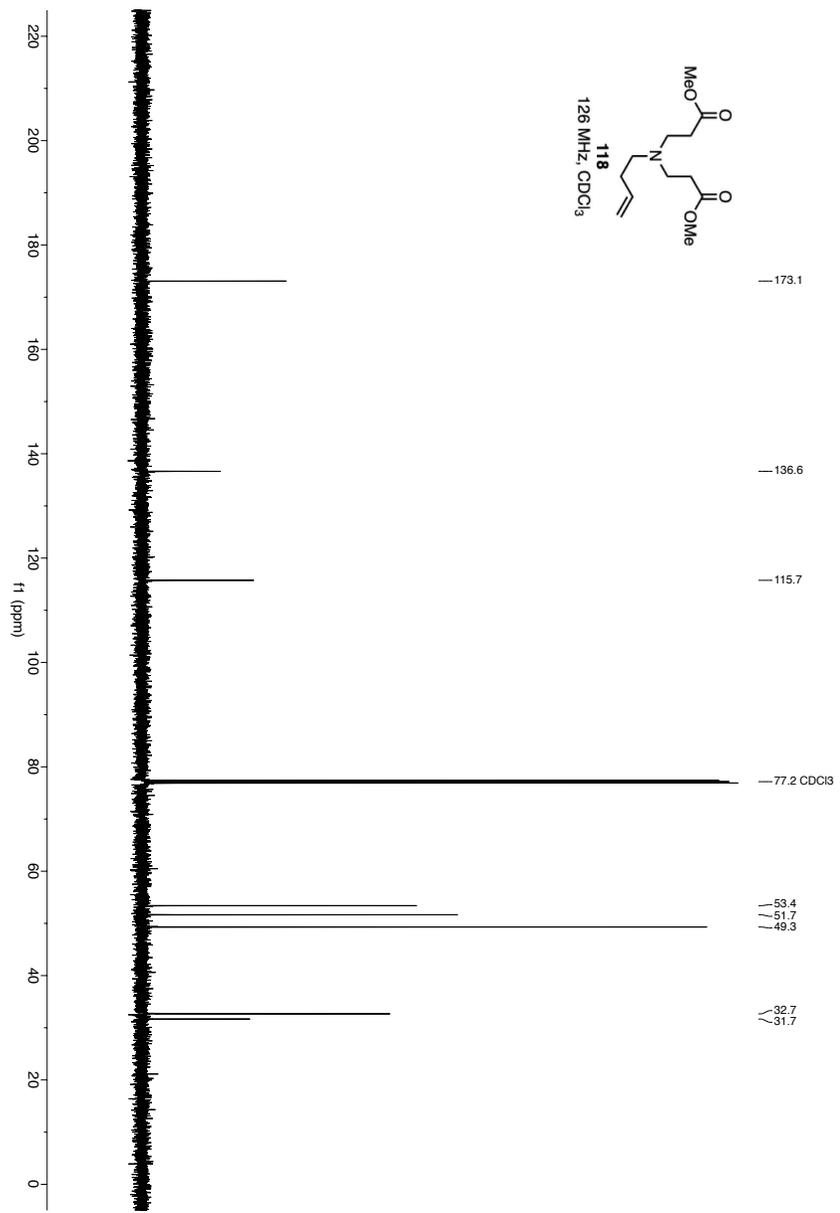
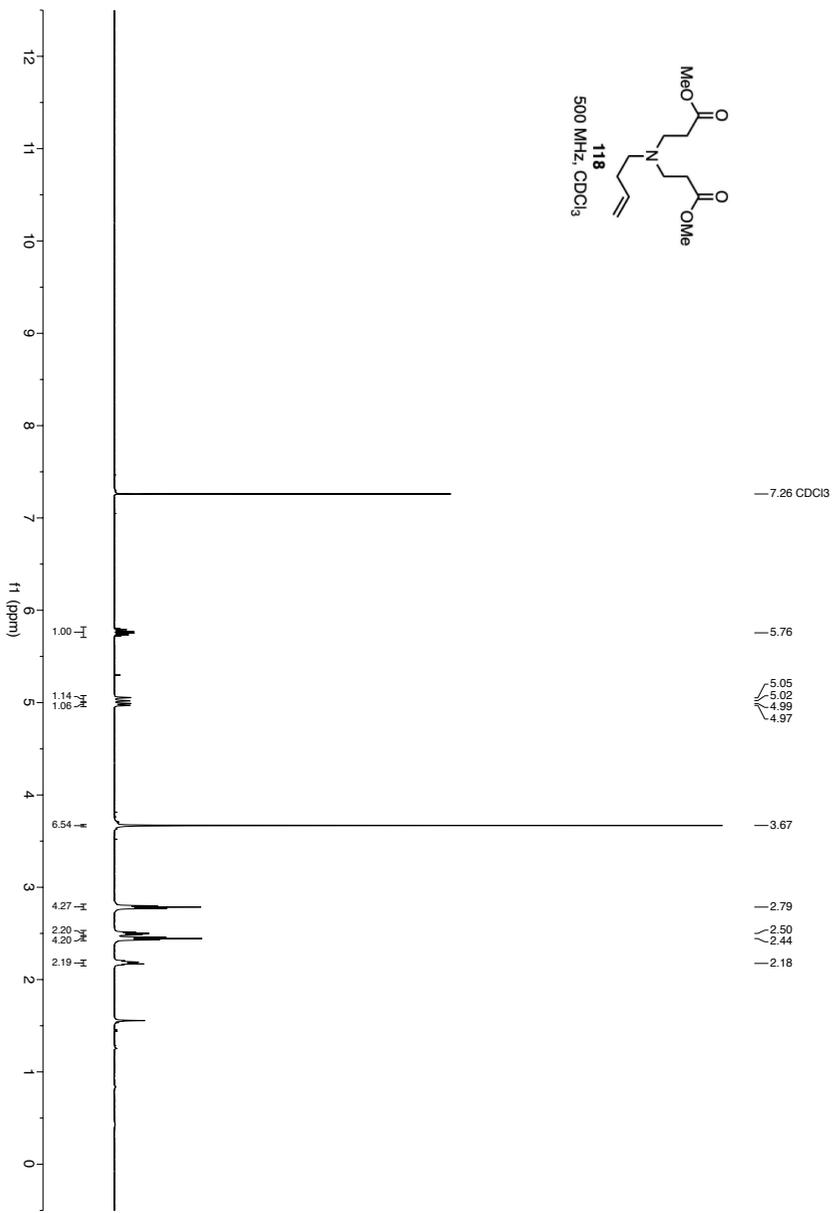


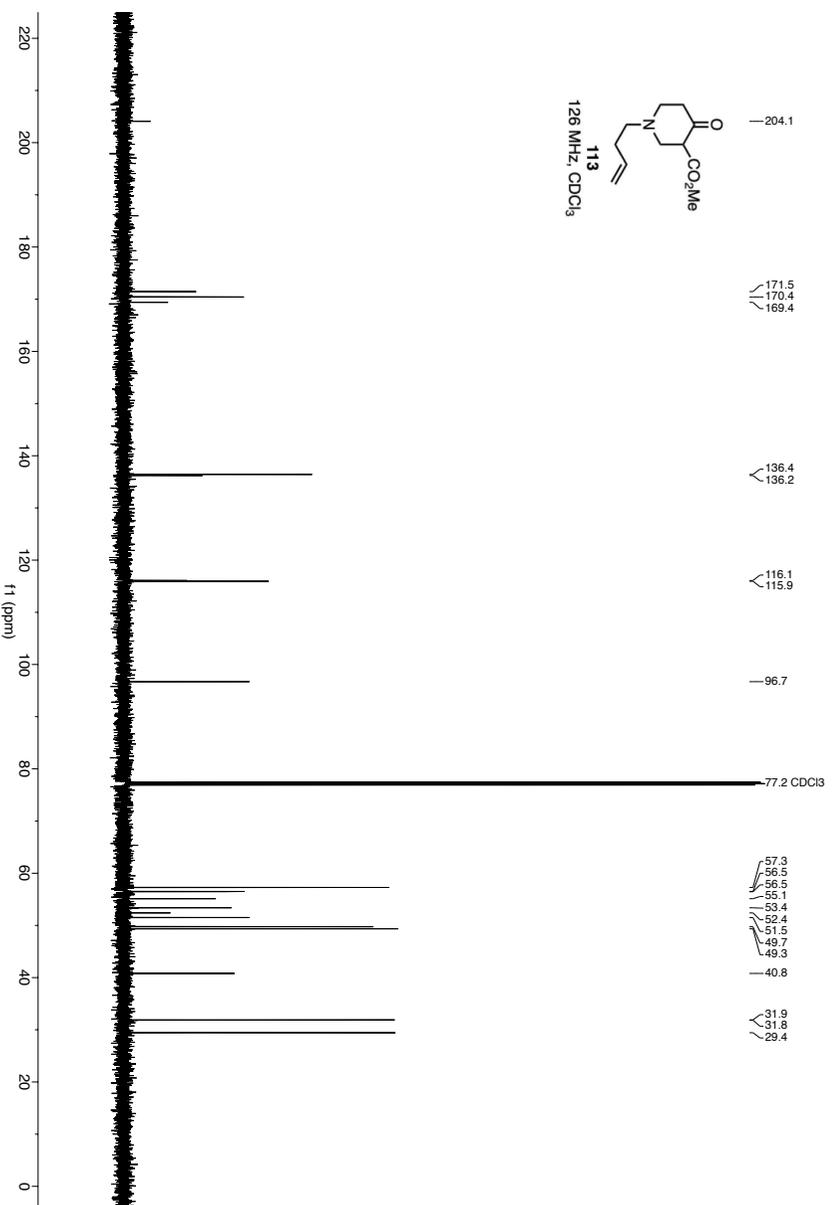
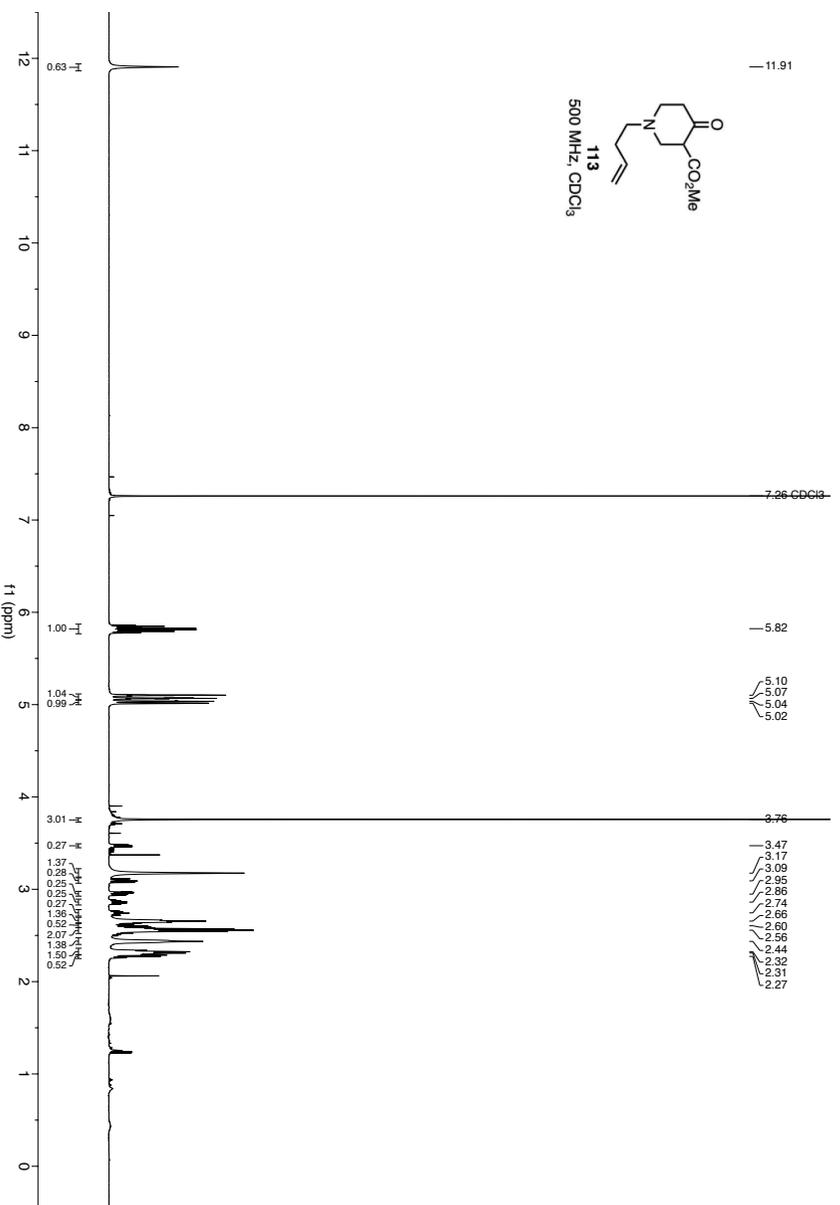
9.2 Spektrenanhang



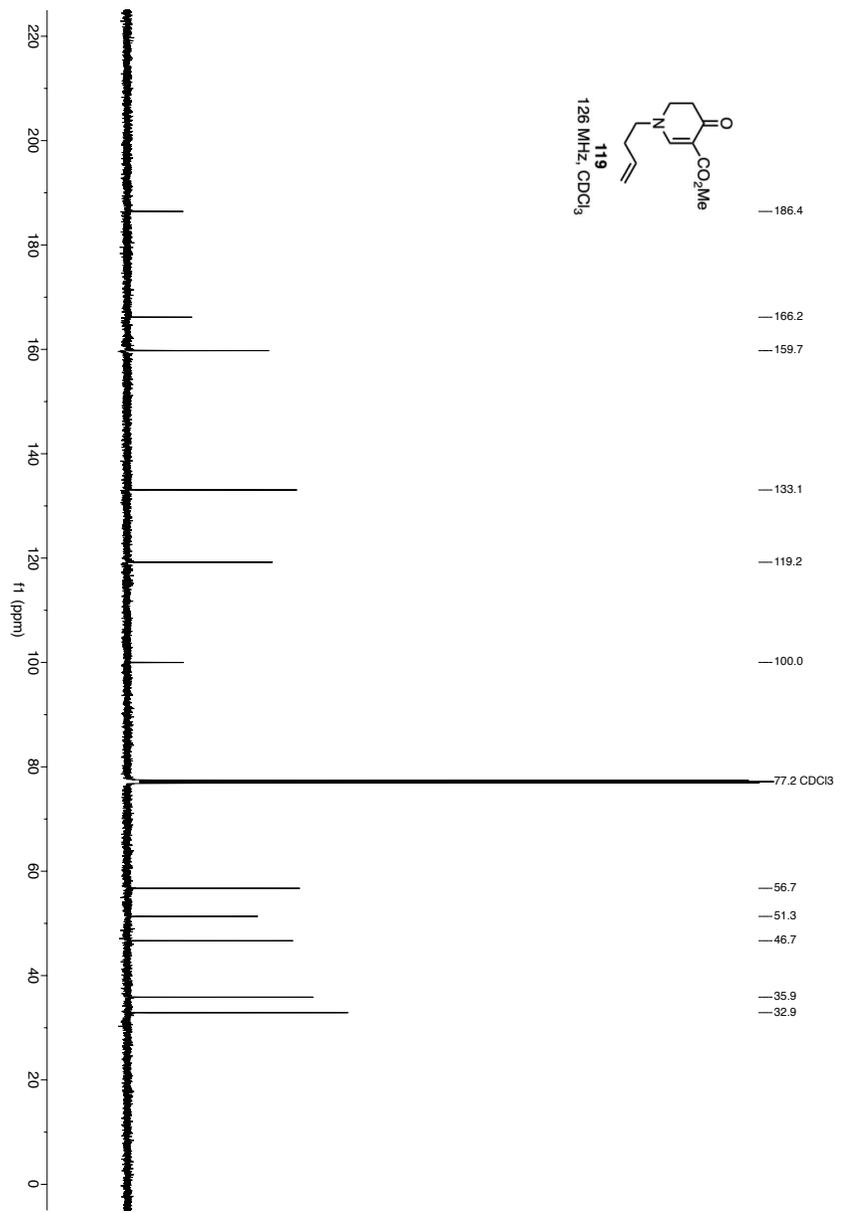
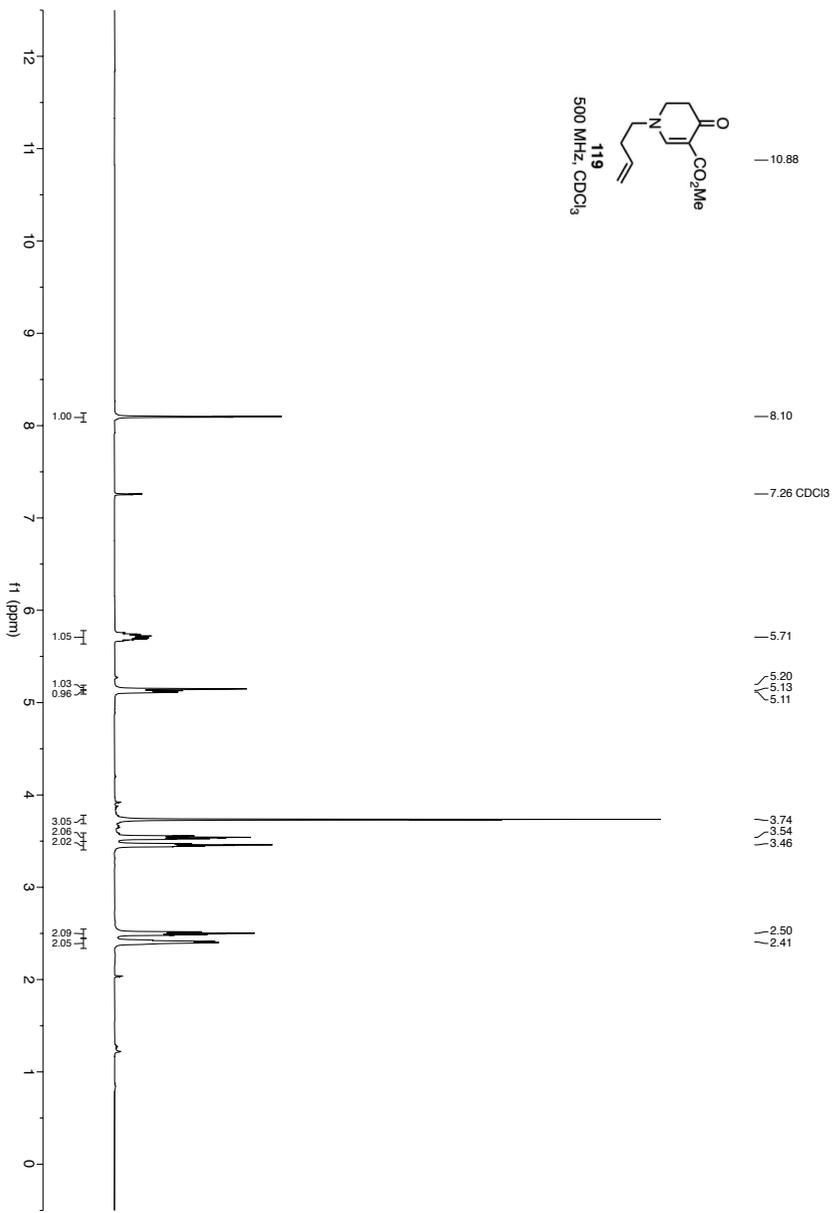


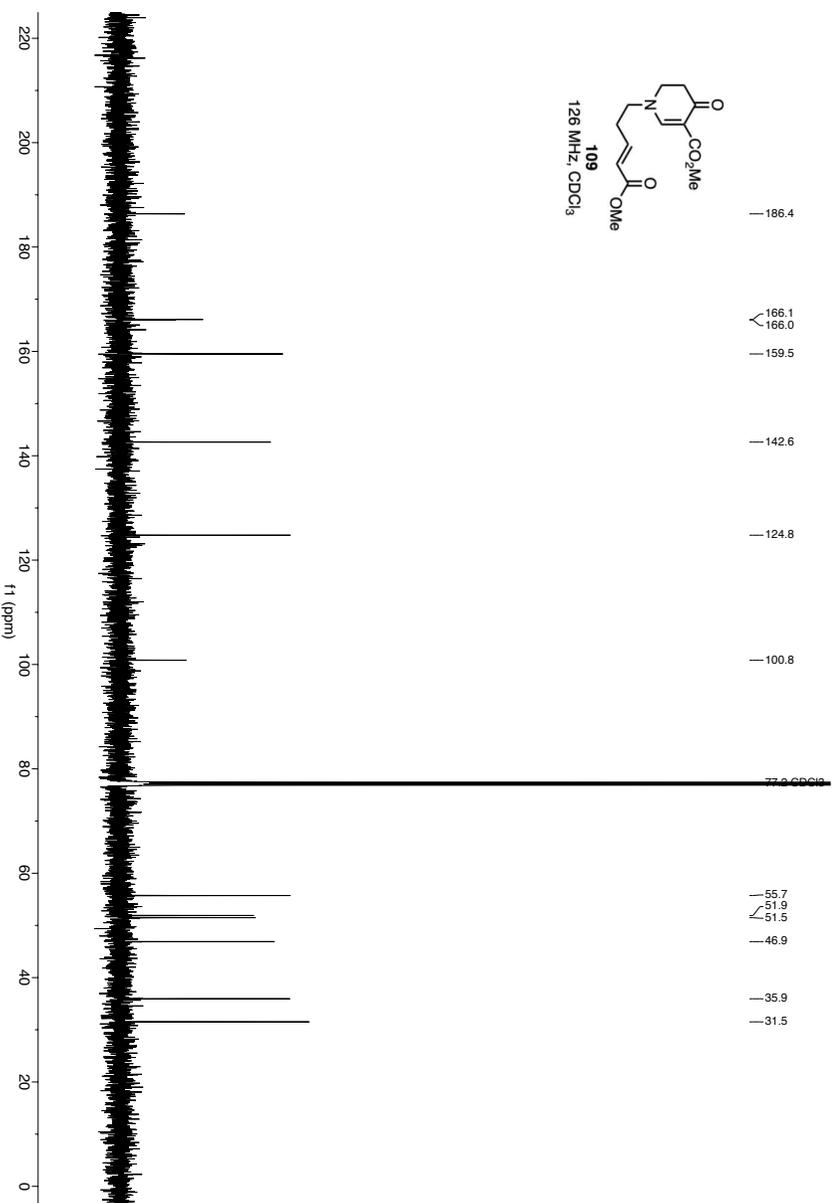
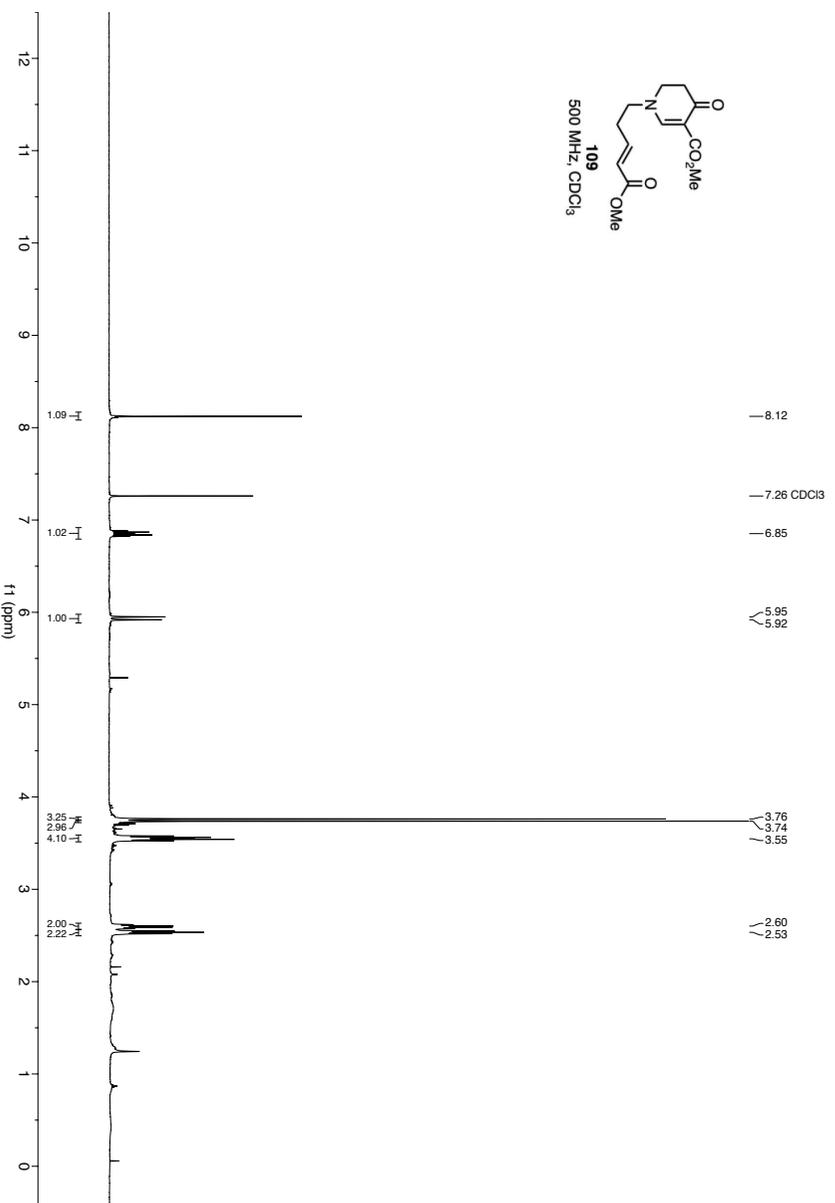
9.2 Spektrenanhang

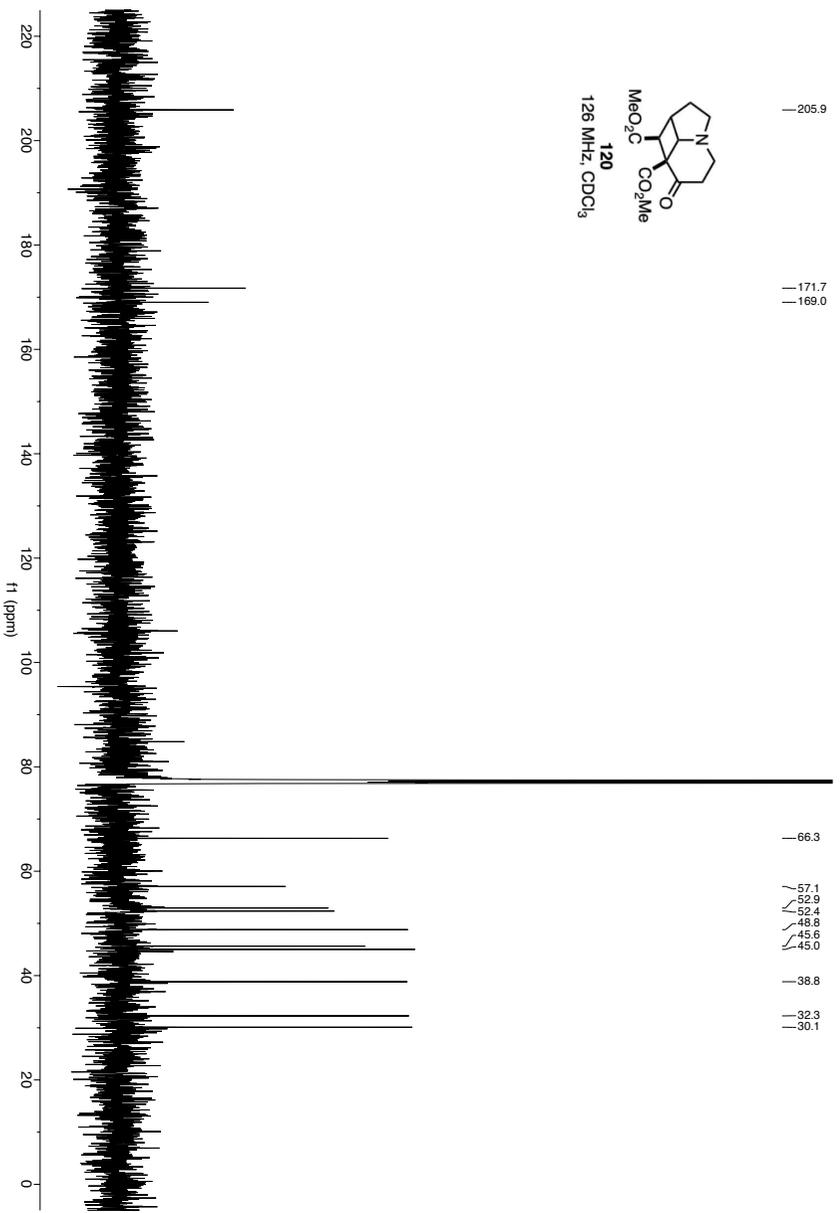
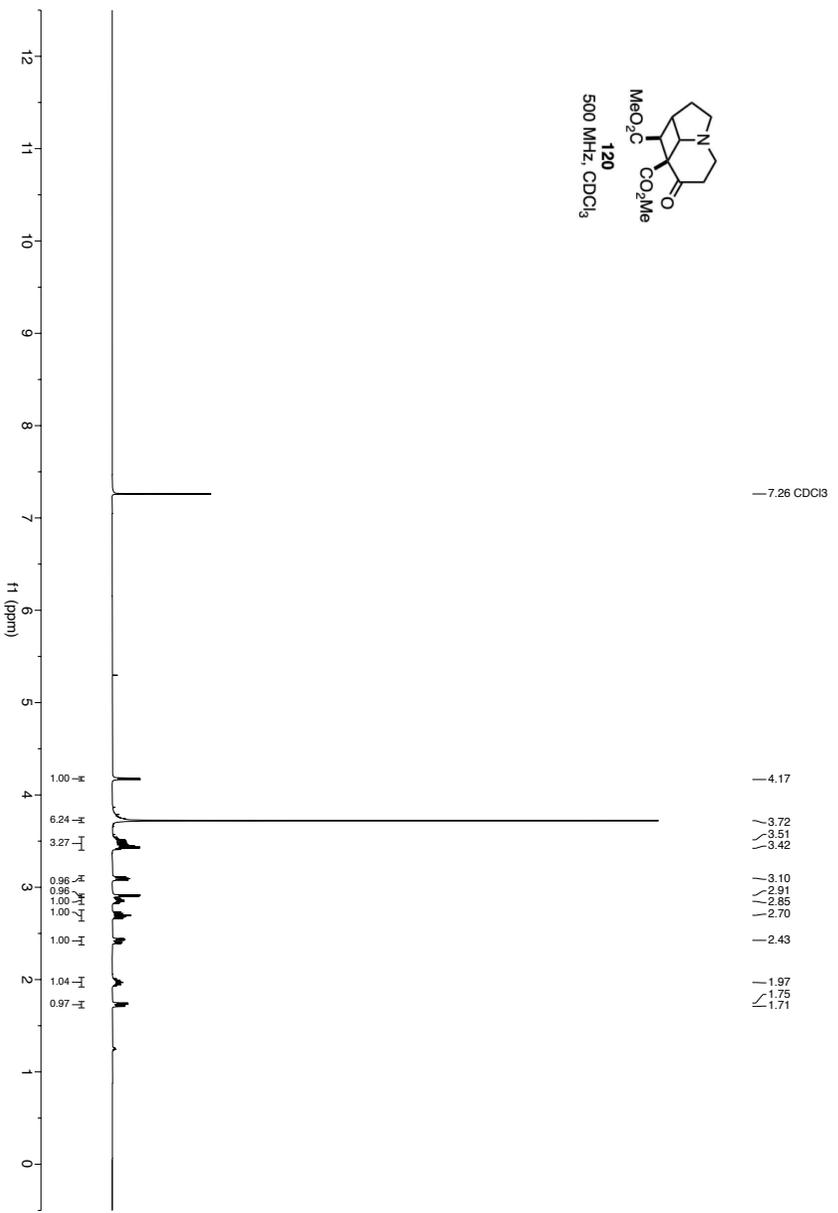


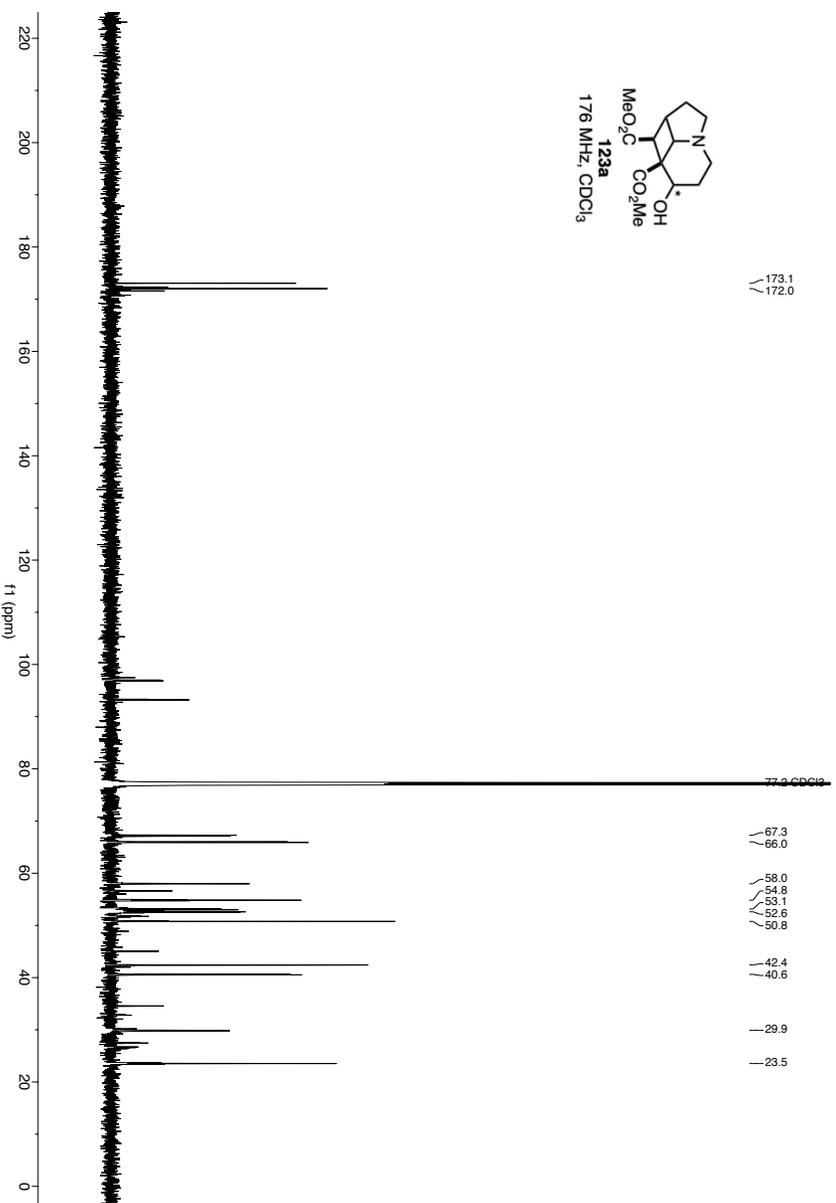
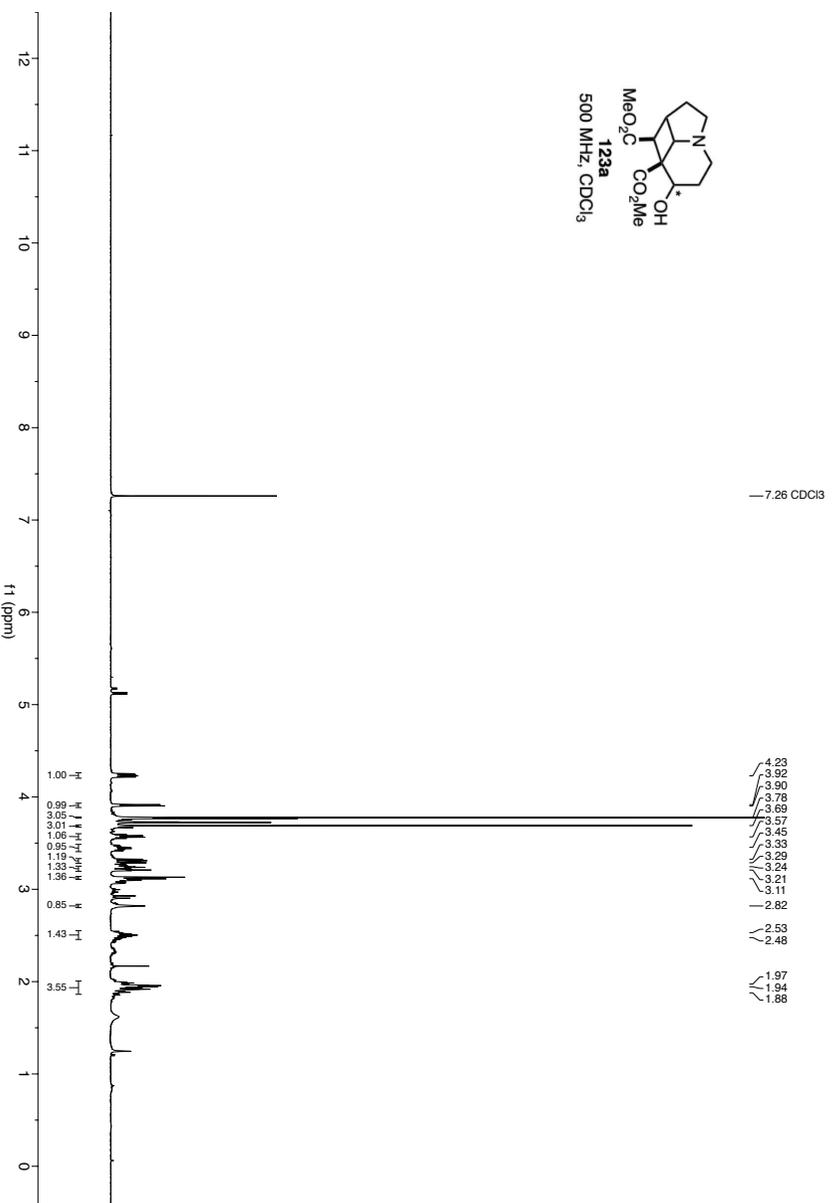


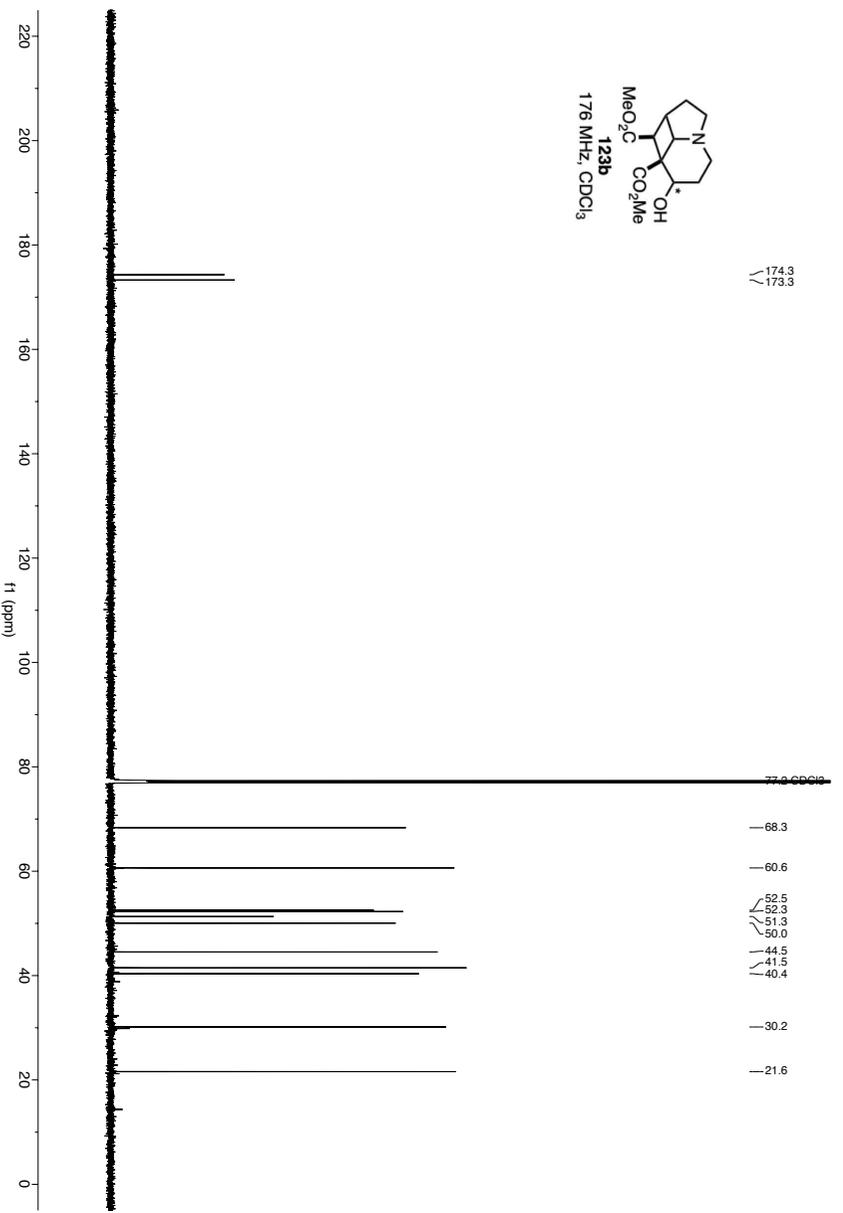
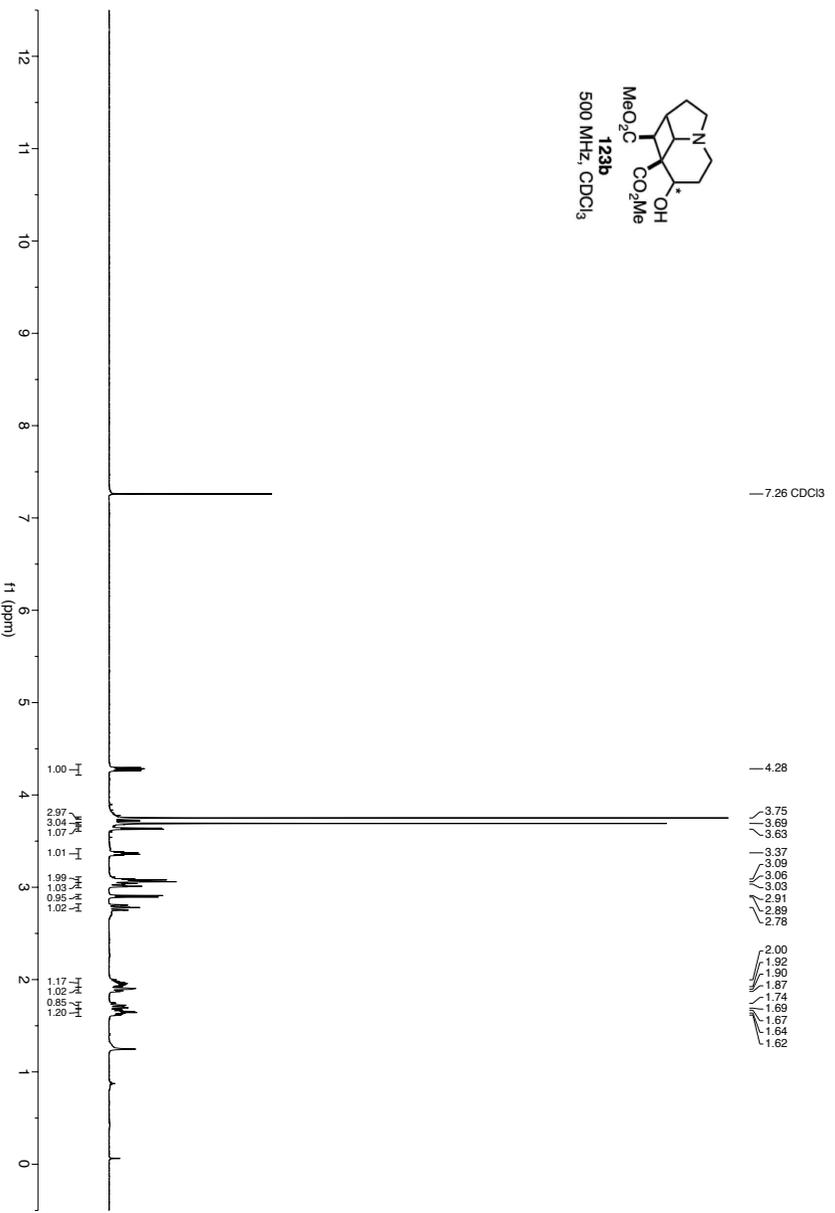
9.2 Spektrenanhang

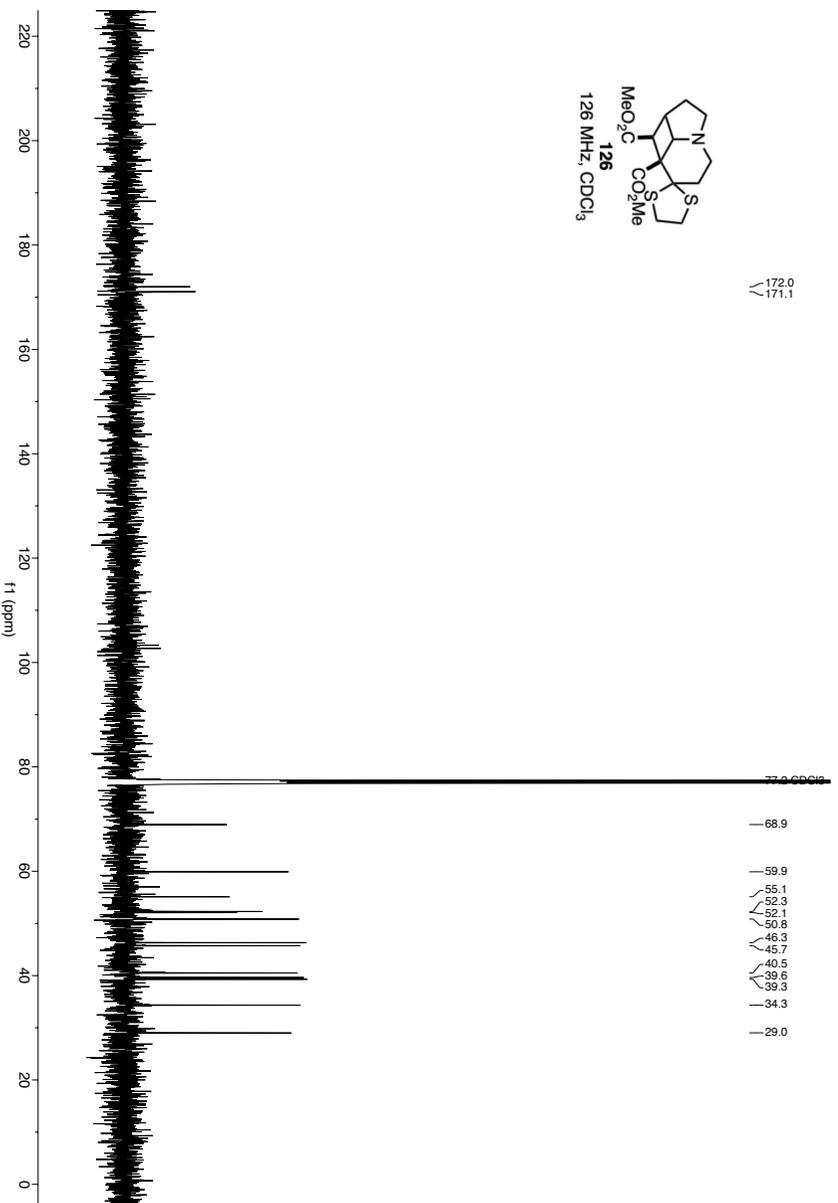
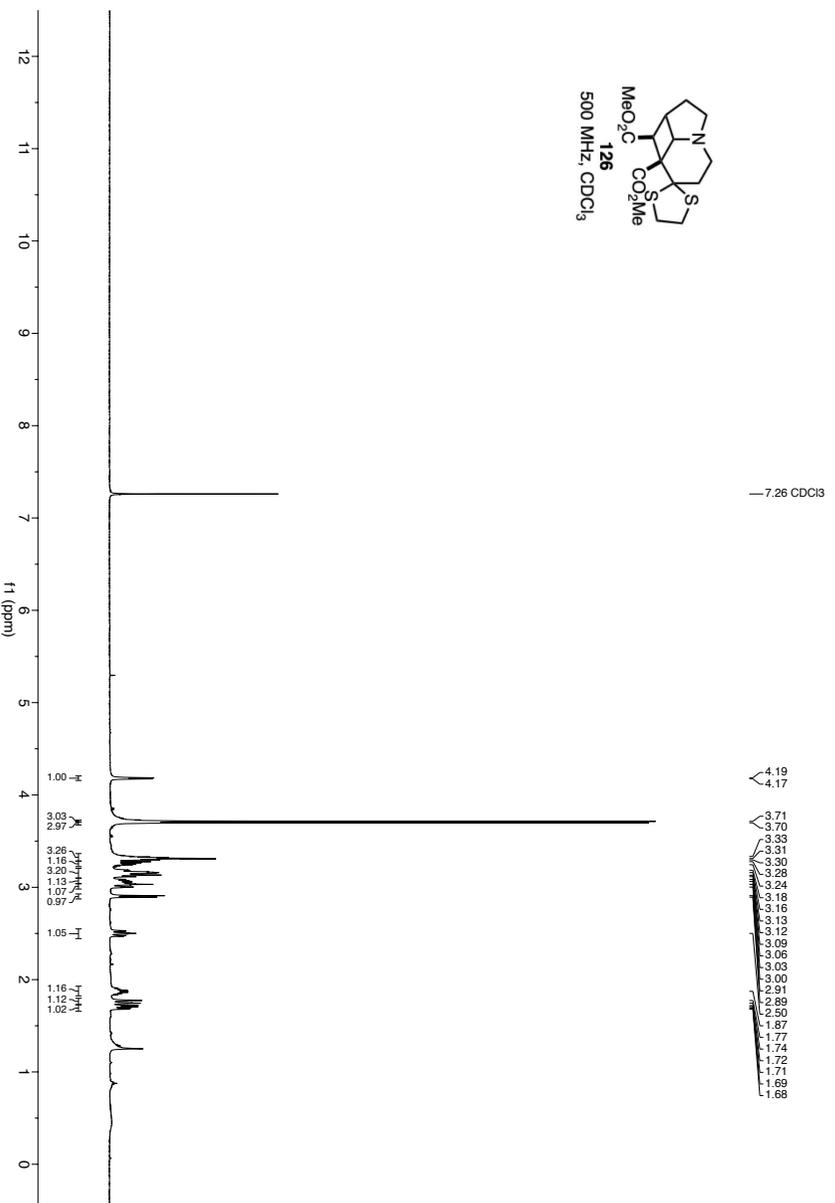


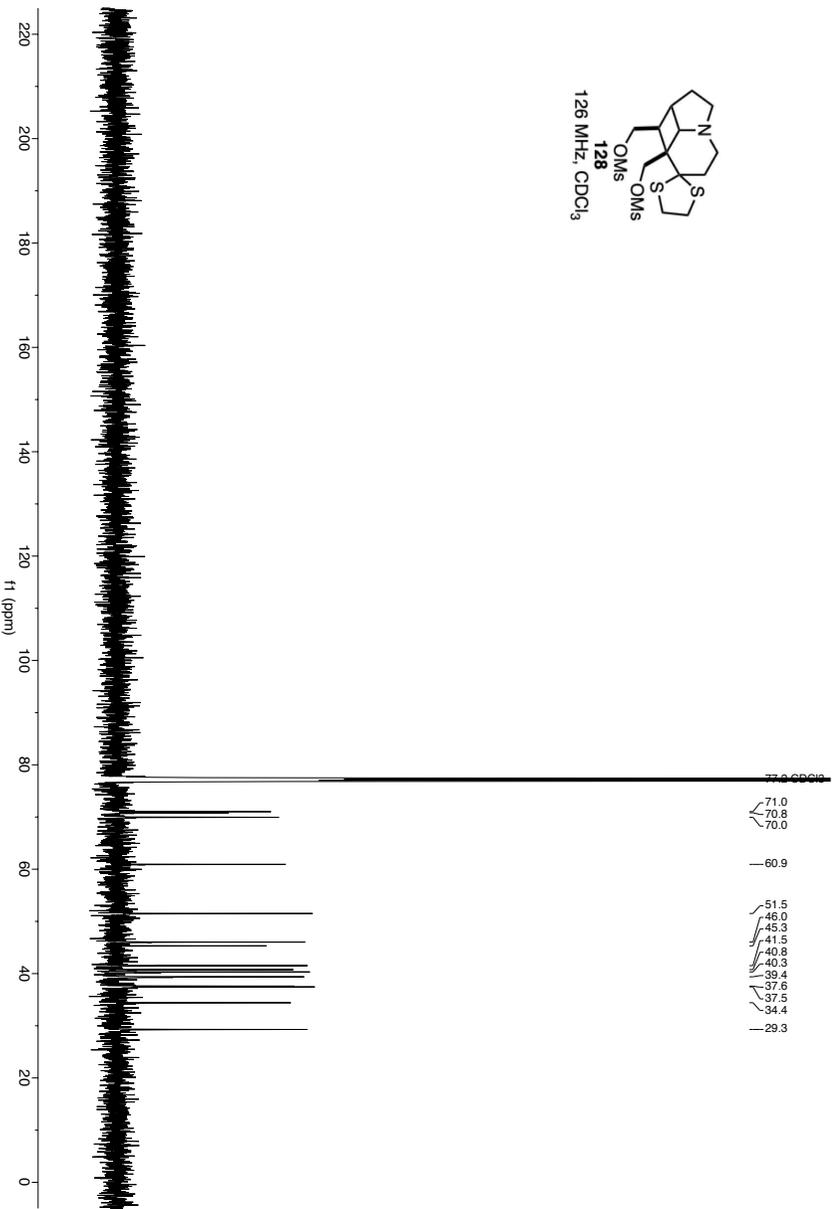
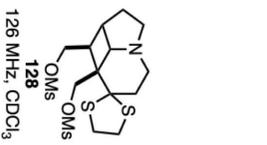
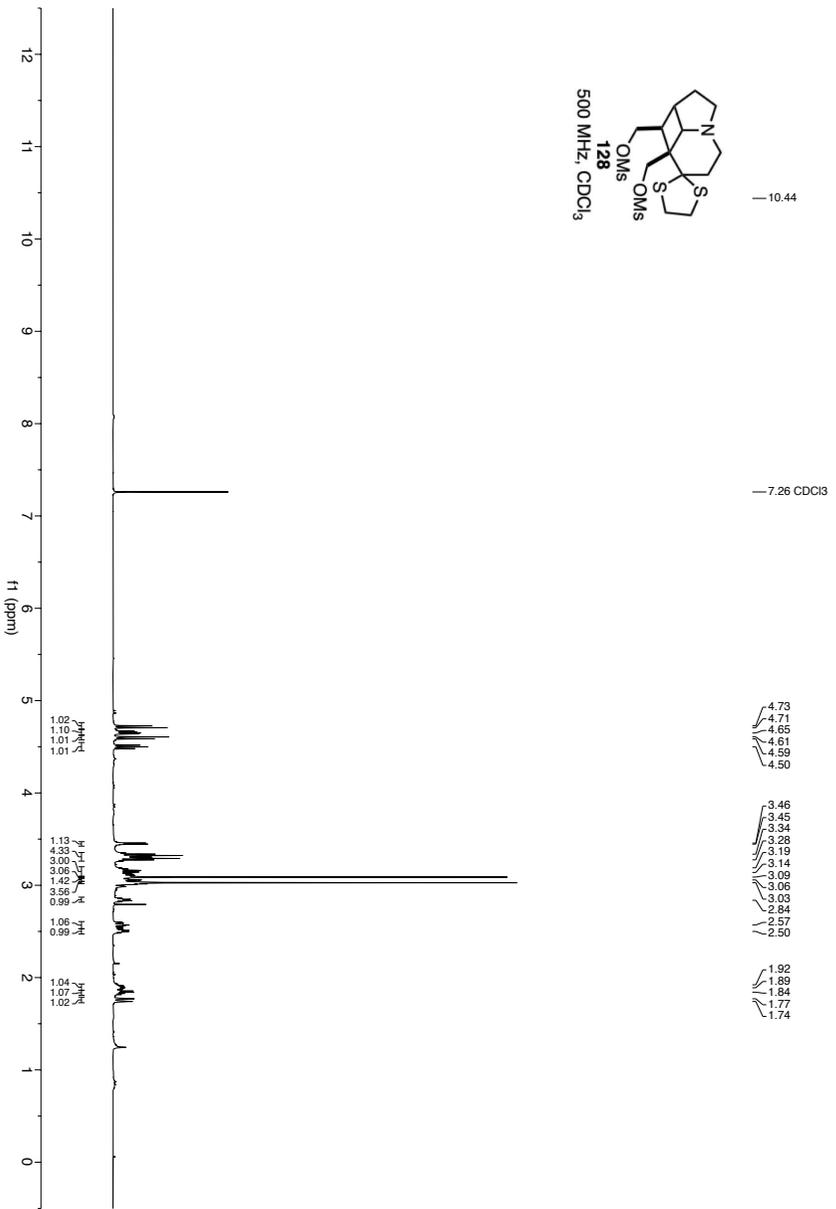
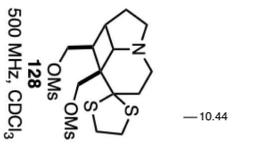


