

Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades  
der Fakultät für Chemie und Pharmazie  
der Ludwig-Maximilians-Universität München

**Totalsynthese von (*S*)-Halitulin, (*S*)-Haliclorensin  
und verwandten Alkaloiden und Aminosäuren**

Markus Heinrich

aus

Augsburg

**2003**



## **Erklärung**

Diese Dissertation wurde im Sinne von § 13 Abs. 3 bzw. 4 der Promotionsordnung vom 29. Januar 1998 von Herrn Prof. Dr. Wolfgang Steglich betreut.

## **Ehrenwörtliche Versicherung**

Diese Dissertation wurde selbständig, ohne unerlaubte Hilfe erarbeitet.

München, am 24.4.2003

Markus Heinrich

Dissertation eingereicht am 24.4.2003

1. Gutachter: Prof. Dr. Wolfgang Steglich
2. Gutachter: Prof. Dr. Paul Knochel

Mündliche Prüfung am 11.6.2003

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von April 2000 bis Januar 2003 unter der Anleitung von Herrn Professor Dr. Wolfgang Steglich am Institut für Organische Chemie der Ludwig-Maximilians-Universität München durchgeführt.

## **Dank**

Meinem verehrten Lehrer, Herrn Professor Dr. Wolfgang Steglich, danke ich herzlich für die überaus interessante Themenstellung, für seine wohlwollende Förderung und Unterstützung sowie für das große mir entgegengebrachte Vertrauen.

Herrn Professor Dr. Paul Knochel gilt mein Dank für die Übernahme des Koreferats.

Mein Dank gilt ebenso:

Frau Sabine Voß für ihre Mitarbeit. Ihre vielfältige Unterstützung war immer eine unschätzbare Hilfe für mich.

Prof. Dr. Yoel Kashman und Prof. Dr. Martin G. Banwell für die interessante Zusammenarbeit, die zur Lösung des Halitulin-Problems führte.

Meinen langjährigen Laborkollegen Dr. Stefan Kroiß und Dr. Martin Lang für das sehr angenehme Arbeitsklima und ihre freundschaftliche Unterstützung.

Kathrin Hohnholt für ihre große Hilfsbereitschaft bei HPL-chromatographischen Trennungen.

Meinen Forschungspraktikantinnen Erika Vojnić und Brigitte Stein für ihr Interesse und ihre engagierte Mitarbeit.

Den Erasmus-Studenten Louise Smith und Angus Liddon für ihre Einsatzfreude, die zu neuen Erkenntnissen auf dem Gebiet der Aminopyridin-Derivate bzw. zu einem erweiterten Einblick in die Necatoron-Biosynthese führte.

Dr. Peter Spiteller für die vielfältige Zusammenarbeit im Rahmen des Haliclorensins-Themenbereiches.

Meinen Kollegen aus dem Arbeitskreis für deren Hilfsbereitschaft, das sehr angenehme Arbeitsklima und für zahlreiche Diskussionen: Andrea Bartsch, Dr. Christian Miksch, Dr. Monika Winner, Dr. Heiner Ebel, Kathrin Hohnholt, Sabine Voß, Dr. Bernhard Irlinger, Andreas Kreipl, Dr. Christian Peschko, Dr. Christian Winklhofer, Dr. Peter Spiteller, Dr. Kirsten Zeitler, Nadine Ermel, Claudia Gräf, Dr. Gertraud Gruber, Dr. Lydia Kerschensteiner, Dr. Norbert Arnold, Heike Klisa, Tina Hübscher, Sebastian Knör, Alexander Bayer, Michael van den Heuvel, Dr. Martin Lang und Dr. Stefan Kroiß.

Meinen Laborkollegen aus dem Arbeitskreis von Prof. Knochel für die gute Zusammenarbeit und die angenehme Atmosphäre: Gianna Ragagnin, Helena Leuser und Dr. Henri Houte.

Claudia Dubler, Dr. David Stephenson und Dr. Werner Spahl für die Aufnahme zahlreicher (teilweise aufwendiger und eiliger) NMR- und Massenspektren.

Herrn Helmut Huber, Herrn Ivo Brück, Herrn Reinhard Seidl, Herrn Helmut Schulz und Frau Gertraud Käser für Analysen und Messungen von Spektren.

Frau Edelgard Lenz für ihre Hilfe bei Fragen zu Verwaltungs- und Finanzangelegenheiten.

Dem Bundesministerium für Bildung und Forschung für die finanzielle Unterstützung im Rahmen des BASF-BMBF-Projektes.

Dr. Martin Lang, Andreas Kreipl, Dr. Monika Winner und Frau Sabine Voß für die kritische Durchsicht meines Manuskripts.

Ganz besonderer Dank gilt meiner Familie für die großzügige Unterstützung während meiner gesamten Ausbildung.

Meinen Eltern



---

# INHALTSVERZEICHNIS

<b>I</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG</b>	1
<b>II</b>	<b>ALLGEMEINER TEIL</b>	7
1	Meeresschwämme	7
2	Naturstoffe aus Meeresschwämmen der Gattung <i>Haliclona</i>	9
2.1	Alkaloide aus Schwämmen der Gattung <i>Haliclona</i>	10
2.2	Makrolide, Polyacetylene, Polyketide, Peptide und Meroterpenoide	15
2.3	Biosynthese in Meeresschwämmen: Manzamine und verwandte Alkaloide	17
<b>III</b>	<b>SPEZIELLER TEIL</b>	22
3	Isohaliclorensin	22
3.1	Der Meeresschwamm <i>Haliclona tulearensis</i>	22
3.2	Das erste Alkaloid aus <i>Haliclona tulearensis</i> : Haliclorensin	22
3.3	Retrosynthetische Überlegungen	23
3.4	Synthese des Strukturvorschlags für Haliclorensin	24
3.5	Vergleich von Syntheseprodukt und Naturstoff	26
3.6	Alternative Synthesestrategien für Isohaliclorensin	27
3.7	Ein neuer Strukturvorschlag für Haliclorensin	28
4	Haliclorensin	30
4.1	Synthesestrategie für Haliclorensin	30
4.2	Synthetisches und natürliches Haliclorensin	31
4.3	Bestimmung der absoluten Konfiguration von natürlichem Haliclorensin	32
5	Halitulin	35
5.1	Das zweite Alkaloid aus <i>Haliclona tulearensis</i> : Halitulin	35
5.2	Halitulin – ein hochwirksames Cytostatikum	35
5.3	Bisherige Arbeiten zur Halitulin-Synthese	36
5.4	Eine neue Synthesestrategie für 7,8-Dihydroxychinoline	37
5.5	Das Bis(chinolinyl)pyrrol – der Halitulin-Südteil	40
5.6	Der Halitulin-Nordteil	41
5.7	( <i>S</i> )-Halitulin und Bisnorhalitulin – die letzten Syntheseschritte	42
5.8	Synthetisches und natürliches Halitulin im Vergleich	44
5.9	Aufklärung der absoluten Konfiguration von Halitulin	48
5.10	Zu den Eigenschaften von Halitulin	49
5.11	Überlegungen zum biosynthetischen Zusammenhang von Halitulin und Haliclorensin	50

---

5.12	Die Zerlegung von Halitulin in „Baldwin-Bausteine“	52
6	Arylbrenztraubensäuren und die oxidative Pyrrolkupplung	53
6.1	Die biomimetische Synthesestrategie für 3,4-Diarylpyrrol-Alkaloide	53
6.2	Retrosynthetische Überlegungen zum Bis(chinolinyl)pyrrol-Südteil von Halitulin	55
6.3	Der Pyrrol-Chinolin-Weg	56
6.4	Der Chinolinylbrenztraubensäure-Weg	63
7	5-Amino-L-DOPA, 5-Fluor-L-DOPA und L-(7,8-Dihydroxychinolin-5-yl)alanin	67
7.1	Motivation und Perspektiven	67
7.2	Acetylierung und Nitrierung von L-Tyrosin	68
7.3	Die Umlagerung des Acetylnitrophenols mit einer neuen Variante der Baeyer-Villiger-Oxidation	70
7.4	5-Amino-L-DOPA	74
7.5	5-Fluor-L-DOPA	75
7.6	Eine neue Variante der Skraup-Reaktion zur Synthese von 7,8-Dihydroxychinolinen	78
7.7	L-(7,8-Dihydroxychinolin-5-yl)alanin als freie Aminosäure und als Baustein für Peptide	81
8	Synthese und Kinetik von neuartigen 4-Aminopyridin-Derivaten	82
8.1	Reaktive Amine als Ausgangspunkt für neuartige 4-Aminopyridine	82
8.2	Entdeckung und Entwicklung der 4-Aminopyridin-Katalysatoren	82
8.3	Syntheseziele	84
8.4	Synthese von 5,6- und 6,6-Tricycloaminopyridin	85
8.5	Untersuchung der Katalysatoren mittels einer Acetylierungsreaktion im NMR	87
8.6	Ergebnisse der NMR-Testreaktion (I)	90
8.7	4-Aminopyridin-Derivate durch Substitution von 4-Fluorpyridin	91
8.8	Ergebnisse der NMR-Testreaktion (II)	93
8.9	Zusammenfassung der Ergebnisse und Ausblick	94
8.10	Ergänzung I: Untersuchungen zur Nucleophilie der Aminopyridine	96
8.11	Ergänzung II: Quantenmechanische Rechnungen zur Stabilität der <i>N</i> -Acetylpyridinium-Ionen	100
<b>IV</b>	<b>EXPERIMENTELLER TEIL</b>	<b>102</b>
9	Analytik, Chromatographie und allgemeine Arbeitsmethoden	102
10	Vorschriften zur Synthese von ( <i>S</i> )-Isohaliclorensinsin	106

---

10.1	Der Aufbau des Azacyclodecan-Systems	106
10.2	Addition an Acrylnitril und katalytische Hydrierungen	111
11	Vorschriften zur Synthese von ( <i>S</i> )-Haliclorensins	115
11.1	Der Aufbau des Diazacyclotetradecan-Systems	115
11.2	( <i>S</i> )-Haliclorensins und Derivate	120
12	Vorschriften zur Synthese von ( <i>S</i> )-Halitulins	123
12.1	Synthese von 7,8-Dibenzyloxy-5-bromchinolin	123
12.2	Synthese des Bis(chinolinyl)pyrrols – der Halitulin-Südteil	127
12.3	Synthese der Aminoalkohole – die Halitulin-Nordhälften	131
12.4	Aktivierung der Aminoalkohole durch Tosylierung	134
12.5	Verknüpfung von <i>Nord</i> -Amin und <i>Süd</i> -Bis(chinolinyl)pyrrol	136
12.6	( <i>S</i> )-Halitulin und Bisnorhalitulin - Abspaltung der Schutzgruppen durch Transferhydrierung	138
13	Vorschriften zur Synthese der Arylbrenztraubensäuren und zur oxidativen Pyrrolkondensation	141
13.1	Synthese der (4-Hydroxy-3-methoxy-5-nitrophenyl)brenztraubensäure	141
13.2	Oxidative Pyrrolkondensation mit einem Arylbrenztraubensäuremethylester	145
13.3	Cyclisierungsversuche mit Vinamidinen	149
13.4	Oxidative Pyrrolkondensation eines Arylbrenztraubensäuremethoxymethylesters	152
13.5	Synthese der Chinolinylbrenztraubensäure	156
13.6	Entschützung der Arylbrenztraubensäure und Umwandlung in die Aminosäure	161
14	Vorschriften zur Synthese von 5-Amino-L-DOPA, 5-Fluor-L-DOPA und L-(7,8-Dihydroxychinolin-5-yl)alanin	163
14.1	Synthese von 5-Amino-L-DOPA	163
14.2	Synthese von 5-Fluor-L-DOPA	174
14.3	Synthese von L-(7,8-Dihydroxychinolin-5-yl)alanin	179
14.4	Synthese von 7,8-Dihydroxychinolin	184
15	Vorschriften zur Synthese der 4-Aminopyridin-Derivate	186
15.1	Synthese von 4-Aminopyridin-Derivaten aus 1,6-Naphthyridin	186
15.2	Synthese von 4-Aminopyridin-Derivaten durch Substitution von 4-Fluorpyridin: Vorstufen	193
15.3	Die nucleophile Substitution von 4-Fluorpyridin	195
15.4	Die NMR-Testreaktion	198

<b>V</b>	<b>ANHANG</b>	199
16	Daten zur Röntgenstrukturanalyse	199
16.1	Röntgenstrukturanalyse des Arylbrenztraubensäureesters <b>118</b>	199
16.2	Röntgenstrukturanalyse des Pyrrols <b>121</b>	202
16.3	Röntgenstrukturanalyse des 3-Acetyl-5-nitrotyrosins <b>148</b>	206
16.4	Röntgenstrukturanalyse des 5-Nitro-L-DOPA-Derivats <b>151</b>	209
17	Abkürzungen	212
18	Literatur	215

---

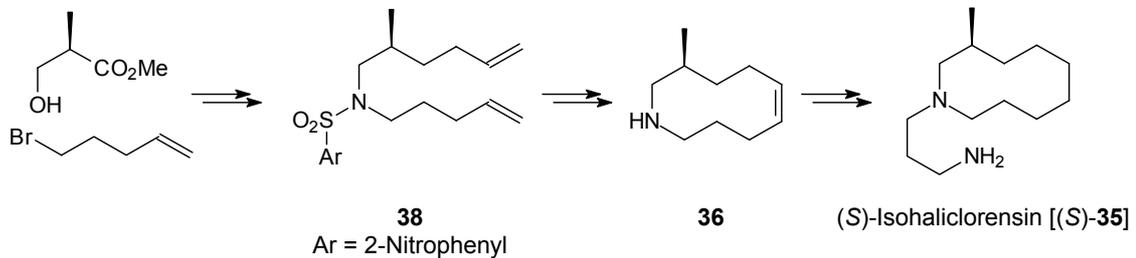
# I ZUSAMMENFASSUNG

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der Totalsynthese der Meeresalkaloide Haliclorensin und Halitulin. Die verschiedenen Synthesestrategien, die zum Aufbau der Halitulin-Struktur verfolgt werden, basieren teilweise auf Überlegungen zur Biosynthese. Neben den Synthesezielen konnten deshalb zahlreiche neuartige Alkaloide und Aminosäuren synthetisiert werden, die als Biosynthesevorläufer von Halitulin denkbar sind. Sie stehen als Testsubstanzen für die Struktur-Aktivitäts-Optimierung des hochwirksamen Cytostatikums Halitulin zur Verfügung.

Entscheidend für die erfolgreiche Synthese vieler in dieser Arbeit beschriebener Verbindungen sind zwei neu entwickelte Varianten altbekannter Reaktionen. So lassen sich 7,8-Dihydroxychinoline aus 3-Aminocatecholen durch eine milde Variante der Skraup-Reaktion herstellen. Der effektive Zugang zu den bisher nur aufwendig synthetisierbaren 3-Aminocatecholen wird durch eine modifizierte Baeyer-Villiger-Oxidation ermöglicht.

Das letzte Kapitel des speziellen Teils beschäftigt sich mit der katalytischen Wirkung von neuartigen 4-Aminopyridin-Derivaten, die in einer Reihe mit den weithin bekannten und vielseitig eingesetzten Katalysatoren 4-(Dimethylamino)pyridin (DMAP) und 4-Pyrrolidino-pyridin (PPY) stehen. Es konnte gezeigt werden, dass – verglichen mit dem bisher wirksamsten Katalysator PPY – weitere Effektivitätssteigerungen möglich sind.

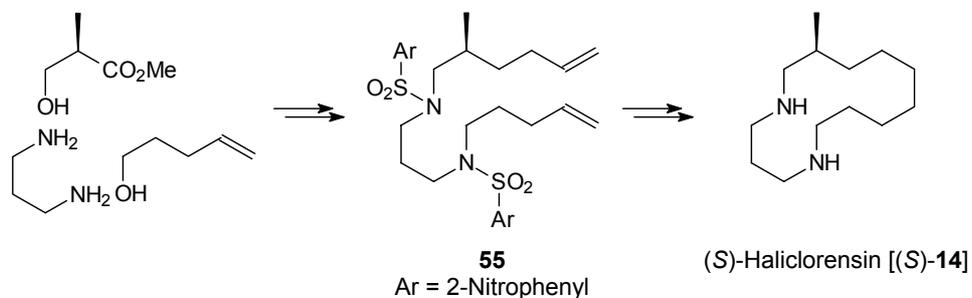
- Die Struktur **35** stellt den publizierten Strukturvorschlag für Haliclorensin dar. Die Synthese von (*S*)- und (*R*)-**35** gelingt mit Fukuyamas Nitrobenzolsulfonyl-Schutzgruppe für Amine und unter Anwendung der Ringschlussmetathese.



Die abschließenden Reaktionsschritte beinhalten die Addition von **36** an Acrylnitril sowie zwei katalytische Hydrierungen.

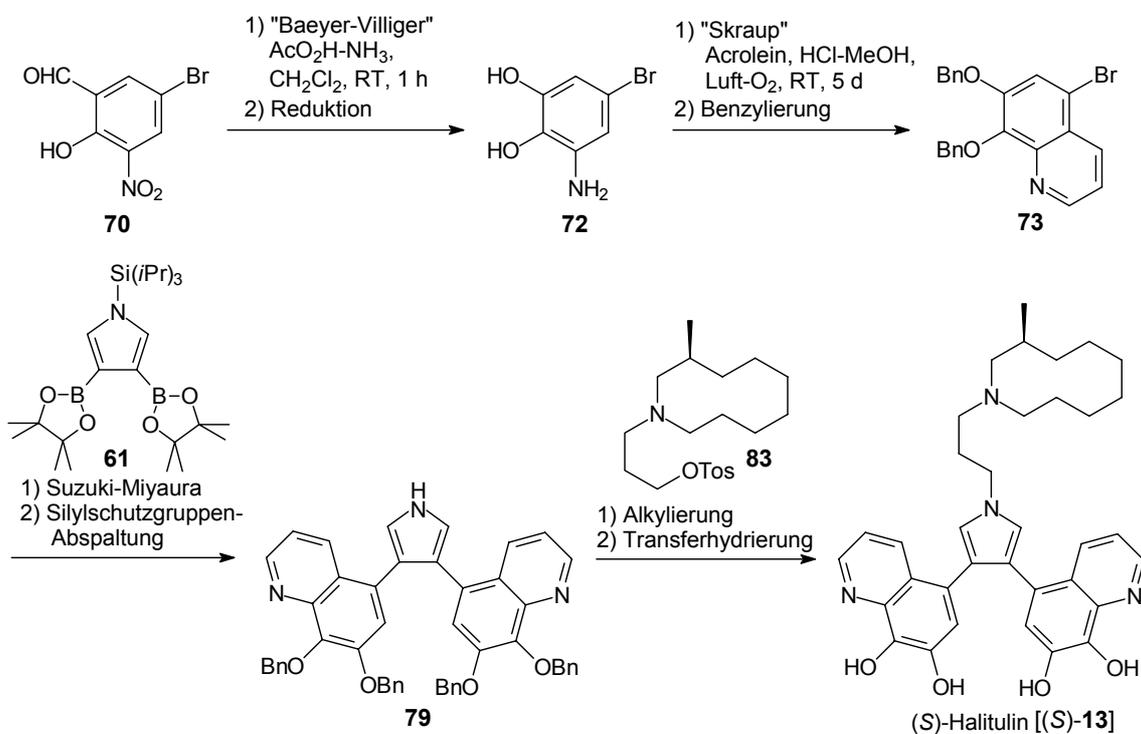
Syntheseprodukt **35** und Naturstoff stimmen bezüglich ihrer analytischen Daten nicht überein. Die Verbindung **35** wird deshalb im Folgenden als Isohaliclorensin bezeichnet.

- Basierend auf erneuten analytischen Untersuchungen von natürlichem Haliclorensin wird der Strukturvorschlag **14** entwickelt. Mit Hilfe der bereits bei Isohaliclorensin (**35**) erfolgreich eingesetzten Methoden können beide Enantiomere von **14** synthetisiert werden.



Die vorgeschlagene Struktur von Haliclorensin (**14**) wird damit bestätigt. Durch weitere Vergleiche von Syntheseprodukt und Naturstoff ergibt sich, dass Haliclorensin (**14**) in der Natur als 3:1-Gemisch seiner (*S*)- und (*R*)-Enantiomeren vorliegt.

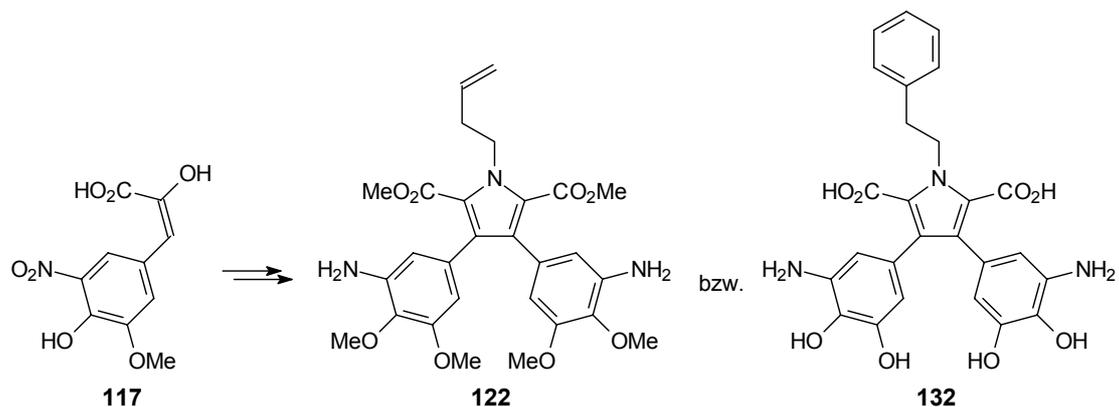
- Die Synthese von Halitulin (**13**) beruht auf der Verknüpfung des Pyrrolkerns **61** mit zwei Chinolinbausteinen **73** unter Suzuki-Miyaura-Bedingungen. Der effektive Aufbau des Chinolins **73** wird durch neue Varianten der Baeyer-Villiger-Oxidation und der Skraup-Synthese ermöglicht.



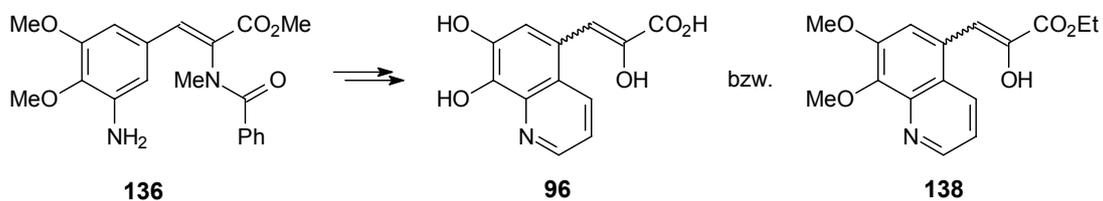
In den letzten Schritten der Totalsynthese erfolgt die Verknüpfung des Bis(chinolinyl)pyrrols **79** mit dem aktivierten Isohalichlorensine-Analogen **83** sowie die Abspaltung der Benzylgruppen durch Transferhydrierung.

Durch die analytischen Daten des Syntheseprodukts **13** wird die Struktur von Halitulin bestätigt. Dem Naturstoff kann zudem die (*S*)-Konfiguration zugeordnet werden.

- Die biomimetische Synthesestrategie zum Aufbau von 3,4-Diarylpyrrolen basiert auf der oxidativen Pyrrolkondensation von Arylbrenztraubensäuren. Ausgehend von Vanillin wird die Brenztraubensäure **117** hergestellt, aus der die Diarylpyrrole **122** und **132** synthetisiert werden können. Weder bei **122** noch bei **132** lassen sich die enthaltenen 3-Aminocatechol-Einheiten mit zufriedenstellenden Ausbeuten zu 7,8-Dihydroxychinolinen cyclisieren.

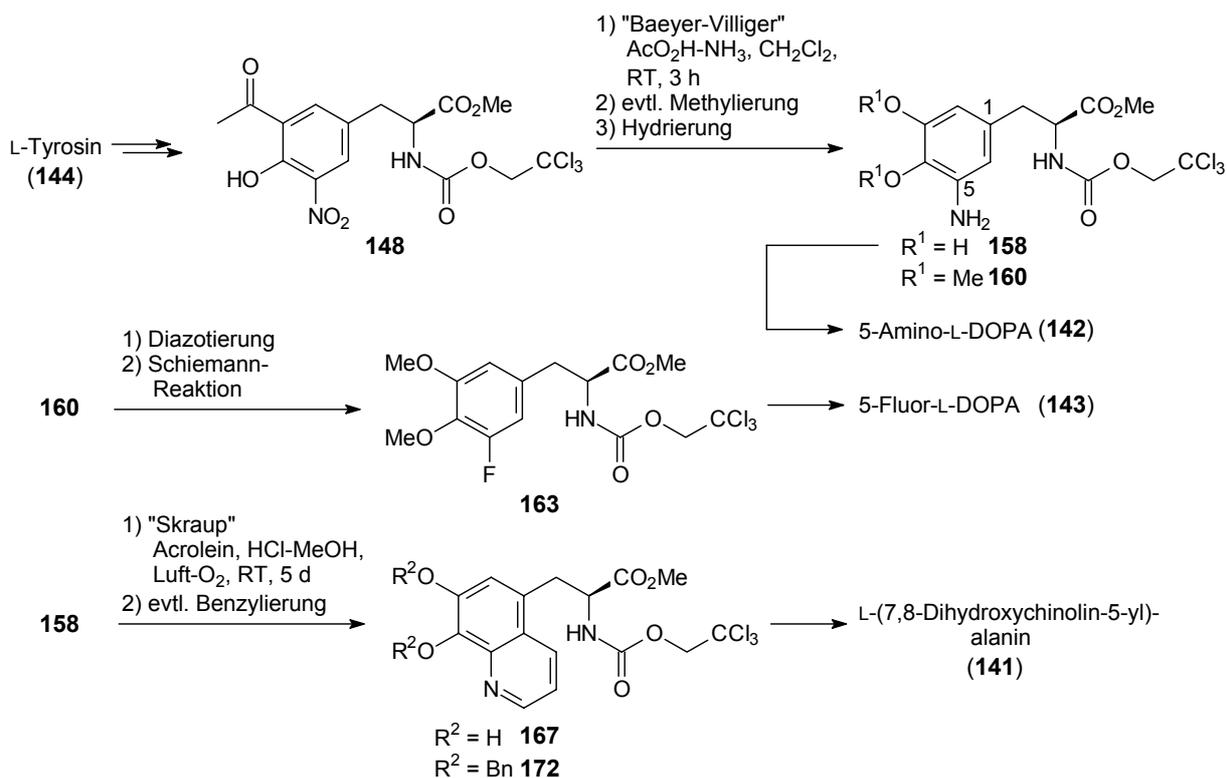


Die Chinolinylbrenztraubensäuren **96** und **138** sind die Produkte einer modifizierten Arylbrenztraubensäure-Synthese, im Rahmen derer die Benzoylaminozimtsäure **136** durch eine zweistufige Variante der Skraup-Reaktion zum Chinolin cyclisiert wird.



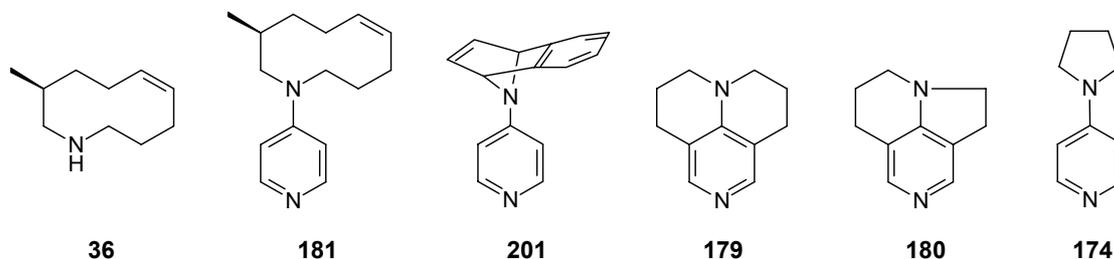
Die Kondensation des Chinolinylbrenztraubensäureesters **138** zum Bis(chinolinyl)pyrrol ist unter den bisher untersuchten Bedingungen nicht möglich.

• Die neuentwickelte Variante der Baeyer-Villiger-Oxidation ermöglicht erstmals die Synthese von 5-Nitro- bzw. 5-Amino-L-DOPA-Derivaten aus L-Tyrosin (**144**). Über das entsprechende Diazoniumsalz lassen sich in 5-Position des Aromaten zahlreiche weitere Substituenten einführen. Beispielhaft wird die Synthese von 5-Fluor-L-DOPA (**143**) durchgeführt.



Die mit dem geschützten 5-Amino-L-DOPA **158** entdeckte wasserfreie Skraup-Variante, die auch zum Aufbau des Halitulins herangezogen wird, erlaubt eine effektive Herstellung von Chinolinyllalaninen (**167** bzw. **141**) unter sehr milden Bedingungen. Das orthogonal geschützte Derivat **172** kann als Baustein für Peptide verwendet werden.

- Im Rahmen der Synthesen von Isohaliclorensinsin (**35**) und Halitulins (**13**) fällt das Azacyclodecen **36** durch seine erhöhte *N*-Nucleophilie auf. Ausgehend von der „Strukturidee“ **181** werden unter anderem die Tricycloaminopyridine **179** und **180** hergestellt und bezüglich ihrer katalytischen Aktivität in einer Acetylierungsreaktion untersucht.

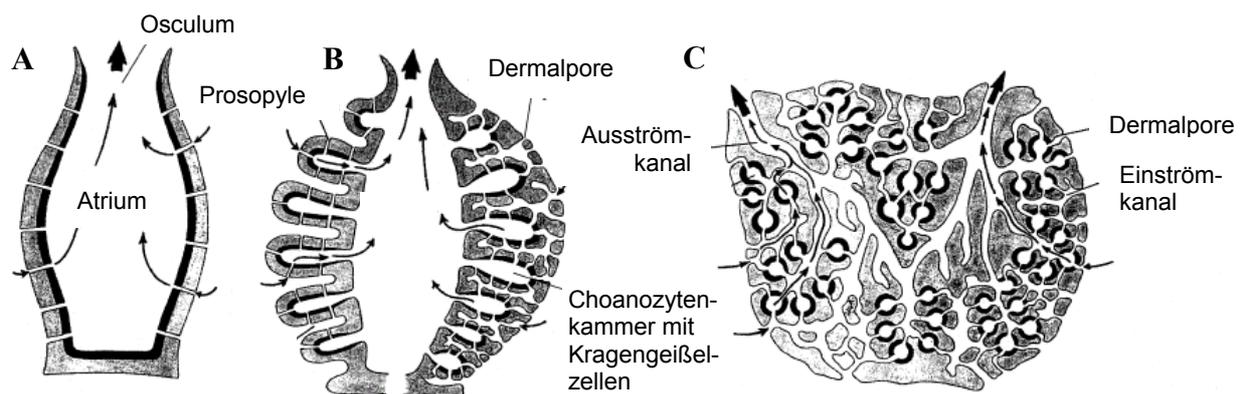


Es zeigt sich, dass **180** etwa die gleiche katalytische Aktivität wie der bereits bekannte (und bisher wirksamste) Katalysator PPY (**174**) aufweist. Mit **179** konnte ein noch wirkungsvollerer Acetylierungskatalysator gefunden werden, während die Testverbindung **201** nur etwa die Aktivität von Pyridin besitzt.

## II ALLGEMEINER TEIL

### 1 Meeresschwämme

Die zoologische Bezeichnung für Schwämme *Porifera* umfasst etwa 5000 Arten von Organismen, die hauptsächlich im Meer anzutreffen sind. Ihr Lebensraum erstreckt sich von den Küstenregionen bis in Tiefen von 6000 Metern. Meist sind die einfach aufgebauten, wirbellosen Tiere fest mit dem jeweiligen Untergrund verbunden. Ihre Größe kann von wenigen Millimetern bis zu zwei Metern Durchmesser reichen. Der Organismus besteht aus einem lockeren Zellverband mit wenigen Zelltypen, er besitzt keine Organe, Muskeln und Nerven.



**Abbildung 1.1:** Grundbaupläne von Schwämmen: Der Ascon-Typ (A), der Sycon-Typ (B) und der Leucon-Typ (C). Die Zellschichten Pinacoderm und Mesohyl sind grau dargestellt, das Choanoderm schwarz.<sup>[1]</sup>

Schwämme lassen sich nach ihrer Bauweise in drei Typen einteilen (Abbildung 1.1). Vom Ascon- über den Sycon- zum Leucon-Typ werden die Organismen in der Anordnung der Zellen immer komplexer. Alle drei Typen haben jedoch einen dreischichtigen Körperbau gemeinsam. Die äußerste Zellschicht, das Pinacoderm, ist von zahlreichen Poren durchbrochen. Durch Einströmkäme und interzelluläre Räume, die als Prosopyle bezeichnet werden, gelangt das Wasser in die Choanozytenkammern. An deren Innenwänden sitzen Kragengeißelzellen, die mit der Bewegung ihrer Geißel für einen anhaltenden Wasserstrom durch den Schwamm sorgen.

Zugleich dient der Plasmakragen der Geißelzellen zur Aufnahme der im Wasser gelösten Nahrungsteilchen. Zwischen dem inneren Choanoderm und dem äußeren Pinacoderm liegt die dritte Schicht, das Mesohyl. Die Zellen in diesem Teil des Schwamms sind weitgehend beweglich. Zu ihnen gehören die Geschlechtszellen sowie undifferenzierte Zellarten, die der Regeneration und der Skelettbildung dienen. Neben den beweglichen Zellen stellt das Skelett den unbeweglichen Teil des Mesohyls dar. Durch die Einlagerung von Kalk und Silicat bilden Schwämme mit Hilfe von Skelettzellen eine zusammenhängende extrazelluläre Matrix sowie einzelne Skelettnadeln. Außerdem stützen sich Schwämme auf ein Geflecht aus Kollagen, das auch als Spongin bezeichnet wird.

Die *Porifera* leben allein von der Filtration von Nanoplankton, wobei sie beachtliche Mengen Wasser durch ihre Körper leiten. Ein Badeschwamm (*Euspongia officinalis*) von zehn Zentimetern Länge und vier Zentimetern Durchmesser filtert täglich etwa 80 Liter Wasser. Bezüglich ihrer Vermehrung zeigen Schwämme ein breites Spektrum und ein großes Regenerationsvermögen. Während sich die meisten zwitterigen Schwämme geschlechtlich über frei schwimmende Larven ausbreiten, kann die ungeschlechtliche Fortpflanzung durch Teilung und Knospung dazu führen, dass mehrere Individuen mit zunehmendem Wachstum zu einer Kolonie verschmelzen.

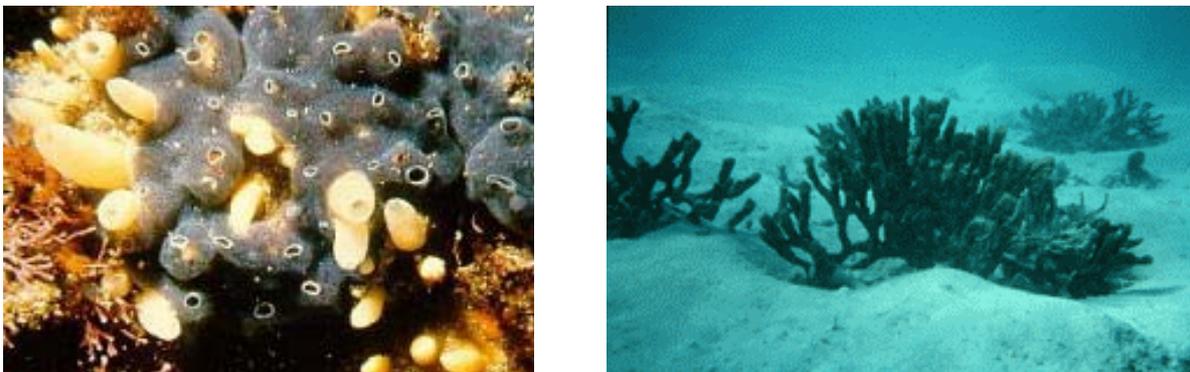
Aus Fossilfunden weiß man, dass Schwämme schon im Präkambrium vor mehr als 550 Mio. Jahren existiert haben. Die zunächst vorherrschenden Kieselschwämme lebten im Flachmeer und wanderten erst später zum Teil in die Tiefsee ab. Im Jura vor 150 Mio. Jahren entfalteten sich die Schwämme stärker, wobei der Höhepunkt in der Kreidezeit vor 100 Mio. Jahren erreicht wurde. Durch ihren Bau und ihre Lebensweise decken sie im Ökosystem unterschiedlichste Bereiche ab. Dabei ist erstaunlich, dass sie an der Bildung von Riffen genauso beteiligt sind wie an deren Zerstörung. Nicht zuletzt sind Schwämme wichtige Symbiosepartner für Krabben, Einsiedlerkrebse, Muscheln und Algen.<sup>[1-4]</sup>

## 2 Naturstoffe aus Meeresschwämmen der Gattung *Haliclona*

Die Meeresschwämme der Gattung *Haliclona* fielen in den letzten Jahren durch ihren Reichtum an biologisch aktiven Verbindungen auf. Einen Überblick über die außergewöhnlichen Strukturen und vielfältigen Wirkungen der isolierten Naturstoffe geben die folgenden Abschnitte.



**Abbildung 2.1:** *Haliclona* sp.<sup>1</sup> (San Francisco, USA)<sup>[5]</sup> und *Haliclona rudis* (Antarktis).<sup>[6]</sup>



**Abbildung 2.2:** *Haliclona* sp.<sup>1</sup> (Südafrika)<sup>[7]</sup> und *Haliclona cymiformis* in Symbiose mit der Rotalge *Ceratodictyon spongiosum* (Great Barrier Reef, Australien).<sup>[8]</sup>

---

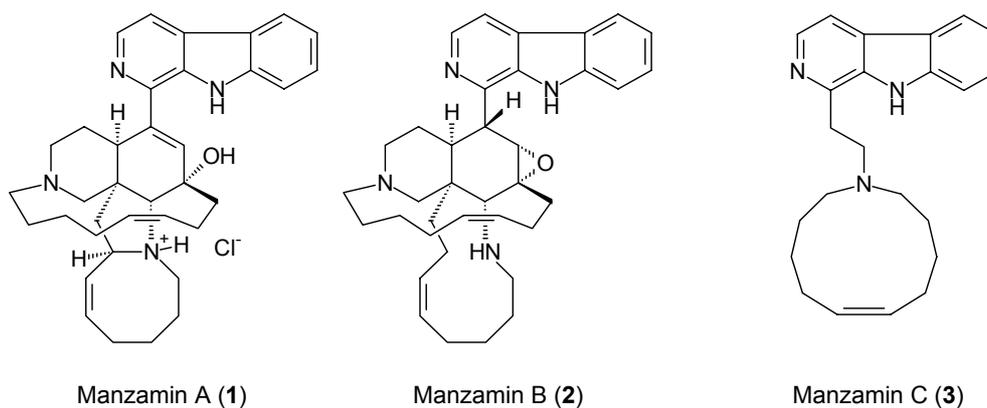
<sup>1</sup> *Haliclona* sp. bezeichnet eine innerhalb der Gattung unidentifizierte Spezies.

Am Beispiel der Manzamine wird unter Einbeziehung von Verbindungen aus verwandten Meeresschwämmen gezeigt, wie man sich die Biosynthese dieser strukturell einzigartigen Alkaloide vorstellt.

## 2.1 Alkaloide aus Schwämmen der Gattung *Haliclona*

### 2.1.1 Die Manzamine A, B und C

Extrakte von *Haliclona* sp. erregten erstmals 1984 durch ihre cytotoxischen Eigenschaften gegenüber P-388-Leukämie-Krebszellen von Mäusen Aufsehen. Als Wirkprinzipien konnten von Higa<sup>[9,10]</sup> die Manzamine A (1), B (2) und C (3) isoliert werden. Die Aufklärung der ungewöhnlichen und komplexen Strukturen gelang Higa und Jefford<sup>[9,10]</sup> durch Kristallisation und Röntgenstrukturanalyse. Für die Bezeichnung Manzamin stand der Fundort Manzano Pate, der sich an der Küste der Insel Okinawa befindet.

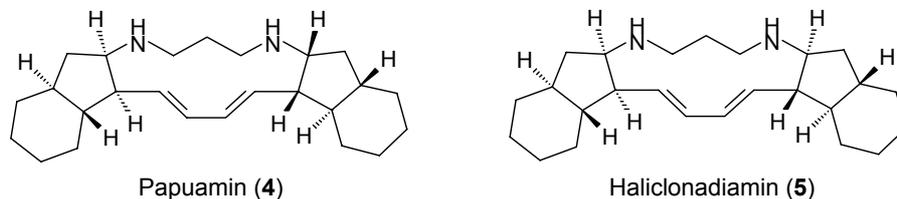


**Abbildung 2.3:** Die ersten drei Vertreter der Manzamin-Familie.

### 2.1.2 Papuamin und Haliclonadiamin

Im Jahr 1985 wurden Vertreter der Gattung *Haliclona* in einem anderen Bereich des Pazifischen Ozeans gefunden und bezüglich ihrer Inhaltsstoffe untersucht. Die Fundorte dieser Schwämme liegen an der Küste von Papua-Neuguinea. Scheuer<sup>[11]</sup> gelang aus ihnen die

Isolierung des pentacyclischen Alkaloids Papuamin (4), das mit seiner fungistatischen Wirkung das Wachstum von *Trichophyton mentagrophytes*<sup>2</sup> unterbindet.



**Abbildung 2.4:** Die pentacyclischen Alkaloide Papuamin (4) und Haliclonadamin (5).

Parallel zu diesen Arbeiten entdeckte die Arbeitsgruppe von Faulkner<sup>[12]</sup> Papuamin (4) als Nebenbestandteil in einem Schwamm der Gattung *Haliclona*. Der Fundort war in diesem Fall die Insel Palau, die sich etwa 1000 km östlich der südlichsten Philippinen-Insel Mindanao befindet. Als Hauptbestandteil fand man ein unsymmetrisches Diastereomer von Papuamin, dem der Name Haliclonadamin (5) gegeben wurde. Sowohl Papuamin (4) als auch Haliclonadamin (5) wirken in biologischen Testreihen inhibierend auf das Wachstum von *Bacillus subtilis*, *Staphylococcus aureus*<sup>3</sup> und *Candida albicans*.<sup>4</sup>

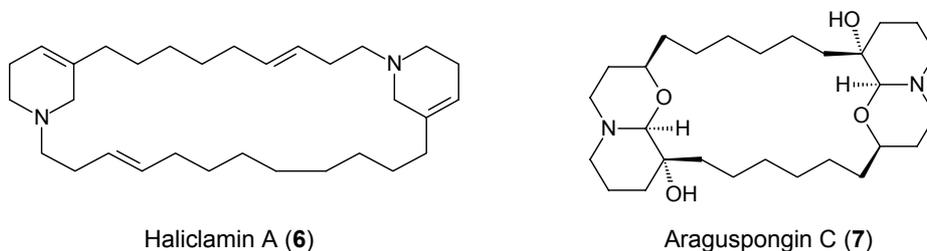
<sup>2</sup> Die Sporen von *Trichophyton mentagrophytes* können zu Pilzkrankungen der Haut führen.

<sup>3</sup> Das Bakterium *Staphylococcus aureus* ist Auslöser von Infektionen, Entzündungen und Lebensmittelvergiftungen.

<sup>4</sup> Der humanpathogene Pilz *Candida albicans* befällt bei Risikogruppen (z.B. Neugeborenen, Personen mit Stoffwechselkrankheiten oder Immundefekten) vor allem Haut und Schleimhäute (z.B. die Mund- und Darmschleimhäute).

### 2.1.3 Die Haliclamine und Oxachinolizidine

An der Suche nach biologisch aktiven Metaboliten aus Meeresschwämmen beteiligte sich gegen Ende der 80er Jahre eine immer größere Zahl von Arbeitsgruppen. In diese Zeit fällt die Entdeckung der Haliclamine A (6) und B durch Fusetani.<sup>[13]</sup> Die Schwämme der Gattung *Haliclona* erhielt Fusetani aus dem Uwa-Meer nahe der Insel Hiburi-Jima, die sich etwa 600 km südwestlich von Tokyo befindet. Im Hinblick auf ihre biologische Wirkung zeigen die Haliclamine A (6) und B cytotoxische Eigenschaften gegenüber L-1210- und P-388-Leukämie-Krebszellen. Außerdem hemmen sie die Zellteilung von befruchteten Eizellen des Seeigels *Hemicentrotus pulcherrimus*.



**Abbildung 2.5:** Haliclamin A (6) und das Bis-1-oxachinolizidin Araguspongin C (7).

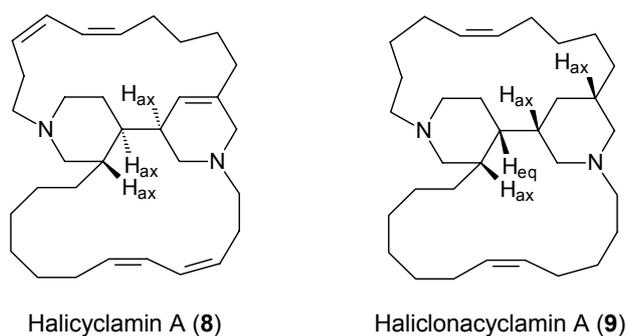
Im Jahr 1994 wurde zum ersten Mal von Untersuchungen an einer nicht-pazifischen Art der Gattung *Haliclona* berichtet. Die Extrakte aus *Haliclona exigua* fielen dabei durch ihre antibakterielle Aktivität im Test mit *Bacillus subtilis*, *Pseudomonas fluorescens*, *Escherichia coli*<sup>5</sup> und *Klebsiella pneumoniae*<sup>6</sup> auf. Aus den Schwämmen, die an den Küsten der Andamanen und Nikobaren am östlichen Rand des Golfs von Bengalen vorkommen, konnte Venkateswarlu<sup>[14]</sup> fünf Bis-1-oxachinolizidine isolieren (z.B. Araguspongin C (7) in Abbildung 2.5). Die biologische Wirkung der einzelnen Komponenten ist bisher unbekannt.

<sup>5</sup> *Escherichia coli* ist ein wichtiger Bestandteil der Darmflora des Menschen, kann aber auch als Krankheitserreger auftreten.

<sup>6</sup> *Klebsiella pneumoniae* ist ein Mykobakterium und Auslöser eitriger Infektionen des Atemtraktes (z.B. Bronchitis).

### 2.1.4 Die Halicyclamine und Haliclonyclamine

Ebenfalls im Jahr 1994 gelang Crews<sup>[15]</sup> die erstmalige Isolierung und Strukturaufklärung von Halicyclamin A (**8**) aus Schwämmen der Gattung *Haliclona*. Die Organismen waren nahe der Insel Biak vor der Nordküste von Neuguinea gefunden worden. Spätere Untersuchungen zur biologischen Aktivität zeigten, dass Halicyclamin A (**8**) die Fähigkeit zur Inhibierung des Enzyms Inosit-Monophosphat-Dehydrogenase besitzt.



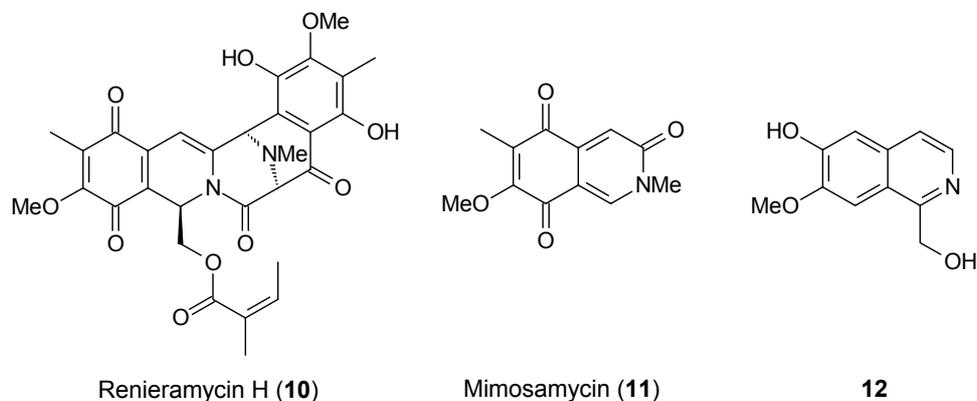
**Abbildung 2.6:** Halicyclamin A (**8**) und Haliclonyclamin A (**9**).

Sehr ähnliche Strukturen weisen die Haliclonyclamine aus einer nicht genauer bestimmten Art der Gattung *Haliclona* auf. Die Schwämme, aus denen Garson<sup>[16,17]</sup> bis heute vier Vertreter (A bis D) isolieren konnte (z.B. Haliclonyclamin A (**9**) in Abbildung 2.6), wurden vor Heron Island gefunden, einer Insel im Great Barrier Reef vor der Nordostküste Australiens. Neben der cytotoxischen Wirkung, die durch Testreihen mit P-388-Leukämie-Krebszellen festgestellt wurde, zeigen einige der Haliclonyclamine antibakterielle Eigenschaften gegenüber *Bacillus subtilis* und wirken gegenüber *Candida albicans* und *Trichophyton mentagrophytes* als Fungizide.

### 2.1.5 Renieramycine und weitere Isochinoline

Zu den neuesten *Haliclona*-Alkaloiden gehören die Renieramycine H (**10**) und I, die 1998 von Parameswaran<sup>[18,19]</sup> in Extrakten aus *Haliclona cribricutis* entdeckt wurden. Sie zeichnen sich durch antimikrobielle Wirkung aus und sind strukturverwandt mit den Isochinolin **11** und **12**, die von Boyd<sup>[20]</sup> aus Schwämmen der Gattung *Haliclona* isoliert werden konnten. Im Unterschied zum Isochinolin **12** wirkt **11** cytotoxisch gegenüber menschlichen

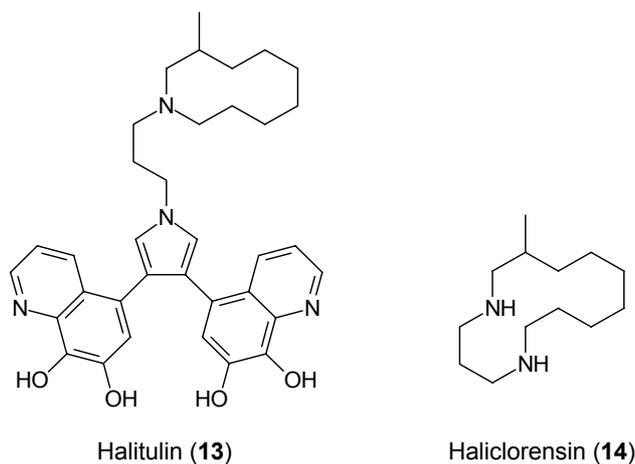
Tumorzelllinien. Vor den Arbeiten von Boyd war **11** schon als Inhaltsstoff anderer Meeresschwämme<sup>[21,22]</sup> sowie als Metabolit von *Streptomyces lavendulae* (Nr. 314)<sup>[23]</sup> beschrieben worden. Im Rahmen dieser Untersuchungen hatte **11** den Namen Mimosamycin erhalten.



**Abbildung 2.7:** Renieramycin H (**10**) und die Isochinoline **11** und **12**.

### 2.1.6 Halitulin und Haliclorensinsin

Mit der Synthese der Alkaloide Halitulin (**13**) und Haliclorensinsin (**14**), die von Kashman<sup>[24,25]</sup> aus *Haliclona tulearensis* isoliert wurden, beschäftigt sich die vorliegende Arbeit. Genauere Angaben zu diesen Naturstoffen finden sich in den Kapiteln 3 und 5.

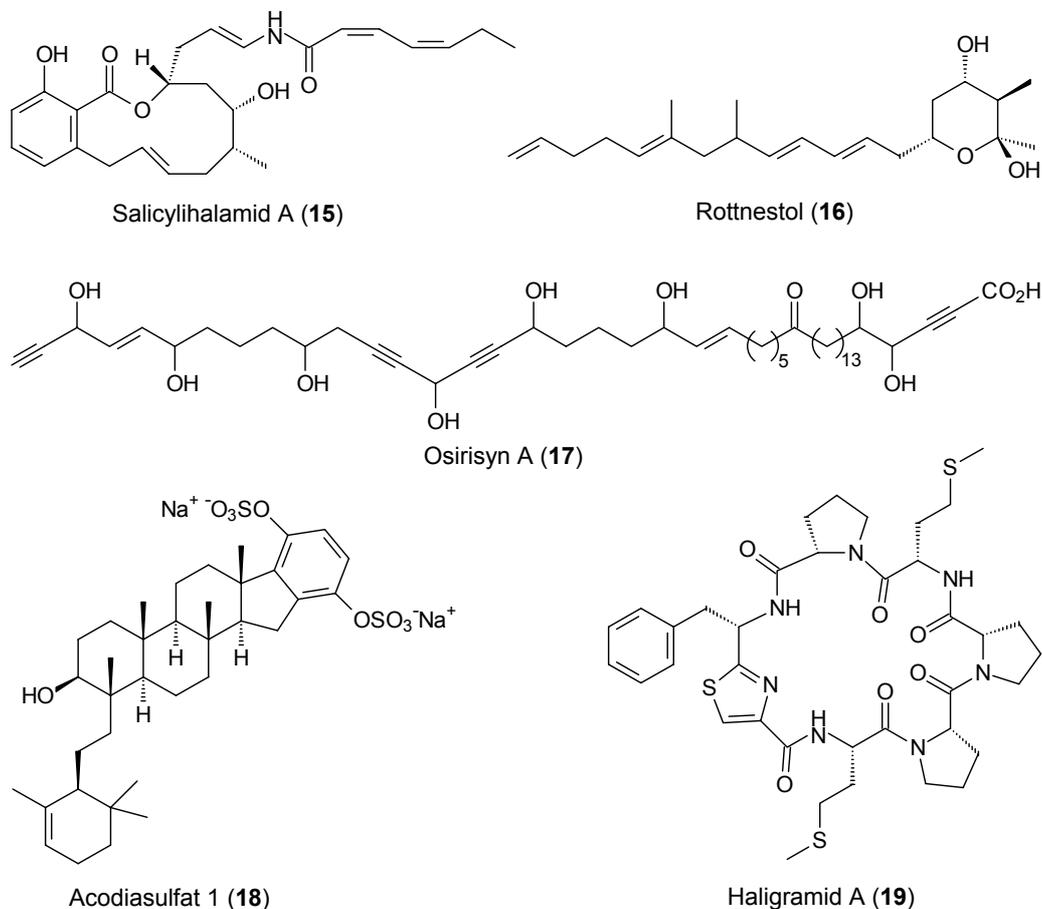


**Abbildung 2.8:** Halitulin (**13**) und Haliclorensinsin (**14**).

## 2.2 Makrolide, Polyacetylene, Polyketide, Peptide und Meroterpenoide

Neben den Alkaloiden findet man in den Meeresschwämmen der Gattung *Haliclona* auch Vertreter anderer Naturstoffgruppen.

Die Makrolide Salicylihalamid A (**15**) und B, die in der Arbeitsgruppe von Boyd<sup>[26]</sup> entdeckt wurden, fielen in Testreihen mit 60 verschiedenen menschlichen Tumorzelllinien durch ein ungewöhnliches, bisher unbekanntes Aktivitätsmuster auf.



**Abbildung 2.9:** Beispiele für Makrolide **15**, Polyketide **16**, Polyacetylene **17**, Meroterpenoide **18** und Peptide **19** aus Schwämmen der Gattung *Haliclona*.

Sämtliche der bisher bekannten Osirisyne (A bis F) wurden von Shin<sup>[27]</sup> aus *Haliclona osiris* isoliert. Alle Vertreter weisen eine C<sub>47</sub>-Kette auf, in der an unveränderlichen Positionen vier Dreifachbindungen enthalten sind. Neben einer mittleren Aktivität gegenüber menschlichen Leukämie-Tumorzellen zeigen die Osirisyne inhibitorische Eigenschaften bezüglich der Enzyme Natrium-Kalium-ATPase und Reverse Transkriptase (z.B. Osirisyn A (**17**) in Abbildung 2.9).

Auf der Suche nach cytotoxischen Metaboliten aus Schwämmen der Gattung *Haliclona* stieß Boyd auch auf das halbacetalische Polyketid Rottnestol (**16**), das sich in den späteren biologischen Tests aber als inaktiv gegenüber Krebszellen erwies.<sup>[28]</sup>

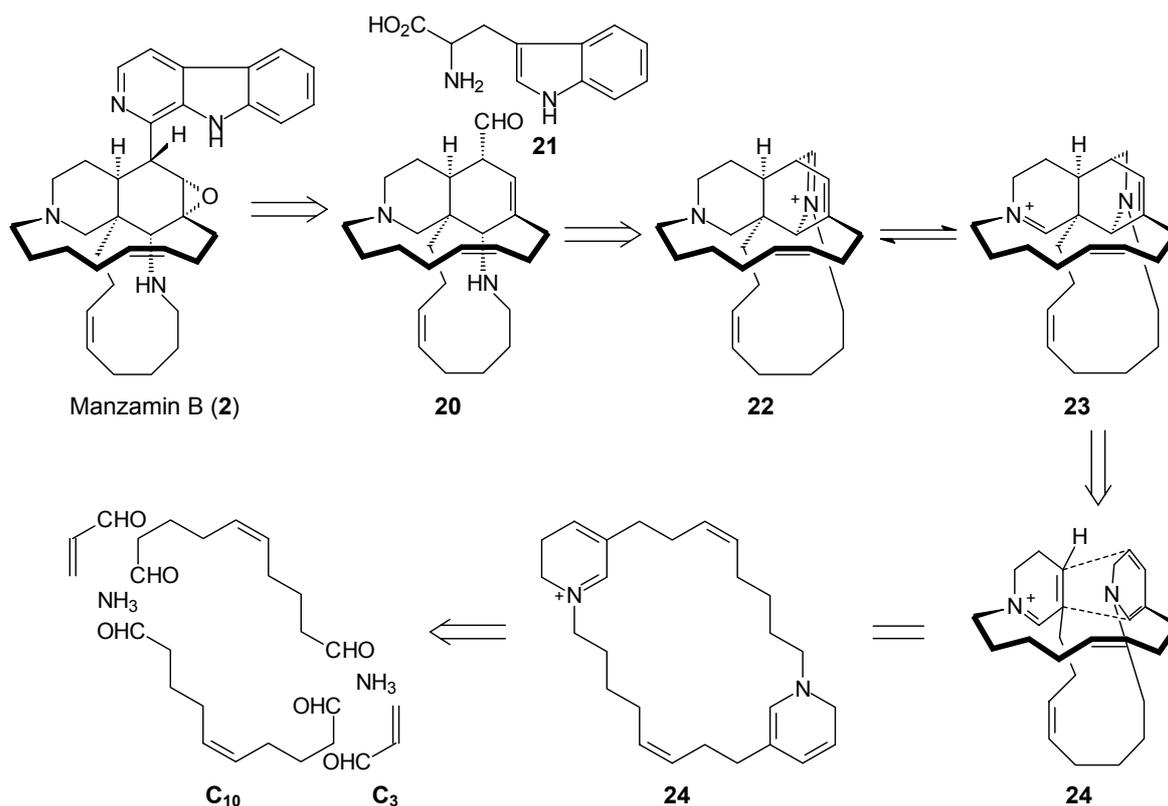
Für Transporte innerhalb der Zelle sind in Eukaryonten sogenannte Motor-Proteine verantwortlich, die auch bei der Zellteilung eine wichtige Rolle spielen. In diesem Zusammenhang wurden von Faulkner<sup>[29]</sup> Untersuchungen zur Aktivität der Acodiasulfate (1 bis 6) durchgeführt, wobei sich ergab, dass alle sechs Vertreter das Motor-Protein Kinesin vergleichbar effektiv hemmen (z.B. Acodiasulfat 1 (**18**) in Abbildung 2.9).