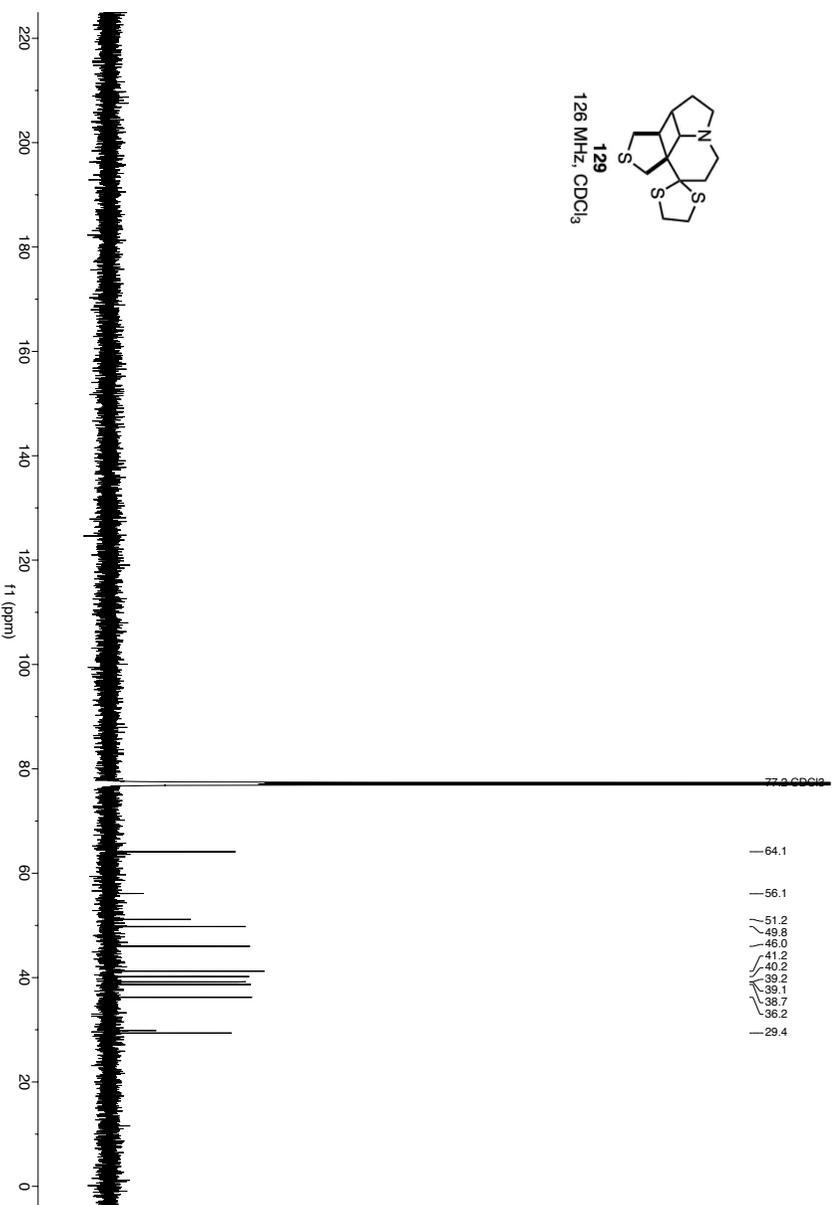
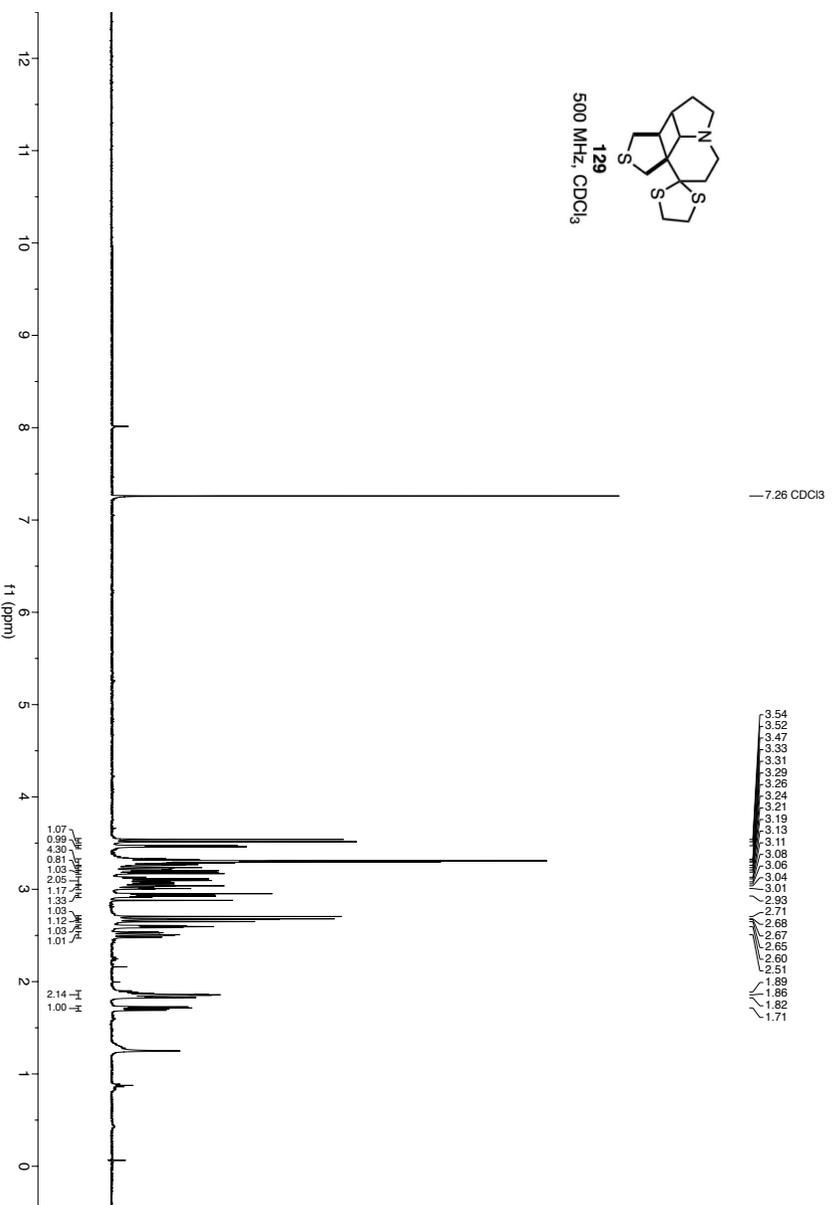


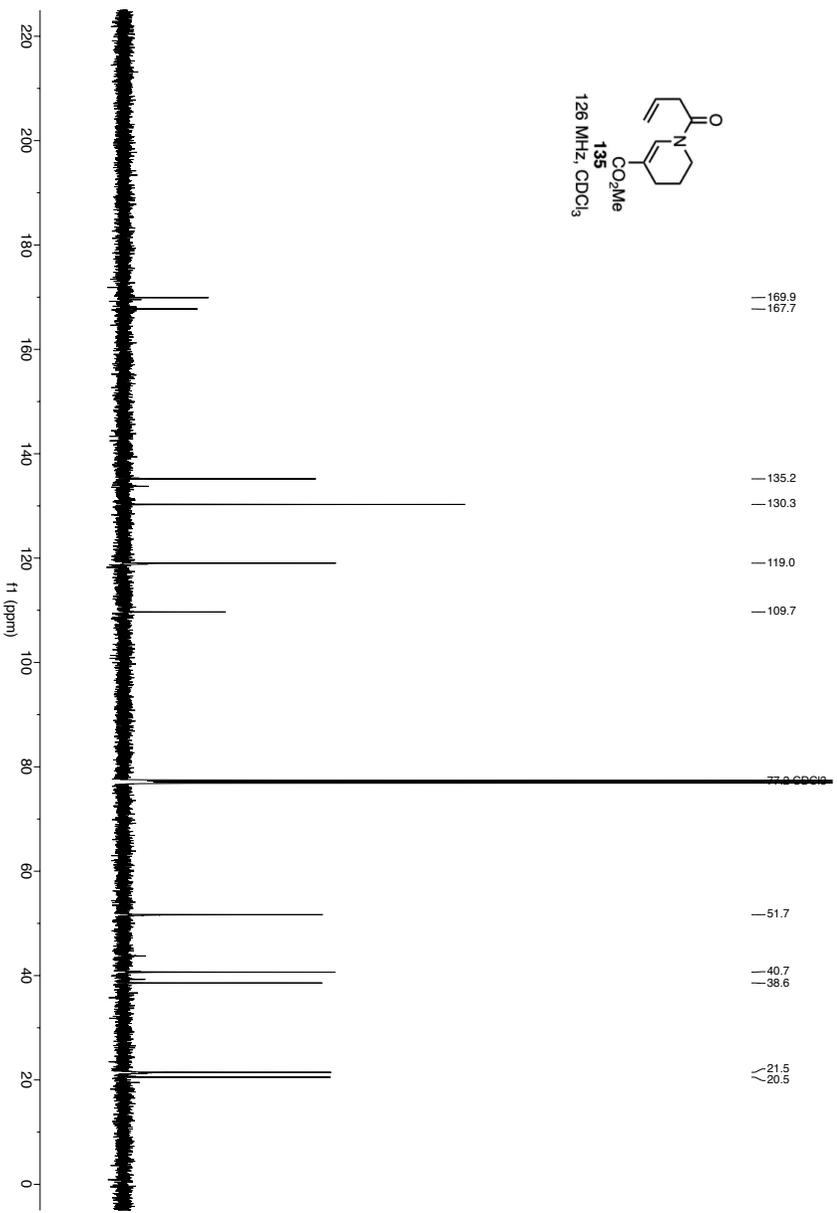
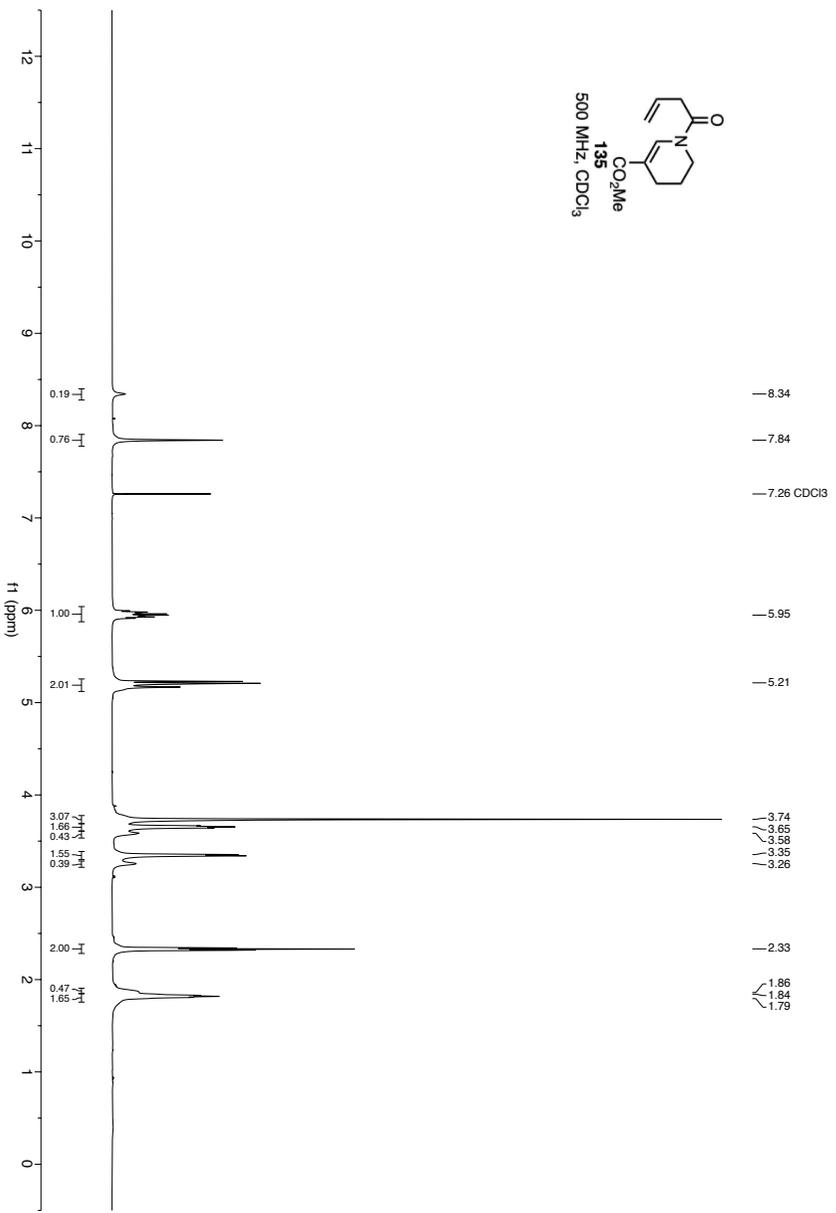


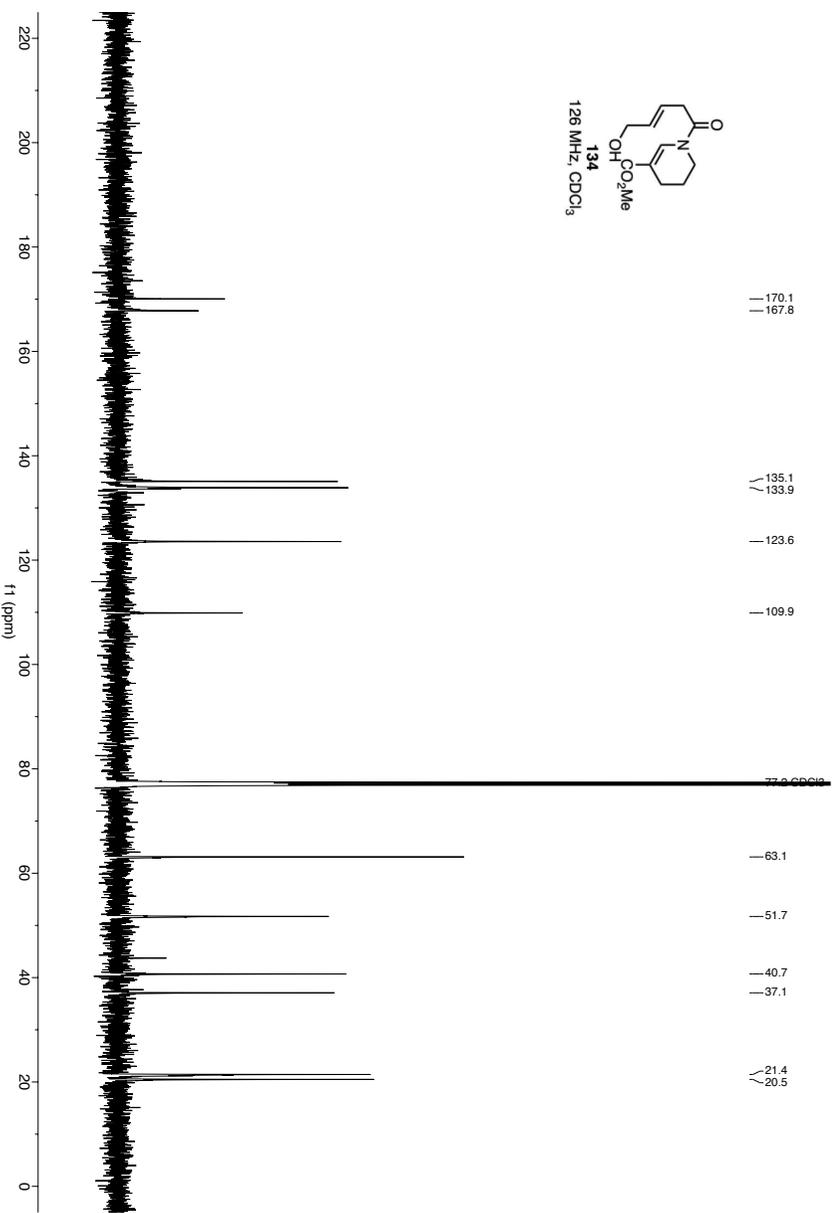
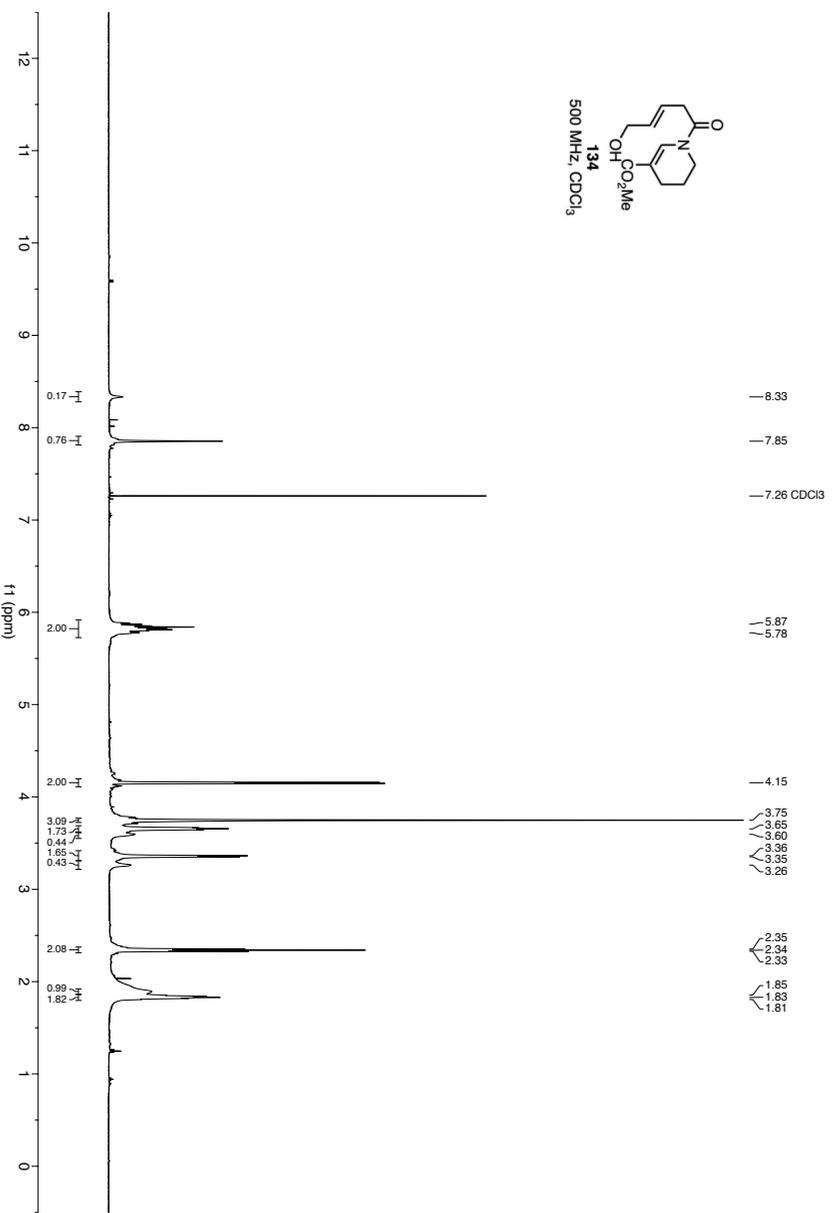


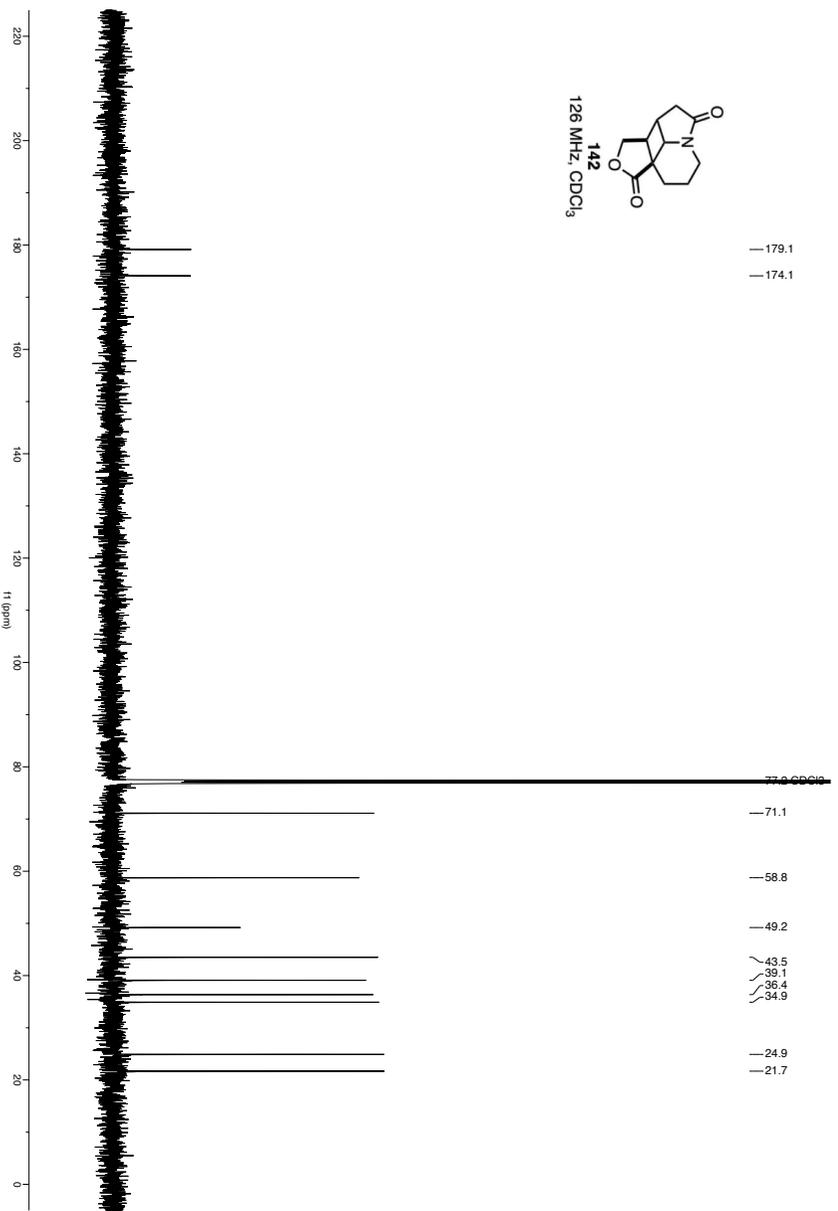


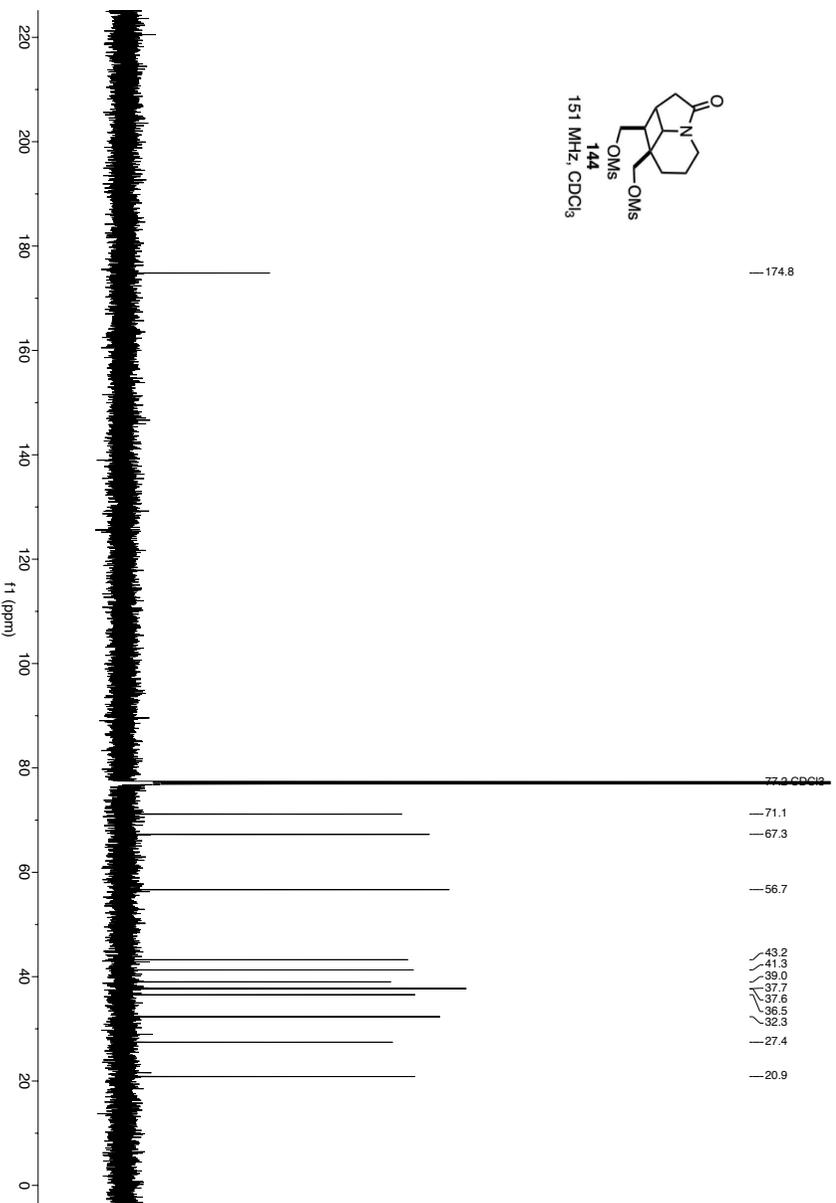
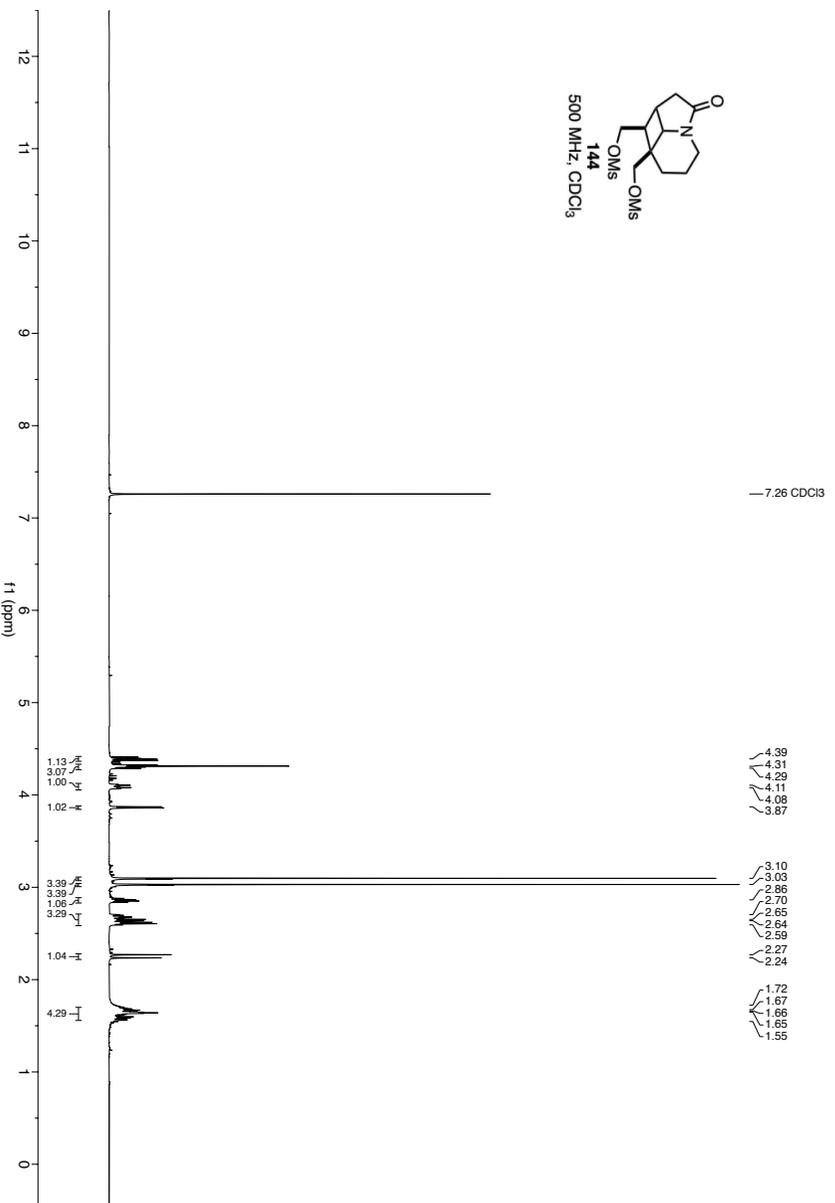




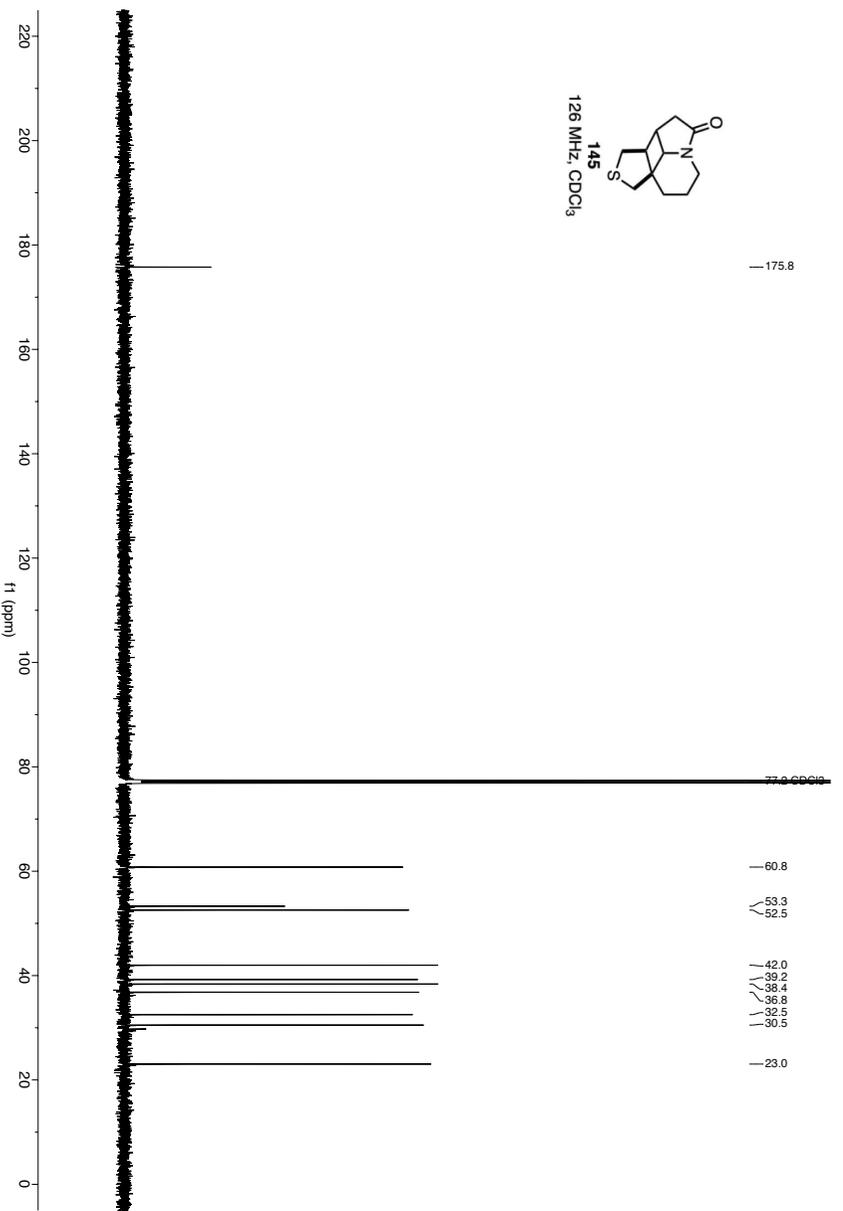
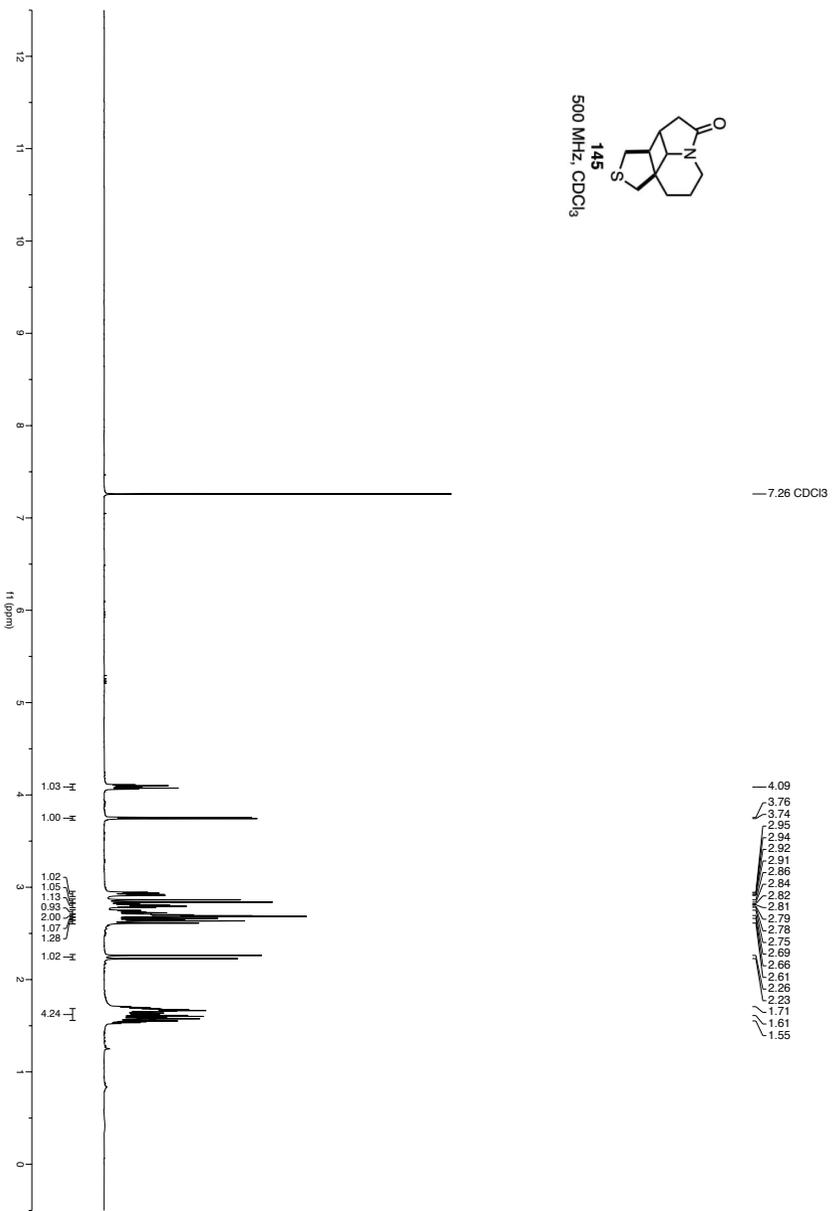


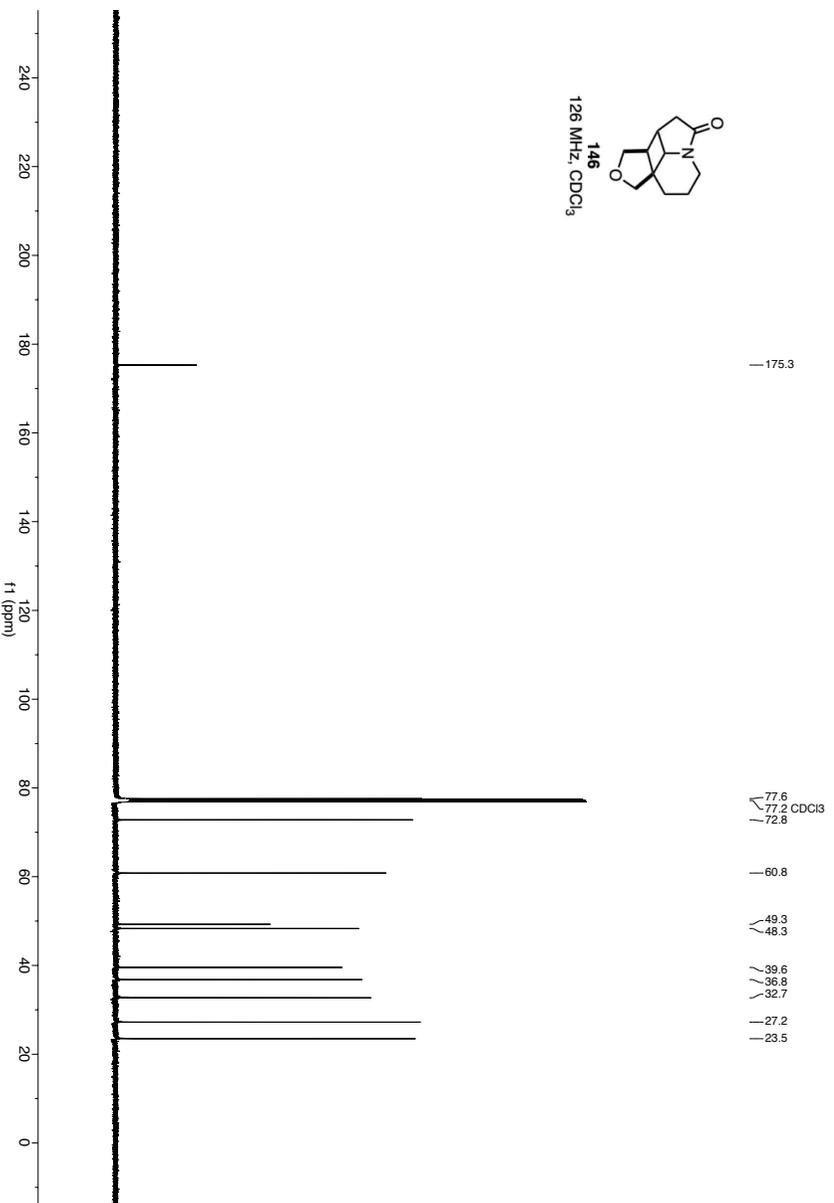
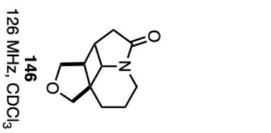
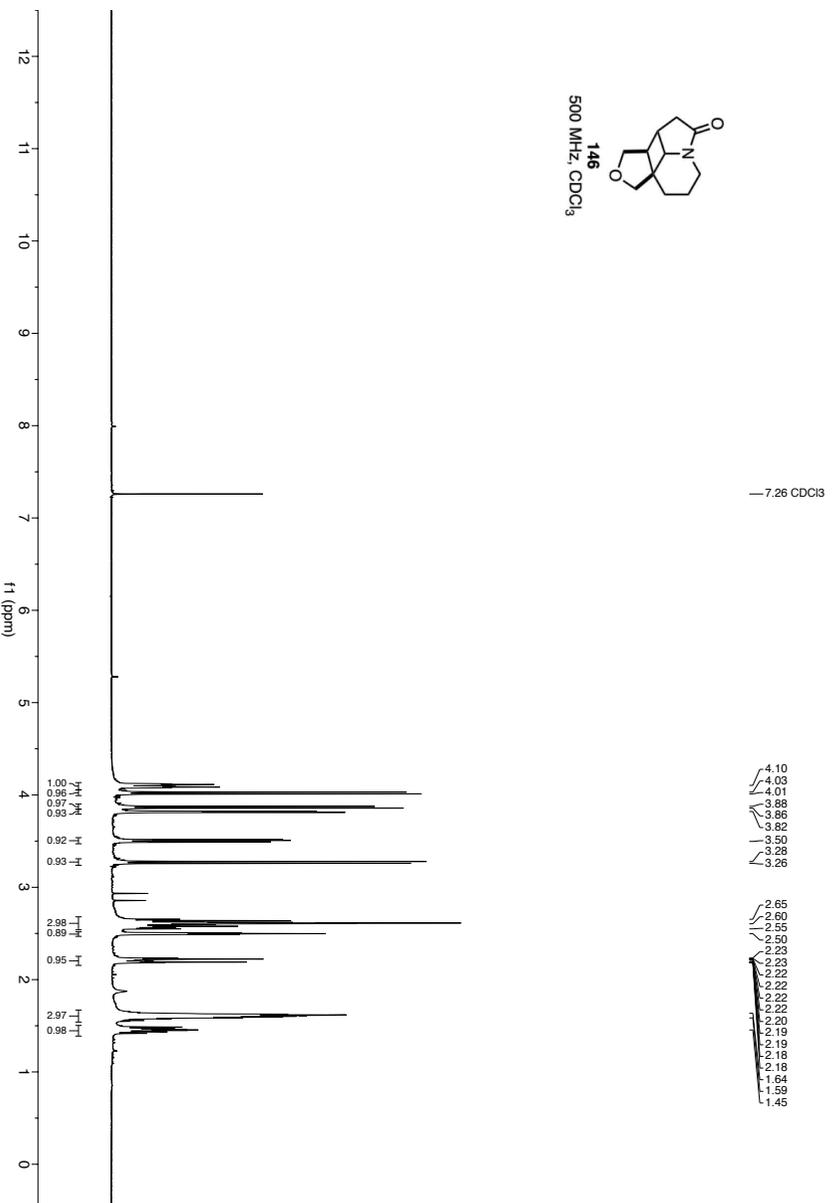
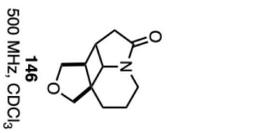




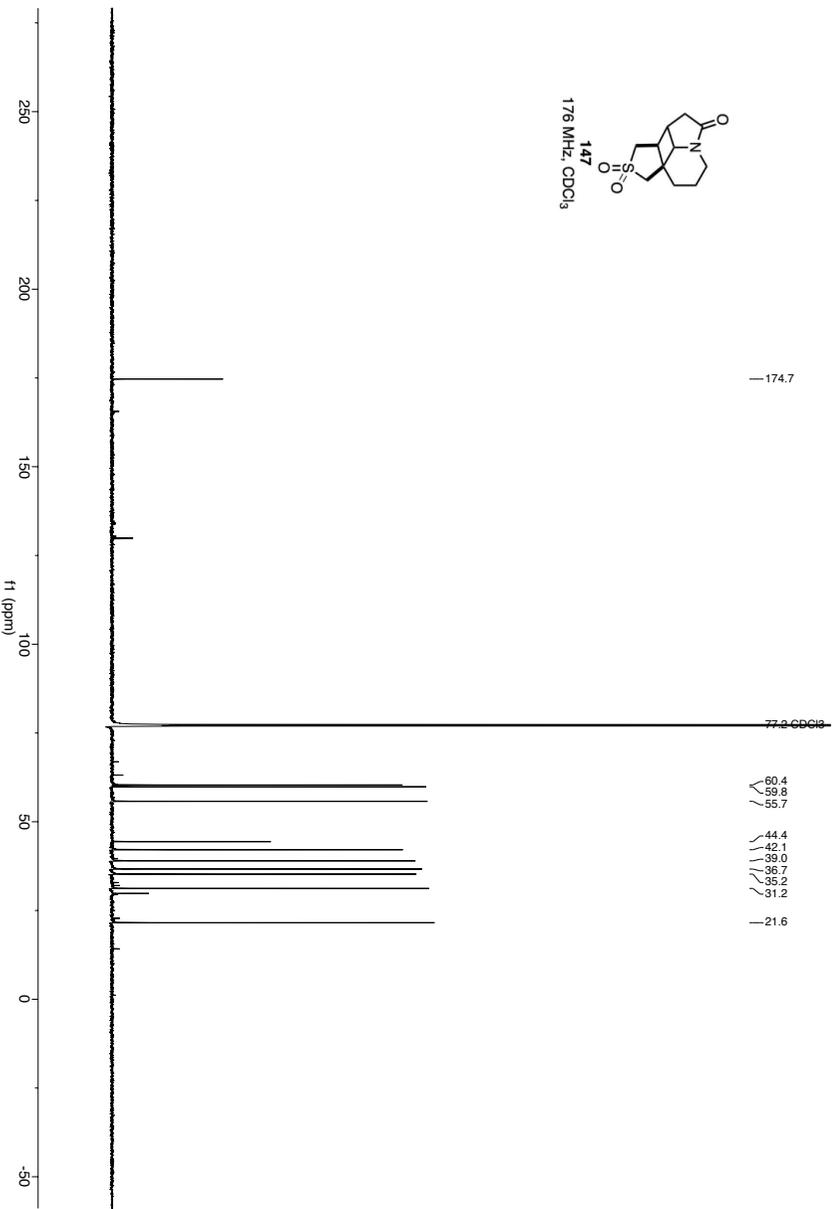
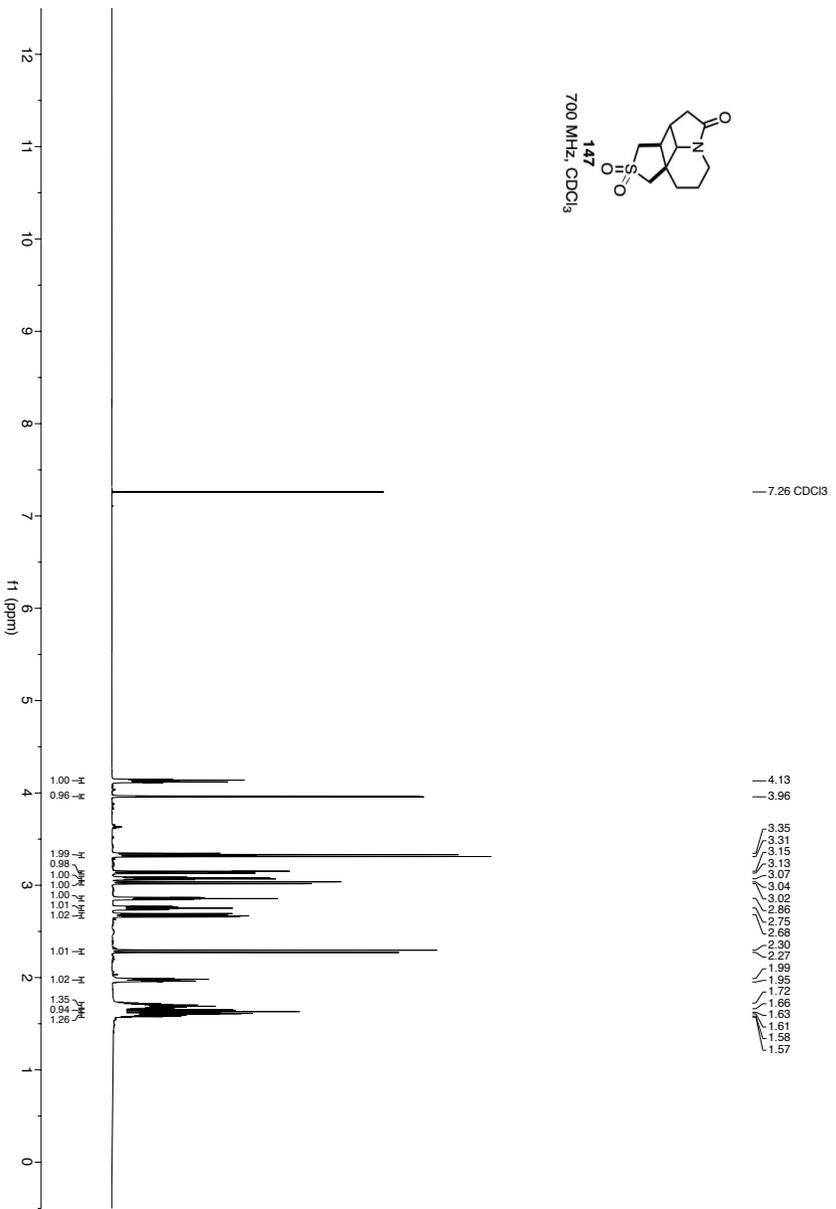


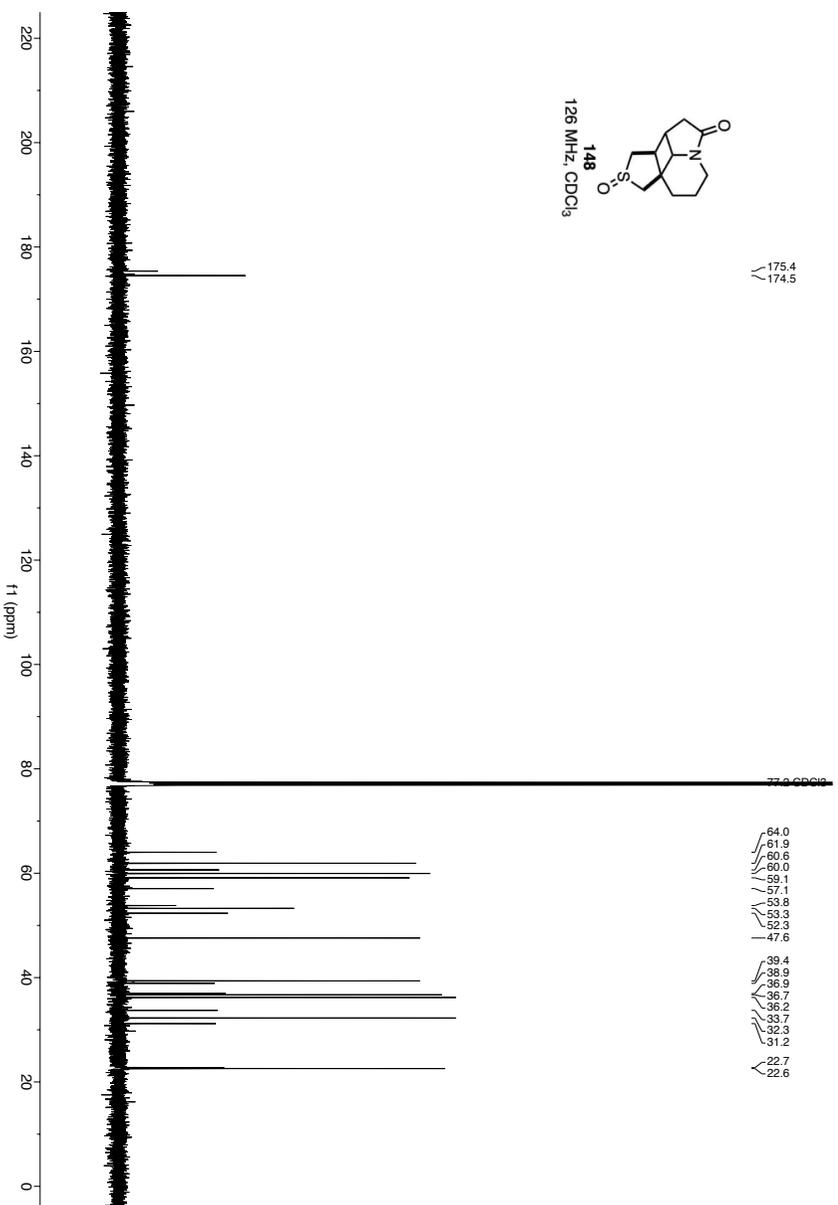
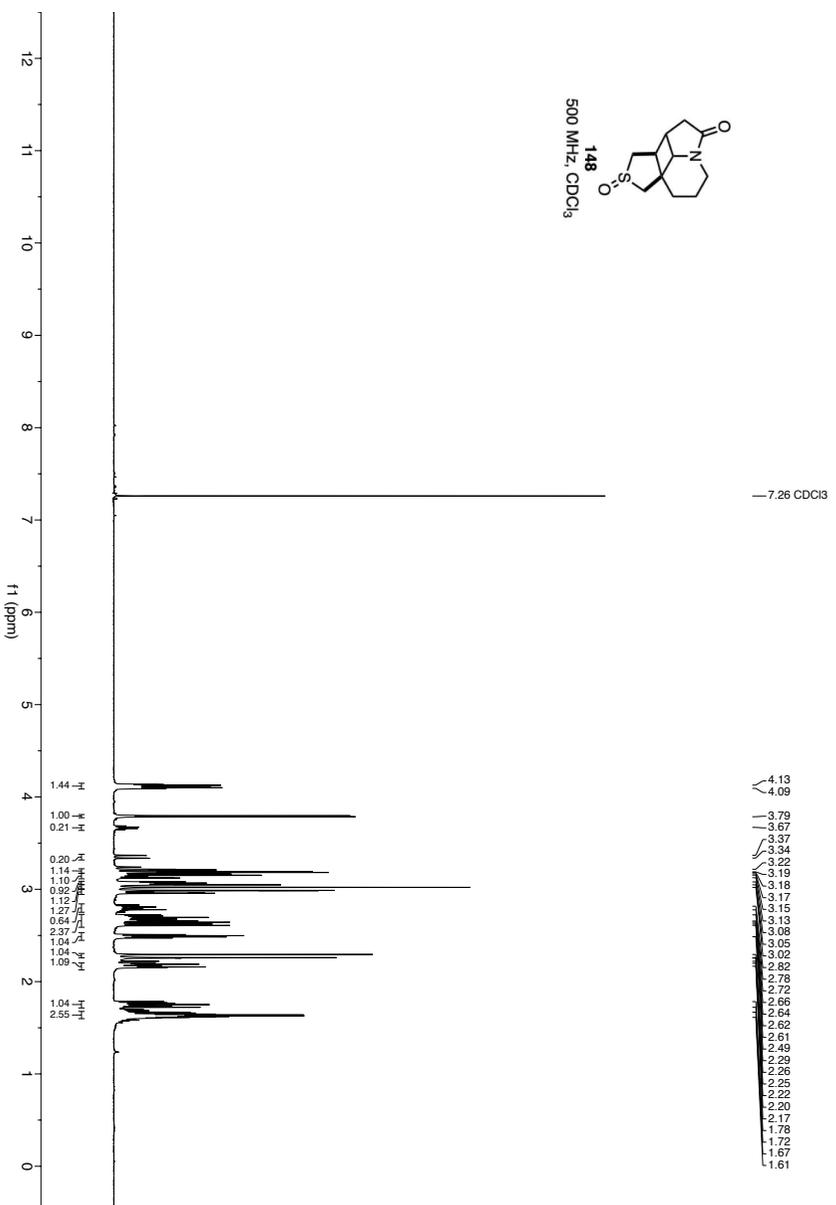
9.2 Spektrenanhang

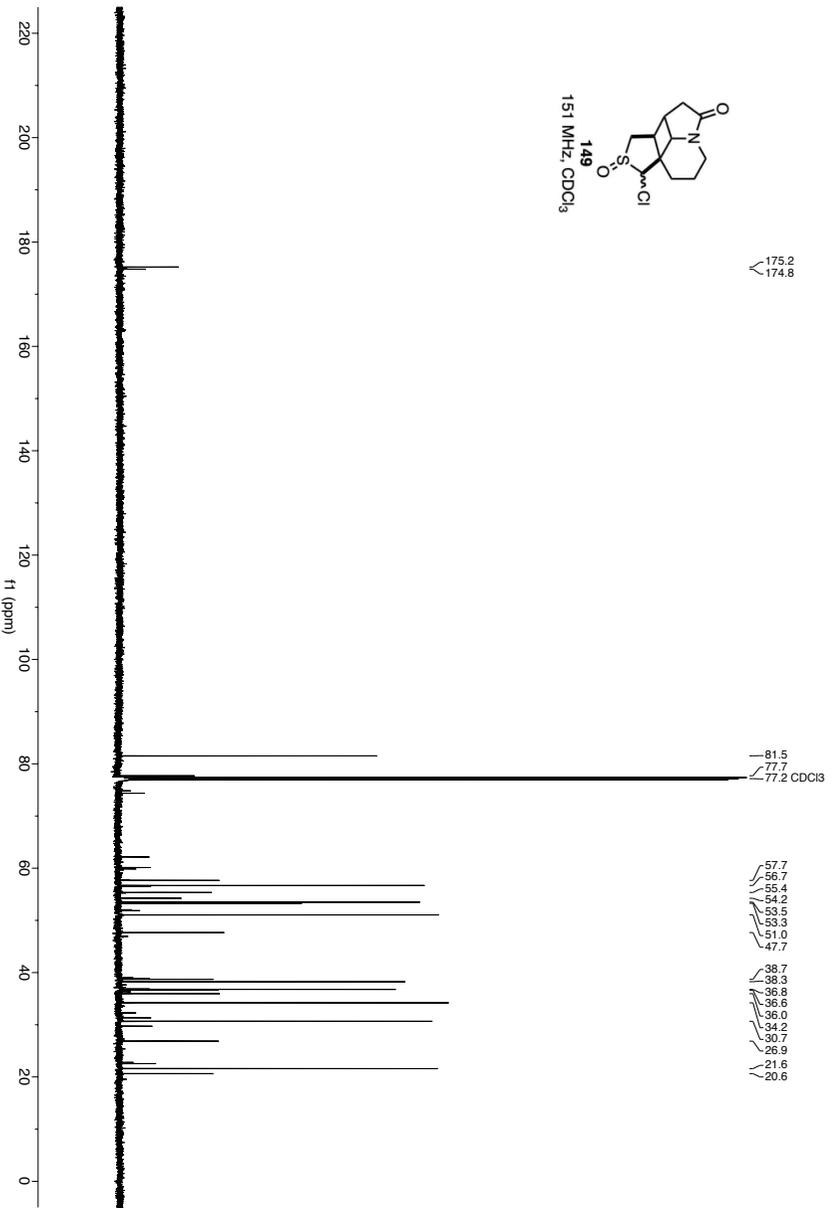
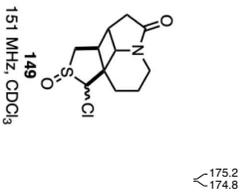
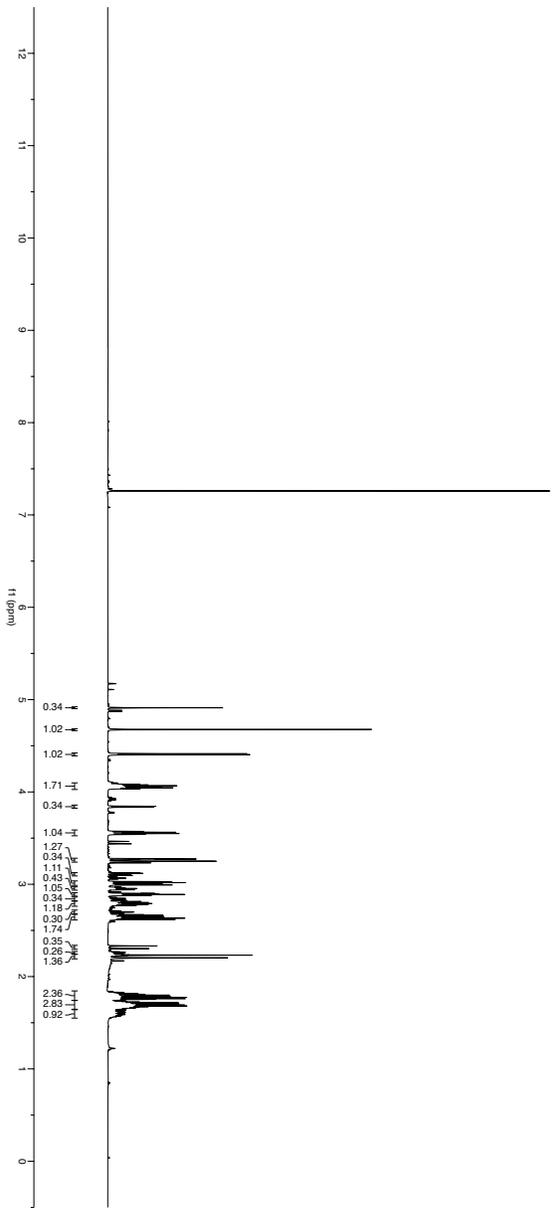
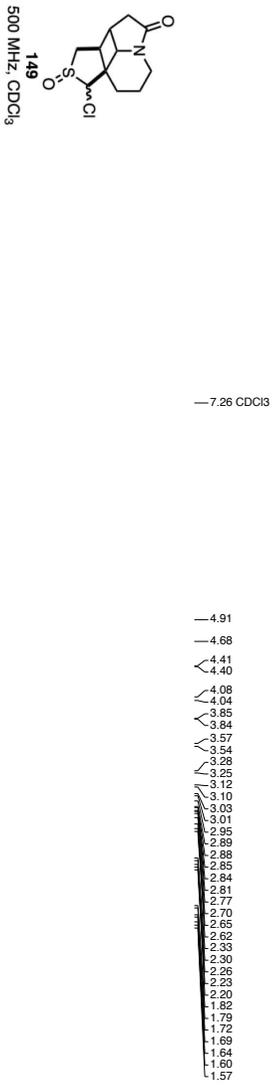


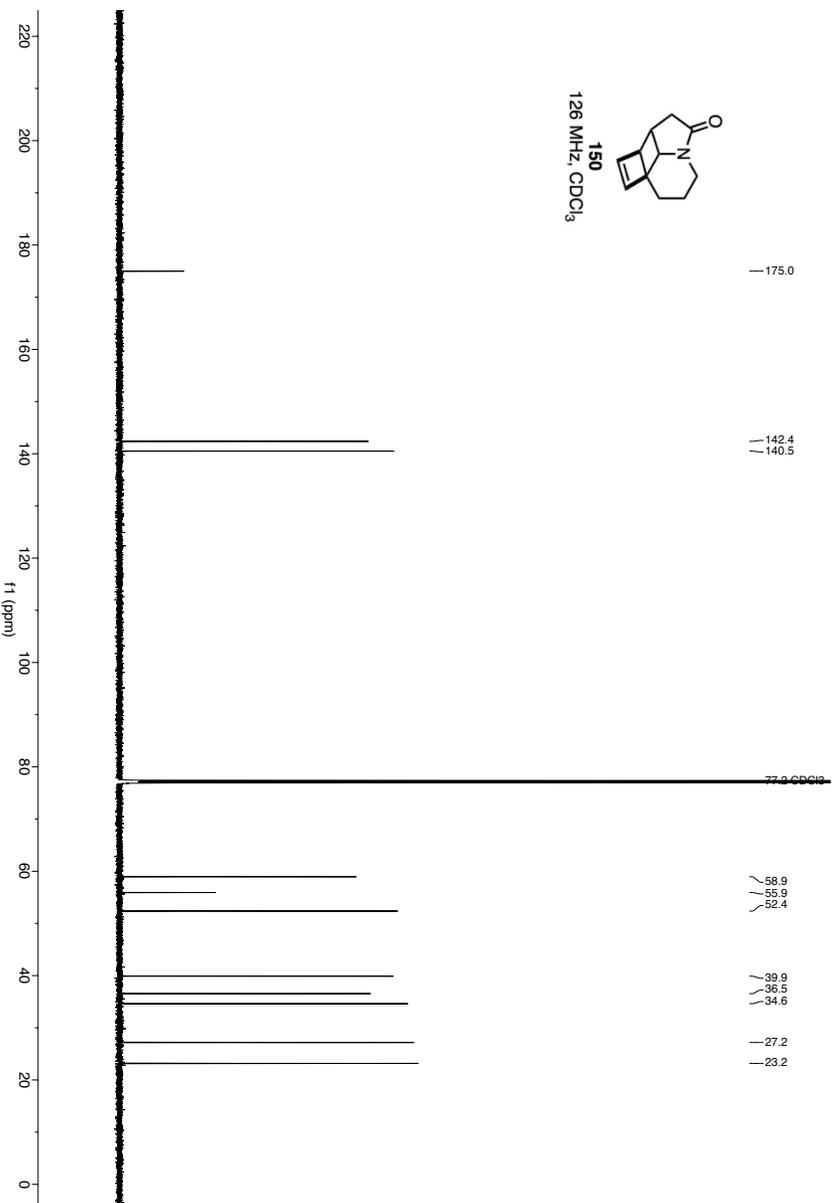
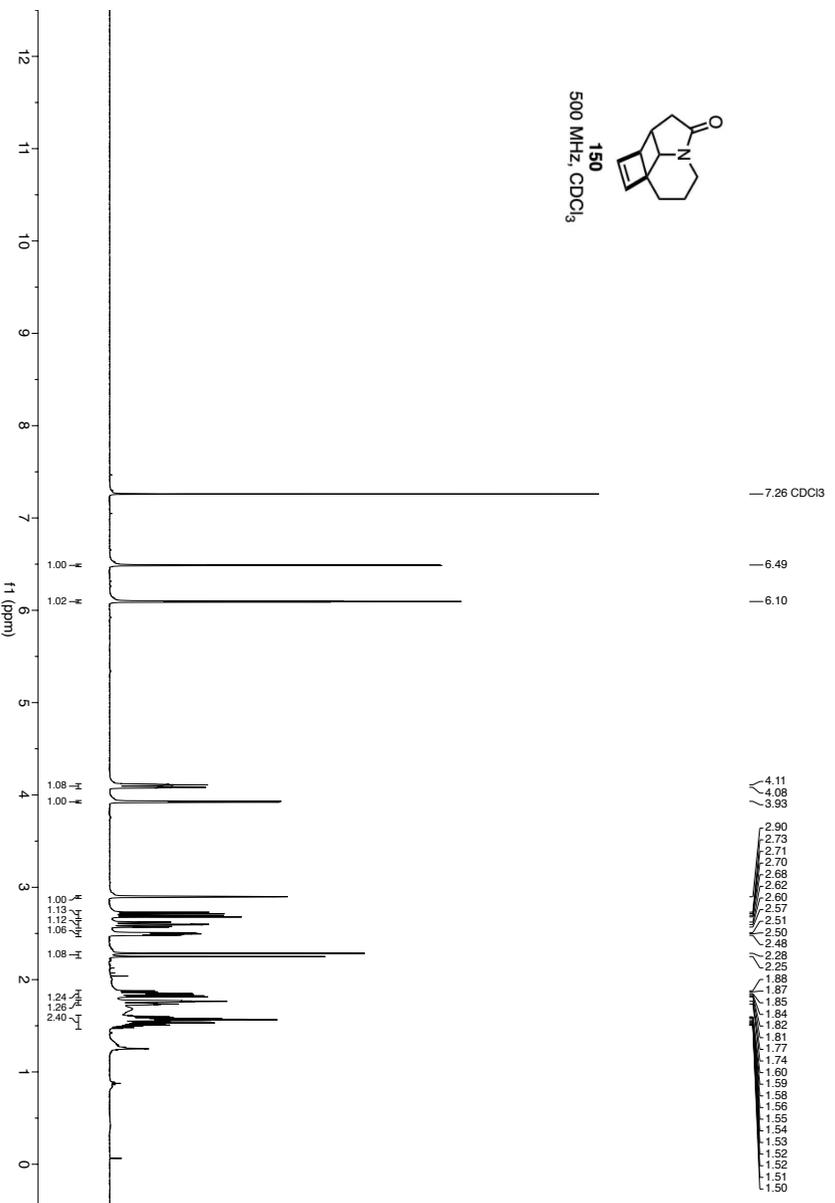


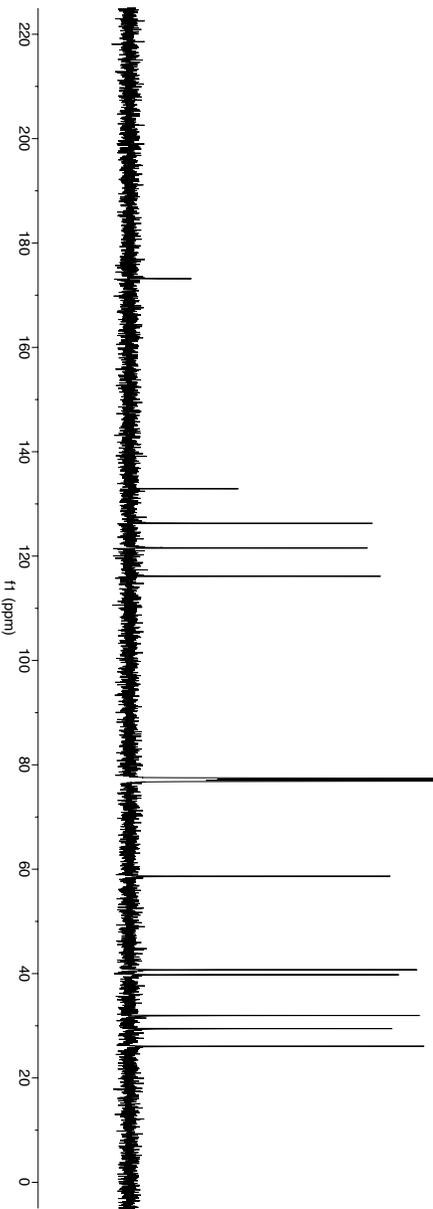
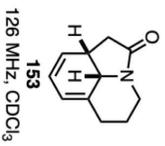
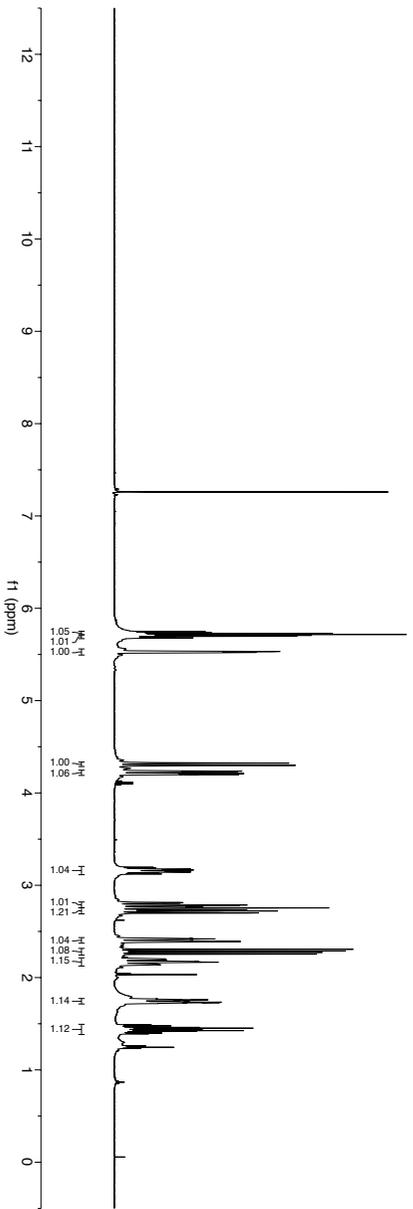
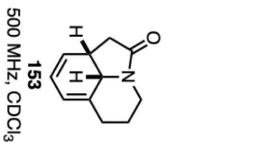
9.2 Spektrenanhang

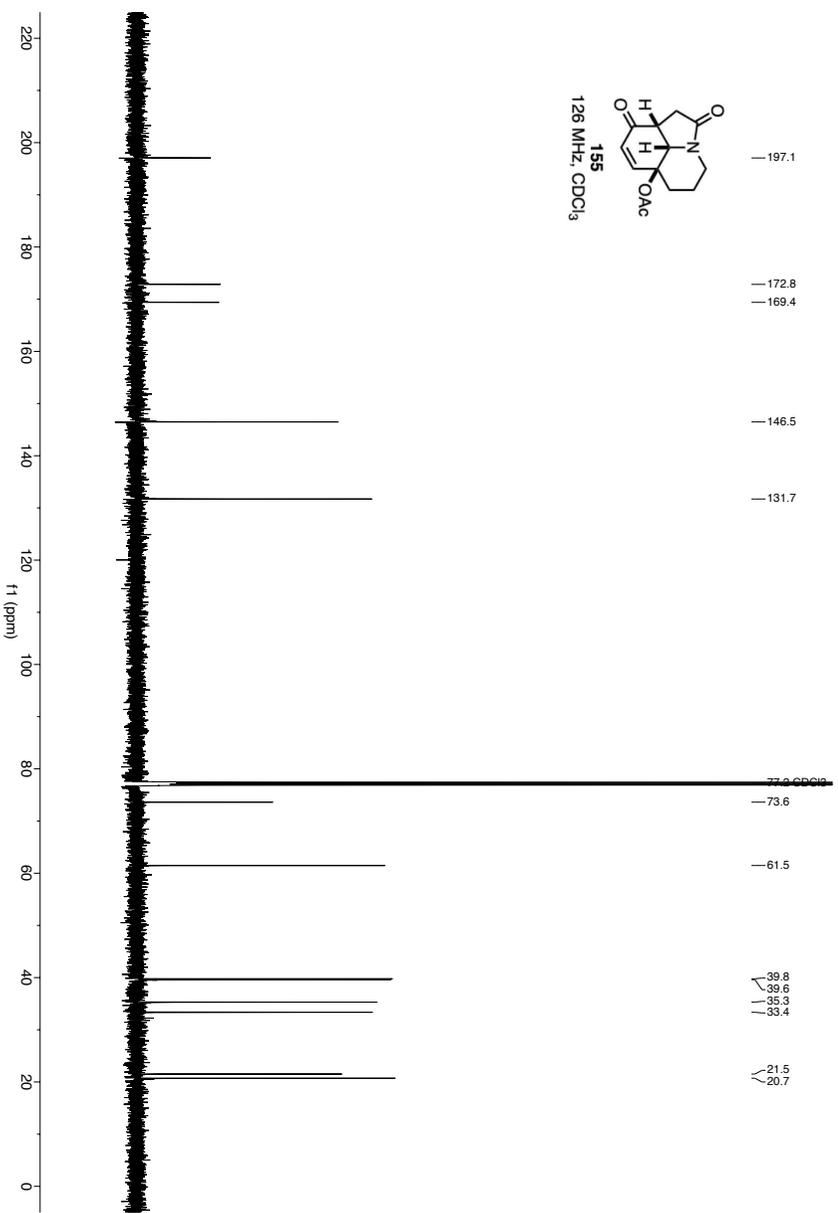
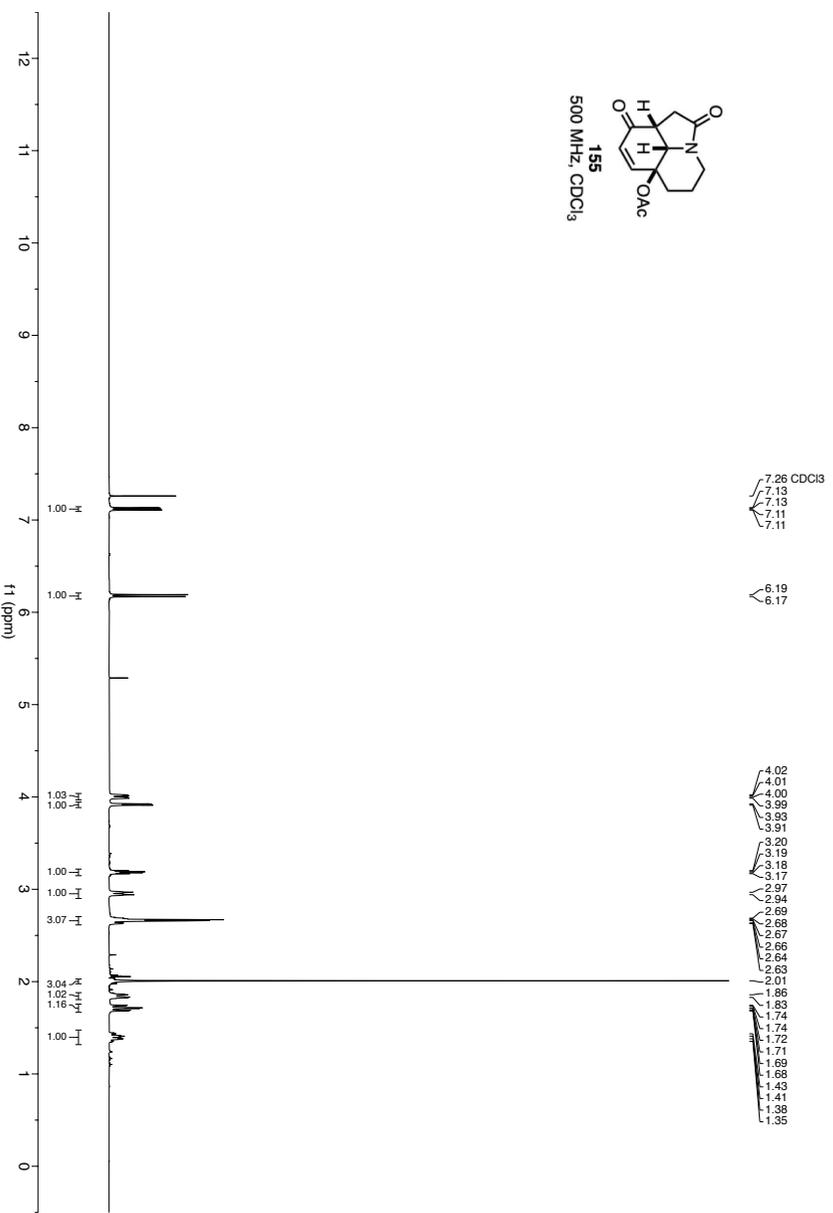


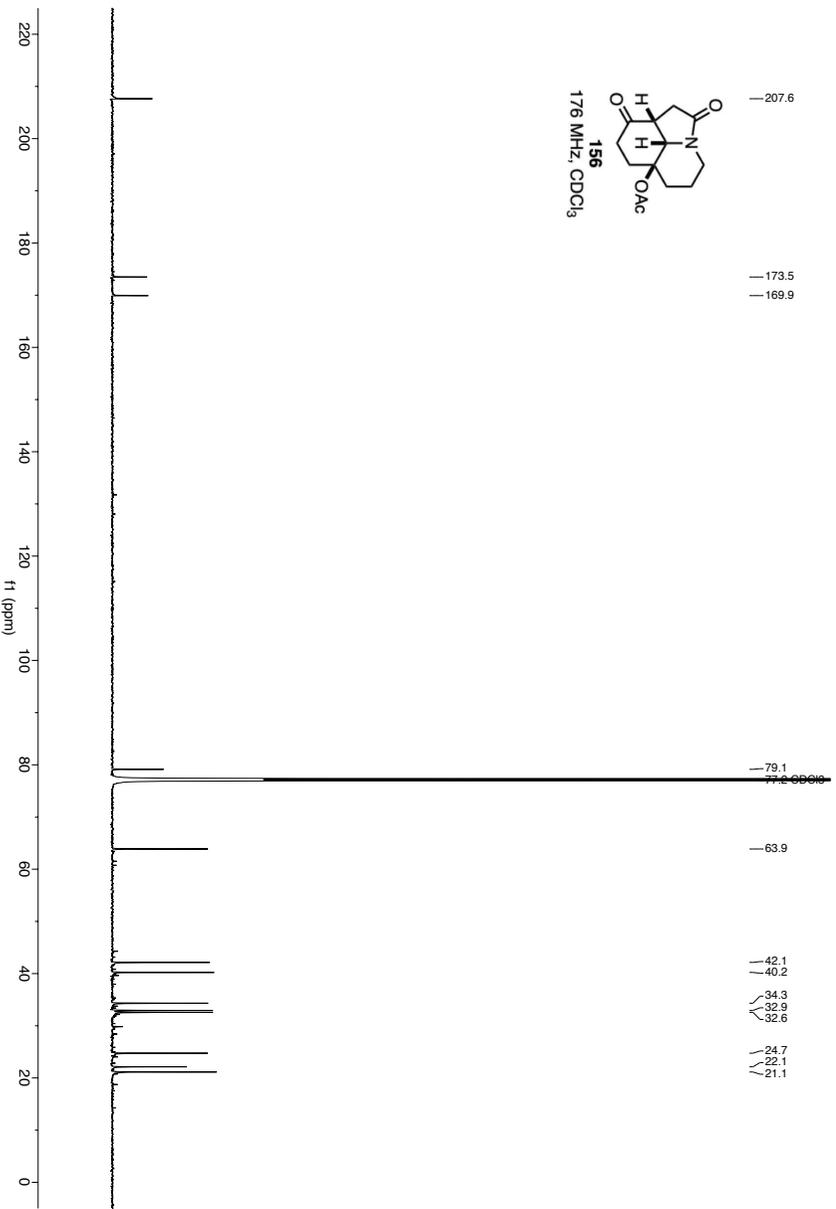
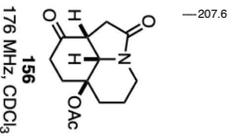
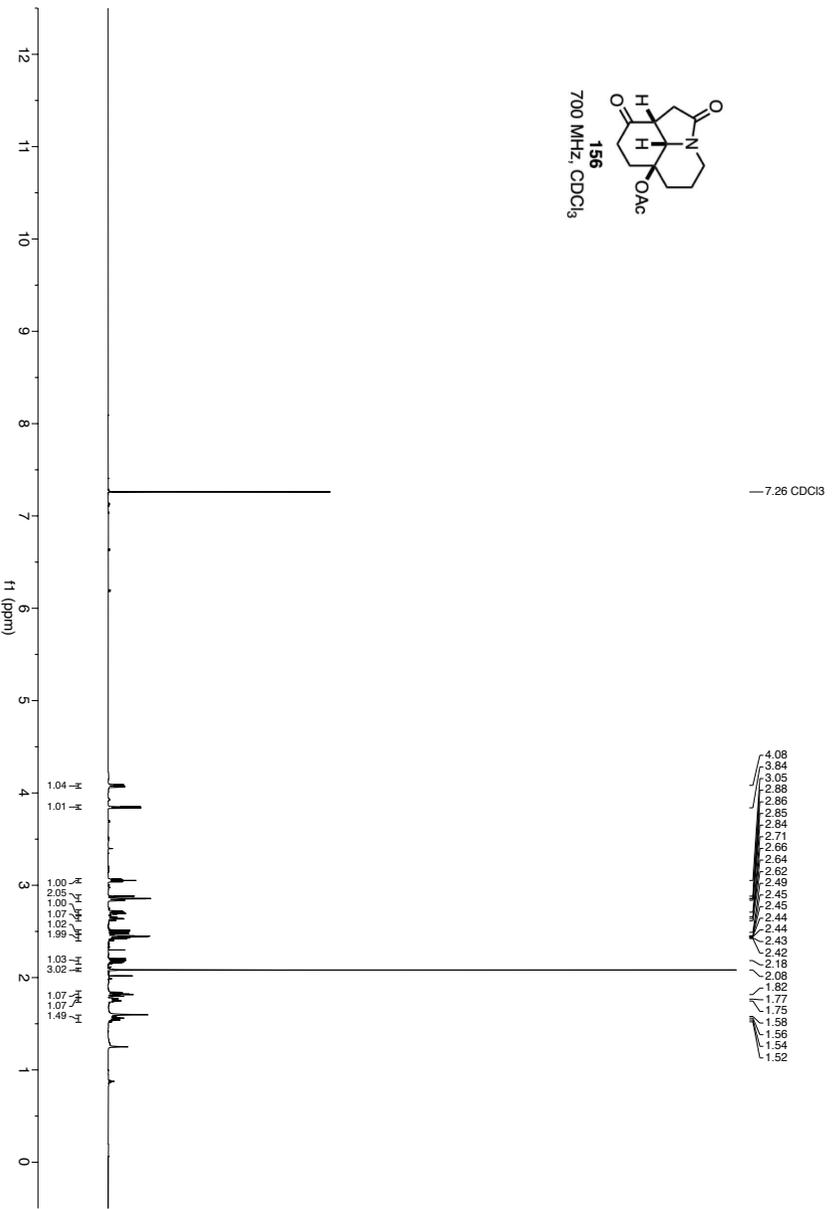
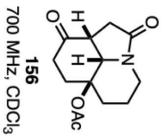


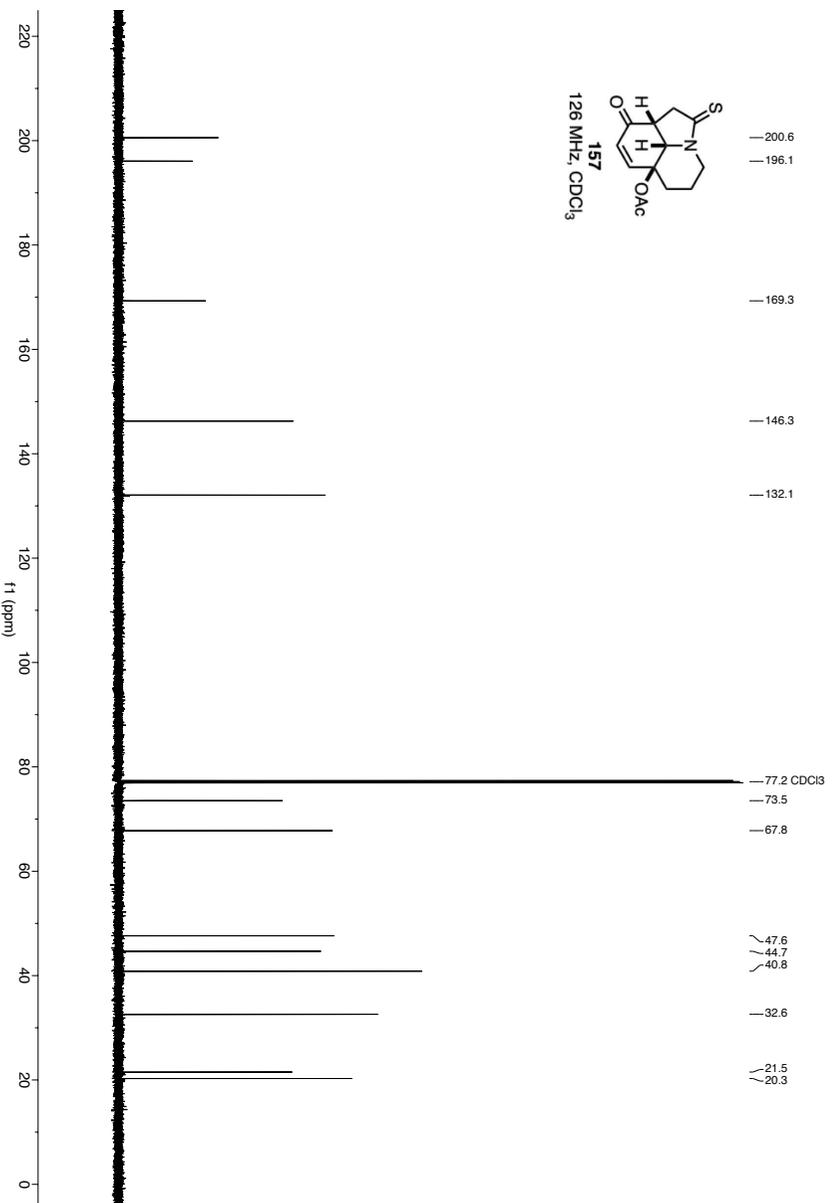
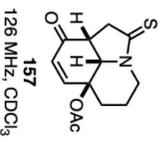
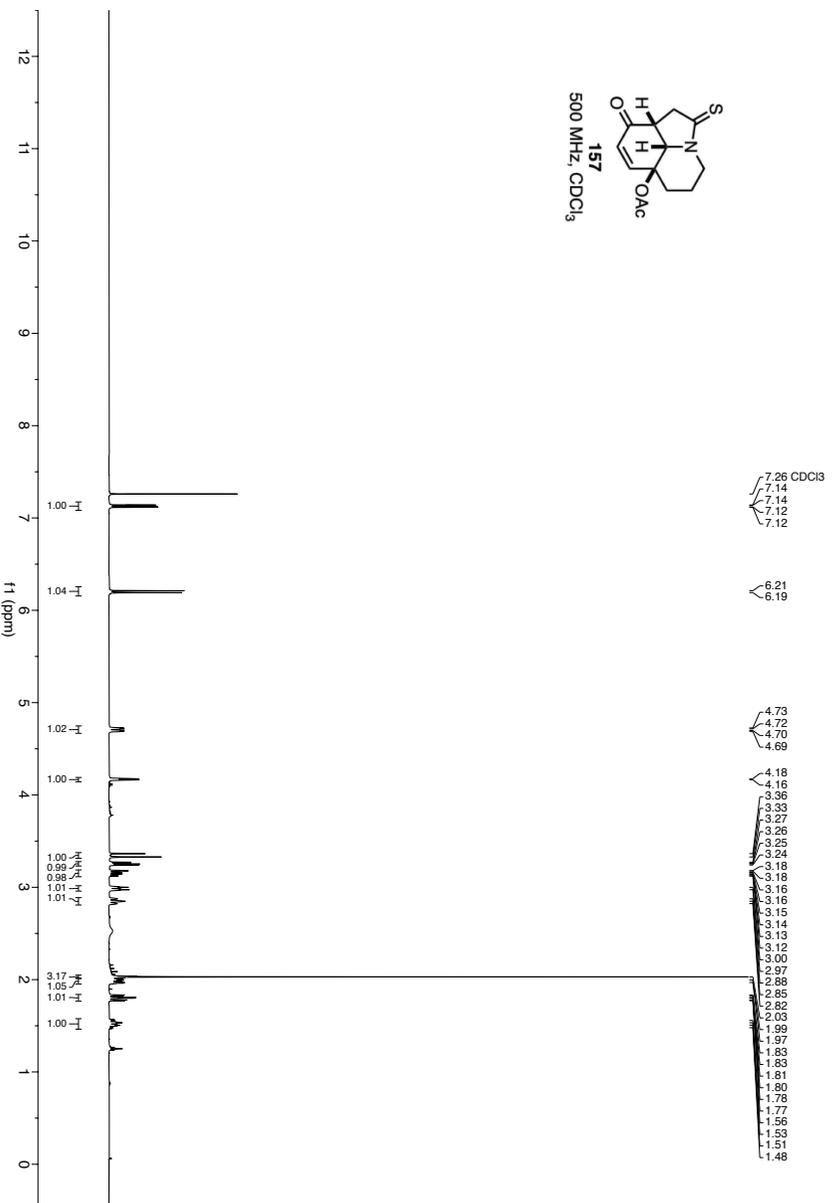
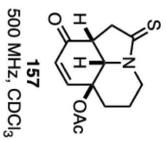


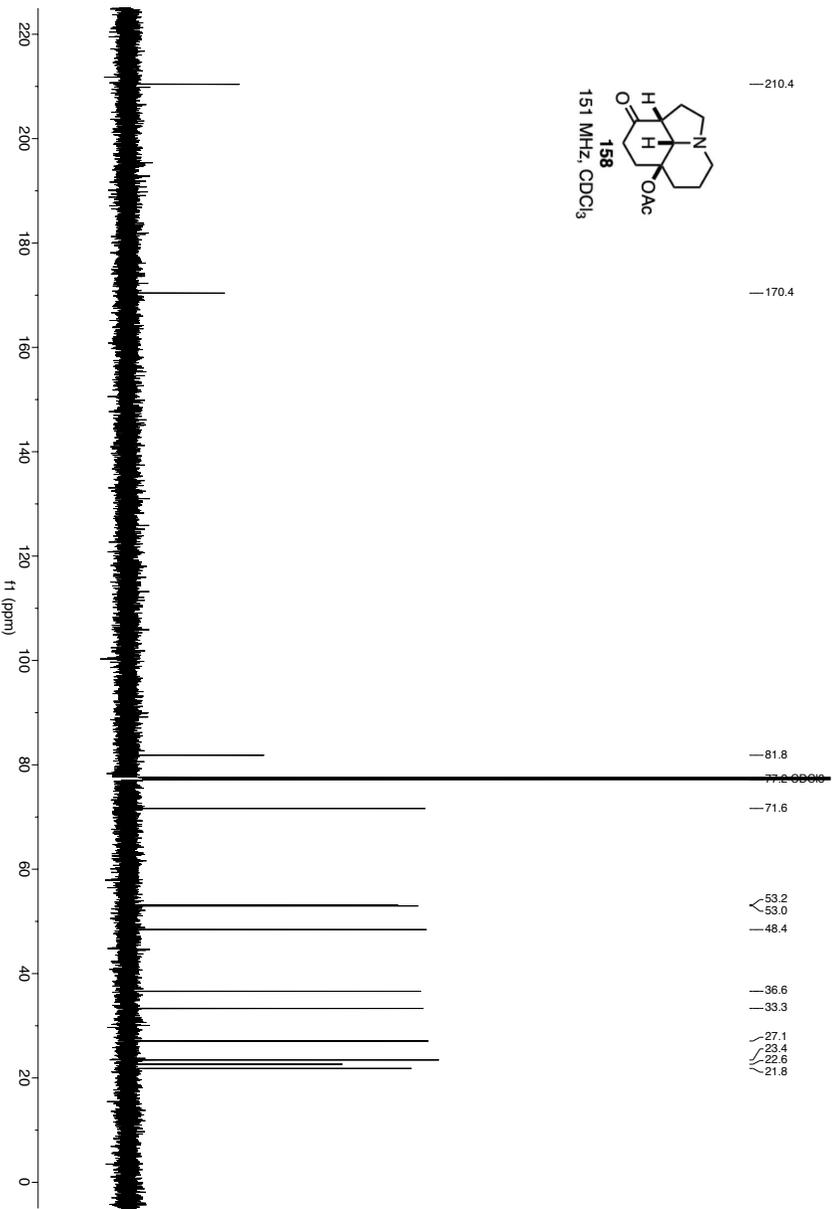
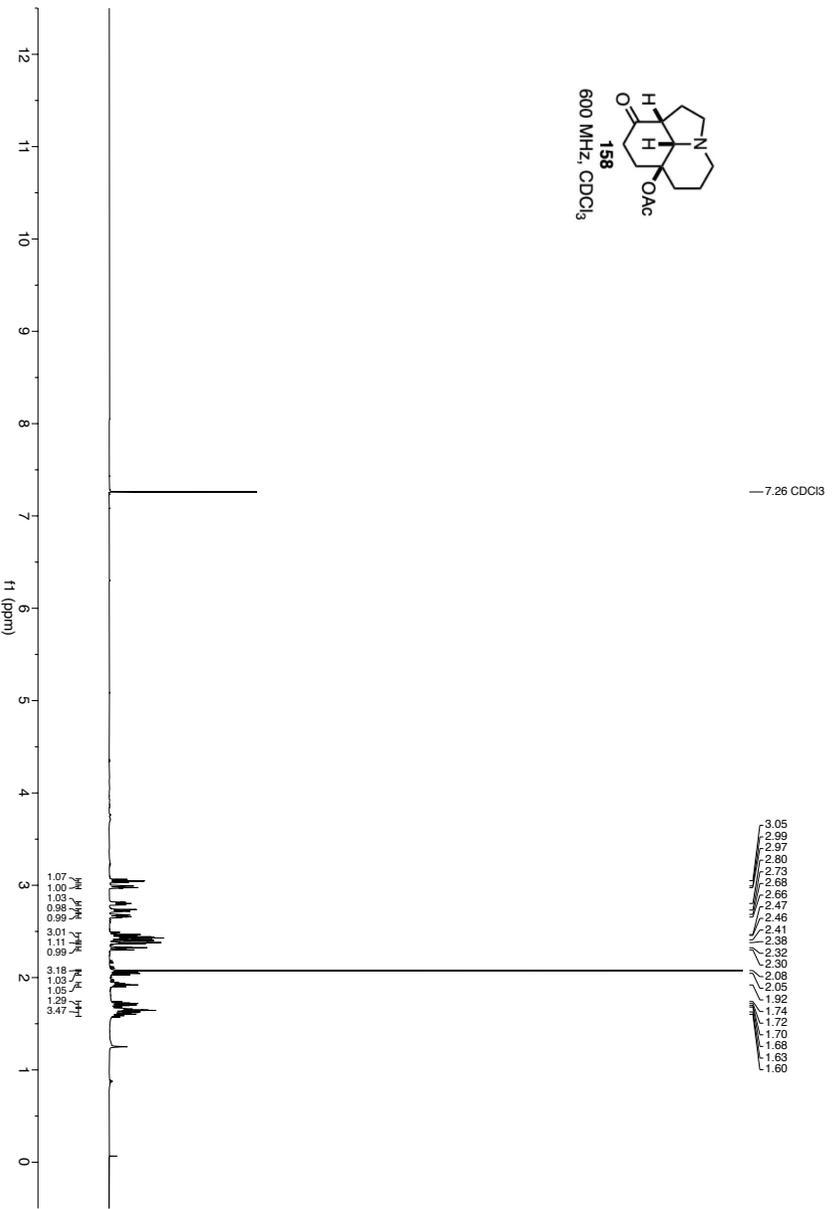


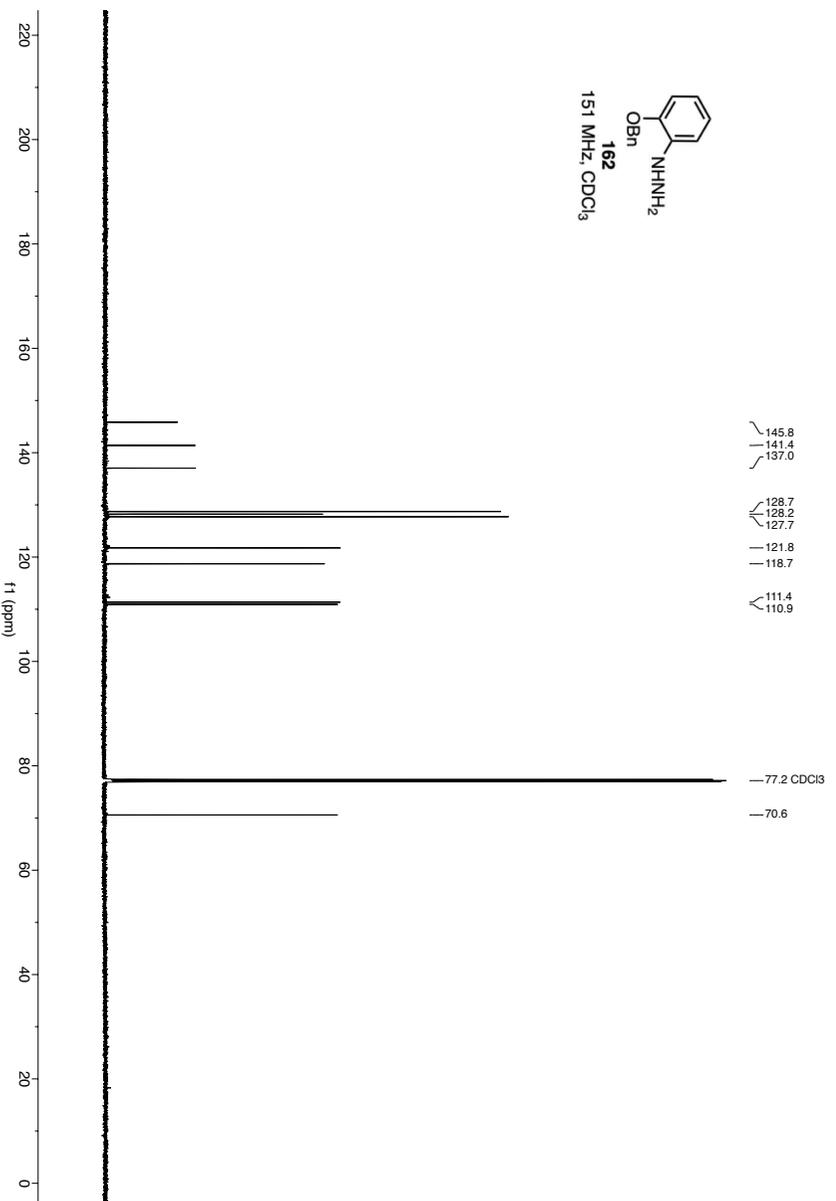
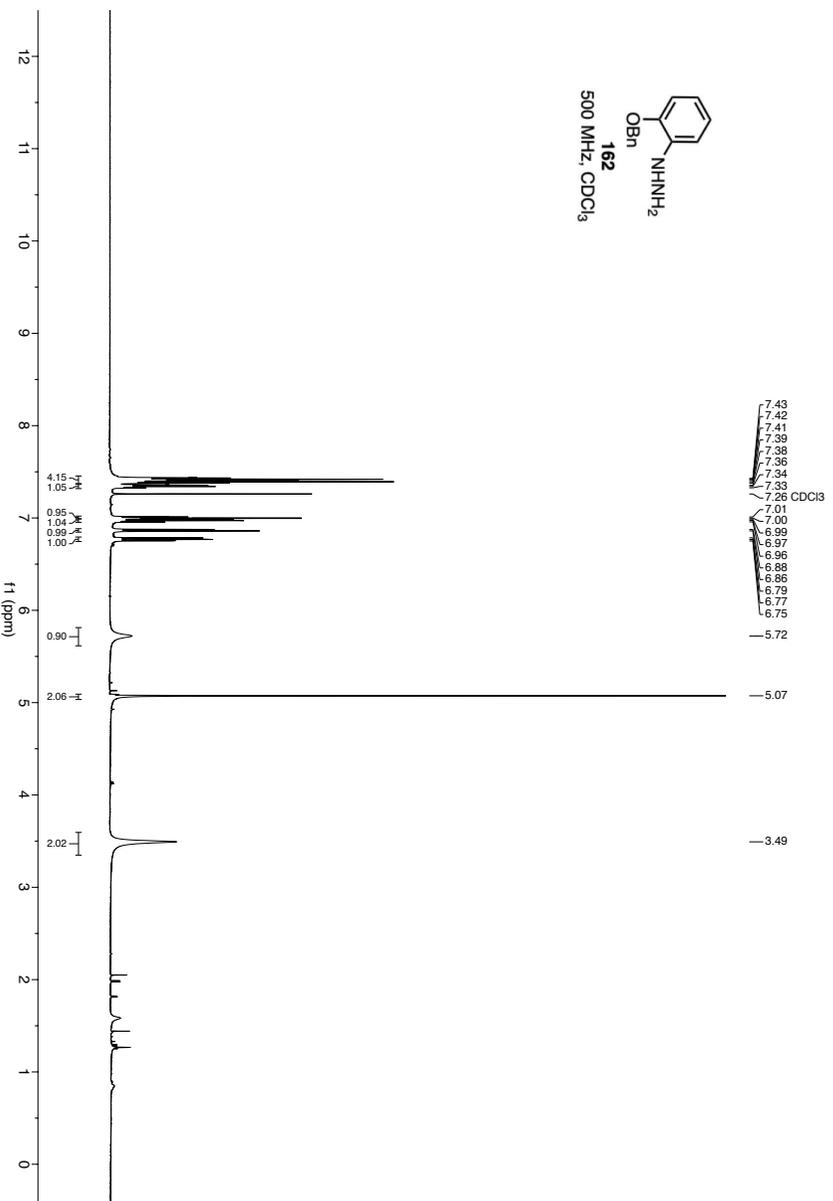


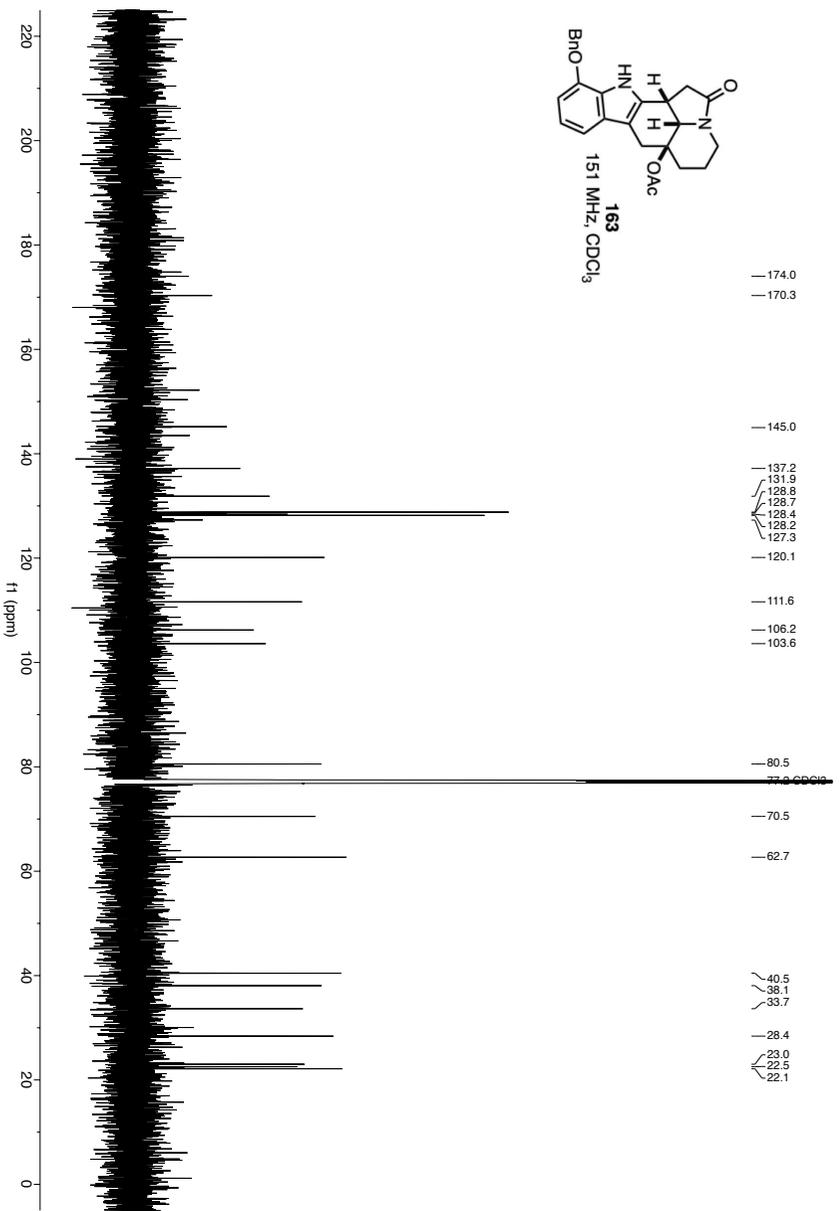
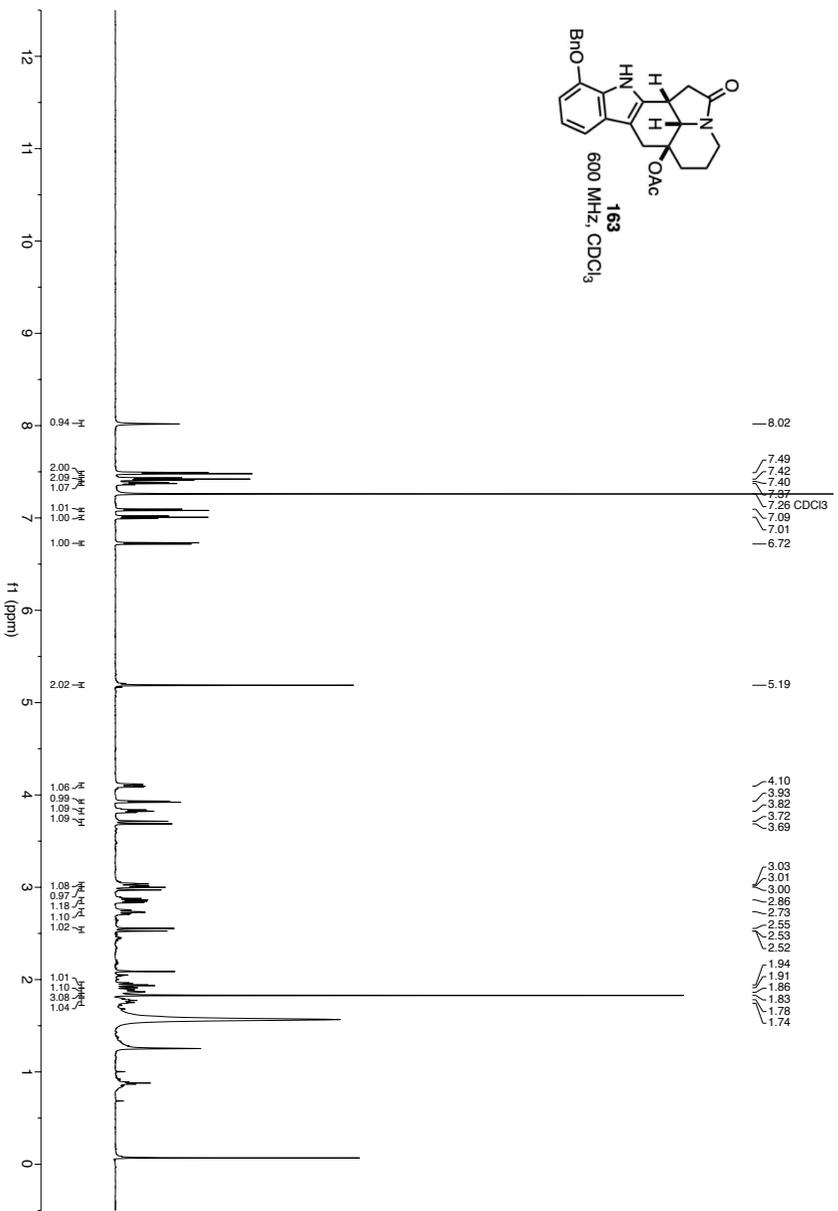


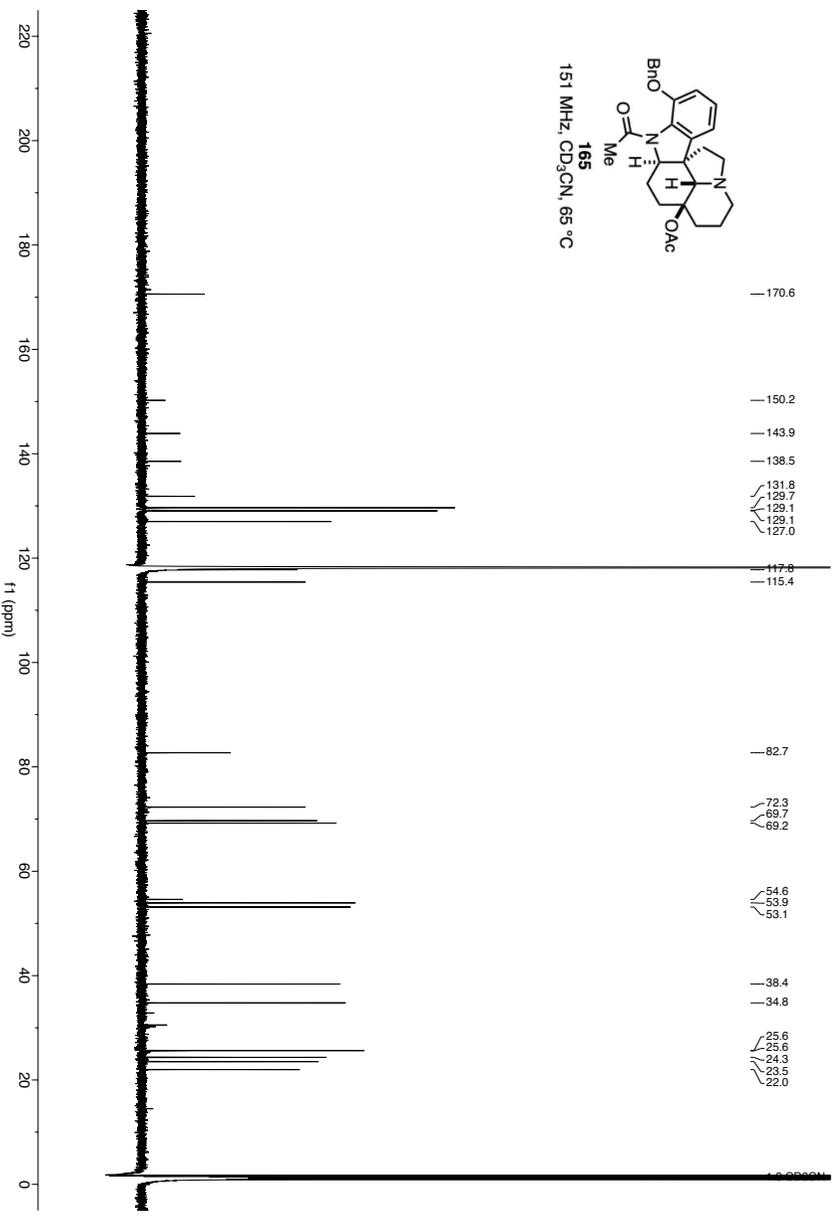
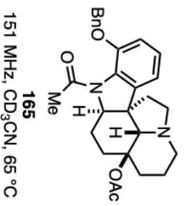
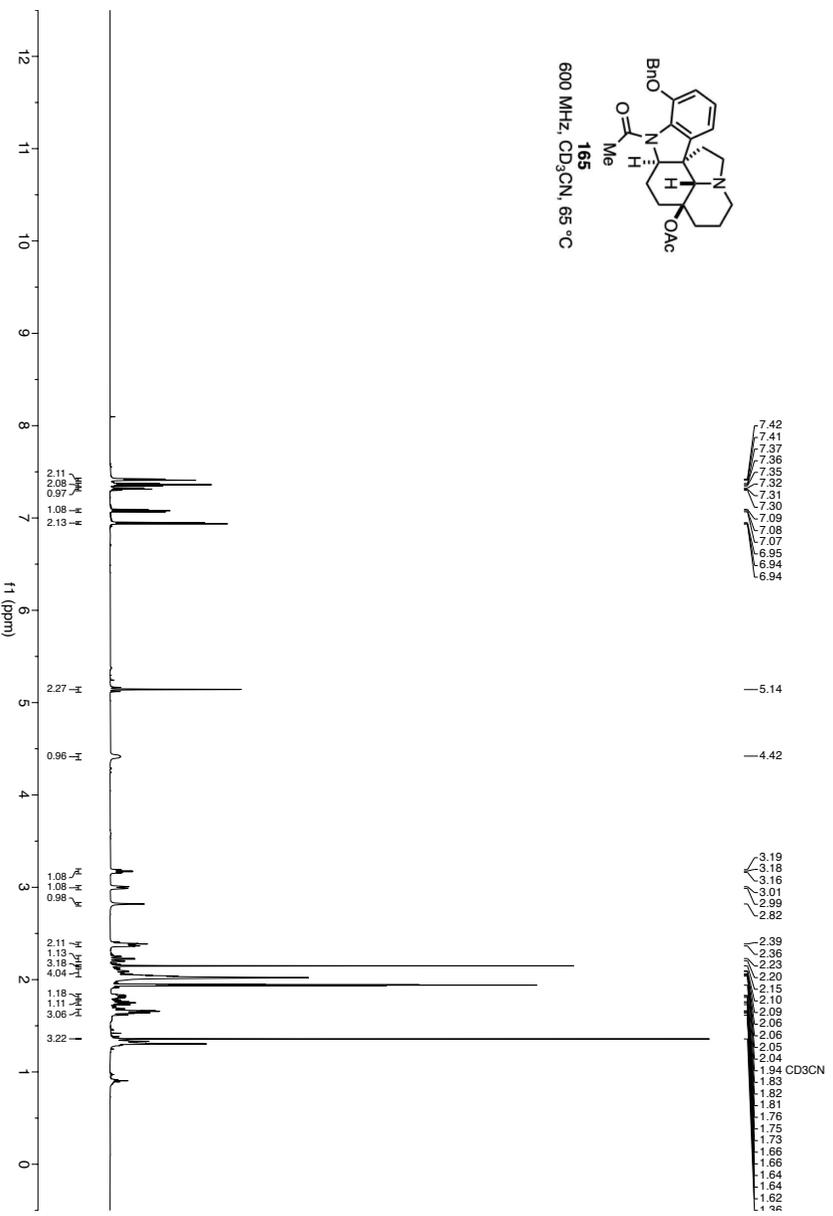
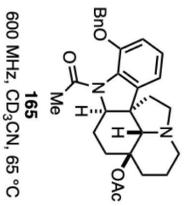


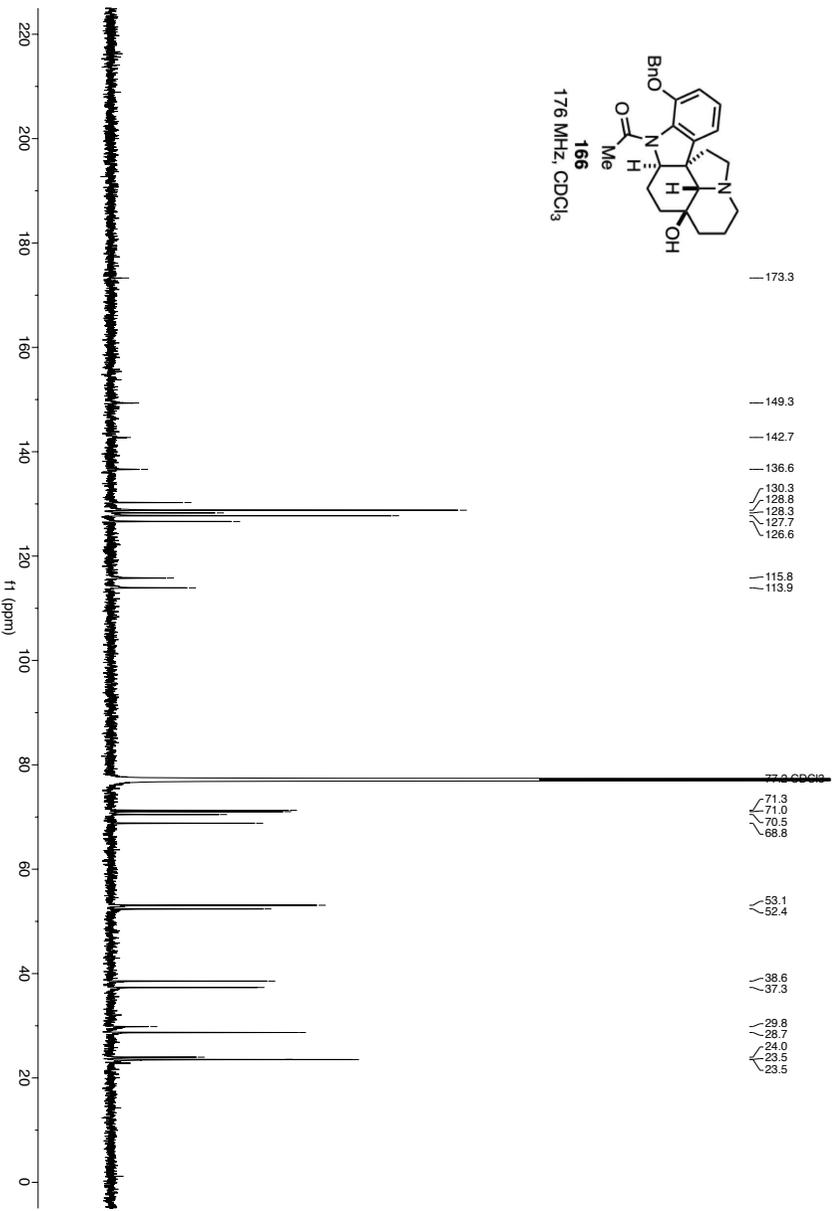
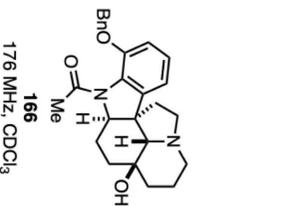
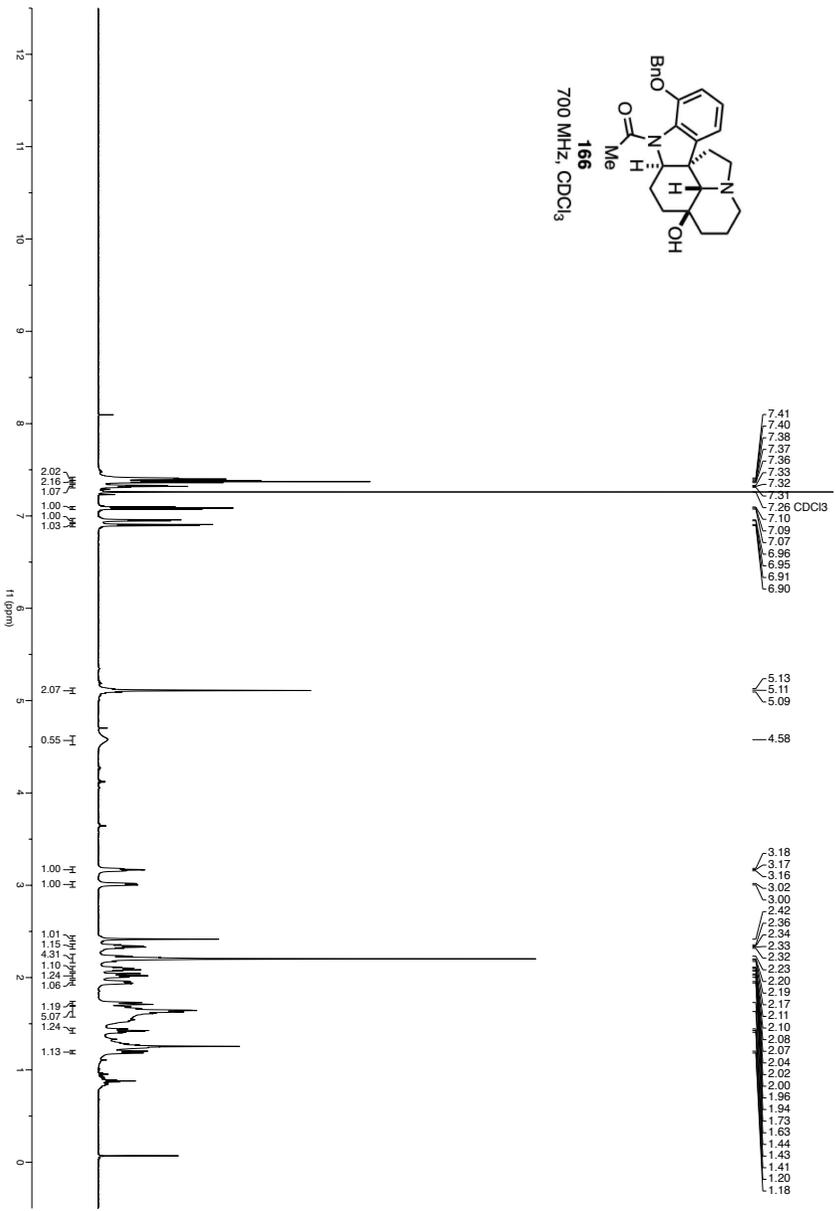
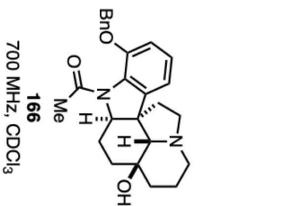