Ähnlich wie die Salicylihalamide ergaben auch die Haligramide A (**19**) und B im standardisierten Test mit 60 verschiedenen Tumorzelllinien ein einzigartiges Aktivitätsmuster. Die makrocyclischen Peptide sind ebenfalls eine Entdeckung von Boyd<sup>[30]</sup> und stammen aus Extrakten von *Haliclona nigra*.

## 2.3 Biosynthese in Meeresschwämmen: Manzamine und verwandte Alkaloide

### 2.3.1 Die Biosynthesetheorie für Manzamine

Ausgehend von den ungewöhnlichen Strukturen der Manzamine A (1), B (2) und C (3) wurde von Baldwin<sup>[31]</sup> ein Biosynthesevorschlag entwickelt, durch den sich die Manzamine in wenigen Schritten auf C<sub>10</sub>- und C<sub>3</sub>-Einheiten sowie Ammoniak-Moleküle zurückführen lassen. In Abbildung 2.10 sind diese theoretischen Überlegungen ausgehend von Manzamin B (2) dargestellt. Sie sind unter anderem deshalb von Interesse, da auch Halitulin (13) vollständig in C<sub>3</sub>-, C<sub>10</sub>- und Aminosäurebausteine sowie Ammoniak zerlegt werden kann (Abschnitt 5.12).



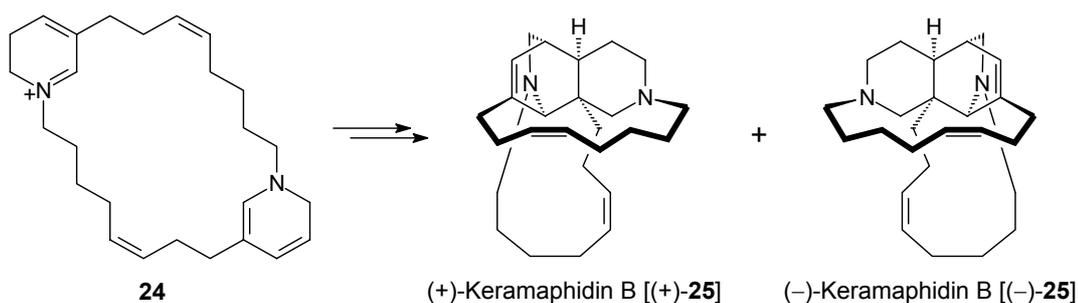
**Abbildung 2.10:** Der Retrobiosynthesevorschlag für Manzamin B (2) nach Baldwin.<sup>[31]</sup>

Entscheidend für die Stereochemie der späteren Produkte ist die intramolekulare Diels-Alder-Reaktion des einfach protonierten Bisdihydropyridins **24**. Die Regioselektivität wie auch die Bevorzugung des *endo*-Produkts stehen mit theoretischen Überlegungen in Einklang. Abgeschlossen wird der Aufbau des Manzamin-Gerüsts dadurch, dass der aus der Hydrolyse des Iminium-Ions **22** hervorgehende Aldehyd **20** mit Tryptophan (**21**) im Sinne einer Pictet-Spengler-Reaktion zu einem  $\beta$ -Carbolin kondensiert.

In den letzten Jahren konnten aus verschiedenen Schwämmen Alkaloide isoliert werden, die sich wie fehlende Puzzleteile in Baldwins Biosynthesevorschlag einfügen ließen. Für die Reaktionsschritte vor der Diels-Alder-Reaktion gibt es bisher keine Hinweise in Form von isolierbaren Naturstoffen, allerdings weist das Bisdihydropyridin **24** eine beachtliche Ähnlichkeit zu Haliclamin A (**6**) auf (Abbildung 2.5).<sup>7</sup>

### 2.3.2 Die Enantiomere von Keramaphidin B

In der intramolekularen Cycloaddition des Bisdihydropyridins **24** können prinzipiell zwei Enantiomere entstehen, wenn man davon ausgeht, dass die Orientierung der Substituenten an den Stereozentren des Cyclisierungsprodukts **23** aneinander gekoppelt ist. Genau diese Beobachtung wurde beim Naturstoff Keramaphidin B (**25**) gemacht. Die Isolierung beider Enantiomere von **25** gelang Kobayashi<sup>[32-34]</sup> aus einem Schwamm der Gattung *Amphimedon*.



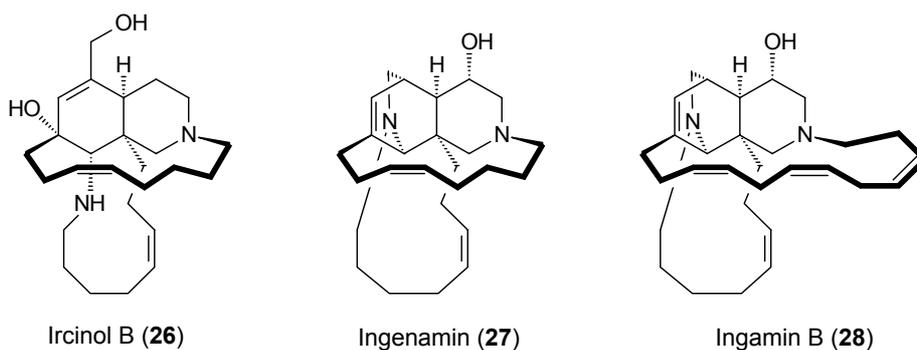
**Abbildung 2.11:** Die Enantiomere von Keramaphidin B (+)-**25** und (-)-**25** liegen in *Amphimedon* sp. im Verhältnis 20:1 vor.

<sup>7</sup> Alle Alkaloide mit Ausnahme der Ingenamine und Ingamine, die in den Abschnitten 2.3.2 bis 2.3.5 vorgestellt werden, lassen sich unter anderem aus *Amphimedon* sp. isolieren. Dieser Schwamm liefert mit seinen Inhaltsstoffen somit die bisher beste Bestätigung des vorgeschlagenen Biosyntheseweges.

Keramaphidin B (**25**) ist das reduzierte Analogon der Cycloadditionsprodukte **22** und **23** (Abbildung 2.10) und tritt als natürliches Racemat auf. In Laborversuchen ließ sich zeigen, dass die intramolekulare Diels-Alder-Reaktion auch unter physiologischen Bedingungen möglich ist.<sup>[35-37]</sup> Nach reduktiver Aufarbeitung des aus **24** zunächst entstehenden Produktgemisches erhielt man Keramaphidin B (**25**) mit einer Ausbeute von 0.3%.<sup>[38]</sup>

### 2.3.3 Alkaloide mit (+)-Keramaphidin B-Struktur

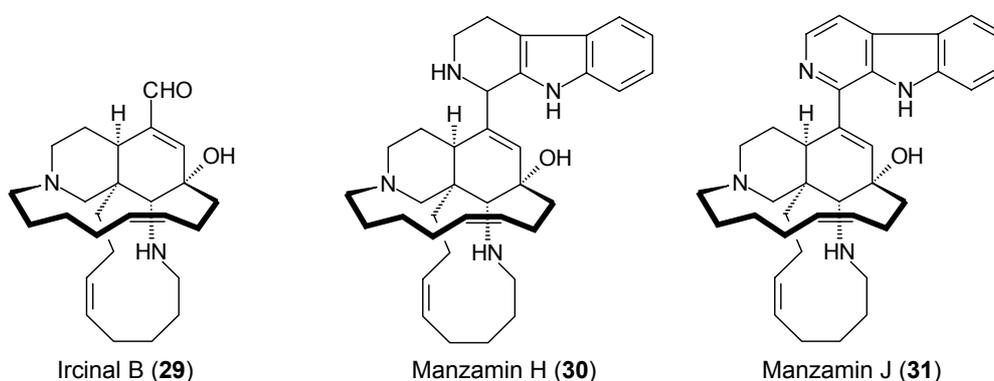
Sämtliche der bisher bekannten Manzamine können bezüglich ihrer Stereochemie von (-)-Keramaphidin B [(-)-**25**] abgeleitet werden. Dagegen ist die Gruppe der Alkaloide mit (+)-Keramaphidin B-Gerüst klein. Zu letzterer gehören die von Kobayashi<sup>[39]</sup> isolierten Ircinole A und B (**26**) sowie die von Andersen<sup>[40-42]</sup> entdeckten Ingenamine und Ingamine.



**Abbildung 2.12:** Beispiele für Alkaloide mit (+)-Keramaphidin B-Struktur.

### 2.3.4 Alkaloide mit (-)-Keramaphidin B-Struktur

Mit den Ircinalen und Manzaminen, deren Strukturen auf (-)-Keramaphidin B [(-)-**25**] basieren, sind von Kobayashi<sup>[43]</sup> viele Anhaltspunkte für den tatsächlichen Verlauf der Biosynthese gefunden worden. Abbildung 2.13 zeigt neben Manzamin J (**31**) dessen wahrscheinliche Vorläufer Manzamin H (**30**) und Ircinal B (**29**).<sup>[43]</sup> Manzamin A (**1**),<sup>[9]</sup> das sich nur durch eine zusätzliche Verbrückung von Manzamin J (**31**) unterscheidet, steht in Analogie dazu in einer Reihe mit Manzamin D<sup>[33]</sup> und Ircinal A.<sup>[43]</sup>



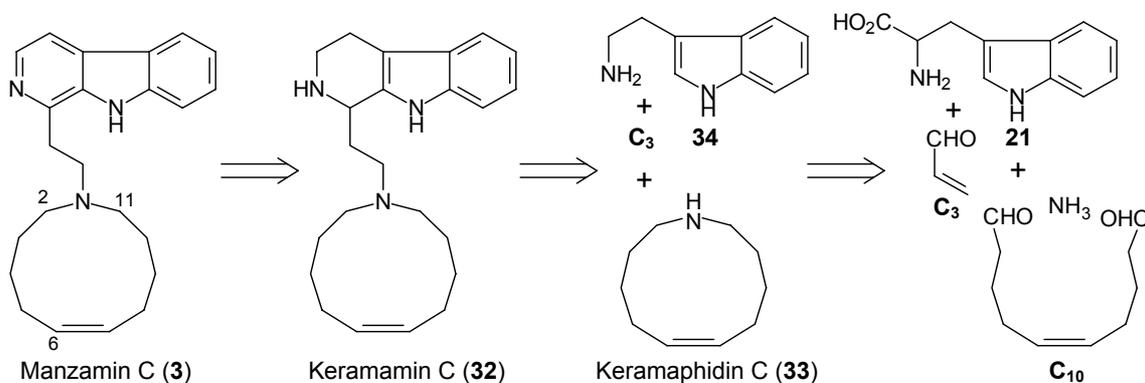
**Abbildung 2.13:** Beispiele für Alkaloide mit (-)-Keramaphidin B-Struktur.

Zwischen Manzamin J (**31**) und Manzamin B (**2**)<sup>[10]</sup> besteht ebenfalls eine enge strukturelle Verwandtschaft. Die Umlagerung von Manzamin B (**2**) zu Manzamin J (**31**), bei der ein Epoxid in einen Allylalkohol umgewandelt wird, lässt sich auch im Labor durchführen.<sup>[43]</sup>

Alle bisherigen Erkenntnisse auf dem Gebiet der Manzamine und Ircinalen bestätigen eindrucksvoll die Biosynthesetheorie von Baldwin,<sup>[31]</sup> die anhand von Manzamin B (**2**) vorgestellt wurde (Abbildung 2.10).

### 2.3.5 Manzamin C und seine möglichen Biosynthesevorläufer

Das einfacher aufgebaute Manzamin C (**3**) ist formal ebenfalls in einen C<sub>3</sub>-, einen C<sub>10</sub>- und einen Aminosäure-Baustein zerlegbar.



**Abbildung 2.14:** Retrobiosynthese von Manzamin C (**3**) mit Keramamin C (**32**) und Keramaphidin C (**33**).

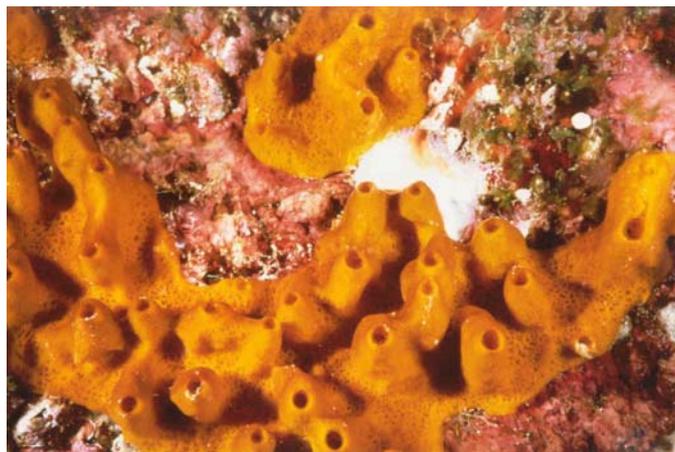
Alle bei der retrosynthetischen Analyse auftretenden Bruchstücke, **32**, **33** und Tryptamin (**34**), konnten von Kobayashi<sup>[44]</sup> als Bestandteile des Schwamms *Amphimedon* sp. nachgewiesen werden.

### III SPEZIELLER TEIL

## 3 Isohaliclorensin

### 3.1 Der Meeresschwamm *Haliclona tulearensis*

Eine der wenigen Beschreibungen von *Haliclona tulearensis* findet man in einem Band der Mémoires du Muséum National d'Histoire Naturelle.<sup>[45]</sup> Als Fundort werden die Korallenriffe südöstlich von Madagaskar genannt – eine Region, die im Französischen als „Tulear“ bezeichnet wird. In einer Tiefe von 10 bis 20 Metern bedeckt der Schwamm dort zusammenhängende Flächen von bis zu 15 Quadratzentimetern. Es wird auch berichtet, dass nur lebende Schwämme die natürliche orange Färbung aufrechterhalten können, während die Aufbewahrung unter Alkohol zu einer Braunfärbung führt.<sup>8</sup>



**Abbildung 3.1:** *Haliclona tulearensis* (Foto: Prof. Kashman).

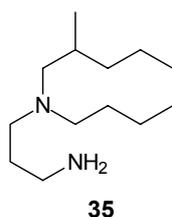
### 3.2 Das erste Alkaloid aus *Haliclona tulearensis*: Haliclorensin

Die Meeresschwämme der Gattung *Haliclona* sind in den letzten Jahren durch eine Vielzahl von biologisch aktiven Verbindungen bekannt geworden, die aus ihnen isoliert werden konnten. Ein kleiner Überblick über die Strukturen und die zugehörigen Wirkungen der Substanzen wird in Kapitel 2 gegeben.

---

<sup>8</sup> Diese Beobachtung kann durch die Eigenschaften von Halitulin, einem weiteren Alkaloid aus *Haliclona tulearensis*, das in Kapitel 5 behandelt wird, erklärt werden.

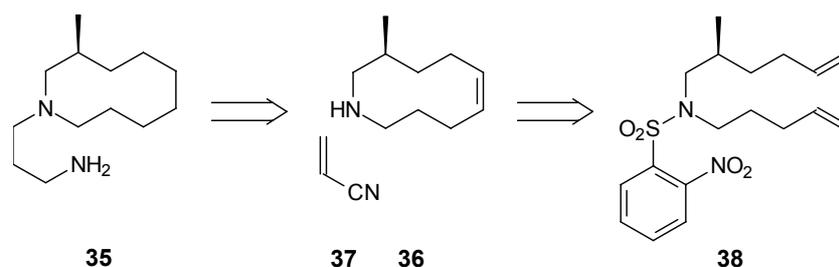
Im Hinblick darauf ergab die Untersuchung von Extrakten aus *Haliclona tulearensis* zunächst cytotoxische Eigenschaften gegenüber P-388-Leukämiezellen der Maus ( $IC_{50} = 0.1$  mg/ml).<sup>[46]</sup> In der Arbeitsgruppe von Kashman wurden im Folgenden Extrakte aus den gefriergetrockneten Schwämmen mehrfach chromatographiert und anschließend spektroskopisch untersucht. Die ersten Ergebnisse führten zu einem Strukturvorschlag **35** für das neu gefundene optisch aktive Alkaloid Haliclorensin, von dem selbst keine cytotoxische Wirkung ausgeht.<sup>[25]</sup> Die Herkunft der Meeresschwämme war in allen Fällen die Sodwana Bay vor Durban an der südafrikanischen Küste.



**Abbildung 3.2:** Strukturvorschlag **35** für Haliclorensin.

### 3.3 Retrosynthetische Überlegungen

Ein gängiger Weg zur Synthese von 3-Aminopropylaminen ist die Addition eines entsprechenden Amins an Acrylnitril mit anschließender Hydrierung der Nitrilfunktion. Daraus ergibt sich die Zurückführung von **35** auf **36** und Acrylnitril (**37**). Der Aufbau der Azacyclodecen-Einheit von **36** soll mit Hilfe einer Ringschlussmetathese durchgeführt werden. Das sekundäre Amin **38** ist dabei mit der von Fukuyama<sup>[47]</sup> entwickelten 2-Nitrobenzolsulfonyl-Schutzgruppe versehen. Sie lässt sich unter sehr milden Bedingungen abspalten und ist zudem günstig für die Synthese von sekundären Aminen durch eine vorhergehende Mitsunobu-Reaktion.



**Abbildung 3.3:** Retrosynthesestrategie für den Strukturvorschlag **35**.

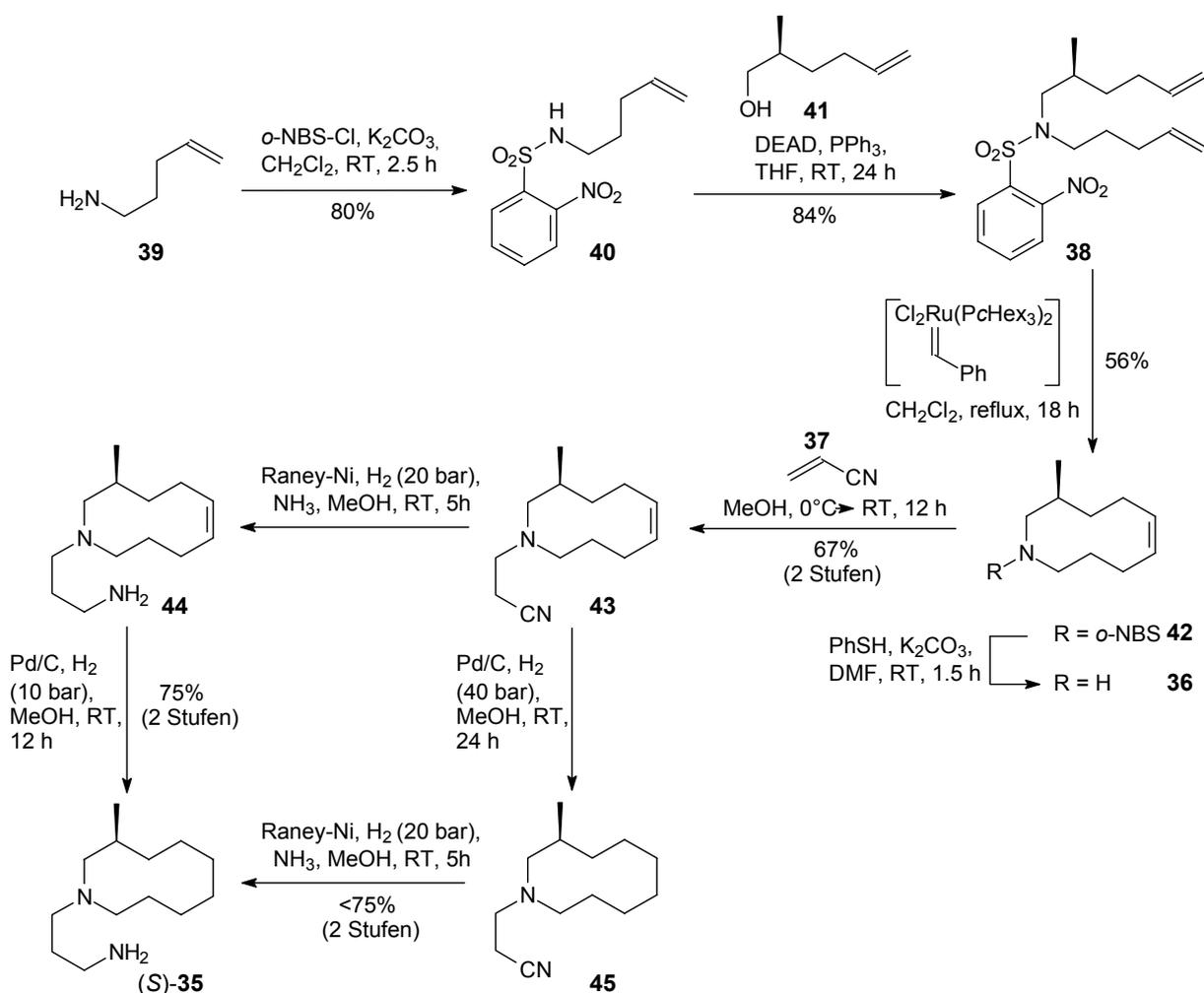
Weitere von Fukuyama entwickelte Strategien zum selektiven Aufbau von komplexen Aminen finden sich in der Literatur.<sup>[48]</sup>

Alternativ zur Metathese sind Azacyclodecan-Systeme auch durch den Bruch der Brückenbindung innerhalb eines entsprechend substituierten Decahydroisochinolins zugänglich.<sup>[49,50]</sup>

Eine elegante moderne Methode wird in Abschnitt 3.6 vorgestellt.

### 3.4 Synthese des Strukturvorschlags für Haliclorensine

Der Aufbau des Sulfonamids **40** erfolgt durch die Umsetzung von 4-Pentenylamin **39**<sup>[51,52]</sup> mit 2-Nitrobenzolsulfonsäurechlorid.<sup>[47,53]</sup> Für die folgende *N*-Alkylierung von **40** unter Mitsunobu-Bedingungen<sup>[54]</sup> ist der optisch aktive (*S*)-Alkohol **41** notwendig, welcher in fünf Reaktionsschritten aus (*2R*)-3-Hydroxy-*isobuttersäure*methylester zugänglich ist.<sup>[55]</sup>



**Abbildung 3.4:** Synthese von (*S*)-1-(3-Aminopropyl)-3-methylazacyclodecan [(*S*)-**35**].

Das Dien **38** wird mit dem Grubbs-Katalysator in einer Metathesereaktion zum geschützten Azacyclodecen **42** umgesetzt.<sup>[56,57]</sup> Entscheidend sind hoch verdünnte Reaktionslösungen. Während bei einer Konzentration von 5 mmol/l nur Ausbeuten unter 5% möglich sind, erhält man mit einer zehnfach geringeren konzentrierten Lösung bis zu 56% des gewünschten Reaktionsprodukts **42**.<sup>9</sup> Die Abspaltung der Schutzgruppe mit Thiophenol<sup>[47]</sup> erfolgt ohne Nebenreaktionen. Aus der Kopplungskonstante für die Doppelbindungsprotonen in **36** von  $^3J = 11.0$  Hz kann man auf eine *cis*-Konfiguration schließen. In dieser Konfiguration sollte somit auch schon **42** vorgelegen haben.<sup>10</sup>

Der hohe Dampfdruck bzw. die Flüchtigkeit des entstehenden Azacyclodecens **36** zwingt zu besonderer Vorsicht bei der Isolierung. Bei der folgenden Michael-Addition an Acrylnitril (**37**) erweist sich **36** als erstaunlich reaktiv.<sup>[61]</sup> Dies geht daraus hervor, dass unter den gleichen Reaktionsbedingungen mit Piperidin selbst nach 24 Stunden noch keine Umsetzung zu beobachten ist. Die hohe Reaktivität von **36** zeigt sich erneut bei der Alkylierung mit 3-Brom-1-propanol, die in Abschnitt 5.6 beschrieben wird, und stellt den Ausgangspunkt für die Untersuchungen zur katalytischen Aktivität von 4-Aminopyridin-Derivaten in Kapitel 8 dar.

Das Synthesziel **35** wird durch zwei katalytische Hydrierungen erreicht. Im Fall des Nitrils ist Raney-Nickel in methanolischem Ammoniak<sup>[61]</sup> der Alternative mit Platin(IV)-oxid und Salzsäure in Isopropanol deutlich überlegen.<sup>[62]</sup> Die Reduktion der Ringdoppelbindung mit Palladium auf Aktivkohle in Methanol gestaltet sich mit **44** erheblich leichter als mit **43**, woraus sich eine gegenüber der Variante mit **45** bevorzugte Syntheseroute mit **44** als Zwischenprodukt ergibt.

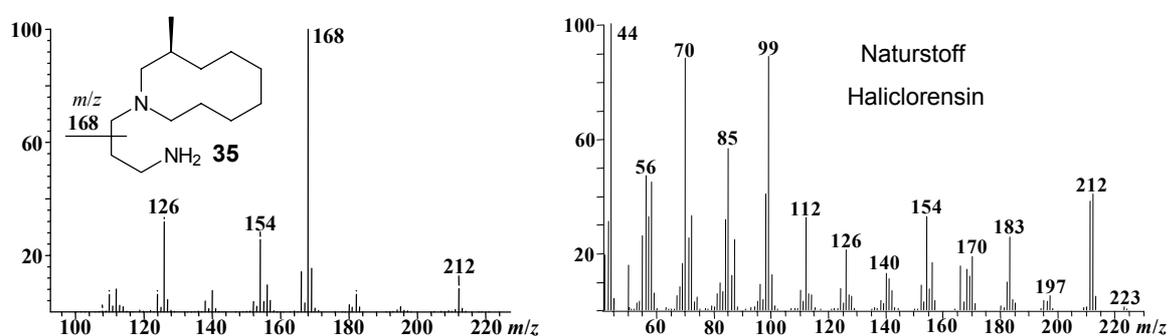
---

<sup>9</sup> Die Synthese von 10-gliedrigen Ringen ist selbst unter Anwendung der Ringschlussmetathese problematisch. Dies zeigt sich an den wenigen Literaturbeispielen zu diesem Thema.<sup>[58-60]</sup>

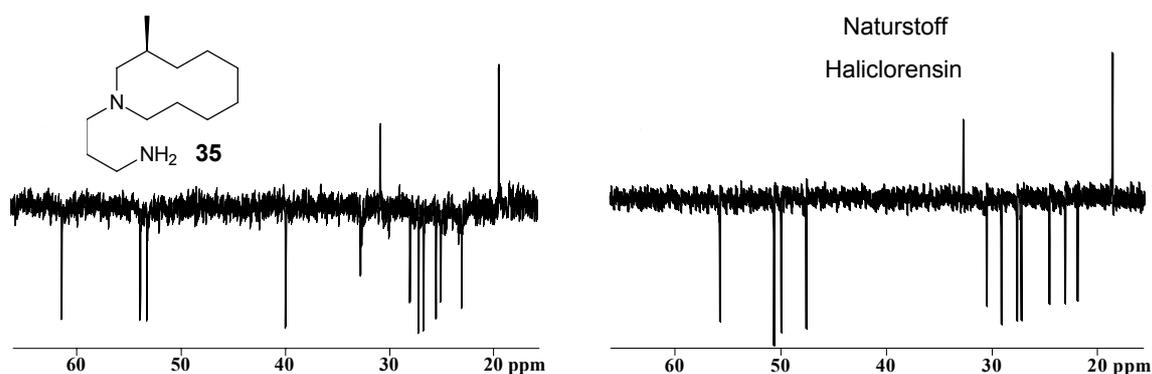
<sup>10</sup> Die *cis*-Konfiguration von **36** wurde zudem durch NOE-NMR-Spektren bestätigt.

### 3.5 Vergleich von Syntheseprodukt und Naturstoff

Bereits die Betrachtung der optischen Drehwerte des Syntheseprodukts **35** ( $\alpha_D^{20} = -70^\circ$ ,  $c = 0.9$  in Methanol) und des Naturstoffs ( $\alpha_D^{20} = -2.2^\circ$ ,  $c = 1.3$  in Methanol)<sup>[25]</sup> führten zu Zweifeln an der für Haliclorensin vorgeschlagenen Struktur. Zum genaueren Vergleich wurde eine Probe des Naturstoffs<sup>11</sup> unter den gleichen Bedingungen wie **35** NMR-spektroskopisch und massenspektrometrisch untersucht. Die Ergebnisse sind in den Abbildungen 3.5 und 3.6 dargestellt. Die deutlichen Abweichungen führen dazu, dass die Struktur **35** unmöglich für natürliches Haliclorensin angenommen werden kann.



**Abbildung 3.5:** Vergleich der EI-Massenspektren des Syntheseprodukts **35** (links) und des Naturstoffs (rechts).



**Abbildung 3.6:** Vergleich der <sup>13</sup>C-DEPT-NMR-Spektren (75.5 MHz, [D<sub>4</sub>]Methanol) des Syntheseprodukts **35** (links) und des Naturstoffs (rechts).

Da die NMR-Spektren beider Verbindungen stark durch den pH-Wert der Lösung beeinflusst werden, wurden die Proben zur Entfernung von Säurespuren mit wässriger Natriumcarbonat-

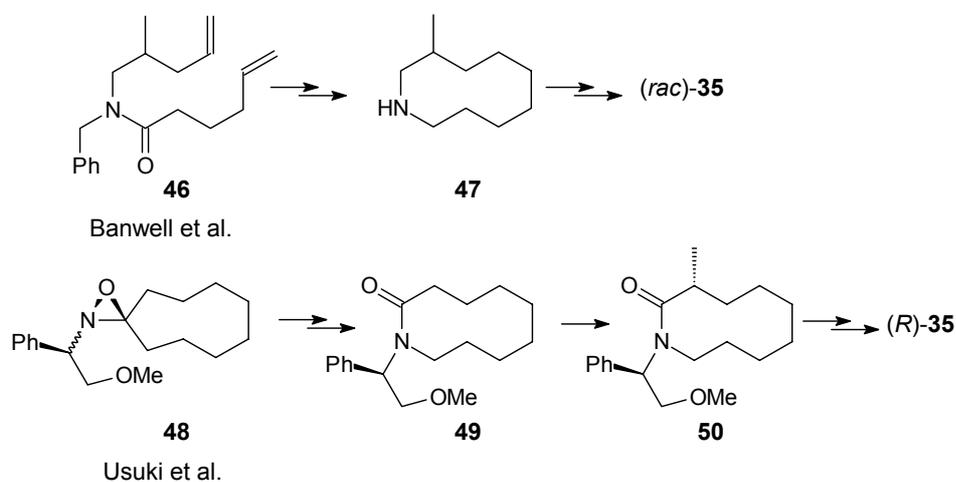
<sup>11</sup> Für die Überlassung von natürlichem Haliclorensin gilt mein Dank Prof. Yoel Kashman, Tel Aviv.

Lösung ausgeschüttelt. Im Unterschied zu natürlichem Haliclorensin ist bei **35** die Aufnahme von NMR-Spektren in deuteriertem Dimethylsulfoxid problematisch, da die Verbindung in diesem Lösungsmittel über längere Zeit nicht stabil ist, während der Naturstoff keine Veränderungen zeigt.<sup>[25]</sup> Die Verschiebung der Signale im <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum<sup>12</sup> deutet auf eine Oxidation des tertiären Stickstoffatoms zum *N*-Oxid hin.<sup>[63]</sup>

Nachdem Molekülmasse, Hochauflösung und damit auch die Summenformel des isolierten Naturstoffs mit denen der Verbindung **35** übereinstimmen, scheint es sich beim Syntheseprodukt um ein Strukturisomer von Haliclorensin zu handeln, das in den nun folgenden Abschnitten als Isohaliclorensin (**35**) bezeichnet wird.

### 3.6 Alternative Synthesestrategien für Isohaliclorensin

Wenige Monate nach Abschluss der eigenen Arbeiten<sup>[64]</sup> wurden auch in den Arbeitsgruppen von Banwell<sup>[60]</sup> und Usuki<sup>[65]</sup> Synthesen für Isohaliclorensin (**35**) entwickelt. Die entscheidenden Reaktionsschritte sind in Abbildung 3.7 zusammengefasst.



**Abbildung 3.7:** Schlüsselschritte der Isohaliclorensin-Synthesen von Banwell<sup>[60]</sup> und Usuki.<sup>[65]</sup>

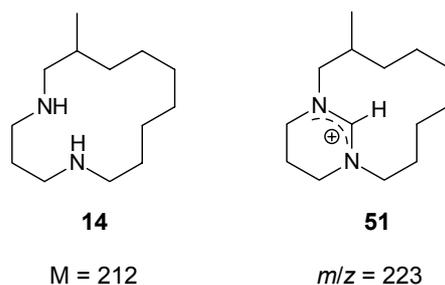
<sup>12</sup> Die Signale der unmittelbar an das tertiäre Stickstoffatom gebunden Kohlenstoffatome erleiden im Verlauf einiger Stunden einen Tieffeld-Shift von 7–10 ppm. Aufgrund der Chiralität von **35** beobachtet man zudem die Bildung von zwei Diastereomeren. Siehe dazu auch Lit.<sup>[24]</sup>

Während bei Banwell der 10-Ring durch Metathese des Amids **46** geschlossen wird, gelingt Usuki durch die photochemische Oxaziridin-Umlagerung<sup>[66]</sup> von **48** eine Ringerweiterung unter gleichzeitiger Einführung des Ring-Stickstoffatoms. Das Amid **49** wird im nächsten Schritt unter Ausnützung des chiralen 2-Methoxy-1-phenylethyl-Auxiliars stereoselektiv methyliert. Auf die Reduktion bzw. Entschützung zum (optisch aktiven bzw. racemischen) 3-Methylazacyclodecan **47** folgt auf beiden Syntheserouten die Addition von Acrylnitril. Das Syntheseziel **35** wird durch die Reduktion der Nitril- zu einer Aminomethylenfunktion erreicht.

### 3.7 Ein neuer Strukturvorschlag für Haliclorensinsin

Erste Hinweise auf die wirkliche Struktur von Haliclorensinsin gibt bereits das EI-Massenspektrum (Abbildung 3.5), in dem der für Isohaliclorensinsin (**35**) charakteristische Peak der  $\alpha$ -Spaltung ( $m/z = 168$ ) nur untergeordnet auftritt. Das Fehlen von dominierenden Fragmenten wird oft bei größeren cyclischen Systemen ohne Seitenkette beobachtet.

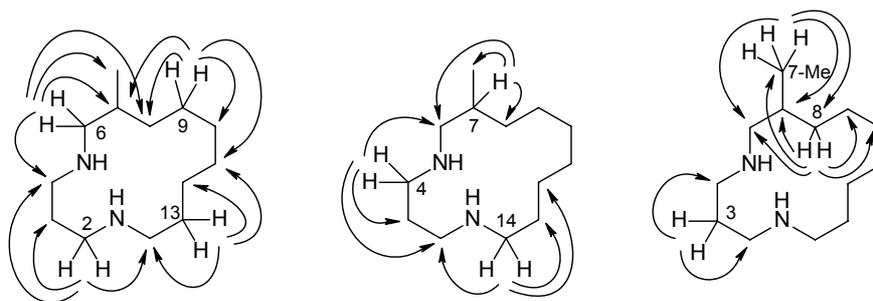
Das Artefakt bei  $m/z = 233$  [ $M^{+}+11$ ] deutet auf eine 1,3-Diamin-Einheit hin. Die Ursache für das Auftreten derartiger zusätzlicher Peaks sind in geringer Menge enthaltene Hexahydropyrimidine (vgl. Ion **51** in Abbildung 3.8 rechts), die aus den 1,3-Diaminen durch Spuren von Formaldehyd entstehen. Die Anwesenheit von Formaldehyd läßt sich bei der Verwendung von Methanol als Lösungsmittel nur schwer vollständig ausschließen.<sup>[67]</sup>



**Abbildung 3.8:** Haliclorensinsin (**14**) und das als Artefakt im EI-Massenspektrum auftretende Ion **51**.

Zweifelsfrei kann diese Vermutung durch  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ -gekoppelte HMBC- und HSQC-NMR-Spektren bestätigt werden. Aus ihnen wurde von Spitteller<sup>[68]</sup> die Diazacyclotetradecan-Struktur **14** abgeleitet. Die besondere Schwierigkeit besteht darin, dass durch das Chiralitätszentrum im Molekül die Protonen aller  $\text{CH}_2$ -Gruppen diastereotop sind. Aus der Vielzahl der

sich teilweise überlappenden Signale sind genaue Zuordnungen nur dann möglich, wenn die Spektren bei hohen Feldstärken aufgenommen werden. Bei 600 MHz ist die Trennung der Signalgruppen bereits größtenteils möglich. Die Abbildung 3.9 gibt einen Überblick über die  $^3J_{\text{CH}}$ -Kopplungen aus dem HMBC-Spektrum. Eine Tabelle mit den  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -NMR-Daten des Naturstoffs ist in Abschnitt 4.2 zu finden.

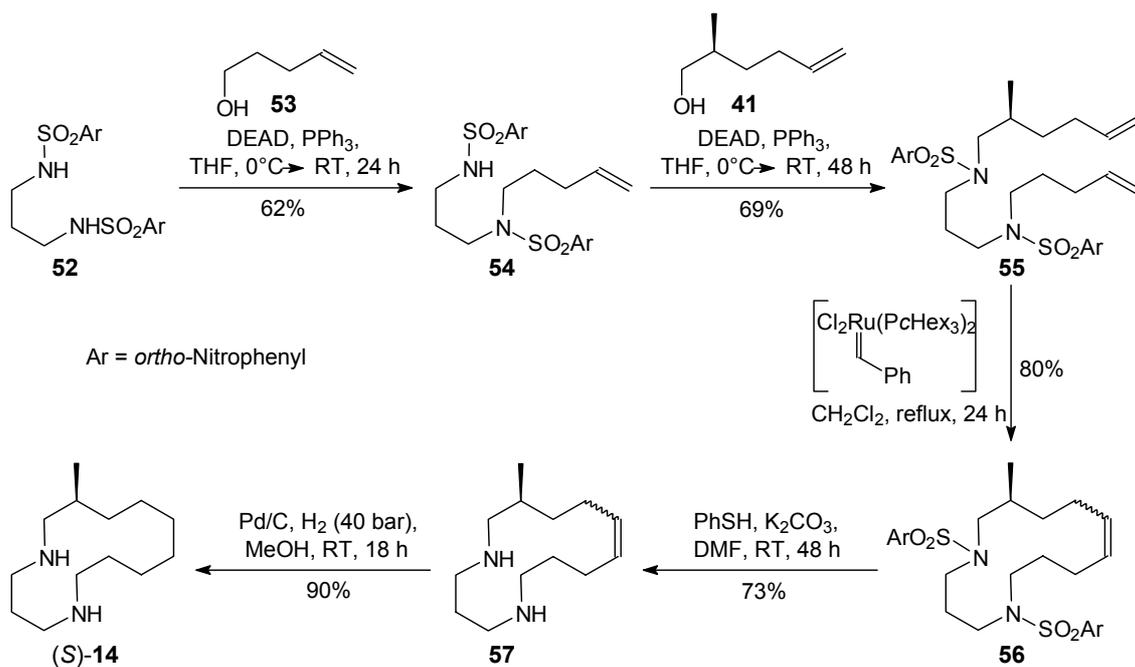


**Abbildung 3.9:**  $^3J_{\text{CH}}$ -Kopplungen aus dem HMBC-Spektrum von Haliclorensine (**14**).

## 4 Haliclorensins

### 4.1 Synthesestrategie für Haliclorensins

Aufgrund der positiven Erfahrungen mit der 2-Nitrobenzolsulfonyl-Schutzgruppe soll diese auch für die Synthese von Haliclorensins (**14**) eingesetzt werden. Ausgangspunkt ist das Disulfonamid **52**, das in zwei aufeinander folgenden Mitsunobu-Reaktionen doppelt alkyliert wird.<sup>[54]</sup> Da bei der ersten *N*-Alkylierung die Gefahr der Weiterreaktion zum *N,N'*-Dialkylprodukt besteht, wird zunächst mit dem einfacheren Alkohol umgesetzt. Mit einem Äquivalent 4-Penten-1-ol (**53**) erhält man neben ungefähr 60% des gewünschten Produkts **54** etwa 20% der dialkylierten Verbindung. Bei der zweiten Mitsunobu-Reaktion können durch einen Überschuss des chiralen 2-Methylhexenols **41** Ausbeuten von bis zu 69% erzielt werden.<sup>[55]</sup>



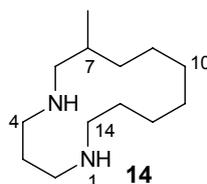
**Abbildung 4.1:** Synthese von (*S*)-Haliclorensins [(*S*)-**14**].

Verglichen mit der Ringschlussmetathese zum 10-Ring **42** (Abbildung 3.4), die durch die transannulare Wechselwirkung erschwert wird, verläuft die Bildung des 14-Rings **56** bei gleicher Verdünnung glatter und ohne nennenswerte polymere Nebenprodukte. Im Unterschied zur Isohaliclorensins-Synthese entsteht als Metatheseprodukt ein *cis/trans*-Gemisch **56** in einem Verhältnis von 3:7. Die folgende Abspaltung der Schutzgruppen mit Thiophenol<sup>[47]</sup>

erfordert mit 48 Stunden eine erstaunlich lange Reaktionszeit. Zum Synthesziel (*S*)-**14** führt die Hydrierung des Isomerengemisches **57** unter 40 bar Wasserstoffdruck. Auf analoge Weise wurde auch (*R*)-Haliclorensinsin [(*R*)-**14**] synthetisiert.

## 4.2 Synthetisches und natürliches Haliclorensinsin

Einen Überblick über die NMR-Daten von natürlichem und synthetischem Haliclorensinsin (**14**) gibt Tabelle 4.1.<sup>[68]</sup>



Naturstoff Haliclorensinsin (Bis-trifluoracetat)					synthetisches Haliclorensinsin (Bis-trifluoracetat)	
	$\delta_C$	$\delta_H$	Multi- plizität	$J_{HH}$ (Hz)	HMBC-Korrelationen des Protons zu	$\delta_C$
2	42.0	3.23	m		C-3, C-4, C-14	42.0
3	20.6	2.08	ddm	14.4, 7.0	C-2, C-4	20.8
		2.24	ddm	14.4, 7.2	C-2, C-4	
4	42.5	3.20-3.25	m		C-2, C-3, C-6	42.6
6	50.2	2.87	dd	13.0, 7.8	C-4, C-7, C-8, 7-Me	50.4
		3.13	dd	13.0, 5.5	C-4, C-7, C-8, 7-Me	
7	28.1	2.04	qm	6.6	C-6, C-8, 7-Me	28.4
8	32.0	1.31	ddm	13.5, 6.8	C-6, C-7, C-9, C-10, 7-Me	32.3
		1.52-1.56	m		C-6, C-7, C-9, C-10, 7-Me	
9	24.2	1.46-1.49	m		C-7, C-8, C-10, C-11	24.5
10	25.4	1.45-1.55	m		Zuordnung nicht möglich	25.6
11	25.8	1.45-1.55	m		Zuordnung nicht möglich	26.1
12	23.6	1.45-1.55	m		Zuordnung nicht möglich	23.9
13	22.7	1.67	ddm	13.3, 6.6	C-11, C-12, C-14	22.9
		1.83	ddm	13.3, 6.7	C-11, C-12, C-14	
14	44.4	3.08-3.12	m		C-2, C-13, C-12	44.5
		3.17-3.20	m		C-2, C-13, C-12	
7-Me	18.1	1.05	d	6.5	C-6, C-7, C-8	18.4

**Tabelle 4.1:** Vergleich der NMR-Daten von natürlichem und synthetischem Haliclorensinsin-bis-trifluoracetat [**14** ( $\times 2$  Tfa)] (600 MHz, 10 mg **14** in  $[D_4]$ Methanol und 20  $\mu$ l  $[D_1]$ Trifluoressigsäure, 286 K).

Während in den NMR-Spektren geringe, tolerierbare Abweichungen auftreten, zeigen die massenspektrometrischen Untersuchungen eine völlige Übereinstimmung von Syntheseprodukt und Naturstoff (EI-MS-Spektrum in Abbildung 3.5).

### 4.3 Bestimmung der absoluten Konfiguration von natürlichem Haliclorensin

#### 4.3.1 Optische Drehwerte

Verlässliche und aussagekräftige Drehwerte von Haliclorensin (**14**) erhält man nur unter sehr genau definierten Bedingungen. Zur Messung des Drehwerts von neutralem Haliclorensin wurden die Proben vorher mit verdünnter Natronlauge behandelt. Die gemessenen Werte sind in Tabelle 4.2 zusammengefasst.

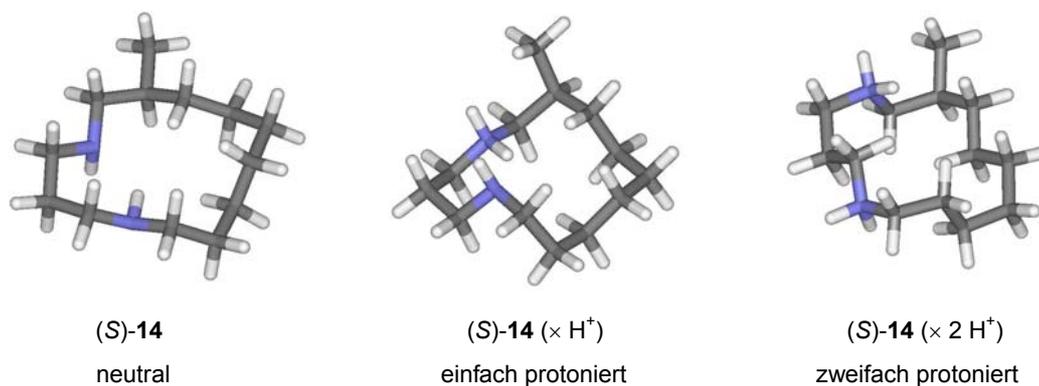
	Drehwert $\alpha_D^{20}$	$c$ in Methanol
synthet. ( <i>S</i> )- <b>14</b>	$-18.5^\circ$	0.5
synthet. ( <i>R</i> )- <b>14</b>	$+20.0^\circ$	2.0
Naturstoff <b>14</b>	$-8.5^\circ$	0.3

**Tabelle 4.2:** Drehwerte von synthetischem und natürlichem Haliclorensin (**14**).

Demnach sollte es sich bei Haliclorensin um einen teiltracemischen Naturstoff handeln, der sich aus etwa 72% (*S*)- und 28% (*R*)-Enantiomer zusammensetzt.<sup>13</sup>

Die starke Abhängigkeit vom pH-Wert zeigt sich am Drehwert von  $+7.0^\circ$ , den man für synthetisches (*S*)-Haliclorensin in 2N Salzsäure erhält. Abhängig vom Protonierungsgrad liegt das Haliclorensin-Molekül in sehr unterschiedlichen Konformationen vor. In Abbildung 4.2 sind die Ergebnisse der Kraftfeldrechnung für neutrales, einfach und zweifach protoniertes (*S*)-Haliclorensin dargestellt.

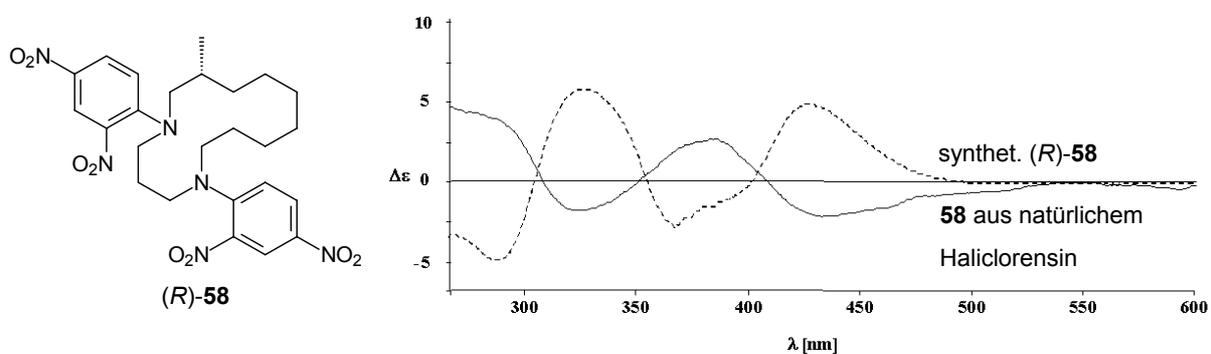
<sup>13</sup> Die Berechnung des Enantiomerenverhältnisses:  $E(-)/E(+) = (1+P)/(1-P)$  erfolgt über die optische Reinheit:  $P = [\alpha]/[\alpha]_{\max}$ .<sup>[69]</sup>



**Abbildung 4.2:** Ergebnisse der Kraftfeldrechnung<sup>[70]</sup> für (*S*)-Haliclorensine [(*S*)-14].

#### 4.3.2 CD-Spektren der Sanger-Derivate

Die Derivatisierung von **14** mit dem Sanger-Reagenz, 2,4-Dinitrofluorbenzol,<sup>[71]</sup> führt zum Derivat **58**, das sich wegen seiner intensiven Farbe nicht mehr für optische Drehwerte, aber sehr gut zur Aufnahme von CD-Spektren eignet. Es ist in seiner Konformation außerdem erheblich weniger empfindlich gegenüber Spuren von Säuren.

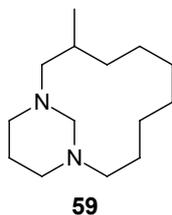


**Abbildung 4.3:** CD-Spektren der Sanger-Derivate **58** von synthetischem und von natürlichem Haliclorensine.

Die Tatsache, dass die Messkurven an den gleichen Stellen Extremwerte mit gegensätzlichen Vorzeichen aufweisen, bestätigt das Überwiegen der (*S*)-Form in natürlichem Haliclorensine. Die etwas geringeren Absolutwerte beim Naturstoff deuten wiederum auf einen teil-racemischen Charakter hin.

### 4.3.3 Gaschromatographische Trennung der Formaldehyd-Derivate

Ein zusätzlicher Beweis für das Vorliegen eines Enantiomergemisches gelang Spittler<sup>[68]</sup> durch eine gaschromatographische Untersuchung der Formaldehyd-Derivate **59** von synthetischem (*S*)- und (*R*)-Haliclorensins wie auch vom Naturstoff mit einer chiralen Cyclo-dextrinsäule. Durch die Umsetzung mit Formaldehyd wird das konformativ kaum eingeschränkte Haliclorensins-Molekül in der wesentlich starreren Struktur **59** fixiert. Während sich die Enantiomere von Haliclorensins [(*S*)-**14** und (*R*)-**14**] vor der Derivatisierung nicht trennen ließen, war danach eine Trennung möglich. Aus der Integration der Signale ergab sich für den Naturstoff wieder das (*S*)/(*R*)-Verhältnis von 3:1.

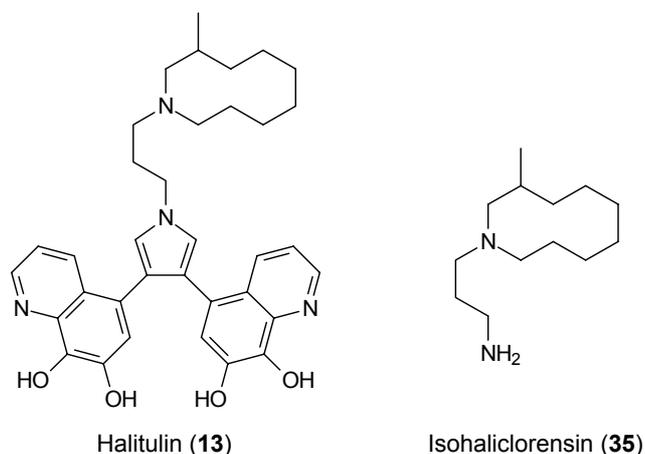


**Abbildung 4.4:** Das Haliclorensins-Formaldehyd-Derivat **59**.

## 5 Halitulin

### 5.1 Das zweite Alkaloid aus *Haliclona tulearensis*: Halitulin

Etwa ein Jahr nach der Entdeckung von Haliclorensin<sup>[25]</sup> konnte Kashman<sup>[24]</sup> die Struktur eines weiteren Alkaloids aus *Haliclona tulearensis* aufklären. Neben der bisher unbekanntem Bis-3,4-(7,8-dihydroxychinolin-5-yl)pyrrol-Südhälfte von Halitulin (**13**) findet man die Struktur von Isohaliclorensin (**35**) als Nordteil wieder. Sie entspricht dem ursprünglichen Strukturvorschlag für Haliclorensin, konnte in den Extrakten aus *Haliclona tulearensis* bisher aber nicht nachgewiesen werden.



**Abbildung 5.1:** Halitulin (**13**) und Isohaliclorensin (**35**).

### 5.2 Halitulin – ein hochwirksames Cytostatikum

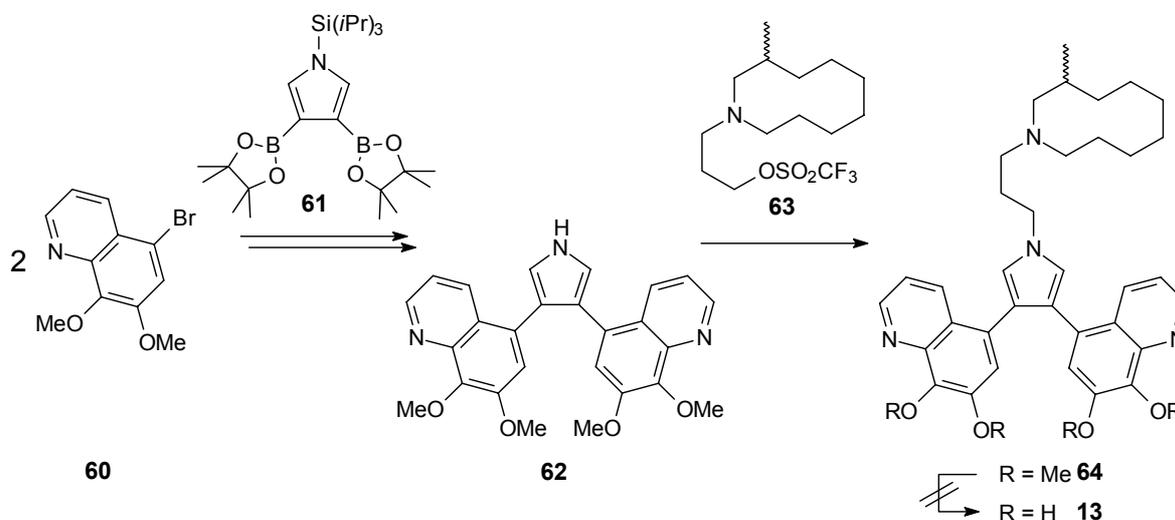
Da die Extrakte aus *Haliclona tulearensis* durch ihre cytotoxischen Eigenschaften aufgefallen waren, wurden auch mit Halitulin (**13**) Untersuchungen zur biologischen Wirksamkeit durchgeführt. Die sehr niedrigen  $IC_{50}$ -Werte, die für unterschiedliche Krebszelllinien ermittelt werden konnten, sind in Tabelle 5.1 zusammengefasst. Sie waren der Anlass zur Patentierung der Halitulin-Struktur.<sup>[72]</sup>

Tumorzelllinie (menschl.)	IC <sub>50</sub> (in µM)
Leukämie P-388	0.043
Lungenkrebs A-549	0.021
Darmkrebs HT-29	0.021
Melanome MEL-28	0.043

**Tabelle 5.1:** IC<sub>50</sub>-Werte von Halitulin (**13**) gegenüber verschiedenen Tumorzelllinien.<sup>[24]</sup>

### 5.3 Bisherige Arbeiten zur Halitulin-Synthese

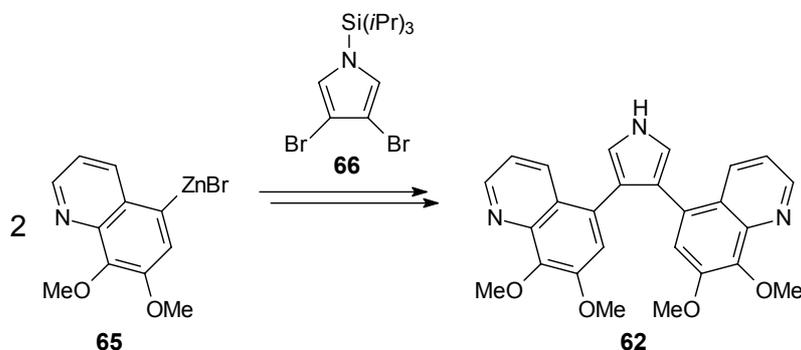
Die Einzigartigkeit der Struktur von Halitulin (**13**), die gepaart ist mit einer sehr guten cytotoxischen Wirksamkeit, veranlasste mehrere Arbeitsgruppen zu Untersuchungen zur Synthese der Verbindung. Bisher existieren zur Halitulin-Synthese zwei Arbeiten in der Literatur, deren Schlüsselschritte in den Abbildungen 5.2 und 5.3 dargestellt sind.