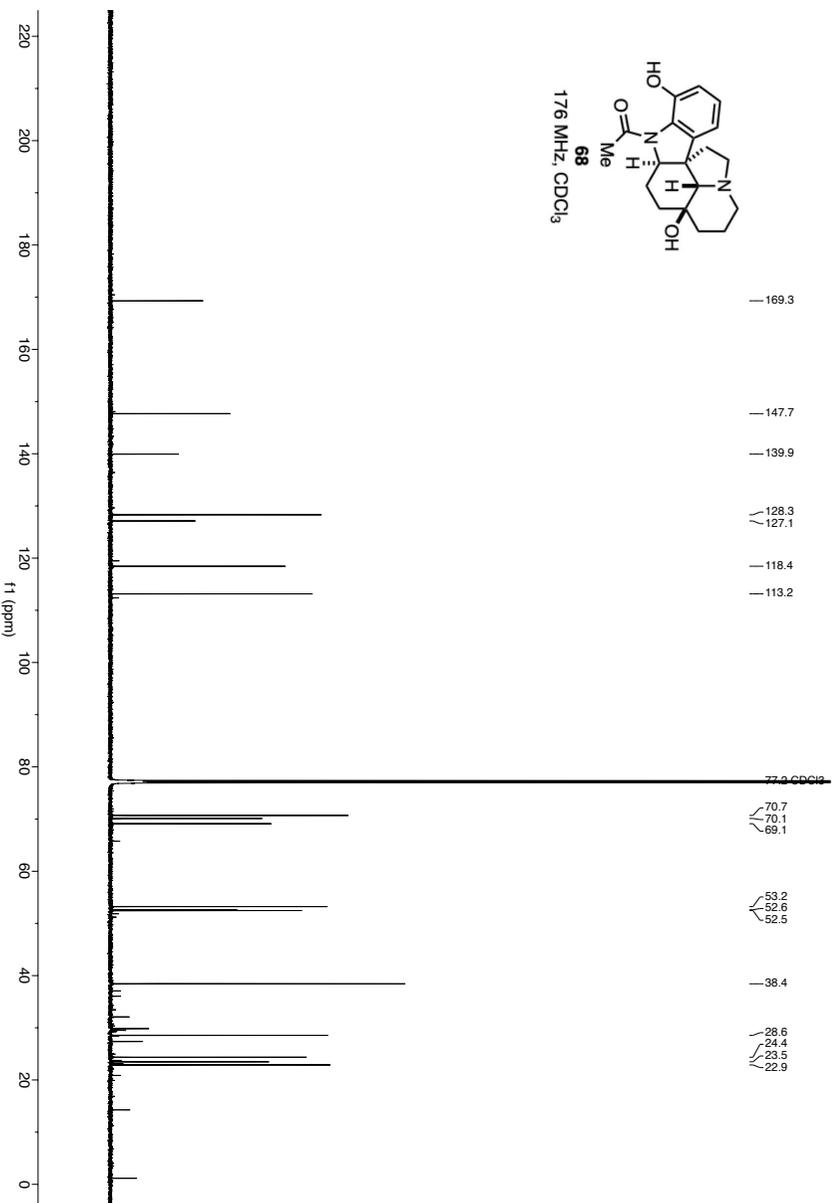
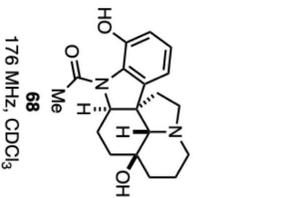
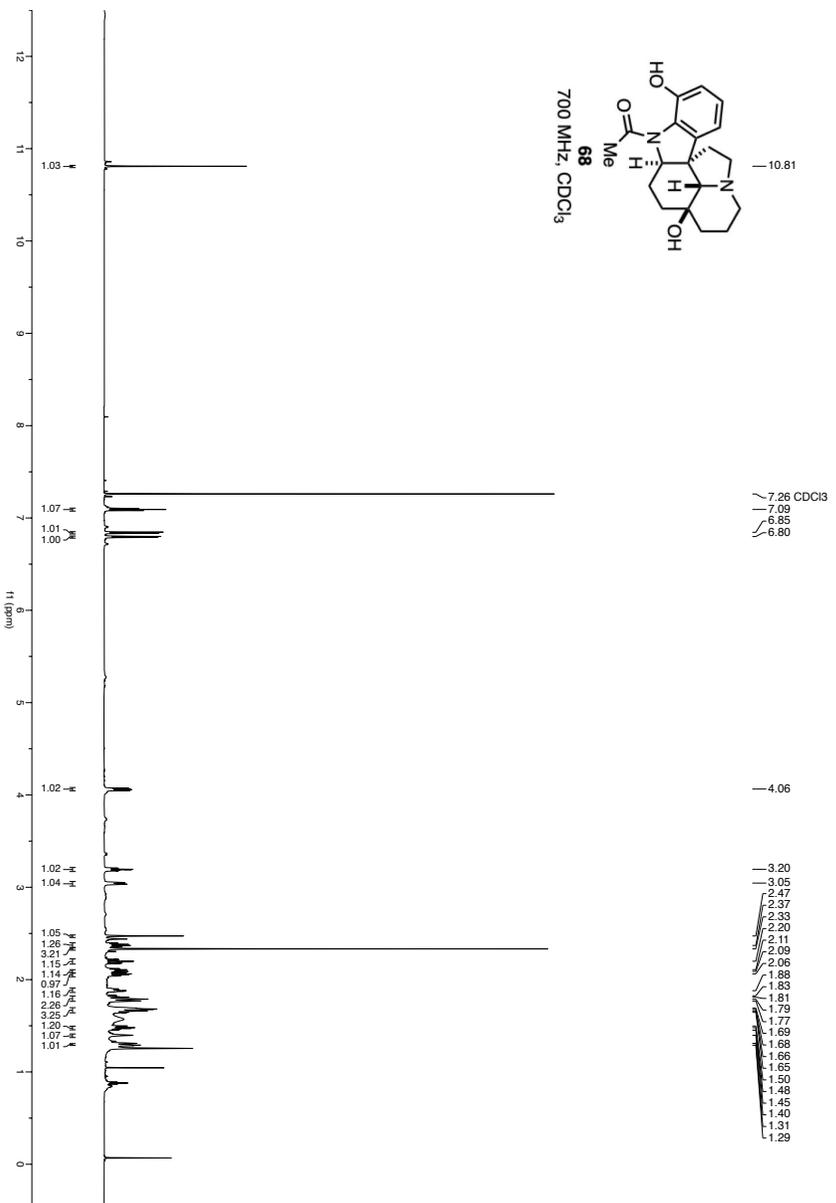
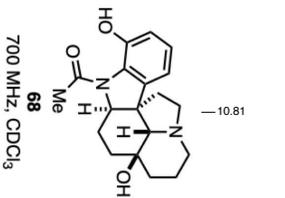


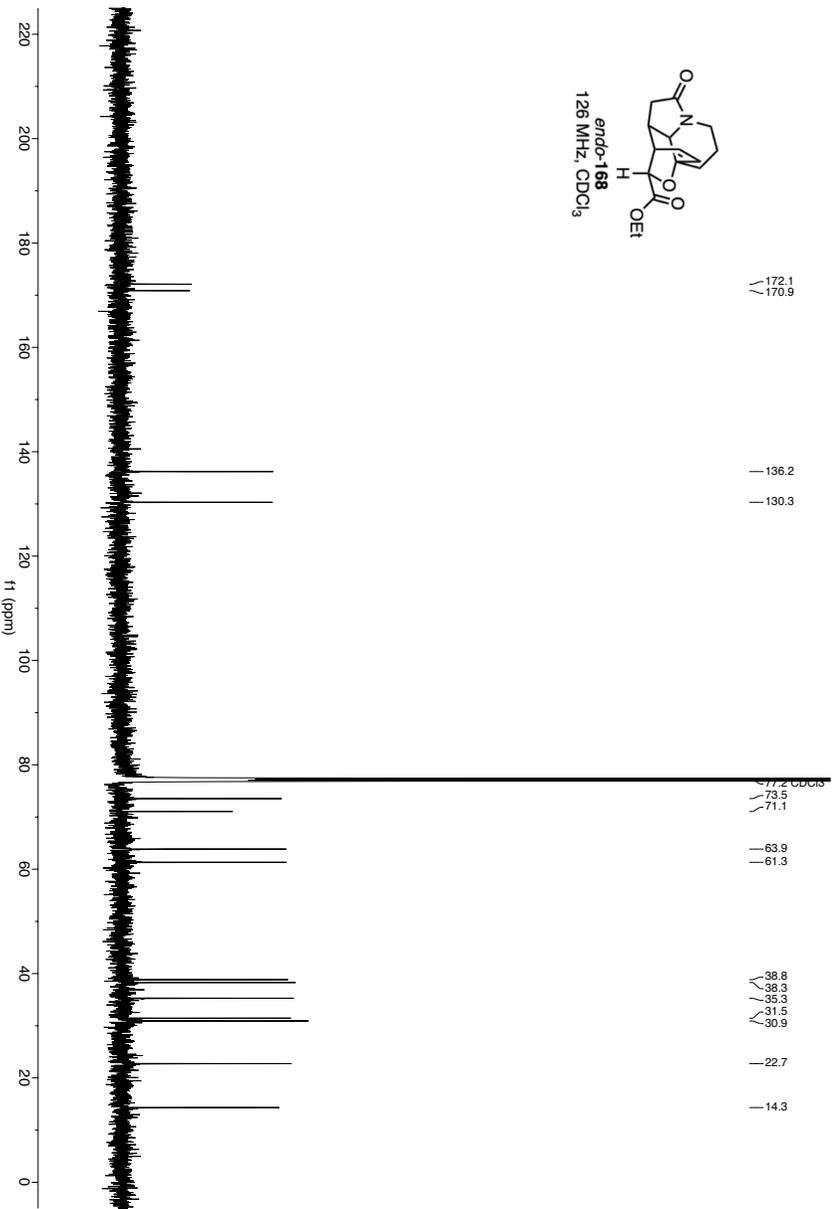
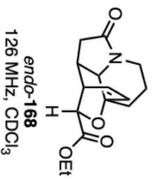
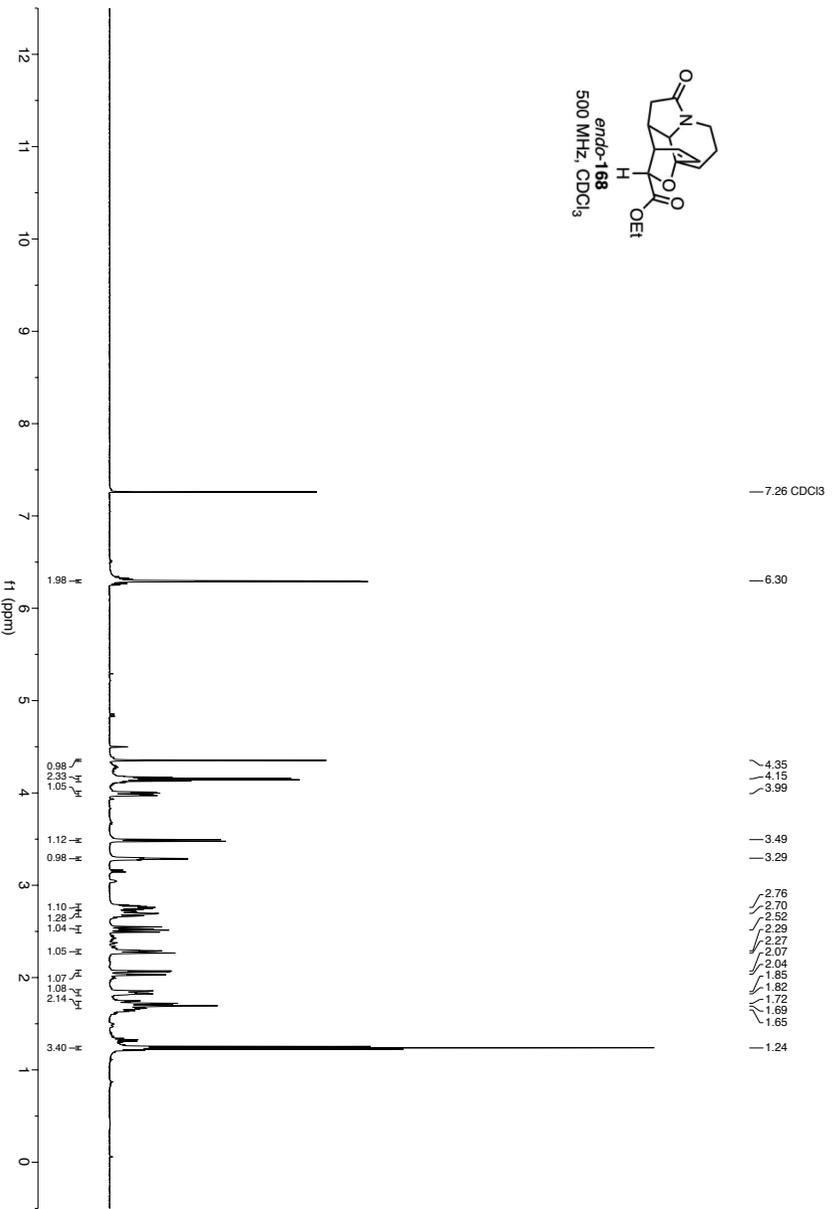
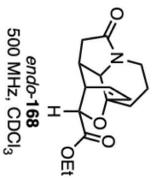


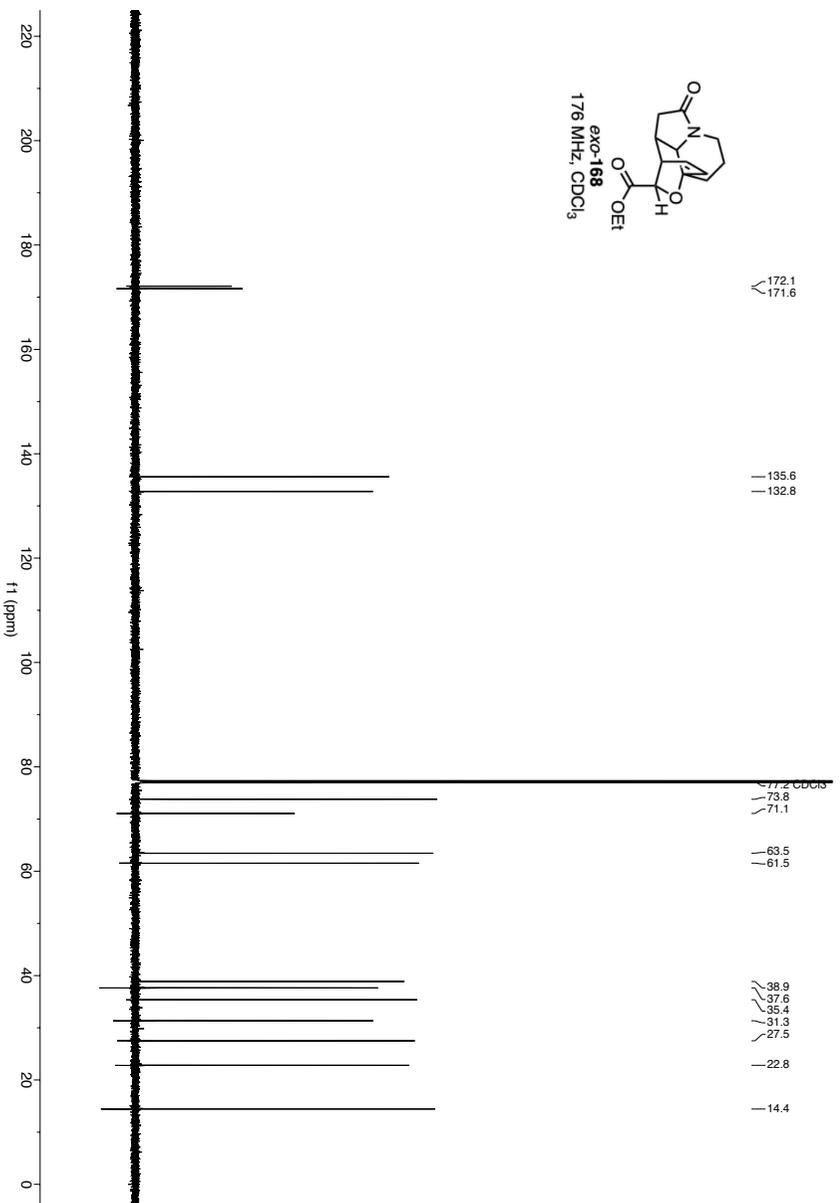
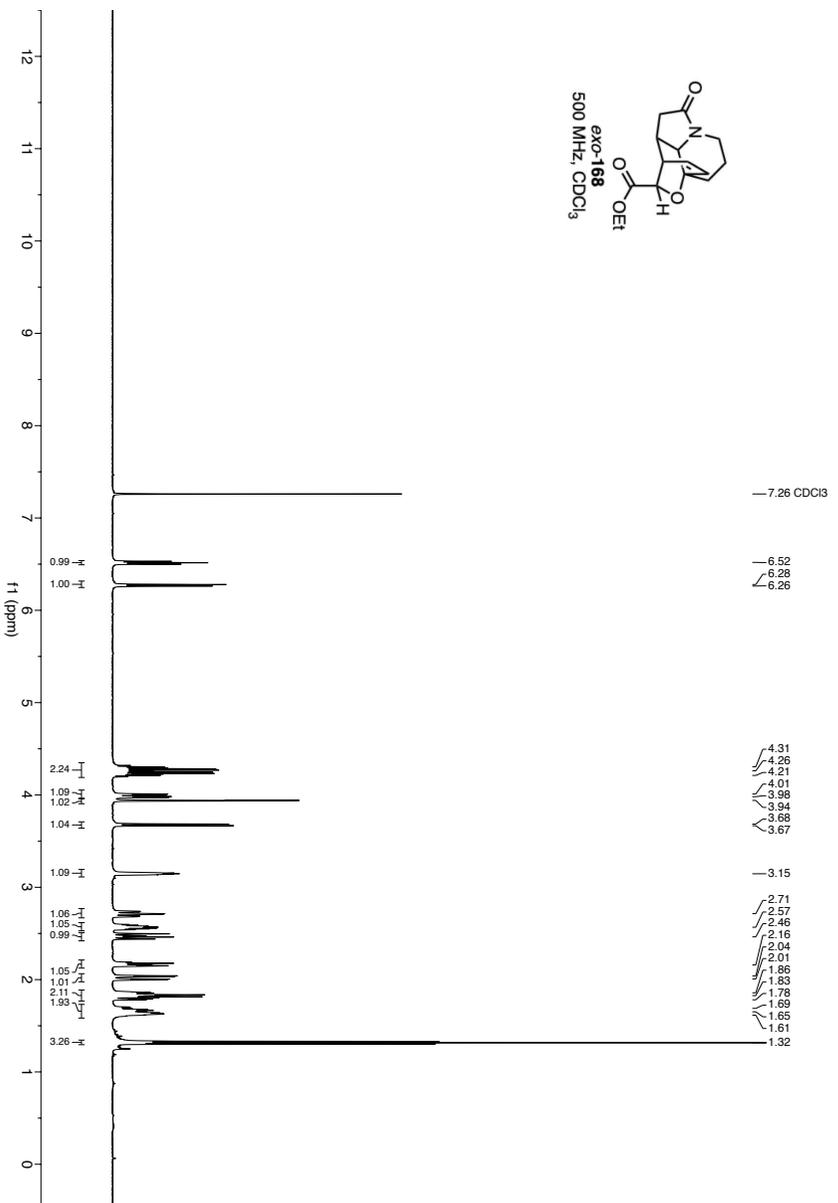


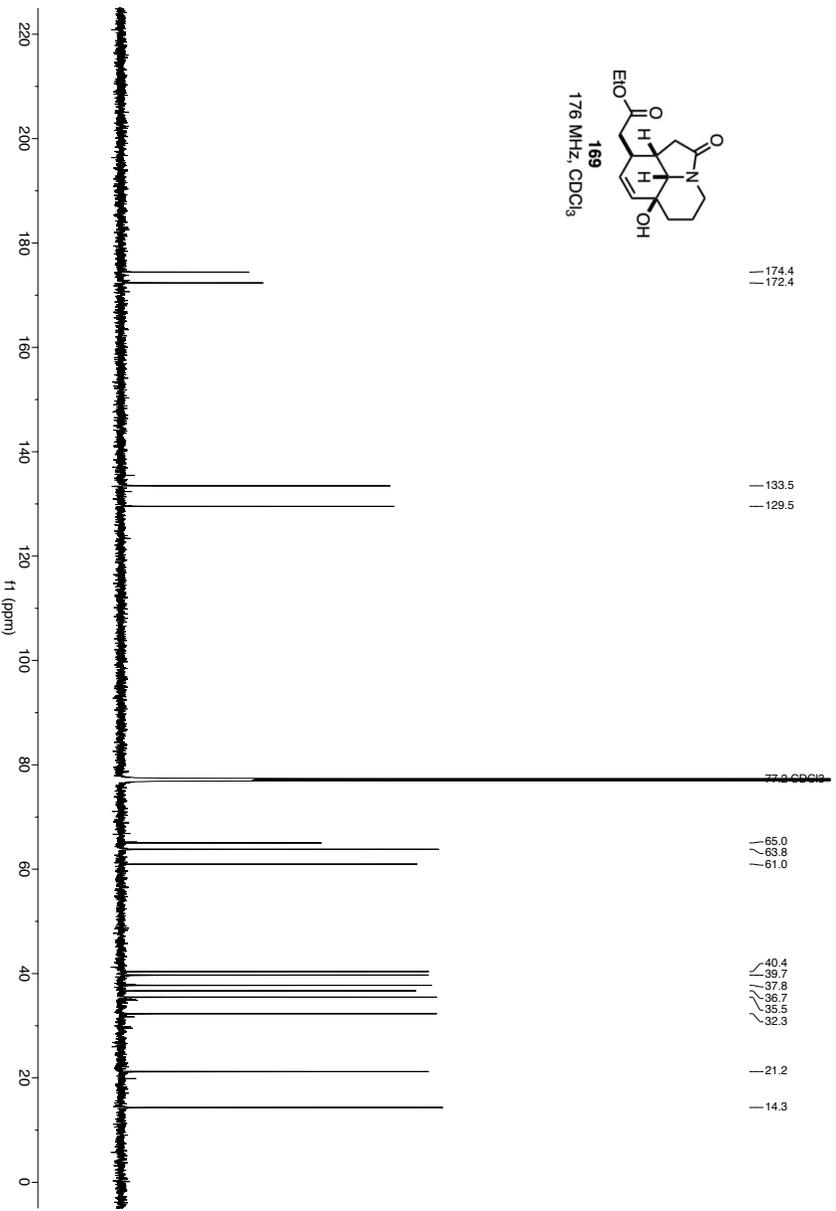
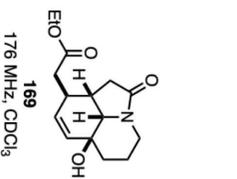
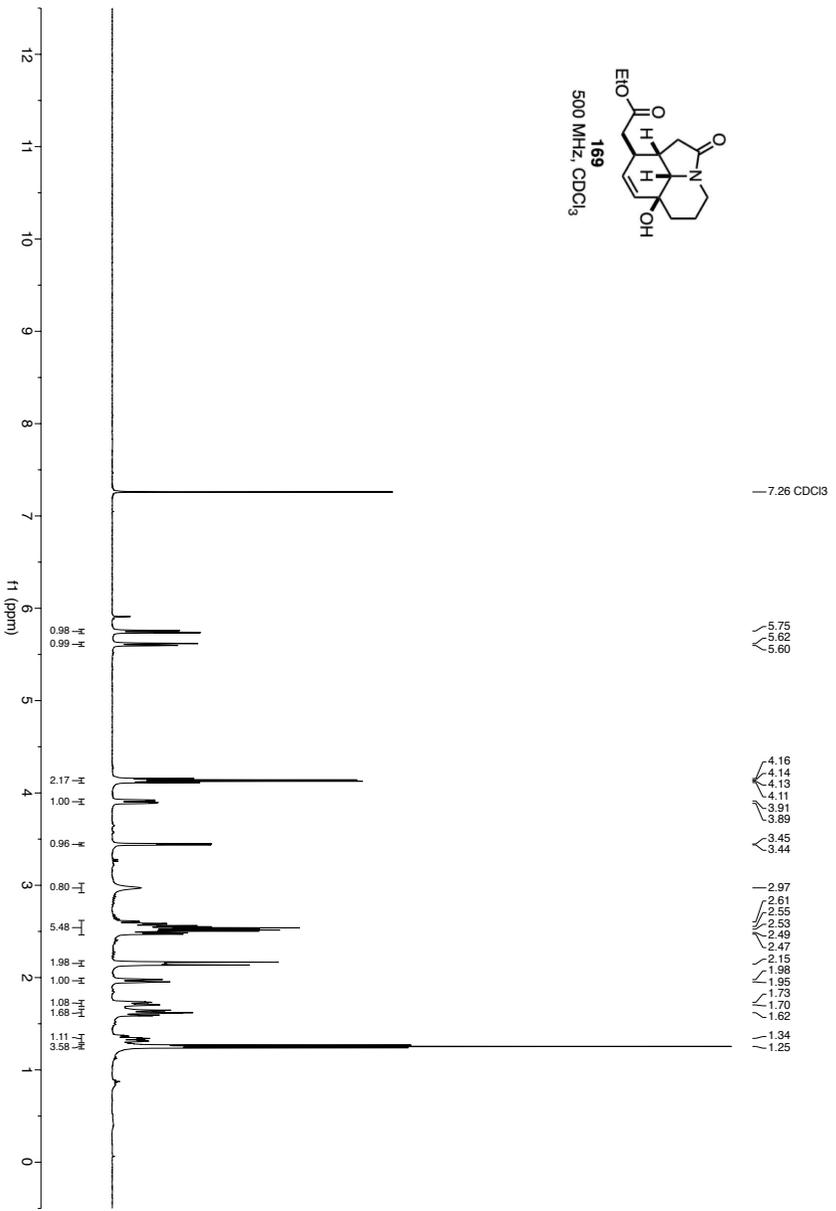
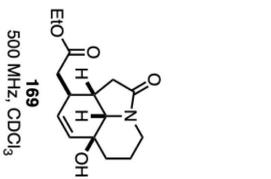


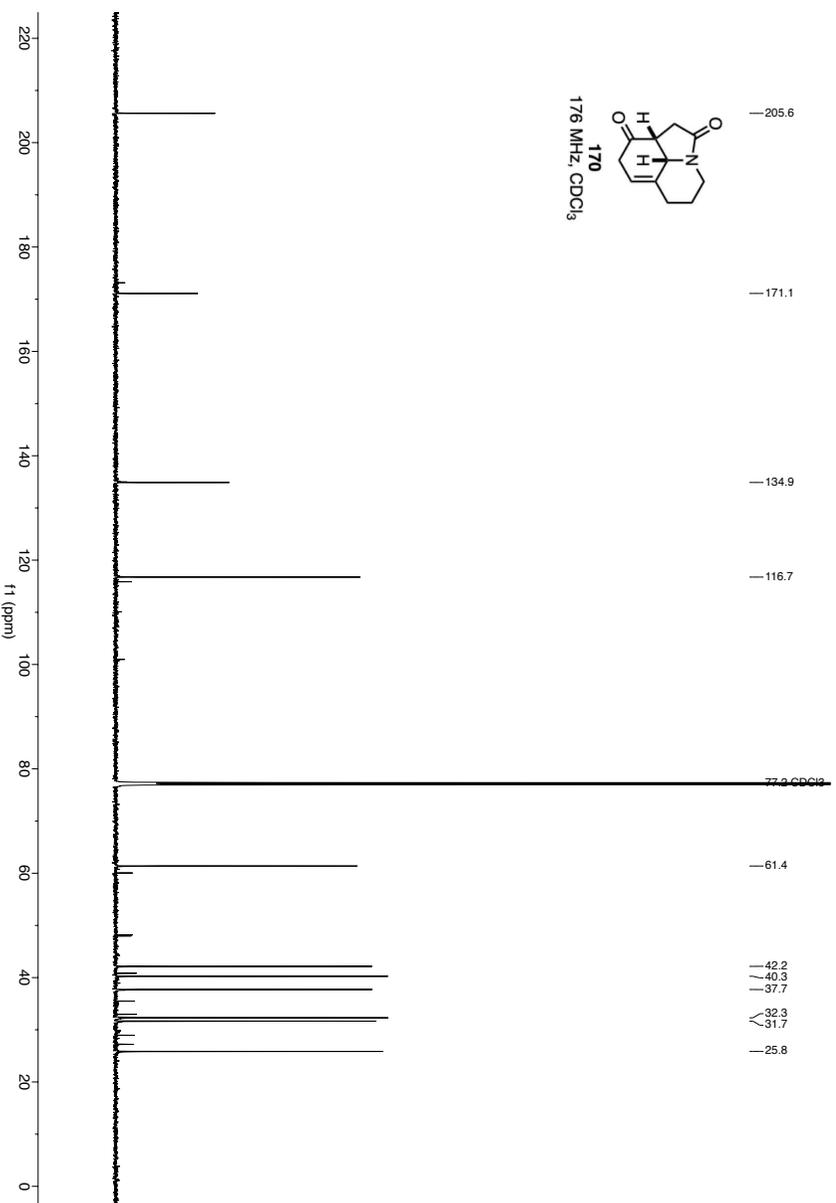
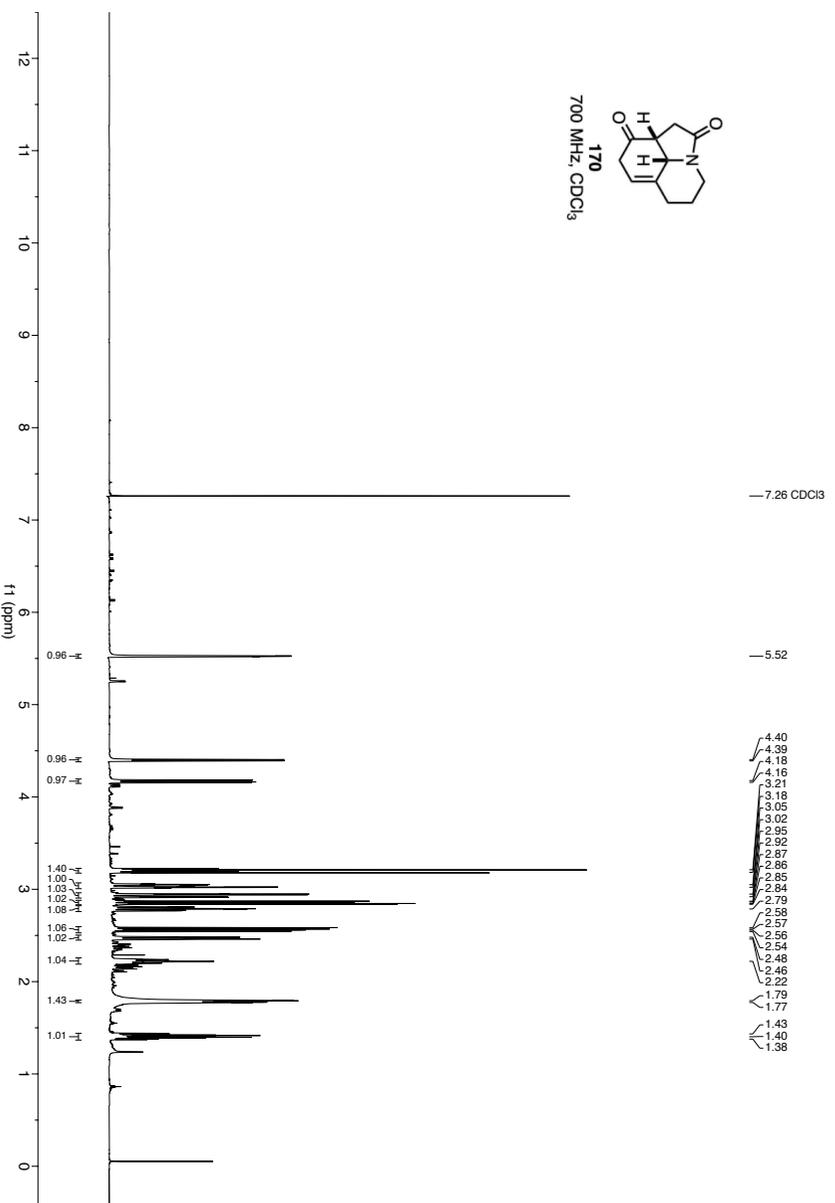


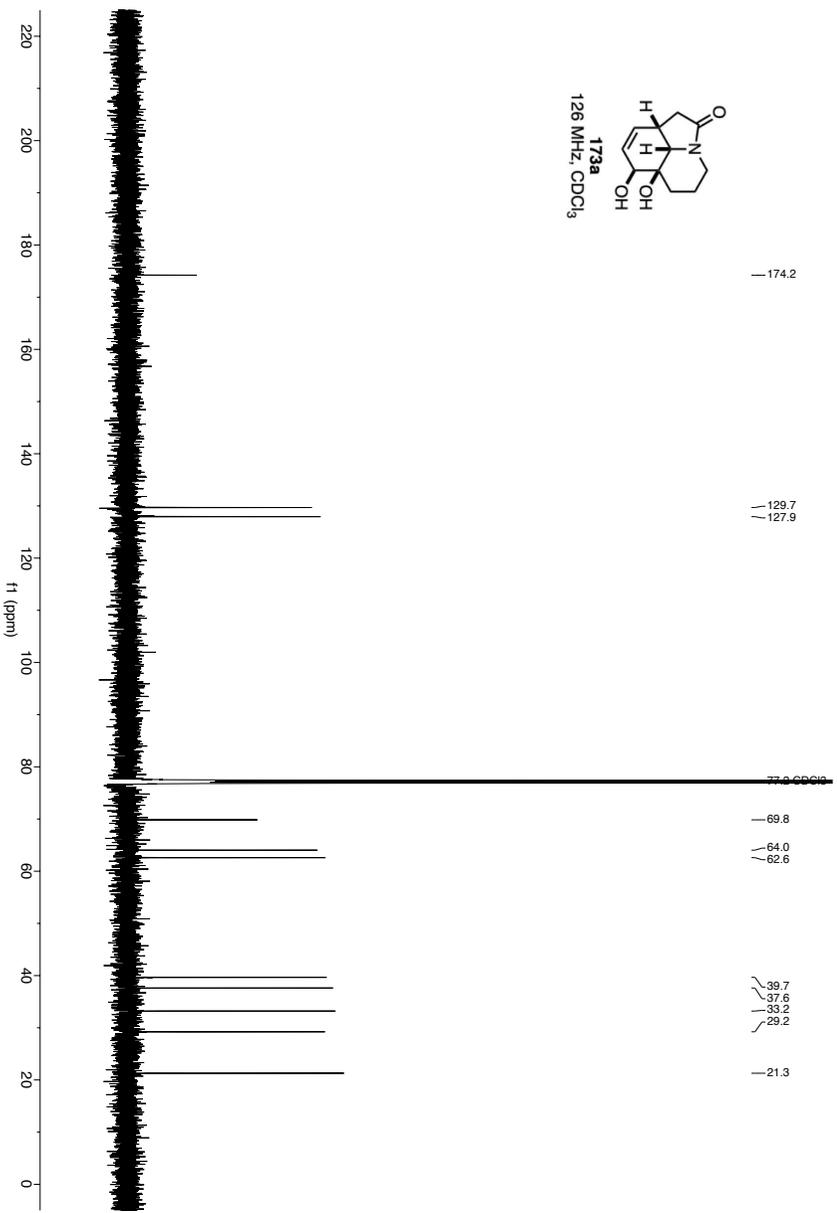
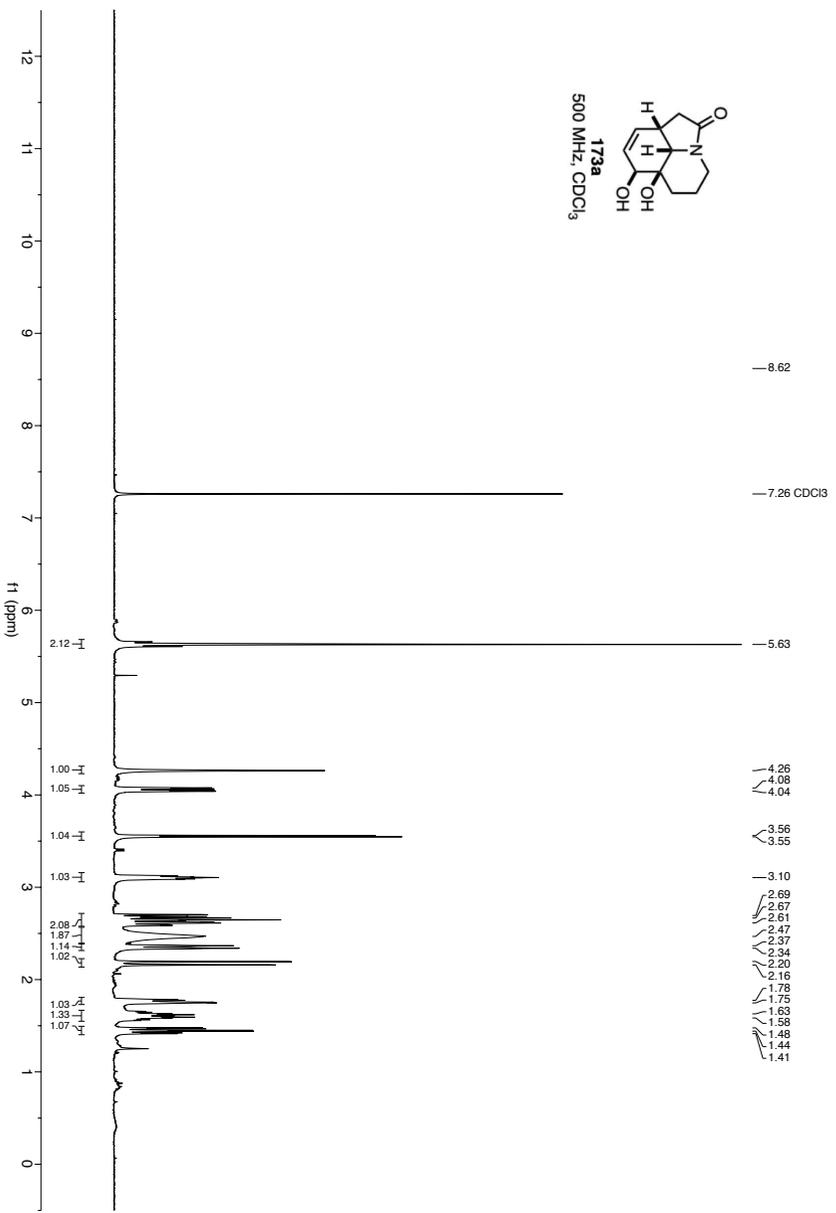


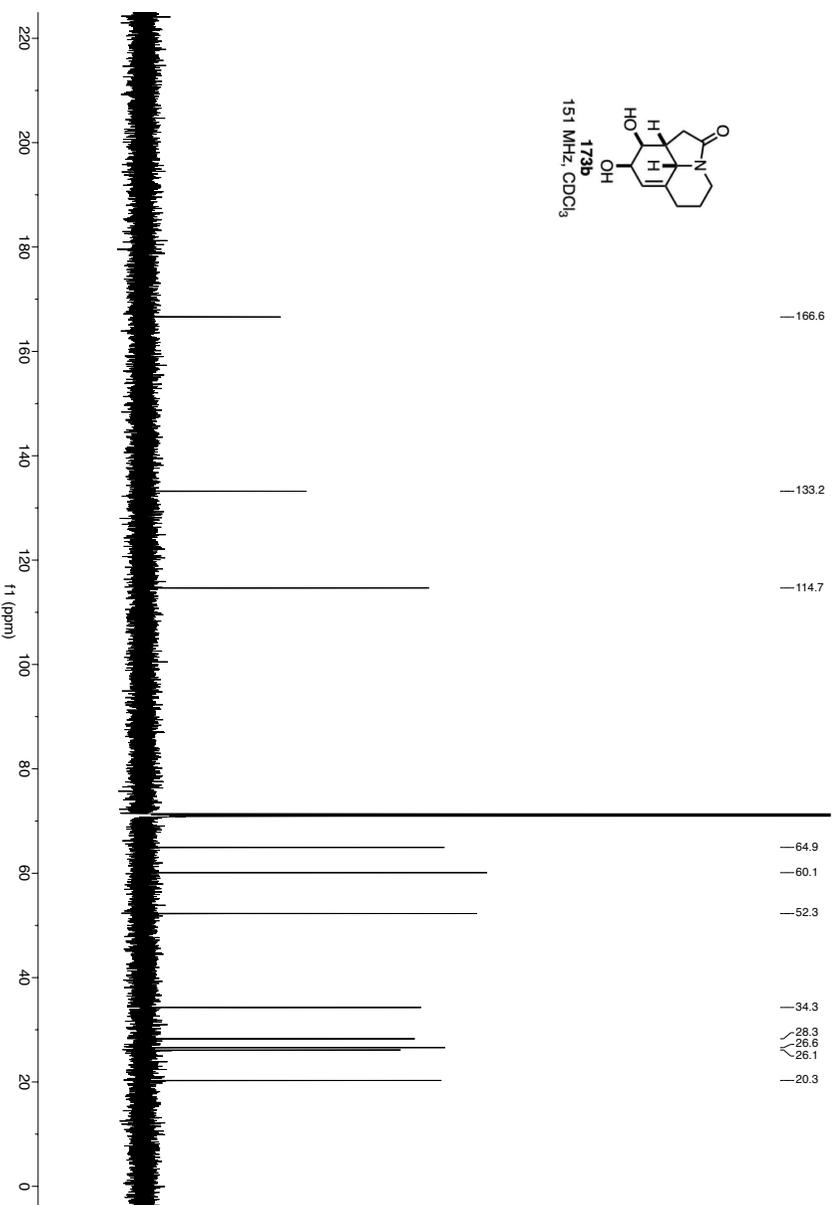
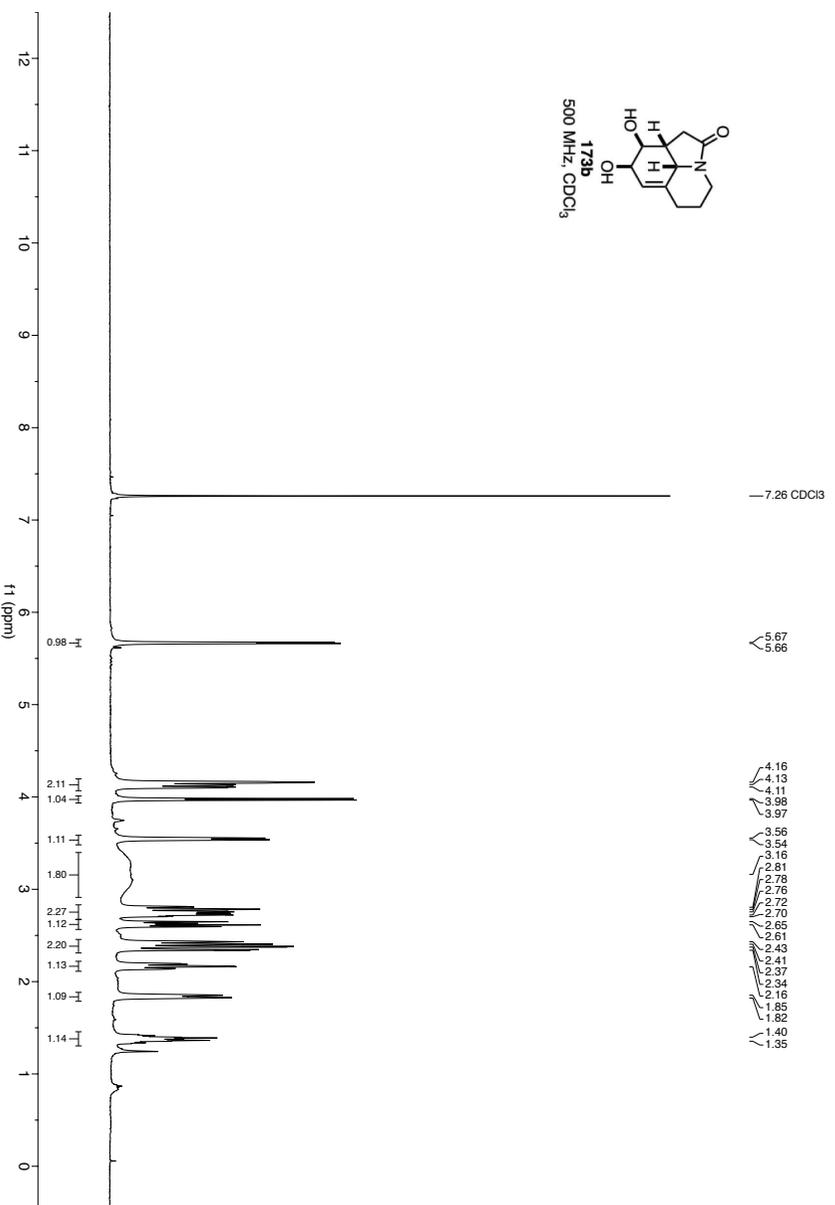


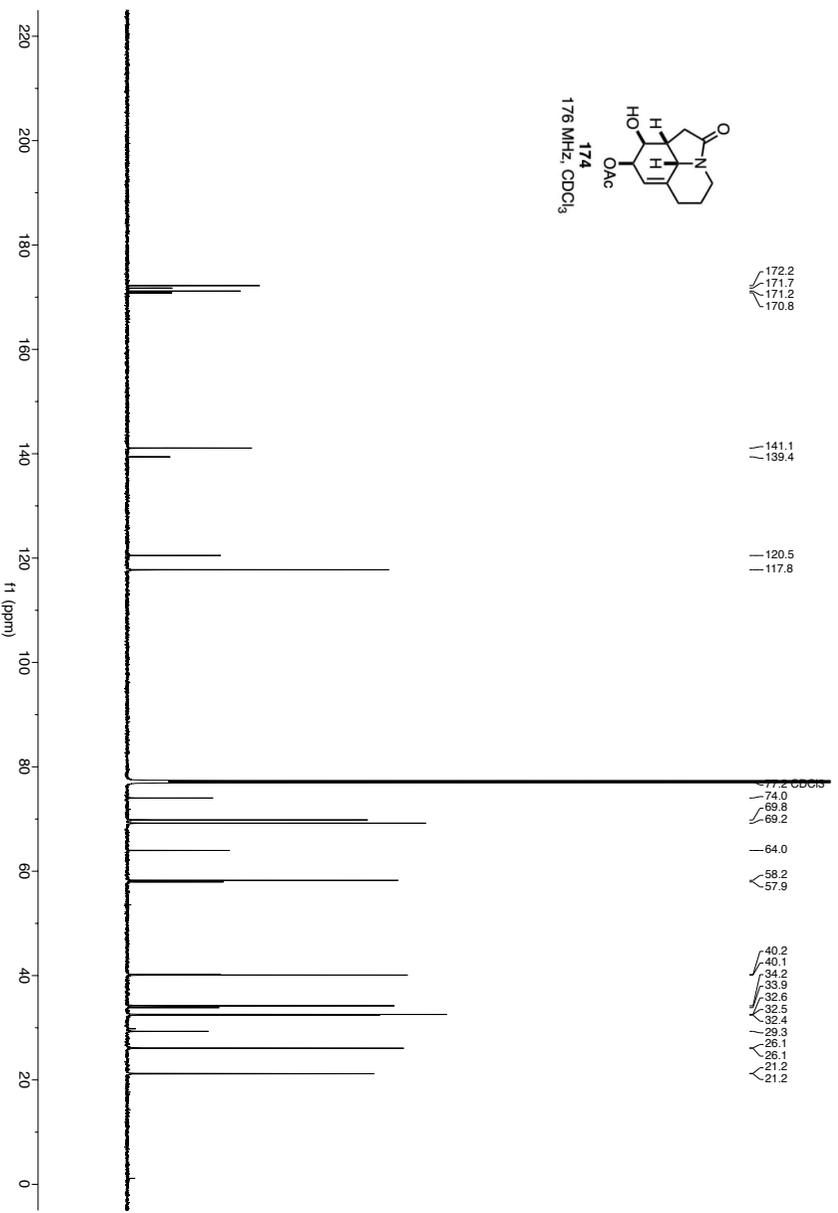
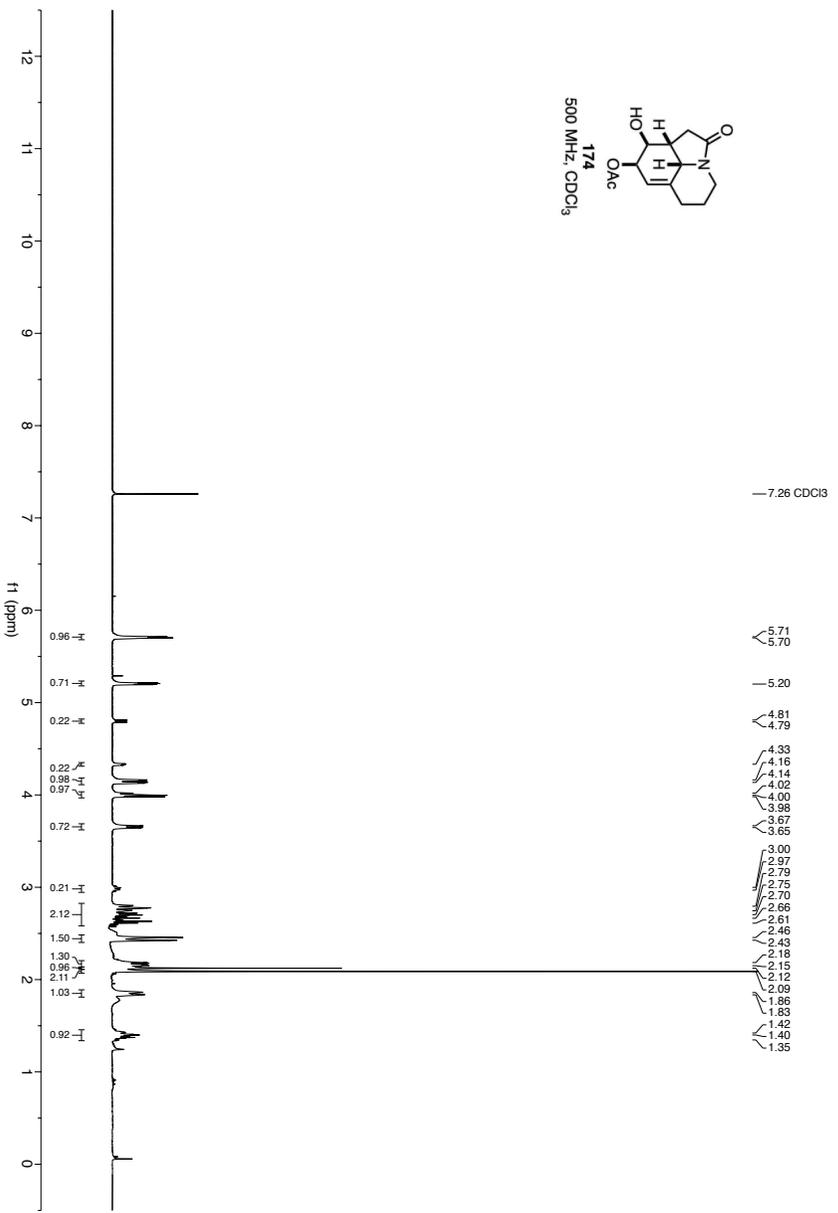


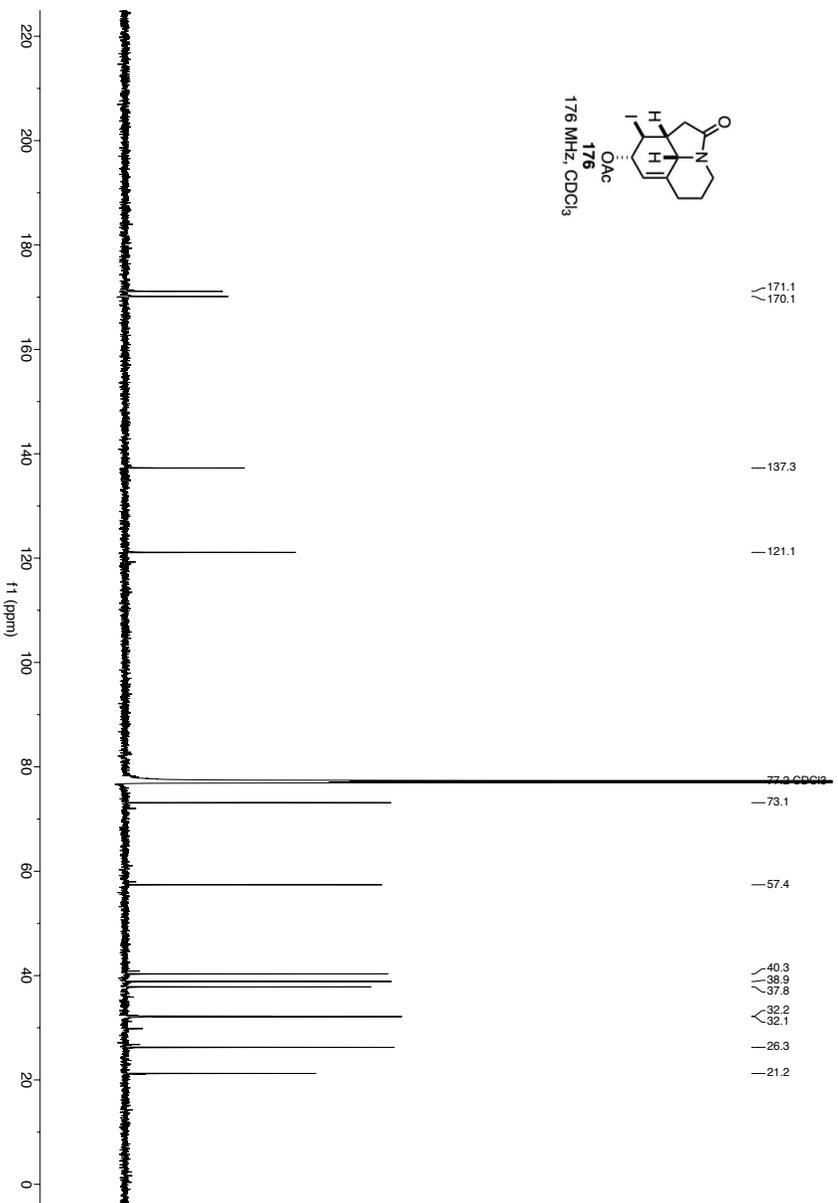
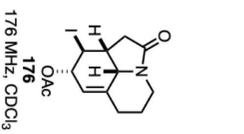
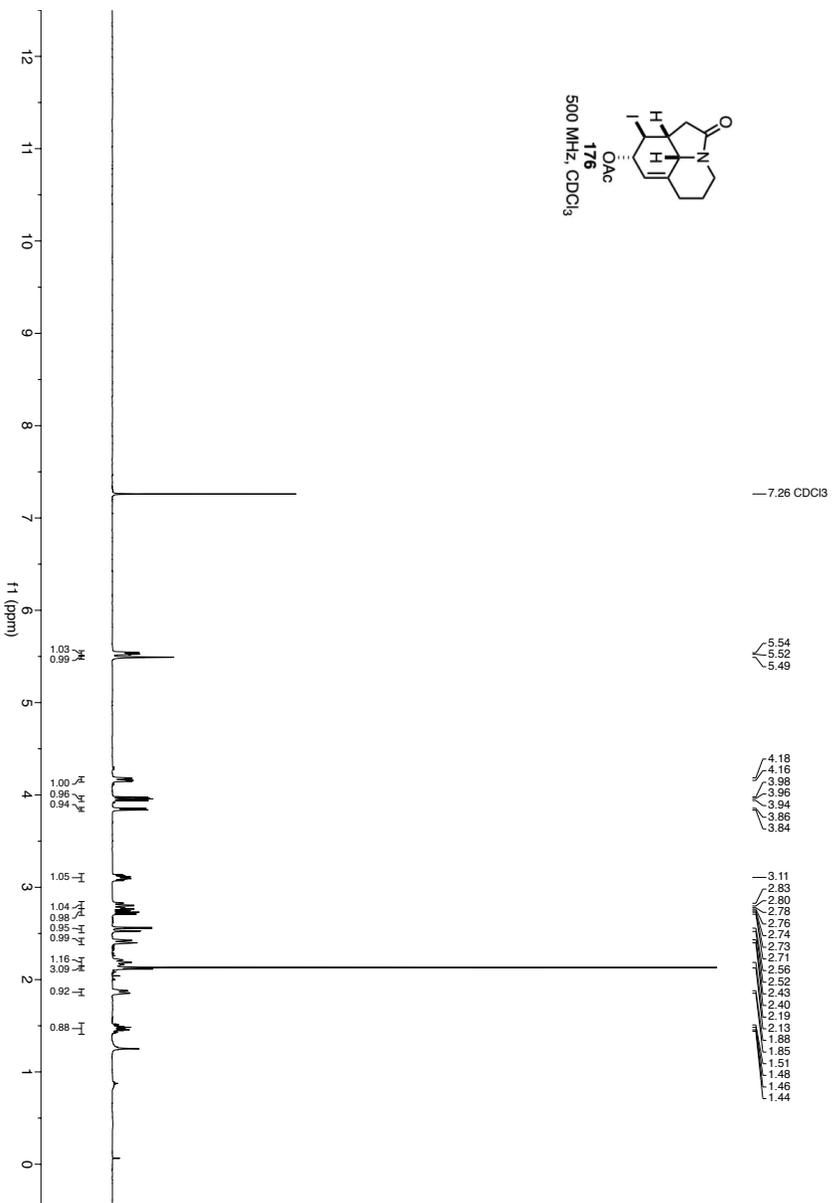
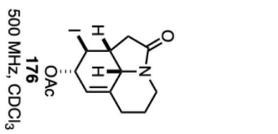