**Abbildung 5.2:** Synthese von racemischem Halitulin-tetra-*O*-methylether (**64**) nach Banwell.<sup>[73]</sup>

Der entscheidende Reaktionsschritt in der Synthese nach Banwell<sup>[73]</sup> ist die Verknüpfung des Pyrrols **61** mit den zwei Chinolinbausteinen **60** unter Suzuki-Miyaura-Bedingungen. Diese Methode zur doppelten Kreuzkupplung von Aromaten mit Pyrrolen wird in zahlreichen Literaturstellen beschrieben.<sup>[74-76]</sup> Im Folgenden wird das Bis(chinolinyl)pyrrol **62** mit dem

geeignet substituierten und aktivierten Isohaliclorensin-Analogen **63** am Stickstoffatom alkyliert. Die Abspaltung der Methylschutzgruppen, die zu racemischem Halitulin (**13**) geführt hätte, war jedoch nicht möglich.



**Abbildung 5.3:** Aufbau der permethylierten Bis(chinolinyl)pyrrol-Einheit **62** nach Fürstner.<sup>[77]</sup>

Die doppelte Verknüpfung des Pyrrolbausteins **66** mit dem Chinolin **65** gelingt Fürstner<sup>[77]</sup> durch eine Negishi-Kupplung. Die erhaltene Verbindung **62** wird in biologischen Testreihen zur Spaltung des DNA-Strangs untersucht.

## 5.4 Eine neue Synthesestrategie für 7,8-Dihydroxychinoline

### 5.4.1 Synthesepanung

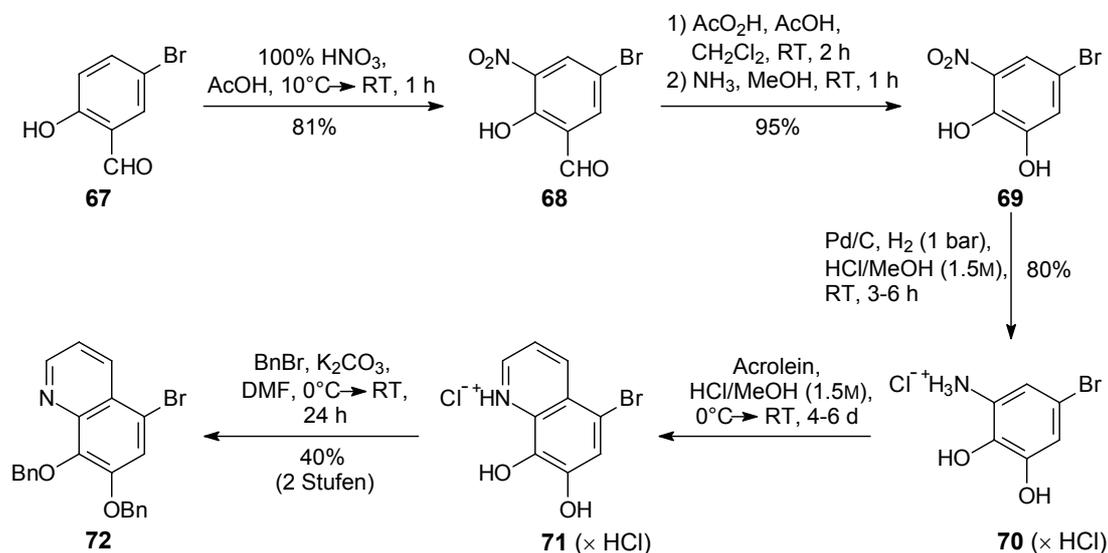
Zur Verknüpfung von Pyrrol- und Chinolin-Einheit soll in der geplanten Synthese auf die bewährte<sup>[73]</sup> Suzuki-Miyaura-Kupplung zurückgegriffen werden (Abbildung 5.2). Während triisopropylsilyl-geschütztes Diiodpyrrol **77**<sup>14</sup> in guten Ausbeuten zugänglich ist,<sup>[78]</sup> wird für den Chinolinbaustein **60** ein neuer Syntheseweg gewählt. Dabei sollen die Methylschutzgruppen, wegen deren Stabilität die Synthese von Banwell misslang, durch hydrogenolytisch abspaltbare Benzylschutzgruppen ersetzt werden. In diesem Zusammenhang erschien es zweckmäßig, einen neuen Zugang zu freiem 5-Brom-7,8-dihydroxychinolin (**71**) zu suchen. Eine Abwandlung der Literaturvorschrift für die Synthese des Dimethylderivats **60**,<sup>[79]</sup> die von 8-Hydroxychinolin ausgeht, ist hierfür ungeeignet.

<sup>14</sup> Die Diiodverbindung **77** ist die unmittelbare Vorstufe des Pyrroldiboronesters **61**.

### 5.4.2 Der Chinolinbaustein zur Halitulin-Synthese

Die notwendigen Erfahrungen, die den Anstoß zu der im Folgenden beschriebenen Syntheseroute gaben, wurden während der Arbeiten an neuen Aminosäure-Derivaten gesammelt, die später in Kapitel 7 beschrieben werden. Die für den Erfolg entscheidenden, jeweils neuen Varianten der Baeyer-Villiger-Oxidation und der Skraup-Chinolin-Synthese werden mit ihren Eigenschaften und Besonderheiten dort genauer beschrieben.

Ausgehend von 5-Bromsalicylaldehyd (**67**) wird durch Nitrierung mit reiner Salpetersäure das Nitroderivat **68** erhalten.<sup>[80]</sup> Durch eine Abwandlung der Baeyer-Villiger-Reaktion mit Peressigsäure und Ammoniak erreicht man die Oxidation zum Nitrobrenzcatechin **69**.



**Abbildung 5.4:** Synthese des 7,8-Dibenzoyloxy-5-bromchinolins (**72**).

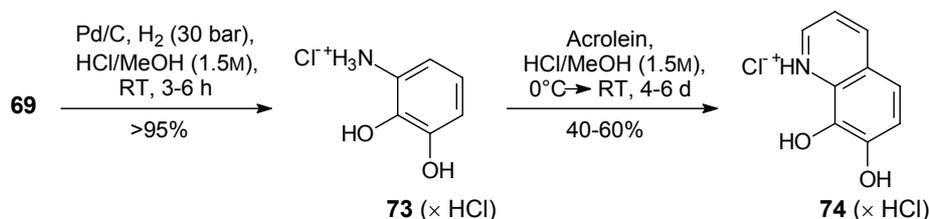
Die genaue Einhaltung der Reaktionsbedingungen bei der Hydrierung ermöglicht die Umsetzung zum 3-Aminocatechol **70** ohne Verlust des Bromsubstituenten.<sup>15</sup> Das als Hydrochlorid anfallende **70** wird mit Acrolein in das Chinoliniumsalz **71** überführt. Dabei können die Bedingungen – Raumtemperatur und verdünnte Säure in wasserfreiem Methanol – im Vergleich mit der seit langem bekannten Skraup-Reaktion als ungewöhnlich milde angesehen werden. Im letzten Schritt erfolgt die Einführung der Benzylschutzgruppen.

<sup>15</sup> Die Reduktion zum Aminocatechol **70** ist noch einfacher (ohne Reaktionskontrolle) durch Zink in Eisessig möglich. Vor der Synthese des Chinolins ist dann allerdings eine Abtrennung der Zn<sup>2+</sup>-Ionen erforderlich.

### 5.4.3 Einschub: Ein effektiver Weg zu 3-Aminocatechol und unsubstituiertem 7,8-Dihydroxychinolin

Durch die im vorhergehenden Abschnitt beschriebenen Reaktionsschritte wird auch unsubstituiertes 3-Aminocatechol, das noch bis vor kurzem ein synthetisches Problem darstellte, leicht zugänglich. Die jüngste Literaturvorschrift beschreibt eine fünfstufige Synthese mit teilweise aufwendigen Reaktionsbedingungen und teuren Reagenzien.<sup>[81-83]</sup>

Im Unterschied zum unter 5.4.2 beschriebenen Syntheseweg muss **69** unter erhöhtem Wasserstoffdruck hydriert werden, um nahezu quantitativ zum Aminocatechol **73** zu gelangen. Die Cyclisierung zum unsubstituierten Dihydroxychinolin **74** gelingt mit Acrolein wiederum unter milden Reaktionsbedingungen, allerdings mit geringeren Ausbeuten (vgl. Abbildung 5.4).<sup>16</sup>



**Abbildung 5.5:** Synthese von 3-Aminocatechol-hydrochlorid [**73** ( $\times \text{HCl}$ )] und 7,8-Dihydroxychinolin-hydrochlorid [**74** ( $\times \text{HCl}$ )].<sup>17</sup>

Dadurch werden auch die drei bekannten Verfahren zur Synthese von 7,8-Dihydroxychinolinen verbessert. Diese gehen durchweg von bereits vorhandenen Chinolinsystemen aus und verlaufen unter so drastischen Reaktionsbedingungen wie mit rotem Phosphor und Iodwasserstoffsäure,<sup>[84]</sup> Pyridinhydrochlorid bei 200–220°C<sup>[85]</sup> oder in einer KOH-Schmelze bei 240°C.<sup>[86]</sup>

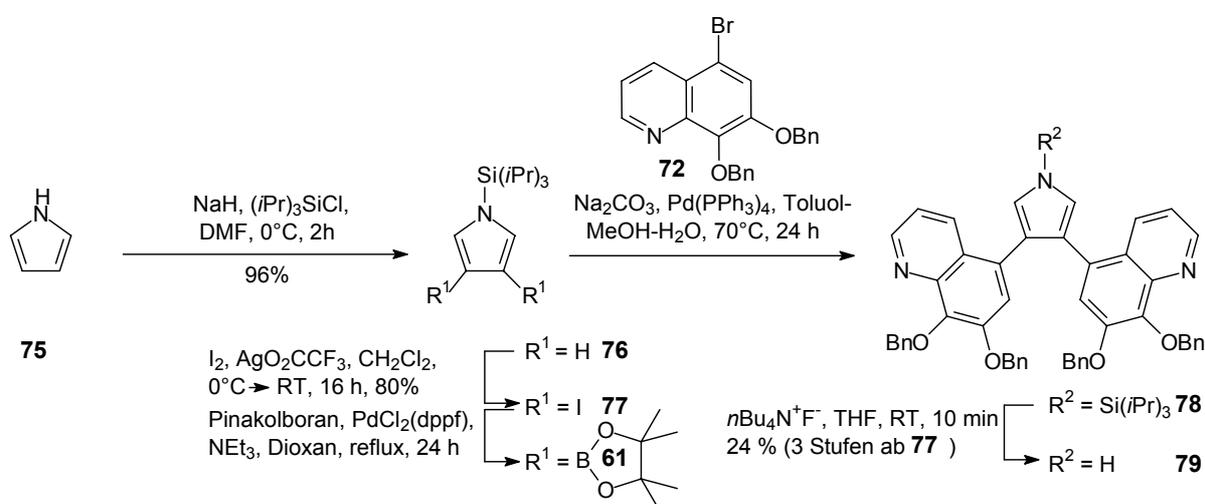
<sup>16</sup> Der Grund hierfür könnte in der nun unsubstituierten 5-Position des Aminocatechols liegen, die durch den aktivierenden *para*-Hydroxysubstituenten elektrophil angreifbar wird.

<sup>17</sup> Die zugehörigen experimentellen Vorschriften finden sich im Abschnitt 14.4.

## 5.5 Das Bis(chinolinyl)pyrrol – der Halitulin-Südteil

Zur Herstellung von 3,4-Diodpyrrolen<sup>[78]</sup> hat sich eine Methode bewährt, bei der Pyrrol (**75**) zunächst mit einer Triisopropylsilyl-Schutzgruppe versehen wird. Der sterische Anspruch dieser Schutzgruppe steigert die Selektivität der Iodierung des Pyrrolsystems (vgl. **76** in Abbildung 5.6).

Die Bedingungen für eine erfolgreiche Umsetzung des geschützten Diiodpyrrols **77** mit Pinakolboran zum Diboronester **61** wurden in der Arbeitsgruppe von Banwell<sup>[73]</sup> entwickelt. Allerdings führten alle eigenen Versuche zur Reinigung des Diboronesters **61** mittels Chromatographie an Kieselgel zu einer Zersetzung, so dass im Unterschied zu Banwells<sup>[73]</sup> Vorschrift **61** hier ohne Reinigung für die folgende Kreuzkupplung eingesetzt wird. Versuche zur Optimierung der Suzuki-Miyaura-Reaktion durch Veränderungen des Lösungsmittelgemisches führten nicht zu verbesserten Ausbeuten, obwohl aufgrund des sehr unpolaren Charakters des Chinolins **72** ein Einfluss zu erwarten wäre. Die Abspaltung der Triisopropylsilylgruppe vom Kupplungsprodukt **78** verläuft dagegen ohne Nebenreaktionen.



**Abbildung 5.6:** Syntheseweg vom Pyrrol (**75**) zum Bis(chinolinyl)pyrrol **79**.

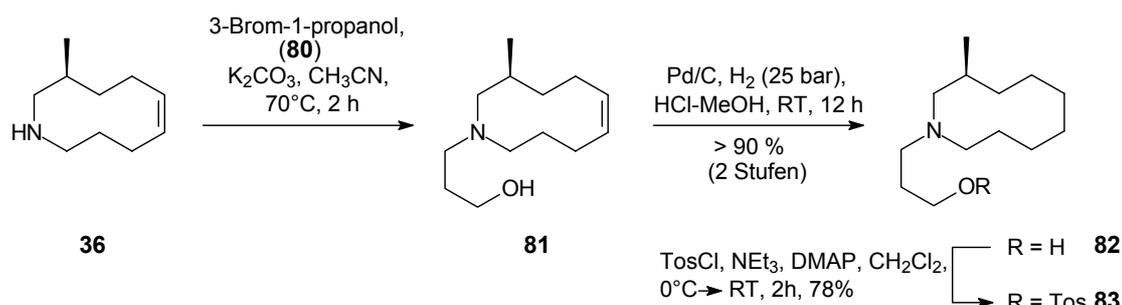
Während die im Folgenden beschriebenen Reaktionsschritte bis hin zum Halitulin (**13**) mit sehr guten Ausbeuten ablaufen, stellt die Suzuki-Miyaura-Reaktion einen problematischen Schritt der Totalsynthese dar. Im Rahmen dieser Arbeit wurde nicht versucht, die entstehenden Nebenprodukte zu identifizieren, was einen ersten Hinweis auf günstigere Reaktionsbedingungen hätte geben können. Allerdings sind auf dem Gebiet der Kreuzkupplung von

Aromaten in den letzten Jahren große Fortschritte gemacht worden, so dass eine entscheidende Optimierung dieser Reaktion möglich sein sollte. Eine Verbesserung der Gesamtausbeute könnte auch dadurch erzielt werden, dass die in Abschnitt 5.7.1 beschriebene *N*-Alkylierung des Pyrrols vor der Suzuki-Miyaura-Reaktion durchgeführt wird.

## 5.6 Der Halitulin-Nordteil

### 5.6.1 Der aktivierte Isohaliclorensins-Baustein

An das Azacyclodecen **36**, das ein Zwischenprodukt der Isohaliclorensins-Synthese (Abschnitt 3.4) darstellt, wird zunächst mittels 3-Brom-1-propanol (**80**) die erforderliche C<sub>3</sub>-Einheit angeknüpft.<sup>[87-89]</sup> Dabei führen selbst deutliche Überschüsse des Bromalkohols nicht zu einer Quarternisierung des Stickstoffs, und die erhöhte Reaktivität des Azacyclodecens **36** bestätigt sich erneut.<sup>18</sup> Im nächsten Schritt folgt eine katalytische Hydrierung von **81** in salzsaurem Methanol. Das entstehende Hydrochlorid von **82** kann im Hochvakuum leicht von eventuell enthaltenen Resten des Bromalkohols **80** befreit werden. Auf diese Weise gelingt die Überführung des reaktiven und flüchtigenamins **36** in den einfach handhabbaren Aminoalkohol **82** ohne große Verluste. Das Tosylat **83** erhält man unter Standardbedingungen.<sup>[55]</sup> Es kann durch Chromatographie an Kieselgel gereinigt werden, zeigt aber in Lösung innerhalb eines Tages deutliche Zersetzungserscheinungen.



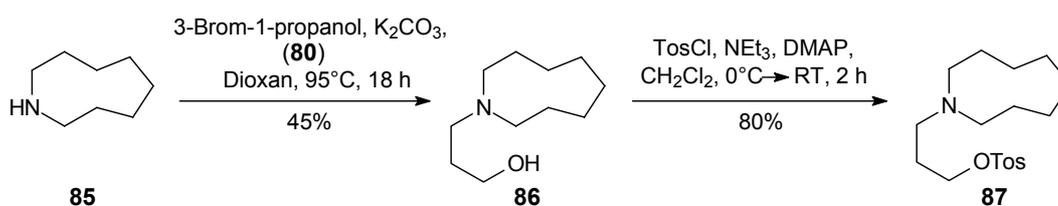
**Abbildung 5.7:** Synthese des aktivierten Isohaliclorensins-Derivats **83**.

<sup>18</sup> Dies ergibt sich aus dem Vergleich der Reaktionsbedingungen für die zwei Umsetzungen mit 3-Brom-1-propanol (**80**) (Abbildungen 5.7 und 5.8).

## 5.6.2 Eine Isohaliclorensins-Modellstruktur

Die aufwendige Synthese von Isohaliclorensins (**35**), die schon bis zum Azacyclodecen **36** elf Reaktionsschritte beinhaltet, macht eine Herstellung von Halitulins (**13**) in größeren Mengen nahezu unmöglich. Deshalb wurde im Rahmen dieser Arbeit auch die wesentlich einfachere Modellverbindung Bisnorhalitulins (**84**) synthetisiert, die im Falle ähnlicher biologischer Wirksamkeit für weitergehende Testreihen auch in größerem Maßstab zugänglich wäre.

Dazu wird Azonan (**85**)<sup>[90]</sup> mit 3-Brom-1-propanol (**80**) umgesetzt.<sup>[91]</sup> Diese Reaktion läuft unter den im vorherigen Abschnitt beschriebenen, milden Bedingungen nicht ab und muss deshalb bei höheren Temperaturen über eine deutlich längere Zeit durchgeführt werden. Die Tosylierung von **86** liefert das Produkt **87**, dessen Stabilität in Lösung, wie bei **83** beobachtet, ebenfalls eingeschränkt ist.



**Abbildung 5.8:** Syntheseschritte zur aktivierten Isohaliclorensins-Modellverbindung **87**.

## 5.7 (S)-Halitulins und Bisnorhalitulins – die letzten Syntheseschritte

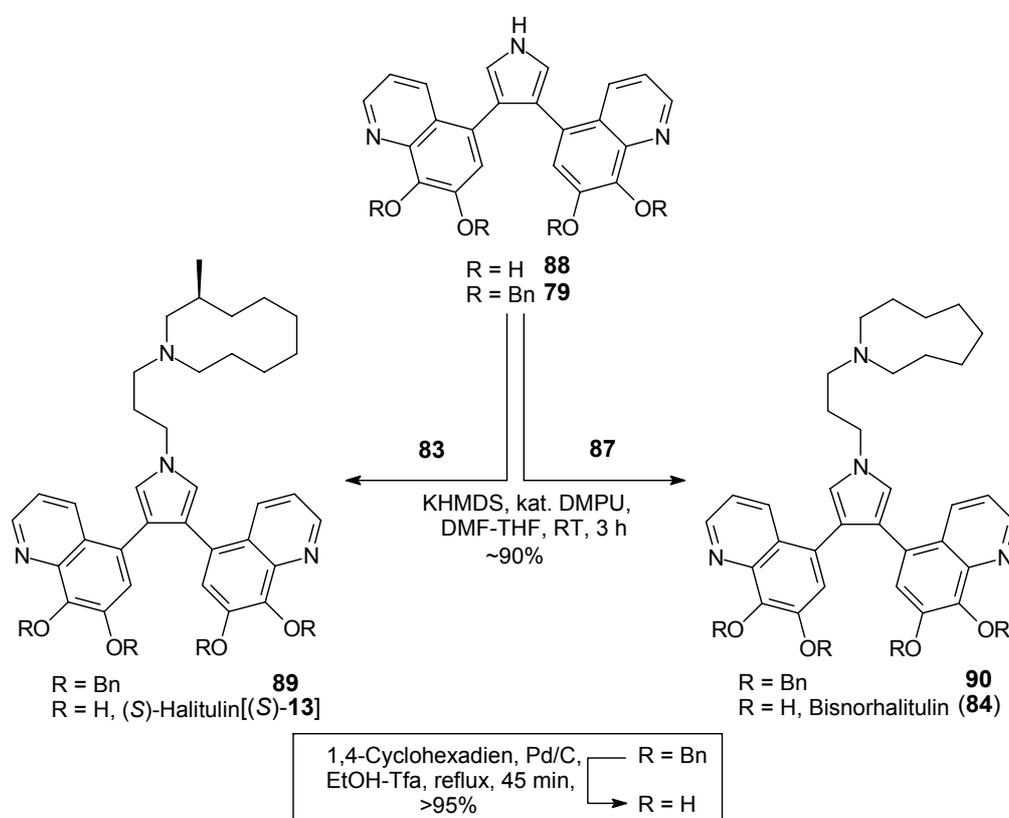
### 5.7.1 Die N-Alkylierung des Pyrrols – Verknüpfung von Nord- und Südteil

Die Verknüpfung der als Tosylate aktivierten Nordteile **83** und **87** mit dem Bis(chinoliny)pyrrol **79** verläuft über das Kaliumsalz des Pyrrols. Während Gegenionen wie Natrium und Lithium zum negativ geladenen Pyrrol-Stickstoff eine Bindung mit stärker kovalentem Charakter ausbilden, führt das Kalium-Ion zu einer Begünstigung der N-Alkylierung verglichen mit dem Angriff auf die Positionen 2 und 5 des Pyrrols.<sup>[92]</sup> Zudem macht sich ein für S<sub>N</sub>2-Reaktionen typischer Lösungsmittelleffekt bemerkbar. Erst durch einen großen Anteil an Dimethylformamid im Lösungsmittelgemisch wird die N-Alkylierung möglich, die bei Raumtemperatur in reinem Tetrahydrofuran nicht abläuft. Katalytische Mengen an DMPU beschleunigen die Reaktion zusätzlich.

Die von Banwell beschriebene Methode,<sup>[73]</sup> bei der die Aktivierung des Aminoalkohols **82** über ein Triflat erfolgt, konnte trotz mehrerer Versuche nicht nachvollzogen werden.

### 5.7.2 Die Abspaltung der Schutzgruppen durch Transferhydrierung

Eine glatte Abspaltung der Benzylgruppen ist über eine Transferhydrierung mit 1,4-Cyclohexadien und Palladium auf Aktivkohle möglich.<sup>[75]</sup> Durch den Zusatz von Trifluoressigsäure werden Halitulin (**13**) bzw. seine Derivate **84** und **88** als Salze stabilisiert. Andere Reduktionsmittel wie Ameisensäure<sup>[93]</sup> und Ammoniumformiat,<sup>[94]</sup> die ebenfalls zur Transferhydrierung von Benzylverbindungen eingesetzt werden können, liefern nur unvollständig entschützte Reaktionsprodukte.



**Abbildung 5.9.:** Die letzten Syntheseschritte zu (*S*)-Halitulin [(*S*)-**13**] und Bisnorhalitulin (**84**).

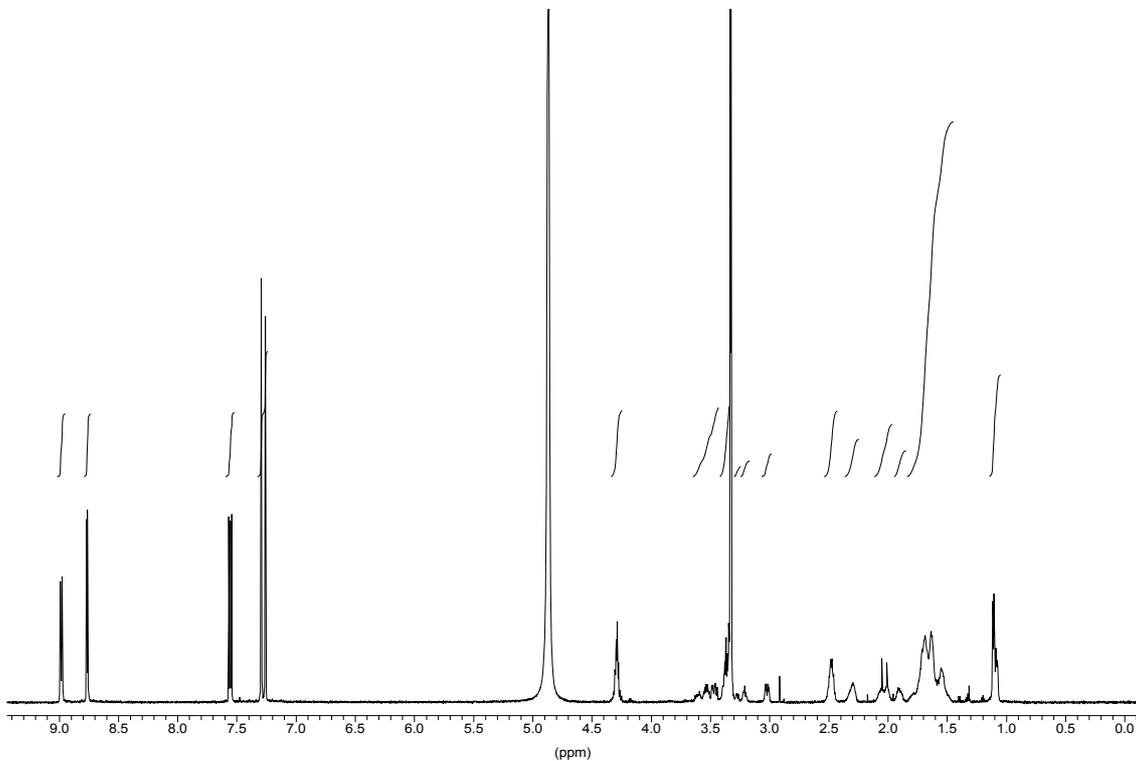
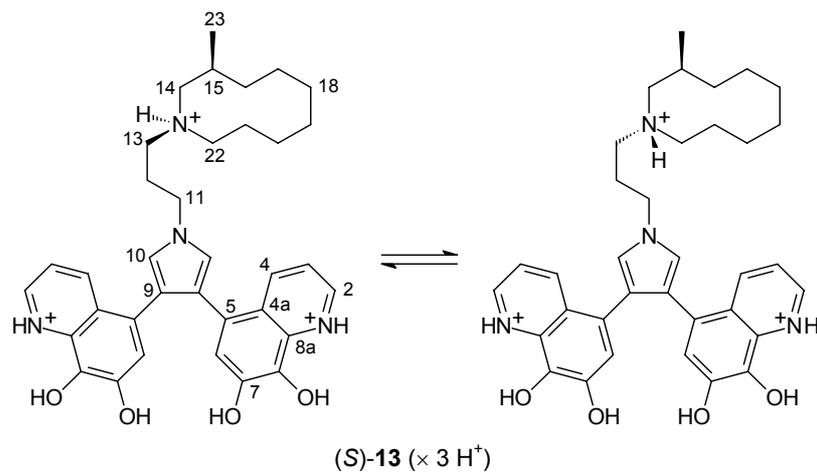
Die ursprünglich geplante katalytische Hydrierung mit Wasserstoff und Palladium auf Aktivkohle führte zu einem Reaktionsprodukt mit einer um 8 Einheiten erhöhten Molekülmasse  $M = 588$ . Da im  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum sämtliche der für Chinoline charakteristischen Signale im Bereich zwischen 8.0 und 9.5 ppm fehlen, hat offenbar eine Hydrierung der beiden Chinolineinheiten zu 1,2,3,4-Tetrahydrochinolinen stattgefunden. Diese Anfälligkeit des Pyridin-Rings in elektronenreichen Chinolinen gegenüber der katalytischen Hydrierung wird bei dem bekannten 8-Hydroxychinolin (Oxin) ebenfalls beobachtet.<sup>[75]</sup>

## 5.8 Synthetisches und natürliches Halitulin im Vergleich

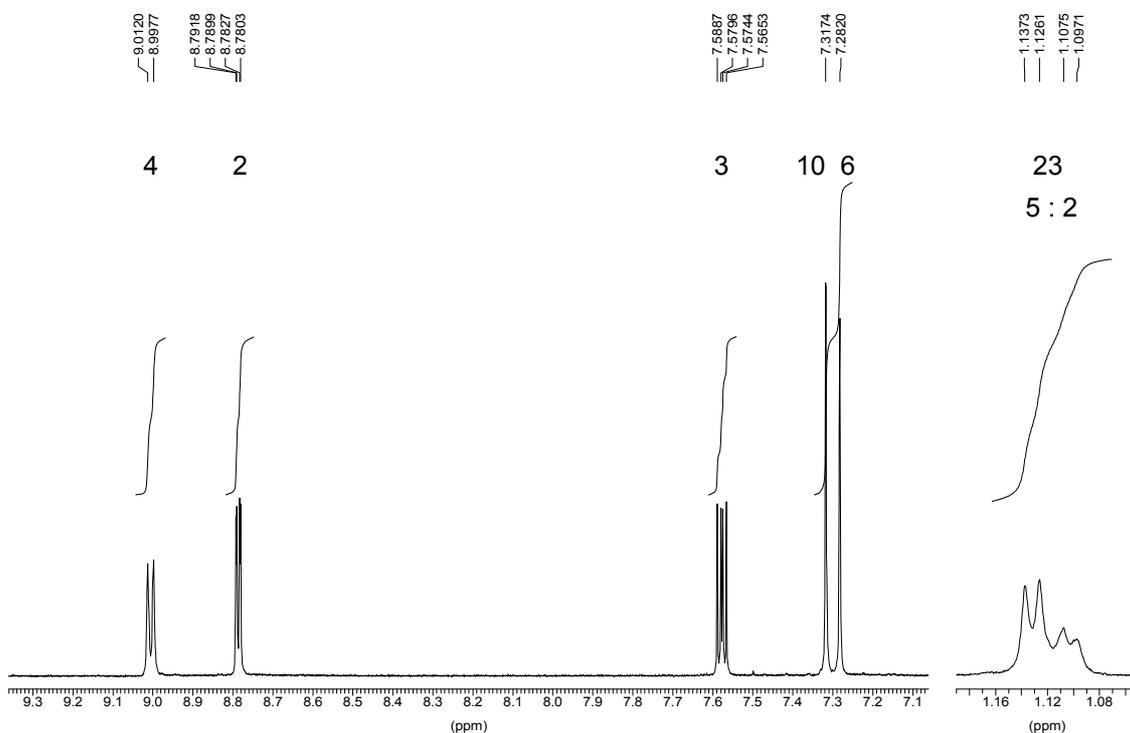
Die abschließende Feinreinigung von synthetischem Halitulin gelingt mittels präparativer HPLC an einer RP-18-Phase. Sowohl der Naturstoff wie auch das Syntheseprodukt werden dabei als Trifluoressigsäure-Salze stabilisiert. In Tabelle 5.2 sind die  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -NMR-Daten aufgeführt. Aufgrund des Chiralitätszentrums im Azacyclodecan-Ring ergeben sich durch die Protonierung am Stickstoff zwei Diastereomere. Deren 5:2-Verhältnis lässt sich durch den Vergleich der  $^1\text{H}$ -NMR-Integrale der *exo*-Methylgruppen (C-23) am 10-Ring abschätzen, wobei jedes Dublett-Signal einem Diastereomer entspricht (siehe Abbildung 5.11).

Synthetisches Halitulin (Tris-trifluoracetat)				Naturstoff Halitulin (Tris-trifluoracetat)	
	$\delta_C$	$\delta_H$ (Multiplizität, $J_{HH}$ in Hz)	HMBC-Korrelationen des Protons	$\delta_C$	$\delta_H$
2	144.0	8.79 (dd, $J = 5.5, 1.3$ )	3, 4, 8a	144.0	8.78
3	118.8	7.58 (dd, $J = 8.6, 5.5$ )	2, 4a	118.8	7.57
4	146.8	9.00 (d, $J = 8.6$ )	2, 5, 8a	146.8	9.00
4a	124.8			124.8	
5	128.5			128.5	
6	124.3	7.28 (s)	4a, 5, 7, 8, 9	124.3	7.27
7	150.0			150.1	
8	133.6			133.6	
8a	132.3			132.3	
9	120.9			120.8	
10	124.6	7.32 (s)	5, 9	124.6	7.32
11	48.3	4.31 (m)	12	48.3	4.32
12	27.8	2.48 (m)	11	27.8	
	[27.9]	[2.48 (m)]			
13	55.9	3.35 (m)	11, 12	55.9	
	[56.5]	[3.35 (m)]		[56.5]	
14	59.7	3.03 (dd, $J = 14.4, 5.3$ ) 3.46 (dd, $J = 14.4, 5.7$ )	13, 22, 23	59.7	
	[59.4]	[3.21(m), 3.28 (m)]		[59.4]	
15	30.3	2.28 (m)		30.2	
	[28.9]	2.32 (m)		[28.9]	
16	34.3	1.57 (m), 1.63 (m)	14, 23	34.3	
	[32.1]			[32.1]	
17 <sup>#</sup>	25.8 <sup>#</sup>	1.70 (m)		25.8	
18 <sup>#</sup>	25.6 <sup>#</sup>	1.55 (m), 1.70 (m)		25.6	
19 <sup>#</sup>	25.2 <sup>#</sup>	1.71 (m), 1.80 (m)		25.2	
20 <sup>#</sup>	23.7 <sup>#</sup>	1.62 (m), 1.68 (m)		23.7	
21 <sup>#</sup>	21.9 <sup>#</sup>			21.9	
	[27.0 <sup>#</sup> ]			[27.0]	
	[26.0 <sup>#</sup> ]			[26.0]	
22	53.2	3.34 (m), 3.54 (m)		53.2	
	[52.3]	[3.33 (m), 3.60 (m)]		[52.3]	
23	21.3	1.13 (d, $J = 6.7$ )	14, 16	21.3	
	[20.7]	[1.10 (d, $J = 6.3$ )]		[20.7]	

**Tabelle 5.2:** Vergleich der NMR-Daten von natürlichem Halitulin und synthetischem (*S*)-Halitulin (600/151 MHz, [D<sub>4</sub>]Methanol). Die Werte in eckigen Klammern beziehen sich auf das in geringerer Menge vorliegende Diastereomer (<sup>#</sup> Signalzuordnung austauschbar).

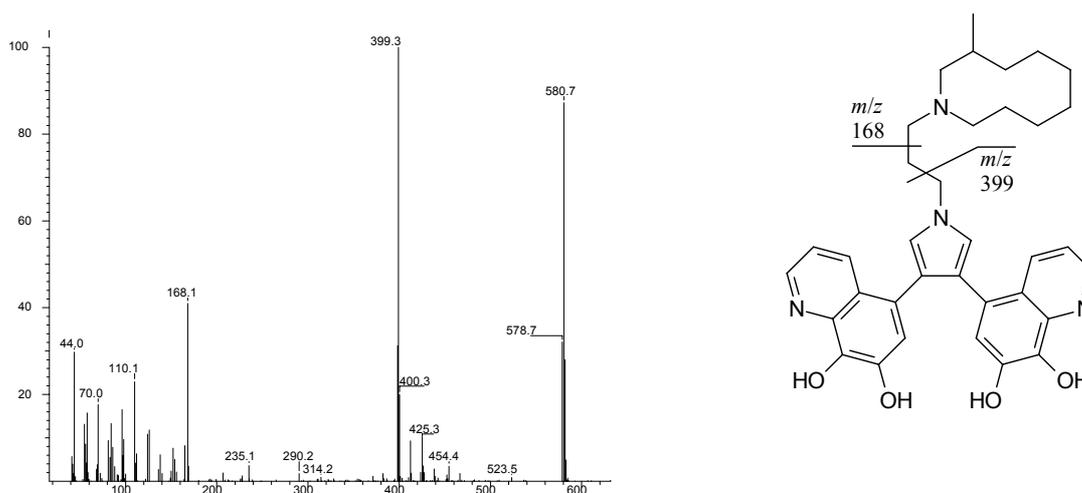


**Abbildung 5.10:**  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von synthetischem (*S*)-Halitulin-tris-trifluoracetat [(*S*)-**13** ( $\times 3 \text{Tfa}$ )] (Diastereomerengemisch durch Protonierung).



**Abbildung 5.11:** Vergrößerung des Aromatenbereiches und der *exo*-Methyl-Signale (H-23) zur Abschätzung des Diastereomerenverhältnisses (Ausschnitt aus dem  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum, *exo*-Methyl-Signale sind zusätzlich gespreizt).

Die Identität von Naturstoff und Syntheseprodukt wird ebenfalls durch die EI-Massenspektren untermauert.

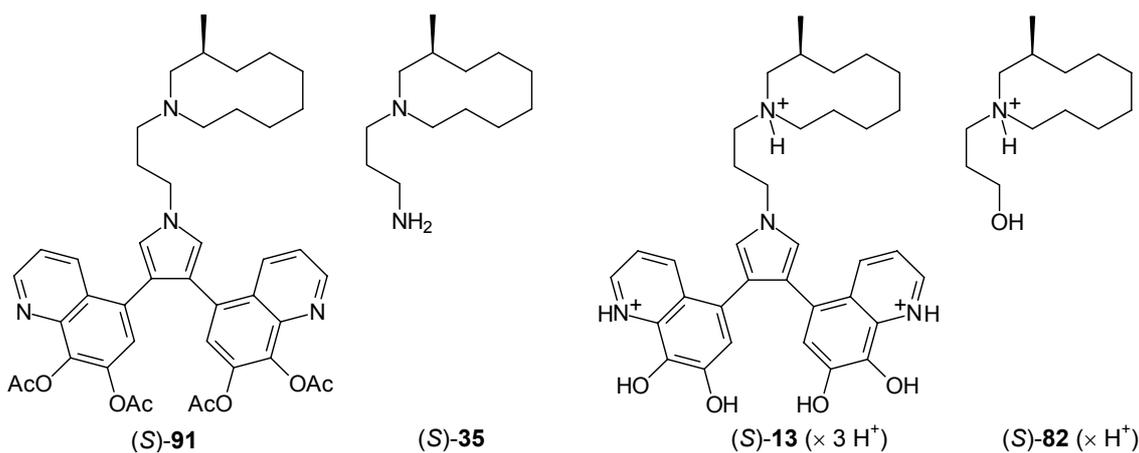


**Abbildung 5.12:** EI-Massenspektrum von Halitulin-trihydrochlorid [13 ( $\times 3$  HCl)].

Abbildung 5.12 zeigt das Massenspektrum des Syntheseprodukts<sup>19</sup> mit den Fragmenten  $m/z = 168$  und  $m/z = 399$  aus den beiden  $\alpha$ -Spaltungen. Weitere Beweise für die Übereinstimmung von Naturstoff und Syntheseprodukt ergaben sich aus dem UV-Spektrum und HPLC-Koinjektionsversuchen.

## 5.9 Aufklärung der absoluten Konfiguration von Halitulin

Die Aussagekraft der Drehwerte von natürlichem und synthetischem Halitulin-tris-trifluoracetat [**13** ( $\times 3$  Tfa)] leidet stark unter der intensiven Farbe der Verbindungen, die nur Messungen mit gering konzentrierten Lösungen zulässt. Zusätzlich wurden synthetisches und natürliches Halitulin (**13**) deshalb in die entsprechenden Tetra-*O*-acetyl-Derivate **91** überführt.<sup>20</sup> Deren optische Drehungen weisen größere Werte auf und sind zudem bei höheren Konzentrationen messbar.



„Halituline“	$\alpha_D^{20}$	„Isohaliclorensine“	$\alpha_D^{20}$
synth. ( <i>S</i> )-Halitulin [( <i>S</i> )- <b>13</b> ( $\times 3$ Tfa)]	$-3.5^\circ$	( <i>S</i> )-Alkohol [( <i>S</i> )- <b>82</b> ( $\times$ HCl)]	$-12^\circ$
Naturstoff Halitulin [ <b>13</b> ( $\times 3$ Tfa)]	$-1.0$ bis $-3.0^\circ$	( <i>S</i> )-Isohaliclorensin [( <i>S</i> )- <b>35</b> ]	$-70^\circ$
Tetra- <i>O</i> -acetyl-( <i>S</i> )-halitulin [( <i>S</i> )- <b>91</b> ]	$-21^\circ$		
„natürl.“ Tetra- <i>O</i> -acetyl-Halitulin	$-22^{\circ 20}$		

**Tabelle 5.3:** Drehwerte zur Bestimmung der absoluten Konfiguration von Halitulin (**13**).

<sup>19</sup> Zur Aufnahme von Massenspektren ist das Tris-trifluoracetat von Halitulin nicht geeignet. Es wird vor der Messung mit Salzsäure in Methanol in das entsprechende Hydrochlorid umgewandelt.

<sup>20</sup> Für die Messungen am natürlichen Halitulin gilt mein Dank Prof. Kashman, Tel Aviv.

Aus den Messwerten ergibt sich für natürliches Halitulin zweifelsfrei die (15*S*)-Konfiguration.

Interessant ist der Vergleich der Drehwerte von Halitulin (**13**) und seinem Tetra-*O*-acetyl-Derivat **91** mit Drehwerten von entsprechenden Isohaliclorensine-Strukturen. Erachtet man in diesem Zusammenhang nur die chirale 3-Methylazecanyl-Einheit als für den Drehwert verantwortlich, so ist diese protoniert (obere Einträge) bzw. unprotoniert (untere Einträge in Tabelle 5.3) in allen Verbindungen vorhanden. Die „Halituline“ (in der linken Spalte) mit ihren drei- bis viermal größeren Molekülmassen weisen wie erwartet drei- bis viermal kleinere Drehwerte als die entsprechend protonierten „Isohaliclorensine“ (in der rechten Spalte) auf.

## 5.10 Zu den Eigenschaften von Halitulin

### 5.10.1 Oxidationsanfälligkeit

Die bei der Beschreibung des Meeresschwammes *Haliclona tulearensis* gemachte Beobachtung, dass nur der lebende Schwamm eine orange Farbe besitzt, während sich unter Alkohol aufbewahrte Schwämme braun färben, ist möglicherweise durch die Struktur von Halitulin bedingt.<sup>[45]</sup> In neutralem Milieu, ohne die in der Synthese angewandte Stabilisierung als Trifluoracetat, ist Halitulin sehr oxidationsanfällig. Wird die abschließende Transferhydrierung ohne Trifluoressigsäure durchgeführt, so erhält man nach der Abtrennung des Katalysators freies Halitulin, das seine Farbe an der Luft ebenfalls von orange-rot nach braun ändert. Aus chemischer Sicht tritt wahrscheinlich eine Oxidation der Catechol-Einheiten zu den entsprechenden *ortho*-Chinonen ein, die aber, wie man der Vielzahl von Signalen im NMR-Spektrum entnehmen kann, von anderen Zersetzungsreaktionen begleitet zu sein scheint. Zu diesen gehört mit einiger Sicherheit die bereits bei Isohaliclorensine (**35**) beobachtete Bildung der *N*-Oxide am Azacyclodecan (vgl. Abschnitt 3.5).

### 5.10.2 Halitulin als Komplexbildner

Bei der quantitativen Bestimmung von Metallionen hat sich 8-Hydroxychinolin (Oxin) als sehr guter Komplexbildner bewährt, der eine nahezu vollständige Ausfällung von z.B. Nickel-Ionen aus wässrigen Lösungen erlaubt.<sup>[95]</sup> Zudem finden sich in der Literatur zahlreiche Beschreibungen von Komplexen, die von 8-Hydroxychinolin unter anderem mit Kupfer, Zink, Cadmium,<sup>[96]</sup> Uran, Thorium,<sup>[97]</sup> Platin,<sup>[98]</sup> und Rhenium<sup>[99]</sup> gebildet werden. Ähnliches gilt

offenbar für 7,8-Dihydroxychinoline, die als Teilstrukturen in Halitulin enthalten sind. So verliert ein Nickelspatel, der mit Halitulin in Berührung kommt, an der Kontaktstelle seinen metallischen Glanz, und das Abfiltrieren einer Lösung von Halitulin über Celite<sup>®21</sup> führt zu einem Produkt, das weder massenspektrometrisch analysierbar ist noch mit Acetanhydrid zum Tetra-*O*-acetyl-halitulin (**91**) umgesetzt werden kann.

Die starke Komplexbildungstendenz könnte auch ein Grund für die biologische Wirksamkeit von Halitulin sein. Möglicherweise werden durch die Dihydroxychinoline Ionenströme entscheidend gestört oder Zentralionen aus ihren biologisch wichtigen Komplexen wie z.B. den aktiven Zentren von Enzymen herausgelöst. Ebenso ist aber auch ein Wirkmechanismus denkbar, der auf Wechselwirkungen von Halitulin mit der DNA basiert.<sup>[77]</sup>

### 5.11 Überlegungen zum biosynthetischen Zusammenhang von Halitulin und Haliclorensins

Hinweise auf den biosynthetischen Zusammenhang beider Naturstoffe ergeben sich aus der Tatsache, dass Haliclorensins (**14**) in der Natur als Enantiomerenmisch vorkommt, während Halitulin (**13**) eine hohe optische Reinheit aufweist. Dass Isohaliclorensins (**35**) in *Haliclona tulearensis* bis jetzt nicht nachgewiesen werden konnte, deutet darauf hin, dass es nur „eingebaut“ in Halitulin stabil ist. In freier Form geht es möglicherweise über eine Reihe von Redox- und Säure-Base-Gleichgewichten in das stabilere Haliclorensins (**14**) über. Die teilweise Racemisierung während der Umwandlung zum Haliclorensins (**14**) wäre durch die Strukturen **92** und **93** erklärbar, die im Rahmen der ablaufenden Gleichgewichtsprozesse auftreten könnten.

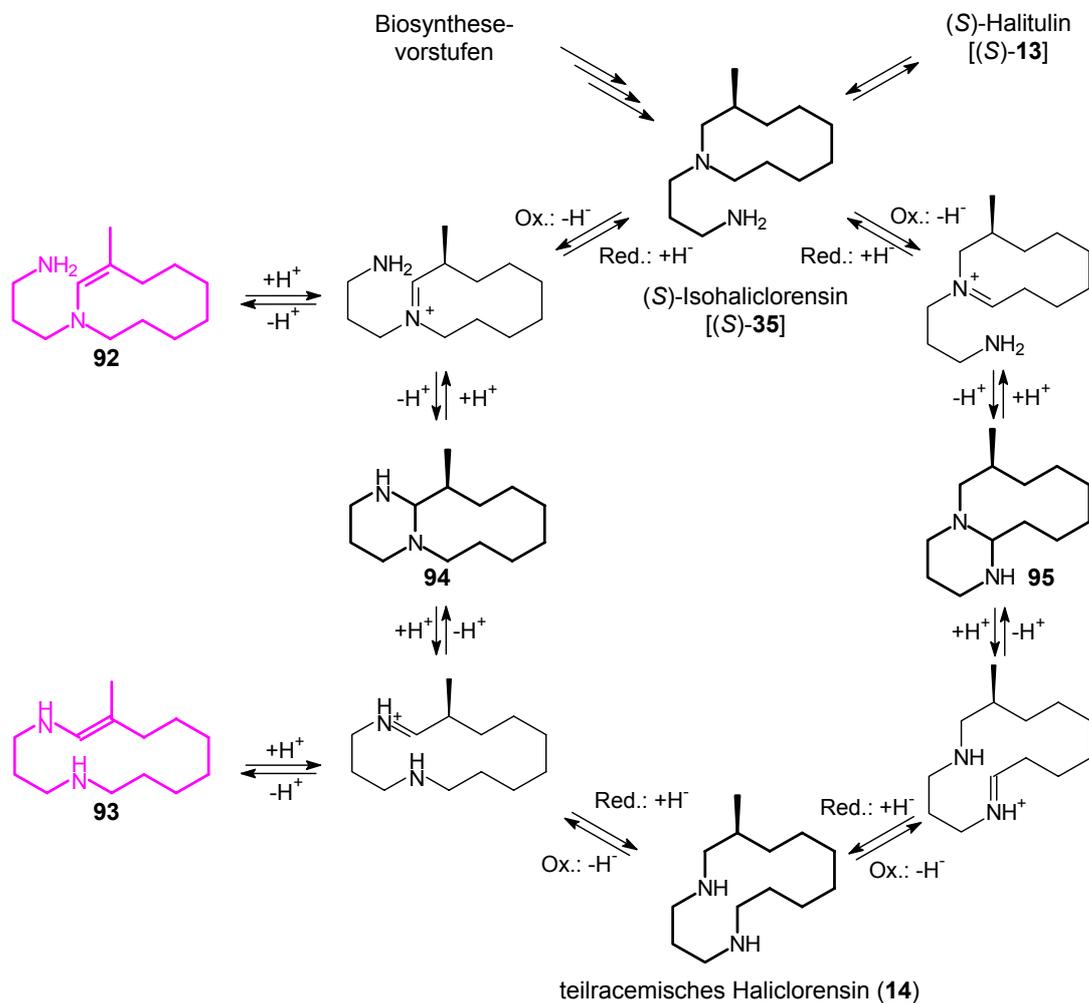
In Abbildung 5.13 ist die Isomerisierung von Isohaliclorensins (**35**) zu Haliclorensins (**14**) über nichtradikalische Zwischenstufen dargestellt. Ein radikalischer Mechanismus ist aber ebenfalls denkbar.

Im Reagenzglas können vergleichbare Iminium-Radikalkationen, die eine sofortige Reaktion mit im Molekül vorhandenen Nucleophilen eingehen, durch photoinduzierten Elektronentransfer erzeugt werden.<sup>[100]</sup> Ein Analogon zum nichtradikalischen Weg stellen Cyclisierungsreaktionen von (mit Isohaliclorensins vergleichbaren) Diaminen dar, deren Auslöser Hydrid-

---

<sup>21</sup> Celite<sup>®</sup> enthält wahrscheinlich in Spuren Ionen, die mit Halitulin stabile Komplexe bilden.

Akzeptoren wie z.B. Triphenylcarbeniumsalze sind.<sup>[101]</sup> Ähnliche Produkte erhält man auch bei der Umsetzung der Diamine mit Quecksilber(II)-oxid.<sup>[102]</sup>

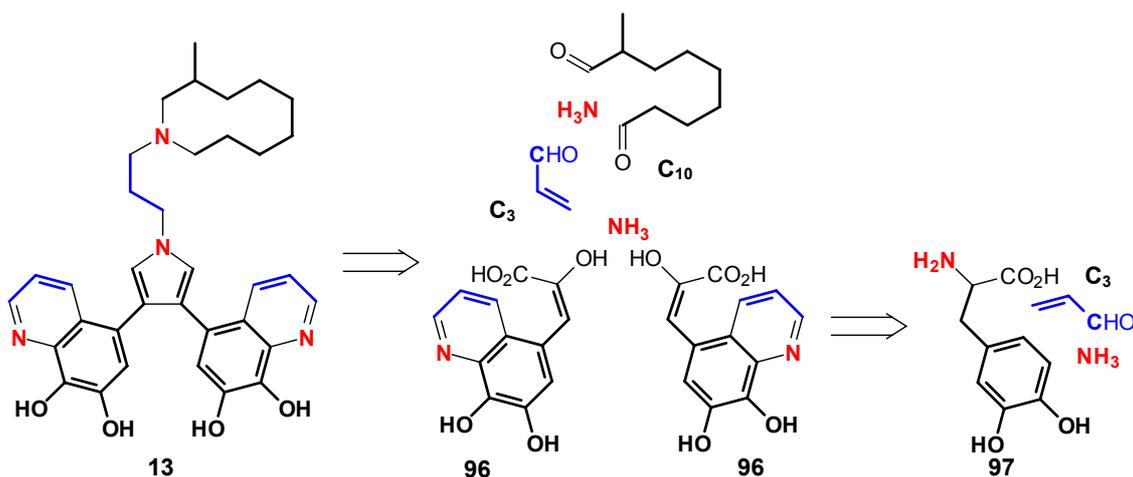


**Abbildung 5.13:** Möglicher Verlauf der Isomerisierung von Isohaliclorensine (35) zu Haliclorensine (14).

Durch den Nachweis der Zwischenstufen 94 oder 95 könnte diese Vorstellung bewiesen werden.

## 5.12 Die Zerlegung von Halitulin in „Baldwin-Bausteine“

Ähnlich wie die in Kapitel 2 vorgestellten Manzamine A (1), B (2) und C (3) kann auch Halitulin (13) im Sinne der von Baldwin<sup>[31]</sup> entwickelten Biosynthesetheorie in C<sub>3</sub>-, C<sub>10</sub>-, Aminosäure-Bausteine und Ammoniak zerlegt werden.



**Abbildung 5.14:** Zerlegung von Halitulin (13) in C<sub>3</sub>-, C<sub>10</sub>-, Aminosäure-Bausteine und Ammoniak.

Bei der Retrosynthese tritt die Chinolinylbrenztraubensäure **96** als Zwischenstufe auf, die wiederum aus der Aminosäure 3-(3,4-Dihydroxyphenyl)alanin (DOPA) (**97**) hervorgehen könnte. Ähnlich wie in den Manzaminen ist auch in Halitulin ein C<sub>10</sub>-Baustein enthalten, der im Unterschied zu dem C<sub>10</sub>-Dialdehyd aus der Manzamin-Zerlegung (vgl. Abschnitt 2.3) allerdings nicht symmetrisch ist.

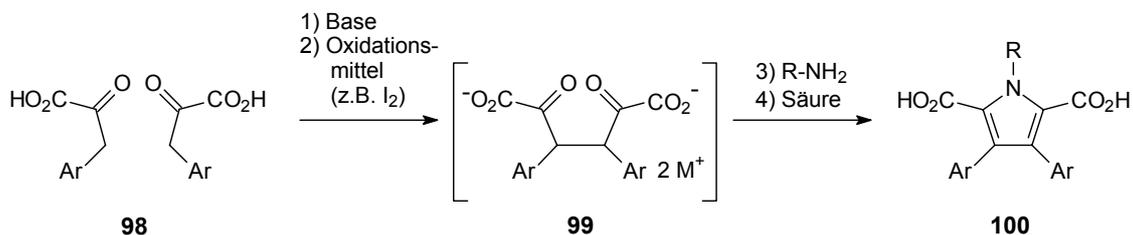
In den folgenden Kapiteln werden Erkenntnisse vorgestellt, die aus alternativen Versuchen zur Synthese von Halitulin (und seinen möglichen Biosynthesevorläufern) gewonnen werden konnten. Die Basis der retrosynthetischen Planungen für diese Arbeiten stellt das in Abbildung 5.14 vorgestellte Prinzip dar.

## 6 Arylbrenztraubensäuren und die oxidative Pyrrolkupplung

### 6.1 Die biomimetische Synthesestrategie für 3,4-Diarylpyrrol-Alkaloide

Biomimetische Synthesen im Labor haben die Zielsetzung, sich möglichst eng an vorgeschlagene oder bereits bewiesene Biosynthesewege zu halten. Wünschenswert ist es in diesem Zusammenhang, die Synthese eines Naturstoffs mit Ausgangsverbindungen durchführen zu können, die in gleicher oder ähnlicher Form auch der Natur zur Verfügung stehen.

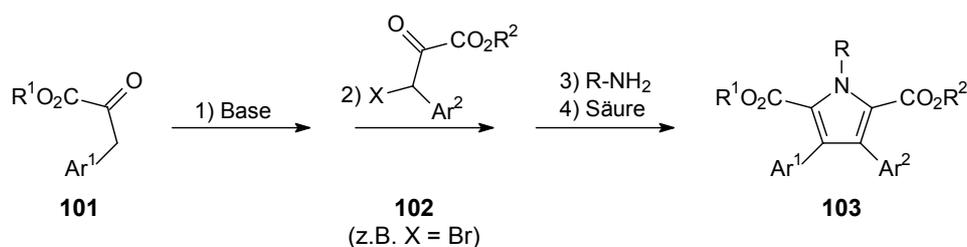
Die Entwicklung und Ausarbeitung eines solchen biomimetischen Synthesekonzepts gelang Hinze<sup>[103,104]</sup> und Terpin<sup>[105-107]</sup> mit ihren Arbeiten an *Arcyria*-Alkaloiden und Lycogalsäure-Derivaten (Abbildung 6.3). Der Schlüsselschritt der Methode ist die oxidative Verknüpfung zweier Arylbrenztraubensäuren **98**, die durch anschließende Kondensation mit primären Aminen oder Ammoniak zum Aufbau von 3,4-Diarylpyrrol-2,5-dicarbonsäuren **100** genutzt werden kann.



**Abbildung 6.1:** Die oxidative Pyrrolkondensation von Arylbrenztraubensäuren **98** zu 3,4-Diarylpyrrol-2,5-dicarbonsäuren **100**.

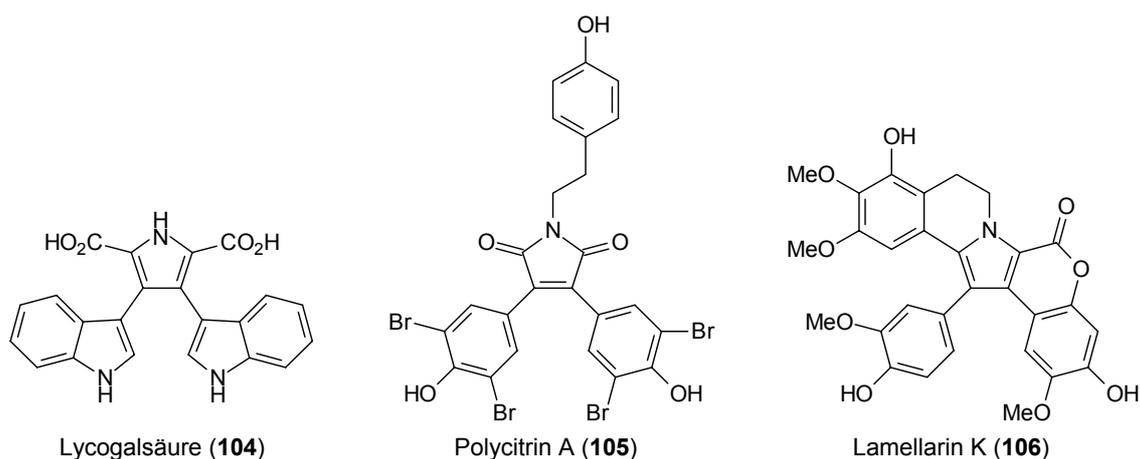
Bereits in den von Terpin durchgeführten Synthesen von Arcyriaflavin A, Lukianol A und Polycitrin A (**105**) zeigte sich das weitreichende Potential dieser Synthesestrategie. Neben der Beobachtung, dass die unterschiedlichsten Arylbrenztraubensäuren verwendet werden können, ergeben sich aus der Variationsbreite der primären Amine und den später an der Pyrroldicarbonsäure durchführbaren Transformationen entscheidende Vorteile.

Ausgehend von diesen Erfahrungen konnten von Steglich und seinen Mitarbeitern<sup>[108-110]</sup> zahlreiche weitere Pyrrol-Alkaloide synthetisiert werden.



**Abbildung 6.2:** Der Aufbau von nicht-symmetrisch substituierten 3,4-Diarylpyrrolen **103**.

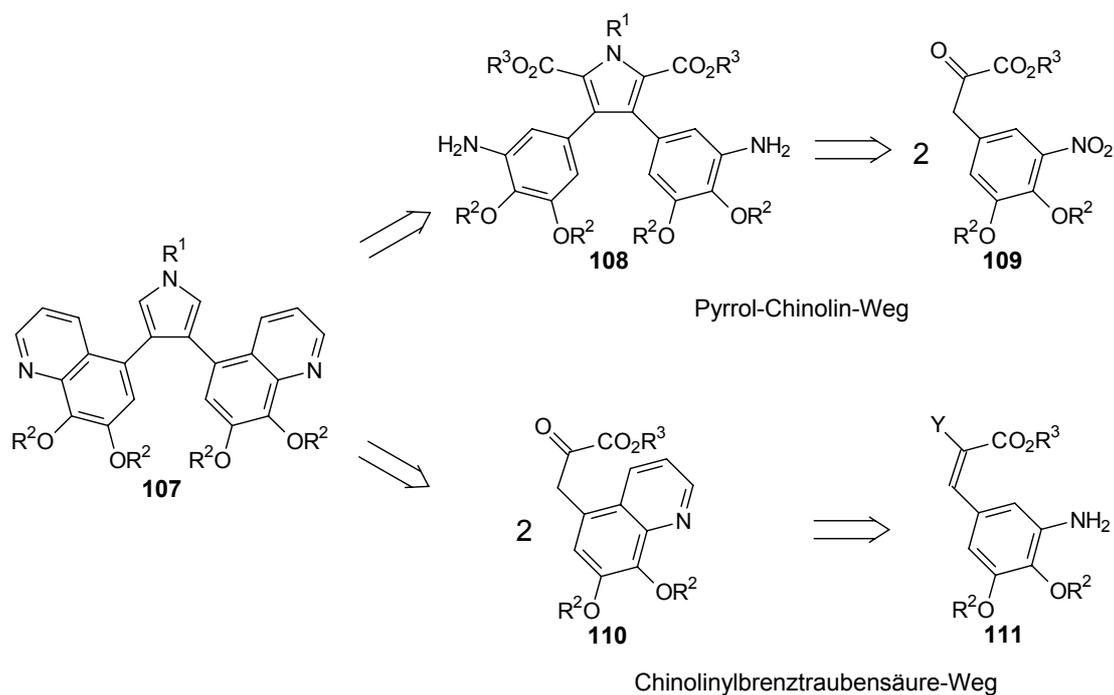
Weitere Fortschritte im Sinne einer größeren Flexibilität machte die oxidative Pyrrolkondensation durch die Arbeiten von Peschko.<sup>[111]</sup> Sowohl der Einsatz geeignet substituierter Brenztraubensäuren (**101** bzw. **102** in Abbildung 6.2) wie auch die gezielte Monodecarboxylierung der entstehenden Pyrroldicarbonsäuren **103** ermöglichte die Synthesen der Lamellarine G, K (**106**) und L.<sup>[109,112]</sup> Dabei handelt es sich um Verbindungen, die bezüglich ihres Pyrrolkerns nicht mehr symmetrisch sind.



**Abbildung 6.3:** Beispiele für im Arbeitskreis synthetisierte Pyrrol-Alkaloide: Lycopodiumsäure (**104**), Polycitrin A (**105**) und Lamellarin K (**106**).

## 6.2 Retrosynthetische Überlegungen zur Bis(chinolinyl)pyrrol-Südhälfte von Halitulin

Aufgrund ihrer Symmetrie lässt sich die Bis(chinolinyl)pyrrol-Einheit **107** retrosynthetisch auf nur eine Arylbrenztraubensäure (**109** bzw. **110**) zurückführen. Der Unterschied der beiden Syntheseverarianten, die in Abbildung 6.4 dargestellt sind, ergibt sich aus dem Zeitpunkt, an dem der Chinolinringschluss erfolgen soll.



**Abbildung 6.4:** Retrosynthetische Analyse der Bis(chinolinyl)pyrrol-Einheit **107**.

Nach dem in der Abbildung 6.4 oben dargestellten Retrosyntheseweg werden die Chinolinringe an einem bereits gebildeten 3,4-Diarylpyrrol **108** geschlossen. Er wird deshalb im Folgenden als „Pyrrol-Chinolin-Weg“ bezeichnet. Nach der in Abbildung 6.4 unten skizzierten Variante erfolgt die oxidative Pyrrolkondensation mit der Chinolinylbrenztraubensäure **110**. Auf dem „Chinolinylbrenztraubensäure-Weg“ ist zu diesem Zweck ein Einbau der Chinolincyclisierung (auf der Zwischenstufe **111**) in die Brenztraubensäuresynthese vorgesehen.

## 6.3 Der Pyrrol-Chinolin-Weg

### 6.3.1 Die Erlenmeyer-Azlacton-Synthese für Arylbrenztraubensäuren

Die für Halitulin charakteristische 3-Aminocatechol-Struktureinheit wird in Form eines Nitrobrenzcatechins durch Nitrierung von Vanillin (**112**) aufgebaut.<sup>[113]</sup> Im zweiten Schritt folgt die Kondensation von 5-Nitrovanillin (**113**) mit Hippursäure (**114**) zum Azlacton **115**.<sup>[110]</sup> Im Unterschied zu anderen Arylbrenztraubensäure-Synthesen<sup>[111,114]</sup> muss die Spaltung des Azlactons **115** zur freien Brenztraubensäure **117** in zwei Schritten durchgeführt werden, da die als Zwischenprodukt auftretende Benzoylaminozimtsäure **116** gegenüber den wässrig-alkalischen Reaktionsbedingungen stabil ist.

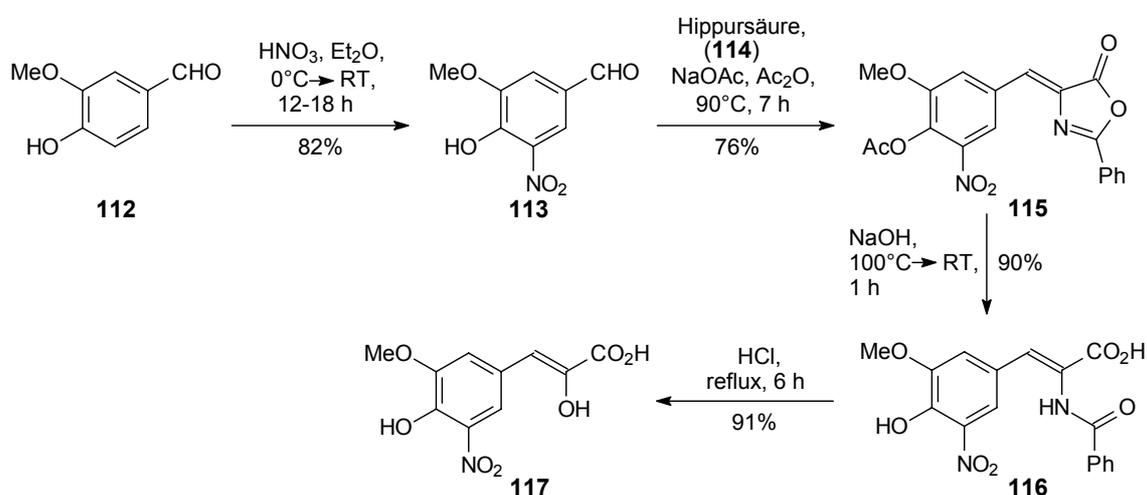
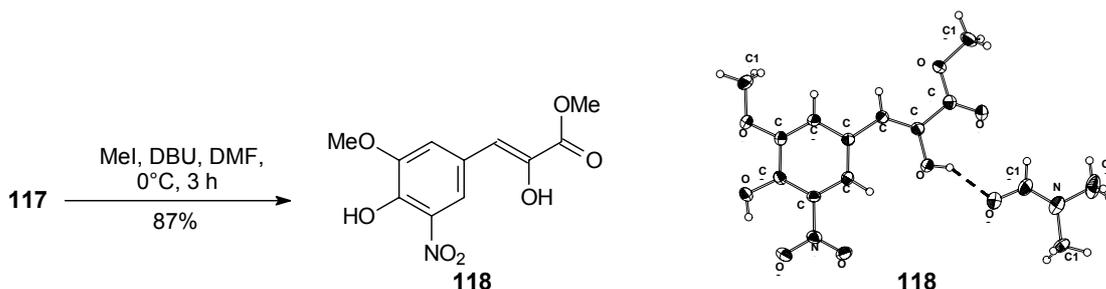


Abbildung 6.5: Syntheseschritte von Vanillin (**112**) zur Arylbrenztraubensäure **117**.

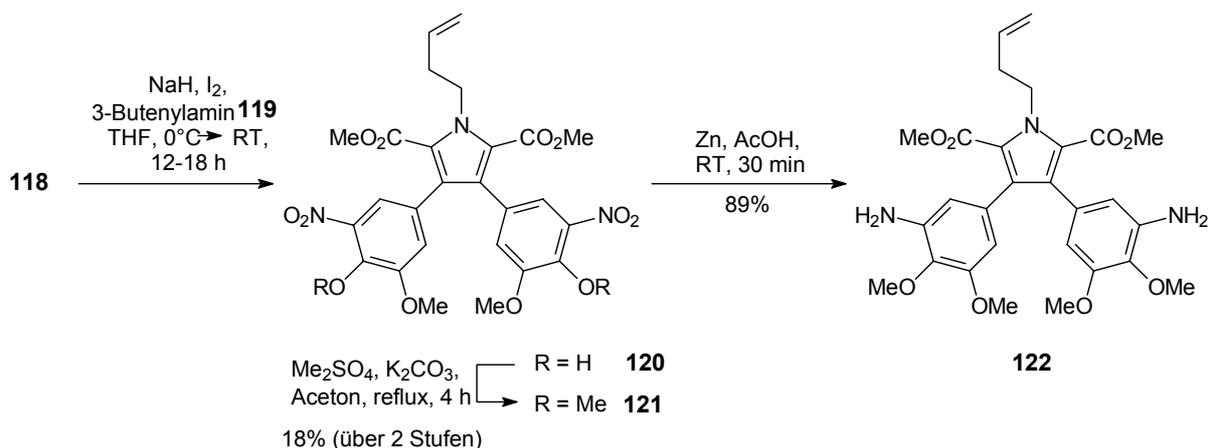
### 6.3.2 Die Pyrrolkondensation des Arylbrenztraubensäuremethylesters

Die Umwandlung der Brenztraubensäure **117** in den Ester **118** ist von entscheidender Bedeutung für den ersten Schritt der Pyrrolkondensation (vgl. Abbildung 6.1). Dort werden durch Basen die Enolate der Arylbrenztraubensäuren erzeugt. Um eine quantitative Enolatbildung des Esters **118** zu erreichen, sind mindestens zwei Äquivalente Base nötig, da die phenolische Hydroxyfunktion ebenfalls deprotoniert werden muss.

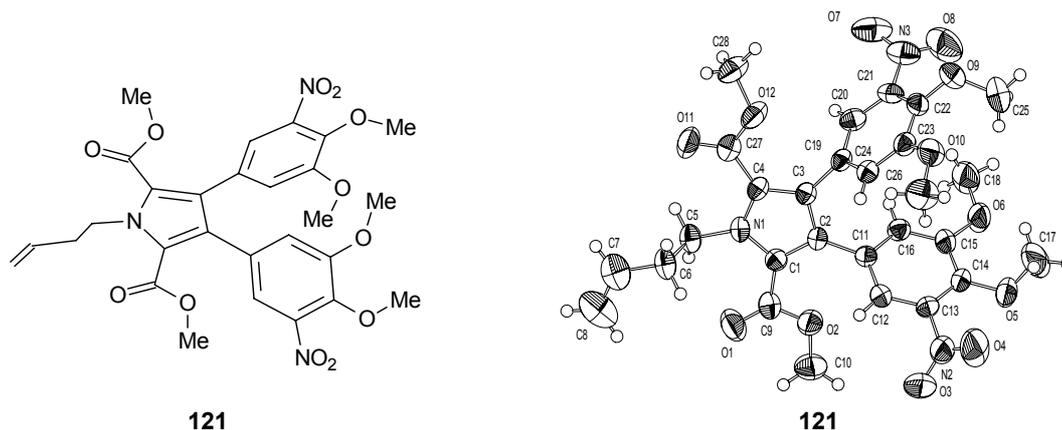


**Abbildung 6.6:** Veresterung<sup>[115]</sup> der Brenztraubensäure **117** und Röntgenstruktur von **118** (als Komplex mit Dimethylformamid).

Im Fall der freien Brenztraubensäure **117** würde sich durch Basenzugabe sogar ein Trianion bilden, das aufgrund seiner geringen Löslichkeit für die Weiterreaktion nicht mehr geeignet wäre.



**Abbildung 6.7:** Pyrrolkondensation,<sup>[114]</sup> Methylierung und Reduktion.



**Abbildung 6.8:** Röntgenstruktur des Tetra-*O*-methylethers **121**.

Als Aminkomponente wird auf der beschriebenen Syntheseroute 3-Butenylamin **119**<sup>22</sup> eingesetzt. Die endständige Doppelbindung soll im Hinblick auf die geplante Chinolincyclisierung und die Esterhydrolyse gegenüber wässrigen Säuren und Basen stabil sein und zu einem späteren Zeitpunkt mit einer Ozonolyse gespalten werden können.

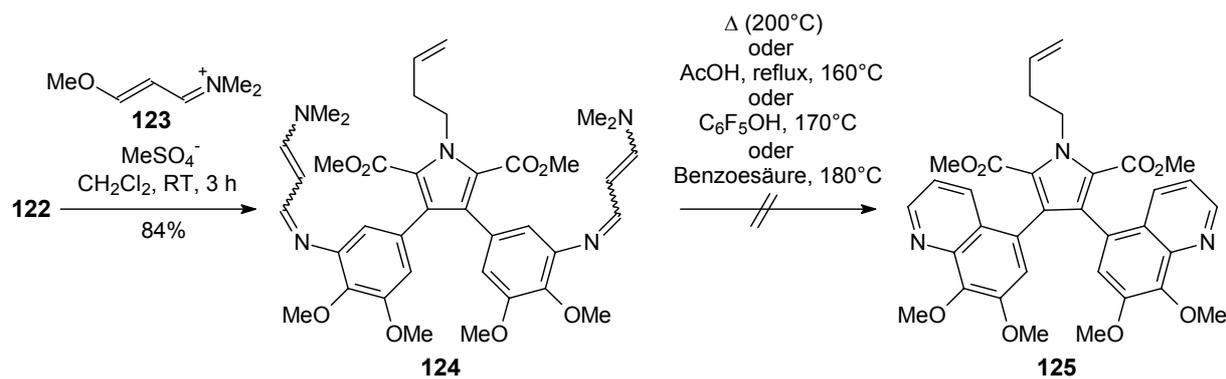
Die Methylierung der phenolischen Hydroxygruppen gelingt unter Standardbedingungen und ermöglicht eine chromatographische Feinreinigung des Tetramethylethers **121**.<sup>23</sup> Zur Reduktion der Nitrofunktionen wird aufgrund der im Molekül **121** vorhandenen endständigen Doppelbindung elementares Zink verwendet.<sup>[118]</sup>

### 6.3.3 Versuche zur Chinolincyclisierung mit Vinamidinium-Salzen

Ausgehend von den Entwicklungen und Beobachtungen von Gagan,<sup>[119]</sup> Lloyd<sup>[120]</sup> und Acheson<sup>[121]</sup> wird die Chinolincyclisierung mit Vinamidinium-Salzen untersucht. Ein einfaches Verfahren zur Herstellung dieser Salze bzw. der freien Amine wird von Jutz<sup>[122]</sup> beschrieben. Das Diamin **122** kann so mit dem Allylidenammonium-Salz **123** in das Divinamidin **124** überführt werden.

<sup>22</sup> Die Synthese von 3-Butenamin (**119**) basiert auf der Spaltung von *N*-(3-Buten-1-yl)phthalimid mit Phenylhydrazin.<sup>[116,117]</sup>

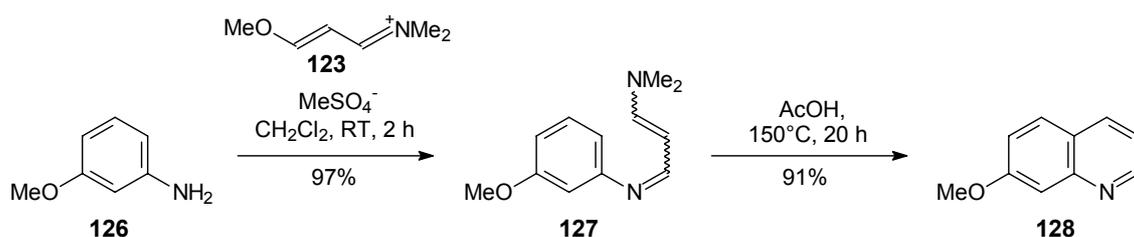
<sup>23</sup> Eine zufriedenstellende Methode zur Abtrennung des primär entstehenden Dimethylethers **120** von unumgesetztem Brenztraubensäureester **118** konnte nicht gefunden werden. Die Methylierung des grob gereinigten Rohprodukts der Pyrrolkondensation bietet hier einen Ausweg.



**Abbildung 6.9:** Bildung des Divinamidins **124** und Cyclisierungsversuche zum Bis(chinolinyl)pyrrol **125**.

Zur Cyclisierung wurden verschiedene, teilweise in der Literatur beschriebene, Reaktionsbedingungen untersucht. Durch trockenes Erhitzen von **124** auf etwa  $200^{\circ}\text{C}$ <sup>[123]</sup> ließ sich die Reaktion nicht erzwingen. Oberhalb dieser Temperatur erfolgte Zersetzung. Erfolglos verliefen auch die Cyclisierungsreaktionen in Essigsäure (unter Rückfluss<sup>[119]</sup> bzw. bei  $160^{\circ}\text{C}$  im Druckrohr), in Pentafluorphenol ( $170^{\circ}\text{C}$ ) und in Benzoesäure ( $180^{\circ}\text{C}$ ).

Erstaunlich ist, dass das Modellvinamidin **127**, das parallel zu den in Abbildung 6.9 beschriebenen Versuchen betrachtet wurde, in Essigsäure ( $150^{\circ}\text{C}$ , Druckrohr) und Benzoesäure ( $180^{\circ}\text{C}$ ) mit Ausbeuten von bis zu 90% zum 7-Methoxychinolin (**128**) cyclisiert werden kann.<sup>24</sup>



**Abbildung 6.10:** Synthese des Modellvinamidins **127** aus *m*-Anisidin (**126**) und Cyclisierung zum Chinolin **128**.

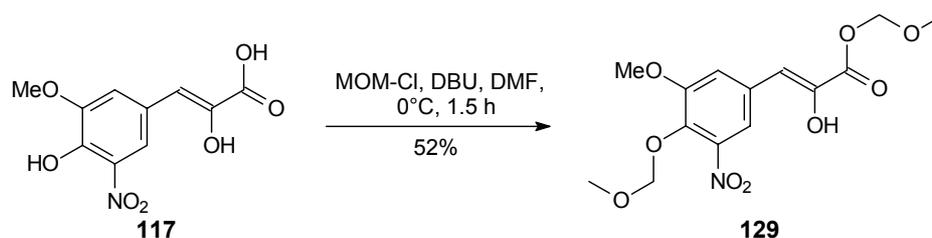
Möglicherweise ist das Scheitern der Vinamidin-Cyclisierung am Pyrrolsystem auf den sterischen Anspruch der zusätzlichen Substituenten zurückzuführen.

<sup>24</sup> Das mögliche Isomer 5-Methoxychinolin erhält man in beiden Fällen mit Ausbeuten von etwa 5 bis 10%.

Andererseits könnten sich durch die zusätzliche Methoxygruppe die elektronischen Verhältnisse dahingehend geändert haben, dass die Vinamidin-Seitenkette, die während der sauren Cyclisierung protoniert vorliegt, nun eine andere – für den Ringschluss ungünstigere – Konformation bevorzugt. Für diese Theorie spricht auch, dass das sterisch weit weniger eingeschränkte Vinamidinium-Salz der Aminosäure **160** (Abbildung 7.10) die Cyclisierung ebenfalls nicht eingeht.

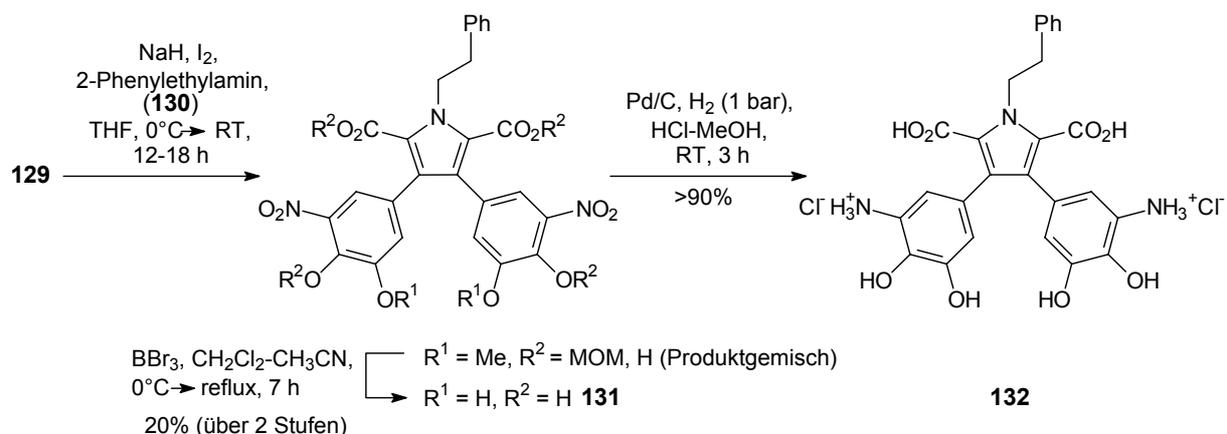
### 6.3.4 Die Pyrrolkondensation des Arylbrenztraubensäuremethoxymethylesters

Das Ziel dieser modifizierten Variante besteht darin, die Cyclisierung zum Chinolin mit freien Aminocatechol-Substituenten am Pyrrol untersuchen zu können. Dazu müssen die Schutzgruppen der phenolischen Hydroxyfunktionen auf einfache Weise zu entfernen sein. Hier wird zu diesem Zweck die Methoxymethyl-Schutzgruppe (MOM) eingesetzt.



**Abbildung 6.11:** Synthese der di-MOM-geschützten Brenztraubensäure **129**.

Die Pyrrolkondensation von methoxymethyl-geschützten Arylbrenztraubensäuren erleichtert zudem die spätere Verseifung der Pyrroldicarbonsäureester zu den freien Säuren erheblich. Dabei ist vorteilhaft, dass MOM-Ester nicht unter den Bedingungen einer klassischen Esterhydrolyse gespalten werden müssen, sondern wegen ihrer Acetalstruktur bereits von verdünnten Säuren zersetzt werden. Im Vergleich dazu sind zur Verseifung von Pyrroldicarbonsäuredimethylestern starke Nucleophile wie Natriumcyanid (in DMPU bei 115°C) oder konzentrierte alkalische Lösungen (50-proz. Kalilauge bei 150°C) nötig.<sup>[111]</sup>



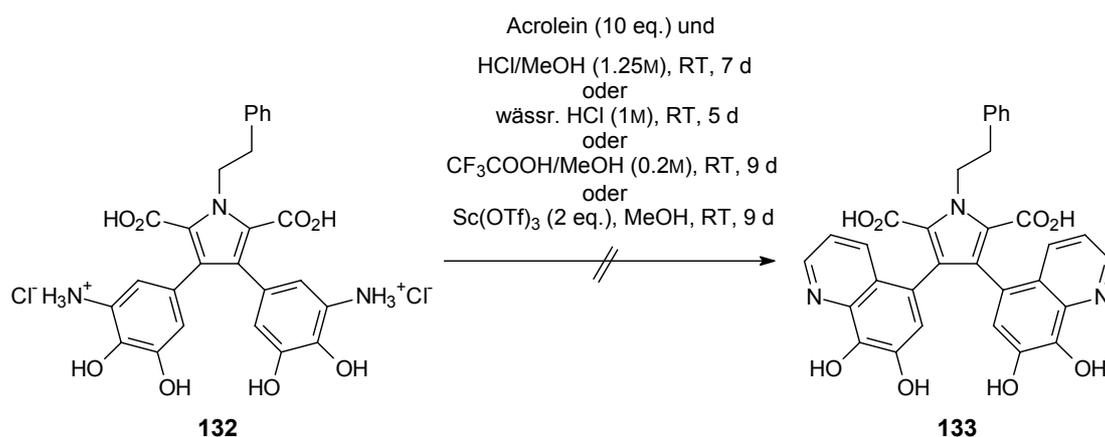
**Abbildung 6.12:** Pyrrolkondensation,<sup>[114]</sup> Entschützung und Reduktion.

Die Pyrrolkondensation der Brenztraubensäure **129** mit 2-Phenylethylamin (**130**) gelingt unter den bereits beschriebenen Bedingungen (siehe Abschnitt 6.3.2). Allerdings gehen bei der Aufarbeitung und Reinigung teilweise MOM-Schutzgruppen verloren, so dass man erst nach vollständiger Entschützung mit Bortribromid ein einheitliches Produkt **131** erhält.<sup>[124]</sup> Die Reduktion kann wegen des inerten Phenylethyl-Substituenten am Pyrrol nun mit Wasserstoff und Palladium auf Aktivkohle durchgeführt werden.

### 6.3.5 Versuche zur Chinolincyclisierung mit Acrolein

Aufgrund der guten Erfahrungen mit den neuentwickelten Skraup-Bedingungen (siehe v.a. Abschnitt 7.6), welche die Synthese von 7,8-Dihydroxychinolinen aus 3-Aminocatecholen ermöglichen, soll diese Methode auch hier angewendet werden.

Während bei allen anderen 3-Aminocatecholen, die im Rahmen dieser Arbeit beschrieben werden, stets eine Cyclisierung zum Chinolin beobachtet wird, ergeben die Versuche mit **132** als Ausgangsverbindung nur minimale Ausbeuten.

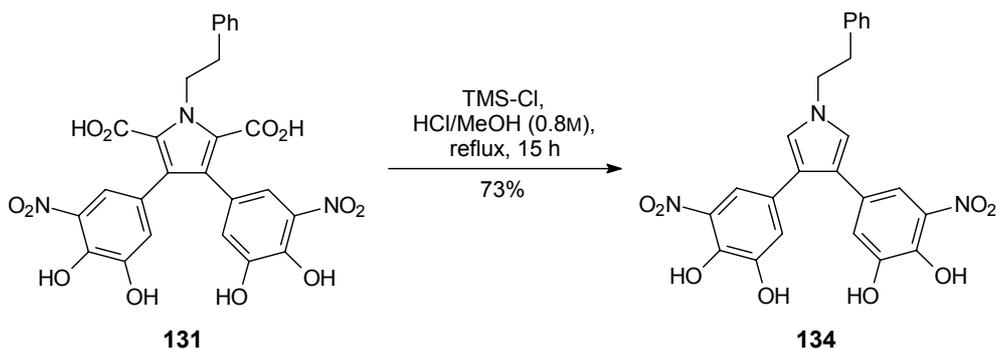


**Abbildung 6.13:** Cyclisierungsversuche mit Acrolein unter verschiedenen Reaktionsbedingungen.

Problematisch ist in diesem Zusammenhang möglicherweise die Decarboxylierung der Pyrroldicarbonsäure **132**. Selbst unter den milden Reaktionsbedingungen beobachtet man in einem Zeitraum von einer Woche den teilweisen Verlust der Carbonsäuregruppen. Dadurch ist das Pyrrol nicht mehr hinreichend gegenüber einem Angriff von Acrolein geschützt. Die Versuche mit schwächeren Säuren und unter Lewis-Säure-Katalyse führten zwar zu einem Rückgang der Decarboxylierung, brachten aber keine entscheidenden Verbesserungen bei der Chinolinbildung.

### 6.3.6 Die doppelte Decarboxylierung der Pyrroldicarbonsäure

Parallel zu den Cyclisierungsversuchen wurde an der Decarboxylierung des Pyrrolsystems **131** gearbeitet. Im Unterschied zu den sonst eher drastischen Bedingungen (z.B. trockenes Erhitzen auf 200°C oder Kupferchromit und Chinolin bei 200°C)<sup>[111]</sup> konnte die Decarboxylierung von **131** unter verhältnismäßig milden Reaktionsbedingungen erreicht werden (Abbildung 6.14).



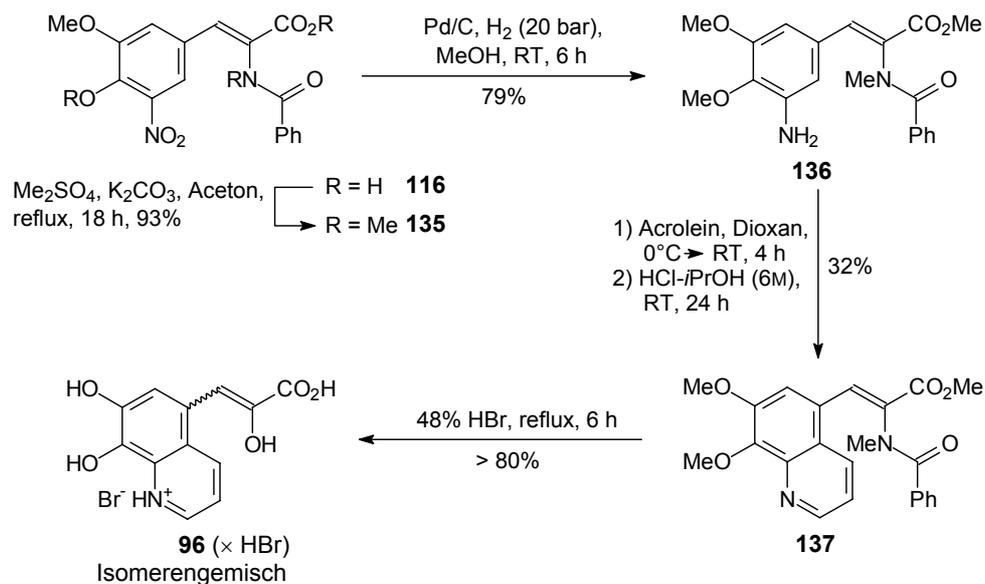
**Abbildung 6.14:** Decarboxylierung der Pyrrol-2,5-dicarbonsäure **131**.

Im Hinblick darauf, dass sich das Bis(chinolinyl)pyrrol **133** möglicherweise ähnlich gut decarboxylieren lässt, könnten sich weitere Versuche zum Chinolinringschluss durchaus als lohnend erweisen.

## 6.4 Der Chinolinylbrenztraubensäure-Weg

### 6.4.1 Die erweiterte Erlenmeyer-Azlacton-Synthese

Zum Aufbau der 3-(7,8-Dihydroxychinolin-5-yl)brenztraubensäure (**96**) wurde die in Abbildung 6.15 gezeigte, erweiterte Erlenmeyer-Azlacton-Synthese entwickelt. Sie enthält drei zusätzliche Reaktionsschritte und beginnt mit der Permethylierung der Benzoylaminozimtsäure **116**.

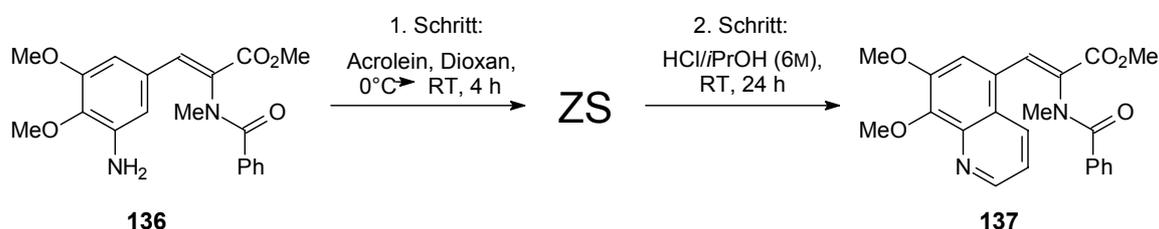


**Abbildung 6.15:** Synthese der Chinolinylbrenztraubensäure **96**.

Da die hochsubstituierte Doppelbindung in der Seitenkette unter den Bedingungen der katalytischen Hydrierung nicht angegriffen wird, ist eine selektive Reduktion der Nitroverbindung **135** zum Amin **136** möglich. Zur Cyclisierung von **136** zum Chinolin **137** wurden mehrere Versuche durchgeführt, deren Ergebnisse im folgenden Abschnitt genauer betrachtet werden sollen. Die abschließende Entschützung profitiert stark von der verhältnismäßig guten Löslichkeit des geschützten Chinolins **137** in konzentrierter wässriger Bromwasserstoffsäure.

#### 6.4.2 Anmerkungen und Beobachtungen zur Chinolincyclisierung eines geschützten Aminocatechols

Abweichend von den Cyclisierungen der freien 3-Aminocatechole wird die Reaktion hier in zwei Stufen durchgeführt (Abbildung 6.16). Im ersten Schritt lässt man das freie Amin **136** mit einem fünf- bis zehnfachen Überschuss von Acrolein in Dioxan reagieren. Dabei entsteht nach einigen Stunden ein im Vergleich zu **136** unpolares Zwischenprodukt (ZS), dessen Bildung dünnschichtchromatographisch gut verfolgt werden kann. Erst im zweiten Schritt wird die Reaktionslösung mit dem gleichen Volumen an 6N Salzsäure in Isopropanol versetzt, wobei ein sofortiger Farbumschlag von gelb nach rot zu beobachten ist.



**Abbildung 6.16:** Zweistufige Chinolincyclisierung mit dem geschützten 3-Aminocatechol **136**.

Ausgehend von den beschriebenen Beobachtungen wurden einige Versuche zur Optimierung der Reaktion durchgeführt, wobei stets der zweite Reaktionsschritt verändert wurde. Die Ergebnisse sind in Tabelle 6.1 zusammengefasst. Entscheidende Fragen sind dabei:

1. Läuft die Cyclisierung auch mit geringeren konzentrierten Säuren ab?
2. Verbessert sich die Ausbeute durch höhere Temperaturen und Zusatz eines Oxidationsmittels?

Bedingungen im 2. Reaktionsschritt <sup>25</sup>	Ausbeute
3N Salzsäure in Isopropanol, RT, 24 h (siehe Abb. 6.15).	32%
1.25N Salzsäure in Methanol, reflux, 3 h.	28%
1.25N Salzsäure in Methanol, 80°C im Druckrohr, 4 h, weiter bei RT mit einem Trockenrohr, 18 h.	30%
1.25N Salzsäure in Methanol, 80°C im Druckrohr, 4 h, weiter mit DDQ, 18 h.	24%
1.25N Salzsäure in Methanol, Nitrobenzol (5 eq.), 90°C im Druckrohr, 18 h.	33%

**Tabelle 6.1:** Versuche zur Optimierung der zweistufigen Chinolincyclisierung.

Aus der Tabelle geht hervor, dass die erste Frage klar mit ja zu beantworten ist. Die Tatsache, dass die sehr unterschiedlichen Reaktionsbedingungen im zweiten Schritt zu relativ ähnlichen Ausbeuten führen, kann ein Hinweis darauf sein, dass dem ersten Reaktionsschritt entscheidende Bedeutung zukommt. Interessant ist in diesem Zusammenhang die Zwischenstufe (ZS).

Einen Anhaltspunkt für deren Struktur liefert ein NMR-Experiment, in dem das Amin **136** mit 1.5 Äquivalenten Acrolein über mehrere Stunden in Chloroform beobachtet wurde. Nach zwei Stunden bei Raumtemperatur reagierte sämtliches Amin **136** und etwa ein Drittel des Acroleins. Möglicherweise besteht die Zwischenstufe also aus zwei Aminocatecholen **136**, die über ihre Aminfunktionen und ein Acroleinmolekül miteinander verknüpft sind.<sup>26</sup>

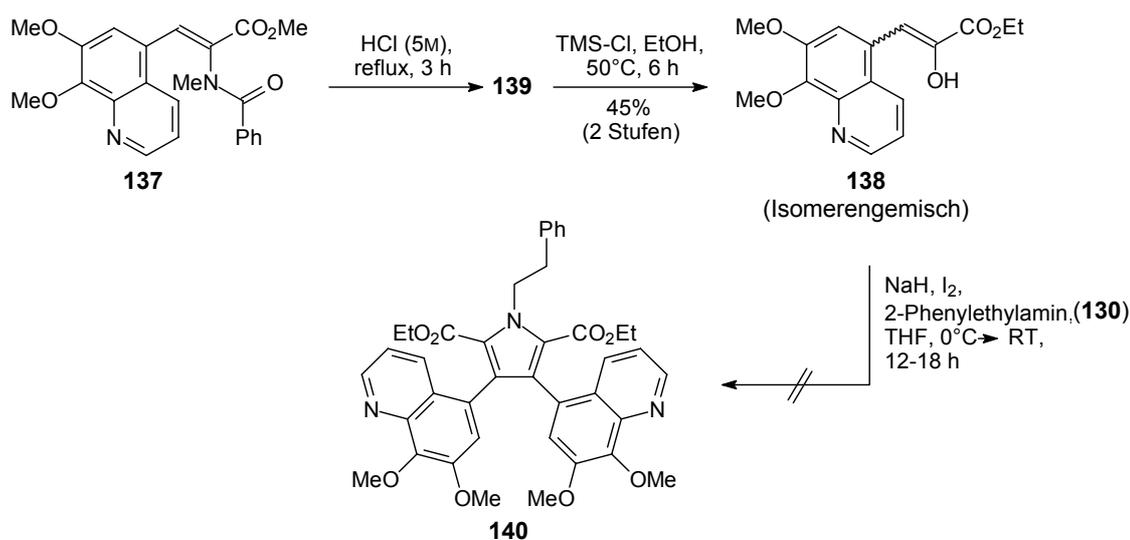
Die einstufige Cyclisierungsreaktion, die bei den freien 3-Aminocatecholen angewendet wird (siehe z.B. Abschnitt 5.4), führt im Fall von **136** zu schwer trennbaren Produktgemischen und Ausbeuten von unter 15%.

<sup>25</sup> Das Volumen an 1.25N Salzsäure in Methanol entspricht stets dem des Dioxans, so dass die Säurekonzentration bei den Versuchen etwa 0.6N ist (3.0N bei Salzsäure in Isopropanol).

<sup>26</sup> Genauere Untersuchungen zum Mechanismus der Skraup-Synthese finden sich in der Literatur<sup>[125]</sup> und in den dort zitierten Referenzen.

### 6.4.3 Versuche zur Pyrrolkondensation mit einem Chinolinylbrenztraubensäureester

Zur Synthese des gewünschten Esters **138** ist es günstig, **137** nur teilweise zu entschützen. Dies gelingt unter den Bedingungen der bereits beschriebenen Brenztraubensäuresynthese, die nicht zu einer Spaltung der phenolischen Methylether führen (vgl. Abbildung 6.5). Der als Zwischenprodukt entstehende Dimethylether **139** lässt sich unter Säurekatalyse in den Chinolinylbrenztraubensäureethylester **138** umwandeln.<sup>[112]</sup>



**Abbildung 6.17:** Die Synthese des Chinolinylbrenztraubensäureesters **138** und der Versuch zur Pyrrolkondensation.

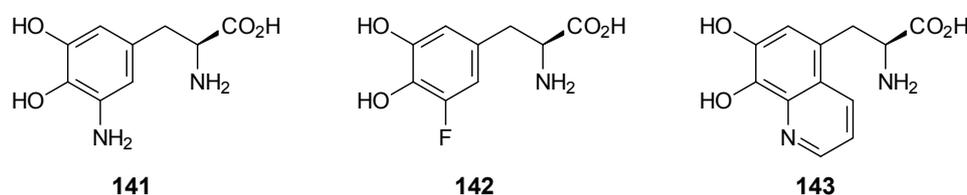
Die oxidative Pyrrolkondensation zum Bis(chinolinyl)pyrrol **140** ist unter den Standardbedingungen (vgl. Abschnitt 6.3.2) nicht zu beobachten. Ein möglicher Grund für das Scheitern könnte die Nucleophilie des Chinolin-Stickstoffatoms sein. Diese zusätzliche nucleophile Position tritt möglicherweise als Konkurrent zum Enolat der Arylbrenztraubensäure auf.

In diesem Zusammenhang könnte sich auch die Methode zur Herstellung unsymmetrischer Diarylpyrrole als nützlich erweisen, bei der z.B. in  $\beta$ -Position bromierte Arylbrenztraubensäuren eingesetzt werden (vgl. Abbildung 6.2).

## 7 5-Amino-L-DOPA, 5-Fluor-L-DOPA und L-(7,8-Dihydroxychinolin-5-yl)alanin

### 7.1 Motivation und Perspektiven

Der enge biologische Zusammenhang von  $\alpha$ -Ketosäuren und Aminosäuren ist eine Motivation für die Synthese von L-(7,8-Dihydroxychinolin-5-yl)alanin (**143**) – dem Pendant zur Chinolinylbrenztraubensäure **96** (Abbildungen 5.14 und 6.15). Um in diesem Fall einen biomimetischen Weg einzuschlagen, sollen zur Chinolinsynthese der  $C_3$ -Baustein Acrolein<sup>[37,38]</sup> und 5-Amino-L-DOPA (**141**) eingesetzt werden.



**Abbildung 7.1:** Die Syntheseeziele 5-Amino-L-DOPA (**141**), 5-Fluor-L-DOPA (**142**) und L-(7,8-Dihydroxychinolin-5-yl)alanin (**143**).

Ein weiterer Anreiz für die Synthese der Chinolinylamino­säure **143** sind die außergewöhnlichen Eigenschaften der 7,8-Dihydroxychinolin-Einheit, die wahrscheinlich entscheidend zur biologischen Wirksamkeit von Halitulin beitragen. Durch die Aminosäure-Seitenkette lässt sich das Dihydroxychinolin in Peptide einbauen, wodurch sich zahllose Möglichkeiten zu Strukturvariationen eröffnen.

Peptidgebundenes 8-Hydroxychinolin ist bereits bekannt und wird aufgrund einer sehr selektiven Komple­xierung von Zinkionen zu deren Titration mittels Fluoreszenzdetektion genutzt.<sup>[126]</sup>

Die Aminosäure 5-Amino-L-DOPA (**141**) wurde bisher noch nicht beschrieben. Entsprechende Derivate waren nur über achirale Synthesewege zugänglich, in deren Endphase teilweise eine enantioselektive Hydrierung durchgeführt wurde.<sup>[127-129]</sup> Dies führt dazu, dass 5-substituierte L-DOPA-Derivate, die aus geschütztem 5-Amino-L-DOPA mit Hilfe der Diazoniumsalze hergestellt werden könnten, in der Literatur selten auftauchen. Besonders interessant erscheint das Derivat 5-<sup>18</sup>F-Fluor-L-DOPA (**142**<sup>\*</sup>), das wegen seiner schlechten

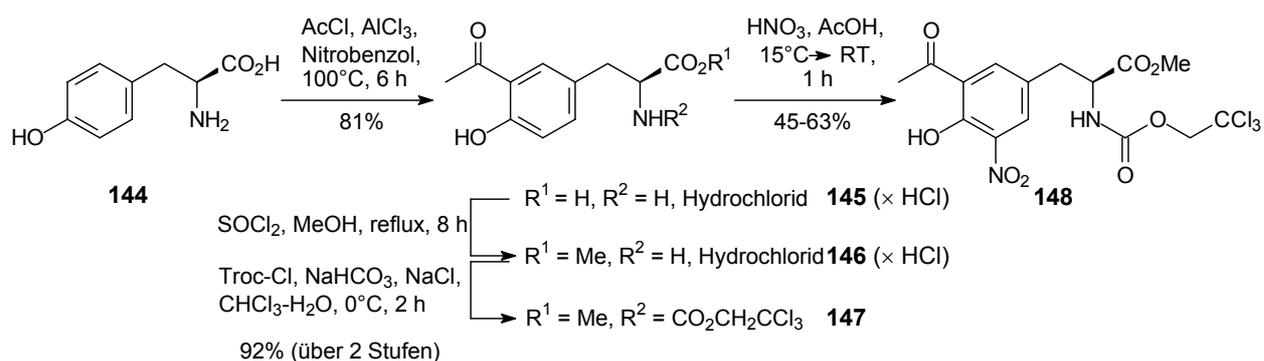
Zugänglichkeit im Unterschied zu 6-<sup>18</sup>Fluor-L-DOPA als Tracer in der Nuklearmedizin nur in wenigen Fällen untersucht wurde.<sup>[130-134]</sup>

## 7.2 Acetylierung und Nitrierung von L-Tyrosin

Betrachtet man in diesem Zusammenhang neuere Synthesen, deren Ziel meist selektiv an den phenolischen Hydroxyfunktionen geschützte L-DOPA-Derivate sind, so fällt auf, dass diesen Arbeiten oft die gleiche Strategie zugrunde liegt. Zunächst wird dabei in *ortho*-Position zur Hydroxygruppe des L-Tyrosins (**144**) formyliert<sup>[135]</sup> oder acetyliert<sup>[136,137]</sup>, später erfolgt durch eine Baeyer-Villiger-Umlagerung oder eine entsprechende Variante die Einführung des Sauerstoffs bzw. die Umwandlung zum Catechol.

Günstig an diesen Reaktionsfolgen ist vor allem, dass die Anordnung der Substituenten am Aromaten nach Acetylierung oder Formylierung einen selektiven elektrophilen Angriff auf dessen zweite, noch freie *ortho*-Hydroxyposition ermöglicht.

Sehr gute Ausbeuten liefert die Friedel-Crafts-Acetylierung von ungeschütztem L-Tyrosin (**144**).<sup>[136,137]</sup> Durch vier Äquivalente Aluminiumchlorid wird L-Tyrosin (**144**) zunächst an den polaren funktionellen Gruppen komplexiert, der spätere Zusatz von 1.2 Äquivalenten Acetylchlorid führt dann bevorzugt zum Angriff auf den Aromaten.



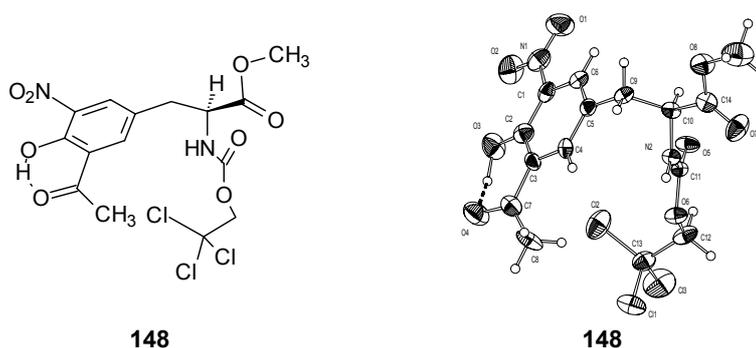
**Abbildung 7.2:** Acetylierung, Nitrierung und Schutzgruppen von L-Tyrosin (**144**).

In den beiden nächsten Schritten wird mit Standardmethoden zunächst die Säurefunktion als Methylester geschützt,<sup>[138]</sup> im folgenden die Aminfunktion mit einer 2,2,2-Trichlorethoxy-

carbonylgruppe (Troc) versehen.<sup>27</sup> Die Wahl dieser Schutzgruppe ist im Hinblick auf die Nitrierung vor allem durch ihre relativ gute Beständigkeit gegenüber Säuren bedingt.

Eine große Zahl von Versuchen zur Nitrierung von 4-substituierten 2-Acylphenolen wurde von Burdeska<sup>[140]</sup> durchgeführt. Mit 100-proz. Salpetersäure in absoluter Essigsäure gelingt auch die Nitrierung des geschützten 3-Acetyltyrosins **147**. Abhängig vom Überschuss an Salpetersäure findet man neben dem Produkt **148** die unumgesetzte Ausgangsverbindung **147**, wobei mit 1.5 Äquivalenten Salpetersäure ein guter Umsatz erreicht wird, ohne dass größere Mengen an Nebenprodukten entstehen. Die Abspaltung der Troc-Schutzgruppe erfolgt unter diesen Bedingungen nur in sehr begrenztem Maß.

Prinzipiell ist für die Nitrierung von aromatischen Aminosäuren eine geschützte Aminofunktion nicht unbedingt nötig, allerdings ergaben sämtliche Nitrierungsversuche mit dem *N*-ungeschützten 3-Acetyltyrosin **146** keine oder nur sehr geringe Ausbeuten. Eine mögliche Erklärung dafür ist, dass die positive Ladung am protonierten Stickstoff den Angriff des Nitryl-Kations am Aromaten erschwert.<sup>28</sup>



**Abbildung 7.3:** Röntgenstruktur des Acetylnitrotyrosins **148**.

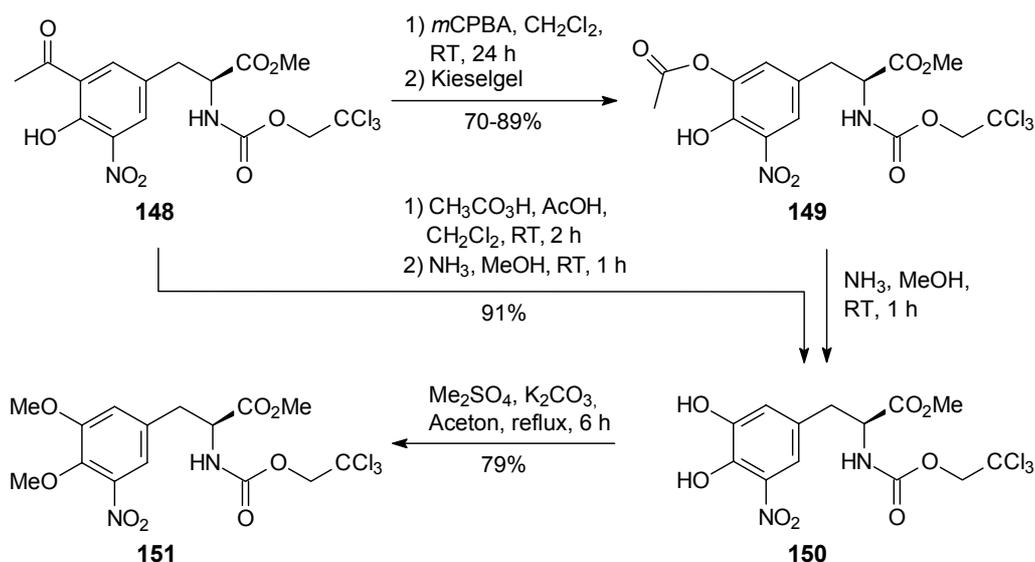
<sup>27</sup> Die Methode zur Einführung der Troc-Schutzgruppe ist abgeleitet von einer Vorschrift zur Synthese von *tert*-butyloxycarbonyl-geschützten Aminen mittels Boc-Anhydrid.<sup>[139]</sup>

<sup>28</sup> Stärker polare Lösungsmittel wie Wasser können diese Ladungen möglicherweise besser solvatisieren und eine Nitrierung wieder ermöglichen (vgl. hierzu die Nitrierung von freiem L-Tyrosin<sup>[141]</sup>).

## 7.3 Die Umlagerung des Acetylnitrophenols mit einer neuen Variante der Baeyer-Villiger-Oxidation

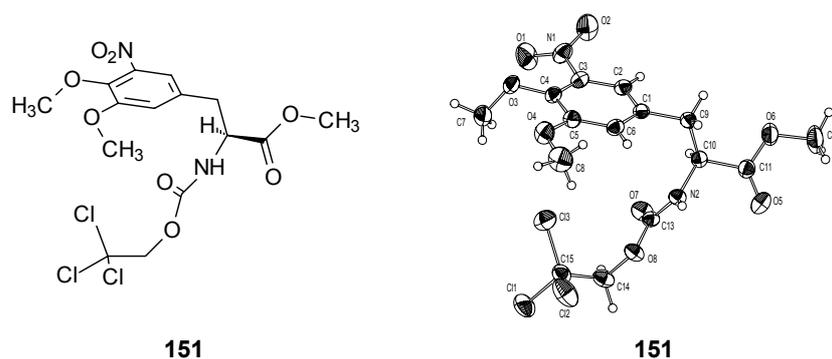
### 7.3.1 Die Reaktionsbedingungen: Peressigsäure und Ammoniak oder *meta*-Chlorperbenzoesäure und Kieselgel

In den ersten Versuchen gelang die Umlagerung des Acetylnitrotyrosins **148** zur Acetoxyverbindung **149** durch *meta*-Chlorperbenzoesäure und anschließende Säulenchromatographie des Rohprodukts. Später konnte gezeigt werden, dass die gleiche Umsetzung auch mit Peressigsäure möglich ist (Abbildung 7.4). Diese Variante hat vor allem dann Vorteile, wenn sich als zweiter Schritt sofort die Abspaltung der Acetylgruppe mit Ammoniak in Methanol anschließt, man also kein Interesse an einer Differenzierung der beiden phenolischen Hydroxyfunktionen hat.<sup>[142]</sup>



**Abbildung 7.4:** Die 5-Nitro-L-DOPA-Derivate **150** und **151**.

Führt man die Umlagerung mit einer Kombination aus *meta*-Chlorperbenzoesäure und Ammoniak durch, so bereitet die vollständige chromatographische Abtrennung der entstehenden *meta*-Chlorbenzoesäure vom Nitro-DOPA-Derivat **150** aufgrund des ähnlichen Laufverhaltens in vielen Lösungsmittelgemischen Schwierigkeiten. Einen Ausweg aus dem Trennungproblem bietet die Methylierung des Gemisches, da die entsprechenden Produkte **151** und *meta*-Chlorbenzoesäuremethyl ester leicht zu trennen sind.



**Abbildung 7.5:** Röntgenstruktur des 5-Nitro-L-DOPA-Derivats **151**.

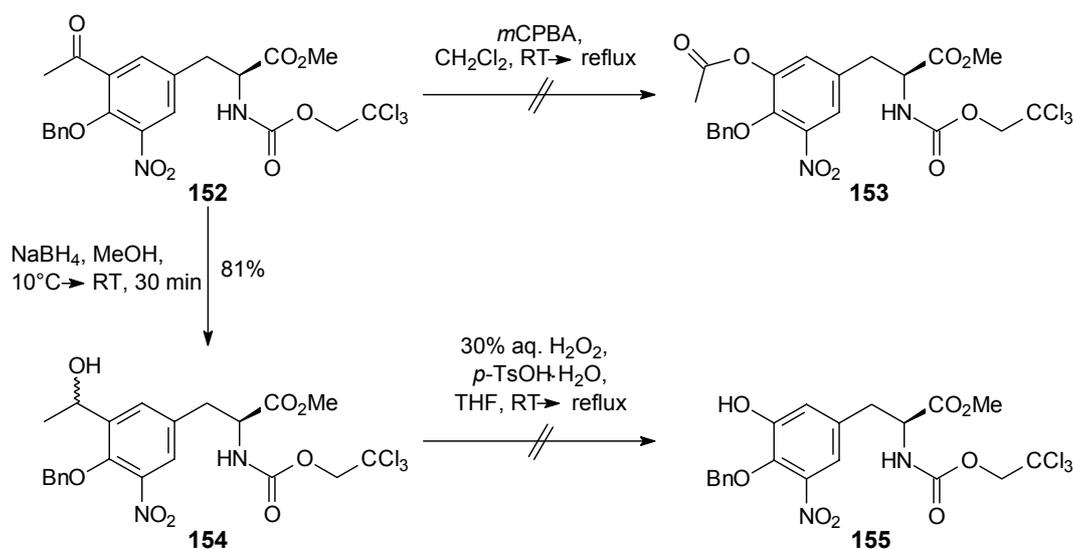
### 7.3.2 Beobachtungen und Überlegungen zum Reaktionsmechanismus

Beobachtet man den Verlauf der Umlagerungsreaktion des Acetylnitrotyrosins **148** mit *meta*-Chlorperbenzoesäure am Dünnschichtchromatogramm über mehrere Tage, so scheint neben dem Ausgangsmaterial eine zweite Verbindung zu entstehen. Die rohe Reaktionsmischung wurde deshalb durch Chromatographie an Kieselgel gereinigt und ergab das gewünschte umgelagerte Acetoxynitrotyrosin **149** neben der unumgesetzten Ausgangsverbindung **148**. Die Beobachtung, dass keine weiteren Nebenprodukte entstehen, steht mit den Vorhersagen zur Selektivität bzw. zur Wanderungstendenz verschiedener Alkyl- und Arylgruppen in Einklang.<sup>[143]</sup>

Wird die Reaktionslösung vor der Chromatographie mit wässriger Natriumthiosulfat-Lösung behandelt, so findet man als Reaktionsprodukt ausschließlich unumgesetztes Acetylnitrotyrosin **148**. Durch einen Versuch, der unter den gleichen Reaktionsbedingungen im NMR-Rohr durchgeführt wurde, konnte gezeigt werden, dass in der Reaktionslösung praktisch keine Reaktion stattfindet.<sup>29</sup> Die eigentliche Umlagerung läuft also erst durch den Kontakt mit dem Kieselgel der Säule oder dem des Dünnschichtchromatogramms ab.

<sup>29</sup> Nach einer Woche Reaktionszeit bei Raumtemperatur konnten keine neuen Signale beobachtet werden.