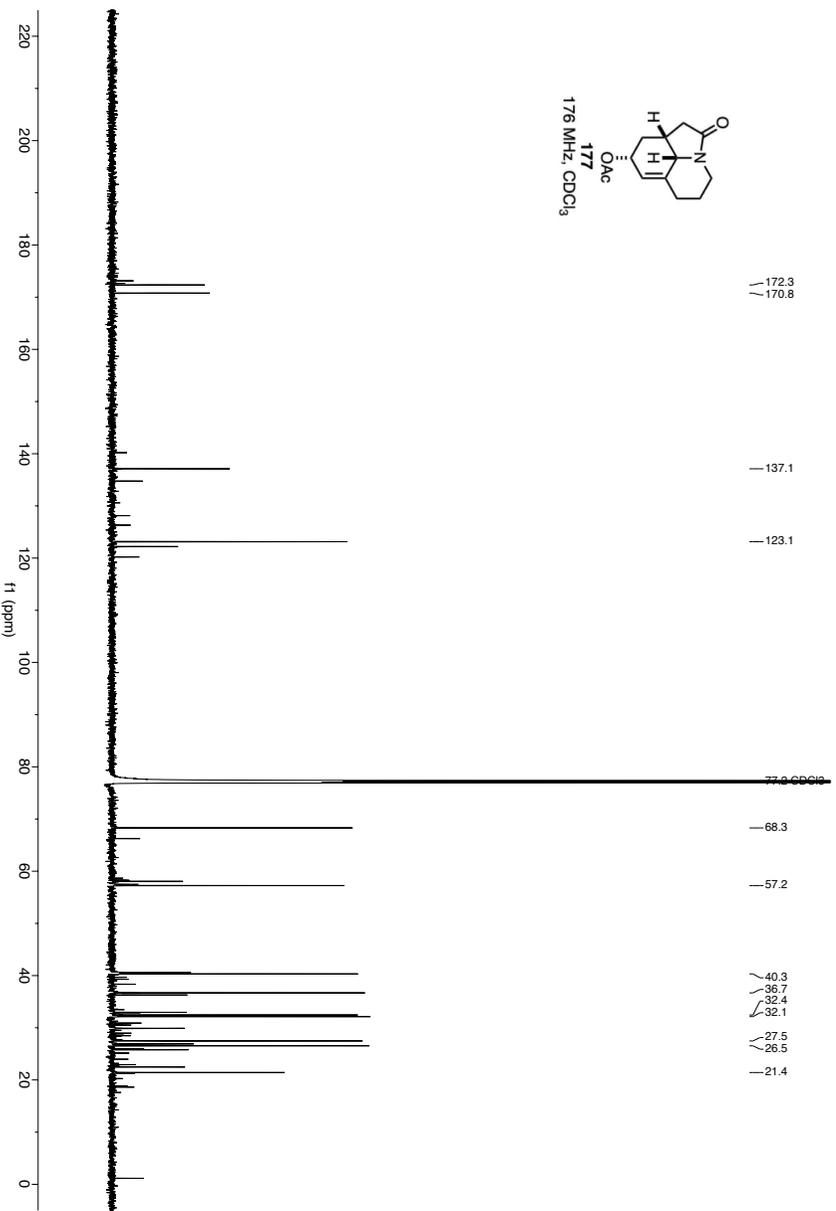
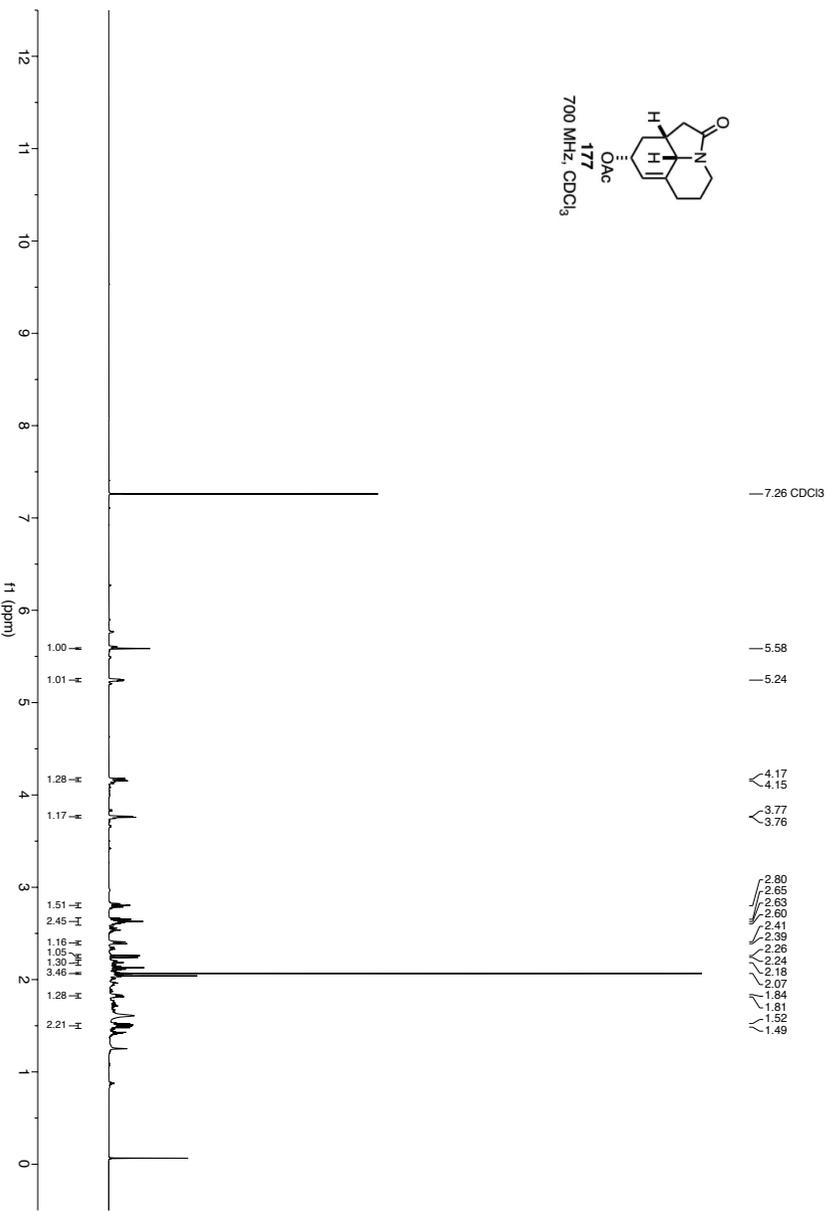


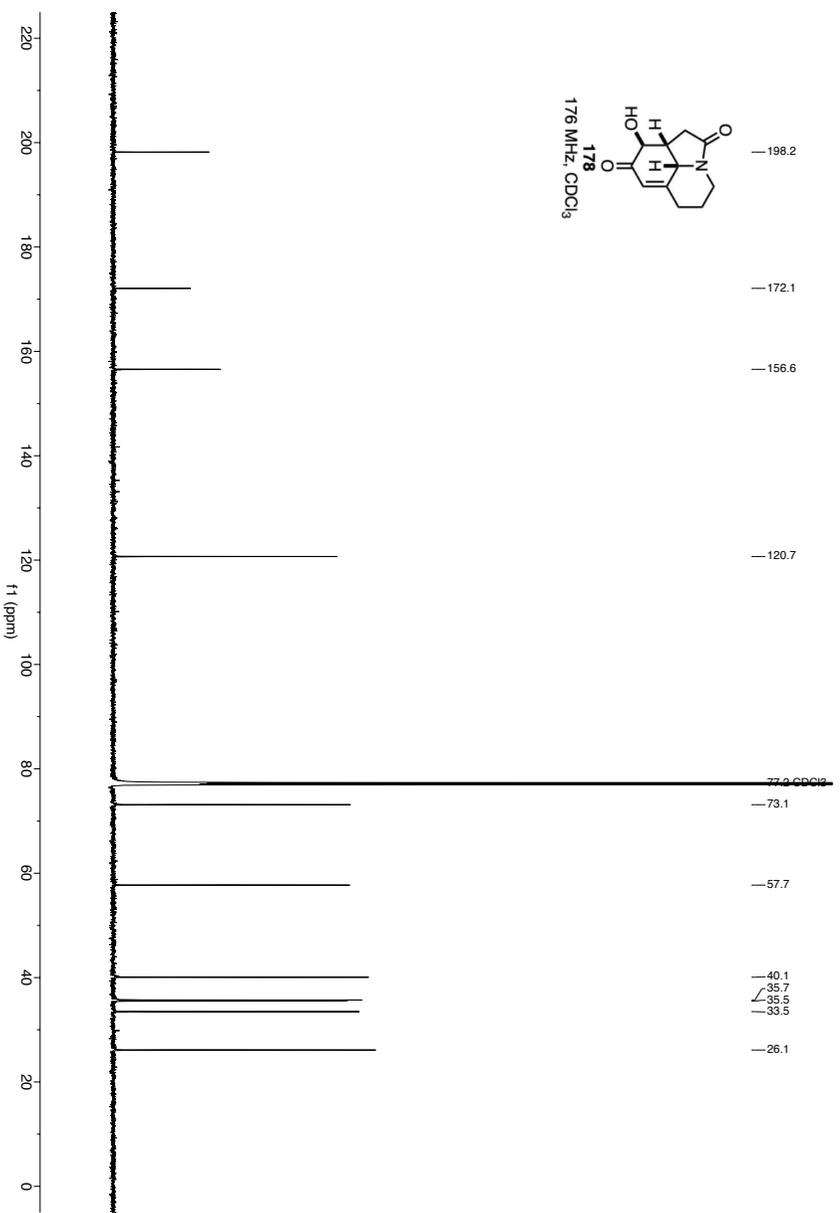
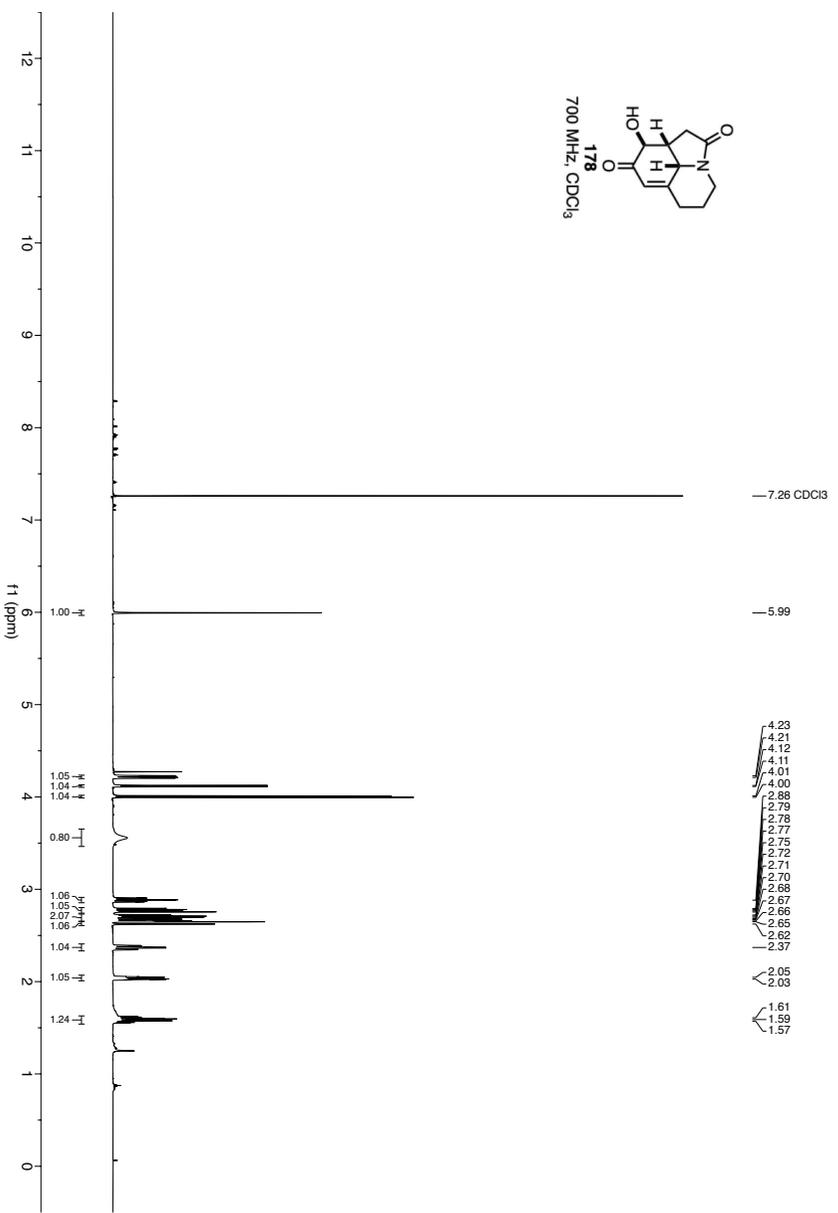


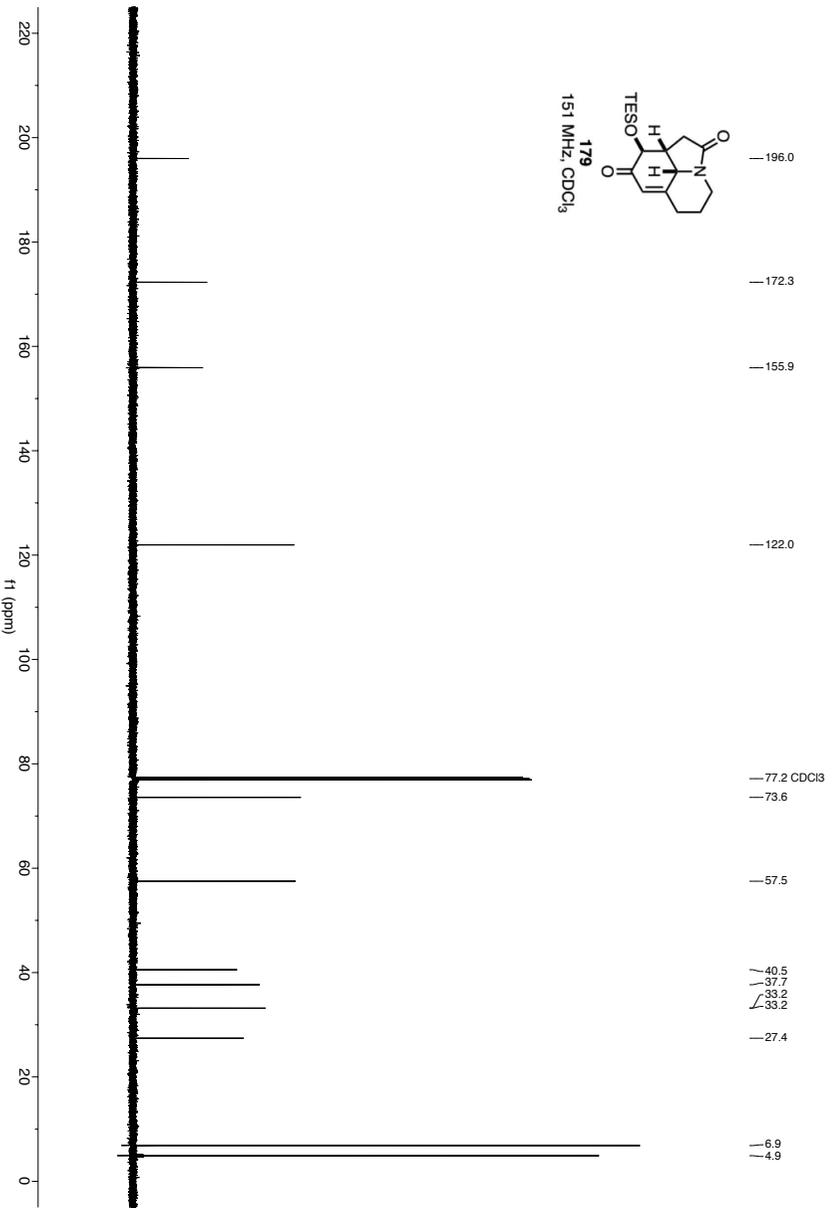
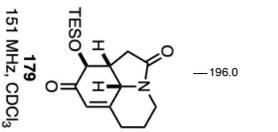
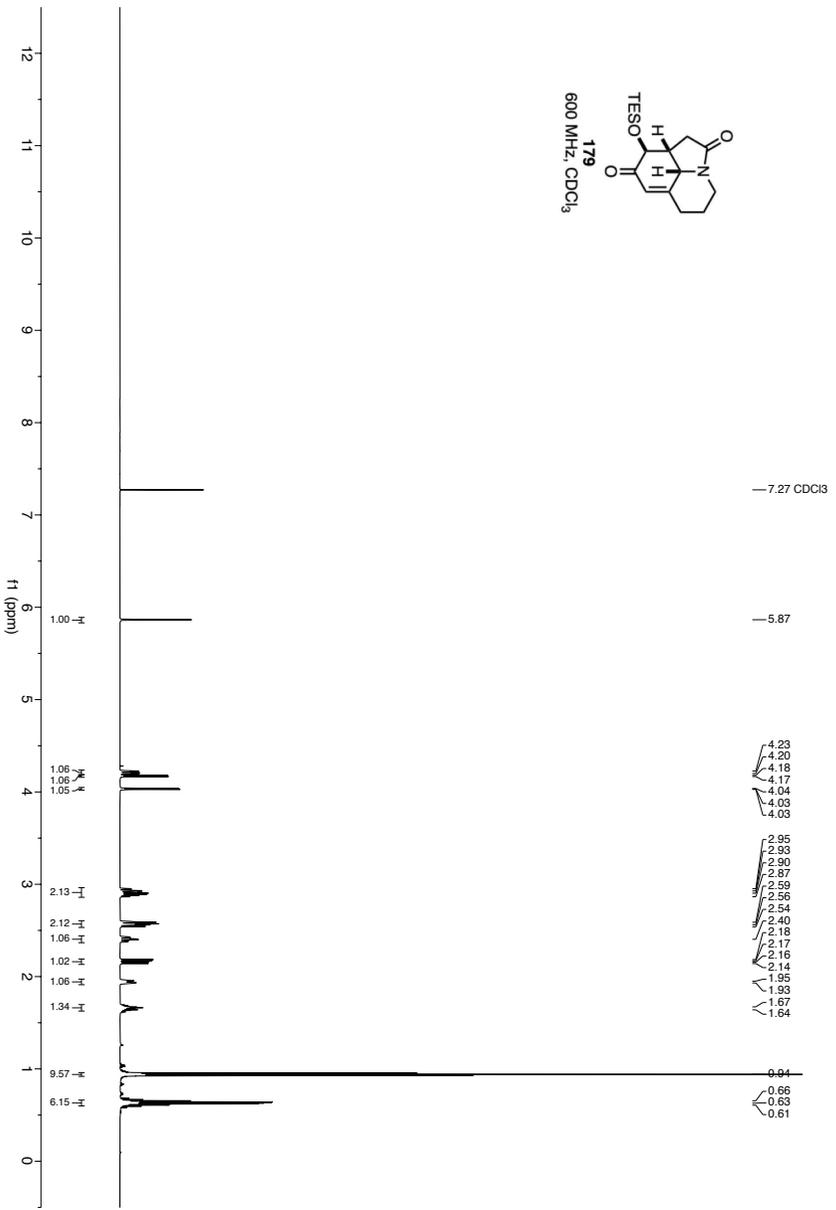
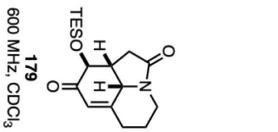


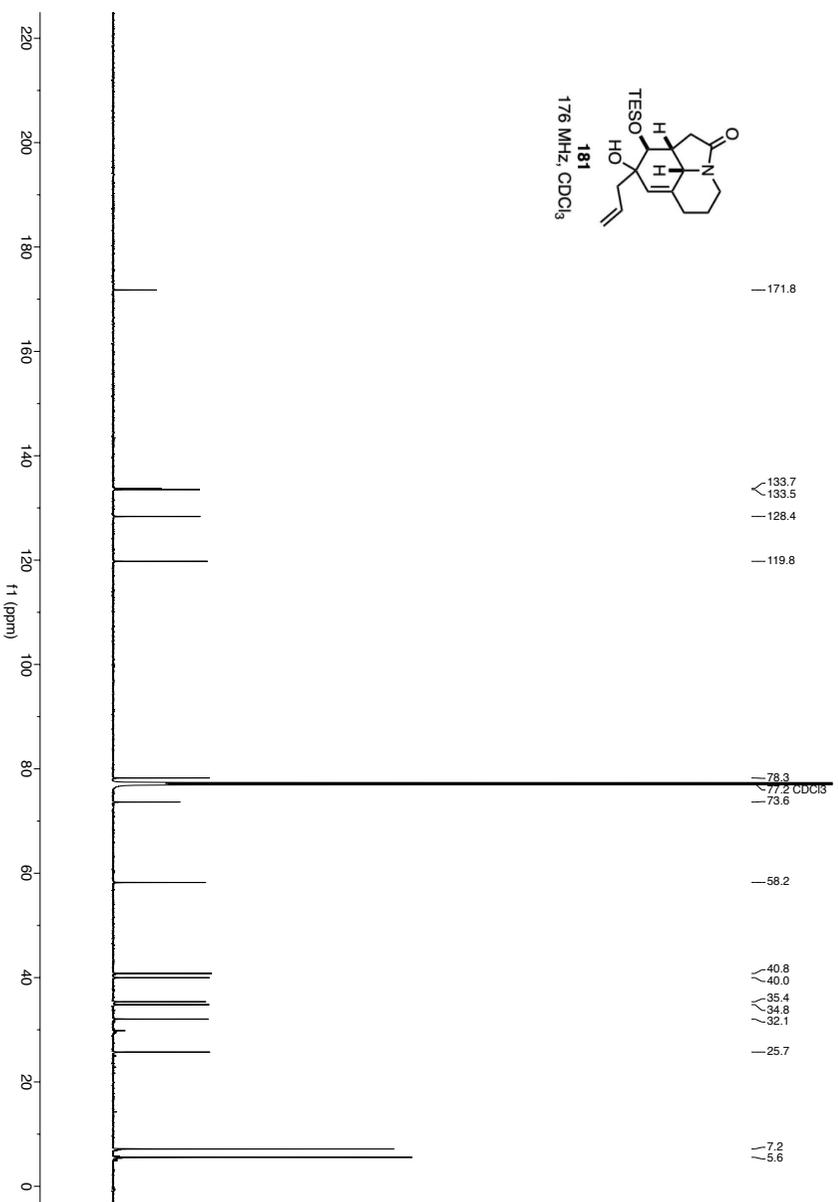
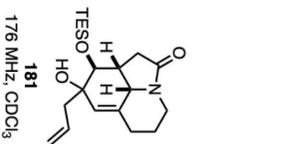
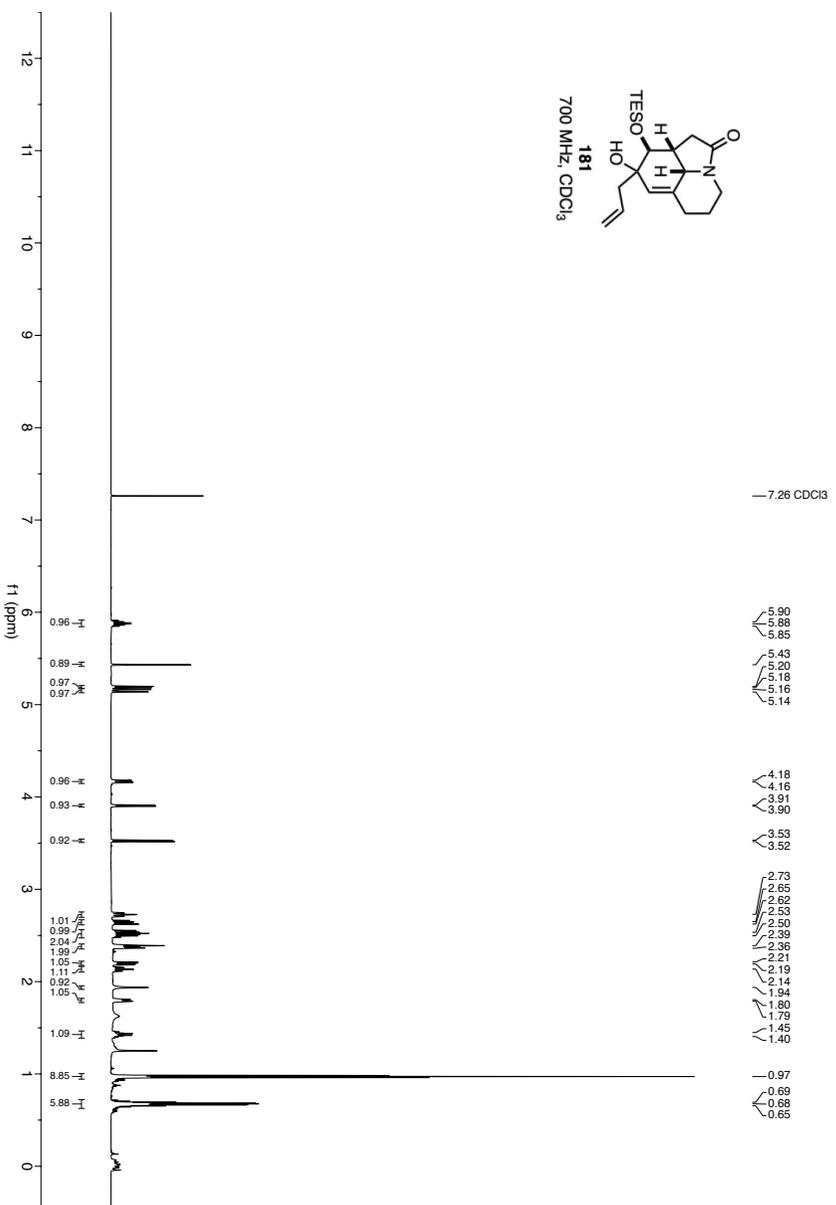
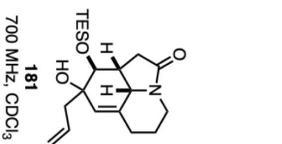


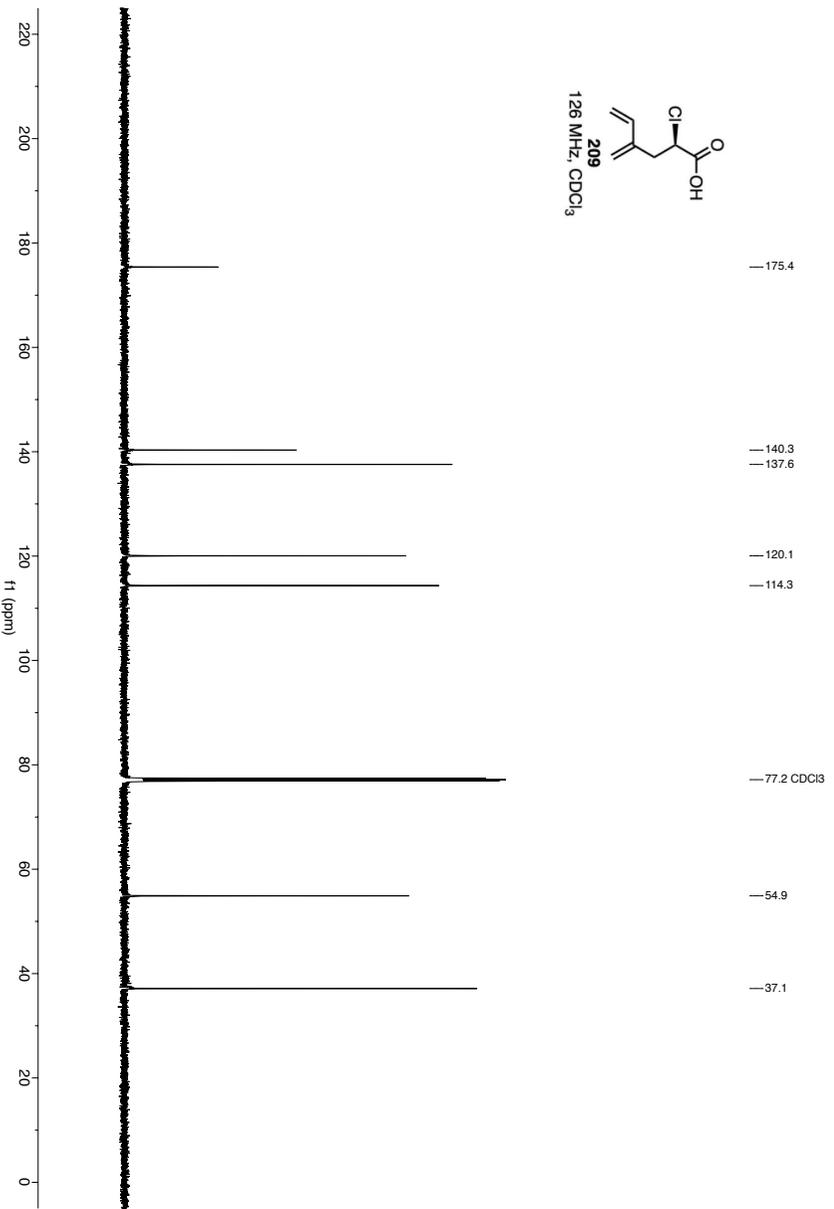
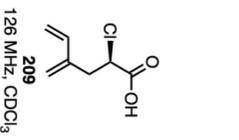
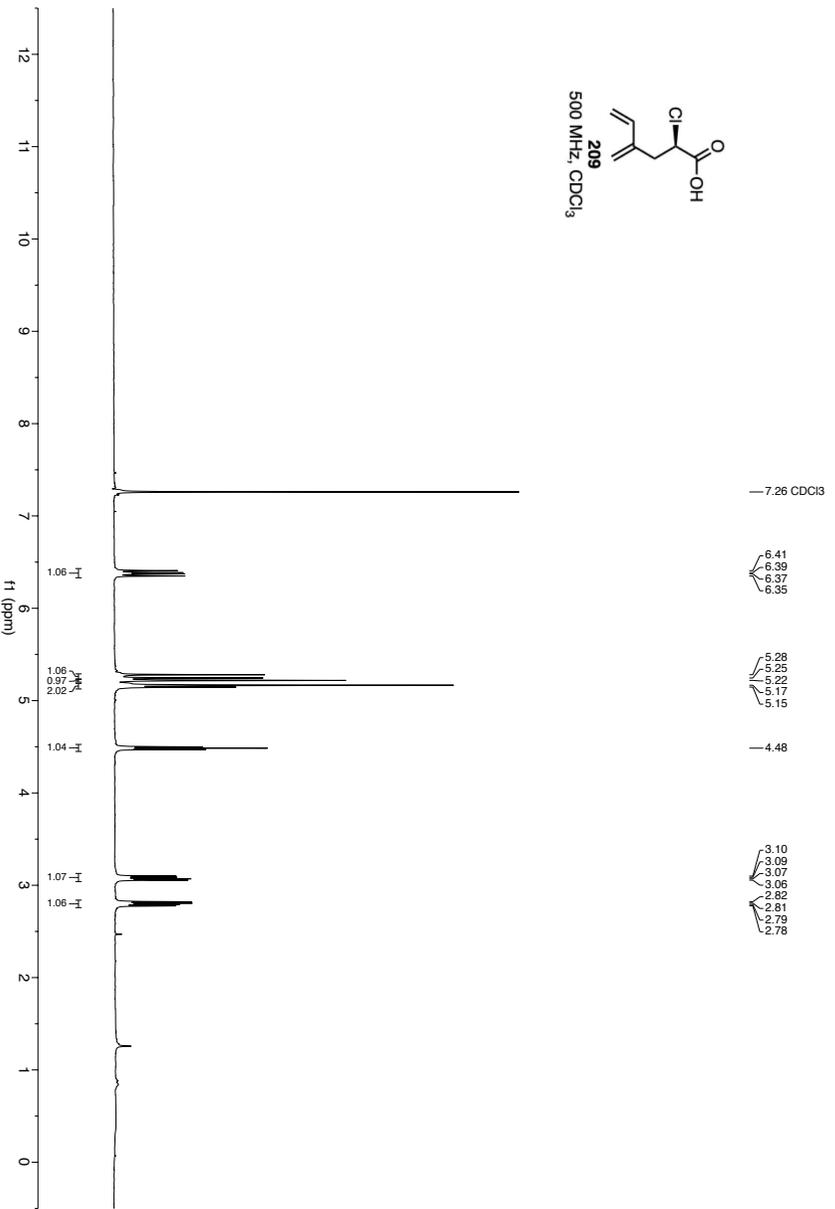
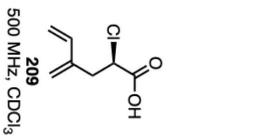


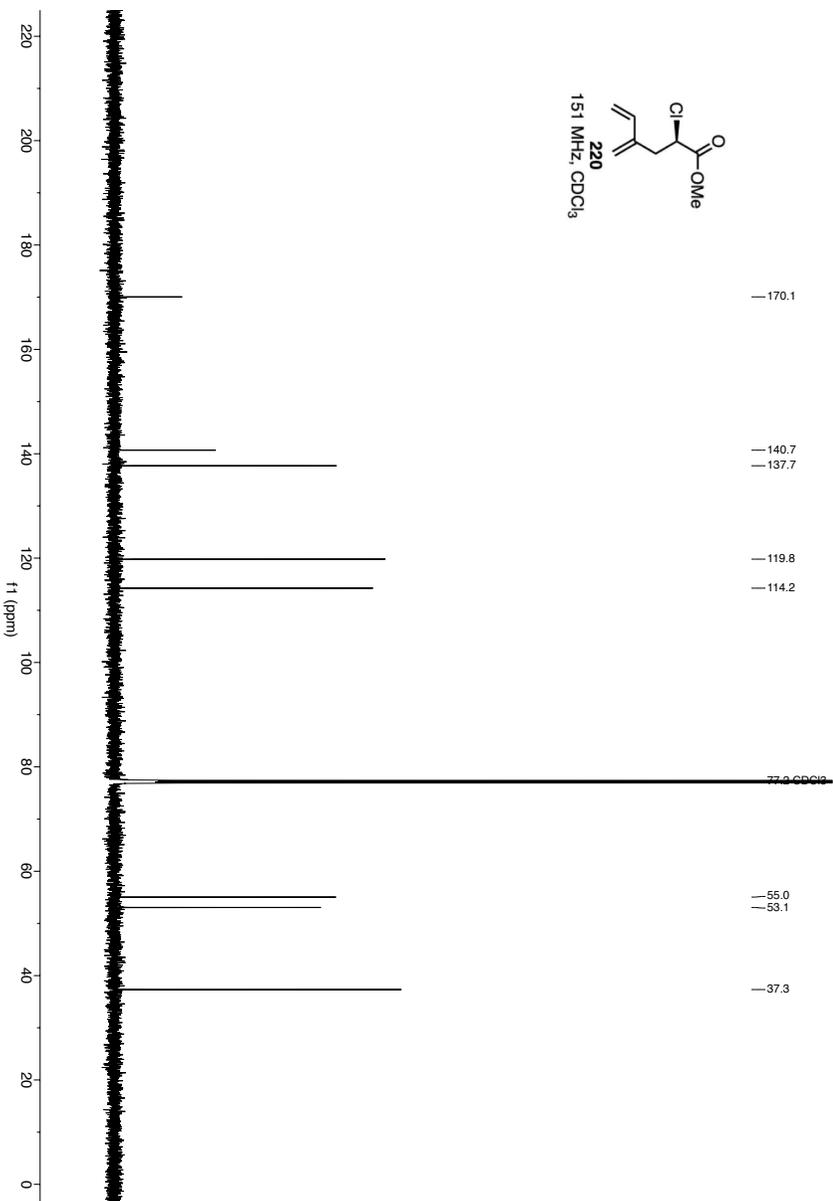
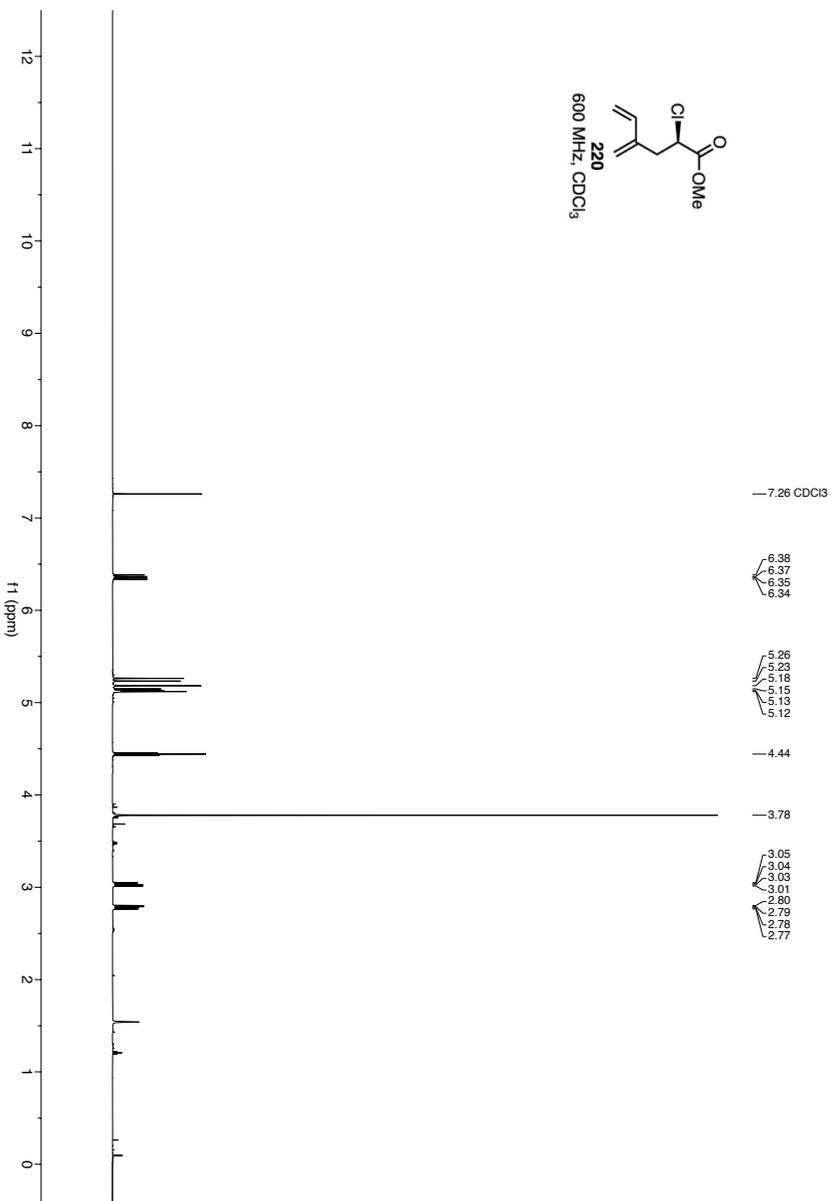


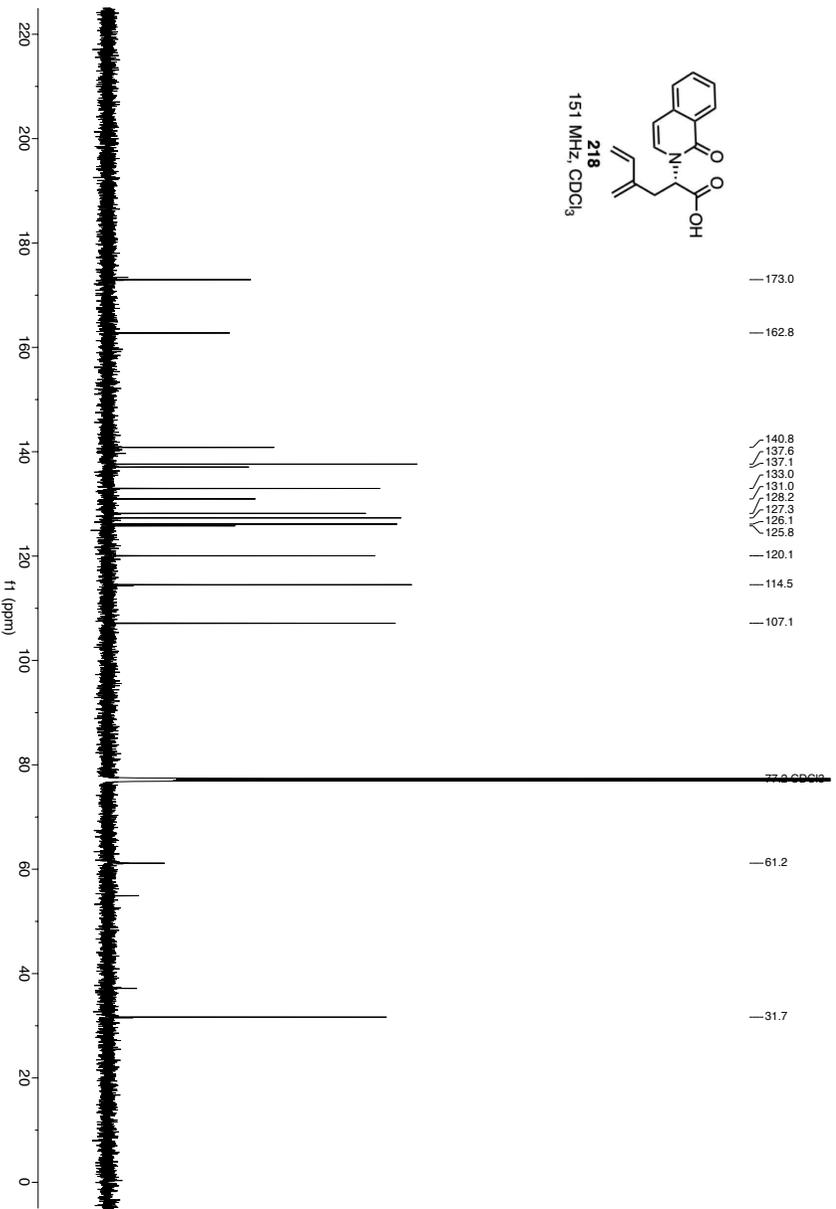
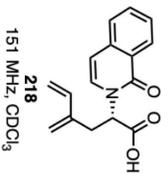
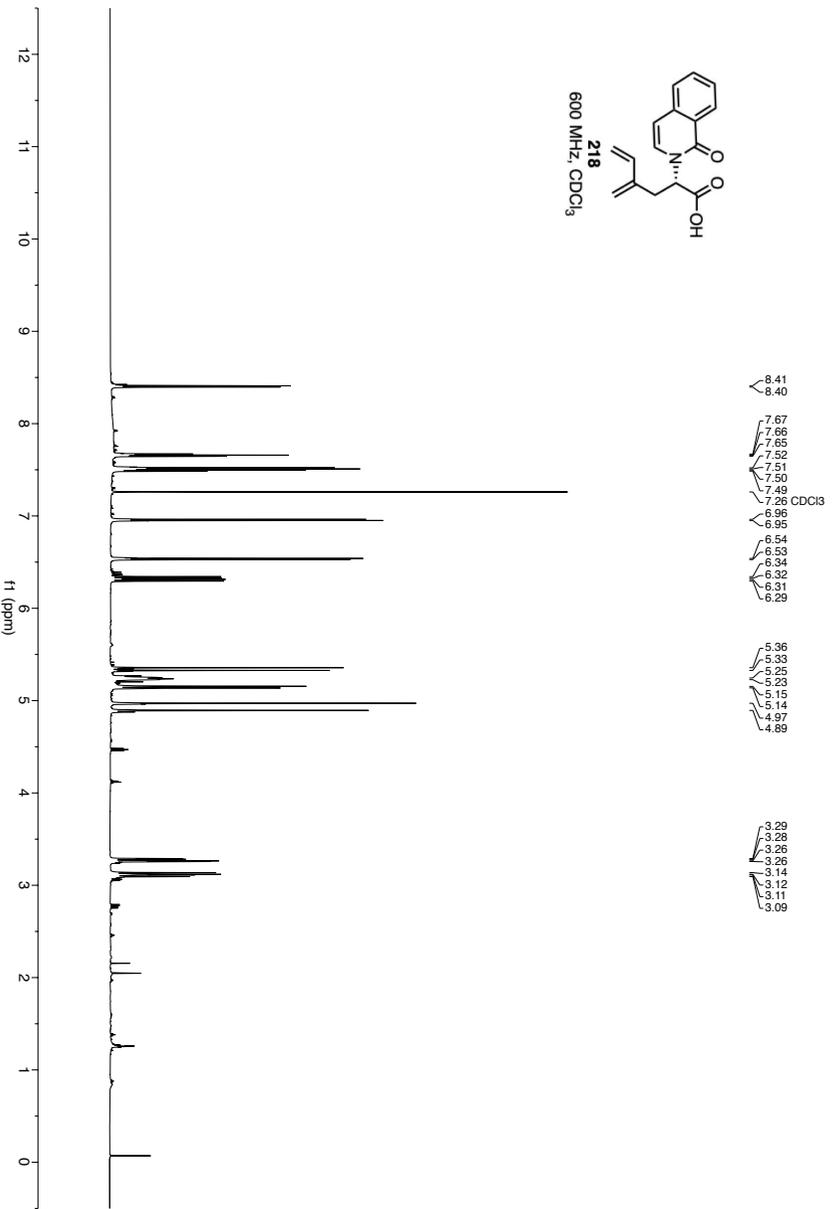
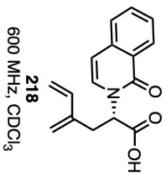


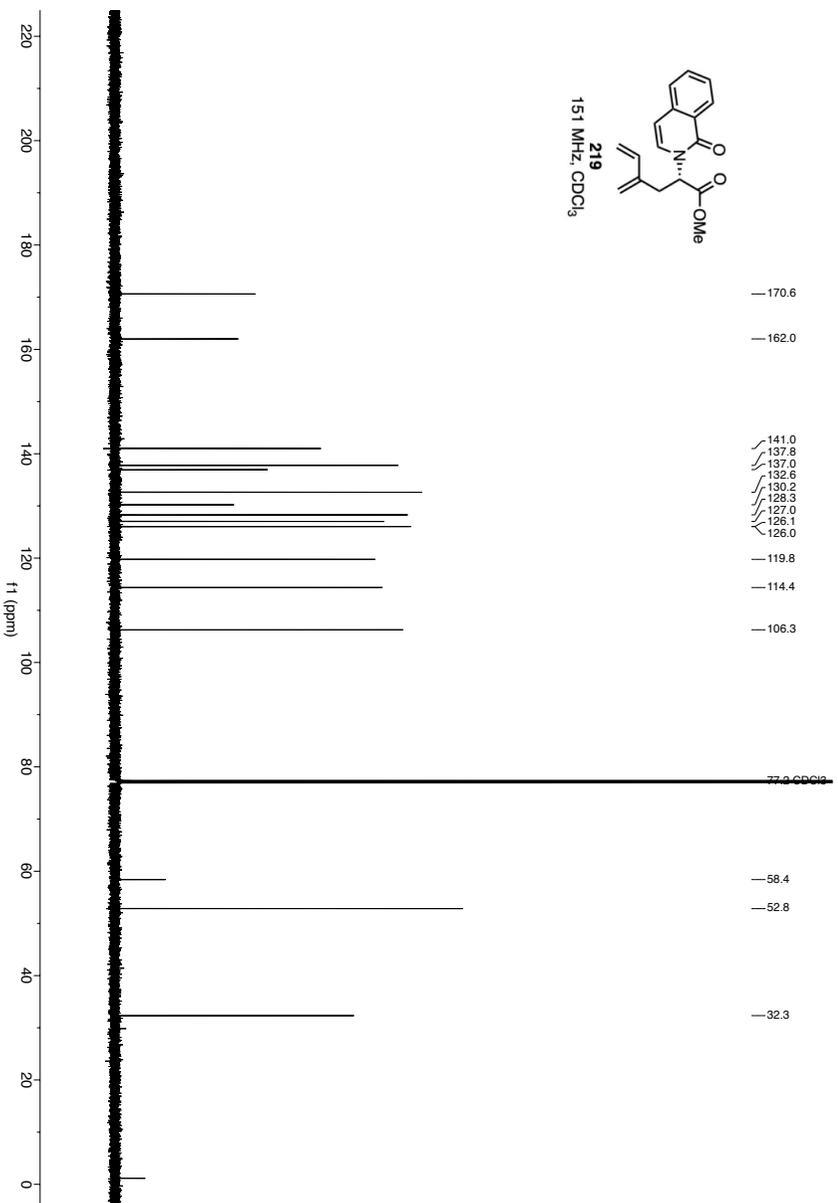
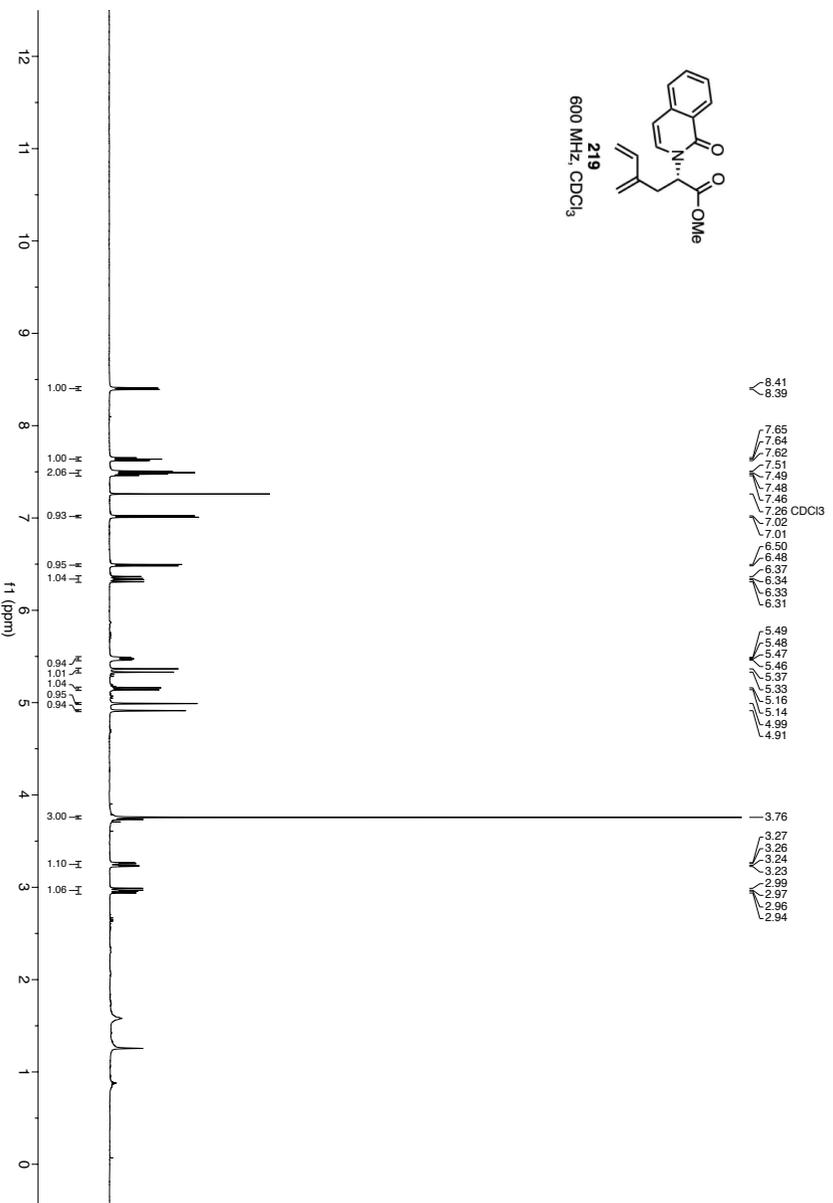


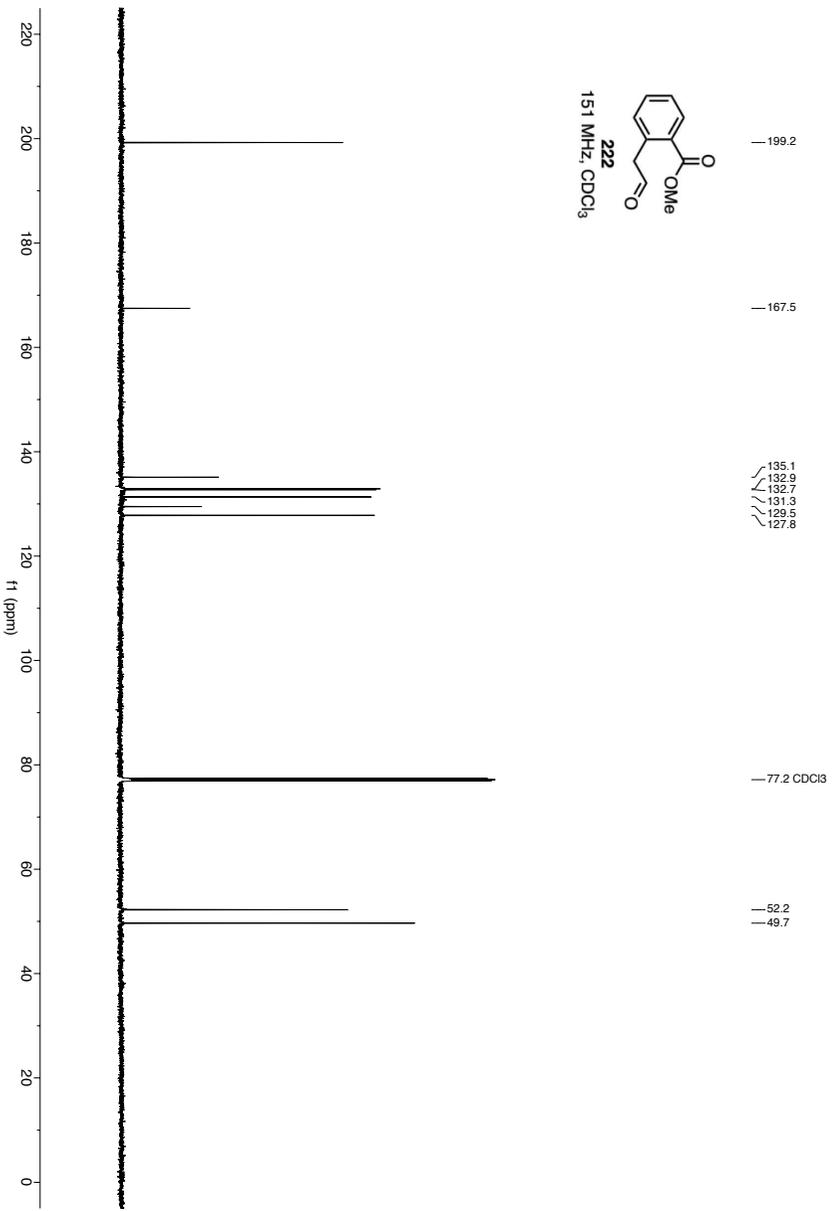
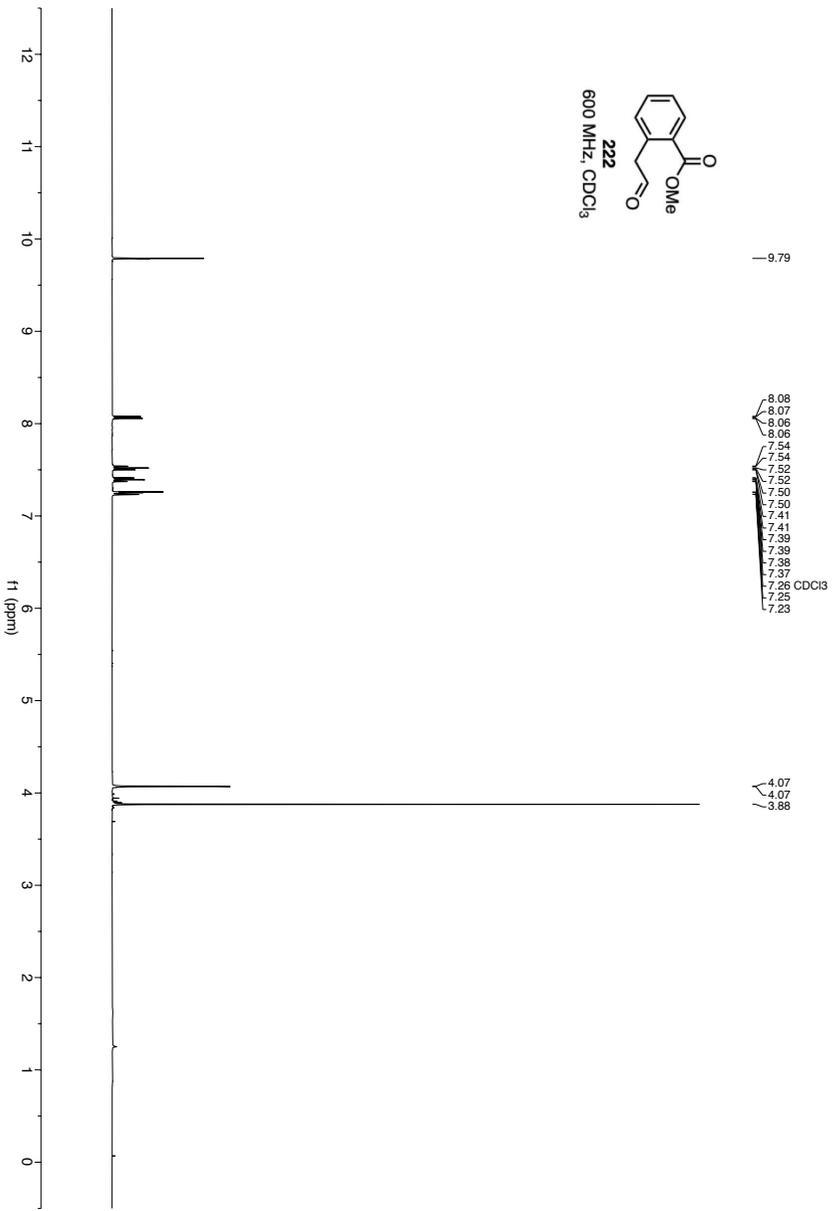