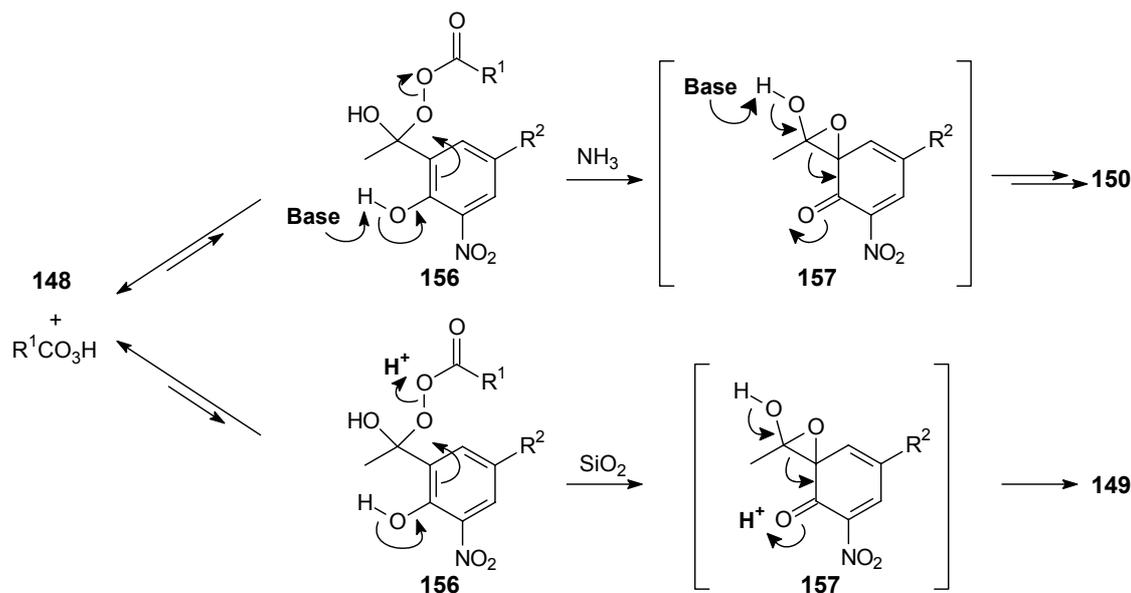
Weitere Versuche zeigten, dass die Reaktion nicht mehr abläuft, wenn die phenolische Hydroxyfunktion benzylgeschützt ist (**152** bzw. **154** in Abbildung 7.6). Die in der Literatur<sup>[137]</sup> beschriebene Methode zur Umlagerung von entsprechenden sekundären Alkoholen (vgl. **154**), die aus den Ketonen (vgl. **152**) durch Reduktion mit Natriumborhydrid erhalten werden können, gelingt ebenfalls nicht. Auch höhere Reaktionstemperaturen führen nicht zum Erfolg. Allerdings wird die Oxidation im angesprochenen Literaturbeispiel mit einem 3-Acetyltyrosin ohne Nitrofunktion durchgeführt.



**Abbildung 7.6:** Versuche zur Baeyer-Villiger-Oxidation mit geschützter phenolischer Hydroxyfunktion.

Die freie Hydroxyfunktion von **148** beeinflusst den Reaktionsablauf offenbar so entscheidend, dass sogar die stark desaktivierende Wirkung des Nitro-Substituenten ohne negative Folgen bleibt. Dafür gibt es in der Literatur bis heute zwei Analogbeispiele.<sup>[144,145]</sup> In beiden Fällen wird die Reaktion mit Wasserstoffperoxid durchgeführt und liefert jeweils nur schlechte Ausbeuten.

Im vorgeschlagenen Reaktionsmechanismus kommt der freien phenolischen Hydroxygruppe aus diesem Grund eine entscheidende Rolle zu. Sie kann die intermediäre Bildung der Spiroverbindung **157** ermöglichen (Abbildung 7.7).<sup>[146]</sup>



**Abbildung 7.7:** Vorschlag für den Reaktionsmechanismus der Umlagerungsreaktion.

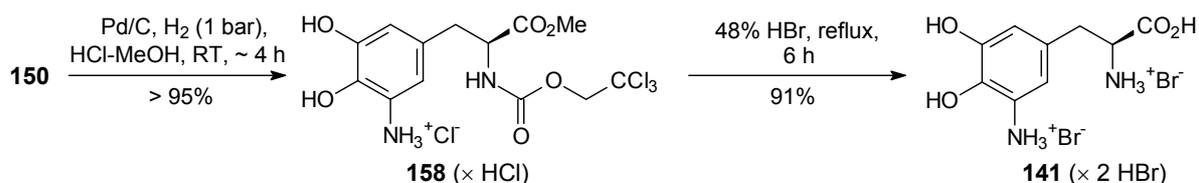
Demnach bilden die Persäuren mit dem Acetylnitrotyrosin **148** bestenfalls stark auf der Seite der Reaktanden liegende Gleichgewichte (vgl. NMR-Versuch), aus denen durch den Zusatz von Ammoniak oder durch die Chromatographie ( $SiO_2$ ) die Umlagerungen ablaufen.<sup>[146]</sup> Mit Ammoniak wird dabei zugleich die Abspaltung der Acetylgruppe erreicht, die bei der Reaktion auf Kieselgel erhalten bleibt.<sup>[142]</sup>

In Anbetracht dieser Ergebnisse (vgl. auch Abschnitt 5.4) stellt die neuentwickelte Methode einen entscheidenden Durchbruch bezüglich der Zugänglichkeit von 3-Nitro- und 3-Aminocatecholen dar. Letztere sind unter anderem interessante Bausteine für eine Vielzahl von Heterocyclen-Synthesen. Am Beispiel des Nitro-DOPA-Derivats **150** wird ein weiterer potentieller Anwendungsbereich deutlich: der gezielte Einbau der Strukturelemente in Peptide.

## 7.4 5-Amino-L-DOPA

### 7.4.1 Hydrierung und Schutzgruppenabspaltung zum 5-Amino-L-DOPA

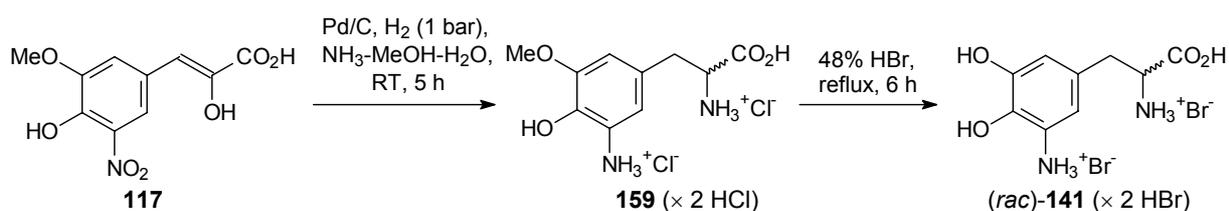
Die Hydrierung des *ortho*-Nitrocatechols **150** zum Amin **158** läuft mit Palladium auf Aktivkohle bereits bei Normaldruck ab. Mit Bromwasserstoffsäure gelingt die parallele Abspaltung der Ester- und der Troc-Schutzgruppe zu freiem 5-Amino-L-DOPA (**141**).



**Abbildung 7.8:** Hydrierung und Entschützung zu 5-Amino-L-DOPA (**141**).

### 7.4.2 Racemisches 5-Amino-DOPA aus der Brenztraubensäuresynthese

Ausgehend von der Brenztraubensäure **117**, deren Synthese in Abschnitt 6.5 beschrieben wird, lässt sich 5-Amino-DOPA **141** in racemischer Form herstellen. Im ersten Schritt führt man dazu eine reduktive Aminierung durch, mit der die Brenztraubensäure **117** in die entsprechende Aminosäure **159** umgewandelt wird.<sup>[147,148]</sup> Deren Methylether kann mit Bromwasserstoffsäure gespalten werden.



**Abbildung 7.9:** Syntheseschritte von der Brenztraubensäure **117** zu racemischem 5-Amino-DOPA [**(rac)-141**].<sup>30</sup>

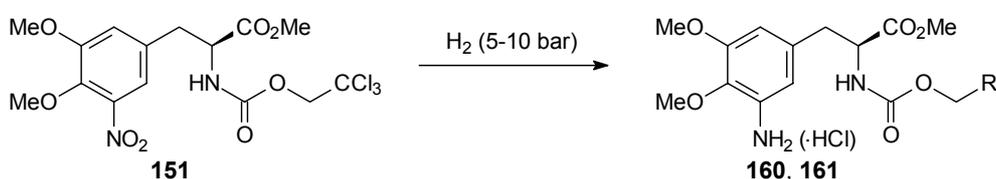
Die Übereinstimmung der NMR- und Massenspektrometrie-Daten von **(rac)-141** ( $\times$  2 HBr) mit denen von 5-Amino-L-DOPA **141** ( $\times$  2 HBr) ist vollständig.

<sup>30</sup> Die Ausbeuten dieser Reaktionssequenz wurden nicht exakt bestimmt. Ausgehend von der Reinheit der Produkte in den NMR-Spektren laufen beide Reaktionen aber mit Ausbeuten > 80% ab.

## 7.5 5-Fluor-L-DOPA

### 7.5.1 Hydrierung von geschützten *ortho*-Nitrocatecholen

Während die Hydrierung des freien *ortho*-Nitrocatechols **150** zum Amin **158** mit Palladium auf Aktivkohle als Katalysator bereits bei Normaldruck abläuft, sind im Fall der doppelt methylierten Verbindung **151** geringfügig höhere Wasserstoffdrücke von 5-10 bar nötig (Abbildung 7.10). Verwendet man zur Hydrierung reines Methanol als Lösungsmittel, so erhält man etwa ein 2:1-Gemisch der Amine **160** und **161**, wobei letzteres ebenfalls an der Troc-Funktion hydriert wurde. Zudem liegen beide Produkte als Hydrochloride vor.



Katalysatoren <sup>31</sup> und Lösungsmittel	<b>160</b> , R = CCl <sub>3</sub>	<b>161</b> , R = CH <sub>3</sub>
Pd/C (10% Pd) (0.2 eq.), MeOH	~ 60 %	~ 30%
Lindlar-Katalysator (0.2 eq.), MeOH	< 40%	---
Pd/C (10% Pd) (0.2 eq.), HCl in MeOH (0.2M)	> 95%	< 5%

**Abbildung 7.10 und Tabelle 7.1:** Ergebnisse der Hydrierung zum Amin **160**.

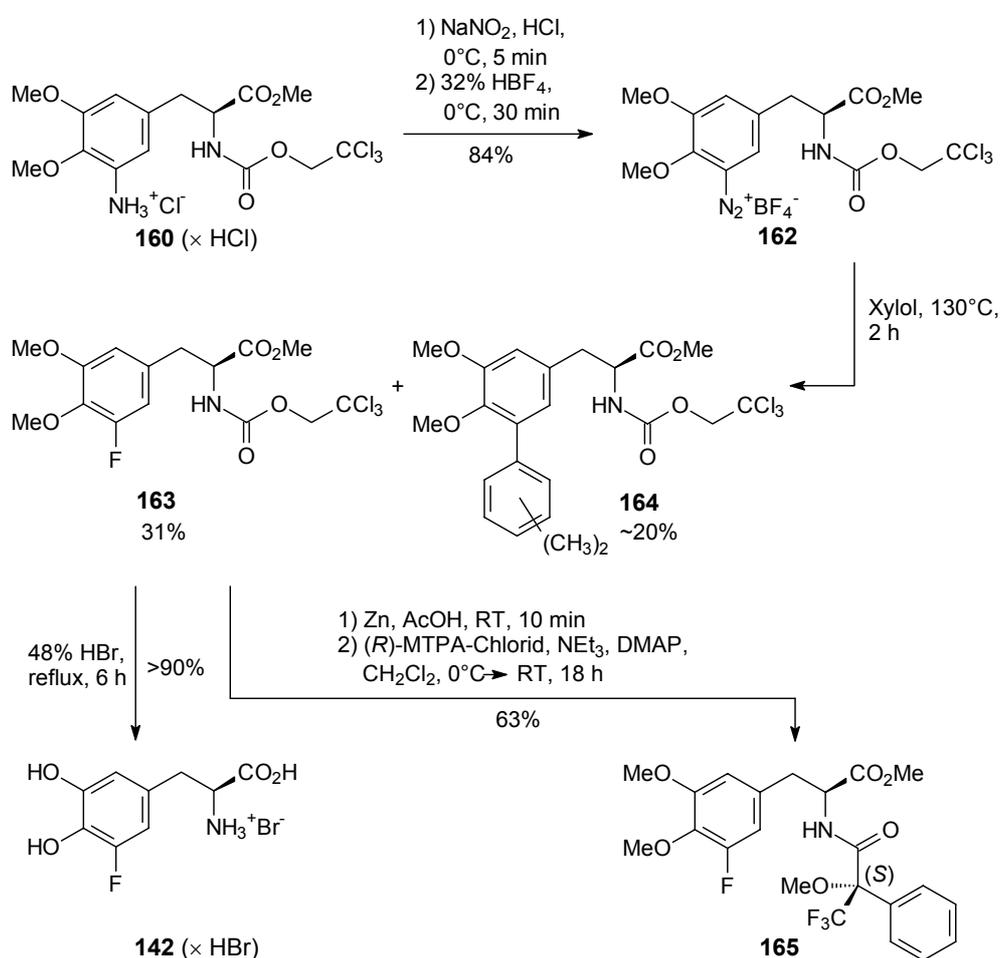
Weniger reaktive Katalysatoren wie der basische Lindlar-Katalysator führen zu deutlich schlechteren Ausbeuten. Wird der Reaktionslösung vor der Hydrierung allerdings Salzsäure in Methanol zugesetzt, so können sowohl die unkontrollierten Nebenreaktionen als auch der teilweise Abbau der Trichlorethylgruppe weitestgehend verhindert werden (Tabelle 7.1).

<sup>31</sup> Die Angabe der Äquivalente (eq.) in der Tabelle bezieht sich auf Gewichtsäquivalente.

### 7.5.2 Diazotierung und Fluorierung von geschütztem 5-Amino-L-DOPA

Die Diazotierung des Amins **160** läuft unter Standardbedingungen mit wässriger Salzsäure und Natriumnitrit innerhalb weniger Minuten ab. Nach dem Behandeln mit Tetrafluoroborsäure kann die Reaktionslösung vom reinen Diazoniumsalz **162** abfiltriert werden (Abbildung 7.11).<sup>[149]</sup>

Zweistündiges Erhitzen des Diazoniumsalzes **162** im Xylol-Isomerengemisch führt in nur mäßigen Ausbeuten zum gewünschten 5-Fluor-DOPA-Derivat **163**.<sup>[149]</sup> Daneben entstehen bezüglich der Methylgruppen des Xylols isomere Verbindungen **164**.<sup>32</sup>



**Abbildung 7.11:** Diazotierung, Fluorierung und Entschützung zum 5-Fluor-L-DOPA (**142**).

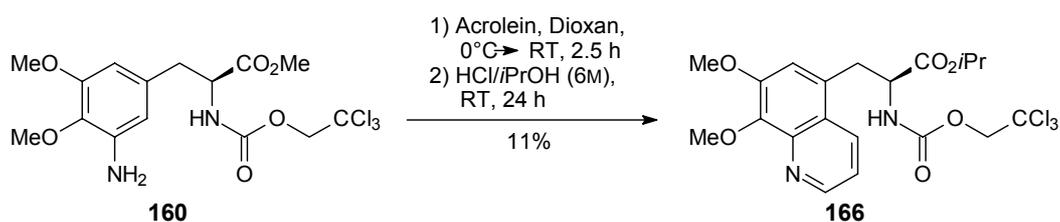
<sup>32</sup> Zur Bildung von Biarylverbindungen aus Diazoniumsalzen vgl. auch Lit.<sup>[150,151]</sup>

Durch das relativ einfach zugängliche Diazoniumsalz **162** eröffnen sich auf diesem Weg Möglichkeiten zur Einführung unterschiedlichster Substituenten in die 5-Position des Aromaten.

Die Entschützung zum 5-Fluor-L-DOPA (**142**) ist unter den bereits mehrfach verwendeten Standardbedingungen problemlos möglich. Mit Hilfe der Mosher-Methode lässt sich zeigen, dass während der Reaktionssequenz keine nennenswerte Racemisierung der Aminosäure eintritt. Im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum wird kein zweiter Satz der  $\alpha$ - und  $\beta$ -Protonensignale der Aminosäure **165** beobachtet. Unter diesen Umständen kann man davon ausgehen, dass die (*R*)-Aminosäure zu höchstens 5% enthalten ist (Abbildung 7.11).<sup>[142]</sup>

## 7.6 Eine neue Variante der Skraup-Reaktion zur Synthese von 7,8-Dihydroxychinolinen

Geschützte 3-Aminocatechole lassen sich mit der im Abschnitt 6.4 beschriebenen zweistufigen Chinolinsynthese mit mittleren Ausbeuten zu den entsprechenden Chinolinen cyclisieren. Überträgt man die Reaktion auf das vergleichbare 5-Amino-L-DOPA-Derivat **160**, so erhält man das gewünschte Chinolin **166** nur noch mit einer Ausbeute von 11%.

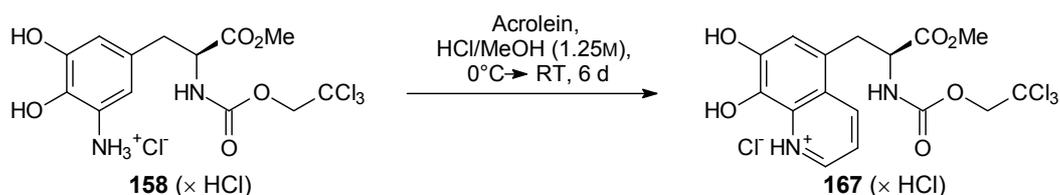


**Abbildung 7.12:** Zweistufige Chinolincyclisierung mit geschütztem 5-Amino-L-DOPA **160**.

Angesichts der Tatsache, dass Aromaten gegenüber einem elektrophilen Angriff durch freie Hydroxysubstituenten wesentlich stärker aktiviert werden, als dies durch Alkoxygruppen der Fall ist, könnte eine ungeschützte 3-Aminocatechol-Einheit die Cyclisierung zum Chinolin erleichtern. Allerdings ist dann die zweistufige Reaktionsfolge nicht mehr möglich, da die freien 3-Aminocatechole in neutraler Form extrem empfindlich gegenüber Oxidationsreaktionen sind.<sup>33</sup>

Aus diesem Grund soll das 3-Aminocatechol während der Reaktion konstant als Hydrochlorid stabilisiert werden. Nachdem die zweistufige Chinolincyclisierung in wasserfreien Lösungsmitteln durchgeführt werden kann, fällt die Wahl im Hinblick auf die Methylesterfunktion von **158** auf wasserfreie Salzsäure in Methanol als Lösungsmittel. Um den notwendigen Oxidationsschritt während der Chinolinsynthese zu erleichtern (vgl. Abbildung 7.14), wird das Reaktionsgefäß mit einem Calciumchlorid-Trockenrohr versehen.

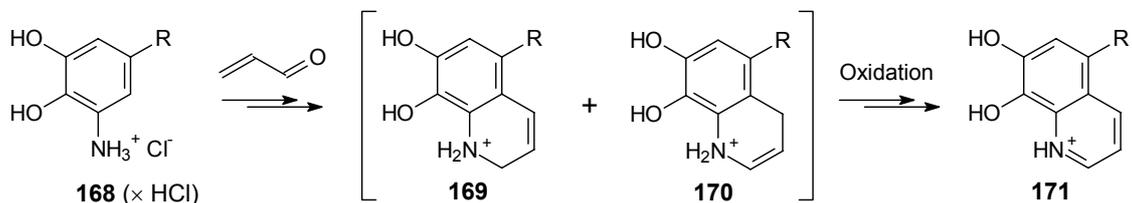
<sup>33</sup> Ähnliches gilt für die Pictet-Spengler-Synthese von Isochinolinen. Sehr elektronenreiche Aromaten erlauben Cyclisierungen sogar unter physiologischen Bedingungen. Besonders erleichtert wird der Ringschluss zum Isochinolin durch (zur Cyclisierungsposition am Aromaten) *para*-ständige freie Hydroxyfunktionen, die auch bei den hier betrachteten 3-Aminocatecholen vorhanden sind. (vgl. Abbildungen 7.13 und 7.14).<sup>[152-154]</sup>



**Abbildung 7.13:** Einstufige Chinolincyclisierung des ungeschützten 3-Aminocatechols **158**.

Verfolgt man den Fortschritt der Reaktion über mehrere Tage hinweg mittels  $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie, so beobachtet man neben der kontinuierlichen Abnahme der Signale des Aminocatechols **158** die Bildung des Chinolins **167** (Abbildung 7.13).

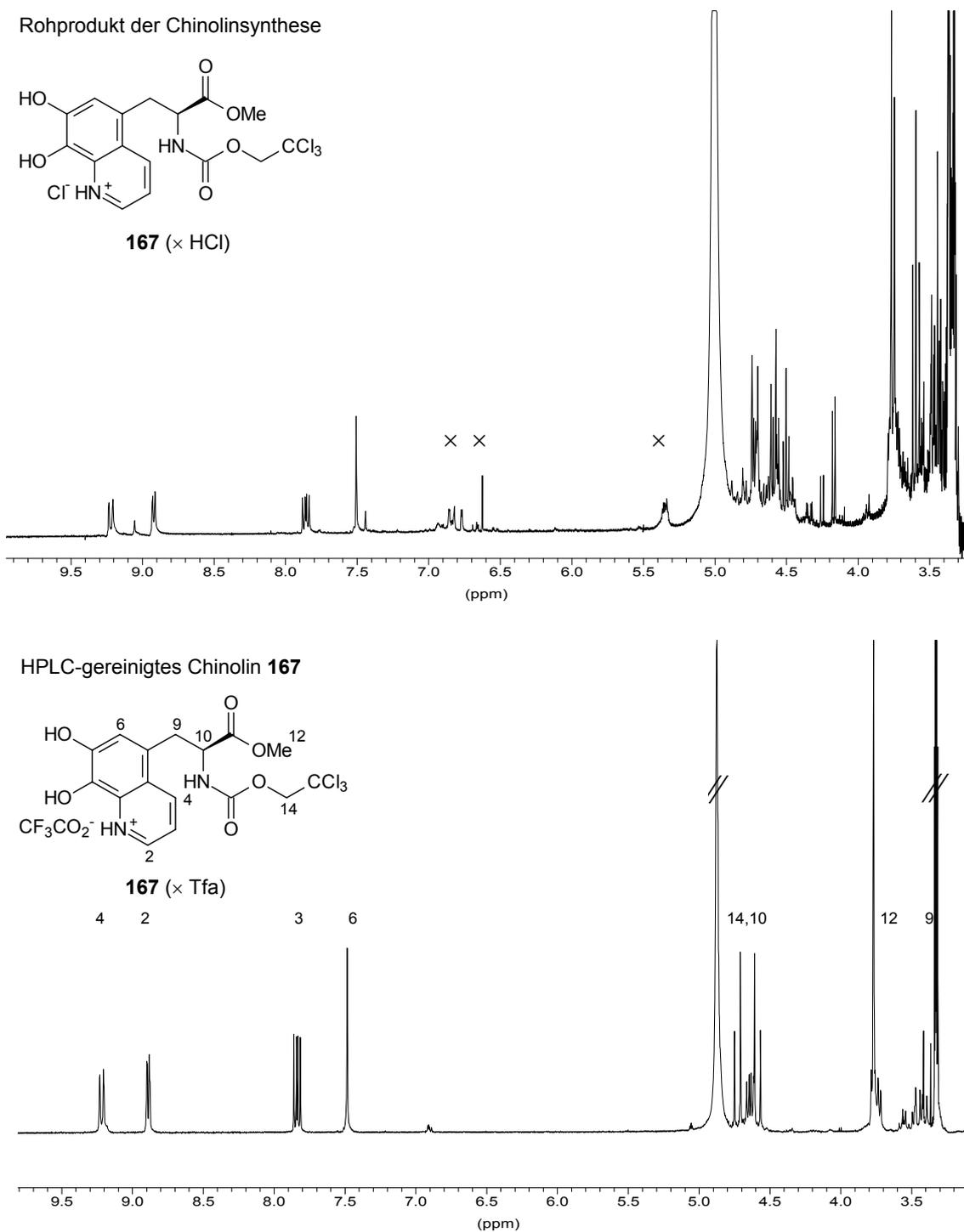
Der Vergleich der  $^1\text{H-NMR}$ -Spektren von rohem und HPLC-gereinigtem Produkt **167** zeigt, dass während der Cyclisierung kaum aromatische Nebenprodukte entstehen (Abbildung 7.15 oben). Erstaunlich sind bei der Reaktion vor allem die milden Bedingungen, unter denen das Chinolin **167** gebildet wird. Die Anwesenheit von Luftsauerstoff scheint für den notwendigen Oxidationsschritt ebenfalls ausreichend zu sein.



**Abbildung 7.14:** Dihydrochinolin-Zwischenstufen **169** und **170**.

Der anfängliche Verdacht, dass es sich bei den zusätzlichen Signalen im Rohspektrum (×) (Abbildung 7.15 oben) um Hinweise auf die Dihydrochinolin-Zwischenstufen **169** und **170** oder gar Tetrahydrochinoline handeln könnte, ließ sich massenspektrometrisch nicht bestätigen. Möglicherweise werden die Zwischenstufen **169** bzw. **170** aber im Massenspektrometer zum Chinolin **171** (im speziellen Fall **167**) oxidiert.

Im Fall der Synthese der Lepidine beobachtet man die Disproportionierung eines Dihydrochinolins zu Chinolin und Tetrahydrochinolin, die der Abwesenheit von Oxidationsmitteln zugeschrieben werden kann.<sup>[155]</sup>

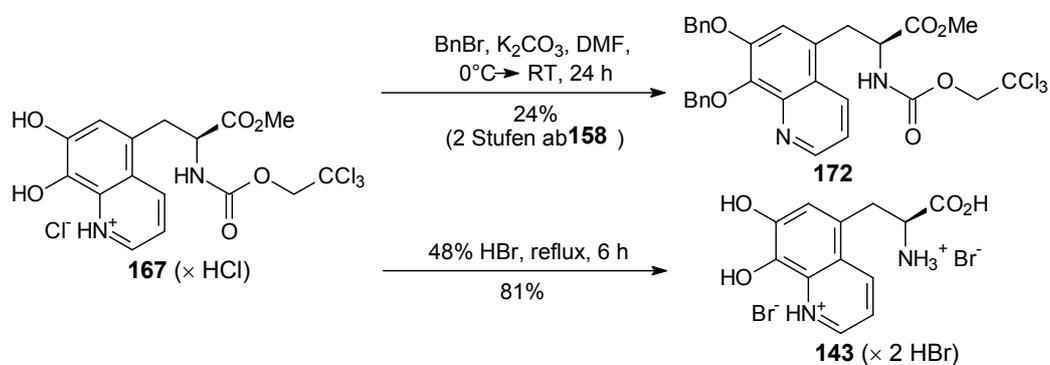


**Abbildung 7.15:**  $^1\text{H}$ -NMR-Rohspektrum (oben) und HPLC-gereinigtes Produkt **167** (× Tfa) (unten) der Chinolincyclisierung (300 MHz,  $[\text{D}_4]$ Methanol).

Erst durch den guten Zugang zu 3-Aminocatecholen, den die abgewandelte Baeyer-Villiger-Oxidation ermöglicht, konnte diese milde Variante der Skraup-Synthese entdeckt werden. Beide Methoden ergänzen sich in idealer Weise und erlauben erstmals eine effektive Herstellung verschiedenster Derivate von 7,8-Dihydroxychinolin. Die außerordentliche cytotoxische Wirksamkeit wie auch die ungewöhnlichen Eigenschaften von Halitulin stellen einen großen Anreiz für weitergehende Untersuchungen dieser Struktureinheit dar.

## 7.7 L-(7,8-Dihydroxychinolin-5-yl)alanin als freie Aminosäure und als Baustein für Peptide

Bausteine für Peptide zeichnen sich durch orthogonale, d.h. selektiv gegeneinander abspaltbare Schutzgruppen aus. Für das Chinolinyllalanin **167** eignet sich zu diesem Zweck die Benzylgruppe, die sich bereits bei der Halitulinsynthese bewährt hat. Sie ist gegenüber den Bedingungen zur Spaltung der Troc-Gruppe (Zink in Eisessig) und zur Esterverseifung (Lithiumhydroxid) stabil. Zur Entfernung der Benzylschutzgruppen von 7,8-Dihydroxychinolinen hat sich die Transferhydrierung mit Cyclohexadien und Palladium auf Aktivkohle bewährt (vgl. Abschnitt 5.7).<sup>[75]</sup>



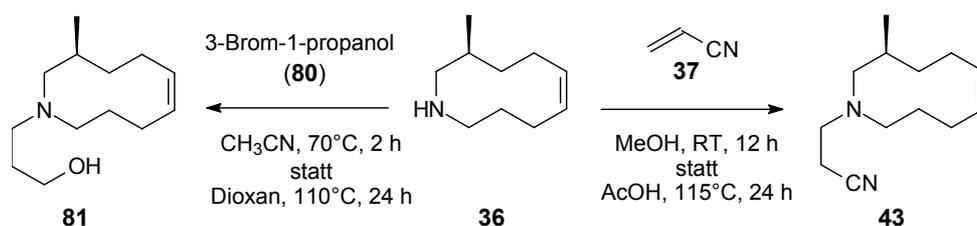
**Abbildung 7.16:** L-(7,8-Dihydroxychinolin-5-yl)alanin als Baustein für Peptide **172** und die ungeschützte Aminosäure **143**.

Die Troc-Gruppe und der Methylester von **167** lassen sich glatt mit Bromwasserstoffsäure entfernen. Man erhält auf diesem Weg das ungeschützte Chinolinyllalanin **143** als Dihydrobromid.

## 8 Synthese und Kinetik von neuartigen 4-Aminopyridin-Derivaten

### 8.1 Reaktive Amine als Ausgangspunkt für neuartige 4-Aminopyridine

Bei der Synthese von Isohaliclorensinsin (**35**) fiel das Azacyclodecen **36** durch seine hohe Reaktivität gegenüber dem Michael-System Acrylnitril (**37**) auf (vgl. Abschnitt 3.4). Auch die Addition von 3-Brom-1-propanol (**80**) an **36** ist unter milderen Bedingungen möglich, als man es nach analogen Literaturvorschriften<sup>[60]</sup> erwarten würde (vgl. Abschnitt 5.6). Erstaunlich ist, dass in beiden Fällen trotz größerer Überschüsse (bis zu 2 Äquivalente) der Elektrophile unter den Reaktionsbedingungen niemals eine Quarternisierung des Stickstoffs beobachtet wird. Für die Reaktion von 3-Brom-1-propanol (**80**) mit Azonan (**85**) zur Synthese der Halitulins-Modellverbindung sind im Unterschied dazu aber die drastischeren literaturbeschriebenen Bedingungen notwendig (vgl. Abbildung 5.8).<sup>[91]</sup>



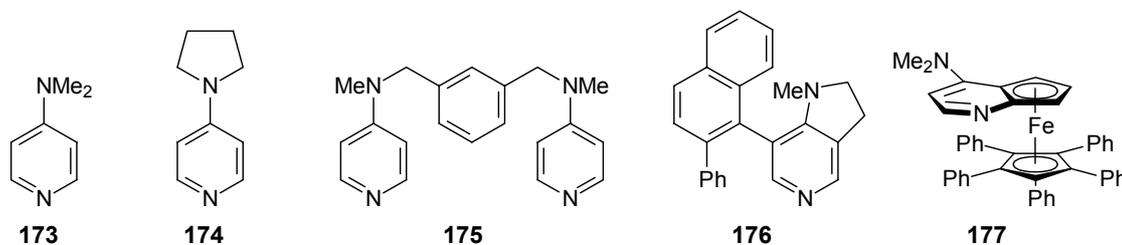
**Abbildung 8.1:** Vergleich der Reaktionsbedingungen für die Addition von 3-Brom-1-propanol (**80**) und Acrylnitril (**37**) an **36**.<sup>34</sup>

### 8.2 Entdeckung und Entwicklung der 4-Aminopyridin-Katalysatoren

In den 60er Jahren wurden von Steglich und Höfle<sup>[156-159]</sup> 4-(Dimethylamino)pyridin (DMAP) (**173**) und 4-Pyrrolidinopyridin (PPY) (**174**) als universell einsetzbare Katalysatoren für die organische Synthese entdeckt. Eine große Zahl verschiedener Reaktionen, zu der auch in den letzten Jahren immer wieder neue Methoden hinzugekommen sind, lässt sich durch den Zusatz kleiner Mengen dieser 4-Aminopyridine außerordentlich stark beschleunigen.<sup>[160]</sup>

<sup>34</sup> Die unter „statt“ angegebenen Reaktionsbedingungen sind diejenigen, die in den Literaturvorschriften für die jeweilige Addition an sekundäre Amine verwendet werden.

Besonders hervorzuheben ist die Methode zur Veresterung von Carbonsäuren und Aminosäuren, bei der DMAP (**173**) als Acylüberträger in Kombination mit dem Aktivierungsmittel Dicyclohexylcarbodiimid (DCC) eingesetzt wird.<sup>[161-164]</sup> Auch der Erfolg der in der heutigen Zeit häufig angewandten Makrocyclisierungen nach Yamaguchi<sup>[165,166]</sup> ist in entscheidender Weise abhängig von der katalytischen Wirkung des DMAP oder PPY.



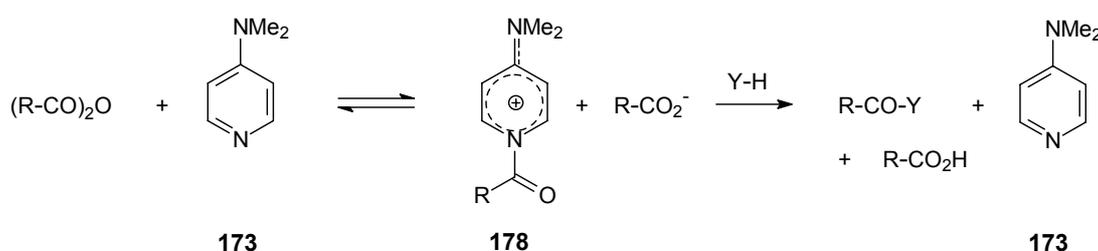
**Abbildung 8.2:** Die Stammverbindungen DMAP (**173**) und PPY (**174**) mit achiralen und chiralen Derivaten.

Bereits während der Entwicklung von DMAP (**173**) und PPY (**174**) wurde nach noch wirksameren Katalysatoren gesucht. Basierend auf dem Prinzip der „doppelten Aktivierung“ (vergleichbar der Corey-Nicolaou Methode)<sup>[167]</sup> wurden von Neises<sup>[168]</sup> Analoga von DMAP untersucht, in deren Strukturen zwei verknüpfte Aminopyridin-Bausteine enthalten sind (siehe **175** in Abbildung 8.2). Auf diese Weise konnte die katalytische Aktivität von DMAP aber nicht weiter gesteigert werden.

Im Rahmen einer modernen Entwicklungsrichtung wird versucht, die katalytischen Fähigkeiten von DMAP mit Stereoselektivität zu verbinden. Sowohl mit dem planarchiralen DMAP-Derivat **177** von Fu<sup>[169,170]</sup> wie auch mit dem axialchiralen Aminopyridin **176** von Spivey<sup>[171,172]</sup> können unter anderem kinetische Racematspaltungen von sekundären Alkoholen durchgeführt werden. Weiterentwicklungen dieser Katalysatoren stellen in der Zukunft möglicherweise eine sinnvolle Alternative zu Enzymen bei der enantioselektiven Katalyse dar.

### 8.3 Syntheseziele

Die Beschleunigung vieler von DMAP katalysierter Reaktionen hängt entscheidend von der intermediären Bildung von *N*-Acylpyridinium-Ionen des Typs **178** ab, die eine effektive Acylübertragung auf ein Substrat Y-H ermöglichen (Abbildung 8.3).



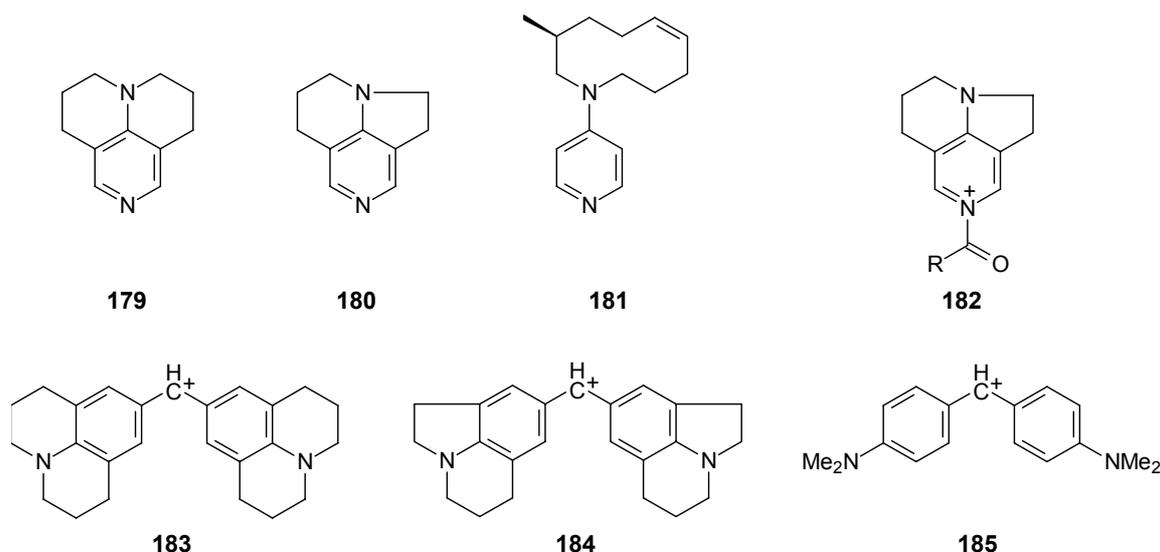
**Abbildung 8.3:** Mechanismus der DMAP-katalysierten Acyl-Übertragung.

Versucht man, die zu Beginn beschriebene Reaktivität des Azacyclodecens **36** für ein möglicherweise katalytisch aktives, neues Aminopyridin zu nutzen, so führt diese Überlegung zum „Haliclorensinsin-Aminopyridin“ **181**.<sup>35</sup>

Aus der Zusammenarbeit mit Mayr,<sup>[173]</sup> dessen Arbeitsgruppe sich eingehend mit der Reaktivität von Nucleophilen und Elektrophilen beschäftigt, ergaben sich zudem die Vorschläge **179** und **180**. Die Kohlenstoff-Analoga dieser Verbindungen werden in Form von Benzhydryl-Kationen als Referenzelektrophile (**183** und **184** in Abbildung 8.4) für kinetische Untersuchungen eingesetzt.<sup>36,[174]</sup> In einer langen Reihe von verschieden substituierten Benzhydryl-Kationen sind **183** und **184** die mit Abstand unreaktivsten Vertreter. Demnach müssen die Ladungen der Kationen **183** und **184** durch die tricyclischen Anilinsubstituenten besonders effektiv stabilisiert werden. Nimmt man diese Donoreigenschaften auch für die tricyclischen Aminopyridine **179** und **180** an, so sollte beispielsweise **180** ein verhältnismäßig stabiles *N*-Acylpyridinium-Ion **182** bilden können.

<sup>35</sup> Diese Überlegung basiert darauf, dass sich die Reaktivität des Stickstoffs im Azacyclodecen **36** auf das Pyridin-Stickstoffatom von **178** übertragen lässt.

<sup>36</sup> Die kinetischen Messungen zur Bestimmung der Nucleophilie, die zudem die Einordnung der Verbindungen in eine Reaktivitätsreihe erlauben, werden in Abschnitt 8.10 genauer beschrieben.



**Abbildung 8.4:** „Haliclorensinsin-Aminopyridin“ **181**, die tricyclischen Aminopyridine 6,6-TCAP (**179**) und 5,6-TCAP (**180**) sowie ihre kationischen Vorbilder.

Interessant ist in diesem Zusammenhang, dass sich die Benzhydryl-Kationen **184** und **185** in ihrer Reaktivität sogar um den Faktor  $10^3$  unterscheiden,<sup>37</sup> wodurch für das *N*-Acylpyridinium-Ion **182** eine bei weitem höhere Beständigkeit als für **178** erwartet werden kann.

Inwieweit sich die zunehmende Stabilität der Acylpyridinium-Ionen negativ auf die anschließende Übertragung des Acylrestes auswirkt, müssen die kinetischen Untersuchungen mit den neuartigen Aminopyridinen zeigen.

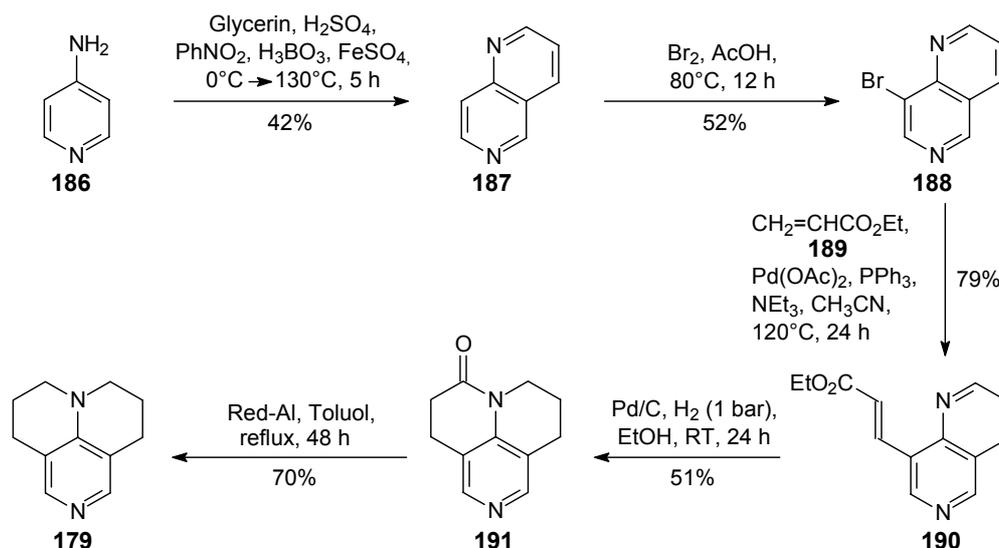
#### 8.4 Synthese von 5,6- und 6,6-Tricycloaminopyridin

Die Synthese von 6,6-TCAP (**179**) wurde 1986 von Yamanaka<sup>[175]</sup> beschrieben, wohingegen 5,6-TCAP (**180**) unbekannt ist. In Yamanakas Arbeit wird das Tricycloaminopyridin **179** als Nordehydro- $\alpha$ -matrinidin bezeichnet, da es als Grundkörper des tetracyclischen Naturstoffs Matrin gesehen werden kann. Der im Folgenden beschriebene synthetische Aufbau von 6,6-TCAP (**179**) entspricht dem in der Literatur beschriebenen Verfahren.

Ausgehend von 1,6-Naphthyridin (**187**),<sup>[176]</sup> das aus 4-Aminopyridin (**186**) unter den drastischen Bedingungen einer klassischen Skraup-Reaktion gewonnen werden kann, gelangt man über die Bromierung in Essigsäure zum 8-Bromnaphthyridin **188**. Die  $C_3$ -Seitenkette

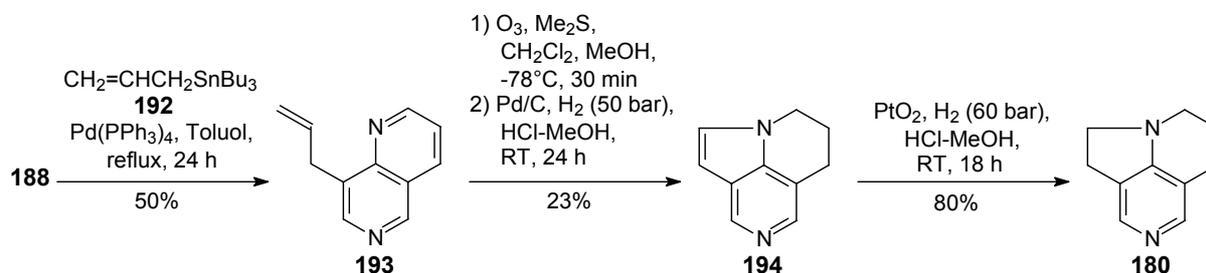
<sup>37</sup> Das Kation **183** ist nur geringfügig reaktiver als **184** (etwa Faktor 4).

lässt sich über eine Heck-Reaktion mit Acrylsäureethylester (**189**) einführen. Durch die anschließende Reduktion von **190** mit Wasserstoff und Palladium auf Aktivkohle erreicht man gleichzeitig die Hydrierung der Acrylsäureeinheit wie auch die des Naphthyridins zum 1,2,3,4-Tetrahydronaphthyridin. Das Abflauen dieser Reaktionen wird begleitet vom Ringchluss zum tricyclischen Lactam **191**, das im letzten Reaktionsschritt zum Nordehydro- $\alpha$ -matrinidin bzw. 6,6-TCAP (**179**) reduziert wird.



**Abbildung 8.5:** Synthese von 6,6-Tricycloaminopyridin (**179**) nach Yamanaka.<sup>[175]</sup>

Auch für den Aufbau von 5,6-TCAP (**180**) erweist sich das 8-Bromnaphthyridin **188** als sehr nützlicher Baustein. Versuche zur Anknüpfung einer geeigneten C<sub>2</sub>-Einheit über Palladium-katalysierte Kupplungen mit Malonsäurederivaten und anschließende Decarboxylierung führten nicht zum Erfolg.<sup>[177-179]</sup>



**Abbildung 8.6:** Synthese von 5,6-Tricycloaminopyridin (**180**).

Dagegen gelingt die Stille-Reaktion mit Allyltributylstannan **192** zum 8-Allylnaphthyridin **193**.<sup>[180]</sup> Dieses wird durch Ozonolyse<sup>[181]</sup> und katalytische Hydrierung in das Pyrrolopyridin

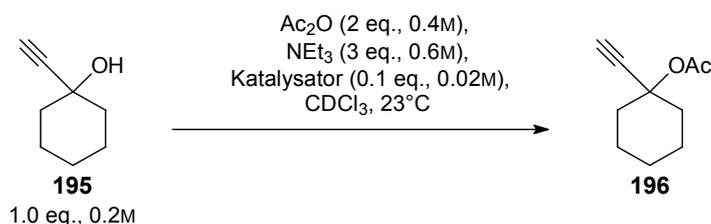
**194** überführt. Die vollständige Reduktion zum 5,6-TCAP (**190**) ist mit Palladium auf Aktivkohle selbst unter 50 bar Wasserstoffdruck nicht möglich. Sie erfolgt erst mit Platin(IV)-oxid in methanolischer Salzsäure (0.6M) unter 60 bar Wasserstoffdruck.

## 8.5 Untersuchung der Katalysatoren mittels einer Acetylierungsreaktion im NMR

### 8.5.1 Die Testreaktion

Eine der Reaktionen, bei der DMAP als Katalysator sehr häufig angewendet wird, ist die Acetylierung von Alkoholen. Bereits in den Versuchsreihen von Steglich und Höfle<sup>[159]</sup> erwies sich dabei das Acetylierungsmittel Acetanhydrid gegenüber Acetylchlorid als überlegen. Dieser Sachverhalt wird mit der Stabilität des entstehenden Acylpyridinium-Ions begründet. Mit Chlorid als Gegenion erhält man gegenüber Acetat demnach ein stabileres und weniger reaktives Ionenpaar.

Die Testreaktion, bei der die Acetylierung des sterisch gehinderten tertiären Alkohols 1-Ethynylcyclohexanol (**195**) NMR-spektroskopisch verfolgt wird, wurde von Höfle zur Demonstration der Überlegenheit von DMAP gegenüber Pyridin eingesetzt. Für die Betrachtung wirksamerer Katalysatoren werden die Konzentrationen in der Reaktionslösung so weit abgesenkt, dass sich mit DMAP als Katalysator nach etwa acht Stunden ein Umsatz von 90-95% erzielen lässt. In Abbildung 8.7 ist die angepasste Testreaktion mit den Konzentrationen aller beteiligten Reaktionspartner dargestellt.



**Abbildung 8.7:** NMR-Testreaktion zur Messung der Acetylierungsgeschwindigkeit.

### 8.5.2 Die Hilfsbase

Durch Vorversuche konnte gezeigt werden, dass Triethylamin gegenüber DABCO (1,4-Diaza-bicyclo[2.2.2]octan) die günstigere Hilfsbase ist.

Katalysator / Hilfsbase	50% Acetylierung nach ... Minuten
DMAP / $\text{NEt}_3$	151
DMAP / DABCO	540
DMAP / Pyridin <sup>38,[168]</sup>	465
6,6-TCAP / $\text{NEt}_3$	26
6,6-TCAP / DABCO	130

**Tabelle 8.1:** Vergleich der Hilfsbasen Triethylamin, DABCO und Pyridin mit Hilfe der NMR-Testreaktion.

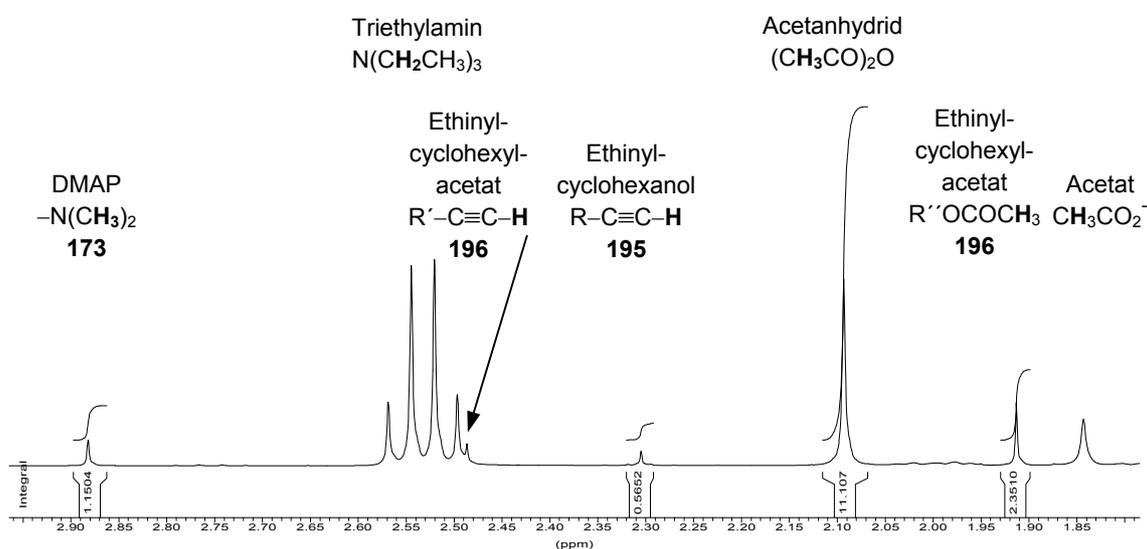
Frühere Untersuchungen von Neises<sup>[168]</sup> hatten bereits die Überlegenheit von Triethylamin gegenüber Pyridin bewiesen.

---

<sup>38</sup> Der Vergleich der Hilfsbasen Pyridin und Triethylamin wurde von Neises<sup>[168]</sup> mit der gleichen Testreaktion, allerdings mit geringfügig anderen Konzentrationen durchgeführt.

### 8.5.3 Die Auswertung

Der Fortschritt der Acetylierung kann im  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum durch die Auswertung verschiedener Integrale verfolgt werden.



**Abbildung 8.8:**  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum einer Acetylierungsreaktion mit 1-Ethynylcyclohexanol (**195**), Acetanhydrid, Triethylamin und DMAP (**173**) als Katalysator.

Zu Beginn der Reaktion liegt sämtliches „ $\text{CH}_3\text{CO}$ “ in Form von Acetanhydrid vor, am Ende der Reaktion noch 50% als Acetanhydrid,<sup>39</sup> 25% als Cyclohexylacetat **196** und 25% als Triethylammoniumacetat.<sup>40</sup> Die Summe der drei zugehörigen Integrale entspricht damit zu jedem Zeitpunkt der Reaktion 100% „ $\text{CH}_3\text{CO}$ “. Wird dieser Wert durch vier geteilt, erhält man den Wert für 25% „ $\text{CH}_3\text{CO}$ “, den das Cyclohexylacetat **196** bei vollständigem Umsatz erreicht. Der Quotient aus dem momentanen Cyclohexylacetat-Integral und dem errechneten 25%-Maximalwert entspricht dem Umsatz der Reaktion. Neben den drei „ $\text{CH}_3\text{CO}$ “-Integralen können auch die Acetylen-Wasserstoffatome von **195** und **196** zur Auswertung herangezogen werden. Wird eines dieser Protonen von anderen Signalen überlagert (wie z.B. in Abbildung 8.8), so ist die Berechnung des Umsatzes auch mit Triethylamin als Referenz möglich.<sup>41</sup>

<sup>39</sup> Zu Beginn der Reaktion liegen 2 Äquivalente Acetanhydrid bzgl. 1-Ethynylcyclohexanol (**195**) vor (vgl. Abbildung 8.6).

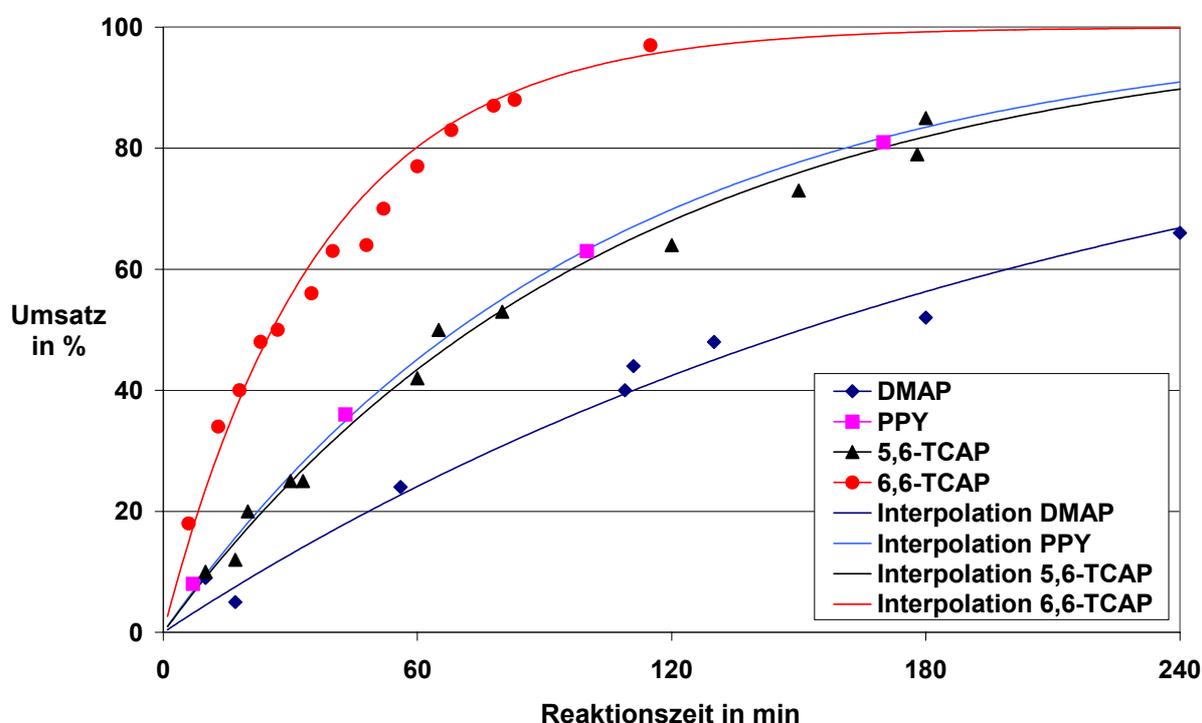
<sup>40</sup> Das Acetat-Integral ( $\text{CH}_3\text{CO}_2^-$ ) kann durch Spuren von Wasser in der Reaktionslösung geringfügig größer als das Ethinylcyclohexylacetat-Integral ( $\text{R}'\text{OCOCH}_3$ ) ausfallen.

<sup>41</sup> Durch die Freisetzung von Protonen (und die damit verbundene Änderung der Acidität der Lösung) während der Reaktion beobachtet man eine Wanderung des Triethylamin-Quartett-Signals ( $\text{NCH}_2\text{CH}_3$ )<sub>3</sub>.

Die Genauigkeit der Messmethode bzw. der erhaltenen Messwerte wird auf  $\pm 10\%$  geschätzt. Die im folgenden Abschnitt in Tabelle 8.2 angegebenen Werte sind Mittelwerte aus mindestens drei Testreihen für jeden Katalysator. Die Ergebnisse der Versuche zeichnen sich stets durch sehr gute Reproduzierbarkeit aus.

## 8.6 Ergebnisse der NMR-Testreaktion (I)

In Abbildung 8.9 sind die Messwerte der NMR-Testreaktion für die verschiedenen Katalysatoren dargestellt. Als Referenzen dienen die bereits bekannten Katalysatoren DMAP und PPY.



**Abbildung 8.9:** Acetylierung von 1-Ethynylcyclohexanol (**195**) mit Acetanhydrid, Triethylamin und verschiedenen Katalysatoren in  $\text{CDCl}_3$ .

	6,6-TCAP ( <b>179</b> )	PPY ( <b>174</b> )	5,6-TCAP ( <b>180</b> )	DMAP ( <b>173</b> )
50% Umsatz nach .. Minuten	26	69	73	151
$k_{\text{rel}}$ (bezogen auf 50% Umsatz)	5.8	2.2	2.1	1.0

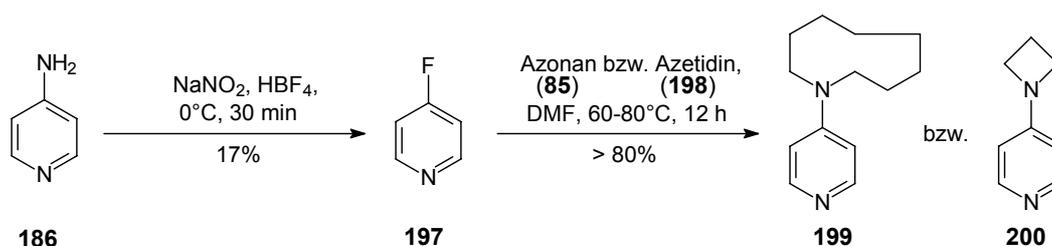
**Tabelle 8.2:** Geschwindigkeitsvergleich von 6,6-TCAP (**179**) und 5,6-TCAP (**180**) mit den bekannten Aminopyridinen DMAP und PPY.