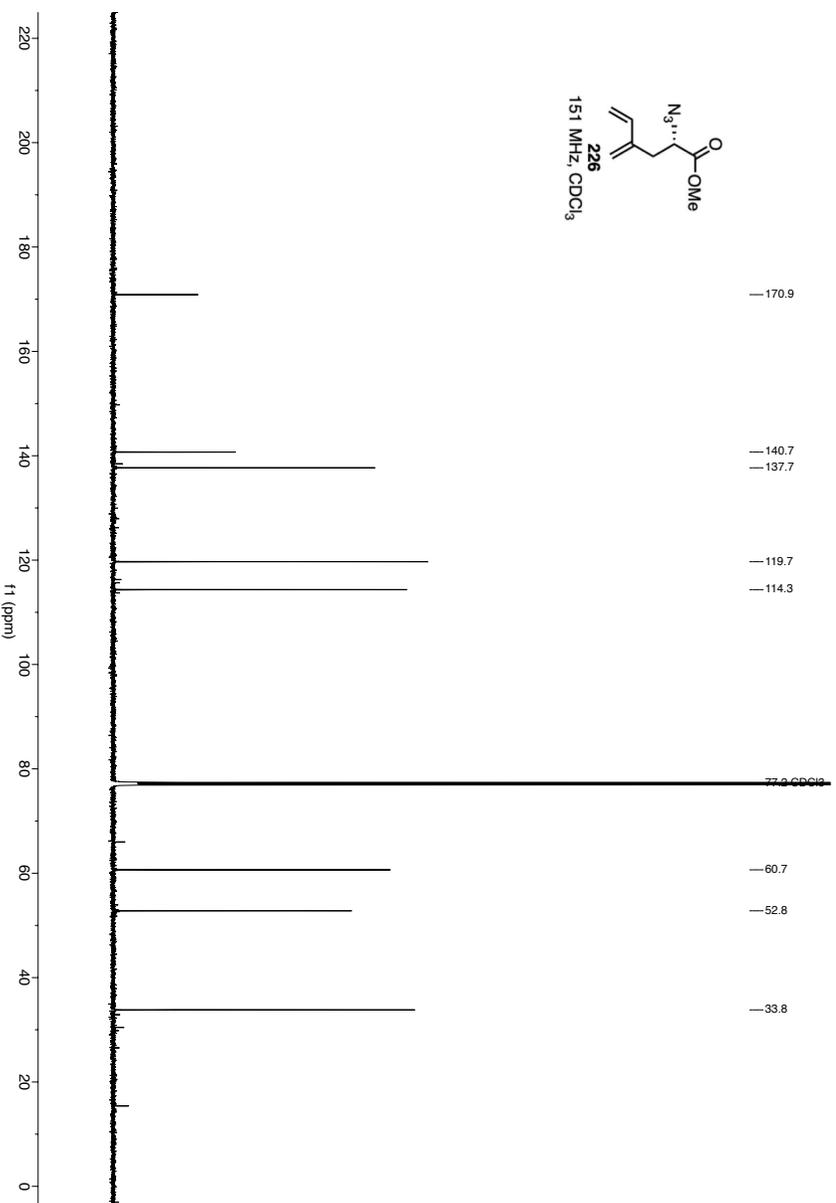
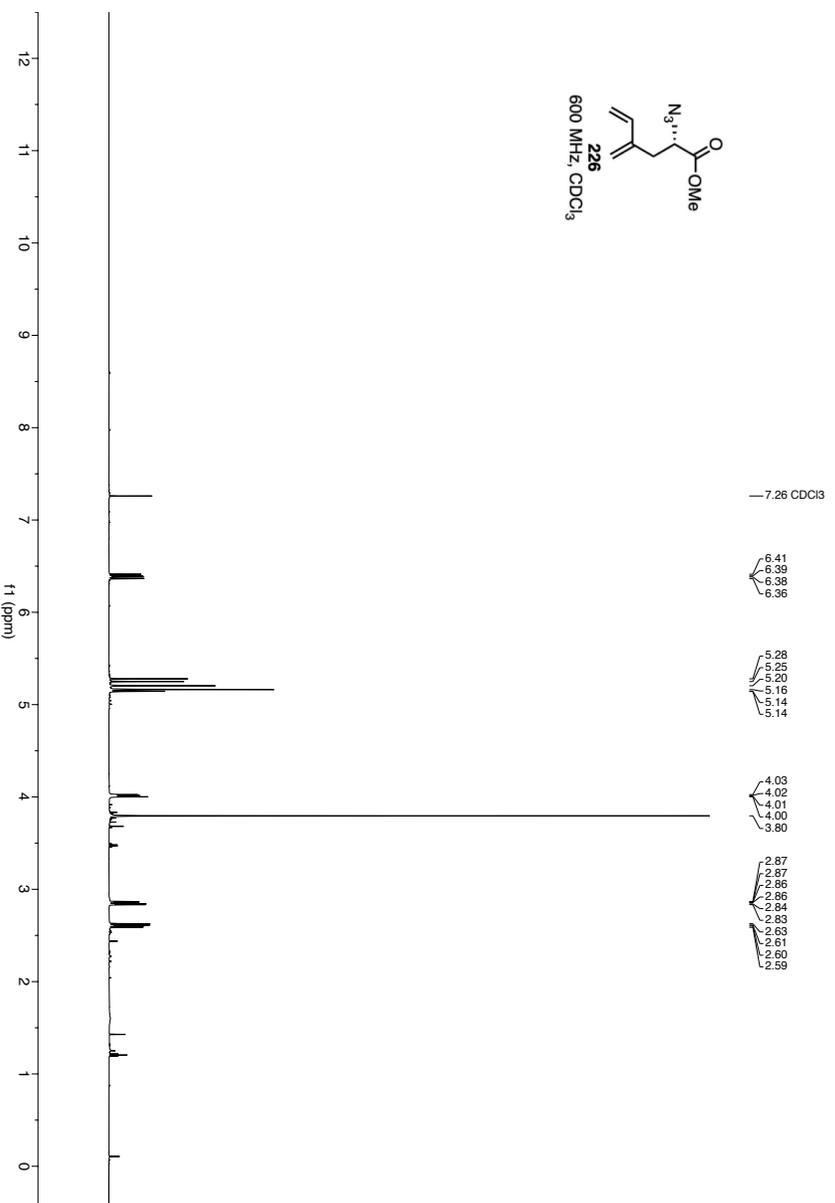


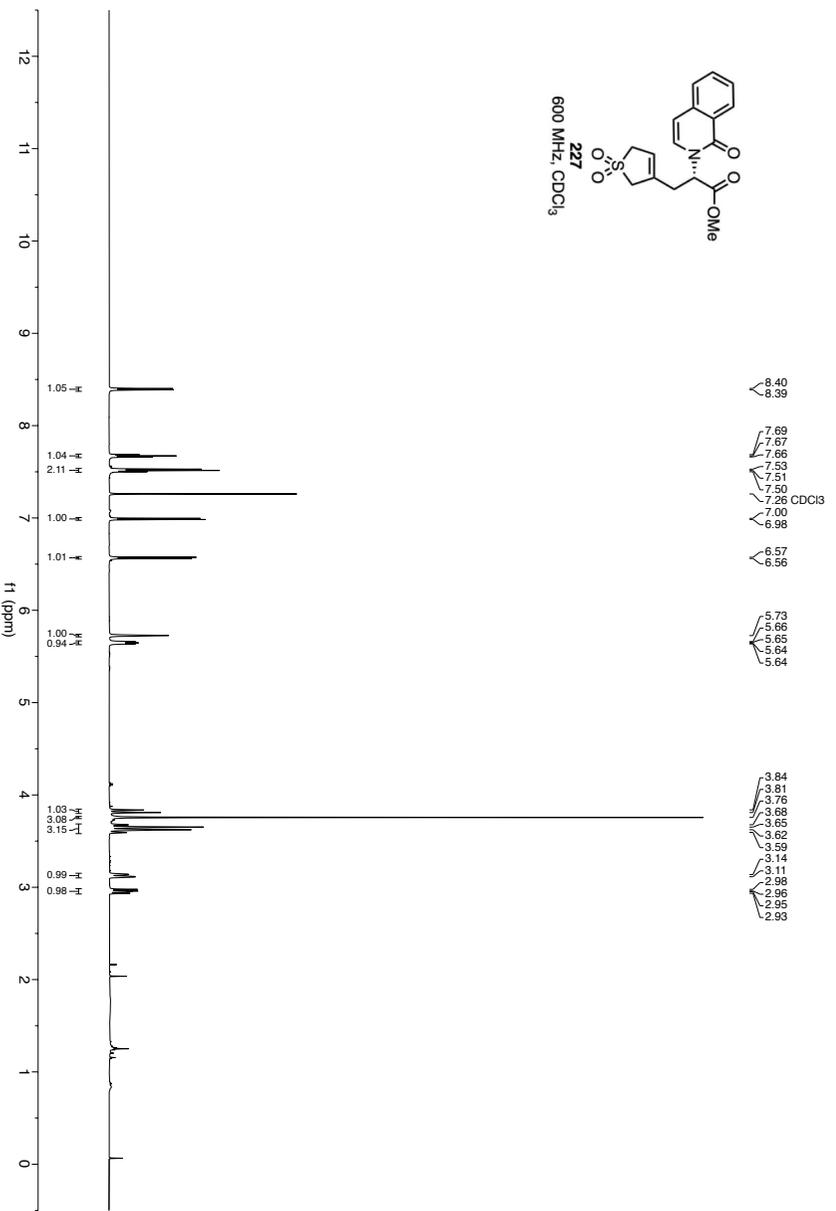
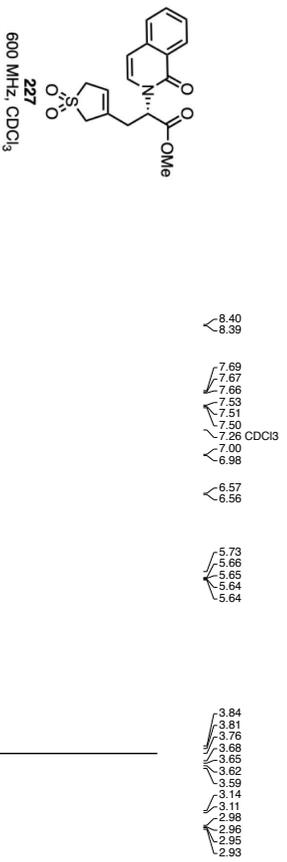


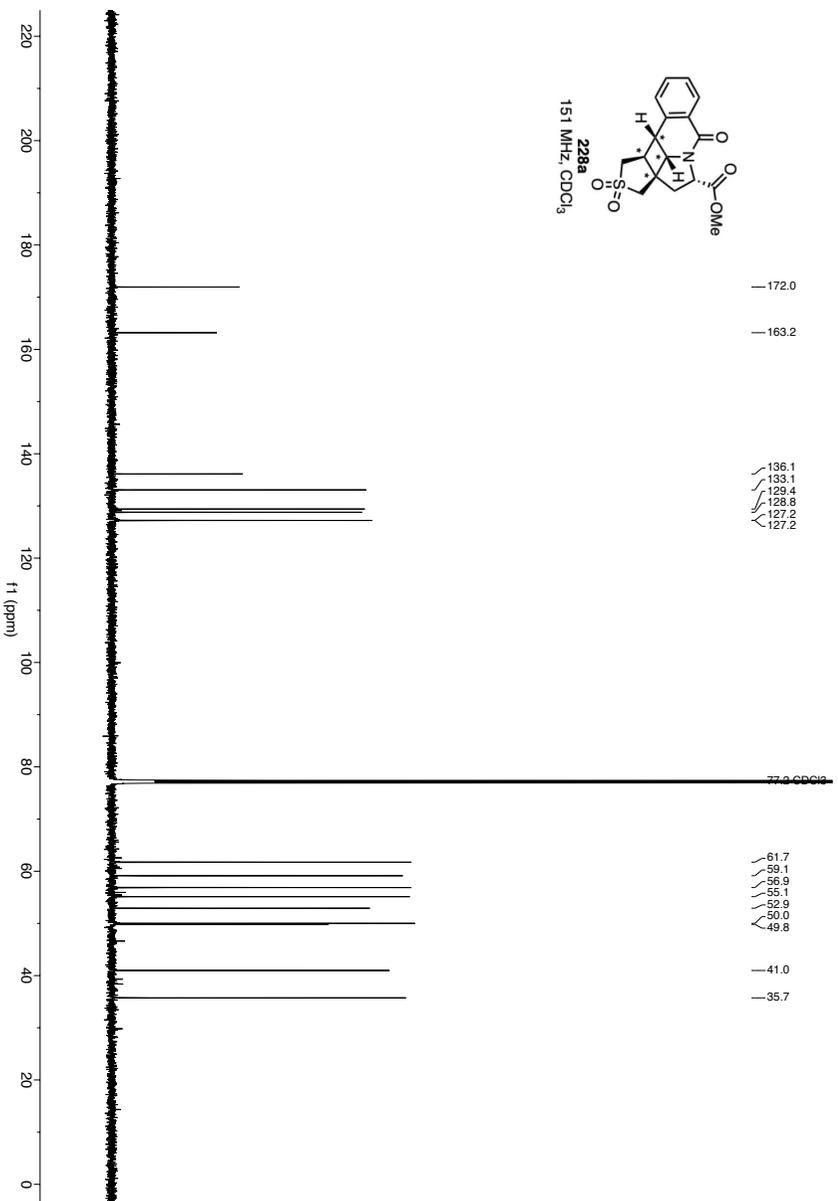
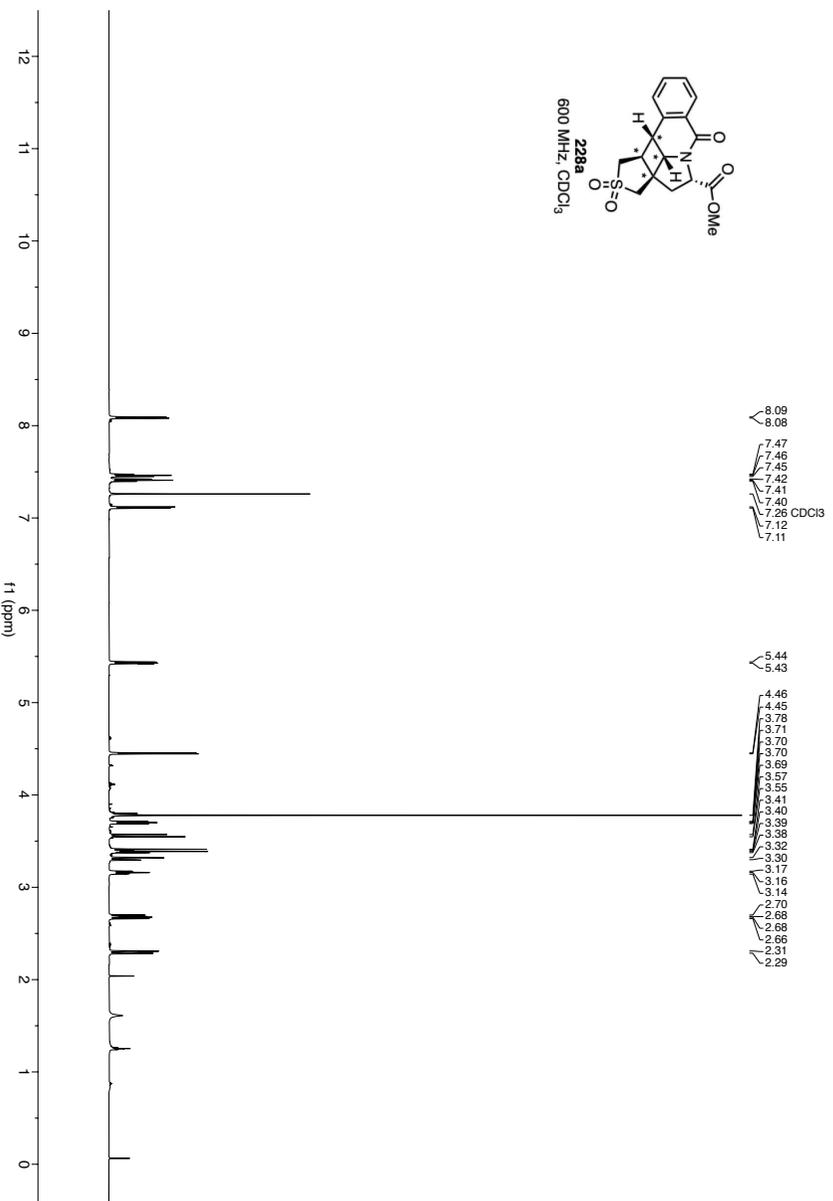


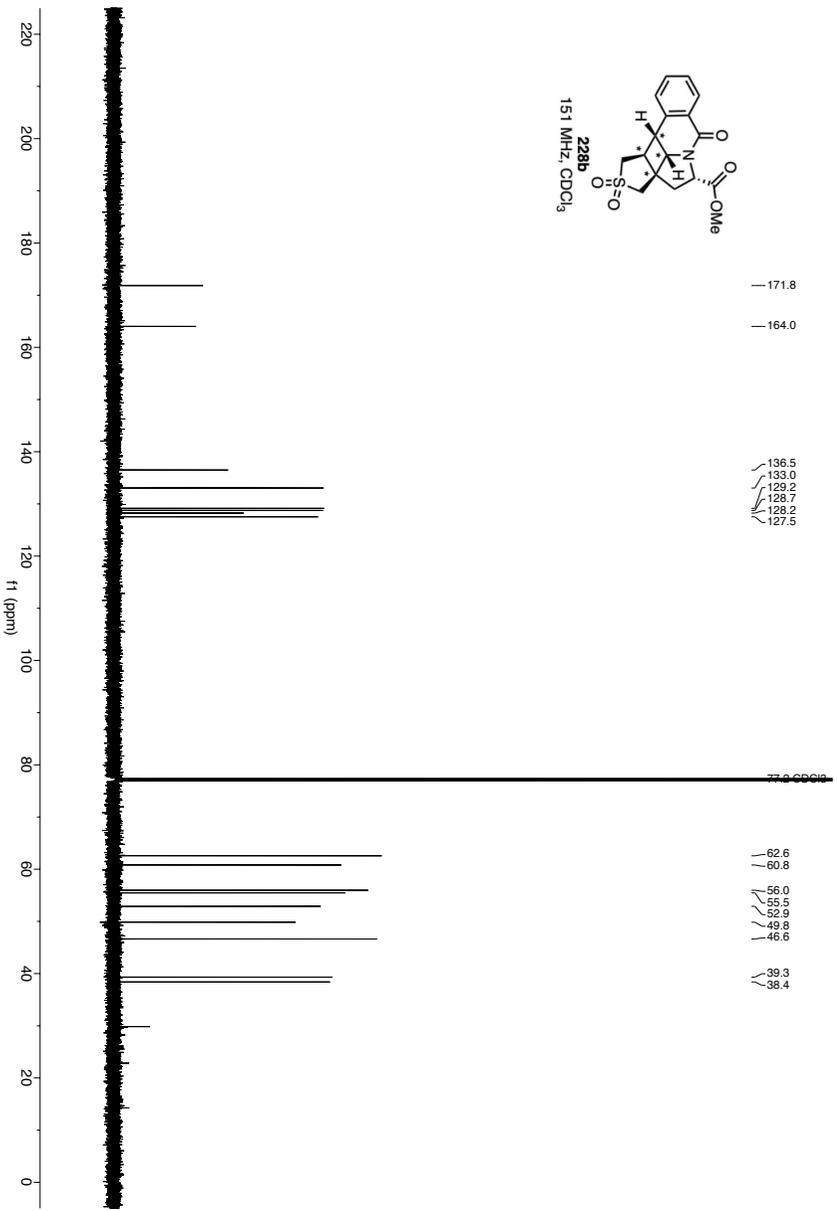
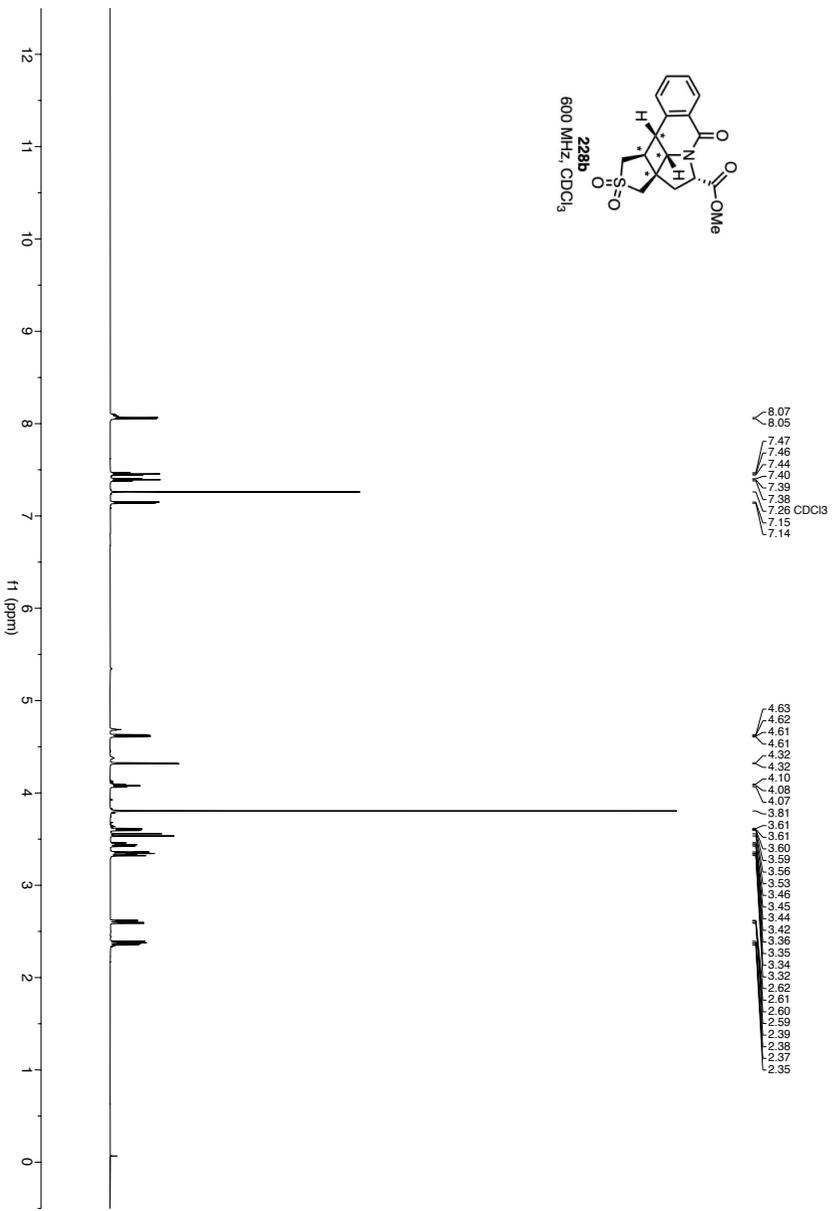


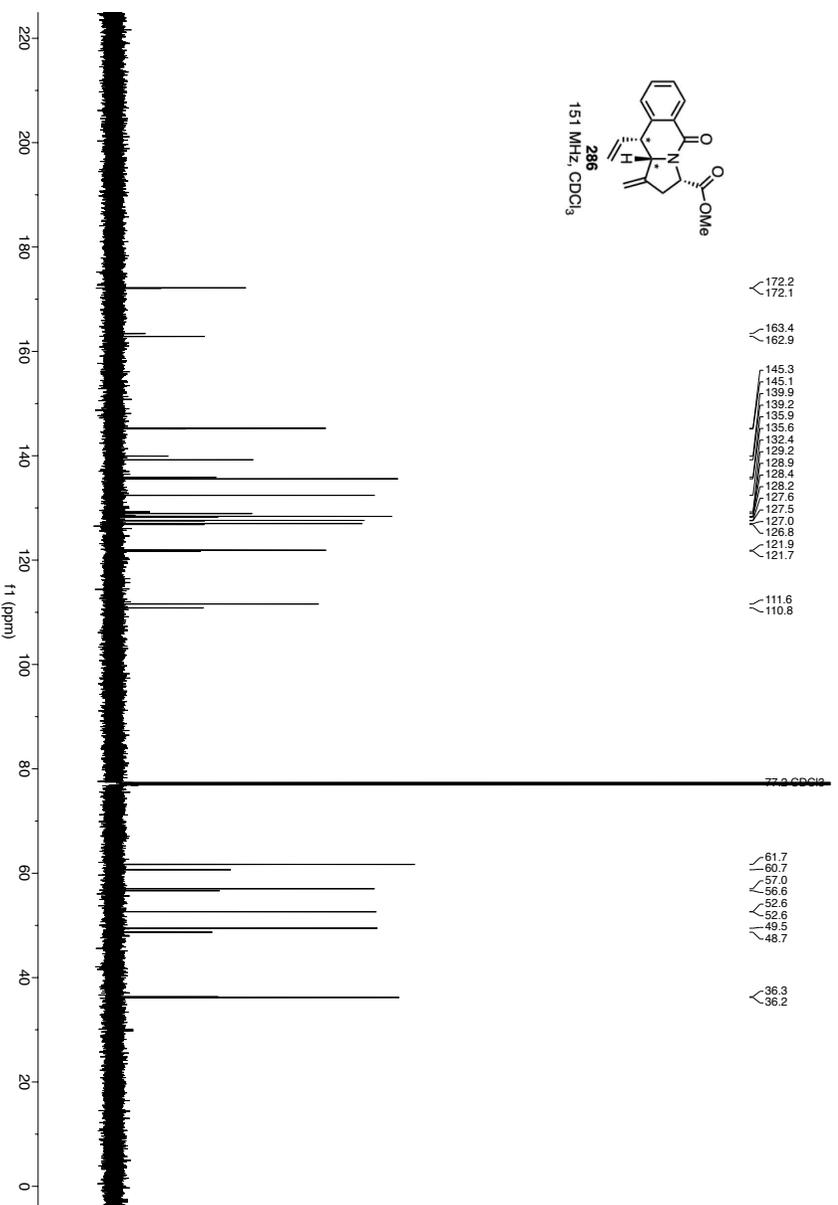
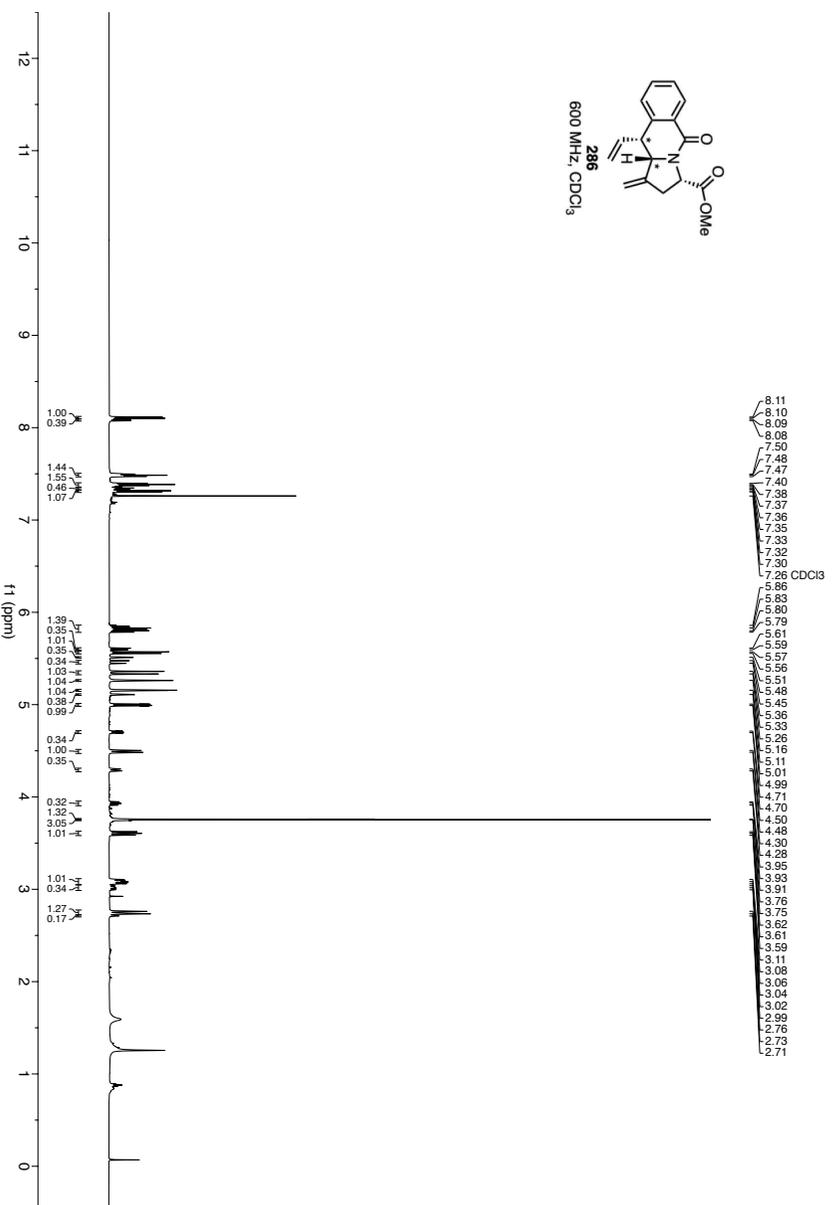


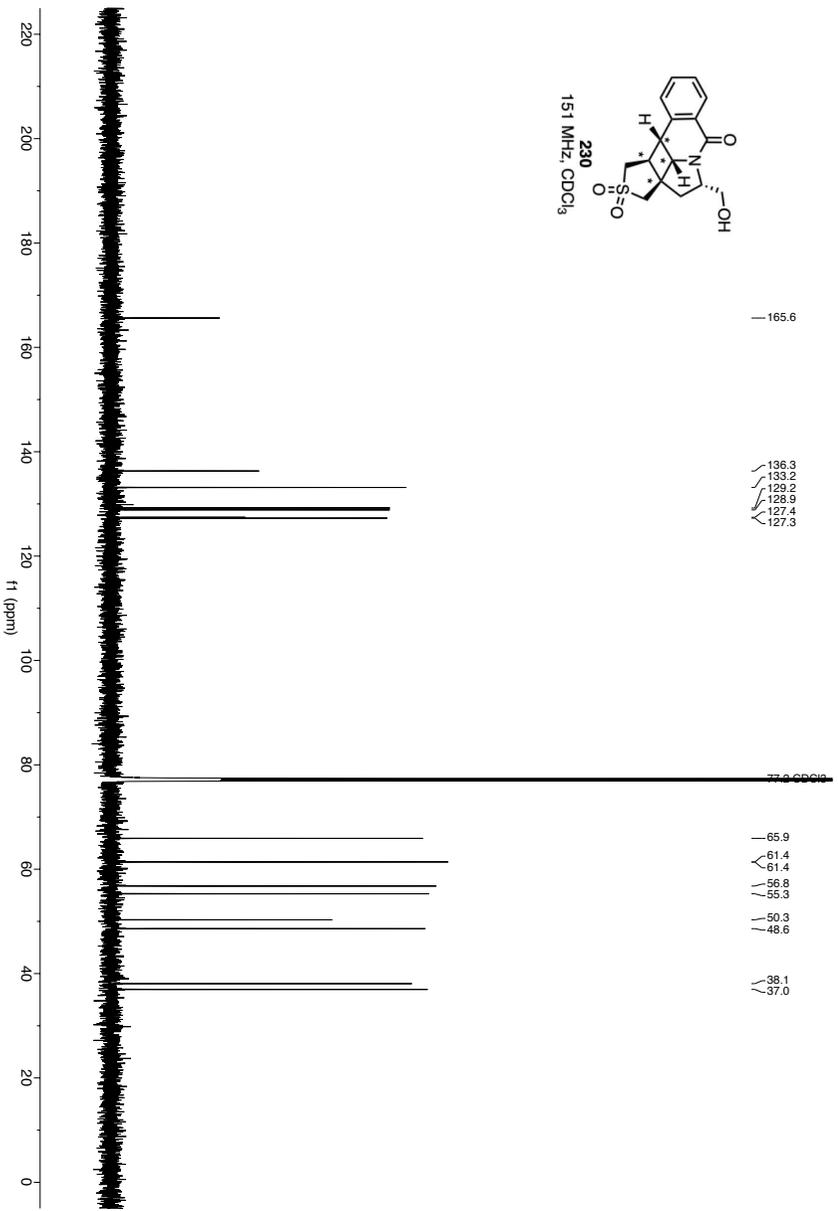
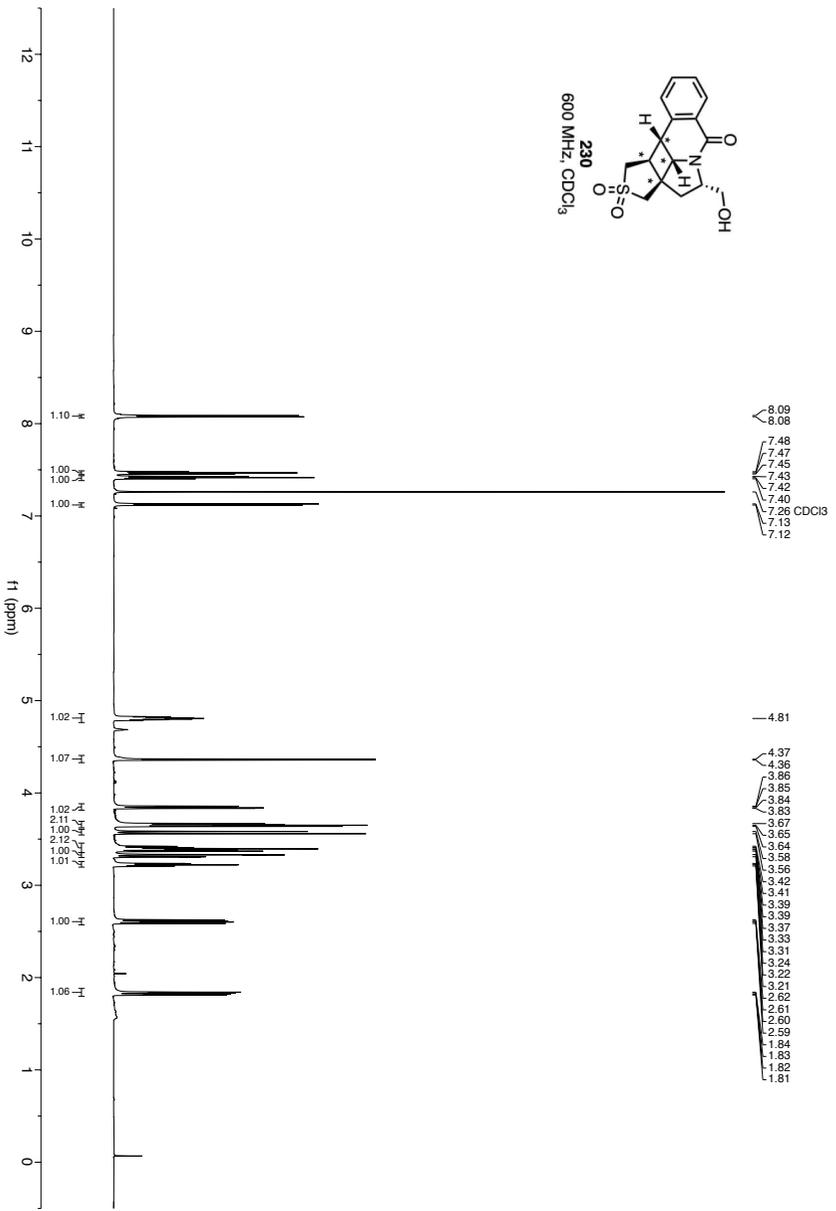


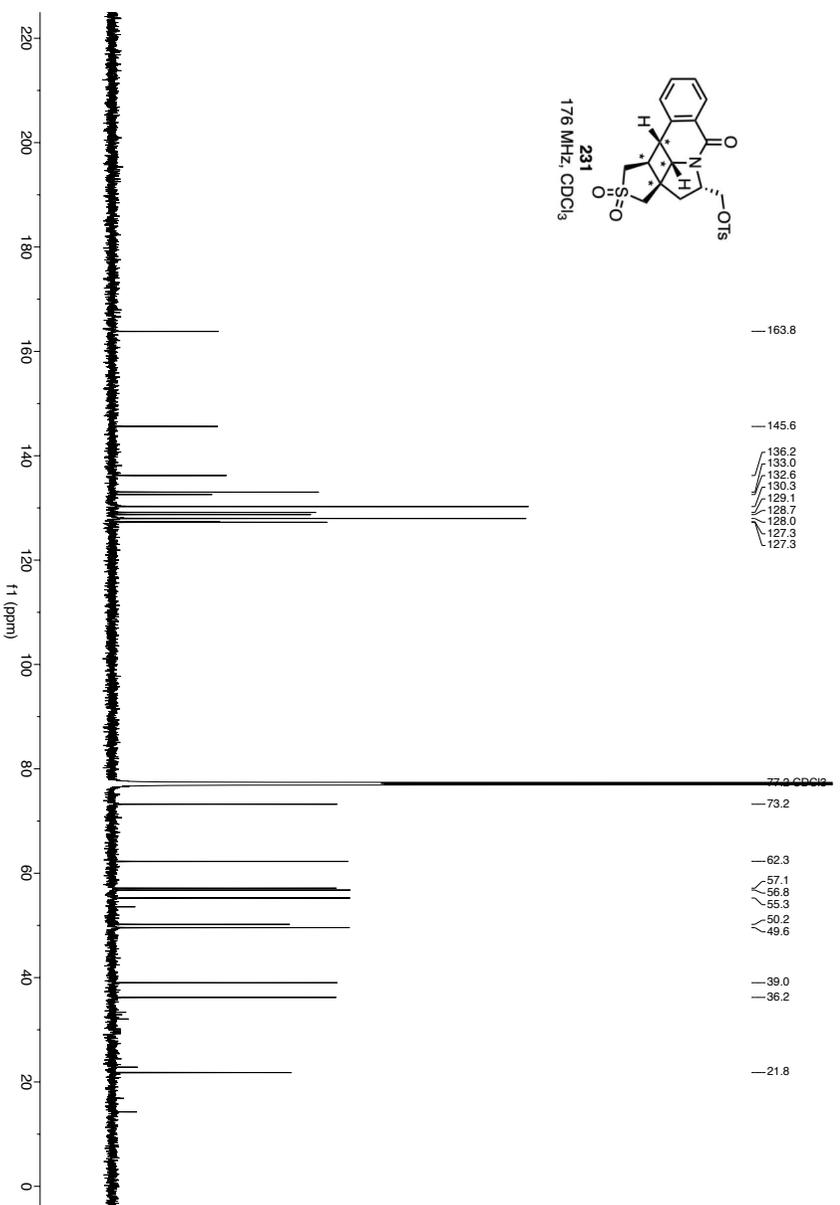
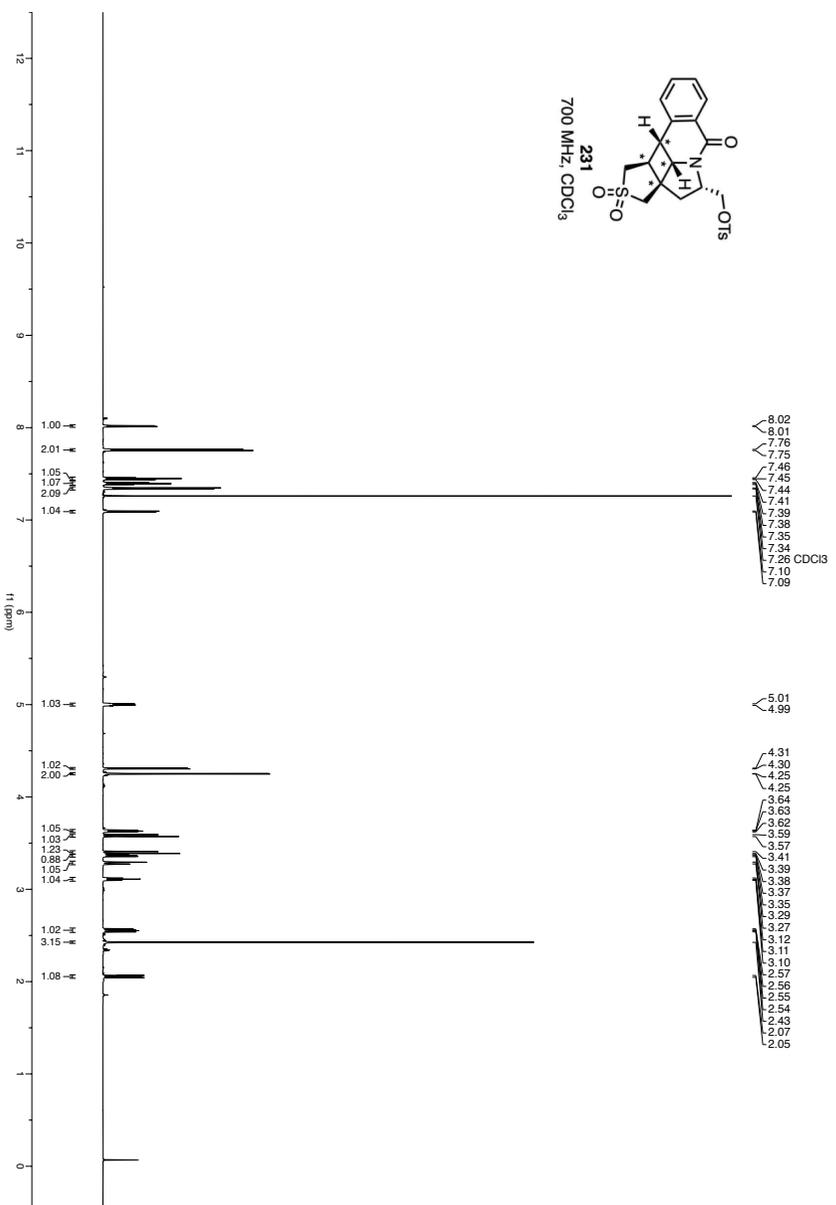


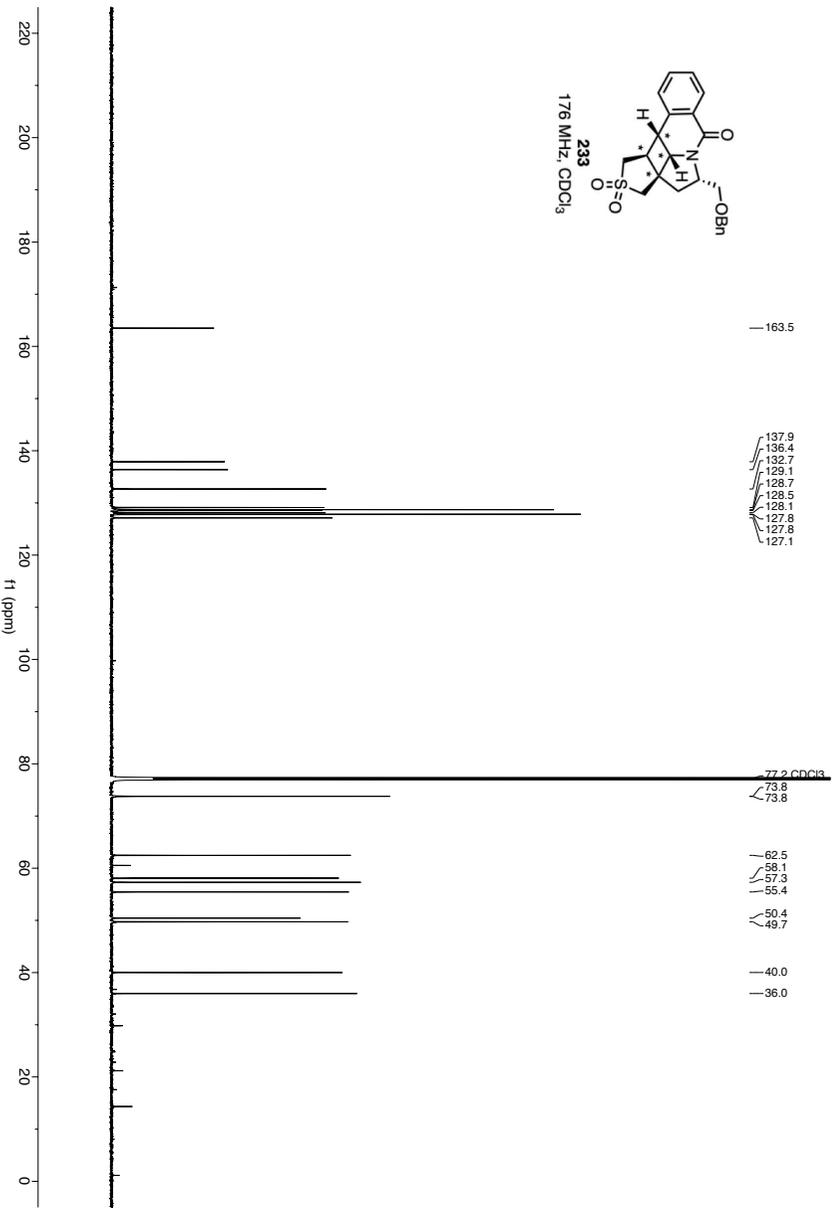
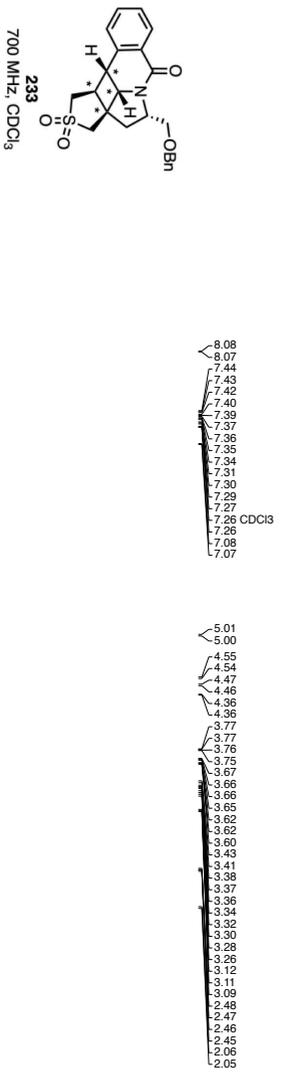


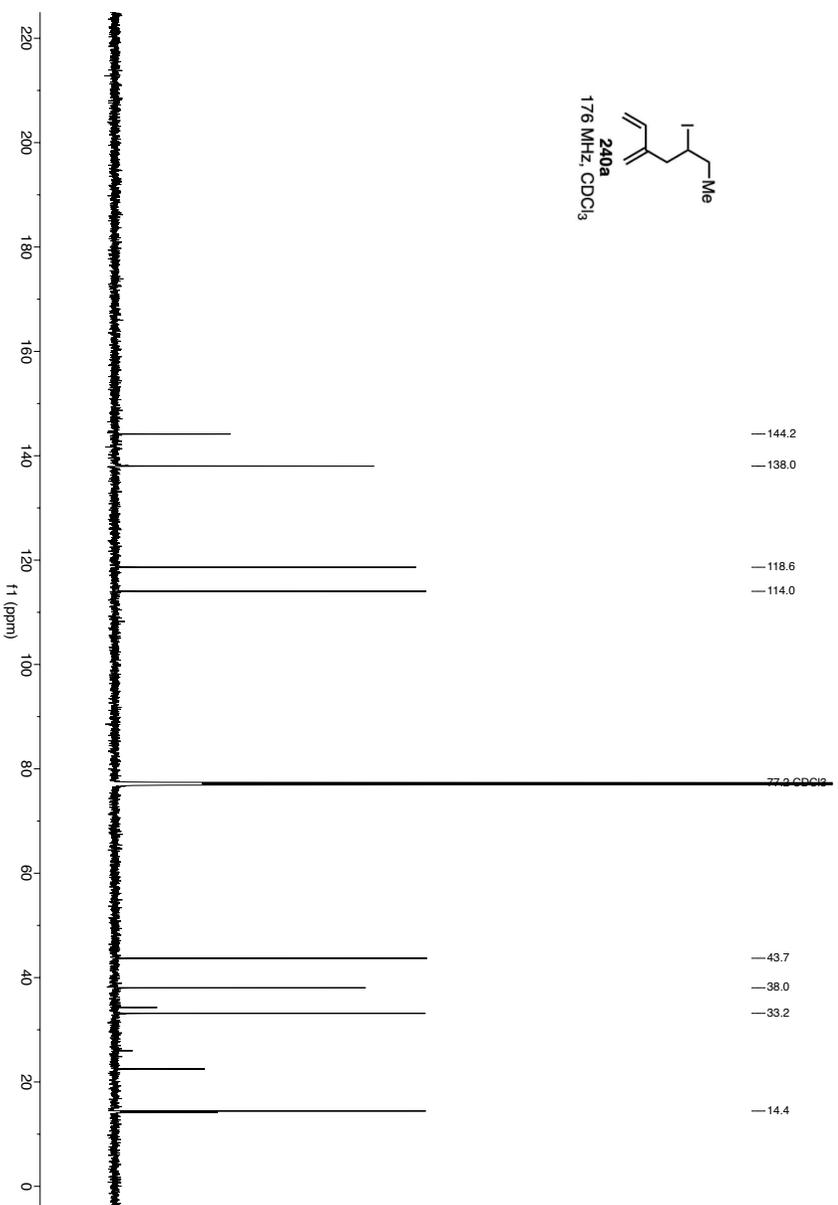
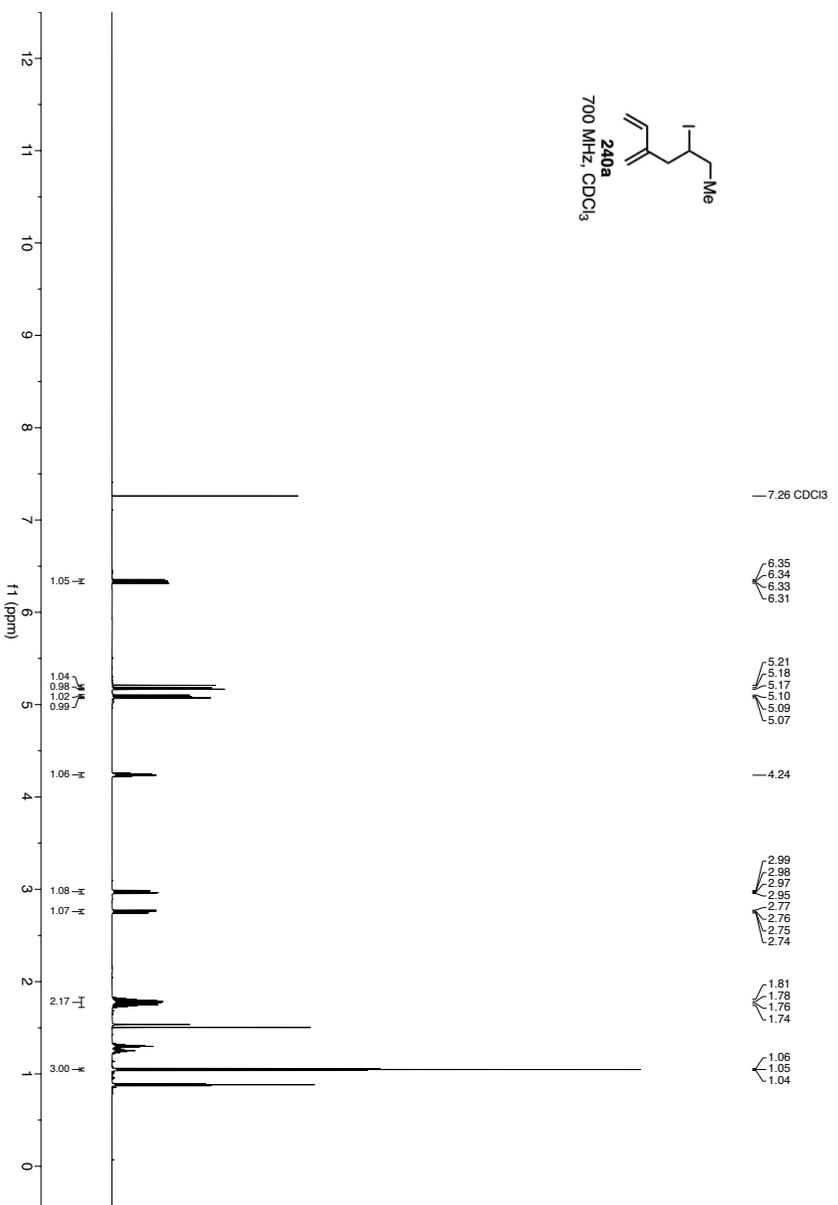


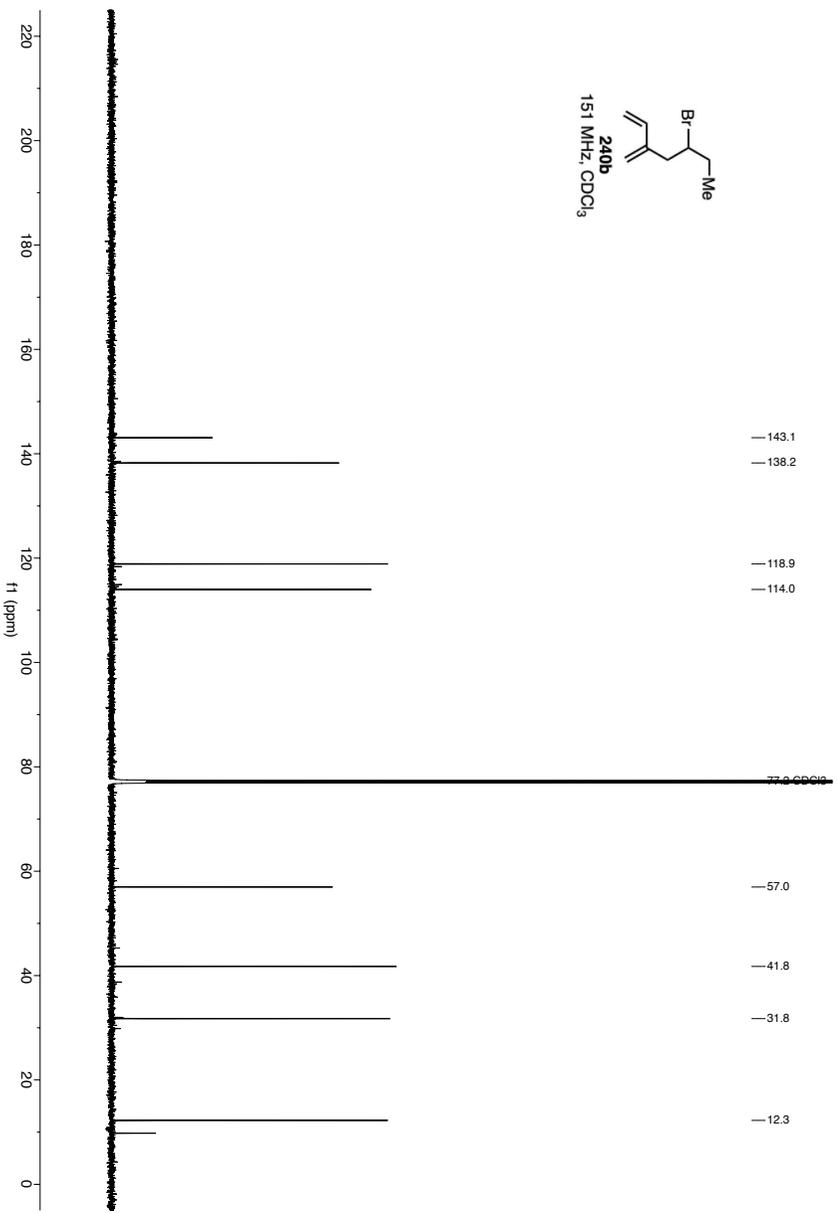
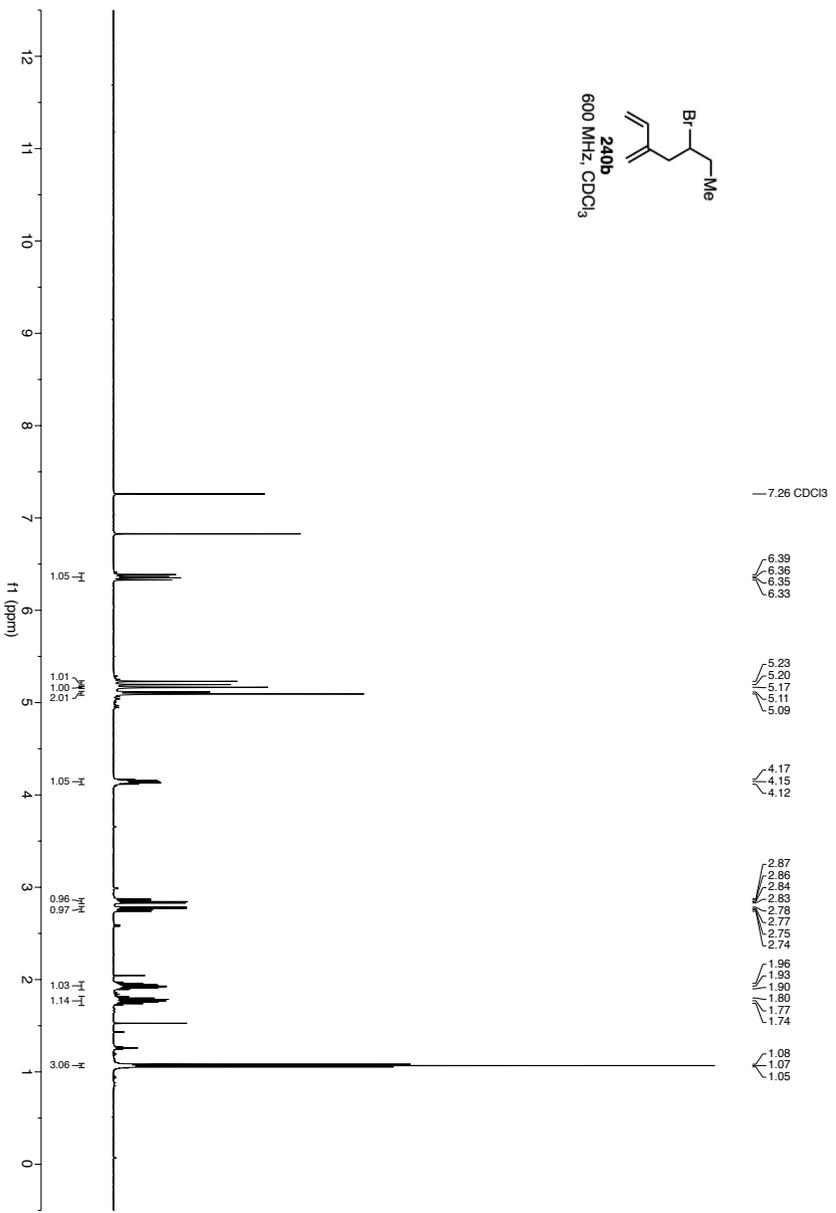


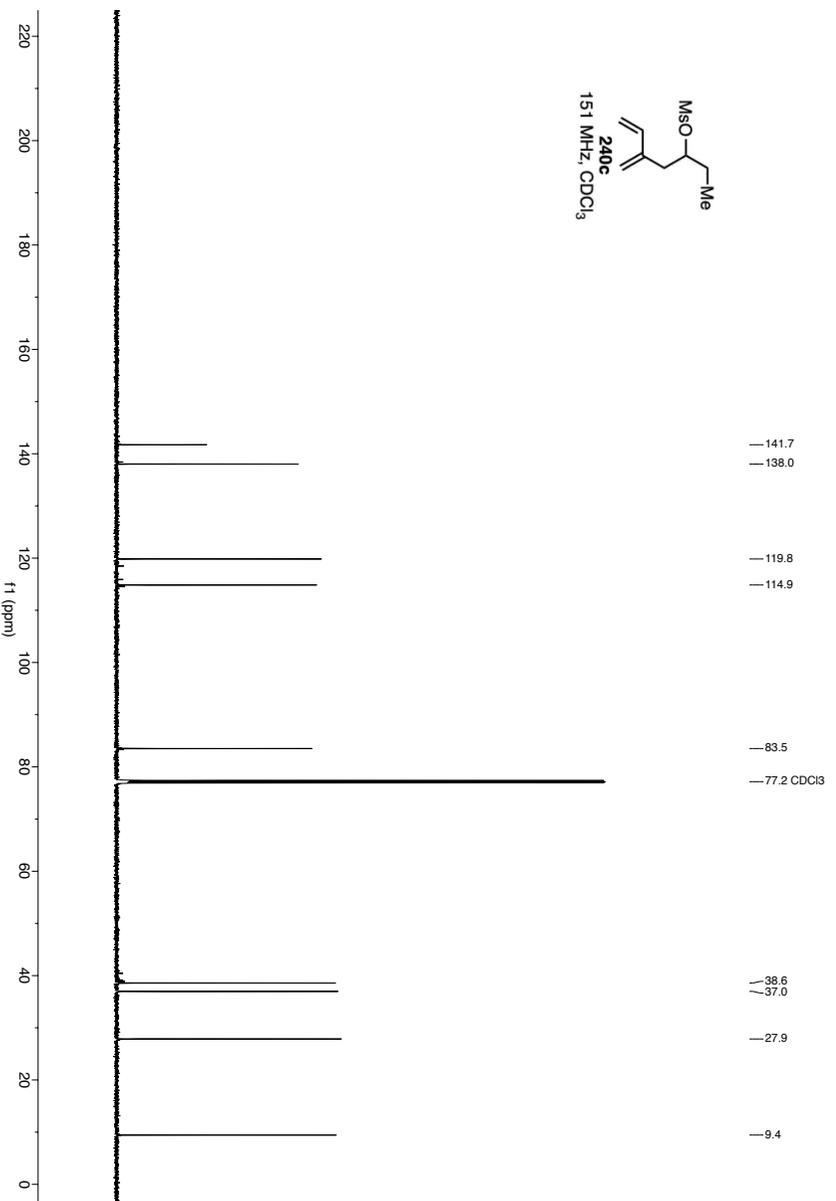
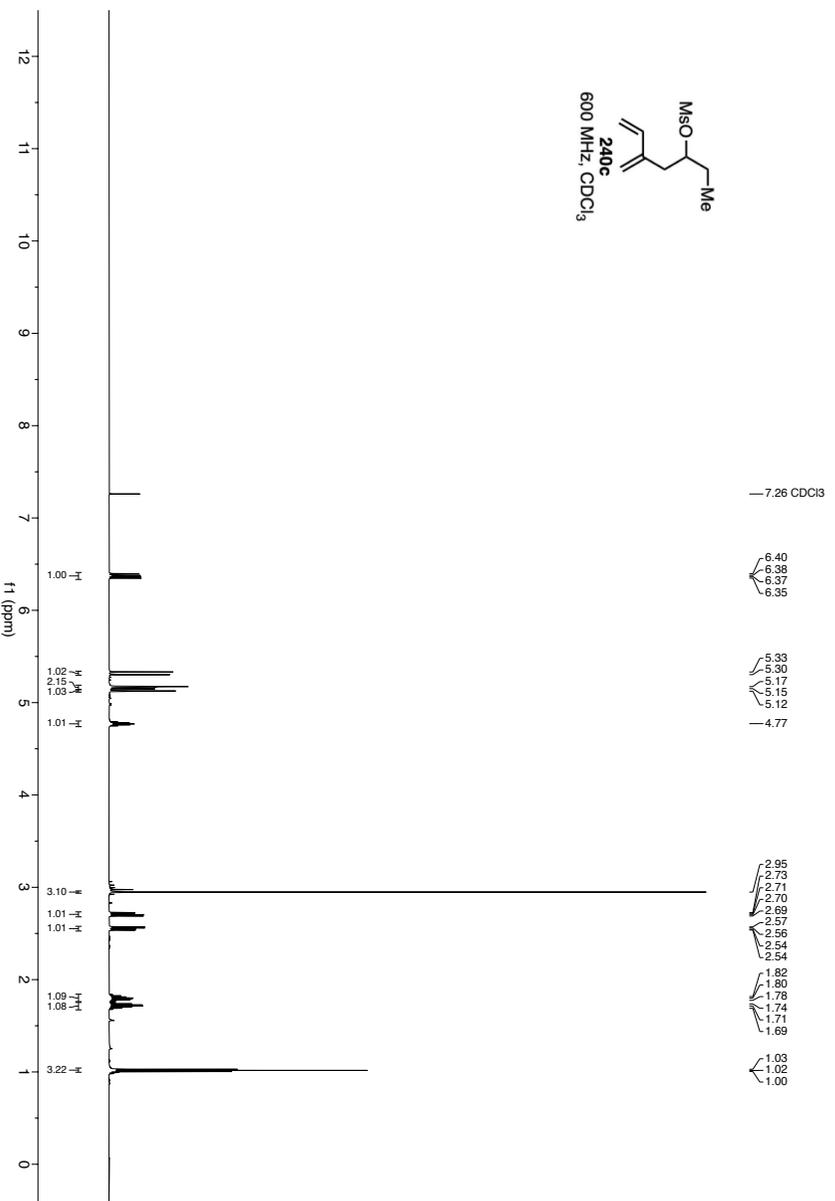


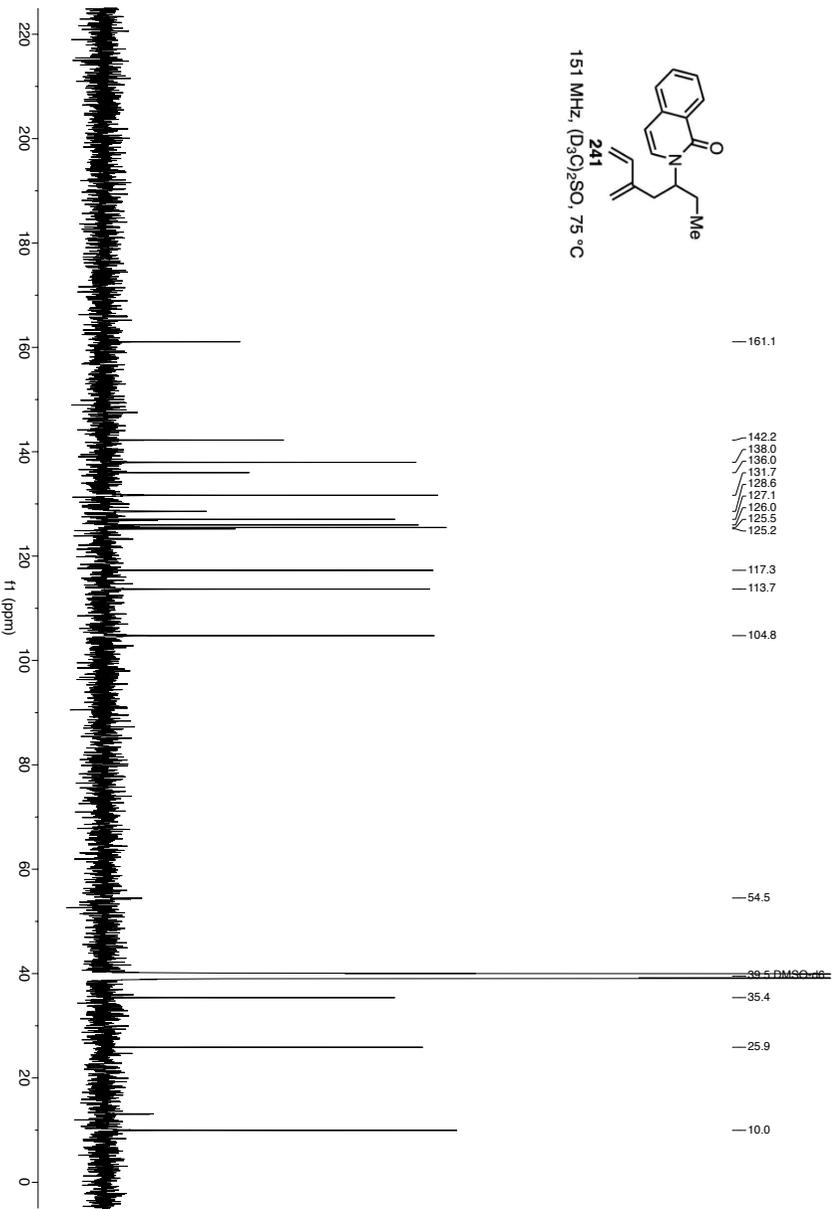
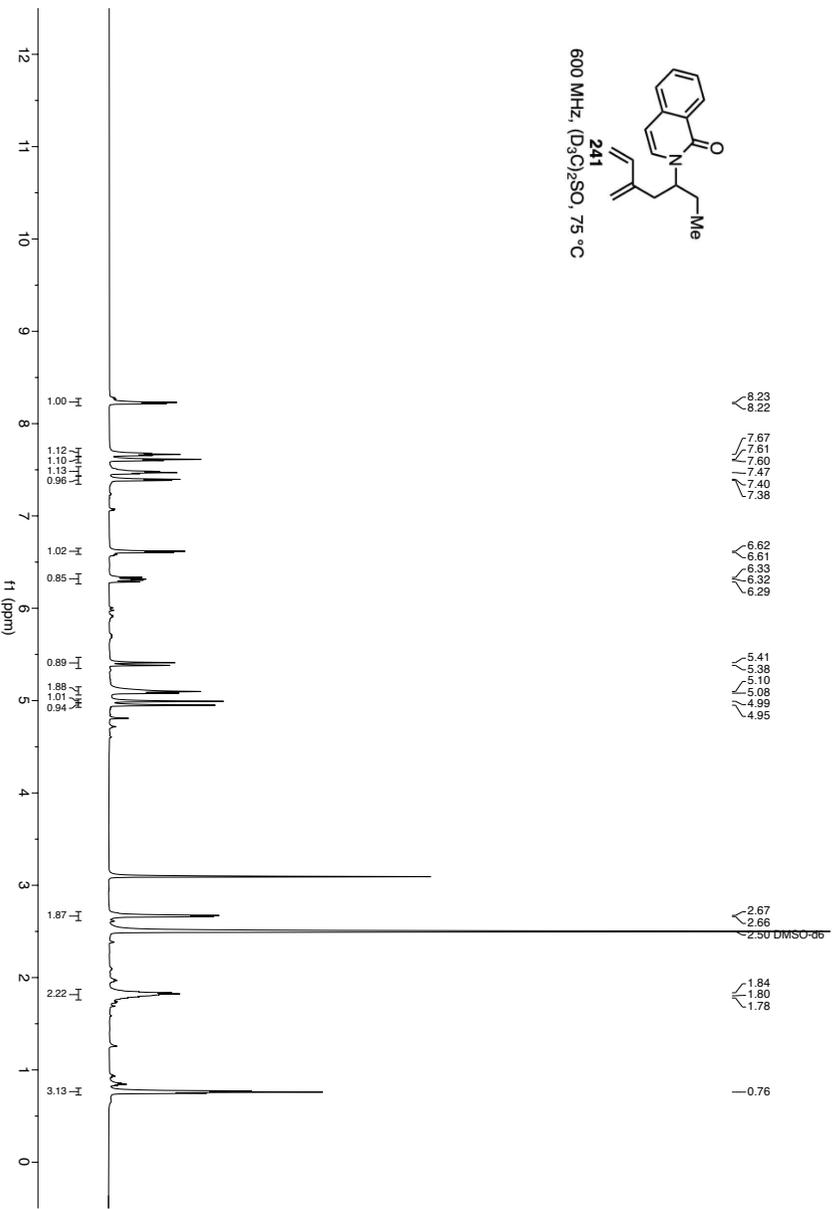


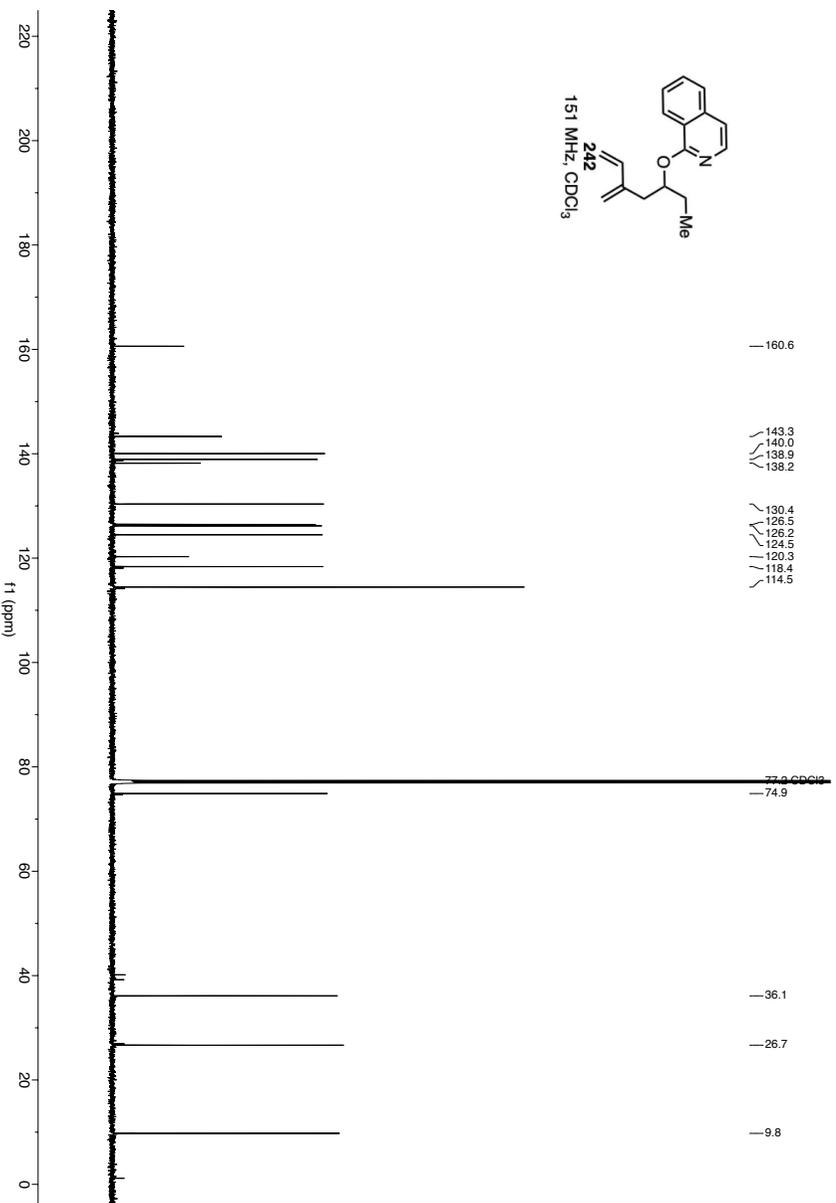
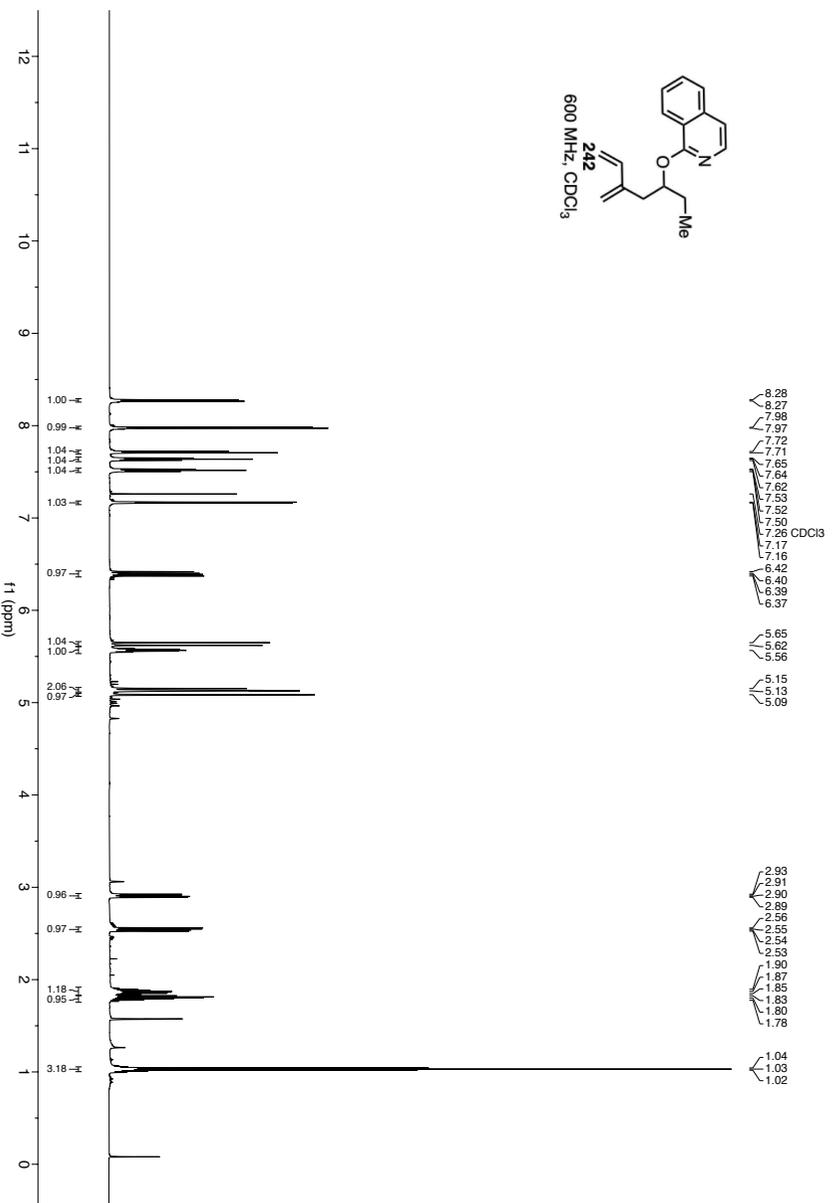


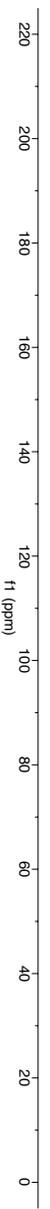
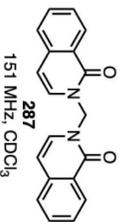
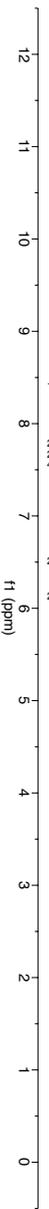
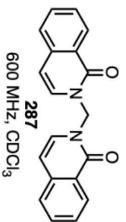


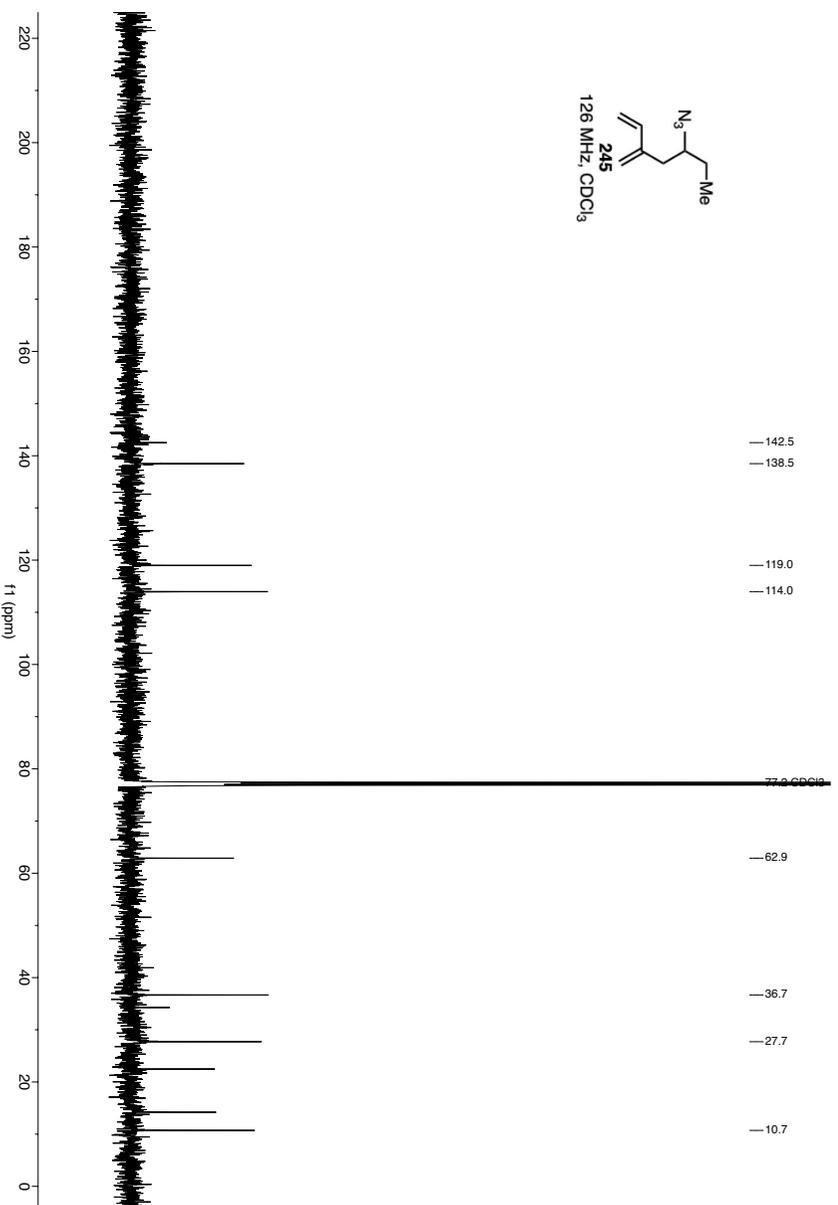
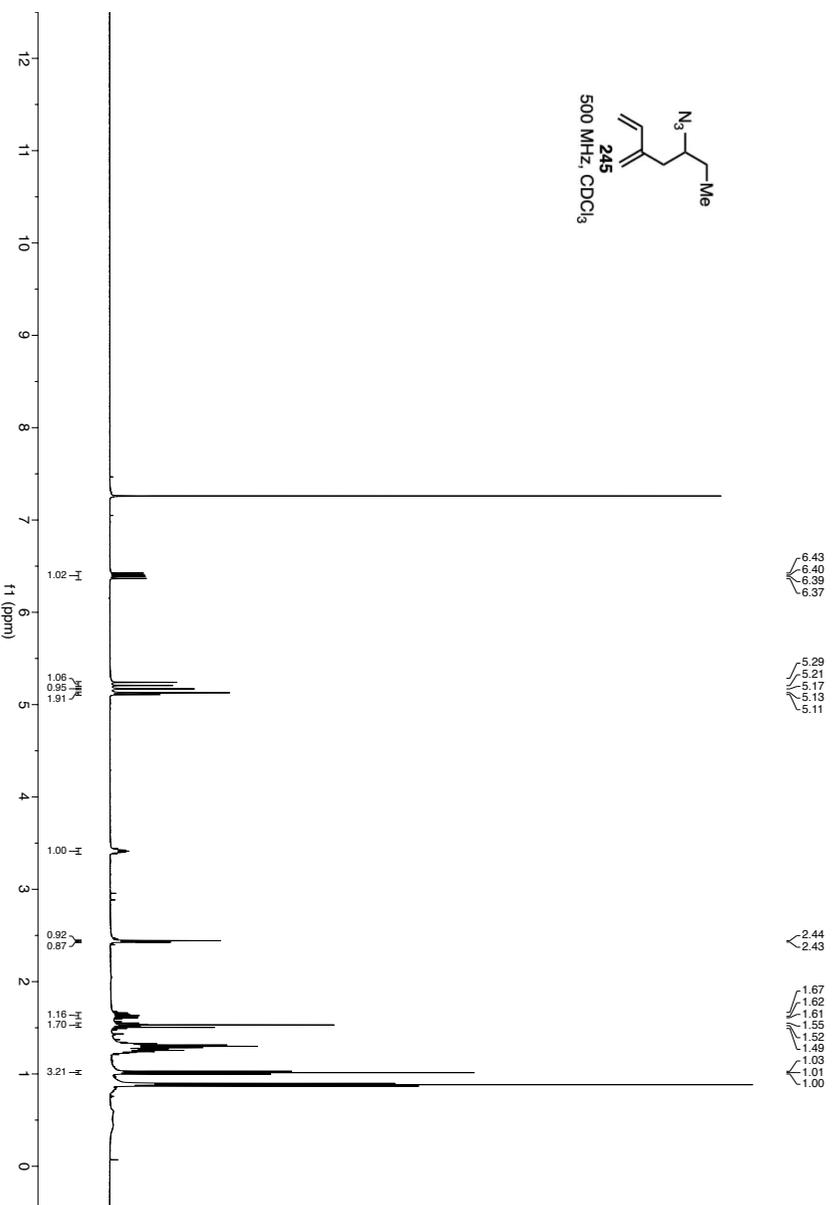


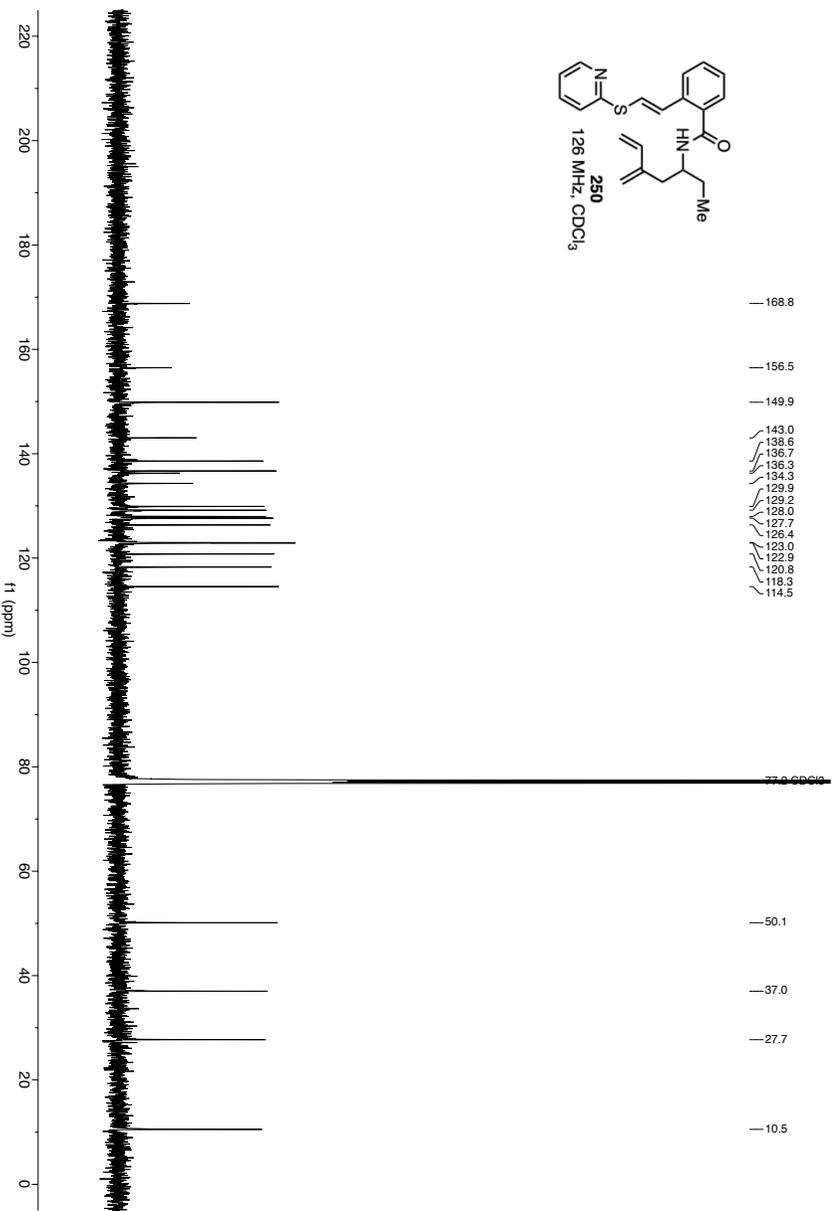
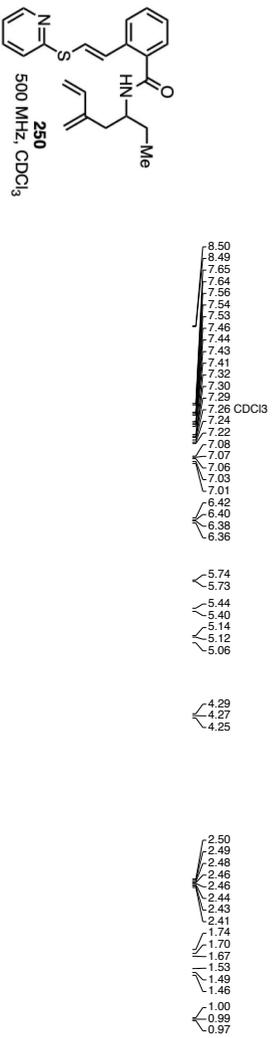


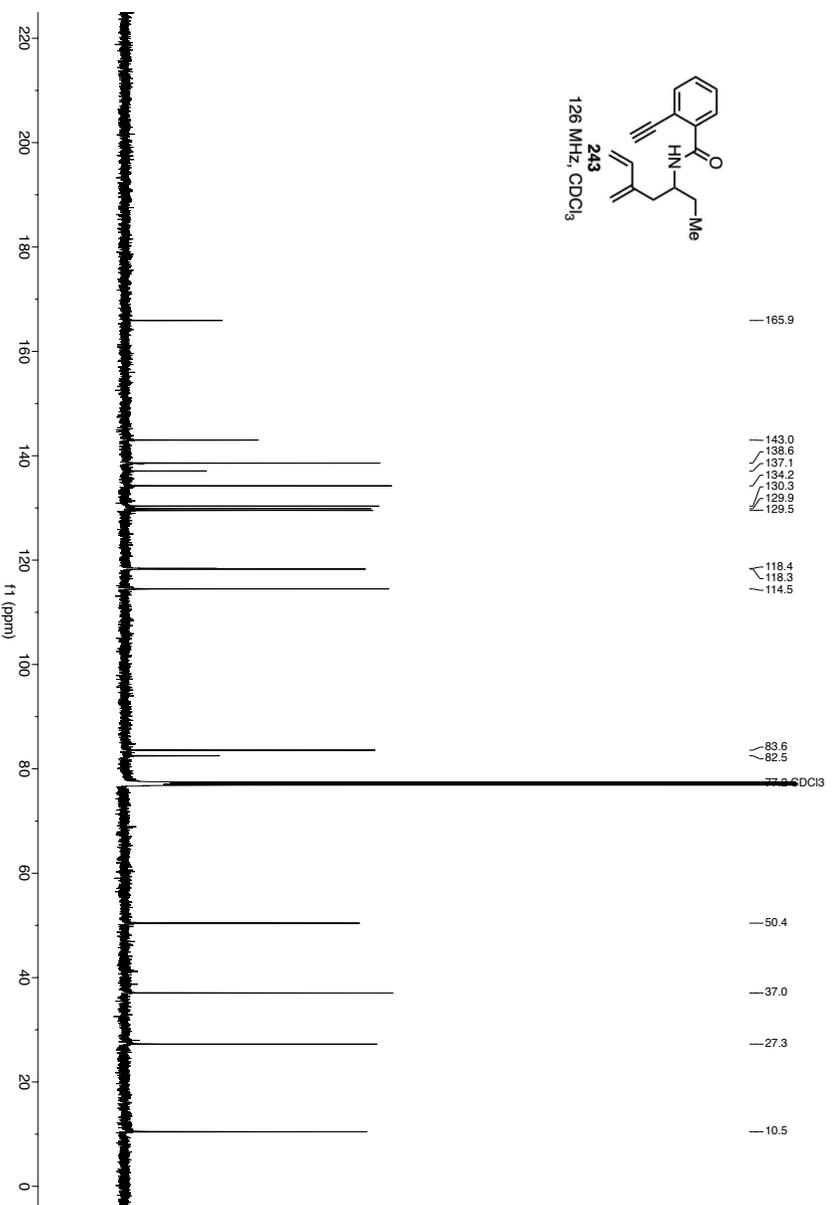
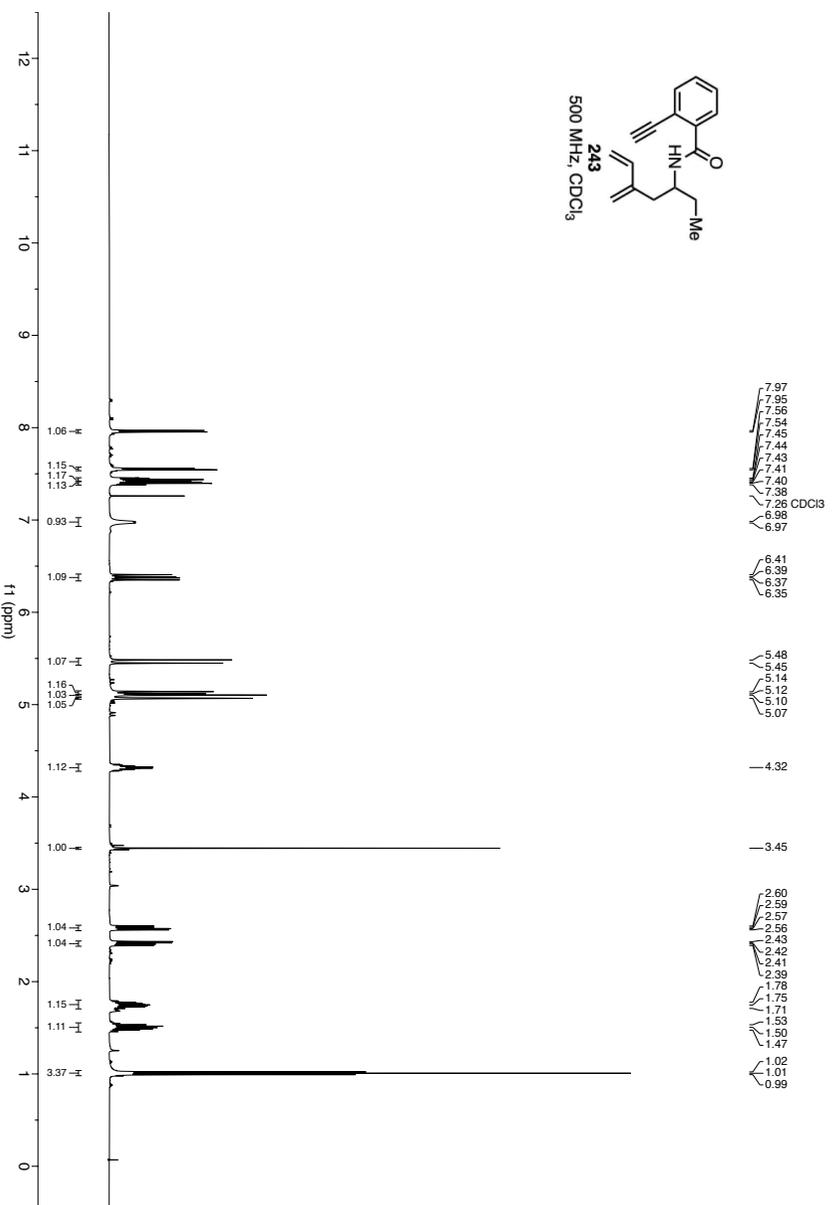


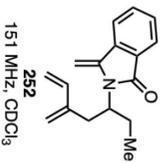
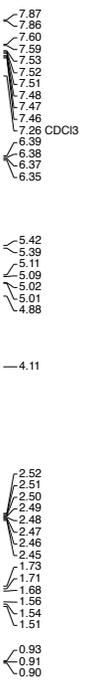
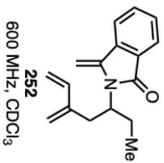


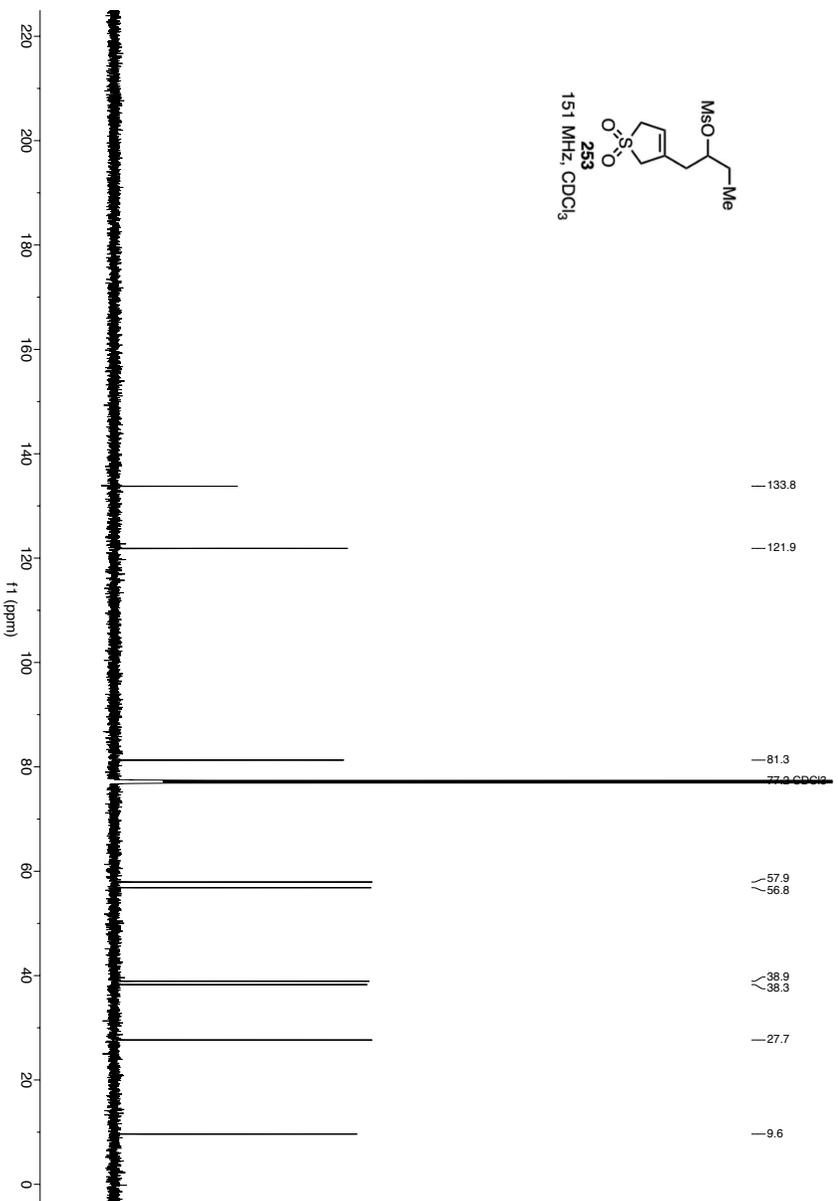
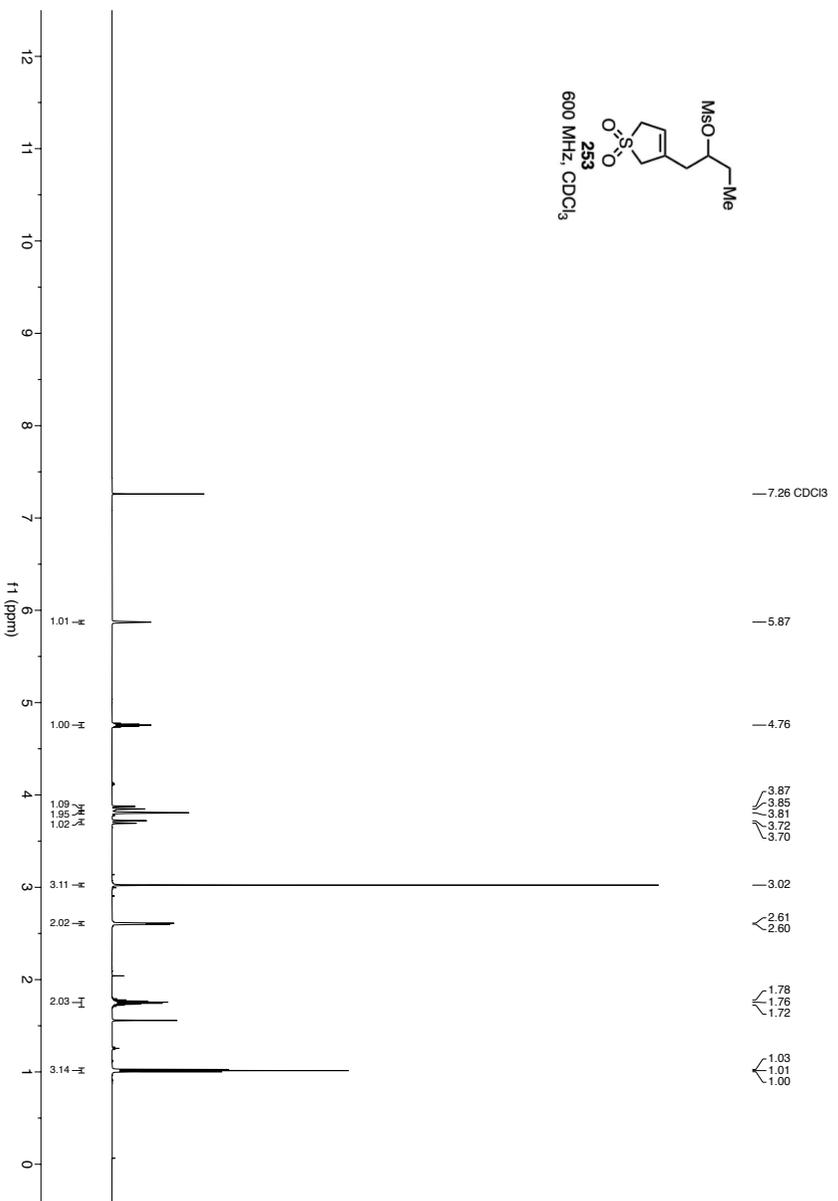




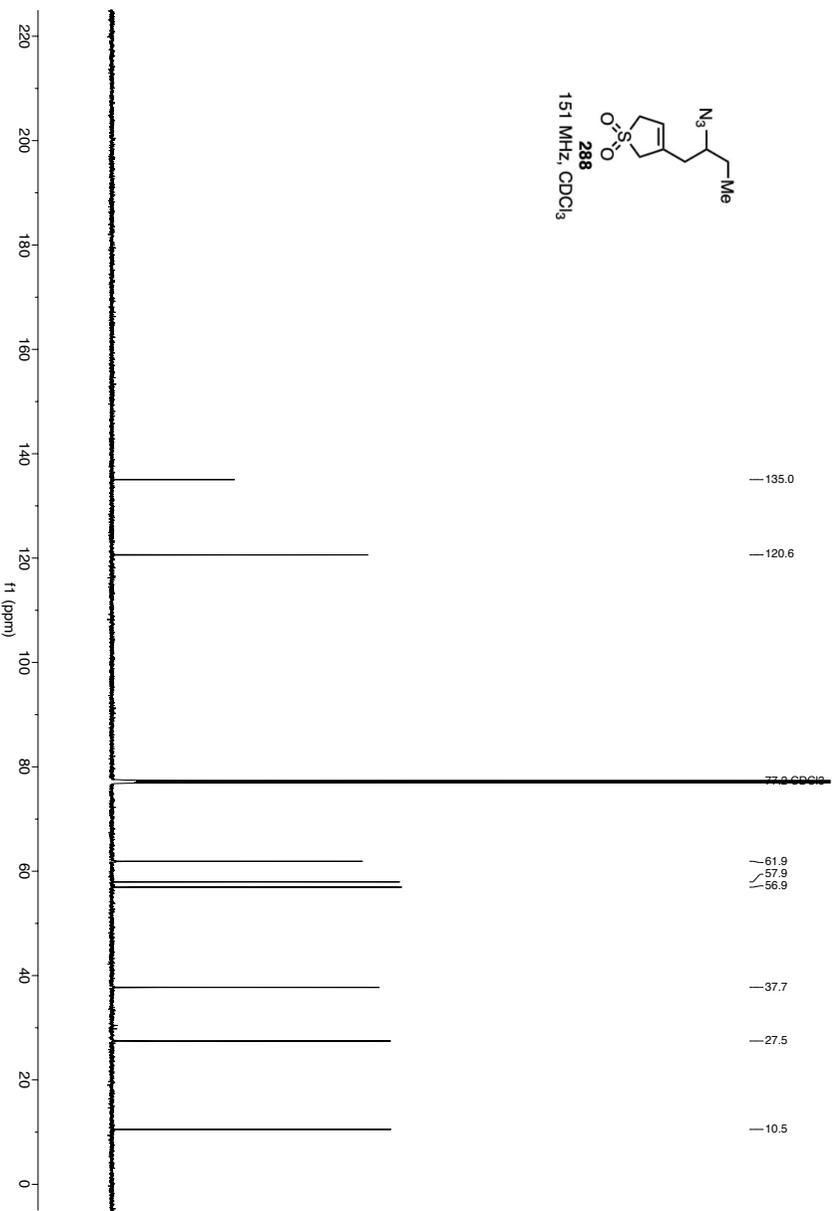
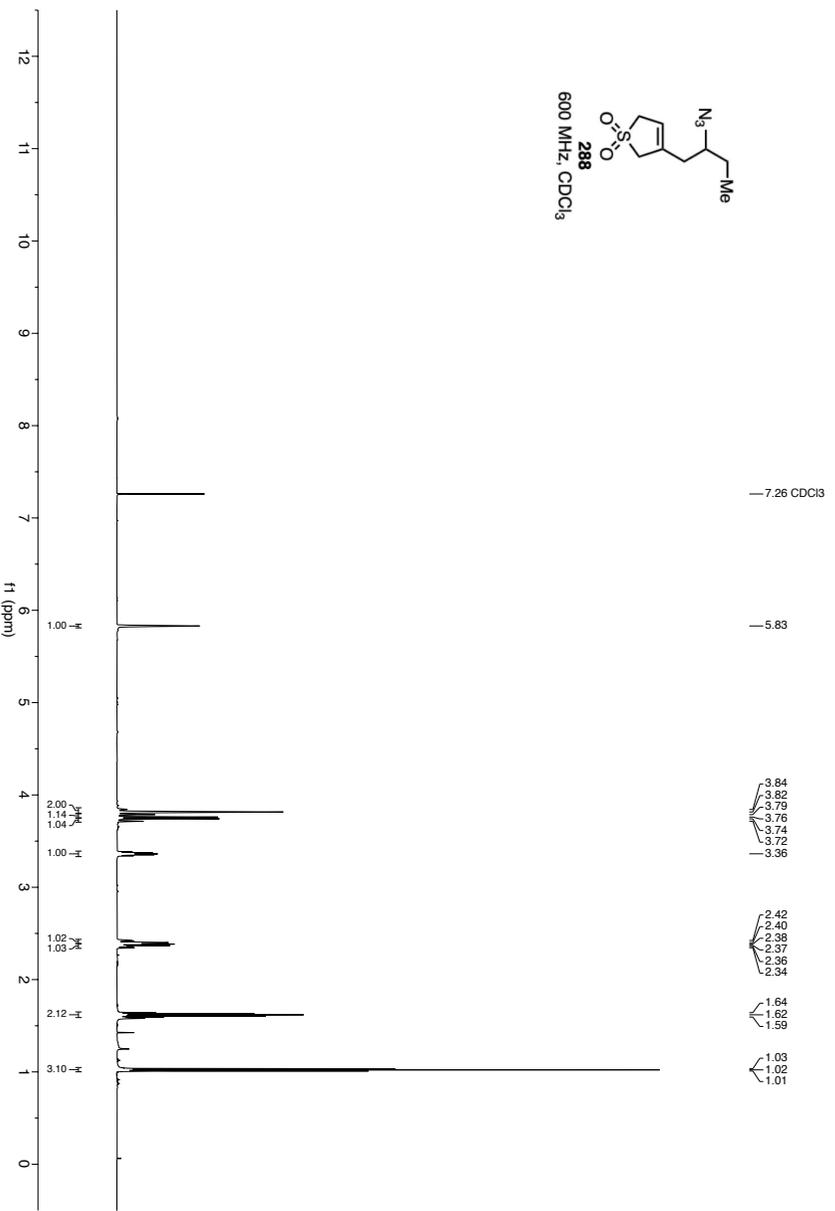


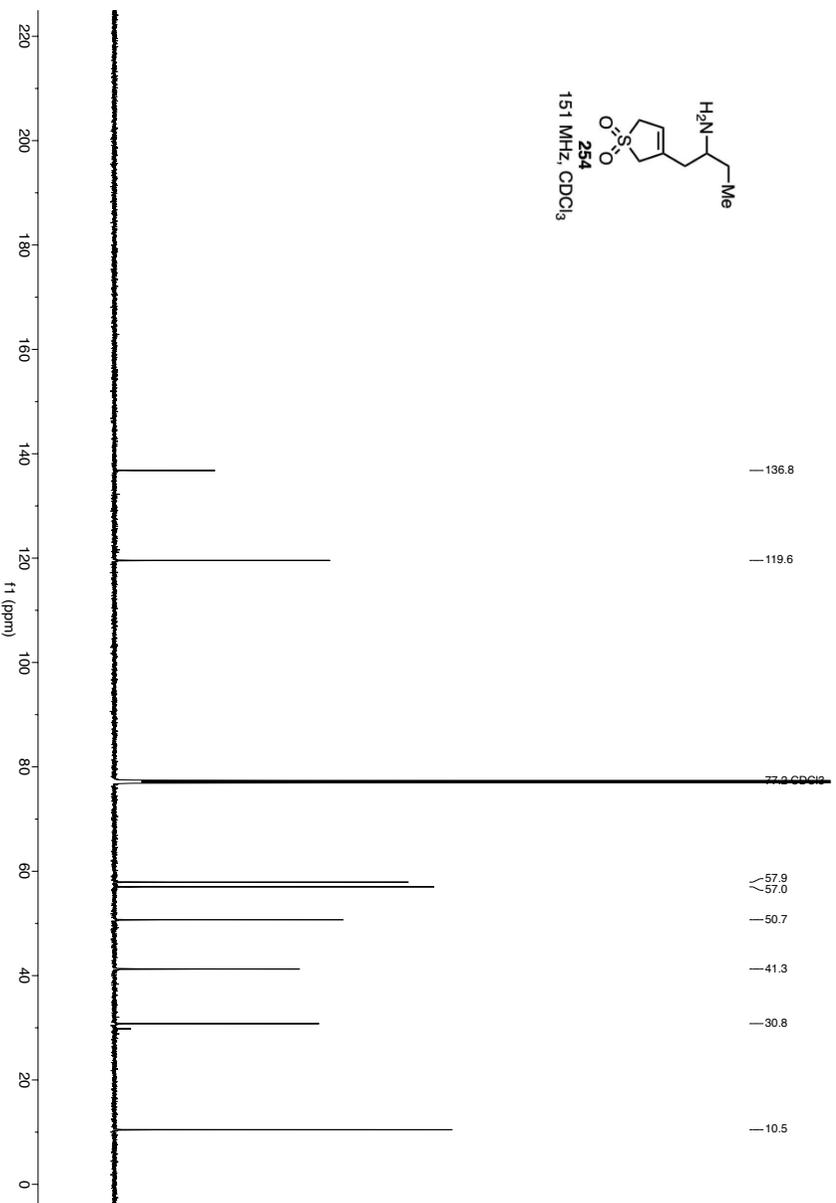
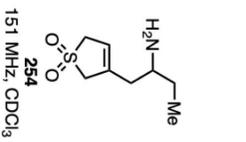
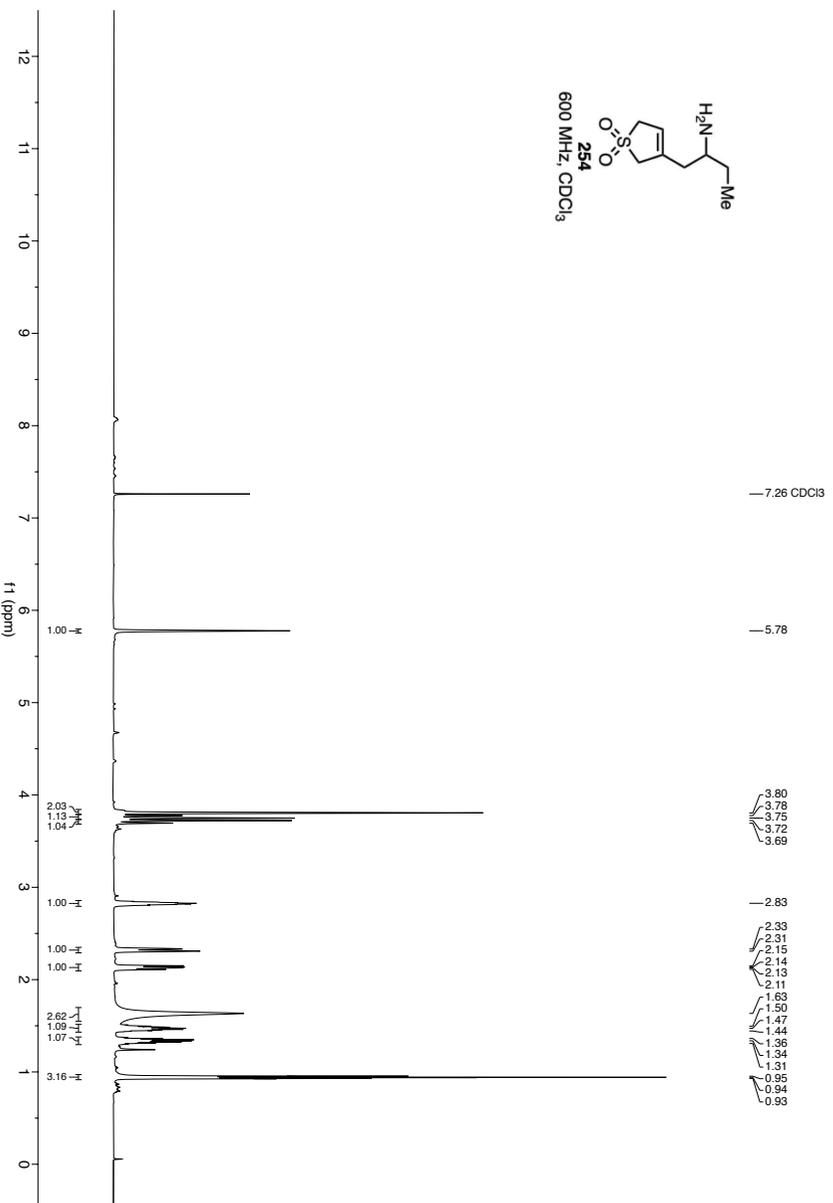
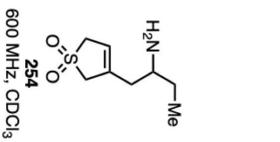


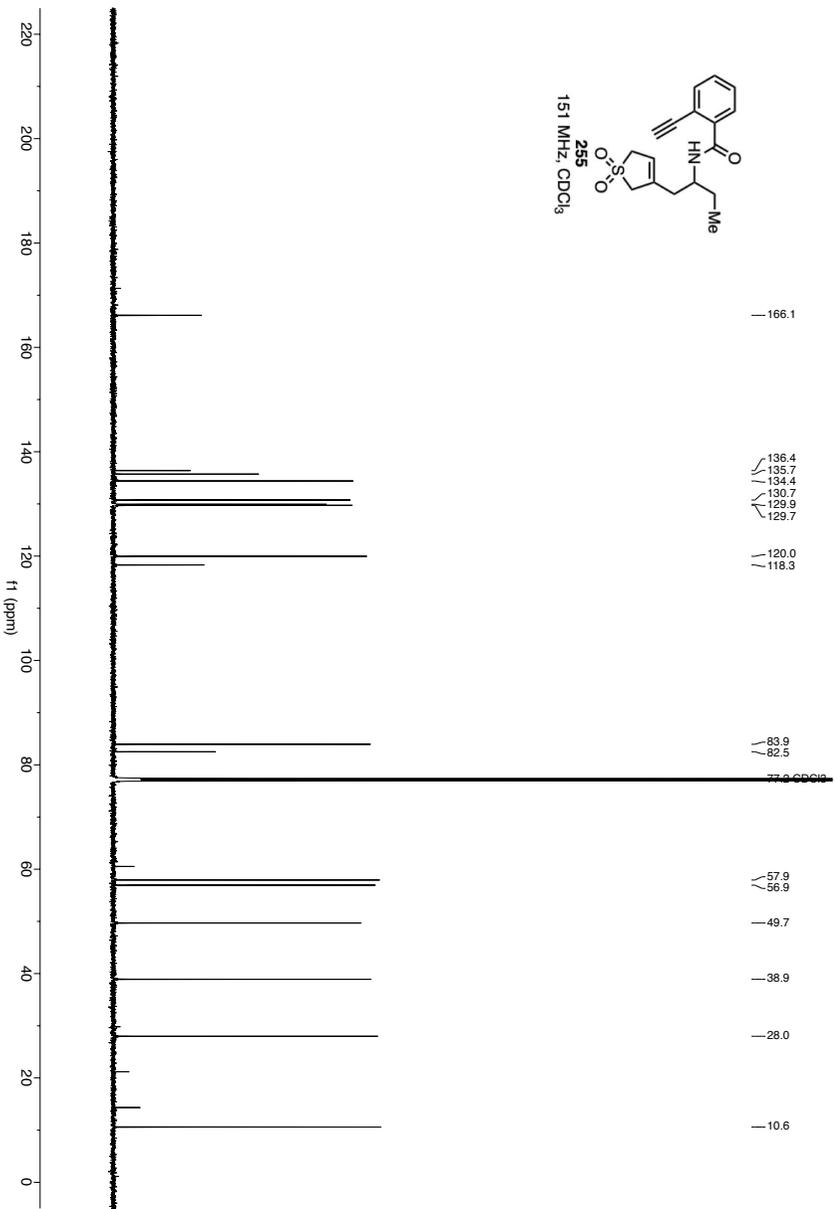
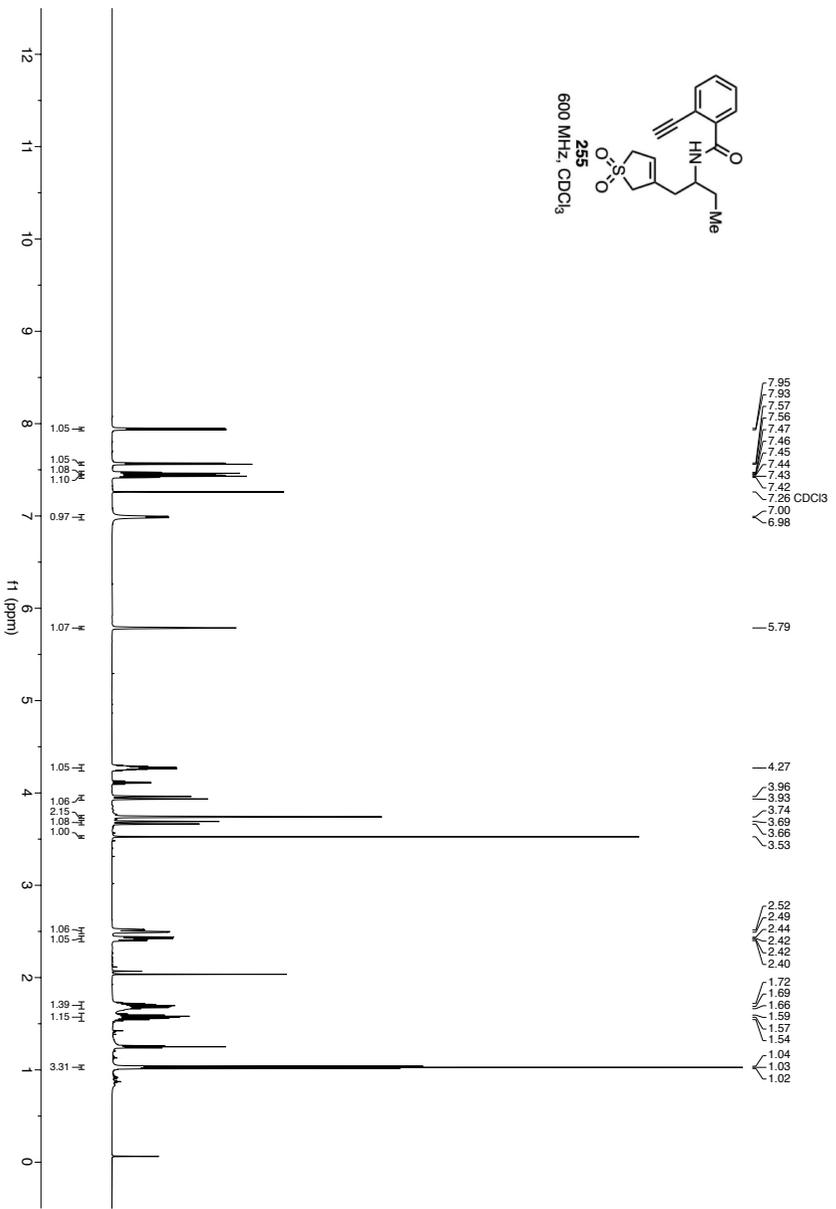