Folgende Schlussfolgerungen können gezogen werden:

- Der von Höfle<sup>[159]</sup> für PPY gegenüber DMAP gefundene Geschwindigkeitsfaktor von 2.3 lässt sich auch mit der in ihren Konzentrationen veränderten Testreaktion gut reproduzieren.
- Sowohl 5,6- als auch 6,6-TCAP sind wirksamere Acetylierungskatalysatoren als DMAP.
- Die Überlegenheit von 5,6-TCAP gegenüber 6,6-TCAP, die aufgrund der Untersuchungen zur Elektrophilie der Kohlenstoffanaloga **183** und **184** (Abbildung 8.4) erwartet wurde, bestätigt sich nicht.
- 5,6-TCAP entspricht in seiner Wirksamkeit etwa PPY.
- 6,6-TCAP beschleunigt die Acetylierung 2.6-mal stärker als der bisher wirksamste Katalysator PPY.

## 8.7 4-Aminopyridin-Derivate durch Substitution von 4-Fluorpyridin

Durch die nucleophile Substitution von 4-Fluorpyridin (**197**)<sup>[182-184]</sup> lassen sich in einfacher Weise Derivate des „Haliclorensins-Aminopyridins“ **181** (Abbildung 8.4) herstellen. Mit Azonan (**85**)<sup>[90]</sup> erhält man auf diesem Weg das Pyridinylazonan **199**, mit Azetidin (**198**) das Azetidinopyridin **200**.

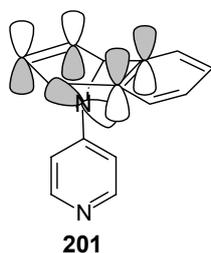


**Abbildung 8.10:** Pyridinylazonan **199** und Azetidinopyridin **200**.

Im Vergleich mit dem bekannten 4-Pyrrolidinopyridin (PPY, **174**) können **199** und **200** darüber Aufschluss geben, wie sich die katalytische Aktivität von Aminopyridin-Derivaten bei Variation der Ringgröße des Substituenten verändert.

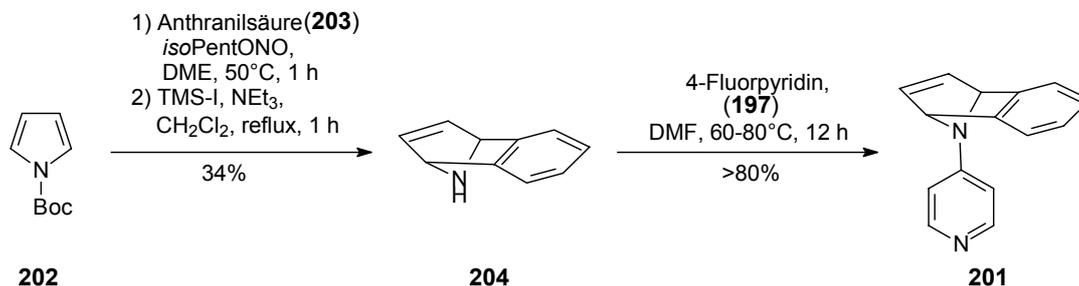
Der Anlass zur Synthese des mit Azabenzonorbordien **204** substituierten Pyridins NaphAP (**201**) war die Fragestellung, ob eine Aktivitätssteigerung auch dadurch möglich ist, dass das

freie Elektronenpaar am Anilin-Stickstoff stark mit zusätzlichen  $\pi$ -Elektronen in Wechselwirkung tritt (Abbildung 8.11).



**Abbildung 8.11:** Das „Naphthylen-Aminopyridin“ NaphAP (**201**).

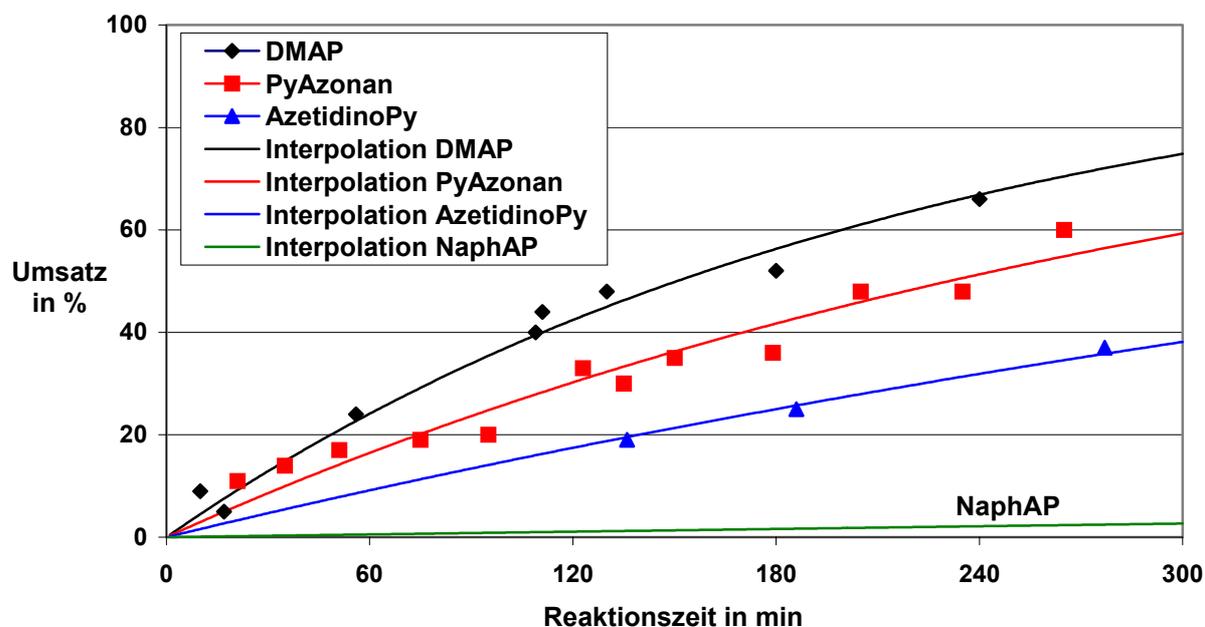
Die Synthese von 7-Azabenzonorbornadien (**204**) ist seit langem literaturbekannt.<sup>[185]</sup> Eine neue Variante basiert auf der Diels-Alder-Reaktion von *N*-Boc-pyrrol (**202**) mit 1,2-Dehydrobenzol, das intermediär aus Anthranilsäure (**203**) hergestellt wird.<sup>[186]</sup> Zur Abspaltung der Boc-Schutzgruppe muss Trimethylsilyliodid eingesetzt werden, da Säuren nicht zur Entstehung von **204** sondern zu einer Umlagerung des Systems zu 1-Naphthylamin führen.



**Abbildung 8.12:** Synthese von NaphAP (**201**).

## 8.8 Ergebnisse der NMR-Testreaktion (II)

Die Ergebnisse der NMR-Testreaktion für die Aminopyridine **199**, **200** und **201**, die unter den bereits beschriebenen Bedingungen durchgeführt wurde (vgl. Abschnitt 8.5), sind in Abbildung 8.13 und in Tabelle 8.3 zusammengefasst.



**Abbildung 8.13:** Acetylierung von 1-Ethynylcyclohexanol (**195**) mit Acetanhydrid, Triethylamin und verschiedenen Katalysatoren in  $\text{CDCl}_3$ .<sup>42</sup>

	DMAP ( <b>173</b> )	Pyridinyl- azonan ( <b>199</b> )	Azetidino- pyridin ( <b>200</b> )	NaphAP ( <b>201</b> )
50% Umsatz nach .. Minuten	151	230	430	7700
$k_{\text{rel}}$ (bezogen auf 50% Umsatz)	1.00	0.66	0.35	0.02

**Tabelle 8.3:** Geschwindigkeitsvergleich der Aminopyridine **199**, **200** und **201** mit DMAP (**173**).

<sup>42</sup> Die geringe Größe der  $^1\text{H}$ -NMR-Integrale, die mit NaphAP (**201**) als Testverbindung in den ersten 300 Minuten beobachtet werden, lässt keine Auswertung zu. Sinnvolle Messpunkte erhält man nach etwa 8 bis 10 Stunden Reaktionszeit.

Aus den Ergebnissen lassen sich folgende Schlüsse ziehen:

- Die Variation der Ringgröße des Substituenten am Pyridin hin zu kleinen (Azetidopyridin **200**) oder zu mittleren Ringen (Pyridinylazonan **199**) hat eine Erniedrigung der katalytischen Aktivität im Vergleich mit DMAP bzw. PPY zur Folge.
- Das stark durch  $\pi$ -Elektronenwechselwirkung beeinflusste Aminopyridin NaphAP (**201**) ist als Acetylierungskatalysator ungeeignet. Betrachtet man in diesem Zusammenhang die katalytischen Wirkungen von DMAP und reinem Pyridin bei der Acetylierung, so fällt man mit NaphAP fast auf das Niveau von Pyridin zurück. Die mit der Testreaktion gemessenen Halbwertszeiten für DMAP und Pyridin unterscheiden sich um etwa den Faktor 150.<sup>[159]</sup>

## 8.9 Zusammenfassung der Ergebnisse und Ausblick

Durch polycyclische Aminopyridine, deren Strukturen auf den Tricycloaminopyridinen **179** und **180** basieren, können möglicherweise noch weitere Aktivitätssteigerungen erreicht werden.

Problematisch ist im Zusammenhang mit der Verwendung der wirksameren Tricycloaminopyridine allerdings deren bislang relativ aufwendige Synthese. Durch den Einsatz einer größeren Menge des industriell im Tonnenmaßstab herstellbaren DMAP lässt sich der Geschwindigkeitsvorteil von 6,6-TCAP (**179**) in der beschriebenen NMR-Testreaktion leicht kompensieren (Tabelle 8.4).

	6,6-TCAP ( <b>179</b> )	DMAP (1 eq.) ( <b>173</b> )	DMAP (3 eq.) ( <b>173</b> )	DMAP (5 eq.) ( <b>173</b> )
50% Umsatz nach .. Minuten	26	151	52	32
$k_{\text{rel}}$ (bezogen auf 50% Umsatz)	5.8	1.0	2.9	4.7

**Tabelle 8.4:** 6,6-TCAP (**179**) im Vergleich mit höheren Konzentrationen von DMAP (**173**).

Die Anwendung des Acetylierungskatalysators 6,6-TCAP (**179**) und möglicher zukünftiger Derivate ist deshalb nur für Grenzfälle von Reaktionen interessant, die mit DMAP und PPY zu langsam oder gar nicht ablaufen.

Unerwünschte Nebenreaktionen bei der Acetylierung treten z.B. dann auf, wenn basenempfindliche Verbindungen mit Acetanhydrid und Triethylamin umgesetzt werden. Die kürzeren Reaktionszeiten, die sich durch den Einsatz wirksamerer Katalysatoren erreichen lassen, können in diesem Zusammenhang ein entscheidender Vorteil sein.

## 8.10 Ergänzung I: Untersuchungen zur Nucleophilie der Aminopyridine

### 8.10.1 Die Grundlagen der Messmethode

Die Untersuchungen zur Nucleophilie der Aminopyridine basieren auf der linearen freien Energie-Beziehung (1), die von Mayr und Patz aufgestellt wurde.<sup>[174,187,188]</sup>

$$\log k_2 (20^\circ\text{C}) = s (E + N) \quad (1)$$

Die Gleichung stellt über den nucleophilspezifischen Parameter  $s$  (Steigungsparameter) einen Zusammenhang zwischen der Elektrophilie  $E$ , der Nucleophilie  $N$  und der Reaktionsgeschwindigkeit 2. Ordnung  $k_2$  her. Sie gilt für zahlreiche Reaktionen, in deren geschwindigkeitsbestimmendem Schritt eine Bindung zwischen einem Elektrophil und einem Nucleophil geknüpft wird.

Als zuverlässige Referenzelektrophile für die Bestimmung der Nucleophilie von substituierten Pyridinen haben sich Benzhydryl-Kationen ( $\text{ArAr}'\text{CH}^+$ ) **205** bewährt. Ihre Reaktivität kann durch die Variation der Substituenten  $X$  und  $Y$  dem Nucleophil angepasst werden, ohne dass sich dabei die sterische Umgebung des kationischen Reaktionszentrums ändert.<sup>43,[189]</sup>



**Abbildung 8.14:** Das allgemeine Benzhydryl-Kation **205** und der Vertreter  $(\text{lil})_2\text{CH}^+ \text{BF}_4^-$  **184** ( $\times \text{BF}_4^-$ ).<sup>44</sup>

Die intensive Farbe der Benzhydryl-Kationen **205** erlaubt es, den Reaktionsverlauf mit Hilfe der UV-Spektroskopie zu verfolgen. Dabei wird der Zerfall der UV-Absorption ab dem Zeitpunkt betrachtet, ab dem die Lösung der Benzhydryl-Kationen mit der Lösung der Nucleophile vereinigt wird. Durch einen 10- bis 100-fachen Überschuss der Nucleophile

<sup>43</sup> Da zuverlässige Messungen nur in einem bestimmten Geschwindigkeitsbereich möglich sind, werden z.B. sehr reaktive Nucleophile mit weniger reaktiven Benzhydryl-Kationen umgesetzt. Entscheidend für die Reaktivität der Benzhydryl-Kationen sind vor allem die *para*-ständigen Substituenten  $X^2$  und  $Y^2$ .

<sup>44</sup> (lil) ist die Abkürzung für Lilolidin, das Kohlenstoffanalogon von 5,6-TCAP (**180**) (vgl. Abbildung 8.4).

erhält man für die Abnahme der Konzentration der Elektrophile eine Kinetik pseudo-erster Ordnung mit der Geschwindigkeitskonstante  $k_{\Psi}$ .

### 8.10.2 Die Auswertung

Der Zerfall der UV-Absorption folgt – da es sich um eine Reaktion pseudo-erster Ordnung handelt – dem Geschwindigkeitsgesetz (2). Die Geschwindigkeitskonstante  $k_{\Psi}$  erhält man als negative Steigung in der logarithmischen Auftragung des Quotienten aus  $A$  und  $A_0$  gegen die Zeit (Gleichung 3).

$$A = A_0 \cdot e^{-k_{\Psi} \cdot t} \quad (2)$$

$$\ln \frac{A}{A_0} = -k_{\Psi} \cdot t \quad (3)$$

$A$ : UV-Absorption zur Zeit  $t$   
 $A_0$ : UV-Absorption zur Zeit  $t = 0$   
 $t$ : Reaktionszeit

Für die Konzentrationen der Elektrophile  $[E]$  und Nucleophile  $[N]$  gilt prinzipiell die Gleichung (4), die sich jedoch zu (5) vereinfachen lässt, da unter Bedingungen pseudo-erster Ordnung (hoher Überschuss des Nucleophils) gemessen wurde. Aus dem Zusammenhang (6) erhält man mit  $k_{\Psi}$  und der Nucleophilkonzentration  $[N]$  die Geschwindigkeitskonstante zweiter Ordnung  $k_2$ .

$$-\frac{d[E]}{dt} = k_2 \cdot [N] \cdot [E] \quad (4)$$

$$-\frac{d[E]}{dt} = k_{\Psi} \cdot [E] \quad (5)$$

$$k_{\Psi} = k_2 \cdot [N] \quad (6)$$

Mit Kenntnis von  $k_2$  lässt sich die anfänglich erwähnte lineare freie Energie-Beziehung (1) ausnützen. Die Form (1a) entspricht der allgemeinen Geradengleichung (7), wobei  $s$  als Steigung und  $(s \cdot N)$  als Achsabschnitt auftreten. Durch die Vermessung eines Nucleophils mit mehreren Elektrophilen (deren  $E$ -Parameter bekannt sind) lassen sich auf diese Weise die Parameter  $s$  und  $N$  für theoretisch jedes Nucleophil bestimmen.

$$\log k_2 = s \cdot E + s \cdot N \quad (1a)$$

$$y = m \cdot x + c \quad (7)$$

Innerhalb bestimmter Molekülgruppen weichen die  $s$ -Parameter meist nur geringfügig vom Mittelwert für die jeweilige Strukturklasse ab. Im Fall der substituierten Pyridine findet man stets Werte im Bereich von  $s = 0.64$ .

### 8.10.3 Die Ergebnisse

In der Tabelle 8.5 sind die Nucleophilieparameter  $N$  für die substituierten Pyridine zusammengefasst, die sich aus den Messungen von Kempf<sup>[190]</sup> ergeben. Aus den gemessenen Werten für  $k_{\Psi}$  bzw.  $k_2$  wurden die relativen Geschwindigkeitskonstanten für die Reaktionen der Pyridine mit dem Benzhydryl-Kation **184** errechnet.

Pyridine	Nucleophilie $N$	$k_{\text{rel}}$ bzgl. <b>184</b>	$k_{\text{rel}}$ bzgl. Acetylierung <sup>45</sup>
4-Chlorpyridin	12.06	0.01	
Pyridin	13.28	1.00	1.00
4-Methylpyridin	14.01	2.93	
4-Methoxypyridin	14.02	2.98	
4-Aminopyridin ( <b>186</b> )	15.58	29.65	
4-Azetidinopyridin ( <b>200</b> )	15.76	38.61	52.5
1-Methyl-1,2,3,4-tetrahydro[1,6]naphthyridin <sup>[191]</sup>	15.77	39.06	360
1,2,3,4-Tetrahydro[1,6]naphthyridin <sup>[191]</sup>	15.82	41.94	
4-(Dimethylamino)pyridin (DMAP) ( <b>173</b> )	16.14	54.43	150
4-Pyrrolidinopyridin (PPY) ( <b>174</b> )	16.34	90.87	330
6,6-Tricycloaminopyridin (6,6-TCAP) ( <b>179</b> )	16.64	141.38	870

**Tabelle 8.5:** Nucleophilieparameter und berechnete relative Geschwindigkeitskonstanten.<sup>[190]</sup>

Beim Vergleich der relativen Geschwindigkeitskonstanten, die sich aus den Experimenten mit den Nucleophilen und aus den Acetylierungsreaktionen ergeben, ist eine einheitliche Tendenz erkennbar. Die im Rahmen dieser Arbeit untersuchten Acetylierungskatalysatoren zeichnen

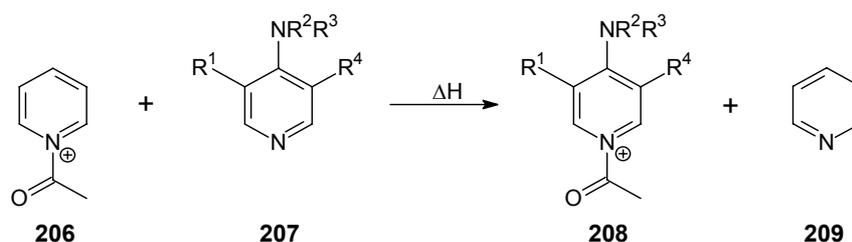
<sup>45</sup> Die Werte in dieser Spalte basieren auf dem Faktor 150 als Reaktivitätsunterschied zwischen DMAP und Pyridin.<sup>[159]</sup>

sich demnach auch durch ihre Nucleophilie aus. Dieser Sachverhalt ist vor allem deshalb interessant, da die Acetylierungsreaktion mehrere Schritte umfasst und in ihrer Art nicht mit der Addition der Nucleophile an die Benzhydryl-Kationen vergleichbar ist.

Prinzipiell wäre es auch denkbar, dass die Stabilität der *N*-Acetylpyridinium-Ionen die Reaktionsgeschwindigkeit entscheidend beeinflusst. Stabile Ionen können einerseits zu einer hohen Konzentration der reaktiven Acetylüberträger in der Lösung führen, andererseits aber auch die Weiterreaktion, d.h. die Acetylübertragung, verlangsamen. Antworten auf diese Stabilitätsfrage können quantenmechanische Rechnungen geben, deren Ergebnisse im nächsten Abschnitt betrachtet werden.

## 8.11 Ergänzung II: Quantenmechanische Rechnungen zur Stabilität der *N*-Acetylpyridinium-Ionen

Die quantenmechanischen Rechnungen zur Stabilität der *N*-Acetylpyridinium-Ionen wurden von Zipse<sup>[192]</sup> durchgeführt. Grundlage war die energetische Auswertung der in Abbildung 8.15 dargestellten Reaktion, bei der das Acetyl-Ion von Pyridin auf ein Aminopyridin **207** übertragen wird.<sup>46</sup>



**Abbildung 8.15:** Modellreaktion zur Untersuchung der Stabilität von *N*-Acetylpyridinium-Ionen.

Katalysator	Acetylierungsenergie $\Delta H_{298}$ relativ zu Pyridin in kJ/mol	$k_{\text{rel}}$ bzgl. der Acetylierung
Pyridin ( <b>209</b> )	0.0	1.0
DMAP ( <b>173</b> )	-82.1	150
4-Azetidinopyridin ( <b>200</b> )	-92.9	53
PPY ( <b>174</b> )	-93.1	330
5,6-TCAP ( <b>180</b> )	-103.9	315
6,6-TCAP ( <b>179</b> )	-108.9	870

**Tabelle 8.6:** Die theoretische Stabilität der *N*-Acetylpyridinium-Ionen<sup>[192]</sup> im Vergleich mit der experimentell bestimmten Acetylierungsgeschwindigkeit.

Aus den Ergebnissen der quantenmechanischen Berechnungen geht hervor, dass in den meisten Fällen auch ein Zusammenhang zwischen Stabilität und Reaktionsgeschwindigkeit zu bestehen scheint. Am Beispiel des Azetidinopyridins sieht man allerdings, dass eine größere

<sup>46</sup> Niveau der Rechnungen: B3LYP/6-311+G(d,p) bzw. B3LYP/6-31G(d).

Stabilität (und damit höhere Konzentration) der acetylierten Zwischenstufe nicht unbedingt zu beschleunigten Acetylierungsreaktionen führt.

## IV EXPERIMENTELLER TEIL

### 9 Analytik, Chromatographie und allgemeine Arbeitsmethoden

**$^1\text{H}$ -NMR-Spektren** wurden mit den Geräten VARIAN MERCURY 200 (200 MHz), VARIAN VXR 400S (400 MHz), BRUKER ARX 300 (300 MHz) und BRUKER AMX 600 (600 MHz) der Firmen Varian (Darmstadt) und Bruker-Physik AG (Karlsruhe) aufgenommen. Die chemische Verschiebung  $\delta$  wird in ppm angegeben. Sie ist bezogen auf das Lösungsmittel als interner Standard ( $\text{CDCl}_3$ :  $\delta$  7.26,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ :  $\delta$  5.32,  $[\text{D}_4]\text{Methanol}$ :  $\delta$  3.35,  $[\text{D}_6]\text{DMSO}$ :  $\delta$  2.49,  $[\text{D}_6]\text{Aceton}$ :  $\delta$  2.04,  $\text{D}_2\text{O}$ :  $\delta$  4.65) oder auf TMS, wenn das Lösungsmittelsignal durch andere Signale überlagert ist. Die Kopplungskonstanten  $^nJ$  über  $n$  Bindungen werden in Hz angegeben. Austauschbare Signalzuordnungen sind durch „#“ und „\*“ gekennzeichnet.

**$^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren** wurden mit den Geräten VARIAN VXR 400S (100.7 MHz), BRUKER ARX 300 (75.5 MHz) und BRUKER AMX 600 (151 MHz) der Firmen Varian (Darmstadt) und Bruker-Physik AG (Karlsruhe) aufgenommen. Die chemische Verschiebung  $\delta$  wird in ppm angegeben. Sie ist, sofern nicht anders angegeben, bezogen auf das Lösungsmittel als interner Standard ( $\text{CDCl}_3$ :  $\delta$  77.0,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ :  $\delta$  53.5,  $[\text{D}_4]\text{Methanol}$ :  $\delta$  49.3,  $[\text{D}_6]\text{DMSO}$ : 39.7,  $[\text{D}_6]\text{Aceton}$ :  $\delta$  29.3). Die Kopplungskonstanten  $^nJ_{\text{CX}}$  über  $n$  Bindungen zu anderen Kernen X werden in Hz angegeben. Austauschbare Signalzuordnungen sind durch „#“ und „\*“ gekennzeichnet.

**Infrarot-Spektren** wurden mit einem Perkin-Elmer FT-Spektrometer Spectrum-1000 der Firma Perkin-Elmer (Worwork, USA) aufgenommen. Die Substanzen wurden als KBr-Presslinge oder als Film zwischen NaCl-Platten gemessen. Die Wellenzahlen  $\tilde{\nu}$  sind in  $\text{cm}^{-1}$  angegeben, die Intensitäten der Banden werden als s (stark), m (mittel) oder w (schwach) beschrieben. Breite Banden werden mit br bezeichnet.

**UV/Vis-Spektren** wurden mit einem Perkin-Elmer UV/VIS-Spektrometer Lambda 16 der Firma Perkin-Elmer (Worwork, USA) oder einem Hewlett Packard HP 8452 Dioden-Array Spektrometer aufgenommen. Angegeben sind die Wellenlängen der Absorptionsmaxima in nm, die dekadischen Logarithmen der zugehörigen molaren Extinktionskoeffizienten und das verwendete Lösungsmittel. Bei qualitativen Messungen wird die Intensität des stärksten Absorptionsmaximums gleich 1.00 gesetzt, die restlichen Intensitäten werden im Verhältnis zu diesem Wert angegeben.

**CD-Spektren** wurden mit einem S. A. Jobin Yvon CD-6-Dichrograph aufgenommen. Gemessen wurde bei Raumtemperatur in einer Quarzglasküvette. Angegeben sind die Wellenlängen  $\lambda$  der Maxima und Minima der CD-Kurve in nm sowie die zugehörige differentielle Absorbanz  $\Delta\epsilon$  und das verwendete Lösungsmittel.

**Massenspektren** wurden mit einem FINNIGAN MAT 90 Sektorfeldgerät mit kombinierter EI/FAB-Quelle und einem FINNIGAN MAT 95Q Sektorfeld-Quadrupol-Hybridgerät mit kombinierter EI/CI-Quelle der Firma Thermo Finnigan (Bremen) aufgenommen. Angegeben werden die Ionisationsmethode, die Massenzahlen  $m/z$  mit den zugehörigen Fragmentierungen und die relativen Intensitäten in %.

EI: EI-Proben wurden auf einen Platinfaden aufgetragen. Die Quelltemperatur betrug 200°C, die Ionisierungsenergie 70 eV.

FAB: FAB-Proben wurden auf einem Stahl-Target in einer *o*-Nitrobenzylalkohol-, Glycerin- oder Thioglycerinmatrix gelöst und mit einem Cs<sup>+</sup>-Ionenstrahl der Energie 20 kV ionisiert.

ESI: ESI-Proben wurden mit einem quellengekoppelten API-Interface II der Firma Finnigan mit ESI- und APCI-Kopf durchgeführt. Die Spraykapillarenspannung betrug 3 kV und die Heizkapillarentemperatur 250°C. Als Lösungsmittel wurden Methanol, Acetonitril/Wasser (9:1) und Methanol/Wasser (9:1) mit einem Fluss von 10  $\mu$ l/min und einem Sheathgasdruck von 5 psi Stickstoff verwendet.

**Elementaranalysen** wurden von der Mikroanalytischen Abteilung des Departments Chemie der Ludwig-Maximilians-Universität München durchgeführt.

**Schmelzpunkte** wurden mit einem Reichert Thermovar Mikroheiztisch bestimmt. Die angegebenen Werte sind unkorrigiert.

**Drehwerte** wurden mit einem Perkin-Elmer 241 Polarimeter der Firma Perkin-Elmer (Worwork, USA) bestimmt. Angegeben werden der Drehwert  $[\alpha]_D$  in  $^\circ$ , die Temperatur in  $^\circ\text{C}$ , die Konzentration  $c$  in g/100 ml und das verwendete Lösungsmittel.

**Analytische Dünnschichtchromatographie** wurde auf DC-Aluminiumfolien mit Kieselgel 60 F<sub>254</sub> der Firma Merck (Darmstadt) durchgeführt. Die Detektion erfolgte durch UV-Absorption und Fluoreszenzlöschung sowie durch Ninhydrin (Sprühreagenz), Iod (Iod-Kammer mit Iod-Sand-Gemischen), Kaliumpermanganat (Tauchbad: 1.0 g KMnO<sub>4</sub> in 100 ml dest. Wasser), Eisen(III)-chlorid (Tauchbad: 1.0 g FeCl<sub>3</sub> in 100 ml Ethanol) oder ein Cer(IV)-Reagenz (Tauchbad: 25 g Phosphormolybdänsäure H<sub>3</sub>PMo<sub>12</sub>O<sub>40</sub>, 10 g Cer(IV)-sulfat, 80 ml konz. Schwefelsäure, dest. Wasser ad 1 l). Angegeben sind die  $R_f$ -Werte und das entsprechende Laufmittel.

Teilweise (jeweils angegeben) wurden auch andere feste Phasen wie RP-18 oder Aluminiumoxid (Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>) der Firma Merck verwendet.

**Säulenchromatographie** wurde in zylindrischen Glassäulen an Kieselgel 60 der Korngröße 40–63  $\mu\text{m}$  und an Aluminiumoxid der Firma Merck unter Druck durchgeführt (Flash-Chromatographie).

**Größenausschlusschromatographie** wurde ohne Druck in zylindrischen Glassäulen an Sephadex<sup>®</sup> LH-20 der Firma Pharmacia durchgeführt.

**HPL-Chromatographie im präparativen Maßstab** wurden an einer Waters-Anlage (Pumpen 590 EF, Gradientensteereinheit 680, Injektor U6K, Knauer Variable Wavelength Monitor mit superpräparativer Flusszelle und Knauer Linienschreiber TY) oder einer Merck-Hitachi-Anlage (L-6200 Intelligent Pumpe, 655A Variable Wavelength UV-Monitor und D-2000 Chromato-Integrator) durchgeführt. Die notwendigen Lösungsmittel wurden von der Firma Merck bezogen und vor Gebrauch filtriert und entgast. Die Aufbereitung von Wasser

erfolgte mit einer Reinstwasseranlage Milli-Qplus der Firma Millipore. Es wurde eine Säule Nucleosil 100 C18, 5  $\mu\text{m}$ , 20  $\times$  250 mm (Nr. 106) der Firma Bischoff (Leonberg) verwendet. Gradienten, Laufmittel und Flussraten werden für die Trennungen einzeln angegeben.

**Ozonolyse-Reaktionen** wurden mit dem Gerät Ozon 500 der Firma Fischer bei einer Stromstärke von 0.3 A und einem Sauerstoff/Ozon-Druck von 0.3 bar durchgeführt.

**Allgemeine Arbeitsmethoden:** Es wurde nach den in einem präparativ organisch chemischen Labor üblichen Methoden verfahren. Für feuchtigkeitsempfindliche Reaktionen wurden mit einem Heißluftfön ausgeheizte und mit Argon befüllte Glasapparaturen verwendet.

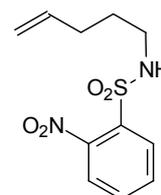
**Reagenzien und Lösungsmittel** wurden von den Firmen Acros, Aldrich, Fluka, Merck und Sigma bezogen. Die absoluten Lösungsmittel wurden nach den üblichen Methoden getrocknet. Lösungsmittel für Chromatographie und Extraktion wurden durch Destillation gereinigt.

## 10 Vorschriften zur Synthese von (*S*)-Isohaliclorensins

### 10.1 Der Aufbau des Azacyclodecansystems

#### 10.1.1 2-Nitro-*N*-pent-4-enyl-benzolsulfonamid (**40**)

In einem Rundkolben mit Rückflusskühler werden 2-Nitrobenzolsulfonylchlorid (2.55 g, 11.5 mmol), Kaliumcarbonat (3.17 g, 23.0 mmol) und 4-Penten-1-ylamin (**39**)<sup>[51,52]</sup> (0.98 g, 11.5 mmol) in abs. Tetrahydrofuran (40 ml) vorgelegt. Die Reaktionsmischung wird für 24 Stunden unter Rückfluss erhitzt wobei man den Reaktionsverlauf am DC kontrolliert. Nach dem Abkühlen wird mit Wasser verdünnt, mit verdünnter Salzsäure angesäuert und mehrfach mit Chloroform extrahiert. Nach dem Trocknen der vereinigten organischen Phasen über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> und Entfernen des Lösungsmittels wird das Rohprodukt durch Chromatographie an Kieselgel (100% CHCl<sub>3</sub>) gereinigt. Man erhält **40** als gelbliches Öl.



Ausbeute: 2.48 g (9.2 mmol, 80%)

*R*<sub>f</sub>-Wert: 0.5 (100% CHCl<sub>3</sub>)

IR: (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3343 (m), 3080 (w), 2938 (m), 1641 (w), 1594 (w), 1538 (s), 1442 (m), 1416 (s), 1363 (s), 1351 (s), 1167 (s), 1126 (m), 1079 (m), 996 (w), 918 (m), 854 (m), 784 (m), 741 (m), 656 (m), 590 (m) cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR: (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 1.64 (tt, <sup>3</sup>*J* = 7.2 Hz, <sup>3</sup>*J* = 7.1 Hz, 2H), 2.09 (td, <sup>3</sup>*J* = 7.2 Hz, <sup>3</sup>*J* = 6.8 Hz, 2H), 3.12 (m, 2H), 4.95–5.02 (m, 2H), 5.28 (m, 1H), 5.72 (ddt, <sup>3</sup>*J* = 17.0 Hz, <sup>3</sup>*J* = 10.3 Hz, <sup>3</sup>*J* = 6.8 Hz, 1H), 7.74 (m, 2H), 7.86 (m, 1H), 8.14 (m, 1H).

<sup>13</sup>C-NMR: (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 28.67 (CH<sub>2</sub>), 30.54 (CH<sub>2</sub>), 43.18 (CH<sub>2</sub>), 115.82 (CH<sub>2</sub>), 125.37 (CH), 131.08 (CH), 132.75 (CH), 133.49 (C<sub>q</sub>), 133.79 (CH), 136.91 (CH), 148.12 (C<sub>q</sub>).

EI-MS: *m/z* (%) = 270 (0.3) [M<sup>+</sup>], 269 (2) [M<sup>+</sup>-H], 255 (2), 215 (6), 187 (8), 186 (100) [C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NO<sub>4</sub>S<sup>+</sup>], 170 (3), 123 (3), 92 (7), 84 (17) [C<sub>5</sub>H<sub>10</sub>N<sup>+</sup>], 70 (17).

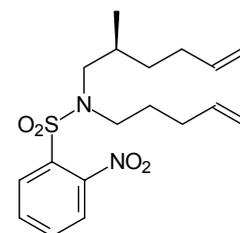
HR-EI-MS: C<sub>11</sub>H<sub>15</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S<sup>+</sup> [M<sup>+</sup>+H] ber.: 271.0752, gef.: 271.0776.

EA: ber.: C: 48.88 H: 5.22 N: 10.36 S: 11.86  
 gef.: C: 49.41 H: 5.46 N: 10.50 S: 11.78.

Summenformel: C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S: (270.31)

### 10.1.2 *N*-[(2*S*)-2-Methyl-hex-5-enyl]-2-nitro-*N*-pent-4-enyl-benzolsulfonamid (**38**)

Zu einer Lösung von **40** (1.69 g, 6.25 mmol) und (2*S*)-2-Methyl-5-hexen-1-ol (**41**)<sup>[55]</sup> (1.07 g, 9.38 mmol) in absolutem Tetrahydrofuran (30 ml) unter Argon gibt man Triphenylphosphan (1.64 g, 6.25 mmol) und Azodicarbonsäurediethylester (DEAD) (1.09 g, 6.25 mmol). Nach 8 Stunden Rühren bei Raumtemperatur setzt man zusätzlich 0.3 Äquivalente von Triphenylphosphan (0.55 g, 2.08 mmol) und DEAD (0.36 g, 2.08 mmol) zu und behält die Reaktionsbedingungen für weitere



16 Stunden bei. Die Reaktionsmischung wird am Rotationsverdampfer eingengt. Durch Säulenchromatographie an Kieselgel (1:3 EtOAc–Petrolether) wird das Produkt **38** als schwach gelbes Öl erhalten. Die Abtrennung von eventuell in den Produktfraktionen enthaltenem 2-Methyl-5-hexen-1-ol **41** gelingt im Hochvakuum.

Ausbeute: 1.92 g (5.25 mmol, 84%)

*R*<sub>F</sub>-Wert: 0.45 (1:3 EtOAc–Petrolether)

Drehwert:  $[\alpha]_D^{20} = -15^\circ$  (*c* = 1.3 in CHCl<sub>3</sub>)

IR: (KBr):  $\tilde{\nu} = 3078$  (w), 2932 (m), 1641 (w), 1545 (s), 1463 (w), 1440 (w), 1373 (s), 1348 (s), 1160 (s), 1125 (m), 1060 (w), 994 (m), 913 (m), 852 (m), 778 (m), 738 (w), 652 (w), 585 (m) cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR: (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 0.83$  (d, <sup>3</sup>*J* = 6.6 Hz, 3H), 1.04–1.17 (m, 1H), 1.18–1.28 (m, 1H), 1.36–1.48 (m, 1H), 1.50–1.62 (m, 1H), 1.66–1.78 (m, 1H), 1.90–2.16 (m, 4H), 3.05–3.29 (m, 4H), 4.87–4.99 (m, 4H), 5.60–5.78 (m, 2H), 7.55–7.68 (m, 3H), 7.94–7.98 (m, 1H).

<sup>13</sup>C-NMR: (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 16.81$  (CH<sub>3</sub>), 26.74 (CH<sub>2</sub>), 30.33 (CH), 30.52 (CH<sub>2</sub>), 30.80 (CH<sub>2</sub>), 32.85 (CH<sub>2</sub>), 46.71 (CH<sub>2</sub>), 53.37 (CH<sub>2</sub>), 114.58 (CH<sub>2</sub>),

115.24 (CH<sub>2</sub>), 123.95 (CH), 130.60 (CH), 131.45 (CH), 133.31 (CH),  
133.41 (C<sub>q</sub>), 137.04 (CH), 138.21 (CH), 147.83 (C<sub>q</sub>).

EI-MS:  $m/z$  (%) = 366 (4) [M<sup>+</sup>], 311 (4), 284 (7), 283 (52) [M<sup>+</sup>-C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>], 268 (11)  
[M<sup>+</sup>-C<sub>7</sub>H<sub>14</sub>], 229 (16), 215 (19), 186 (100) [C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NO<sub>4</sub>S<sup>+</sup>].

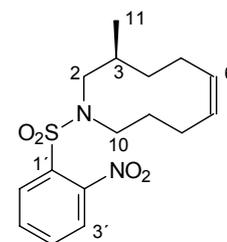
HR-EI-MS: C<sub>18</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S ber.: 366.1613, gef.: 366.1586.

EA: ber.: C: 58.99 H: 7.15 N: 7.64 S: 8.75  
gef.: C: 59.21 H: 7.45 N: 7.72 S: 8.66.

Summenformel: C<sub>18</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S: (366.48)

### 10.1.3 (S)-3-Methyl-1-(2-nitro-benzolsulfonyl)-1,2,3,4,5,8,9,10-octahydroazecin (42)

Zur Metathesereaktion wird absolutes und entgastes Dichlormethan verwendet. In einem 2000 ml Dreihalskolben wird der Grubbs Katalysator<sup>47</sup> (74 mg, 0.09 mmol) in Dichlormethan (1500 ml) unter Argon für eine Stunde unter Rückfluss erhitzt. Zur refluxierenden Lösung tropft man **38** (330 mg, 0.90 mmol) in Dichlormethan (10 ml) und erhitzt für weitere 18 Stunden. Je nach Reaktionsverlauf ( $R_{f, \text{Edukt}} =$



$R_{f, \text{Produkt}} = 0.3$ ,  $R_{f, \text{Polymer}} < 0.1$ , 1:3 EtOAc–Petrolether) und Bildung von unerwünschtem Polymer kann der Reaktionslösung weiterer Katalysator zugesetzt und die Reaktionszeit verlängert werden. Nach dem Abkühlen wird über Celite<sup>®</sup> abfiltriert und am Rotationsverdampfer eingengt. Das Produkt **42** erhält man nach Säulenchromatographie an Kieselgel (1:3 EtOAc–Petrolether) als farblosen Feststoff.

Ausbeute: 171 mg (0.50 mmol, 56%)

Schmp.: 101–103 °C

$R_f$ -Wert: 0.3 (1:3 EtOAc–Petrolether)

Drehwert:  $[\alpha]_D^{20} = -88^\circ$  ( $c = 0.9$  in MeOH)

<sup>47</sup> Benzyliden-bis-(tricyclohexylphosphan)-ruthenium-dichlorid (Standard-Grubbs-Katalysator)

IR: (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3436 (s, br), 3005 (w), 2971 (w), 2915 (w), 1636 (w, br), 1543 (s), 1459 (m), 1374 (m), 1358 (m), 1243 (w), 1172 (m), 1166 (m), 1121 (w), 1057 (w), 1008 (w), 889 (w), 860 (w), 851 (w), 766 (w), 748 (m), 715 (w), 696 (m), 594 (m), 580 (m), 556 (w)  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H-NMR}$ : (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.82 (d,  $^3J$  = 6.7 Hz, 3H, 11-H), 1.43–1.49 (m, 1H, 9a-H), 1.54–1.58 (m, 2H, 4-H), 1.88–1.95 (m, 2H, 5a-H, 8a-H), 1.97–2.03 (m, 1H, 3-H), 2.14–2.20 (m, 1H, 9b-H), 2.53 (dd,  $^2J$  = 13.1 Hz,  $^3J$  = 3.6 Hz, 1H, 2a-H), 2.73–2.80 (m, 1H, 8b-H), 2.95–2.99 (m, 1H, 5b-H), 3.02 (ddm,  $^2J$  = 13.7 Hz,  $^3J$  = 4.7 Hz, 1H, 10a-H), 3.11 (ddm,  $^2J$  = 13.7 Hz,  $^3J$  = 5.0 Hz, 1H, 10b-H), 3.42 (dd,  $^2J$  = 13.1 Hz,  $^3J$  = 9.7 Hz, 1H, 2b-H), 5.44–5.46 (m, 2H, 6-H, 7-H), 7.54 (dd,  $^3J$  = 7.2 Hz,  $^4J$  = 1.9 Hz, 1H, 3'-H<sup>#</sup>), 7.67–7.72 (m, 2H, 4'-H, 5'-H), 7.89 (dd,  $^3J$  = 7.2 Hz,  $^4J$  = 1.9 Hz, 1H, 6'-H<sup>#</sup>).

$^{13}\text{C-NMR}$ : (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 20.71 (C-11), 23.19 (C-8), 24.73 (C-5), 26.69 (C-3), 27.15 (C-9), 35.04 (C-4), 45.45 (C-10), 57.86 (C-2), 123.76 (C-6<sup>#</sup>), 128.50 (C-7), 129.90 (C-1'), 130.96 (C-3<sup>#</sup>), 131.05 (C-4<sup>#</sup>), 131.92 (C-6), 133.52 (C-5<sup>#</sup>), 148.96 (C-2').

EI-MS:  $m/z$  (%) = 338 (1) [ $\text{M}^+$ ], 309 (1), 281 (9), 229 (3), 186 (32) [ $\text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_4\text{S}^+$ ], 152 (100) [ $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{N}^+$ ].

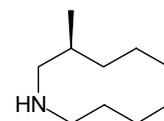
HR-EI-MS:  $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$  ber.: 338.1300, gef.: 338.1300.

EA: ber.: C: 56.78 H: 6.55 N: 8.28 S: 9.48  
gef.: C: 56.73 H: 6.51 N: 8.01 S: 9.02.

Summenformel:  $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ : (338.42)

#### 10.1.4 (3*S*)-3-Methyl-1,2,3,4,5,8,9,10-octahydroazecin (36)

Unter Argon wird **42** (52 mg, 0.15 mmol) in 5 ml abs. Dimethylformamid gelöst und mit Thiophenol (18  $\mu\text{L}$ , 20 mg, 0.185 mmol) und Kaliumcarbonat (62 mg, 0.45 mmol) versetzt. Das Reaktionsgemisch wird für 1.5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt,



dann mit 15 ml gesättigter NaCl-Lösung verdünnt und mit Diethylether (3  $\times$  10 ml) extrahiert. Bei größeren Ansätzen sind die Reaktionszeiten deutlich länger und der Verlauf

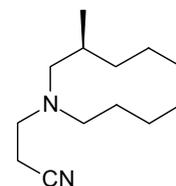
sollte am DC kontrolliert werden. Die gesammelten Ether-Phasen werden mit 1N Salzsäure (3 × 5 ml) ausgeschüttelt. Durch Zugabe von 2N Natronlauge zu den vereinigten salzsauren Wasserphasen (bis pH > 11) lässt sich das Amin **36** als farbloser Niederschlag ausfällen. Es wird mit Diethylether (3 × 10 ml) aufgenommen und am DC (1:1 EtOAc–Petrolether) auf Reste von Dimethylformamid geprüft ( $R_f = 0.8$ ). Diese Lösungsmittelreste lassen sich durch weiteres Waschen mit ges. Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Lösung entfernen. Nach dem Trocknen über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> und vorsichtigem Entfernen des Lösungsmittels (bis 50 mbar Vakuum bei 40°C) wird das Amin **36** als farbloses Öl in guter Reinheit erhalten.

- Ausbeute: n.b., siehe unter 10.2.1 (Verbindung **43**)
- $R_f$ -Wert: 0.1 (1:1 EtOAc–Petrolether, Detektion mit KMnO<sub>4</sub>)  
0.2 (5:1 CHCl<sub>3</sub>–MeOH, Detektion mit KMnO<sub>4</sub>)
- Drehwert:  $[\alpha]_D^{20} = -24^\circ$  ( $c = 0.5$  in MeOH)
- IR: (KBr):  $\tilde{\nu} = 3392$  (m, br), 2999 (m, sh), 2954 (s, sh), 2916 (s), 2871 (s, sh), 2849 (s, sh), 2811 (s, sh), 2494 (m, br), 2237 (w, br), 2066 (w), 1672 (s), 1456 (s), 1386 (m), 1339 (w), 1229 (w), 1185 (m), 1155 (m), 1125 (m), 981 (m), 913 (w), 874 (w), 770 (w), 706 (s), 555 (w) cm<sup>-1</sup>.
- <sup>1</sup>H-NMR: (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 0.77$  (d, <sup>3</sup> $J = 7.0$  Hz, 3H), 1.34–1.49 (m, 2H), 1.50–1.67 (m, 3H), 1.85–1.97 (m, 3H), 2.50–2.66 (m, 5H), 3.12 (m, 1H), 5.34 (dddd, <sup>3</sup> $J = 11.0$  Hz, <sup>3</sup> $J = 11.0$  Hz, <sup>3</sup> $J = 5.8$  Hz, <sup>4</sup> $J = 1.8$  Hz, 1H), 5.47 (ddd, <sup>3</sup> $J = 11.0$  Hz, <sup>3</sup> $J = 11.0$  Hz, <sup>3</sup> $J = 4.2$  Hz, 1H).
- <sup>13</sup>C-NMR: (100.7 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 21.26$  (CH<sub>3</sub>), 23.13 (CH<sub>2</sub>), 26.03 (CH<sub>2</sub>), 26.33 (CH<sub>2</sub>), 26.70 (CH), 37.30 (CH<sub>2</sub>), 42.97 (CH<sub>2</sub>), 57.39 (CH<sub>2</sub>), 127.48 (CH), 132.47 (CH).
- EI-MS:  $m/z$  (%) = 153 (20) [M<sup>+</sup>+H], 152 (29) [M<sup>+</sup>], 138 (8), 124 (17), 111 (11), 110 (60), 98 (13), 97 (30), 96 (100), 84 (34), 82 (29), 70 (21), 56 (19), 44 (60).
- HR-EI-MS: C<sub>10</sub>H<sub>19</sub>N ber.: 153.1518, gef.: 153.1494.
- Summenformel: C<sub>10</sub>H<sub>19</sub>N: (153.26)

## 10.2 Addition an Acrylnitril und katalytische Hydrierungen

### 10.2.1 3-[(3*S*)-3-Methyl-3,4,5,8,9,10-hexahydro-2*H*-azecin-1-yl]-propionitril (**43**)

In einem 10 ml Schlenk-Kolben wird das Amin **36** (26 mg, < 0.15 mmol, enthält noch Spuren Dimethylformamid) in abs. Methanol (2.5 ml) bei 0°C unter Argon vorgelegt. Nach dem Zutropfen von Acrylnitril (**37**) (12 µL, 10 mg, 0.19 mmol) entfernt man das Eisbad und rührt die Lösung für 12 Stunden bei Raumtemperatur. Das Lösungsmittel und überschüssiges Acrylnitril (**37**) werden am Rotationsverdampfer entfernt und man erhält **43** als farbloses Öl in guter Reinheit.



Ausbeute: 21 mg (0.10 mmol, 67% über 2 Stufen)

$R_f$ -Wert: 0.65 (1:5 EtOAc–Petrolether, Detektion mit  $\text{KMnO}_4$ )

Drehwert:  $[\alpha]_D^{20} = -100^\circ$  ( $c = 2.1$  in MeOH)

$^1\text{H-NMR}$ : (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0.80$  (d,  $^3J = 6.8$  Hz, 3H), 1.25–1.34 (m, 2H), 1.35–1.41 (m, 1H), 1.57–1.63 (m, 1H), 1.68–1.74 (m, 1H), 1.77–1.84 (m, 2H), 1.89–1.96 (m, 2H), 2.19–2.24 (m, 2H), 2.38–2.45 (m, 1H), 2.46–2.51 (m, 1H), 2.63 (m, 1H), 2.72 (m, 1H), 2.90 (m, 1H), 3.26 (m, 1H), 5.31 (m, 1H), 5.42 (m, 1H).

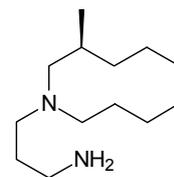
$^{13}\text{C-NMR}$ : (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 15.11$  ( $\text{CH}_2$ ), 21.34 ( $\text{CH}_3$ ), 23.09 ( $\text{CH}_2$ ), 24.15 ( $\text{CH}_2$ ), 25.54 ( $\text{CH}_2$ ), 26.82 (CH), 37.73 ( $\text{CH}_2$ ), 47.95 ( $\text{CH}_2$ ), 49.56 ( $\text{CH}_2$ ), 63.59 ( $\text{CH}_2$ ), 118.46 ( $\text{C}_q$ ), 127.50 (CH), 132.96 (CH).

EI-MS:  $m/z$  (%) = 206 (1) [ $\text{M}^+$ ], 205 (2) [ $\text{M}^+ - \text{H}$ ], 178 (11), 167 (10), 166 (82) [ $\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{N}^+$ ], 163 (17), 153 (48), 152 (22), 149 (52), 137 (13), 124 (100), 109 (7), 97 (25).

Summenformel:  $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{N}_2$ : (206.33)

### 10.2.2 3-[(3*S*)-3-Methyl-3,4,5,8,9,10-hexahydro-2*H*-azecin-1-yl]-propylamin (44)

Die Lösung von **43** (16 mg, 0.08 mmol) in abs. Methanol (1 ml) wird mit Argon gesättigt und mit Raney-Nickel (15 mg) versetzt.<sup>48</sup> Anschließend gibt man eine gesättigte Lösung von Ammoniak in Methanol (5 ml, 2.8M Lösung) zu und hydriert bei 20 bar Wasserstoffdruck für 5 Stunden. Nach dem Abfiltrieren des Katalysators über eine Glasfritte und dem Entfernen des Lösungsmittels erhält man das Produkt **44** als farbloses Öl.



Ausbeute: 13.5 mg (0.065 mmol, 81%)

$R_f$ -Wert: 0.2 (2:3 CHCl<sub>3</sub>-MeOH, Detektion mit KMnO<sub>4</sub> oder I<sub>2</sub>)

0.9 (2:3 CHCl<sub>3</sub>-MeOH auf RP-18, Detektion mit KMnO<sub>4</sub> oder I<sub>2</sub>)

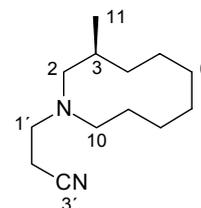
Drehwert:  $[\alpha]_D^{20} = -116^\circ$  ( $c = 1.0$  in MeOH)

EI-MS:  $m/z$  (%) = 211 (3) [M<sup>+</sup>+H], 210 (3) [M<sup>+</sup>], 181 (3), 180 (15), 167 (20), 166 (100) [C<sub>11</sub>H<sub>20</sub>N<sup>+</sup>], 154 (15), 153 (89), 152 (47), 141 (12), 138 (12), 124 (97), 110 (23), 98 (8), 96 (8), 84 (8), 81 (7), 70 (9), 67 (8), 58 (15), 43 (17).

Summenformel: C<sub>13</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>: (210.36)

### 10.2.3 3-[(3*S*)-3-Methyl-azecan-1-yl]-propionitril (45)

Die Lösung von **43** (56 mg, 0.27 mmol) in abs. Methanol wird nach dem Sättigen mit Argon mit Palladium auf Aktivkohle (50 mg, 10% Pd) versetzt und nach kurzem Spülen mit Wasserstoff unter 40 bar Wasserstoffdruck für 24 Stunden hydriert. Man filtriert den Katalysator über verdichtete Glaswolle ab und erhält nach Entfernen des Lösungsmittels das Produkt **45** als farbloses Öl.



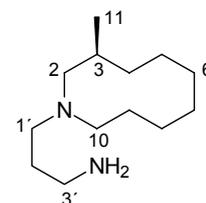
Ausbeute: 42 mg (0.20 mmol, 74%)

<sup>48</sup> Das verwendete Raney-Nickel, das unter Wasser gelagert wird, wurde vor dem Gebrauch mehrfach mit abs. Methanol gewaschen.

$R_f$ -Wert:	0.8 (2:3 CHCl <sub>3</sub> -MeOH)
Drehwert:	$[\alpha]_D^{20} = -80^\circ$ ( $c = 0.9$ in MeOH)
<sup>1</sup> H-NMR:	(600 MHz, [D <sub>4</sub> ]Methanol): $\delta = 0.89$ (d, <sup>3</sup> $J = 6.8$ Hz, 3H, 11-H), 1.40–1.52 (m, 5H, 4b-H, 5b-H, 6b-H, 7b-H, 9b-H), 1.55–1.62 (m, 1H, 8b-H), 1.65–1.80 (m, 6H, 4a-H, 5a-H, 6a-H, 7a-H, 8a-H, 9a-H), 1.92–2.00 (m, 1H, 3-H), 2.32 (dd, <sup>2</sup> $J = 13.0$ Hz, <sup>3</sup> $J = 4.2$ Hz, 1H, 2b-H), 2.36–2.42 (m, 2H, 2a-H, 10b-H), 2.52–2.67 (m, 3H, 1'b-H, 2'-H), 2.78–2.86 (m, 1H, 10a-H), 2.86–2.93 (m, 1H, 1'a-H).
<sup>13</sup> C-NMR:	(151 MHz, [D <sub>4</sub> ]Methanol): $\delta = 15.82$ (C-2'), 20.05 (C-11), 23.55 (C-5), 25.66 (C-8), 25.97 (C-7), 27.29 (C-9), 28.07 (C-6), 31.61 (C-3), 33.32 (C-4), 51.93 (C-1'), 54.10 (C-10), 61.50 (C-2), 121.29 (C-3').
EI-MS:	$m/z$ (%) = 209 (3) [M <sup>+</sup> +H], 208 (17) [M <sup>+</sup> ], 207 (3) [M <sup>+</sup> -H], 193 (1), 179 (1), 169 (13), 168 (100) [C <sub>11</sub> H <sub>22</sub> N <sup>+</sup> ], 165 (10), 154 (5), 140 (3), 137 (4), 126 (31), 123 (10), 109 (8).
HR-EI-MS:	C <sub>13</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> ber.: 208.1940, gef.: 208.1942.
Summenformel:	C <sub>13</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> : (208.34)

#### 10.2.4 (–)-(3*S*)-1-(3-Aminopropyl)-3-methylazacyclodecan, (–)-3-[(3*S*)-3-Methyl-azecan-1-yl]-propylamin, (–)-Isohaliclorensine [(*S*)-**35**]

Eine Lösung von **44** (32 mg, 0.152 mmol) in abs. Methanol (5 ml) wird mit Argon gesättigt und mit Palladium auf Aktivkohle (30 mg, 10% Pd) versetzt. Nach dem Sättigen des Reaktionsgemisches mit Wasserstoff wird bei 10 bar Wasserstoffdruck für 12 Stunden hydriert. Der Katalysator wird durch Absaugen über Celite<sup>®</sup> und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Dabei fällt das Produkt [(*S*)-**35**] als farbloses Öl in bereits guter Reinheit an. Eine Abtrennung von eventuell enthaltenen Verunreinigungen ist durch Chromatographie an Sephadex LH-20 (1:1 CHCl<sub>3</sub>-MeOH) möglich.



Ausbeute:	31 mg (0.146 mmol, 96%)
$R_f$ -Wert:	0.1 (1:1 CHCl <sub>3</sub> -MeOH, Detektion mit I <sub>2</sub> )

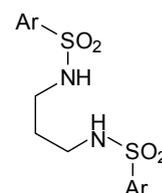
- Drehwert:  $[\alpha]_D^{20} = -70^\circ$  ( $c = 0.9$  in MeOH)
- $^1\text{H-NMR}$ : (600 MHz,  $[\text{D}_6]\text{DMSO}$ ):  $\delta = 0.77$  (d,  $^3J = 6.8$  Hz, 3H, 11-H), 1.30–1.36 (m, 6H, 4b-H, 5b-H, 6-H, 7b-H, 9b-H), 1.44 (m, 1H, 8b-H), 1.50–1.53 (m, 4H, 4a-H, 8a-H, 2'-H), 1.63 (m, 1H, 9a-H), 1.74 (m, 1H, 7a-H), 1.81 (m, 1H, 5a-H), 1.87 (m, 1H, 3-H), 2.06–2.07 (m, 2H, 2b-H, 1'b-H), 2.15 (ddd,  $^2J = 13.2$  Hz,  $^3J = 4.7$  Hz,  $^3J = 4.4$  Hz, 1H, 10b-H), 2.31 (dd,  $^2J = 12.5$  Hz,  $^3J = 12.1$  Hz, 1H, 2a-H), 2.50–2.54 (m, 3H, 1'a-H, 3'-H), 2.68 (ddd,  $^2J = 13.2$  Hz,  $^3J = 10.6$  Hz,  $^3J = 4.0$  Hz, 1H, 10a-H).
- $^{13}\text{C-NMR}$ : (151 MHz,  $[\text{D}_6]\text{DMSO}$ ):  $\delta = 19.53$  (C-11), 21.87 (C-5), 24.13 (C-8), 24.37 (C-7), 25.62 (C-9), 26.31 (C-6), 29.59 (C-3), 30.98 (C-2'), 31.78 (C-4), 40.46 (C-3'), 52.57 (C-1'), 53.03 (C-10), 60.48 (C-2).
- EI-MS:  $m/z$  (%) = 212 (7)  $[\text{M}^+]$ , 182 (6)  $[\text{M}^+ - \text{CH}_2\text{N}_2]$ , 168 (100)  $[\text{M}^+ - \text{C}_2\text{H}_4\text{NH}_2]$ , 154 (28), 140 (8), 126 (38).
- HR-EI-MS:  $\text{C}_{13}\text{H}_{28}\text{N}_2$  ber.: 212.2253, gef.: 212.2247.
- Summenformel:  $\text{C}_{13}\text{H}_{28}\text{N}_2$ : (212.37)

## 11 Vorschriften zur Synthese von (*S*)-Haliclorensin

### 11.1 Der Aufbau des Diazacyclotetradecan-Systems

#### 11.1.1 *N*-[3-(2-Nitrobenzolsulfonyl)-amino-propyl]-2-nitrobenzolsulfonamid (**52**)

Zu einer eisgekühlten Suspension von 2-Nitrobenzolsulfonylchlorid (4.16 g, 18.7 mmol) und Kaliumcarbonat (2.59 g, 18.7 mmol) in trockenem Tetrahydrofuran (40 ml) tropft man 1,3-Diaminopropan (0.78 ml, 9.35 mmol) und erhitzt die Reaktionsmischung anschließend für 24 Stunden unter Rückfluss. Nach dem Entfernen der Lösungsmittel im Vakuum wird der Rückstand zwischen Dichlormethan (50 ml) und 2*N* Salzsäure (50 ml) verteilt und die organische Phase mit gesättigter NaHCO<sub>3</sub>-Lösung und Wasser gewaschen. Durch Behandeln der am Rotationsverdampfer eingeeengten Lösung mit Diethylether erhält man **52** als farblosen Feststoff in guter Reinheit.