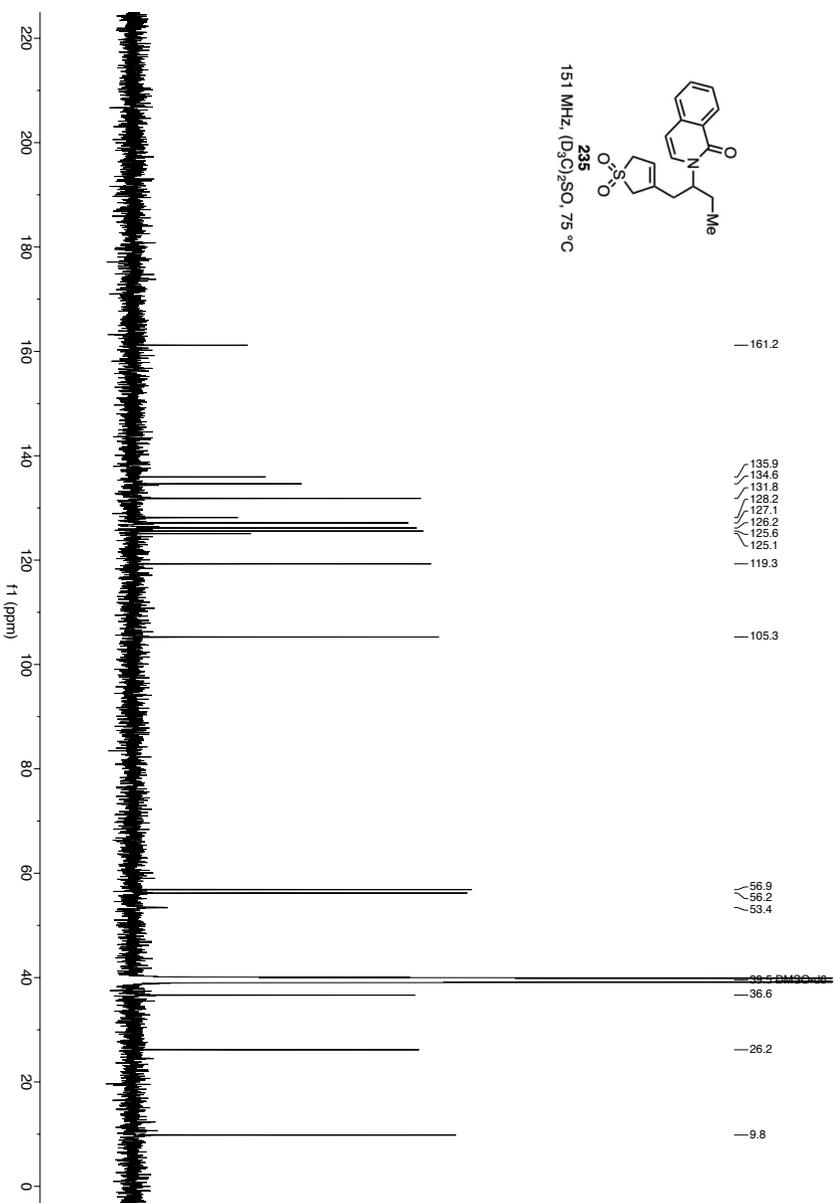
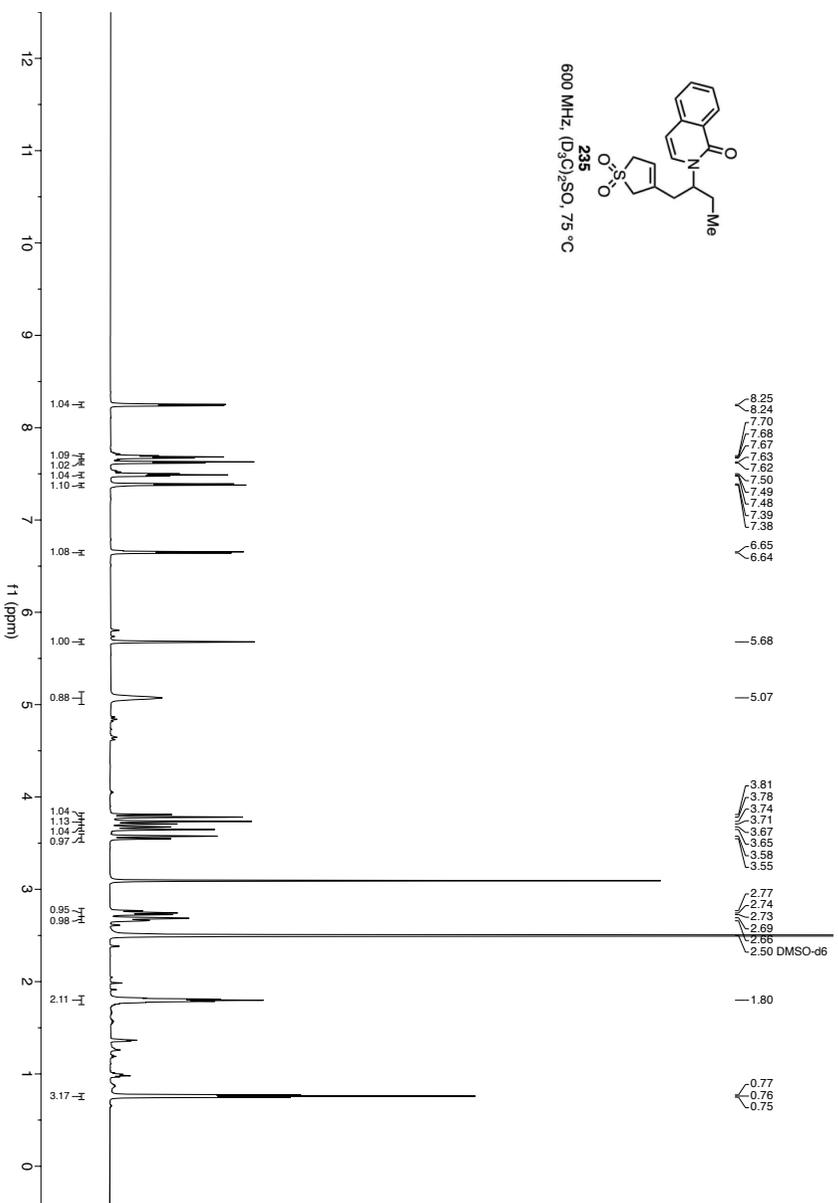


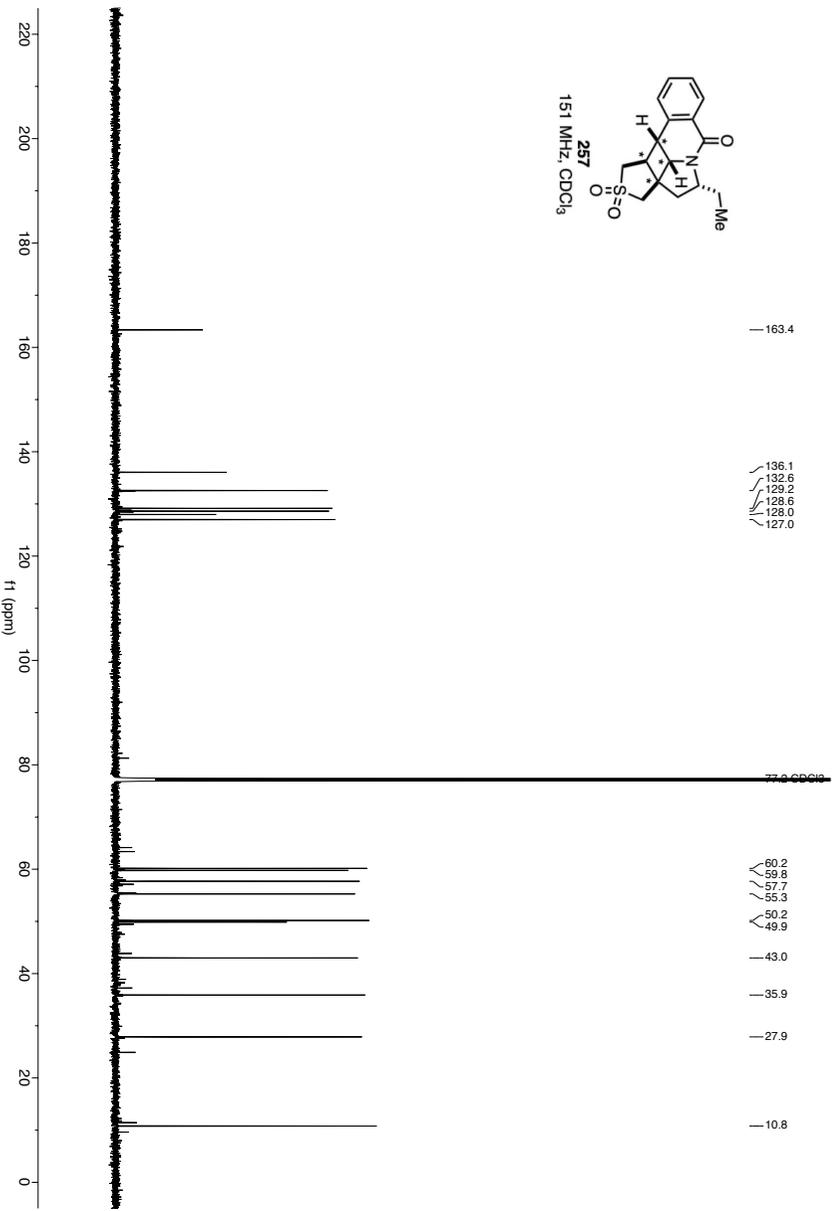
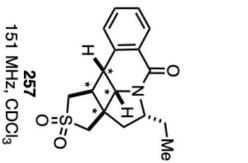
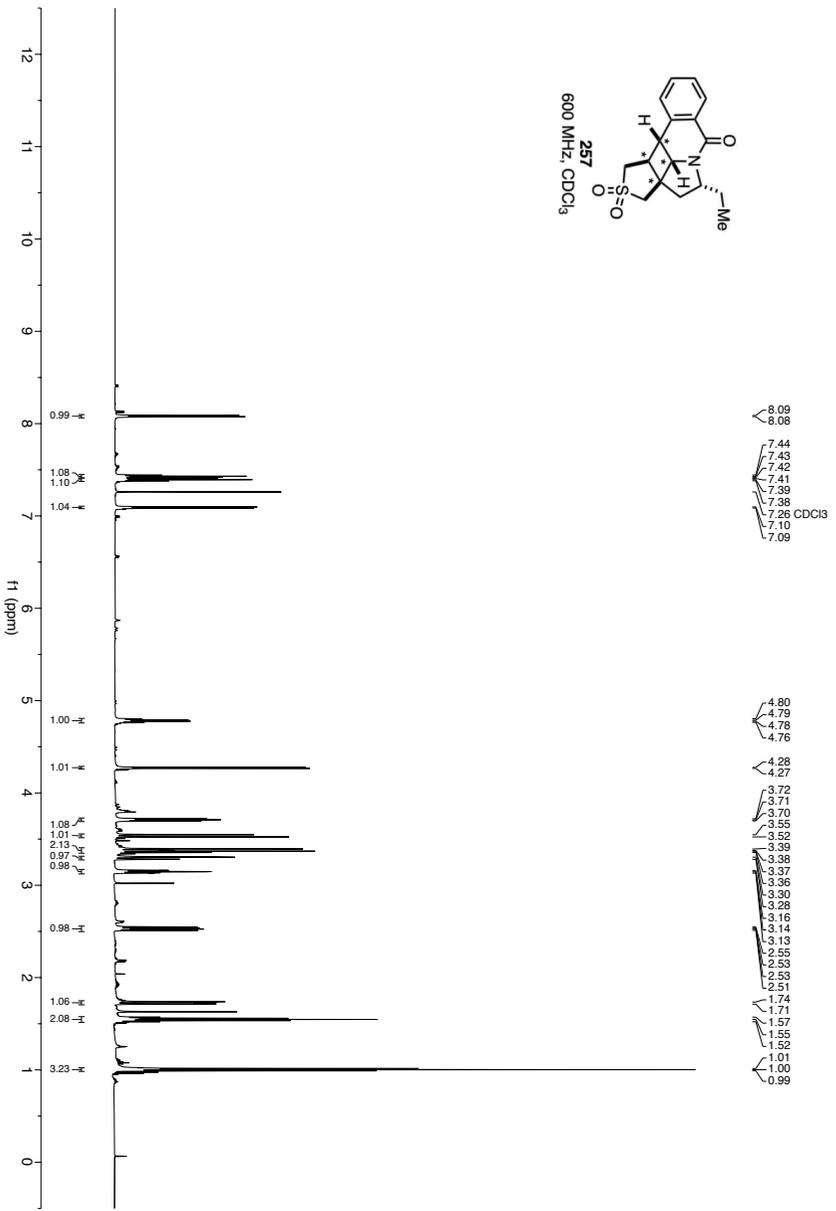
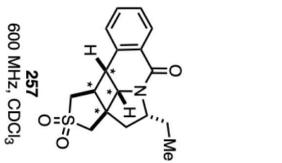
9.2 Spektrenanhang

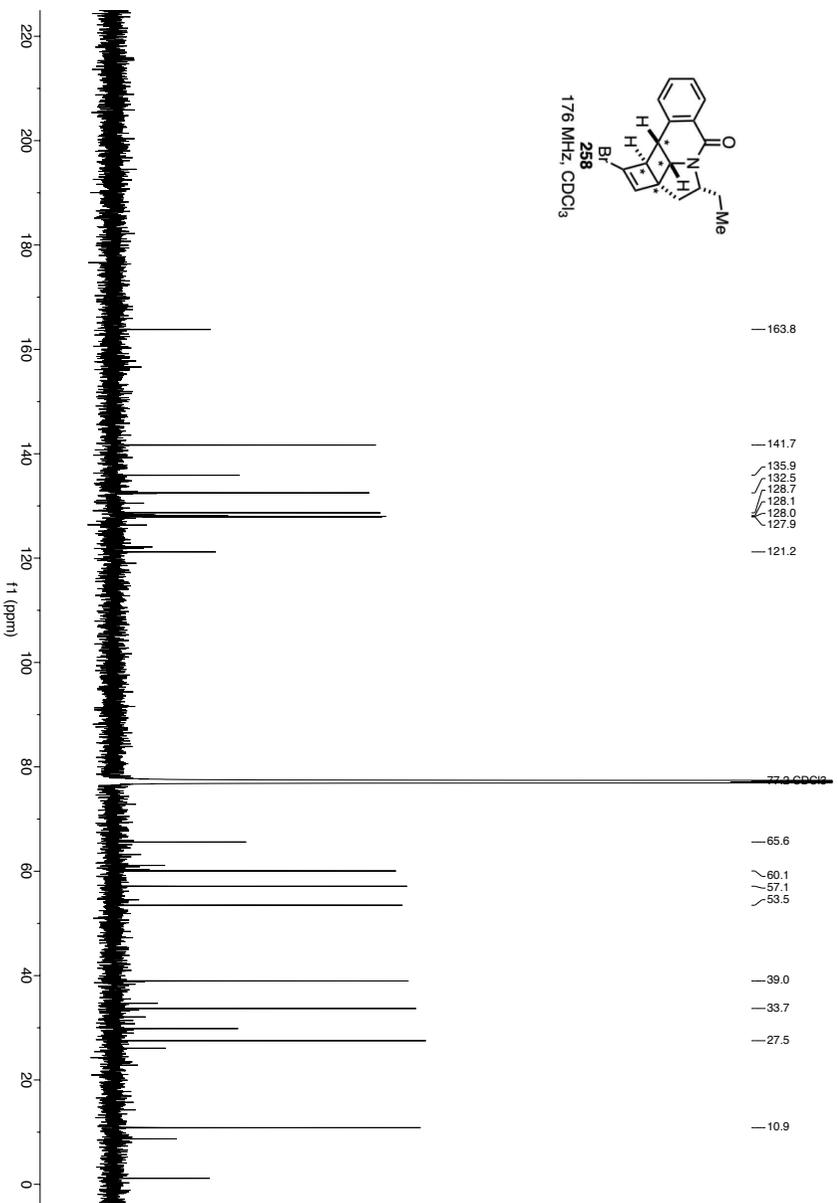
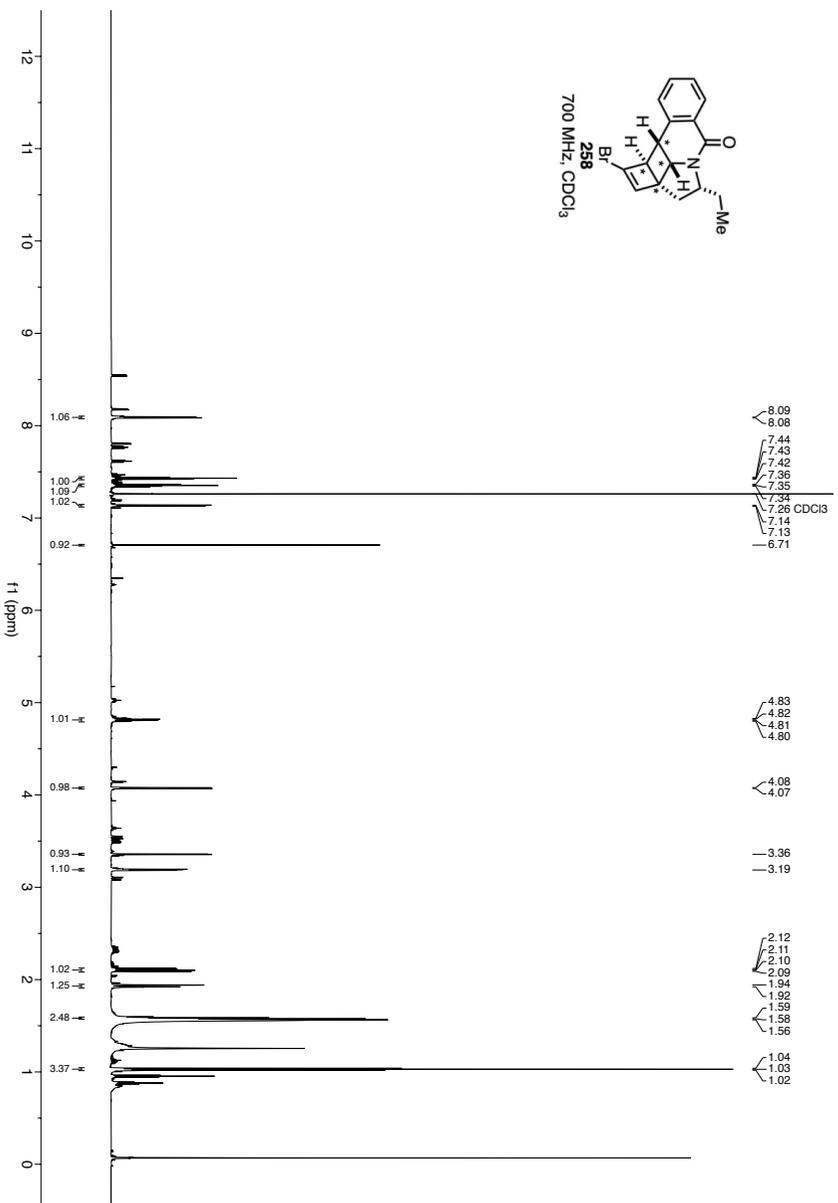


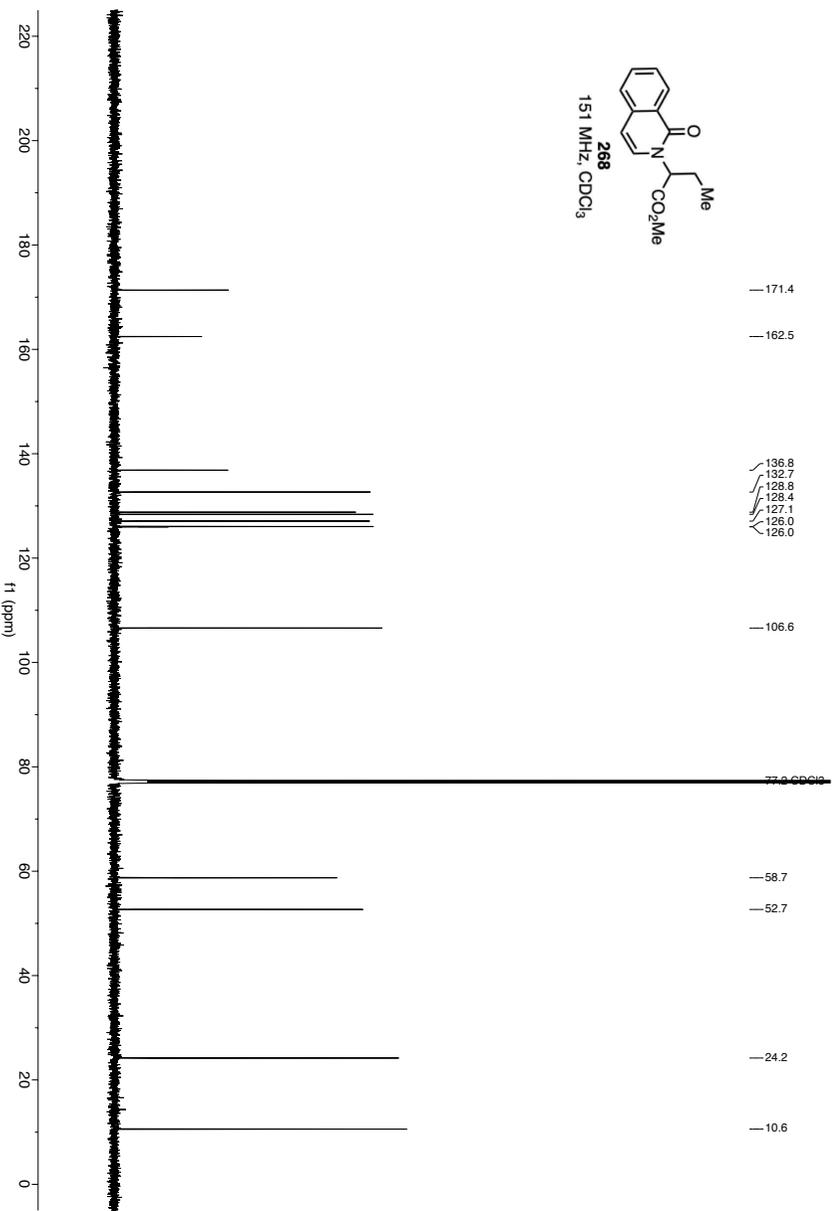
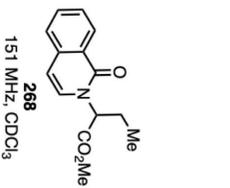
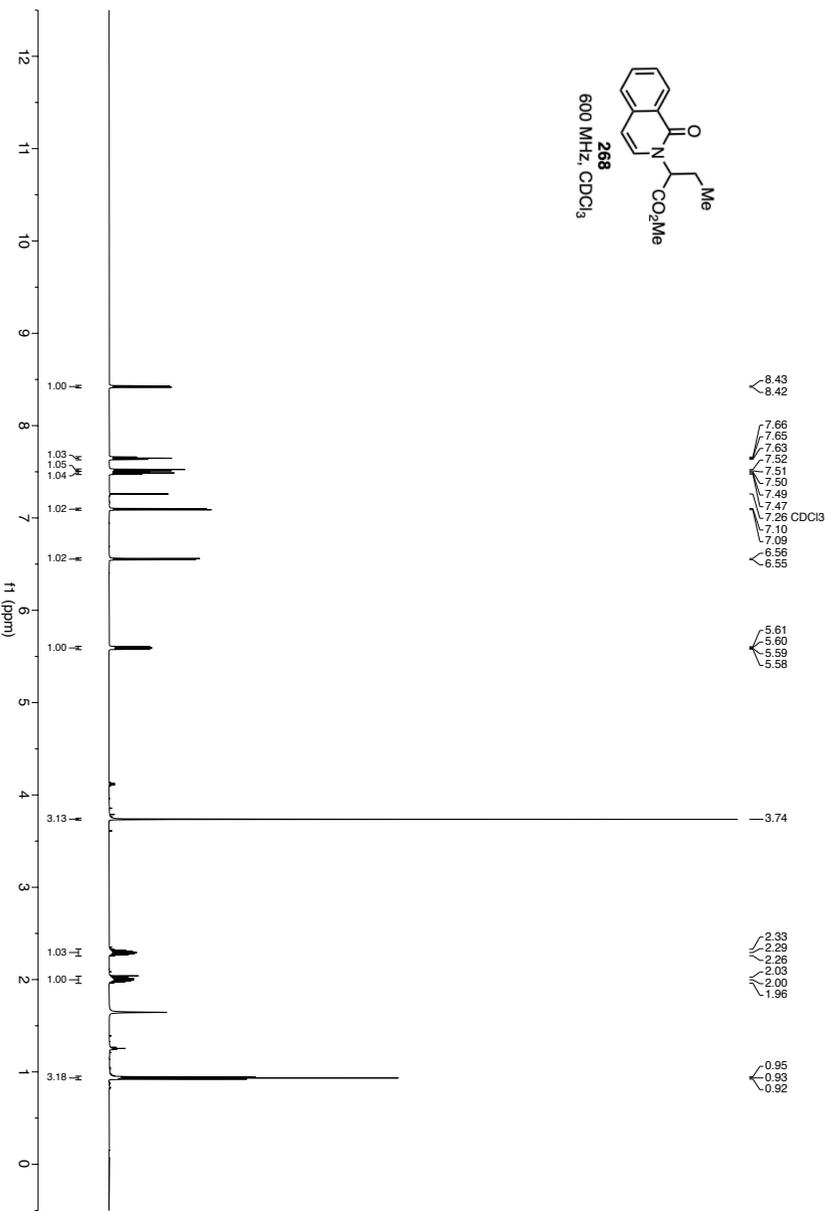
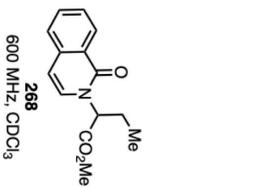


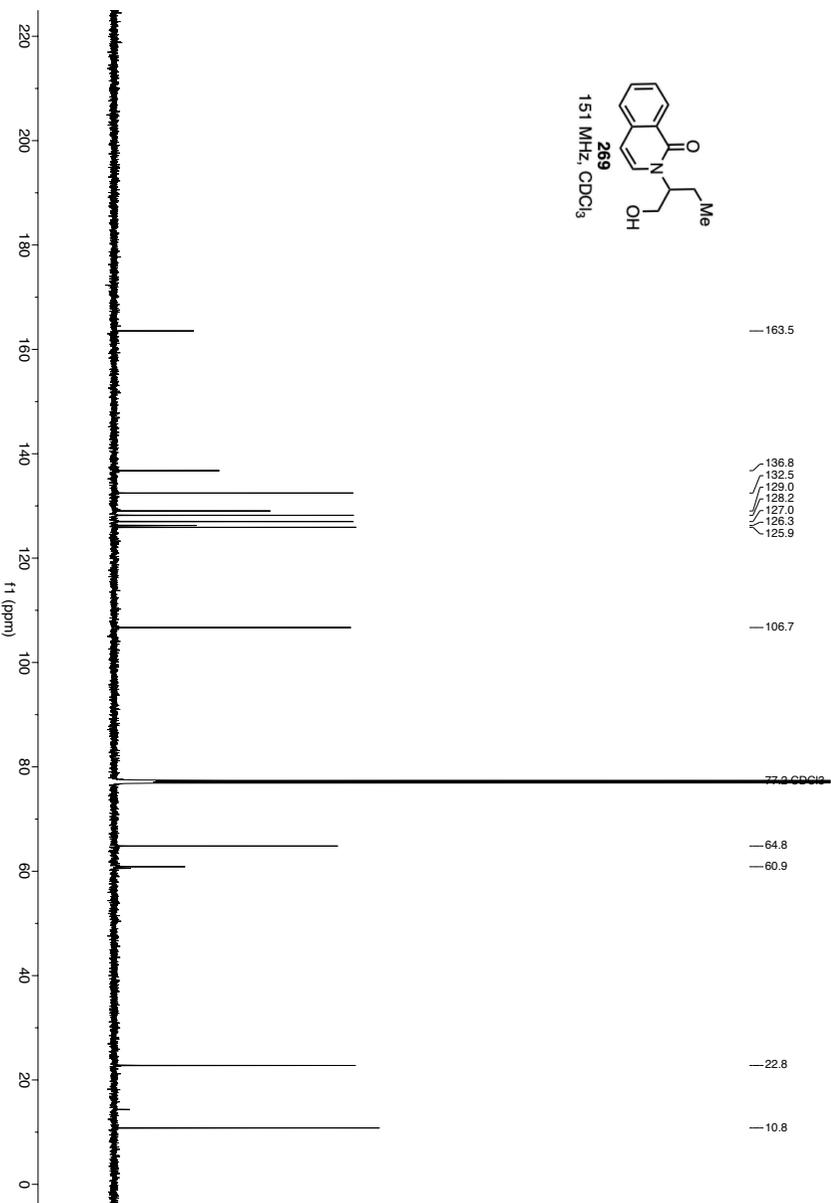
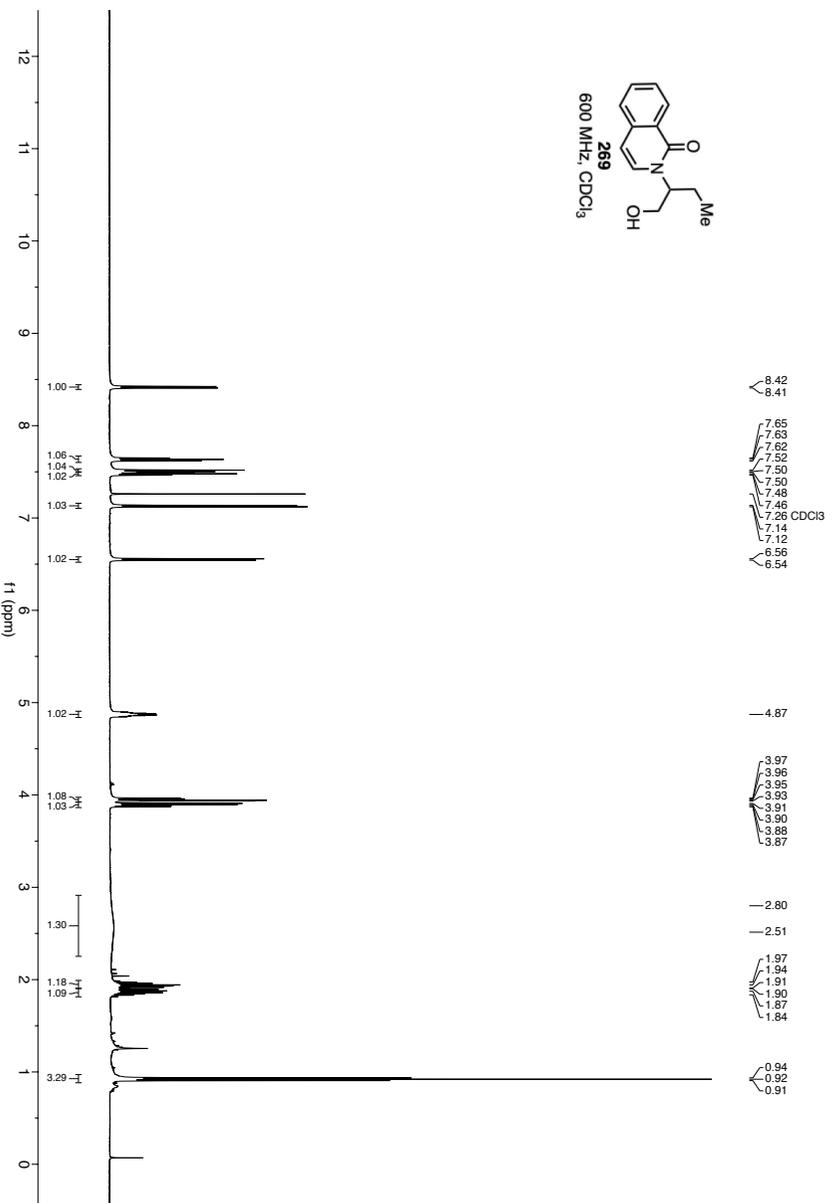


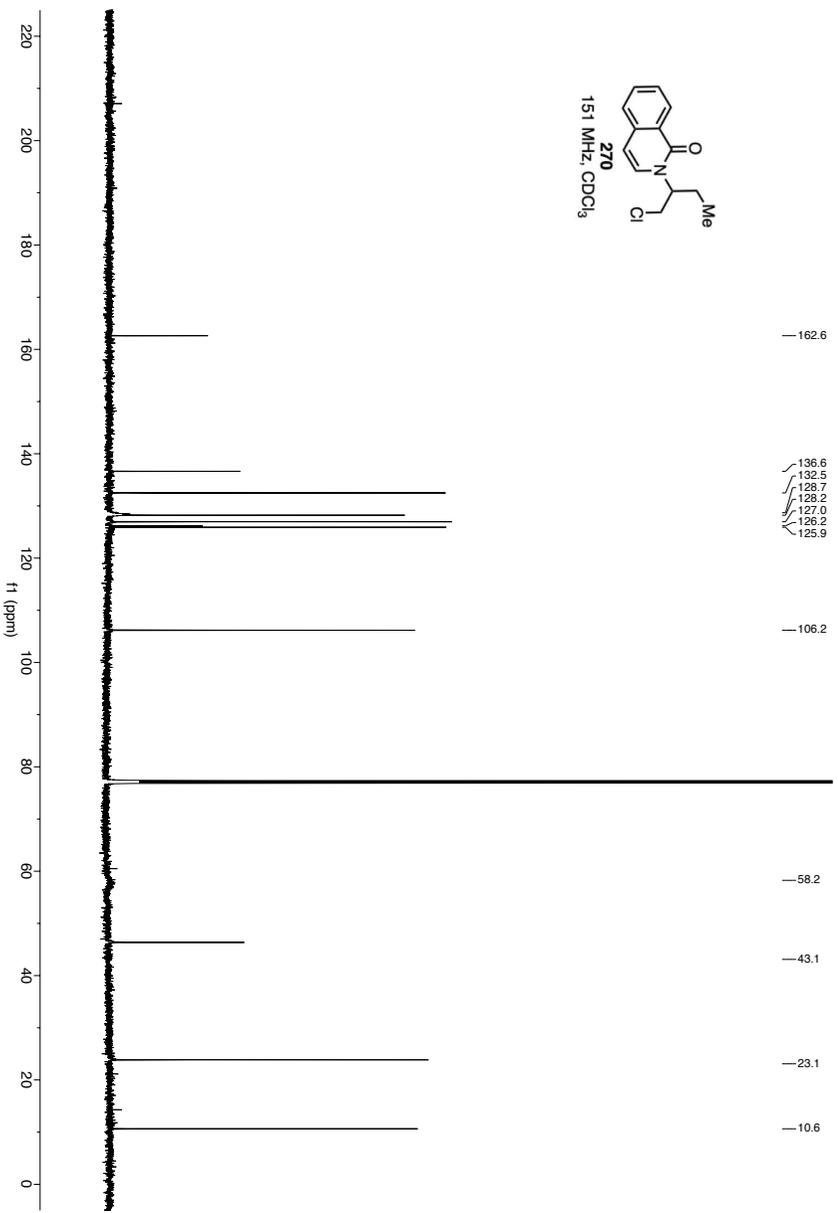
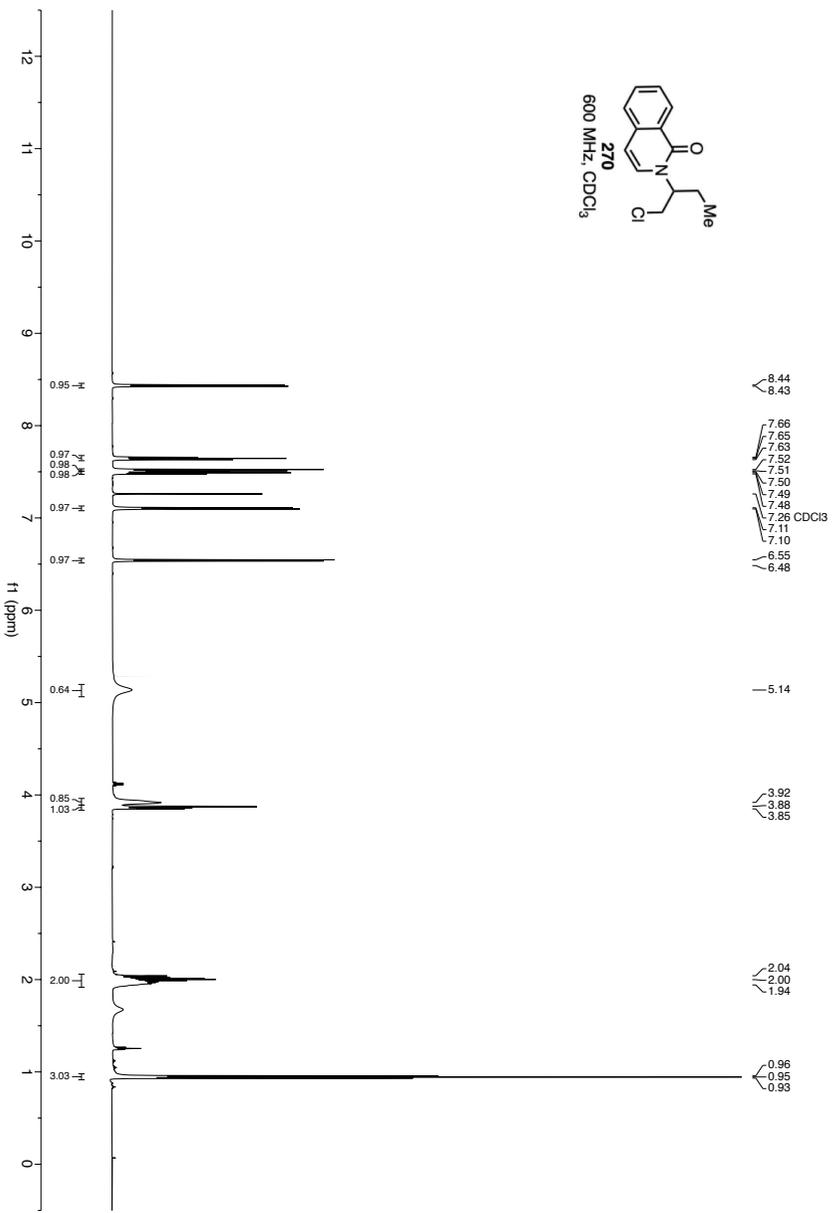


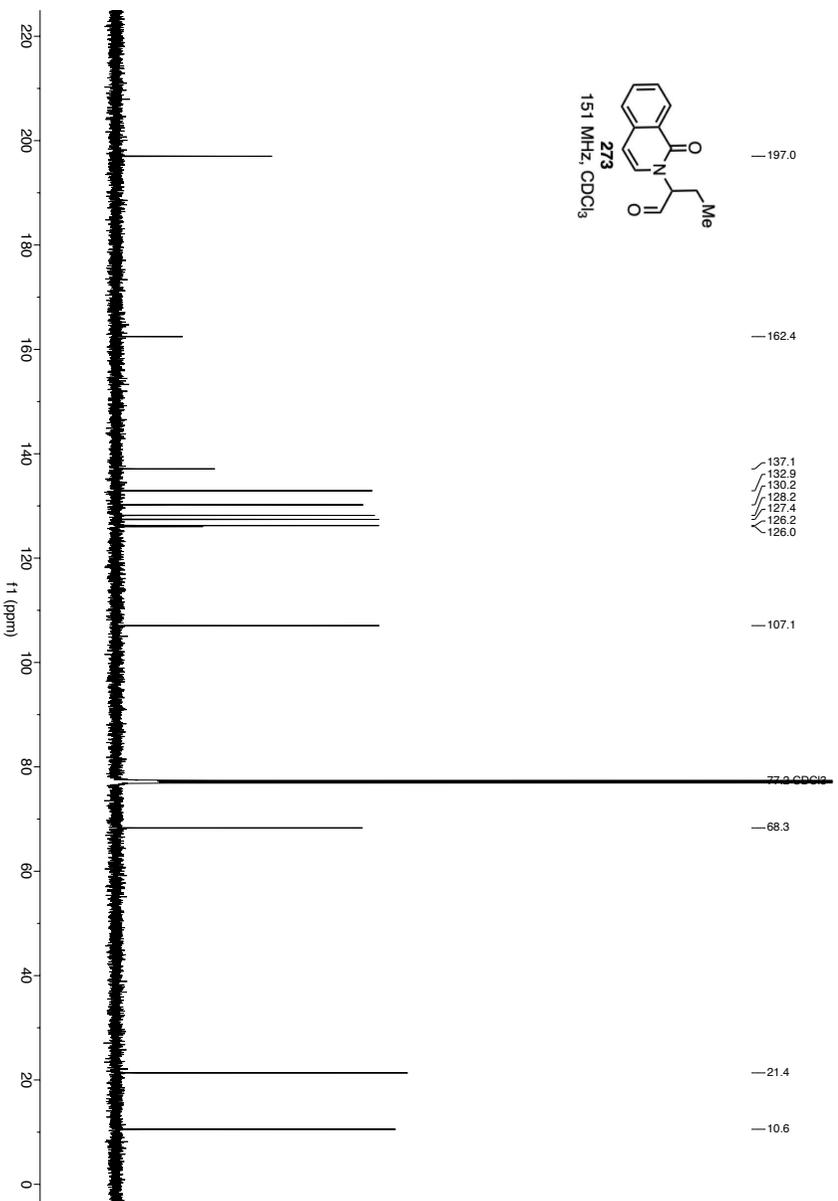
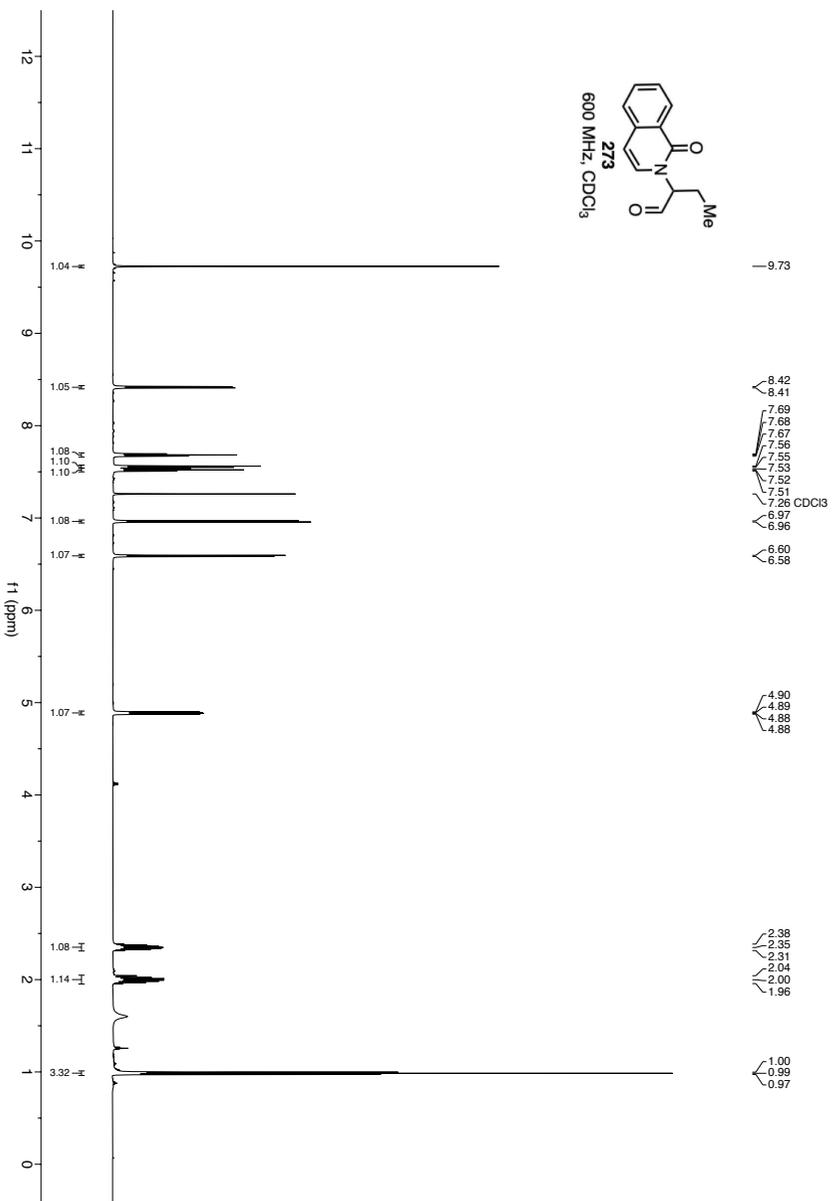


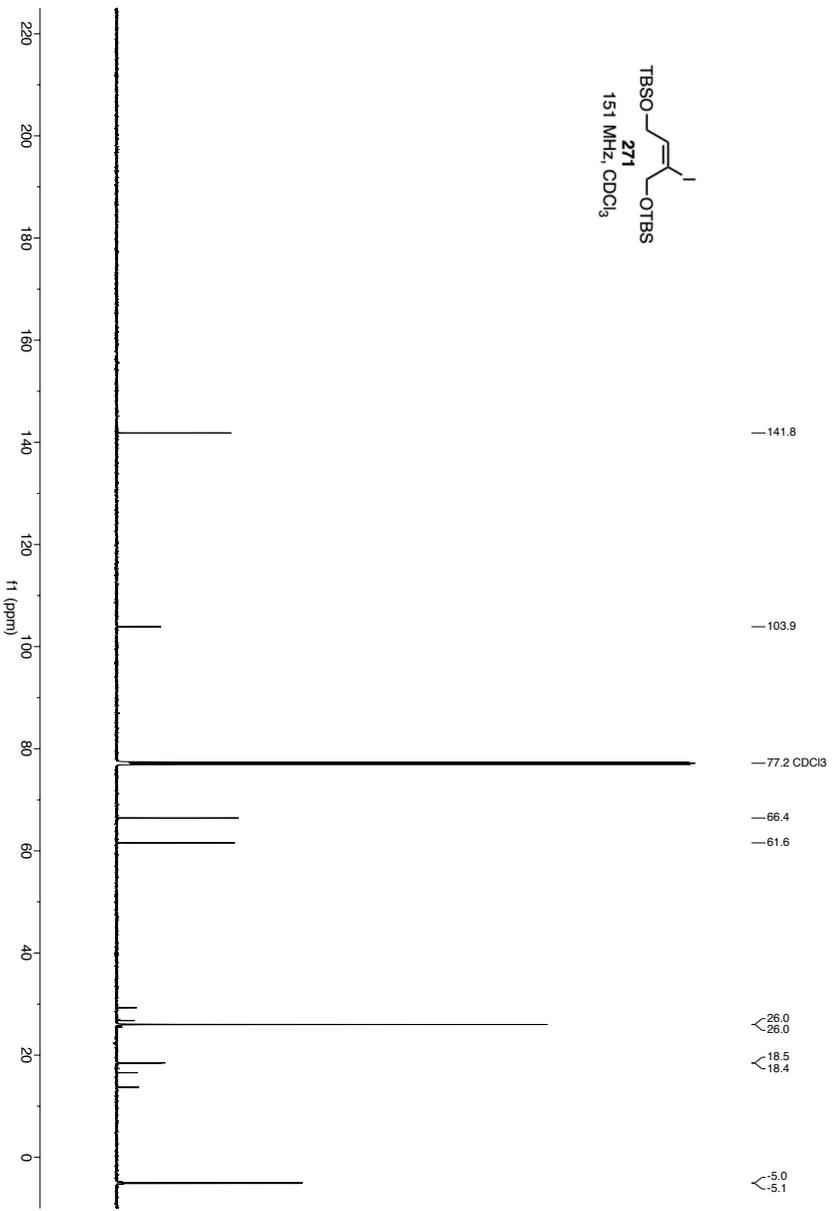
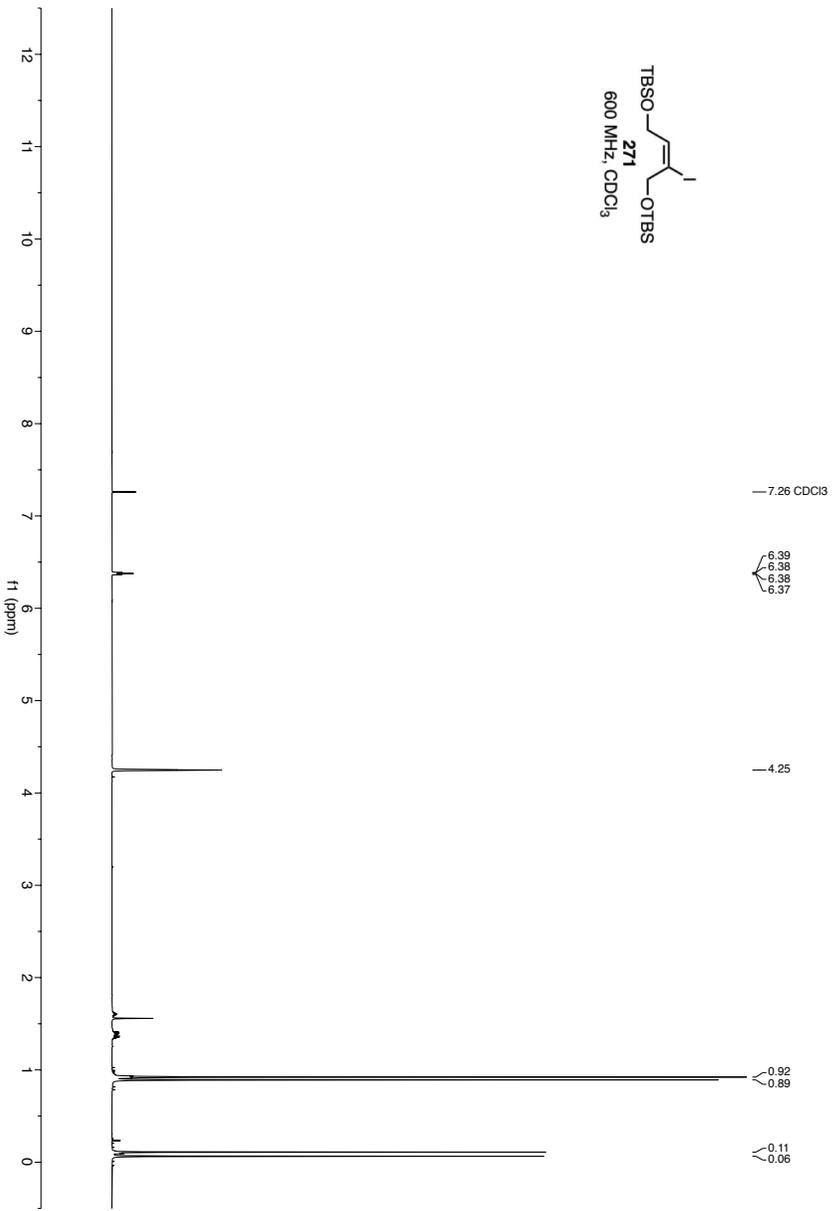


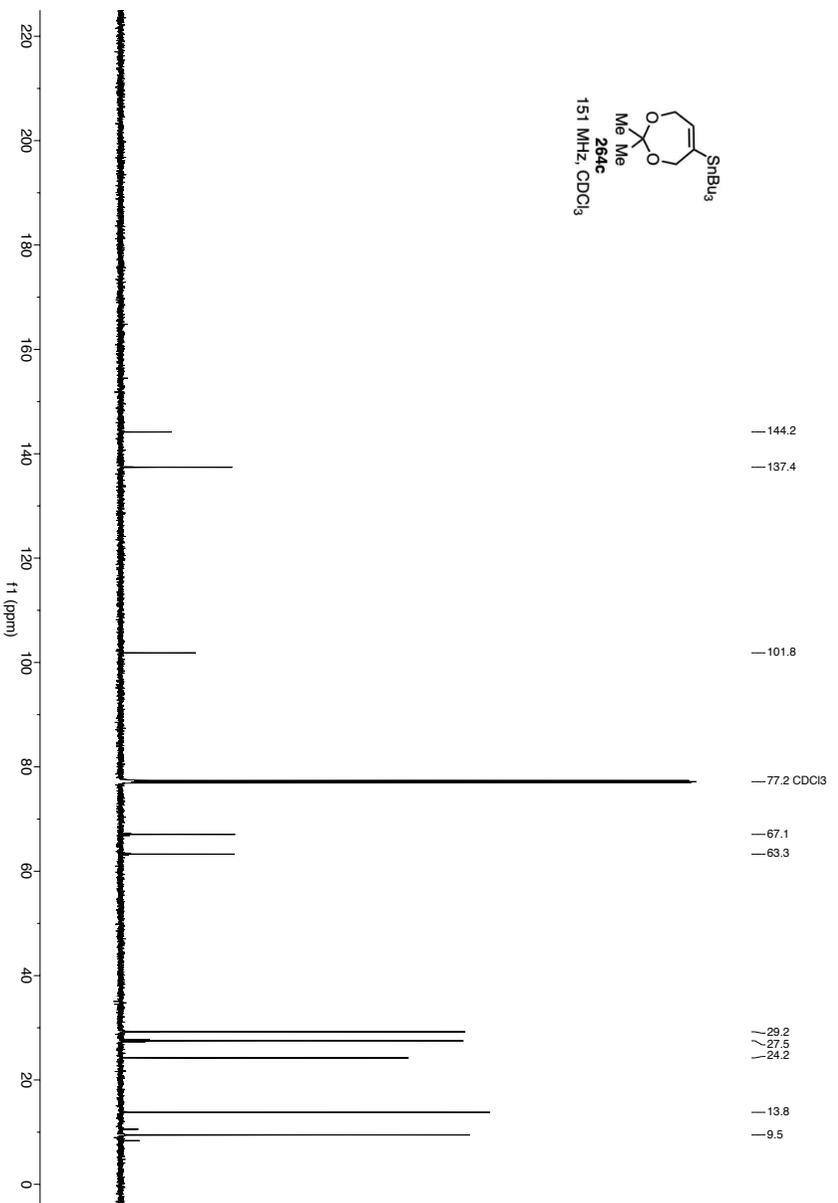
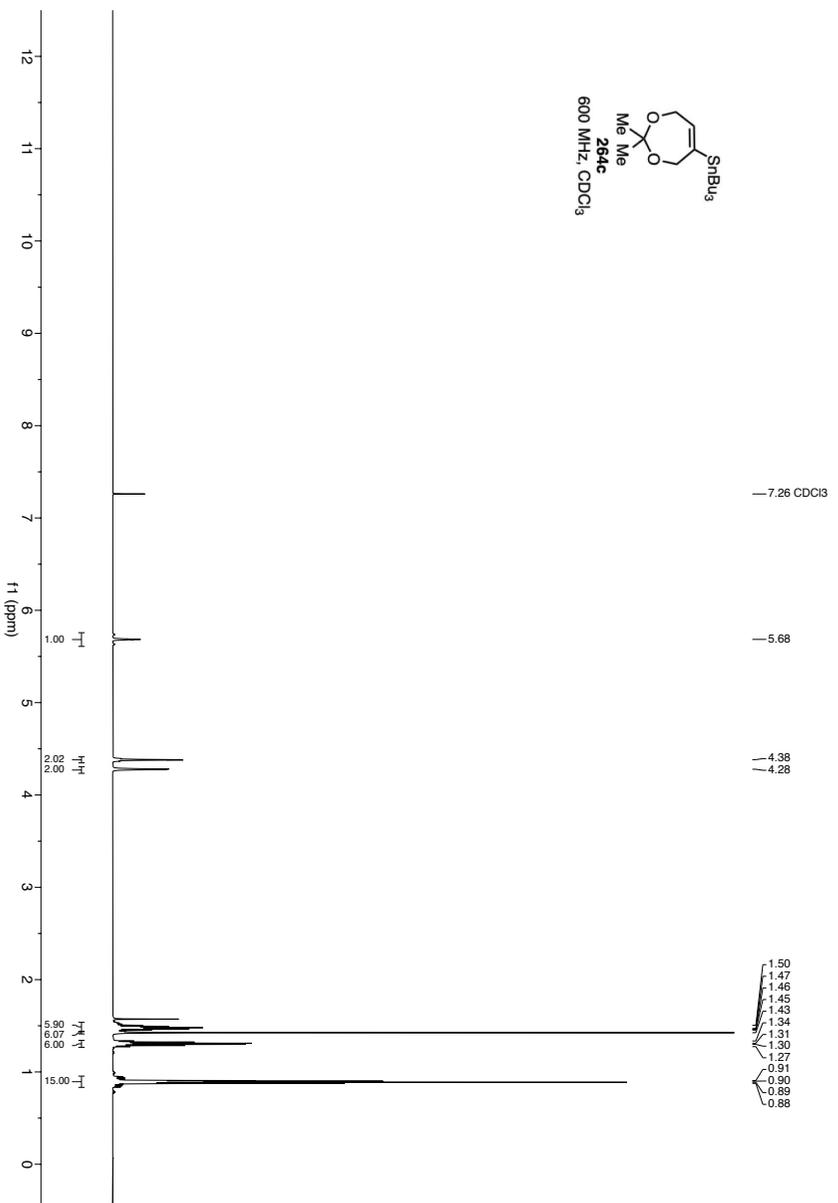












9.2 Spektrenanhang