Ar = 2-Nitrophenyl

Ausbeute: 3.40 g (7.70 mmol, 82%)

Schmp.: 117–119°C

*R*<sub>f</sub>-Wert: 0.3 (1:1 EtOAc–Petrolether)

<sup>1</sup>H-NMR: (300 MHz, [D<sub>6</sub>]Aceton): δ = 1.83 (tt, <sup>3</sup>*J* = 6.7 Hz, <sup>3</sup>*J* = 6.7 Hz, 2H), 3.21 (dt, <sup>3</sup>*J* = 6.7 Hz, <sup>3</sup>*J* = 6.7 Hz, 4H), 6.66 (t, <sup>3</sup>*J* = 6.7 Hz, 2NH), 7.86–7.98 (m, 6H), 8.08–8.14 (m, 2H).

<sup>13</sup>C-NMR: (75.5 MHz, [D<sub>6</sub>]Aceton): δ = 30.3 (CH<sub>2</sub>), 41.0 (2×CH<sub>2</sub>), 125.3 (2×CH), 130.8 (2×CH), 133.0 (2×CH), 133.8 (2×C<sub>q</sub>), 134.3 (2×CH), 148.6 (2×C<sub>q</sub>).

ESI-MS: *m/z* = 445.1 [M<sup>+</sup>].

HR-ESI-MS: C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>O<sub>8</sub>S<sub>2</sub>+Na ber.: 467.0307, gef.: 467.0333.

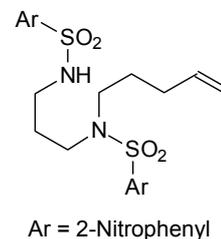
EA: ber.: C: 40.54 H: 3.63 N: 12.61 S: 14.43

gef.: C: 40.44 H: 3.63 N: 12.54 S: 14.50.

Summenformel: C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>O<sub>8</sub>S<sub>2</sub>: (444.44)

### 11.1.2 *N*-{3-[(2-Nitrobenzolsulfonyl)-pent-4-enylamino]-propyl}-2-nitrobenzolsulfonamid (**54**)

Zu einer eisgekühlten Lösung von 4-Penten-1-ol (**53**) (0.78 ml, 7.65 mmol), **52** (3.40 g, 7.65 mmol) und Triphenylphosphan (2.01 g, 7.65 mmol) in trockenem Tetrahydrofuran unter Argon gibt man tropfenweise Azodicarbonsäurediethylester (DEAD) (1.19 ml, 7.65 mmol). Nach beendeter Zugabe entfernt man das Eisbad, rührt für 8 Stunden bei Raumtemperatur, setzt weiteres Triphenylphosphan (0.67 g, 2.55 mmol) und DEAD (0.44 g, 2.55 mmol) zu und rührt für weitere 16 Stunden. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wird der Rückstand durch Chromatographie an Kieselgel (20:1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-Aceton) gereinigt und man erhält **54** als gelbes, zähflüssiges Öl.



Ausbeute: 2.43 g (4.75 mmol, 62%)

*R<sub>F</sub>*-Wert: 0.7 (20:1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-Aceton)

<sup>1</sup>H-NMR: (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.57 (tt, <sup>3</sup>*J* = 7.4 Hz, <sup>3</sup>*J* = 7.4 Hz, 2H), 1.81 (tt, <sup>3</sup>*J* = 6.7 Hz, <sup>3</sup>*J* = 6.7 Hz, 2H), 1.97 (dt, <sup>3</sup>*J* = 7.4 Hz, <sup>3</sup>*J* = 7.4 Hz, 2H), 3.14 (dt, <sup>3</sup>*J* = 6.7 Hz, <sup>3</sup>*J* = 6.7 Hz, 2H), 3.23 (t, <sup>3</sup>*J* = 7.4 Hz, 2H), 3.36 (t, <sup>3</sup>*J* = 6.7 Hz, 2H), 4.91–4.99 (m, 2H), 5.61–5.75 (m, 1H); 5.68–5.73 (m, NH), 7.58–7.62 (m, 1H), 7.66–7.74 (m, 4H), 7.81–7.85 (m, 1H), 7.95–7.99 (m, 1H), 8.06–8.10 (m, 1H).

<sup>13</sup>C-NMR: (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 27.27 (CH<sub>2</sub>), 28.78 (CH<sub>2</sub>), 30.50 (CH<sub>2</sub>), 40.61 (CH<sub>2</sub>), 44.76 (CH<sub>2</sub>), 47.27 (CH<sub>2</sub>), 115.54 (CH<sub>2</sub>), 124.19 (CH), 125.34 (CH), 130.72 (CH), 130.81 (CH), 131.77 (CH), 132.78 (CH), 132.96 (C<sub>q</sub>), 133.52 (C<sub>q</sub>), 133.59 (CH), 133.64 (CH), 136.91 (CH), 147.94 (2×C<sub>q</sub>).

EI-MS: *m/z* (%) = 457 (2) [M<sup>+</sup>-C<sub>4</sub>H<sub>7</sub>], 326 (37) [M<sup>+</sup>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NO<sub>4</sub>S], 186 (100) [C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NO<sub>4</sub>S<sup>+</sup>].

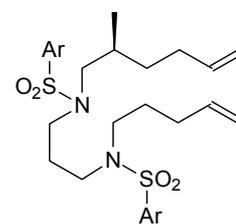
HR-ESI-MS: C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>N<sub>4</sub>O<sub>8</sub>S<sub>2</sub> [M<sup>+</sup>+H] ber.: 513.1114, gef.: 513.1108.

EA: ber.: C: 46.87 H: 4.72 N: 10.93 S: 12.51  
gef.: C: 47.36 H: 5.06 N: 10.59 S: 12.05.

Summenformel: C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O<sub>8</sub>S<sub>2</sub>: (512.56)

### 11.1.3 (*S*)-*N*-{3-[(2-Nitrobenzolsulfonyl)-(2-methylhex-5-enyl)amino]propyl}-*N*-(pent-4-enyl)-2-nitrobenzolsulfonamid (**55**)

Eine Lösung von (2*S*)-2-Methylhex-5-en-1-ol (**41**)<sup>[55]</sup> (115 mg, 1.01 mmol), **54** (345 mg, 0.67 mmol) und Triphenylphosphan (177 mg, 0.67 mmol) in trockenem Tetrahydrofuran (10 ml) wird im Eisbad auf 0°C gekühlt. Nach der tropfenweisen Zugabe von Azodicarbonsäure-diethylester (DEAD) (105 µl, 0.67 mmol) wird das Eisbad entfernt und die Reaktionsmischung für 48 Stunden bei Raumtemperatur gerührt.



Ar = 2-Nitrophenyl

Dabei setzt man nach 24 Stunden zusätzliches Triphenylphosphan (60 mg, 0.23 mmol) und DEAD (40 mg, 0.23 mmol) zu. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum reinigt man das Rohprodukt durch Chromatographie an Kieselgel (1:1 EtOAc–Petrolether) und erhält **55** als gelben Schaum.

Ausbeute: 280 mg (0.46 mmol, 69%)

$R_f$ -Wert: 0.8 (1:1 EtOAc–Petrolether)

Drehwert:  $[\alpha]_D^{20} = -5.6^\circ$  ( $c = 0.8$ , MeOH)

$^1\text{H-NMR}$ : (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0.82$  (d,  $^3J = 6.6$  Hz, 3H), 1.05–1.17 (m, 1H), 1.35–1.47 (m, 1H), 1.57 (tt,  $^3J = 7.6$ ,  $^3J = 7.6$  Hz, 2H), 1.64–1.75 (m, 1H), 1.76–1.86 (m, 2H), 1.93–2.02 (m, 3H), 2.05–2.15 (m, 1H), 3.05–3.18 (m, 2H), 3.20–3.27 (m, 6H), 4.89–5.01 (m, 4H), 5.62–5.78 (m, 2H), 7.57–7.61 (m, 2H), 7.65–7.71 (m, 4H), 7.95–7.99 (m, 2H).

$^{13}\text{C-NMR}$ : (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 16.83$  ( $\text{CH}_3$ ), 27.02 ( $\text{CH}_2$ ), 27.11 ( $\text{CH}_2$ ), 30.47 ( $\text{CH}_2$ ), 30.49 (CH), 30.82 ( $\text{CH}_2$ ), 32.91 ( $\text{CH}_2$ ), 44.90 ( $2 \times \text{CH}_2$ ), 47.09 ( $\text{CH}_2$ ), 53.83 ( $\text{CH}_2$ ), 114.76 ( $\text{CH}_2$ ), 115.50 ( $\text{CH}_2$ ), 124.08 ( $2 \times \text{CH}$ ), 130.67 (CH), 130.80 (CH), 131.69 (CH), 131.72 (CH), 133.03 ( $2 \times \text{C}_q$ ), 133.51 (CH), 133.55 (CH), 136.96 (CH), 138.21 (CH), 147.88 ( $2 \times \text{C}_q$ ).

EI-MS:  $m/z$  (%) = 608 (0.3) [ $\text{M}^+$ ], 525 (32), 422 (37) [ $\text{M}^+ - \text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_4\text{S}$ ], 229 (72), 186 (100) [ $\text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_4\text{S}^+$ ].

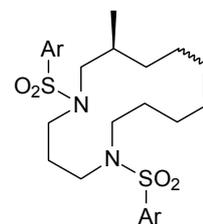
HR-ESI-MS:  $\text{C}_{27}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}_8\text{S}_2$  [ $\text{M}^+$ ] ber.: 608.1974, gef.: 608.1964.

EA: ber.: C: 53.27 H: 5.96 N: 9.20 S: 10.54  
gef.: C: 53.07 H: 6.03 N: 9.06 S: 10.43.

Summenformel: C<sub>27</sub>H<sub>36</sub>N<sub>4</sub>O<sub>8</sub>S<sub>2</sub>: (608.73)

#### 11.1.4 (S)-1,5-Bis-(2-nitrobenzolsulfonyl)-13-methyl-1,5-diazacyclotetradec-9-en (56) (E/Z-Isomerengemisch)

Trockenes Dichlormethan (500 ml) in Argonatmosphäre unter Rückfluss erhitzt und mit dem Grubbs-Katalysator (24 mg, 0.029 mmol) versetzt. Nach etwa 5 Minuten tropft man eine Lösung von **55** (175 mg, 0.29 mmol) in Dichlormethan (5 ml) zu und refluxiert für 24 Stunden. Der Großteil des Katalysators kann durch Filtration über Celite<sup>®</sup> entfernt werden. Die Reaktionslösung wird eingeeengt und der Rückstand durch Chromatographie an Kieselgel (1:1 EtOAc–Petrolether) gereinigt. Man erhält **56** als schwach gelbes Öl.



Ar = 2-Nitrophenyl

Ausbeute: 135 mg (0.23 mmol, 80%, 7:3 E/Z-Isomerengemisch)

R<sub>F</sub>-Wert: 0.65 (1:1 EtOAc–Petrolether)

<sup>1</sup>H-NMR: (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.77<sup>E</sup> bzw. 0.87<sup>Z</sup> (2×d, <sup>3</sup>J = 6.5 Hz bzw. <sup>3</sup>J = 6.6 Hz, 3H), 1.32–1.57 (m, 4H), 1.57–1.97 (m, 3H), 2.00–2.15 (m, 4H), 2.80–3.56 (m, 8H), 5.34–5.38 und 5.42–5.47<sup>E</sup> (2×m, 2H), 7.56–7.60 und 7.65–7.70 (2×m, 6H), 7.86–7.92 und 7.96–8.00 (2×m, 2H).

<sup>13</sup>C-NMR: (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 17.20<sup>E</sup> (CH<sub>3</sub>), 18.21<sup>Z</sup> (CH<sub>3</sub>), 24.01<sup>Z</sup> (CH<sub>2</sub>), 24.77<sup>E</sup> (CH<sub>2</sub>), 24.92<sup>E</sup> (CH), 25.09<sup>Z</sup> (CH<sub>2</sub>), 28.00<sup>E</sup> (CH), 28.61<sup>E</sup> (CH<sub>2</sub>), 28.93<sup>E</sup> (CH<sub>2</sub>), 29.12<sup>Z</sup> (CH<sub>2</sub>), 29.52<sup>Z</sup> (CH<sub>2</sub>), 31.56<sup>Z</sup> (CH), 33.00<sup>E</sup> (CH<sub>2</sub>), 33.86<sup>Z</sup> (CH<sub>2</sub>), 42.59<sup>E</sup> (CH<sub>2</sub>), 43.41<sup>E</sup> (CH<sub>2</sub>), 44.32<sup>E</sup> (CH<sub>2</sub>), 46.51<sup>Z</sup> (CH<sub>2</sub>), 46.74<sup>Z</sup> (CH<sub>2</sub>), 49.48<sup>Z</sup> (CH<sub>2</sub>), 53.24<sup>E</sup> (CH<sub>2</sub>), 56.03<sup>Z</sup> (CH<sub>2</sub>), 124.02<sup>Z</sup> (CH), 124.06<sup>E</sup> (CH), 124.10<sup>Z</sup> (CH), 124.15<sup>E</sup> (CH), 128.92<sup>Z</sup> (CH), 130.18<sup>Z</sup> (CH), 130.22<sup>E</sup> (CH), 130.50<sup>E</sup> (CH), 130.63<sup>Z</sup> (CH), 130.67<sup>E</sup> (CH), 130.74<sup>Z</sup> (CH), 131.57<sup>Z</sup> (CH), 131.61<sup>Z</sup> (CH), 131.66<sup>E</sup> (CH), 131.73<sup>Z</sup> (CH), 131.78<sup>E</sup> (CH), 131.85<sup>Z</sup> (C<sub>q</sub>), 132.27<sup>Z</sup> (C<sub>q</sub>), 132.42<sup>E</sup> (CH), 132.77<sup>E</sup> (C<sub>q</sub>), 132.86<sup>E</sup> (C<sub>q</sub>), 133.48<sup>E</sup> (CH), 133.59<sup>Z</sup> (CH), 133.65<sup>E</sup> (CH), 147.65<sup>E</sup> (C<sub>q</sub>), 147.86<sup>E</sup> (C<sub>q</sub>), 148.23<sup>Z</sup> (C<sub>q</sub>), 148.30<sup>Z</sup> (C<sub>q</sub>).

EI-MS:  $m/z$  (%) = 580 (0.02) [ $M^+$ ], 563 (4) [ $M^+ - OH$ ], 395 (22), 394 (100) [ $M^+ - C_6H_4NO_4S$ ], 209 (31), 208 (5) [ $M^+ - 2 \times C_6H_4NO_4S$ ], 207 (23), 186 (23) [ $C_6H_4NO_4S^+$ ].

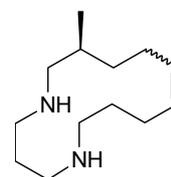
HR-EI-MS:  $C_{25}H_{33}N_4O_8S_2^+ [M^+ + H]$  ber.: 581.1739, gef.: 581.1785.

EA:  $C_{25}H_{32}N_4O_8S_2 \times H_2O$  ber.: C: 50.15 H: 5.73 N: 9.36 S: 10.71  
gef.: C: 50.01 H: 5.45 N: 9.19 S: 10.43.

Summenformel:  $C_{25}H_{32}N_4O_8S_2$ : (580.68).

### 11.1.5 (S)-13-Methyl-1,5-diazacyclotetradec-9-en (57) (E/Z Isomerengemisch)

Zu einer Lösung von **56** (150 mg, 0.26 mmol) in trockenem Dimethylformamid (5 ml) wird unter Argon Kaliumcarbonat (270 mg, 1.96 mmol) und Thiophenol (66  $\mu$ l, 0.65 mmol) gegeben. Man rührt die Reaktionsmischung für 24 Stunden bei Raumtemperatur und setzt anschließend Wasser (15 ml) und 2N Natronlauge (5 ml) zu. Nach der mehrfachen Extraktion mit Chloroform werden die vereinigten organischen Phasen mit 2N Salzsäure extrahiert. Durch Zugabe von 2N Natronlauge zum Salzsäure-Extrakt (bis pH > 12) erhält man wieder das freie Diamin, welches erneut mit Chloroform extrahiert wird. Man trocknet über  $Na_2SO_4$  und erhält nach Entfernen der Lösungsmittel und Trocknen im Vakuum **57** als farbloses Öl.



Ausbeute: 40 mg (0.19 mmol, 73%, 7:3 E/Z-Isomerengemisch)

$^1H$ -NMR: (600 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 0.85<sup>E</sup>, 0.87<sup>Z</sup> (2 $\times$ d,  $^3J$  = 6.7 Hz bzw.  $^3J$  = 6.9 Hz, 3H), 1.16–1.55 (m, 3H), 1.56–1.71 (m, 4H), 1.72–1.94 (m, 3H), 1.94–2.16 (m, 3H), 2.22–2.75 (m, 8H), 5.20–5.43 (m, 1H), 5.44–5.55 (m, 1H).

$^{13}C$ -NMR: (151 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 18.30<sup>Z</sup> ( $CH_3$ ), 18.46<sup>E</sup> ( $CH_3$ ), 22.12<sup>Z</sup> ( $CH_2$ ), 23.22<sup>Z</sup> ( $CH_2$ ), 27.87<sup>E</sup> ( $CH_2$ ), 27.88<sup>E</sup> ( $CH_2$ ), 28.30<sup>Z</sup> ( $CH_2$ ), 28.90<sup>E</sup> ( $CH_2$ ), 29.12<sup>Z</sup> ( $CH_2$ ), 29.15<sup>E</sup> ( $CH$ ), 30.38<sup>E</sup> ( $CH_2$ ), 30.82<sup>Z</sup> ( $CH$ ), 33.07<sup>Z</sup> ( $CH_2$ ), 33.37<sup>E</sup> ( $CH_2$ ), 45.09<sup>E</sup> ( $CH_2$ ), 47.25<sup>Z</sup> ( $CH_2$ ), 47.31<sup>E</sup> ( $CH_2$ ), 47.40<sup>E</sup> ( $CH_2$ ), 48.74<sup>Z</sup> ( $CH_2$ ), 49.29<sup>Z</sup> ( $CH_2$ ), 53.70<sup>Z</sup> ( $CH_2$ ), 54.46<sup>E</sup> ( $CH_2$ ), 128.96<sup>Z</sup> ( $CH$ ), 130.40<sup>E</sup> ( $CH$ ), 130.76<sup>Z</sup> ( $CH$ ), 131.71<sup>E</sup> ( $CH$ ).

EI-MS:  $m/z$  (%) = 211 (16) [ $M^+ + H$ ], 210 (5) [ $M^+$ ], 181 (12), 167 (25), 152 (33), 139 (32), 124 (24), 112 (26), 110 (33), 99 (38), 84 (40), 70 (69), 58 (43), 44 (100).

HR-EI-MS:  $C_{13}H_{26}N_2$  [ $M^+$ ] ber.: 210.2096, gef.: 210.2092.

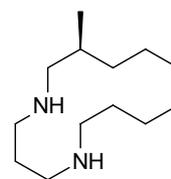
EA:  $C_{13}H_{26}N_2 \times 1/7 H_2CO_3$  ber.: C: 72.02 H: 12.09 N: 12.78  
gef.: C: 72.01 H: 11.81 N: 12.47.<sup>49</sup>

Summenformel:  $C_{13}H_{26}N_2$ : (210.36)

## 11.2 (S)-Haliclorensin und Derivate

### 11.2.1 (S)-7-Methyl-1,5-diazacyclotetradecan, (S)-(-)-Haliclorensin [(S)-14]

Eine Lösung von **57** (25 mg, 0.12 mmol) in abs. Methanol (5 ml) wird unter Argon mit Palladium auf Aktivkohle (20 mg, 10% Pd) versetzt. Die Hydrierung erfolgt im Stahlautoklaven bei etwa 40 bar Wasserstoffdruck innerhalb von 18 Stunden. Nachdem man den Katalysator abfiltriert (Glaswolle oder Fritte, nicht Celite<sup>®</sup>) und das Lösungsmittel entfernt hat, erhält man reines (-)-Haliclorensin [(S)-14] als farbloses Öl.



Ausbeute: 23 mg (0.108 mmol, 90%)

Drehwert:  $[\alpha]_D^{20} = -18.5^\circ$  ( $c = 0.6$ , MeOH)<sup>50</sup>

IR: (Film):  $\tilde{\nu} = 3306$  (w), 2927 (s), 2860 (m), 2804 (m), 1678 (w), 1460 (m), 1129 (w)  $cm^{-1}$ .

<sup>1</sup>H-NMR: (600 MHz, [D<sub>4</sub>]Methanol):  $\delta = 0.94$  (d, <sup>3</sup> $J = 7.0$  Hz, 3H), 1.25–1.31 (m, 1H), 1.32–1.55 (m, 9H), 1.56–1.63 (m, 2H), 1.71–1.80 (m, 3H), 2.42 (dd, <sup>2</sup> $J = 11.8$  Hz, <sup>3</sup> $J = 9.7$  Hz, 1H), 2.57 (dd, <sup>2</sup> $J = 11.8$  Hz, <sup>3</sup> $J = 3.8$  Hz, 1H), 2.64 (ddd, <sup>2</sup> $J = 11.1$  Hz, <sup>3</sup> $J = 7.6$  Hz, <sup>3</sup> $J = 3.5$  Hz, 1H), 2.66–2.70 (m, 2H), 2.72–2.75 (m, 2H), 2.84 (ddd, <sup>2</sup> $J = 11.1$  Hz, <sup>3</sup> $J = 7.0$  Hz, <sup>3</sup> $J = 3.5$  Hz, 1H).

<sup>49</sup> Das Reaktionsprodukt nimmt bei Kontakt mit Luft wahrscheinlich Kohlendioxid auf. Das anfänglich farblose Öl wird dabei zu einer milchigen Flüssigkeit.

$^{13}\text{C}$ -NMR: (100.7 MHz,  $[\text{D}_4]\text{Methanol}$ ):  $\delta = 19.06$  ( $\text{CH}_3$ ), 22.29 ( $\text{CH}_2$ ), 23.47 ( $\text{CH}_2$ ), 24.93 ( $\text{CH}_2$ ), 27.64 ( $\text{CH}_2$ ), 28.04 ( $\text{CH}_2$ ), 29.57 ( $\text{CH}_2$ ), 30.82 ( $\text{CH}_2$ ), 33.03 ( $\text{CH}$ ), 47.78 ( $\text{CH}_2$ ), 50.13 ( $\text{CH}_2$ ), 50.82 ( $\text{CH}_2$ ), 55.90 ( $\text{CH}_2$ ).

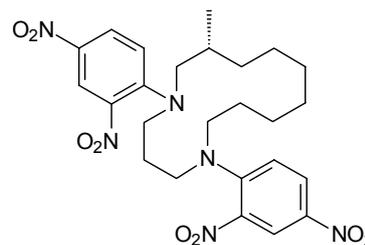
EI-MS:  $m/z$  (%) = 223 (4)  $[\text{M}^+\text{CH}]$ , 213 (9)  $[\text{M}^+\text{H}]$ , 212 (62)  $[\text{M}^+]$ , 211 (60), 197 (8), 196 (6), 195 (6), 183 (35), 182 (14), 170 (30), 169 (17), 168 (22), 166 (28), 156 (27), 155 (11), 154 (49), 152 (15), 142 (10), 141 (14), 140 (19), 126 (28), 112 (40), 101 (15), 99 (100), 98 (48), 87 (34), 85 (59), 84 (30), 72 (38), 71 (25), 70 (88), 58 (42), 57 (29), 56 (33), 55 (19), 50 (16), 44 (78).

HR-EI-MS:  $\text{C}_{13}\text{H}_{28}\text{N}_2$   $[\text{M}^+]$  ber.: 212.2253, gef.: 212.2245.

Summenformel:  $\text{C}_{13}\text{H}_{28}\text{N}_2$ : (212.37)

### 11.2.2 (*R*)-1,5-Bis-(2,4-dinitrophenyl)-7-methyl-1,5-diazacyclotetradecan [(*R*)-58]

In einem Schlenk-Kolben wird unter Argon eine Lösung von (*R*)-14 (10 mg, 0.047 mmol) in trockenem Dichlormethan (2 ml) mit 2,4-Dinitrofluorbenzol (15  $\mu\text{l}$ , 22 mg, 0.12 mmol) und Triethylamin (20  $\mu\text{l}$ , 0.14 mmol) versetzt. Man rührt für 18 Stunden bei Raumtemperatur und entfernt das Lösungsmittel im Vakuum. Der erhaltene Rückstand wird durch Chromatographie an Kieselgel (1:3 EtOAc–Petrolether) gereinigt. Man erhält [(*R*)-58] als leuchtend gelbes Öl.



Ausbeute: 20 mg (0.037 mmol, 78%)

UV: ( $\text{CH}_3\text{CN}$ ):  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\lg \epsilon$ ) = 363 nm (4.31), 389 (4.28).

CD: ( $\text{CH}_3\text{CN}$ ):  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\Delta\epsilon$ ) = 286 nm (−4.68), 304 (0.00), 326 (6.01), 355 (0.00), 366 (−2.31), 400 (0.00), 428 (5.03).

$^1\text{H}$ -NMR: (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0.88$  (d,  $^3J = 6.6$  Hz, 3H), 1.30–1.55 (m, 10H), 1.64–1.74 (m, 2H), 1.98–2.12 (m, 2H), 2.17–2.33 (m, 1H), 2.88 (dd,  $^2J = 13.9$ ,  $^3J = 8.2$  Hz, 1H), 3.07–3.30 (m, 4H), 3.32–3.46 (m, 3H), 7.10 (d,  $^3J =$

<sup>50</sup> Zur Entfernung von Säurespuren wurde vor der Messung mit 2N Natronlauge gewaschen.

9.4 Hz, 1H), 7.13 (d,  $^3J = 9.4$  Hz, 1H), 8.20 (dd,  $^3J = 9.4$  Hz,  $^4J = 2.8$  Hz, 1H), 8.22 (dd,  $^3J = 9.4$  Hz,  $^4J = 2.8$  Hz, 1H), 8.59 (d,  $^4J = 2.8$  Hz, 1H), 8.65 (d,  $^4J = 2.8$  Hz, 1H).

$^{13}\text{C-NMR}$ : (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 17.93$  ( $\text{CH}_3$ ), 22.81 ( $\text{CH}_2$ ), 23.83 ( $\text{CH}_2$ ), 24.40 ( $\text{CH}_2$ ), 25.04 ( $\text{CH}_2$ ), 25.22 ( $\text{CH}_2$ ), 25.64 ( $\text{CH}_2$ ), 28.79 (CH), 31.80 ( $\text{CH}_2$ ), 49.68 ( $\text{CH}_2$ ), 49.85 ( $\text{CH}_2$ ), 51.08 ( $\text{CH}_2$ ), 56.17 ( $\text{CH}_2$ ), 119.23 (CH), 119.95 (CH), 123.53 (CH), 123.75 (CH), 127.71 (CH), 127.89 (CH), 137.72 ( $\text{C}_q$ ), 137.87 ( $\text{C}_q$ ), 138.23 ( $\text{C}_q$ ), 138.28 ( $\text{C}_q$ ), 148.68 ( $\text{C}_q$ ), 150.19 ( $\text{C}_q$ ).

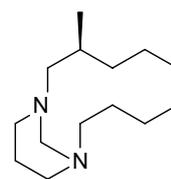
EI-MS:  $m/z$  (%) = 544 (8) [ $\text{M}^+$ ], 527 (9), 497 (8), 288 (29), 210 (57), 184 (30), 180 (100), 164 (38), 149 (62), 55 (48).

HR-EI-MS:  $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{N}_6\text{O}_8$  [ $\text{M}^+$ ] ber.: 544.2282, gef.: 544.2273.

Summenformel:  $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{N}_6\text{O}_8$ : (544.56)

### 11.2.3 (*S*)- und (*R*)- 3-Methyl-1,11-diaza-bicyclo[9.3.1]pentadecan [(*S*)- und (*R*)-59]

Eine analytische Probe von natürlichem Haliclorensinsin (**14**) (~100  $\mu\text{g}$ ) wird in Chloroform (~100  $\mu\text{l}$ ) gelöst und mit wässrigem Formaldehyd (20  $\mu\text{l}$ , 37-proz. Lösung) versetzt. Nach 30 Minuten Stehen bei Raumtemperatur werden 0.1  $\mu\text{l}$  der Lösung im GC-MS analysiert.



GC-MS: Trägergas: Helium, Injektortemperatur: 220°C  
Temperaturgradient: Start–2 min: 150°C, Anstieg mit 2K/min. bis 200°C, Ende: 10 min. bei 200°.

Säule:  $\beta$ -Cyclodex 120 (Supelco) Kapillarsäule (25 m  $\times$  0.25 mm, beschichtet mit einer 0.25  $\mu\text{m}$  Flüssigphasenschicht).

(*S*)-**59**:  $R_i = 1600$  (relative Intensität: 75 %)

(*R*)-**59**:  $R_i = 1603$  (relative Intensität: 25 %).<sup>51</sup>

EI-MS:  $m/z$  (%) = 224 (42) [ $\text{M}^+$ ], 223 (100) [ $\text{M}^+ - \text{H}$ ], 209 (5), 182 (5), 180 (14), 168 (7), 166 (10), 139 (7), 138 (7), 124 (7), 112 (7), 110 (7), 99 (13), 98 (9), 96 (5), 84 (6), 82 (5), 70 (15), 58 (8), 56 (5), 44 (24).

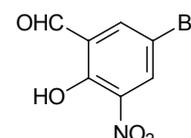
<sup>51</sup> Die Retentionswerte  $R_i$  werden durch Co-Injektion eines Standardgemisches (0.2  $\mu\text{l}$ ) von gesättigten, unverzweigten Kohlenwasserstoffen  $\text{C}_{10}$ – $\text{C}_{36}$  bestimmt.<sup>[193]</sup>

## 12 Vorschriften zur Synthese von (*S*)-Halitulin

### 12.1 Synthese von 7,8-Dibenzyl-5-bromchinolin

#### 12.1.1 5-Brom-3-nitrosalicylaldehyd (68)

Zu einer Lösung von 5-Bromsalicylaldehyd (**67**) (10.0 g, 49.7 mmol) in Eisessig (50 ml), die auf etwa 10°C abgekühlt wird, tropft man 100-proz. Salpetersäure (2.70 ml, 4.10 g, 64.6 mmol) und lässt das Reaktionsgemisch 1 Stunde bei Raumtemperatur unter Rühren auftauen. Man verdünnt die Reaktionsmischung mit Wasser und extrahiert mehrfach mit Essigester. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels und Trocknen im Vakuum erhält man 5-Brom-3-nitrosalicylaldehyd (**68**) als gelben Feststoff.



Ausbeute: 11.9 g (48.4 mmol, 97%)

Schmp.: 131–132°C (Lit.<sup>[80]</sup> 147–148°C)

*R<sub>f</sub>*-Wert: 0.7 (20:1 CHCl<sub>3</sub>–MeOH)

IR: (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3436 (m, br), 3078 (m), 1652 (s), 1611 (m, sh), 1572 (m, sh), 1529 (s), 1441 (s), 1362 (s), 1345 (s), 1302 (s), 1262 (s), 1221 (s), 954 (m), 915 (m), 816 (m), 771 (m), 711 (m), 567 (m), 556 (m, sh) cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR: (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 8.19 (d, <sup>4</sup>*J* = 2.5 Hz, 1H), 8.46 (d, <sup>4</sup>*J* = 2.5 Hz, 1H), 10.37 (s, 1H), 11.24 (s, 1H).

<sup>13</sup>C-NMR: (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 111.80 (C<sub>q</sub>), 126.78 (C<sub>q</sub>), 133.32 (CH), 135.70 (C<sub>q</sub>), 139.43 (CH), 155.32 (C<sub>q</sub>), 187.50 (CH).

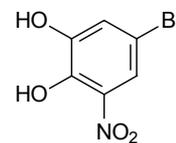
EI-MS: *m/z* (%) = 247 (37) [M<sup>+</sup>, C<sub>7</sub>H<sub>4</sub><sup>81</sup>BrNO<sub>4</sub>], 245 (37) [M<sup>+</sup>, C<sub>7</sub>H<sub>4</sub><sup>79</sup>BrNO<sub>4</sub>], 230 (11), 229 (100), 228 (11), 227 (100), 217 (16), 215 (17), 200 (26), 199 (34), 198 (25), 197 (27), 172 (14), 171 (22), 170 (15), 169 (21), 143 (19), 141 (10), 120 (10), 91 (13), 64 (11), 63 (39), 62 (19).

HR-EI-MS: C<sub>7</sub>H<sub>4</sub><sup>79</sup>BrNO<sub>4</sub> ber.: 244.9324, gef.: 244.9294.

Summenformel:  $C_7H_4BrNO_4$ : (246.02)

### 12.1.2 5-Brom-3-nitrocatechol (69)

Zu einer Lösung von 5-Brom-3-nitrosalicylaldehyd (**68**) (17.8 g, 72.4 mmol) in Dichlormethan (500 ml) wird zunächst Peressigsäure (20.5 ml, 39-proz. Lösung in Essigsäure, 120 mmol) gegeben. Nach einer Stunde Rühren bei Raumtemperatur setzt man Ammoniak (144 ml, 2.5M Lösung in Methanol, 360 mmol) zu und rührt für eine weitere Stunde. Es wird mit Dichlormethan verdünnt, zweimal mit 2N Salzsäure (je 250 ml) gewaschen und über  $Na_2SO_4$  getrocknet. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels erhält man **69** als roten Feststoff in guter Reinheit.



Ausbeute: 15.8 g (67.5 mmol, 93%)

Schmp.: 82–84°C

$R_f$ -Wert: 0.55 (10:1  $CHCl_3$ –MeOH)

IR: (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3504 (w, sh), 3410 (m, br), 3282 (w, sh), 3103 (w, sh), 1618 (w), 1543 (s), 1475 (m), 1440 (m), 1336 (s), 1261 (s), 1231 (s), 1138 (m), 878 (m), 860 (w), 805 (w), 760 (w), 703 (w), 644 (w), 589 (w), 551 (w)  $cm^{-1}$ .

$^1H$ -NMR: (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 6.03 (s, 1H), 7.35 (d,  $^4J$  = 2.3 Hz, 1H), 7.79 (d,  $^4J$  = 2.3 Hz, 1H), 10.54 (s, 1H).

$^{13}C$ -NMR: (75.5 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 111.61 ( $C_q$ ), 118.04 (CH), 124.58 (CH), 133.77 ( $C_q$ ), 142.13 ( $C_q$ ), 147.30 ( $C_q$ ).

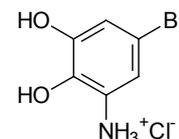
EI-MS:  $m/z$  (%) = 236 (6), 235 (93) [ $M^+$ ,  $C_6H_4^{81}BrNO_4$ ], 234 (7), 233 (94) [ $M^+$ ,  $C_6H_4^{79}BrNO_4$ ], 205 (12), 203 (12), 189 (14), 188 (14), 187 (100), 186 (8), 185 (89), 173 (10), 171 (10), 159 (24), 157 (17), 79 (24).

HR-EI-MS:  $C_6H_4^{79}BrNO_4$  ber.: 232.9324, gef.: 232.9326.

Summenformel:  $C_6H_4BrNO_4$ : (234.00)

### 12.1.3 3-Amino-5-bromcatechol-hydrochlorid [70 (× HCl)]

5-Brom-3-nitrocatechol (**69**) (2.35 g, 10.0 mmol) wird in Methanol (90 ml) und 5–6N Salzsäure in Isopropanol (20 ml) mit Palladium auf Aktivkohle (0.20 g, 10% Pd) versetzt und bei 1.05 bar Wasserstoffdruck hydriert. Nach beendeter Reaktion (NMR-Kontrolle) saugt man über Celite<sup>®</sup> ab, entfernt die flüchtigen Bestandteile und erhält nach Trocknen im Vakuum 3-Amino-5-bromcatechol-hydrochlorid [**70** (× HCl)] als grünlichen Schaum.



Ausbeute: 2.16 g (9.0 mmol, 90%)

$R_f$ -Wert: 0.0 (10:1 CHCl<sub>3</sub>-MeOH)

<sup>1</sup>H-NMR: (300 MHz, [D<sub>4</sub>]Methanol):  $\delta$  = 7.04 (d, <sup>4</sup>J = 2.2 Hz, 1H), 7.07 (d, <sup>4</sup>J = 2.2 Hz, 1H).

<sup>13</sup>C-NMR: (75.5 MHz, [D<sub>4</sub>]Methanol):  $\delta$  = 111.61 (C<sub>q</sub>), 118.32 (CH), 120.07 (CH), 121.08 (C<sub>q</sub>), 141.27 (C<sub>q</sub>), 149.04 (C<sub>q</sub>).

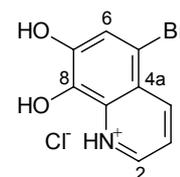
EI-MS:  $m/z$  (%) = 206 (49) [M<sup>+</sup>+H, C<sub>6</sub>H<sub>7</sub><sup>81</sup>BrNO<sub>2</sub>], 205 (100) [M<sup>+</sup>, C<sub>6</sub>H<sub>6</sub><sup>81</sup>BrNO<sub>2</sub>], 204 (48) [M<sup>+</sup>+H, C<sub>6</sub>H<sub>7</sub><sup>79</sup>BrNO<sub>2</sub>], 203 (84) [M<sup>+</sup>, C<sub>6</sub>H<sub>6</sub><sup>79</sup>BrNO<sub>2</sub>], 187 (39), 185 (33), 160 (23), 159 (52), 158 (21), 157 (45), 125 (27), 107 (19), 82 (21), 80 (21), 79 (63), 51 (39), 44 (43), 36 (95).

HR-EI-MS: C<sub>6</sub>H<sub>6</sub><sup>79</sup>BrNO<sub>2</sub> ber.: 202.9582, gef.: 202.9602.

Summenformel: C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>BrNO<sub>2</sub>×HCl: (240.48)

### 12.1.4 5-Brom-7,8-dihydroxychinolin-hydrochlorid [71 (× HCl)]

In einem Rundkolben mit Trockenrohr löst man 3-Amino-5-bromcatechol-hydrochlorid [**70** (× HCl)] (2.3 g, 9.6 mmol) in Methanol (120 ml) und gibt 5–6N Salzsäure in Isopropanol (30 ml) zu. Unter Kühlung im Eisbad wird Acrolein (4.8 ml, 4.0 g, 72 mmol) zugetropft. Man lässt die Reaktionslösung auftauen und rührt mindestens 5 Tage bei Raumtemperatur. Nach beendeter Reaktion (NMR-Kontrolle) entfernt man die Lösungsmittel im Vakuum und trocknet über längere Zeit im Hochvakuum. Das Rohprodukt, dessen Verunreinigungen hauptsächlich nichtaromatische



Verbindungen sind, wird ohne Reinigung weiter umgesetzt. Wird nach dem NMR-Spektrum ein Umsatz von 80 bis 95% angenommen, so lässt sich aus dem Gewicht des Rohprodukts ein Produktgehalt von 50 bis 55% errechnen.

Ausbeute: n.b., 4.95 g Rohprodukt (siehe unter 12.1.5)

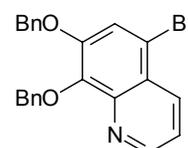
$^1\text{H-NMR}$ : (300 MHz,  $[\text{D}_4]\text{Methanol}$ ):  $\delta = 7.65$  (s, 1H, 6-H), 7.86 (dd,  $^3J = 8.3$  Hz,  $^3J = 5.5$  Hz, 1H, 3-H), 8.90 (dd,  $^3J = 5.5$  Hz,  $^4J = 1.4$  Hz, 1H, 2-H), 9.14 (dd,  $^3J = 8.3$  Hz,  $^4J = 1.4$  Hz, 1H, 4-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ : (75.5 MHz,  $[\text{D}_4]\text{Methanol}$ ):  $\delta = 119.92$  (C-6), 120.17 (C-3), 126.00 (C-4a), 129.82 (C-5), 132.16 (C-8a), 135.60 (C-7), 143.55 (C-2), 145.50 (C-8), 147.65 (C-4).

Summenformel:  $\text{C}_9\text{H}_6\text{BrNO}_2 \times \text{HCl}$ : (276.51)

### 12.1.5 7,8-Dibenzoyloxy-5-bromchinolin (72)

Rohes 5-Brom-7,8-dihydroxychinolin-hydrochlorid [**71** ( $\times \text{HCl}$ )] (4.95 g, davon etwa 50–55% Gehalt an [**71** ( $\times \text{HCl}$ )],  $\sim 9.0$  mmol) wird unter Argon-Schutzgas in entgastem Dimethylformamid gelöst und mit wasserfreiem Kaliumcarbonat (6.22 g, 45 mmol) versetzt. Zur auf  $0^\circ\text{C}$  gekühlten Reaktionsmischung tropft man Benzylbromid (4.28 ml, 6.16 g, 36 mmol) und lässt unter Rühren über 24 Stunden auftauen. Es wird mit Wasser verdünnt, mehrfach mit Dichlormethan extrahiert und über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet. Nach Reinigung des Rohprodukts durch Chromatographie an Kieselgel (20:1  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ –Aceton) erhält man **72** als sandfarbenen Feststoff. Eventuell enthaltene Reste von Benzylbromid werden im Hochvakuum bei  $50^\circ\text{C}$  entfernt.



Ausbeute: 1.61 g (3.84 mmol, 40% über 2 Stufen ab **70**)

Schmp.:  $67\text{--}69^\circ\text{C}$

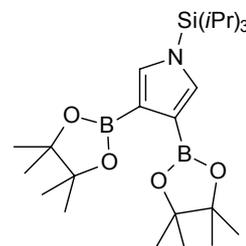
$R_f$ -Wert: 0.7 (20:1  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ –Aceton)

- IR: (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3436 (s, br), 3062 (w), 3031 (w), 2938 (w), 2873 (w), 1726 (w), 1602 (s), 1490 (s), 1470 (m), 1453 (m), 1398 (w), 1386 (w), 1375 (m), 1343 (s), 1306 (s), 1258 (s), 1239 (m), 1204 (s), 1163 (s), 1103 (s), 1062 (s), 1027 (m), 972 (m), 907 (m), 844 (m), 806 (w), 789 (m), 744 (s), 729 (m), 699 (s), 592 (w), 496 (w), 460 (w)  $\text{cm}^{-1}$ .
- $^1\text{H-NMR}$ : (300 MHz,  $[\text{D}_4]$ Methanol):  $\delta$  = 5.30 (s, 2H), 5.31 (s, 2H), 7.26–7.30 (m, 3H), 7.37–7.46 (m, 3H), 7.47–7.53 (m, 4H), 7.54 (dd,  $^3J = 8.5$  Hz,  $^3J = 4.3$  Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 8.53 (dd,  $^3J = 8.5$  Hz,  $^4J = 1.6$  Hz, 1H), 8.90 (dd,  $^3J = 4.3$  Hz,  $^4J = 1.6$  Hz, 1H).
- $^{13}\text{C-NMR}$ : (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 72.45 ( $\text{CH}_2$ ), 76.14 ( $\text{CH}_2$ ), 115.80 ( $\text{C}_q$ ), 120.41 ( $\text{CH}$ ), 121.76 ( $\text{CH}$ ), 123.84 ( $\text{C}_q$ ), 127.35 ( $\text{CH}$ ), 127.80 ( $\text{CH}$ ), 128.06 ( $\text{CH}$ ), 128.10 ( $\text{CH}$ ), 128.50 ( $\text{CH}$ ), 128.54 ( $\text{CH}$ ), 135.68 ( $\text{CH}$ ), 136.27 ( $\text{C}_q$ ), 137.45 ( $\text{C}_q$ ), 142.77 ( $\text{C}_q$ ), 143.98 ( $\text{C}_q$ ), 150.50 ( $\text{CH}$ ), 150.91 ( $\text{C}_q$ ).
- EI-MS:  $m/z$  (%) = 421 (0.5) [ $\text{M}^+$ ,  $\text{C}_{23}\text{H}_{18}^{81}\text{BrNO}_2$ ], 419 (0.5) [ $\text{M}^+$ ,  $\text{C}_{23}\text{H}_{18}^{79}\text{BrNO}_2$ ], 331 (4), 330 (25), 329 (5), 328 (25), 91 (100).
- HR-EI-MS:  $\text{C}_{23}\text{H}_{18}^{79}\text{BrNO}_2$  ber.: 419.0521, gef.: 419.0485.
- Summenformel:  $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{BrNO}_2$ : (420.30)

## 12.2 Synthese des Bis(chinolinyl)pyrrols – der Halitulin-Südteil

### 12.2.1 Bis-3,4-(3,3,4,4-tetramethyl-2,5-dioxaborolan-1-yl)-1-(triisopropylsilyl)pyrrol (61)

Die Synthese des Pyrroldiboronsäureesters **61** ist nur mit gut getrockneten Lösungsmitteln durchführbar. Zu 3,4-Diiod-1-(triisopropylsilyl)pyrrol (**77**)<sup>[78]</sup> (0.57 g, 1.20 mmol) in abs. Dioxan (14 ml) unter Argon gibt man Triethylamin (1.66 ml, 12.2 mmol) und  $\text{PdCl}_2(\text{dppf}) \times \text{CH}_2\text{Cl}_2$  (69 mg, 0.08 mmol). Unter Kühlung der Reaktionsmischung im Wasserbad (etwa 15 bis 20°C) wird langsam Pinakolboran (0.78 ml, 335 mg, 2.62 mmol) zugetropft. Anschließend erhitzt man für 24 Stunden unter Rückfluss, verdünnt nach dem Abkühlen mit Wasser und extrahiert mehrfach mit Chloroform. Die vereinigten organischen Phasen werden über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Das ölige

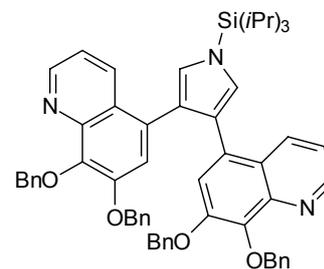


Rohprodukt wird in einem 10:1–Gemisch aus Petrolether und Essigester (insgesamt 30 ml) aufgenommen, filtriert und erneut im Vakuum getrocknet. Man erhält 0.34 bis 0.38 g rohen Pyrroldiboronsäureester **61**, dessen Reinheit mittels NMR-Spektroskopie überprüft wird.

$^1\text{H-NMR}$ : (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.05$  (d,  $^3J = 7.3$  Hz, 18H), 1.28 (s, 24H), 1.40 (sept,  $^3J = 7.3$  Hz, 3H), 7.11 (s, 2H).

### 12.2.2 Bis-3,4-(7,8-dibenzyloxychinolin-5-yl)-1-(triisopropylsilyl)pyrrol (78)

In einem Rundkolben mit Rückflusskühler werden der Pyrroldiboronester **61** (0.36 g, 0.76 mmol),<sup>52</sup> das Bromchinolin **72** (0.63 g, 1.50 mmol) und  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (88 mg) unter Argon in Toluol (15 ml) und Methanol (20 ml) vorgelegt. Nachdem eine wässrige  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ -Lösung (0.80 g in 4 ml Wasser) zugegeben wurde, wird die Apparatur mehrfach evakuiert und wieder mit



Argon befüllt. Die Reaktionsmischung wird für 24 bis 30 Stunden bei 65–75°C gerührt und nach dem Abkühlen mit Wasser verdünnt. Man extrahiert mehrfach mit Chloroform und trocknet die vereinigten organischen Phasen über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Nach Chromatographie an Kieselgel (15:10:1 Toluol– $\text{CHCl}_3$ –MeOH) erhält man **78** als braunes Öl, das teilweise noch durch Triphenylphosphan verunreinigt ist.

Ausbeute: siehe unter 12.2.3

$R_f$ -Wert: 0.45 (10:1  $\text{CHCl}_3$ –MeOH)

$^1\text{H-NMR}$ : (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.22$  (d,  $^3J = 7.5$  Hz, 18H), 1.56 (sept,  $^3J = 7.5$  Hz, 3H), 4.82 (s, 4H), 5.31 (s, 4H), 6.95 (s, 2H), 7.02 (dd,  $^3J = 8.5$  Hz,  $^3J = 4.3$  Hz, 2H), 7.03 (s, 2H), 7.22–7.25 (m, 16H), 7.47–7.50 (m, 4H), 8.19 (dd,  $^3J = 8.5$  Hz,  $^4J = 1.6$  Hz, 2H), 8.85 (dd,  $^3J = 4.3$  Hz,  $^4J = 1.6$  Hz, 2H).

$^{13}\text{C-NMR}$ : (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 11.67$  (3×CH), 17.92 (6×CH<sub>3</sub>), 72.05 (2×CH<sub>2</sub>), 76.01 (2×CH<sub>2</sub>), 118.75 (2×CH), 119.34 (2×CH), 123.27 (2×C<sub>q</sub>), 123.69 (2×C<sub>q</sub>), 125.09 (2×CH), 127.29 (4×CH), 127.68 (2×CH), 127.88 (2×CH),

<sup>52</sup> Das Produkt aus dem vorhergehenden Versuch wird ohne Reinigung verwendet. Entsprechend dem NMR-Spektrum wird die Reinheit abgeschätzt (hier als 100% angenommen).

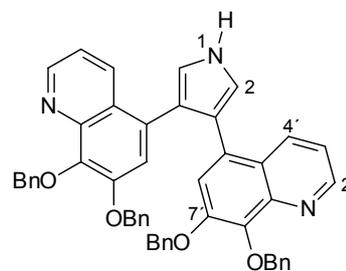
128.05 (4×CH), 128.41 (4×CH), 128.55 (4×CH), 129.74 (2×C<sub>q</sub>), 132.02 (2×C<sub>q</sub>), 132.14 (2×C<sub>q</sub>), 136.71 (2×C<sub>q</sub>), 137.80 (2×C<sub>q</sub>), 149.25 (2×CH), 150.57 (2×C<sub>q</sub>). [Von 23 versch. C-Atomen werden nur 22 beobachtet.]

EI-MS:  $m/z$  (%) = 902 (0.2) [M<sup>+</sup>+H], 901 (0.3) [M<sup>+</sup>], 811 (2), 810 (4), 720 (1), 704 (1), 655 (2), 654 (3), 628 (2), 472 (2), 262 (48), 250 (18), 183 (32), 108 (19), 91 (100).

Summenformel: C<sub>59</sub>H<sub>59</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>Si: (902.20)

### 12.2.3 Bis-3,4-(7,8-dibenzyloxychinolin-5-yl)pyrrol (79)

In einem Rundkolben wird **78** (0.53 g, 0.59 mmol) in Tetrahydrofuran (5 ml) gelöst und eine 1M Lösung von Tetra-*n*-butylammoniumfluorid (TBAF) in Tetrahydrofuran (0.7 ml, 0.7 mmol) zugetropft. Nach 15 Minuten verdünnt man die Reaktionslösung mit Wasser und extrahiert mehrfach mit Dichlormethan. Nach dem Trocknen über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> erfolgt die Reinigung durch Chromatographie an Kieselgel (1:1 EtOAc–Petrolether), und man erhält **79** als orangen Feststoff.



Ausbeute: 0.38 g (0.51 mmol, 86%) (24% über 3 Stufen ab **77**)

Schmp.: 54–55°C

R<sub>f</sub>-Wert: 0.40 (1:1 EtOAc–Petrolether)

<sup>1</sup>H-NMR: (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 4.79 (s, 4H, 8'-Benzyl-H), 5.28 (s, 4H, 7'-Benzyl-H), 6.95 (d, <sup>3</sup>J = 2.8 Hz, 2H, 2-H), 6.98 (dd, <sup>3</sup>J = 8.3 Hz, <sup>3</sup>J = 4.1 Hz, 2H, 3'-H), 7.03 (s, 2H, 6'-H), 7.17–7.23 (m, 16H, Benzyl-H), 7.43–7.44 (m, 4H, Benzyl-H), 8.22 (dd, <sup>3</sup>J = 8.3 Hz, <sup>4</sup>J = 1.7 Hz, 2H, 4'-H), 8.80 (dd, <sup>3</sup>J = 4.1 Hz, <sup>4</sup>J = 1.7 Hz, 2H, 2'-H), 10.52 (s, 1H, 1-H).

<sup>13</sup>C-NMR: (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 71.77 (Benzyl-CH<sub>2</sub>-8'), 75.96 (Benzyl-CH<sub>2</sub>-7'), 118.68 (C-3'), 118.96 (C-6'), 119.26 (C-2), 120.40 (C-3), 123.62 (C-4a'), 127.15 (Benzyl-C), 127.71 (Benzyl-C), 127.89 (Benzyl-C), 128.01 (Benzyl-C), 128.39 (Benzyl-C), 128.46 (Benzyl-C), 130.21 (C-5'), 135.77 (C-4'),

136.49 (Benzyl-C<sub>q</sub>-8'), 137.61 (Benzyl-C<sub>q</sub>-7'), 140.44 (C-7'), 142.95 (C-8a'), 149.11 (C-2'), 150.57 (C-8').

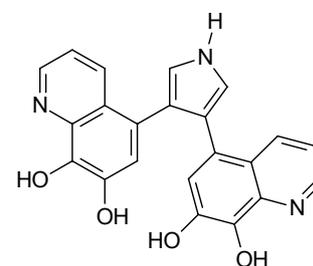
EI-MS:  $m/z$  (%) = 746 (3) [M<sup>+</sup>+H], 745 (5) [M<sup>+</sup>], 655 (14), 654 (25), 564 (7), 549 (13), 548 (29), 472 (17), 458 (5), 382 (4), 347 (4), 262 (8), 108 (25), 107 (21), 106 (35), 105 (35), 92 (18), 91 (100), 79 (16), 77 (28).

HR-EI-MS: C<sub>50</sub>H<sub>39</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> ber.: 745.9241, gef.: 745.9206.

Summenformel: C<sub>50</sub>H<sub>39</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>: (745.86)

#### 12.2.4 Bis-3,4-(7,8-dihydroxychinolin-5-yl)pyrrol (88)

In einem Rundkolben mit Rückflusskühler wird **79** (11 mg, 0.015 mmol) unter Argon in abs. Ethanol (2 ml) gelöst, und Palladium auf Kohle (10 mg, 10% Pd) sowie 1,4-Cyclohexadien (0.05 ml, 42 mg, 0.52 mmol) werden zugegeben. Nach 40 Minuten Erhitzen unter Rückfluss filtriert man den Katalysator ab und erhält nach Trocknen **88** als roten Feststoff in sehr guter Reinheit.



Ausbeute: 5 mg (0.013 mmol, 87%)

UV: (MeOH):  $\lambda_{\max}$  (qual.) = 205 nm (1.00), 252 (0.85), 360 (0.15).

<sup>1</sup>H-NMR: (600 MHz, [D<sub>4</sub>]Methanol):  $\delta$  = 7.16 (s, 2H), 7.18 (s, 2H), 7.27 (dd, <sup>3</sup>J = 8.4 Hz, <sup>3</sup>J = 4.8 Hz, 2H), 8.59 (d, <sup>3</sup>J = 8.4 Hz, 2H), 8.65 (d, <sup>3</sup>J = 4.8 Hz, 2H).

<sup>13</sup>C-NMR: (151 MHz, [D<sub>4</sub>]Methanol):  $\delta$  = 118.77 (2×CH), 120.82 (2×CH), 121.18 (2×C<sub>q</sub>), 123.12 (2×CH), 124.31 (2×C<sub>q</sub>), 128.27 (2×C<sub>q</sub>), 135.31 (2×C<sub>q</sub>), 136.32 (2×C<sub>q</sub>), 141.96 (2×CH), 146.32 (2×CH), 147.01 (2×C<sub>q</sub>).

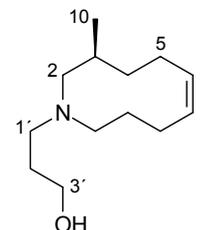
EI-MS:  $m/z$  (%) = 386 (27) [M<sup>+</sup>+H], 385 (100) [M<sup>+</sup>], 356 (12), 193 (3), 178 (5).

Summenformel: C<sub>22</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>: (385.37)

## 12.3 Synthese der Aminoalkohole – die Halitulin-Nordhälften

### 12.3.1 3-[(3S)-3-Methyl-3,4,5,8,9,10-hexahydro-2H-azecin-1-yl]-propan-1-ol (**81**)

In einem 50 ml Schlenk-Kolben wird das cyclische Amin **36** (50 mg, 0.33 mmol) mit 3-Brom-1-propanol (**80**) (30  $\mu$ l, 45 mg, 0.33 mmol) und Kaliumcarbonat (45 mg, 0.33 mmol) in abs. Acetonitril (5 ml) unter Argon vorgelegt. Die Reaktionsmischung wird für 2 Stunden auf 70°C erhitzt und nach dem Abkühlen und Filtrieren am Rotationsverdampfer eingengt. Man erhält **81** als gelbliches Öl in guter Reinheit. Wurde 3-Brom-1-propanol (**80**) zuvor im Überschuss eingesetzt, so lässt es sich jetzt im Vakuum entfernen.



Ausbeute: 65 mg (0.31 mmol, 94%)

$R_f$ -Wert: 0.5 (4:1  $\text{CHCl}_3$ -MeOH, Detektion mit  $\text{KMnO}_4$ )

$^1\text{H-NMR}$ : (600 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta$  = 0.85 (d,  $^3J$  = 6.7 Hz, 3H, 10-H), 1.32 (m, 1H, 9b-H), 1.40 (m, 1H, 4b-H), 1.59 (m, 1H, 4a-H), 1.72 (m, 1H, 2'b-H), 1.77–1.78 (m, 4H, 2'a-H, 5b-H, 8b-H, 9a-H), 1.95 (m, 2H, 3-H, 10b-H), 2.08–2.16 (m, 2H, 1'b-H, 2b-H), 2.50 (m, 1H, 8a-H), 2.58 (m, 1H, 2a-H), 2.75 (m, 1H, 1'a-H), 2.83 (m, 1H, 10a-H), 3.10 (m, 1H, 5a-H), 3.70 (t,  $^3J$  = 6.4 Hz, 2H, 3'-H), 5.33 (m, 1H, 6/7-H), 5.45 (ddd,  $^3J$  = 11.4 Hz,  $^3J$  = 11.3 Hz,  $^3J$  = 3.8 Hz, 1H, 6/7-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ : (151 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta$  = 21.42 (C-11), 23.45 (C-8), 24.43 (C-9), 25.60 (C-5), 26.99 (C-3), 29.72 (C-2'), 37.54 (C-4), 49.54 (C-10), 52.00 (C-1'), 62.07 (C-3'), 63.53 (C-2), 127.92 (C-6/7), 132.72 (C-6/7).

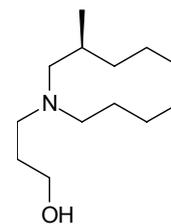
EI-MS:  $m/z$  (%) = 211 (0.5) [ $\text{M}^+$ ], 210 (1) [ $\text{M}^+ - \text{H}$ ], 168 (9), 167 (6), 166 (41), 154 (25), 153 (28), 152 (19), 142 (12), 138 (7), 125 (10), 124 (100), 111 (6), 110 (7), 96 (8).

HR-EI-MS:  $\text{C}_{13}\text{H}_{24}\text{NO}$  [ $\text{M}^+ - \text{H}$ ] ber.: 210.1858, gef.: 210.1846.

Summenformel:  $\text{C}_{13}\text{H}_{25}\text{NO}$ : (211.34)

### 12.3.2 3-[(3S)-3-Methyl-azecan-1-yl]-propan-1-ol (**82**)

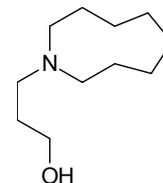
Der Aminoalkohol **81** (65 mg, 0.31 mmol) wird in abs. Methanol (5 ml) gelöst und mit 1.25N Salzsäure in Methanol (1 ml) versetzt. Nach dem Sättigen der Reaktionslösung mit Argon gibt man Palladium auf Aktivkohle (30 mg, 10% Pd) zu und hydriert im Stahlautoklaven bei 10–20 bar Wasserstoffdruck für 16 Stunden. Der Katalysator wird über Celite® abfiltriert und die Reaktionslösung im Vakuum eingeeengt. Man erhält das Hydrochlorid von **82** als farbloses, zähflüssiges Öl. Die analytischen Daten beziehen sich auf **82** (× HCl).



- Ausbeute: > 70 mg (0.28 mmol, > 90%)
- $R_f$ -Wert: 0.35 (4:1 CHCl<sub>3</sub>–MeOH, Detektion mit I<sub>2</sub>)
- Drehwert:  $[\alpha]_D^{20} = -12^\circ$  ( $c = 2.0$  in MeOH)
- <sup>13</sup>C-NMR: (75.5 MHz, [D<sub>4</sub>]Methanol):  $\delta = 19.83$  (CH<sub>3</sub>), 20.35 (CH<sub>3</sub>), 22.48 (CH<sub>2</sub>), 22.64 (CH<sub>2</sub>), 24.33 (CH<sub>2</sub>), 24.36 (CH<sub>2</sub>), 25.12 (CH<sub>2</sub>), 25.25 (CH<sub>2</sub>), 25.60 (CH<sub>2</sub>), 25.78 (CH<sub>2</sub>), 26.24 (CH<sub>2</sub>), 26.26 (CH<sub>2</sub>), 26.72 (CH<sub>2</sub>), 27.14 (CH<sub>2</sub>), 28.62 (CH), 30.25 (CH), 31.93 (CH<sub>2</sub>), 32.16 (CH<sub>2</sub>), 53.59 (CH<sub>2</sub>), 54.74 (CH<sub>2</sub>), 58.57 (CH<sub>2</sub>), 59.46 (CH<sub>2</sub>), 59.62 (CH<sub>2</sub>), 60.14 (CH<sub>2</sub>), 61.59 (CH<sub>2</sub>), 62.19 (CH<sub>2</sub>). [Die Protonierung führt zu zwei Diastereomeren. Jedes <sup>13</sup>C-Signal tritt deshalb doppelt auf.]
- EI-MS:  $m/z$  (%) = 213 (14) [M<sup>+</sup>], 212 (4) [M<sup>+</sup>–H], 169 (12), 168 (100), 154 (10), 140 (4), 128 (4), 126 (24), 114 (7), 102 (15), 88 (44).
- HR-EI-MS: C<sub>13</sub>H<sub>27</sub>NO ber.: 213.2093, gef.: 213.2101.
- Summenformel: C<sub>13</sub>H<sub>27</sub>NO: (213.36)

### 12.3.3 3-(Azacyclonon-1-yl)-propan-1-ol (**86**)

In einem Rundkolben mit Rückflusskühler wird Azonan (**85**)<sup>[90]</sup> (0.50 g, 3.94 mmol) mit 3-Brom-1-propanol (**80**) (0.34 ml, 0.55 g, 3.94 mmol) und Kaliumcarbonat (1.63 g, 11.82 mmol) in abs. Dioxan (8 ml) unter Argon für 18 Stunden auf 95°C erhitzt. Nach dem Filtrieren wird die Reaktionslösung am Rotationsverdampfer eingeeengt. Die Reinigung des Rohprodukts erfolgt durch Chromatographie an Kieselgel (4:1 CHCl<sub>3</sub>-MeOH). Man erhält **86** als farbloses Öl.



Ausbeute: 0.33 g (1.77 mmol, 45%)

$R_f$ -Wert: 0.35 (4:1 CHCl<sub>3</sub>-MeOH, Detektion mit I<sub>2</sub>)

<sup>1</sup>H-NMR: (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 1.48 (m, 4H), 1.55 (m, 8H), 1.71 (tt, <sup>3</sup>J = 6.0 Hz, <sup>3</sup>J = 5.8 Hz, 2H), 2.54 (m, 4H), 2.67 (t, <sup>3</sup>J = 6.0 Hz, 2H), 3.76 (t, <sup>3</sup>J = 5.8 Hz, 2H), 4.15 (s, 1H).

<sup>13</sup>C-NMR: (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 22.88 (2×CH<sub>2</sub>), 25.17 (2×CH<sub>2</sub>), 25.89 (2×CH<sub>2</sub>), 28.65 (CH<sub>2</sub>), 53.12 (2×CH<sub>2</sub>), 57.90 (CH<sub>2</sub>), 63.23 (CH<sub>2</sub>).

EI-MS:  $m/z$  (%) = 185 (20) [M<sup>+</sup>], 144 (4), 141 (10), 140 (100), 126 (8), 114 (9), 112 (33), 100 (5), 88 (16), 84 (13), 70 (10), 58 (20), 57 (17), 55 (13), 44 (21), 41 (22).

HR-EI-MS: C<sub>11</sub>H<sub>23</sub>NO ber.: 185.1780, gef.: 185.1786.

Summenformel: C<sub>11</sub>H<sub>23</sub>NO: (185.31)

## 12.4 Aktivierung der Aminoalkohole durch Tosylierung

### Allgemeine Vorschrift zur Synthese von **83** und **87**

Zu einer Lösung des Aminoalkohols **82** (bzw. **86**) (1.0 mmol) in abs. Dichlormethan (5 ml) werden unter Argon und Kühlung im Eisbad Triethylamin (208  $\mu$ l, 152 mg, 1.5 mmol),<sup>53</sup> DMAP (24 mg, 0.2 mmol) und Tosylchlorid (229 mg, 1.2 mmol) gegeben. Nach 5 Minuten wird das Eisbad entfernt und man lässt die Reaktionsmischung über 2 Stunden auf Raumtemperatur auftauen. Es wird mit Dichlormethan verdünnt und mehrfach mit Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und das Rohprodukt durch Chromatographie an Kieselgel (2:3 EtOAc–Petrolether) gereinigt. Man erhält **83** (bzw. **87**) als farbloses Öl, das sich in Lösung bei Raumtemperatur innerhalb eines Tages zersetzt, in reiner Form im Kühlschrank (0°C) aber über Wochen stabil ist.

#### 12.4.1 3-[(3S)-3-Methyl-azecan-1-yl]-prop-1-yl-toluol-4-sulfonat (**83**)

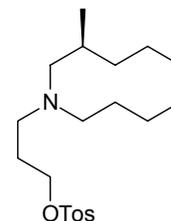
Ausbeute: 287 mg (0.78 mmol, 78%)

$R_f$ -Wert: 0.75 (1:3 EtOAc–Petrolether)

0.20 (100%  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )

$^1\text{H-NMR}$ : (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.77 (d,  $^3J$  = 6.2 Hz, 3H), 1.22–1.39 (m, 5H), 1.41–1.53 (m, 2H), 1.54–1.73 (m, 5H), 1.75–1.82 (m, 2H), 2.04 (m, 1H), 2.10–2.17 (m, 2H), 2.22–2.26 (m, 1H), 2.42–2.50 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.57–2.62 (m, 1H), 4.11 (t,  $^3J$  = 6.3 Hz, 2H), 7.34 (d,  $^3J$  = 7.7 Hz, 2H), 7.89 (d,  $^3J$  = 7.7 Hz, 2H).

$^{13}\text{C-NMR}$ : (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 19.43 ( $\text{CH}_3$ ), 21.62 ( $\text{CH}_3$ ), 22.20 ( $\text{CH}_2$ ), 24.25 ( $\text{CH}_2$ ), 24.67 ( $\text{CH}_2$ ), 25.92 ( $\text{CH}_2$ ), 26.46 ( $\text{CH}_2$ ), 29.98 ( $\text{CH}_2$ ), 30.31 (CH),



<sup>53</sup> Für die Umsetzung des Hydrochlorids **82** ( $\times \text{HCl}$ ) sind 2.5 mmol Triethylamin nötig.

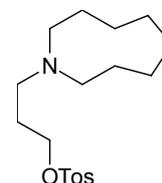
31.82 (CH<sub>2</sub>), 51.11 (CH<sub>2</sub>), 53.23 (CH<sub>2</sub>), 60.61 (CH<sub>2</sub>), 69.67 (CH<sub>2</sub>), 127.92 (CH), 129.80 (CH), 133.25 (C<sub>q</sub>), 144.60 (C<sub>q</sub>).

EI-MS:  $m/z$  (%) = 368 (4) [M<sup>+</sup>+H], 367 (5) [M<sup>+</sup>], 324 (3), 312 (5), 282 (6), 256 (10), 243 (8), 242 (62), 169 (12), 168 (100), 155 (8), 154 (11), 126 (27), 106 (9), 98 (11), 91 (10), 70 (15), 58 (11).

HR-EI-MS: C<sub>20</sub>H<sub>33</sub>NO<sub>3</sub>S ber.: 367.2181, gef.: 367.2202.

Summenformel: C<sub>20</sub>H<sub>33</sub>NO<sub>3</sub>S: (367.55)

#### 12.4.2 3-(Azacyclonon-1-yl)-prop-1-yl-toluol-4-sulfonat (87)



Ausbeute: 272 mg (0.80 mmol, 80%)

$R_f$ -Wert: 0.75 (1:3 EtOAc–Petrolether)

<sup>1</sup>H-NMR: (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 1.32–1.48 (m, 12H), 1.77 (tt, <sup>3</sup> $J$  = 6.7 Hz, <sup>3</sup> $J$  = 6.5 Hz, 2H), 2.37 (m, 4H), 2.42 (s, 3H), 2.44 (t, <sup>3</sup> $J$  = 6.7 Hz, 2H), 4.10 (t, <sup>3</sup> $J$  = 6.5 Hz, 2H), 7.32 (dd, <sup>3</sup> $J$  = 8.5 Hz, <sup>4</sup> $J$  = 0.6 Hz, 2H), 7.77 (d, <sup>3</sup> $J$  = 8.5 Hz, 2H).

<sup>13</sup>C-NMR: (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 21.50 (CH<sub>3</sub>), 23.38 (2×CH<sub>2</sub>), 25.39 (2×CH<sub>2</sub>), 26.36 (2×CH<sub>2</sub>), 27.30 (CH<sub>2</sub>), 53.30 (2×CH<sub>2</sub>), 53.90 (CH<sub>2</sub>), 69.33 (CH<sub>2</sub>), 127.79 (2×CH), 129.73 (2×CH), 133.02 (C<sub>q</sub>), 144.58 (C<sub>q</sub>).

EI-MS:  $m/z$  (%) = 339 (13) [M<sup>+</sup>], 298 (7), 282 (7), 268 (9), 242 (32), 184 (4), 155 (5), 141 (10), 140 (100), 138 (9), 126 (12), 124 (7), 112 (28), 91 (22), 84 (12), 70 (15), 58 (11), 55 (13).

HR-EI-MS: C<sub>18</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>3</sub>S ber.: 339.1868, gef.: 339.1861.

Summenformel: C<sub>18</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>3</sub>S: (339.49)

## 12.5 Verknüpfung von Nord-Amin und Süd-Bis(chinolinyl)pyrrol

### Allgemeine Vorschrift zur Synthese von 90 und 89

In einem 50 ml Schlenk-Kolben wird das Pyrrol **79** (0.031 mmol) in Dimethylformamid (2 ml, + 2 Tr. DMPU) unter Argon auf 0°C abgekühlt. Man tropft Kaliumhexamethyldisilazid (80 µl, 0.04 mmol, 0.5M Lösung in Toluol) zu. Dabei verfärbt sich die Reaktionslösung von gelb nach rot. Nach 10 Minuten Rühren im Eisbad wird das Tosylat **83** (bzw. **87**) (0.032 mmol, gelöst in 0.5 ml Tetrahydrofuran) zugesetzt und die Reaktionslösung für weitere 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Man verdünnt mit einer wässrigen NaHCO<sub>3</sub>-Lösung und extrahiert mehrfach mit Dichlormethan. Nach dem Trocknen über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> und Entfernen der Lösungsmittel im Hochvakuum wird das Rohprodukt HPL-chromatographisch gereinigt.

### 12.5.1 Tetra-*O*-benzylbisorhalitulin-tris-trifluoracetat [**90** (× 3 Tfa)]

Ausbeute: 80–95% (0.025–0.029 mmol)

*R<sub>f</sub>*-Wert: 0.2 (3:1 EtOAc–Petrolether, Edukt **79**: 0.7)

HPLC-UV: Laufmittel A: H<sub>2</sub>O/CH<sub>3</sub>CN (9:1) + 0.05% Trifluoressigsäure

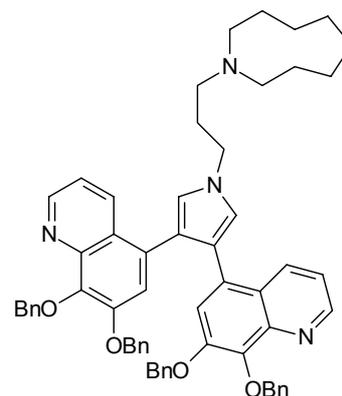
Laufmittel B: CH<sub>3</sub>CN

Gradient: Start: 100% A, 40–60 min: 45% A, 70 min: 100% B, Flussrate: 3 ml/min.

*R<sub>t</sub>*-Wert: 58 min

$\lambda_{\max}$ (qual.) = 263 nm (1.00), 341 (0.10), 412 (0.15).

<sup>1</sup>H-NMR: (600 MHz, [D<sub>4</sub>]Methanol):  $\delta$  = 1.67–1.80 (m, 8H), 1.93–2.07 (m, 4H), 2.41–2.54 (m, 2H), 3.32–3.38 (m, 2H), 3.39–3.52 (m, 4H), 4.29 (t, <sup>3</sup>*J* = 7.0 Hz, 2H), 5.18 (s, 4H), 5.42 (s, 4H), 7.20–7.40 (m, 22H), 7.47 (s, 2H), 7.57 (dd, <sup>3</sup>*J* = 8.5 Hz, <sup>3</sup>*J* = 5.4 Hz, 2H), 8.89 (dd, <sup>3</sup>*J* = 5.4 Hz, <sup>4</sup>*J* = 1.4 Hz, 2H), 8.93 (dd, <sup>3</sup>*J* = 8.5 Hz, <sup>4</sup>*J* = 1.4 Hz, 2H).



$^{13}\text{C}$ -NMR: (151 MHz,  $[\text{D}_4]$ Methanol):  $\delta = 23.22$  ( $2\times\text{CH}_2$ ),  $24.93$  ( $2\times\text{CH}_2$ ),  $25.46$  ( $2\times\text{CH}_2$ ),  $27.81$  ( $\text{CH}_2$ ),  $48.38$  ( $\text{CH}_2$ ),  $52.65$  ( $2\times\text{CH}_2$ ),  $55.48$  ( $\text{CH}_2$ ),  $73.09$  ( $2\times\text{CH}_2$ ),  $76.78$  ( $2\times\text{CH}_2$ ),  $120.42$  ( $2\times\text{CH}$ ),  $120.76$  ( $2\times\text{C}_q$ ),  $121.60$  ( $2\times\text{CH}$ ),  $125.12$  ( $2\times\text{C}_q$ ),  $125.15$  ( $2\times\text{CH}$ ),  $128.67$  ( $4\times\text{CH}$ ),  $129.70$  ( $4\times\text{CH}$ ),  $129.91$  ( $2\times\text{CH}$ ),  $130.04$  ( $2\times\text{CH}$ ),  $130.08$  ( $4\times\text{CH}$ ),  $130.34$  ( $4\times\text{CH}$ ),  $132.88$  ( $2\times\text{C}_q$ ),  $135.74$  ( $2\times\text{C}_q$ ),  $136.70$  ( $2\times\text{C}_q$ ),  $137.24$  ( $2\times\text{C}_q$ ),  $137.71$  ( $2\times\text{C}_q$ ),  $146.19$  ( $2\times\text{CH}$ ),  $146.36$  ( $2\times\text{CH}$ ),  $154.89$  ( $2\times\text{C}_q$ ).

ESI-MS:  $m/z$  (%) = 913 [ $\text{M}^+\text{H}$ ].

HR-ESI-MS:  $\text{C}_{61}\text{H}_{61}\text{N}_4\text{O}_4$  [ $\text{M}^+\text{H}$ ] ber.: 913.4693, gef.: 913.4708.

Summenformel:  $\text{C}_{61}\text{H}_{60}\text{N}_4\text{O}_4$ : (913.15)

### 12.5.2 (*S*)-Tetra-*O*-benzylhalitulin-tris-trifluoracetat [89 ( $\times 3$ Tfa)]

Ausbeute: 80–95% (0.025–0.029 mmol)

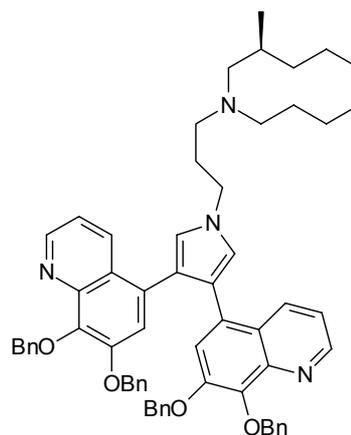
$R_f$ -Wert: 0.2 (3:1 EtOAc–Petrolether, Edukt **79**: 0.7)

HPLC-UV: Laufmittel und Gradient siehe unter 12.5.1

$R_t$ -Wert: 58.5 min

$\lambda_{\text{max}}$ (qual.) = 263 nm (1.00), 341 (0.10), 412 (0.15).

$^1\text{H}$ -NMR: (400 MHz,  $[\text{D}_4]$ Methanol):  $\delta = 1.10$ ,  $1.13$ <sup>54</sup> ( $2\times\text{d}$ ,  $^3J = 6.7$  bzw.  $6.6$  Hz, 3H),  $1.52$ – $1.78$  (m, 10H),  $1.87$ – $2.10$  (m, 2H),  $2.29$ – $2.36$  (m, 1H),  $2.44$ – $2.54$  (m, 2H),  $3.14$  (m, 1H),  $3.20$ – $3.59$  (m, 5H),  $4.30$  (t,  $^3J = 6.8$  Hz, 2H),  $5.21$  (s, 4H),  $5.44$  (s, 4H),  $7.21$ – $7.42$  (m, 22H),  $7.49$  (s, 2H),  $7.61$  (dd,  $^3J = 8.4$  Hz,  $^3J = 5.4$  Hz, 2H),  $8.91$  (dd,  $^3J = 5.4$  Hz,  $^4J = 1.3$  Hz, 2H),  $8.98$  (dd,  $^3J = 8.4$  Hz,  $^4J = 1.3$  Hz, 2H).



<sup>54</sup> Die Protonierung führt wegen des Asymmetriezentrums im Azacyclodecan zu zwei Diastereomeren (vgl. auch NMR-Daten von Halitulin).

$^{13}\text{C}$ -NMR: (100.7 MHz,  $[\text{D}_4]$ Methanol):  $\delta$  = 21.36 ( $\text{CH}_3$ ), 21.93 ( $\text{CH}_2$ ), 23.72 ( $\text{CH}_2$ ), 25.20 ( $\text{CH}_2$ ), 25.61 ( $\text{CH}_2$ ), 25.77 ( $\text{CH}_2$ ), 27.71 ( $\text{CH}_2$ ), 30.21 ( $\text{CH}$ ), 34.37 ( $\text{CH}_2$ ), 48.62 ( $\text{CH}_2$ ), 53.11 ( $\text{CH}_2$ ), 55.82 ( $\text{CH}_2$ ), 59.72 ( $\text{CH}_2$ ), 73.11 ( $2\times\text{CH}_2$ ), 76.78 ( $2\times\text{CH}_2$ ), 120.43 ( $2\times\text{CH}_2$ ), 120.59 ( $2\times\text{CH}_2$ ), 121.71 ( $2\times\text{CH}_2$ ), 125.16 ( $2\times\text{C}_q$ ), 125.30 ( $2\times\text{CH}$ ), 128.66 ( $4\times\text{CH}$ ), 129.72 ( $4\times\text{CH}$ ), 129.93 ( $2\times\text{CH}$ ), 130.09 ( $2\times\text{CH}+4\times\text{CH}_2$ ), 130.36 ( $4\times\text{CH}$ ), 132.98 ( $2\times\text{C}_q$ ), 135.33 ( $2\times\text{C}_q$ ), 136.11 ( $2\times\text{C}_q$ ), 137.17 ( $2\times\text{C}_q$ ), 137.63 ( $2\times\text{C}_q$ ), 146.03 ( $2\times\text{CH}$ ), 146.88 ( $2\times\text{CH}$ ), 155.08 ( $2\times\text{C}_q$ ).

FAB-MS:  $m/z$  (%) = 941 [ $\text{M}^+\text{H}$ ].

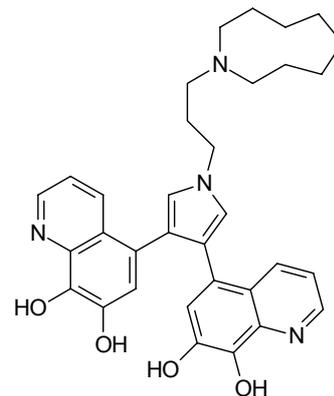
Summenformel:  $\text{C}_{63}\text{H}_{64}\text{N}_4\text{O}_4$ : (941.21)

## 12.6 (S)-Halitulin und Bisnorhalitulin - Abspaltung der Schutzgruppen durch Transferhydrierung

### *Allgemeine Vorschrift zur Synthese von [(S)-13] und 84*

In einem Rundkolben mit Rückflusskühler wird der Tetrabenzylether **89** (bzw. **90**) (10 mg, 0.01 mmol) unter Argon in abs. Ethanol (5 ml) und Trifluoressigsäure (0.1 ml) vorgelegt. Nach der Zugabe von Palladium auf Aktivkohle (5 mg, 10% Pd) und 1,4-Cyclohexadien (0.1 ml, 85 mg, 1.1 mmol) erhitzt man die Reaktionsmischung 45 Minuten unter Rückfluss und lässt 1 Stunde auf Raumtemperatur abkühlen. Nach dem Abfiltrieren des Katalysators (nicht über Celite<sup>®</sup> und RP-18-HPLC-Reinigungskartuschen) und Entfernen des Lösungsmittels erhält man [(S)-13] (bzw. **84**) als Trifluoracetat in bereits guter Reinheit. Eine weitere Reinigung ist mittels HPL-Chromatographie möglich.

### 12.6.1 Bisnorhalitulin-tris-trifluoracetat [84 (× 3 Tfa)]



Ausbeute: > 90% (0.009 mmol)

HPLC-UV: Laufmittel A: H<sub>2</sub>O/CH<sub>3</sub>CN (9:1) + 0.05% Trifluoressigsäure

Laufmittel B: CH<sub>3</sub>CN

Gradient: Start–10 min: 100% A, 50 min: 100% B, Flussrate: 3 ml/min.

*R<sub>t</sub>*-Wert: 37 min

$\lambda_{\max}$ (qual.) = 264 nm (1.00), 336 (0.05), 423 (0.15).

<sup>1</sup>H-NMR: (400 MHz, [D<sub>4</sub>]Methanol):  $\delta$  = 1.66–1.87 (m, 8H), 1.90–2.10 (m, 4H), 2.47–2.51 (m, 2H), 3.33–3.37 (m, 4H), 3.44–3.49 (m, 2H), 4.31 (t, <sup>3</sup>*J* = 7.0 Hz, 2H), 7.27 (s, 2H), 7.32 (s, 2H), 7.58 (dd, <sup>3</sup>*J* = 8.5 Hz, <sup>3</sup>*J* = 5.6 Hz, 2H), 8.79 (dd, <sup>3</sup>*J* = 5.6 Hz, <sup>4</sup>*J* = 1.5 Hz, 2H), 9.01 (dd, <sup>3</sup>*J* = 8.5 Hz, <sup>4</sup>*J* = 1.5 Hz, 2H).

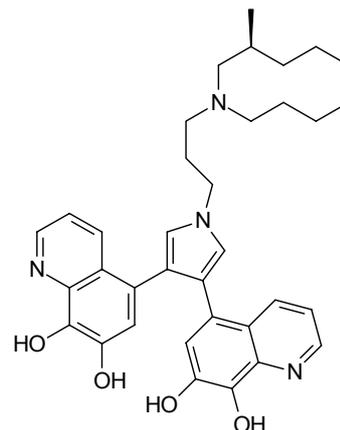
<sup>13</sup>C-NMR: (151 MHz, [D<sub>4</sub>]Methanol): = 23.21 (2×CH<sub>2</sub>), 24.93 (2×CH<sub>2</sub>), 25.45 (2×CH<sub>2</sub>), 27.89 (CH<sub>2</sub>), 48.32 (CH<sub>2</sub>), 52.67 (2×CH<sub>2</sub>), 55.56 (CH<sub>2</sub>), 118.80 (2×CH), 120.85 (2×C<sub>q</sub>), 124.30 (2×CH), 124.55 (2×CH), 124.84 (2×C<sub>q</sub>), 128.52 (2×C<sub>q</sub>), 132.30 (2×C<sub>q</sub>), 133.62 (2×C<sub>q</sub>), 144.00 (2×CH), 146.77 (2×CH), 150.03 (2×C<sub>q</sub>).

EI-MS: *m/z* (%) = 553 (19) [M<sup>+</sup>+H], 552 (57) [M<sup>+</sup>], 400 (21), 399 (100), 398 (30), 371 (5), 276 (4), 140 (21).

HR-EI-MS: C<sub>33</sub>H<sub>36</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> ber.: 552.2737, gef.: 552.2719.

Summenformel: C<sub>33</sub>H<sub>36</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>: (552.66)

### 12.6.2 (S)-Halitulin-tris-trifluoracetat [(S)-13 (× 3 Tfa)]



Ausbeute: > 90% (0.009 mmol)

Drehwert:  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -3.5^{\circ}$  ( $c = 0.25$  in MeOH)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -21^{\circ}$  ( $c = 0.2$  in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,

Tetra-*O*-acetyl-(*S*)-Halitulin [(*S*)-**91**])<sup>55</sup>

HPLC-UV: Laufmittel und Gradient siehe unter 12.6.1

$R_{\text{t}}$ -Wert: 37 min

$\lambda_{\text{max}}(\epsilon) = 266 \text{ nm} (67310), 351 (5070), 434 (7320)$ .

<sup>1</sup>H-NMR: siehe Tabelle in Abschnitt 5.8

<sup>13</sup>C-NMR: siehe Tabelle in Abschnitt 5.8

EI-MS:  $m/z$  (%) = 581 (12) [ $\text{M}^+ + \text{H}$ ], 580 (46) [ $\text{M}^+$ ], 424 (3), 399 (100), 398 (23), 385 (2), 235 (5), 169 (6), 168 (40), 152 (11), 126 (14), 124 (12), 110 (22), 98 (15), 91 (13), 86 (12), 82 (11), 70 (25), 58 (23), 55 (23).

HR-EI-MS:  $\text{C}_{35}\text{H}_{40}\text{N}_4\text{O}_4$  ber.: 580.3050, gef.: 580.3052.

Summenformel:  $\text{C}_{35}\text{H}_{40}\text{N}_4\text{O}_4$ : (580.72)

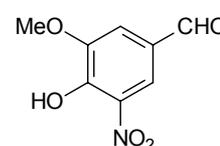
<sup>55</sup> Halitulin-tris-trifluoracetat [**13** (× 3 Tfa)] (3.0 mg) wird in einem Gemisch aus Dichlormethan (1 ml), Acetanhydrid (50  $\mu\text{l}$ ), Triethylamin (100  $\mu\text{l}$ ) und DMAP (cat.) für 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Diese Lösung wird (wegen der geringen Stabilität der Tetraacetyl-Verbindung **91**) unmittelbar zur Messung des Drehwerts verwendet (Berechnung: ca. 2.4 mg **91** in 1.2 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

## 13 Vorschriften zur Synthese der Arylbrenztraubensäuren und zur oxidativen Pyrrolkondensation

### 13.1 Synthese der (4-Hydroxy-3-methoxy-5-nitrophenyl)brenztraubensäure

#### 13.1.1 5-Nitrovanillin (113)

Zu einer eisgekühlten Lösung von Vanillin (**112**) (10.0 g, 65.7 mmol) in trockenem Diethylether (250 ml) tropft man langsam 100-proz. Salpetersäure (12 ml, 18.24 g, 289 mmol). Nach beendeter Zugabe wird das Eisbad entfernt und die Reaktionsmischung für 12–18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Der entstandene Feststoff wird abfiltriert, mit Diethylether und Wasser gewaschen und im Vakuum getrocknet. Man erhält **113** als gelben Feststoff in sehr guter Reinheit.



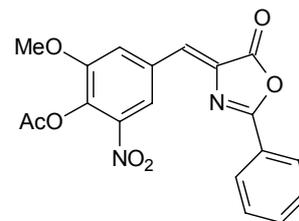
Ausbeute:	10.6 g (53.8 mmol, 82%)
Schmp.:	169–170°C (Lit. <sup>[194]</sup> 177–178°C)
$R_f$ -Wert:	0.15 (2:3 EtOAc–Petrolether)
UV:	(MeOH): $\lambda_{\max}$ (lg $\epsilon$ ) = 215 nm (4.21), 251 (4.05), 275 (4.08).
IR:	(KBr): $\tilde{\nu}$ = 3206 (m), 1687 (s), 1613 (s), 1578 (m), 1549 (s), 1467 (m), 1402 (m), 1369 (w), 1336 (s), 1269 (s), 1234 (s), 1191 (w), 1105 (s), 1050 (s), 918 (m), 876 (m), 769 (m), 627 (m) $\text{cm}^{-1}$ .
$^1\text{H-NMR}$ :	(300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta$ = 4.02 (s, 3H), 7.64 (d, $^4J$ = 1.9 Hz, 1H), 8.22 (d, $^4J$ = 1.9 Hz, 1H), 9.88 (s, 1H), 11.24 (s, 1H).
$^{13}\text{C-NMR}$ :	(75.5 MHz, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta$ = 56.95 ( $\text{CH}_3$ ), 113.54 (CH), 121.29 (CH), 127.94 ( $\text{C}_q$ ), 133.52 ( $\text{C}_q$ ), 151.07 ( $\text{C}_q$ ), 151.20 ( $\text{C}_q$ ), 188.82 (CH).
EI-MS:	$m/z$ (%) = 197 (100) [ $\text{M}^+$ ], 180 (35), 167 (84), 166 (14), 152 (20), 149 (15), 136 (17), 135 (22), 122 (6), 96 (13), 79 (20), 65 (15), 51 (22).
HR-EI-MS:	$\text{C}_8\text{H}_7\text{NO}_5$ ber.: 197.0324, gef.: 197.0339.

EA: ber.: C: 48.74 H: 3.58 N: 7.10  
 gef.: C: 48.53 H: 3.41 N: 7.11.

Summenformel: C<sub>8</sub>H<sub>7</sub>NO<sub>5</sub>: (197.14)

### 13.1.2 4-(4-Acetoxy-3-methoxy-5-nitrobenzyliden)-2-phenyl-5(4H)-oxazolone (115)

Nitrovanillin **113** (2.00 g, 10.1 mmol) wird mit Hippursäure (**114**) (1.96 g, 11.0 mmol) und Natriumacetat (1.66 g, 20.2 mmol) in Acetanhydrid (15 ml) für 7 Stunden auf 90°C erhitzt. Beim Abkühlen (bei etwa 60°C) kann durch die vorsichtige Zugabe von Wasser (30 ml) das Rohprodukt ausgefällt werden. Es wird abfiltriert und mit wenig Wasser gewaschen. Man erhält **115** als gelben Feststoff in guter Reinheit.



Ausbeute: 2.95 g (7.72 mmol, 76%)

Schmp.: 226–227°C (Lit.<sup>[195]</sup> 230°C)

R<sub>F</sub>-Wert: 0.9 (10:1 CHCl<sub>3</sub>–MeOH)

UV: (CH<sub>3</sub>CN): λ<sub>max</sub> (lg ε) = 259 nm (4.23), 366 (4.45).

<sup>1</sup>H-NMR: (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 2.41 (s, 3H), 4.03 (s, 3H), 7.15 (s, 1H), 7.52–7.58 (m, 2H), 7.63–7.69 (m, 1H), 8.13–8.17 (m, 2H), 8.23 (d, <sup>4</sup>J = 1.9 Hz, 1H), 8.41 (dd, <sup>4</sup>J = 1.9 Hz, <sup>4</sup>J = 0.4 Hz, 1H).

<sup>13</sup>C-NMR: (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 20.46 (CH<sub>3</sub>), 56.82 (CH<sub>3</sub>), 119.03 (CH), 120.44 (CH), 125.02, 127.47, 128.63 (CH), 129.17 (CH), 131.96, 134.10, 135.35, 135.59, 153.18, 165.14, 166.62, 167.59. [Von 17 verschiedenen C-Atomen werden nur 16 beobachtet.]

EI-MS: *m/z* (%) = 382 (0.2) [M<sup>+</sup>], 341 (9), 340 (55), 310 (2), 105 (100), 77 (19).

HR-EI-MS: C<sub>19</sub>H<sub>15</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub><sup>+</sup> [M<sup>+</sup>+H] ber.: 383.0879, gef.: 383.0902.

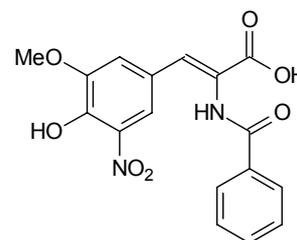
EA: ber.: C: 59.69 H: 3.69 N: 7.33

gef.: C: 59.40 H: 3.66 N: 7.38.

Summenformel: C<sub>19</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>: (382.32)

### 13.1.3 $\alpha$ -Benzoylamino-4-hydroxy-3-methoxy-5-nitrozimtsäure (116)

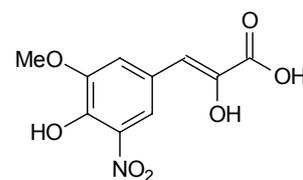
Unter Rühren löst man das Azlacton **115** (1.00 g, 2.62 mmol) in kochender 5-proz. Natronlauge (10 ml) und lässt die entstehende tiefrote Lösung nach beendeter Zugabe abkühlen. Durch den Zusatz von konz. Salzsäure bis zu einem pH-Wert von 2 kann das Produkt **116** ausgefällt werden. Es wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet.



- Ausbeute: 0.85 g (2.37 mmol, > 90%)
- Schmp.: 225–226°C (Lit.<sup>[195]</sup> 233°C)
- $R_f$ -Wert: 0.1 (10:1 CHCl<sub>3</sub>–MeOH)
- UV: (MeOH):  $\lambda_{\max}$  (lg  $\epsilon$ ) = 224 nm (4.46), 300 (4.32).
- IR: (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3393 (s), 1717 (m), 1654 (s), 1616 (m), 1543 (s), 1508 (m), 1480 (s), 1396 (m), 1334 (m), 1273 (s), 1202 (m), 1134 (m), 1060 (m), 924 (w), 867 (w), 792 (w), 766 (w), 713 (m), 614 (w) cm<sup>-1</sup>.
- <sup>1</sup>H-NMR: (300 MHz, [D<sub>6</sub>]DMSO):  $\delta$  = 3.73 (s, 3H), 7.45–7.59 (m, 5H), 7.86 (d, <sup>4</sup>J = 1.9 Hz, 1H), 7.96 (d, <sup>3</sup>J = 7.1 Hz, 2H), 9.93 (s, 1H), 10.82 (s, 1H).
- <sup>13</sup>C-NMR: (75.5 MHz, [D<sub>6</sub>]DMSO):  $\delta$  = 56.55 (CH<sub>3</sub>), 117.10 (CH), 118.03 (CH), 124.40, 127.10, 127.70 (CH), 128.62 (CH), 131.72, 132.01, 133.68, 137.22, 143.33, 149.23, 166.13, 166.32.
- EI-MS:  $m/z$  (%) = 358 (9) [M<sup>+</sup>], 340 (5), 310 (3), 176 (2), 122 (7), 121 (6), 106 (8), 105 (100), 77 (35).
- HR-EI-MS: C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub> ber.: 358.0801, gef.: 358.0770.
- EA: C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub> × ½ H<sub>2</sub>O ber.: C: 55.59 H: 4.12 N: 7.63  
gef.: C: 55.62 H: 3.96 N: 7.67.
- Summenformel: C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>: (358.30)

### 13.1.4 3-(4-Hydroxy-3-methoxy-5-nitrophenyl)brenztraubensäure (117)

Eine Suspension der Benzoylaminozimtsäure **116** (5.65 g, 15.8 mmol) in Wasser (100 ml) und konz. Salzsäure (200 ml) wird für 6 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Man saugt die abgekühlte Lösung ab und wäscht das erhaltene Produkt mit Diethylether (100 ml).



Nach längerem Trocknen im Hochvakuum erhält man **117** als roten Feststoff in guter Reinheit.

Ausbeute: 3.65 g (14.3 mmol, 91%)

Schmp.: 215–217°C

UV: (MeOH):  $\lambda_{\max}$  (lg  $\epsilon$ ) = 227 nm (4.14), 298 (4.36).

IR: (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3382 (s), 3106 (w), 1693 (s), 1618 (m), 1541 (s), 1406 (s), 1362 (w), 1268 (m), 1300 (s), 1199 (m), 1178 (s), 1144 (m), 1058 (m), 982 (m), 925 (m), 889 (m), 818 (w), 780 (m), 709 (w), 648 (w), 612 (m)  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H-NMR}$ : (300 MHz,  $[\text{D}_6]$ DMSO):  $\delta$  = 3.86 (s, 3H), 6.41 (s, 1H), 7.58 (d,  $^4J$  = 1.9 Hz, 1H), 8.02 (d,  $^4J$  = 1.9 Hz, 1H), 9.44 (s, 1H), 10.49 (s, 1H), 13.15 (s, 1H).

$^{13}\text{C-NMR}$ : (75.5 MHz,  $[\text{D}_6]$ DMSO):  $\delta$  = 56.72 ( $\text{CH}_3$ ), 108.72 (CH), 116.64 (CH), 117.27 (CH), 126.04 ( $\text{C}_q$ ), 137.21 ( $\text{C}_q$ ), 141.79 ( $\text{C}_q$ ), 142.02 ( $\text{C}_q$ ), 149.21 ( $\text{C}_q$ ), 166.21 ( $\text{C}_q$ ).

EI-MS:  $m/z$  (%) = 255 (30)  $[\text{M}^+]$ , 225 (3), 209 (36), 192 (5), 183 (10), 182 (100), 179 (7), 164 (6), 152 (8), 136 (27), 105 (13), 92 (7), 77 (12).

HR-EI-MS:  $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{NO}_7$  ber.: 255.0379, gef.: 255.0362.

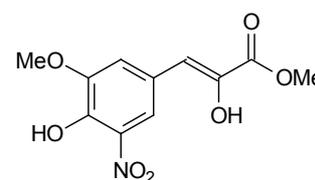
EA: ber.: C: 47.07 H: 3.55 N: 5.49  
gef.: C: 47.29 H: 3.51 N: 5.57.

Summenformel:  $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{NO}_7$ : (255.18)

## 13.2 Oxidative Pyrrolkondensation mit einem Arylbrenztraubensäuremethylester

### 13.2.1 3-(4-Hydroxy-3-methoxy-5-nitrophenyl)brenztraubensäure-methylester (**118**)

Zu einer eisgekühlten Lösung der Brenztraubensäure **117** (0.50 g, 1.96 mmol) in abs. Dimethylformamid (20 ml) unter Argon gibt man DBU (0.59 ml, 0.60 g, 3.92 mmol) und Methyljodid (0.73 ml, 1.67 g, 11.8 mmol) und rührt für 3 Stunden bei 0°C. Man



säuert die Reaktionslösung mit 2N Salzsäure an und extrahiert mehrfach mit Diethylether. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser und ges. NaCl-Lösung gewaschen. Nach dem Trocknen über MgSO<sub>4</sub> und Entfernen der Lösungsmittel erhält man **118** als roten Feststoff in bereits guter Reinheit. Eine weitere Reinigung ist durch Chromatographie an Kieselgel (10:1 CHCl<sub>3</sub>-MeOH) möglich.

Ausbeute: 0.46 g (1.71 mmol, 87%)

Schmp.: 128–130°C

R<sub>f</sub>-Wert: 0.75 (10:1 CHCl<sub>3</sub>-MeOH)

UV: (MeOH): λ<sub>max</sub> (lg ε) = 228 nm (4.14), 302 (4.42).

IR: (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3438 (m), 2961 (w), 2544 (w), 1703 (s), 1614 (m), 1546 (s), 1466 (w), 1443 (s), 1391 (m), 1328 (s), 1248 (s), 1192 (m), 1137 (s), 1060 (m), 968 (m), 925 (w), 903 (w), 886 (w), 772 (m), 749 (w), 697 (w), 636 (w) cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR: (300 MHz, [D<sub>6</sub>]DMSO): δ = 3.84 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 6.50 (s, 1H), 7.66 (d, <sup>4</sup>J = 1.8 Hz, 1H), 8.10 (d, <sup>4</sup>J = 1.8 Hz, 1H), 9.79 (s, 1H), 10.55 (s, 1H).

<sup>13</sup>C-NMR: (75.5 MHz, [D<sub>6</sub>]DMSO): δ = 52.7 (CH<sub>3</sub>), 56.7 (CH<sub>3</sub>), 109.7 (CH), 116.8 (CH), 117.3 (CH), 125.6 (C<sub>q</sub>), 137.2 (C<sub>q</sub>), 141.2 (C<sub>q</sub>), 141.9 (C<sub>q</sub>), 149.2 (C<sub>q</sub>), 165.0 (C<sub>q</sub>).

EI-MS: *m/z* (%) = 269 (37) [M<sup>+</sup>], 223 (13), 210 (12), 209 (51), 196 (30), 183 (9), 182 (100), 165 (5), 136 (23), 120 (7), 105 (6), 92 (6), 90 (7), 77 (8).

HR-EI-MS:  $C_{11}H_{11}NO_7$  ber.: 269.0535, gef.: 269.0550.

EA: ber.: C: 49.08 H: 4.12 N: 5.20  
gef.: C: 49.14 H: 4.03 N: 5.18.

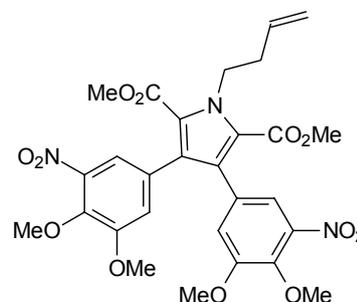
Röntgenstruktur: Daten siehe Anhang

Summenformel:  $C_{11}H_{11}NO_7$ : (269.21)

### 13.2.2 1-(But-3-en-1-yl)-3,4-bis-(3,4-dimethoxy-5-nitrophenyl)-1H-pyrrol-2,5-dicarbon- säure-dimethylester (121)

#### *Vorschrift für die oxidative Pyrrolkuppelung*

Zu einer eisgekühlten Lösung des Brenztraubensäureesters **118** (0.60 g, 2.24 mmol) in abs. Tetrahydrofuran unter Argon gibt man langsam Natriumhydrid (124 mg, 5.16 mmol). Nach 10 Minuten Rühren bei 0°C wird Iod (282 mg, 1.12 mmol) zugesetzt und das Eisbad entfernt. Eine Stunde später gibt man 3-Buten-1-ylamin (**119**)<sup>[116,117]</sup> (238 mg, 3.36 mmol) und Molsieb (4Å, 1.0 g) zu und rührt für 12–18 Stunden bei Raumtemperatur. Die Reaktionsmischung wird mit Ethylacetat verdünnt (50 ml) und filtriert. Man wäscht nacheinander mit 1.1M  $KHSO_4$ -Lösung (3 × 20 ml), Wasser (20 ml) und ges. NaCl-Lösung. Nach dem Trocknen über  $MgSO_4$  und Entfernen der Lösungsmittel wird der Rückstand durch Chromatographie an Kieselgel (10:1  $CHCl_3$ -MeOH + 2% AcOH) gereinigt. Man vereinigt alle Fraktionen im Bereich von  $R_f = 0.6$  bis  $R_f = 0.9$  und erhält etwa 0.6 g Rohprodukt.



#### *Methylierung des Kondensationsprodukts*

Das Rohprodukt der Kondensation wird in abs. Aceton (30 ml) unter Argon mit Dimethylsulfat (0.25 ml, 0.34 g, 2.68 mmol) und Kaliumcarbonat (0.37 g, 2.68 mmol) für 4 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Überschüssiges Dimethylsulfat wird nach dem Abkühlen durch Zugabe von Diethylamin vernichtet. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels wird der Rückstand zwischen Wasser und Ethylacetat verteilt und die wässrige Phase mehrfach mit Ethylacetat nachextrahiert. Man wäscht die vereinigten organischen Phasen mit Wasser und gesättigter NaCl-Lösung und trocknet über  $MgSO_4$ . Das Lösungsmittel wird entfernt und der

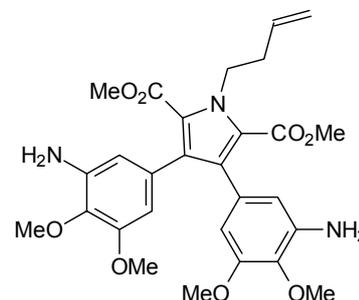
Rückstand durch Chromatographie an Kieselgel (1:2 EtOAc–Petrolether) gereinigt. Man erhält **121** als hellbraunen Feststoff.

- Ausbeute: 240 mg (0.40 mmol, 18% über 2 Stufen)
- Schmp.: 52–53°C
- $R_f$ -Wert: 0.4 (1:2 EtOAc–Petrolether)  
0.9 (10:1 CHCl<sub>3</sub>–MeOH)
- UV: (CH<sub>3</sub>CN):  $\lambda_{\max}$  (lg  $\epsilon$ ) = 243 nm (4.48), 278 (4.27).
- IR: (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3436 (w), 2946 (w), 1724 (s), 1542 (s), 1437 (m), 1355 (m), 1325 (m), 1274 (m), 1242 (m), 1209 (m), 1157 (w), 1072 (w), 1046 (w), 995 (m), 922 (w), 818 (w), 782 (w) cm<sup>-1</sup>.
- <sup>1</sup>H-NMR: (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 2.60 (td, <sup>3</sup> $J$  = 7.5 Hz, <sup>3</sup> $J$  = 6.9 Hz, 2H), 3.67 (s, 6H), 3.68 (s, 6H), 3.94 (s, 6H), 4.79 (m, 2H), 5.06–5.17 (m, 2H), 5.83 (ddt, <sup>3</sup> $J$  = 17.1 Hz, <sup>3</sup> $J$  = 10.2 Hz, <sup>3</sup> $J$  = 6.9 Hz, 1H), 6.68 (d, <sup>4</sup> $J$  = 2.0 Hz, 2H), 7.11 (d, <sup>4</sup> $J$  = 2.0 Hz, 2H).
- <sup>13</sup>C-NMR: (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 36.03 (CH<sub>2</sub>), 46.88 (CH<sub>2</sub>), 51.84 (CH<sub>3</sub>), 56.37 (CH<sub>3</sub>), 62.04 (CH<sub>3</sub>), 117.55 (CH<sub>2</sub>), 118.04 (CH), 118.28 (CH), 124.26 (C<sub>q</sub>), 128.24 (C<sub>q</sub>), 129.93 (C<sub>q</sub>), 134.05 (CH), 141.56 (C<sub>q</sub>), 144.14 (C<sub>q</sub>), 153.16 (C<sub>q</sub>), 161.08 (C<sub>q</sub>).
- EI-MS:  $m/z$  (%) = 600 (28) [M<sup>+</sup>+H], 599 (100) [M<sup>+</sup>], 559 (21), 558 (86), 540 (12), 508 (16), 482 (7), 297 (11), 210 (5).
- HR-EI-MS: C<sub>28</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O<sub>12</sub> ber.: 599.1751, gef.: 599.1723.
- Röntgenstruktur: Daten siehe Anhang
- Summenformel: C<sub>28</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O<sub>12</sub>: (599.54)

### 13.2.3 3,4-Bis-(3-amino-4,5-dimethoxyphenyl)-1-(but-3-en-1-yl)-1*H*-pyrrol-2,5-dicarbonsäure-dimethylester (**122**)

In eine Lösung des Pyrrols **121** (50 mg, 0.083 mmol) in 100-proz. Essigsäure (3 ml) wird langsam Zinkstaub (0.25 g, 3.82 mmol) eingetragen. Man rührt die Reaktionsmischung für 30 Minuten bei Raumtemperatur, filtriert das überschüssige Zink ab und entfernt das Lösungsmittel im Vakuum. Der Rückstand wird zwischen Dichlormethan und 2*N* Natronlauge verteilt.

Man trocknet die organische Phase über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> und erhält nach dem Entfernen des Lösungsmittels **122** als grünliches Öl.



Ausbeute: 40 mg (0.074 mmol, 89%)

*R<sub>F</sub>*-Wert: 0.7 (10:1 CHCl<sub>3</sub>-MeOH)

<sup>1</sup>H-NMR: (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 2.61 (td, <sup>3</sup>*J* = 7.5 Hz, <sup>3</sup>*J* = 7.0 Hz, 2H), 3.63 (s, 6H), 3.68 (s, 6H), 3.81 (s, 6H), 4.69 (m, 2H), 5.06–5.19 (m, 2H), 5.83 (ddt, <sup>3</sup>*J* = 17.1 Hz, <sup>3</sup>*J* = 10.2 Hz, <sup>3</sup>*J* = 7.0 Hz, 1H), 6.02 (d, <sup>4</sup>*J* = 1.9 Hz, 2H), 6.14 (d, <sup>4</sup>*J* = 1.9 Hz, 2H).

<sup>13</sup>C-NMR: (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 36.14 (CH<sub>2</sub>), 46.39 (CH<sub>2</sub>), 51.54 (CH<sub>3</sub>), 55.57 (CH<sub>3</sub>), 59.85 (CH<sub>3</sub>), 105.17 (CH), 110.99 (CH), 117.13 (CH<sub>2</sub>), 123.80 (C<sub>q</sub>), 130.29 (C<sub>q</sub>), 130.30 (C<sub>q</sub>), 134.45 (CH), 134.75 (C<sub>q</sub>), 139.34 (C<sub>q</sub>), 151.77 (C<sub>q</sub>), 162.32 (C<sub>q</sub>).

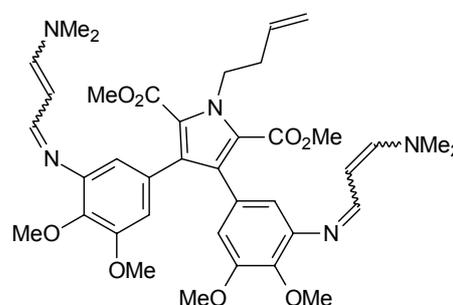
EI-MS: *m/z* (%) = 540 (30) [M<sup>+</sup>+H], 539 (100) [M<sup>+</sup>], 524 (8), 493 (5), 450 (6), 433 (6), 267 (10), 252 (12).

Summenformel: C<sub>28</sub>H<sub>33</sub>N<sub>3</sub>O<sub>8</sub>: (539.58)

### 13.3 Cyclisierungsversuche mit Vinamidinen

#### 13.3.1 1-(But-3-en-1-yl)-3,4-bis-[3,4-dimethoxy-5-(3-dimethylamino-allylidene-amino)phenyl]-1*H*-pyrrol-2,5-dicarbonsäure-dimethylester (**124**)

Zu einer Lösung von *N,N*-Dimethyl-3-methoxyallylidenammonium-methylsulfat (**123**)<sup>[122]</sup> (42 mg, 0.185 mmol) in abs. Dichlormethan (3 ml) wird das Pyrrol **122** (50 mg, 0.093 mmol, gelöst in 3 ml Dichlormethan) zugetropft. Man rührt 2–3 Stunden bei Raumtemperatur und entfernt das Lösungsmittel im



Vakuum. Der Rückstand wird in Wasser aufgenommen (1 ml) und mit 20-proz. Natronlauge (4 ml) versetzt. Man extrahiert mehrfach mit Ethylacetat und trocknet die vereinigten organischen Phasen über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Nach dem Entfernen der Lösungsmittel erhält man **124** als zähflüssiges orange-braunes Öl.<sup>56</sup>

Ausbeute: 55 mg (0.078 mmol, 84%)

Schmp.: ca. 210°C (Zers.)

*R<sub>f</sub>*-Wert: 0.15 (10:1 CHCl<sub>3</sub>–MeOH)

<sup>1</sup>H-NMR: (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 2.58–2.62 (m, 2H), 2.91 (s, 12H), 3.65 (s, 6H), 3.68 (s, 6H), 3.74 (s, 6H), 4.71 (m, 2H), 5.06–5.18 (m, 2H), 5.26 (dd, <sup>3</sup>*J* = 13.1 Hz, <sup>3</sup>*J* = 9.6 Hz, 2H), 5.83 (ddt, <sup>3</sup>*J* = 17.2 Hz, <sup>3</sup>*J* = 10.2 Hz, <sup>3</sup>*J* = 7.0 Hz, 1H), 6.13 (d, <sup>4</sup>*J* = 2.0 Hz, 2H), 6.37 (d, <sup>4</sup>*J* = 2.0 Hz, 2H), 6.78 (d, <sup>3</sup>*J* = 13.1 Hz, 2H), 7.33 (d, <sup>3</sup>*J* = 9.6 Hz, 2H).

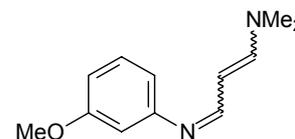
EI-MS: *m/z* (%) = 701 (18) [M<sup>+</sup>], 671 (14), 670 (27), 635 (18), 634 (49), 633 (23), 620 (16), 619 (38), 605 (23), 604 (38), 603 (41), 591 (17), 590 (27), 589 (24), 567 (40), 554 (29), 553 (87), 539 (34), 538 (35).

Summenformel: C<sub>38</sub>H<sub>47</sub>N<sub>5</sub>O<sub>8</sub>: (701.81)

<sup>56</sup> Falls die Reaktion mit einem Überschuss an **123** durchgeführt wird, findet man 3-(Dimethylamino)acrolein als Verunreinigung im Produkt.

### 13.3.2 *N*-(3-Dimethylamino-allyliden)-3-methoxyanilin (**127**)

Zu *N,N*-Dimethyl-3-methoxy-allylidenammonium-methylsulfat (**123**)<sup>[122]</sup> (1.00 g, 4.44 mmol) in abs. Dichlormethan (5 ml) tropft man langsam eine Lösung von *m*-Anisidin (**126**) (0.55 g, 4.44 mmol) in abs. Dichlormethan (5 ml). Nach 2 Stunden Rühren bei



Raumtemperatur wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der ölige Rückstand zwischen Dichlormethan und 2N Natronlauge verteilt. Die vereinigten organischen Phasen werden nach mehrfacher Extraktion über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Man erhält das Produkt **127** nach Entfernen des Lösungsmittels als braunes, zähflüssiges Öl.

Ausbeute: 0.88 g (4.31 mmol, 97%)

*R<sub>f</sub>*-Wert: 0.2 (10:1 CHCl<sub>3</sub>-MeOH)

<sup>1</sup>H-NMR: (300 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): δ = 2.92 (s, 6H), 3.78 (s, 3H), 5.31 (dd, <sup>3</sup>*J* = 13.0 Hz, <sup>3</sup>*J* = 9.4 Hz, 1H), 6.56–6.63 (m, 3H), 6.85 (d, <sup>3</sup>*J* = 13.0 Hz, 1H), 7.17 (dd, <sup>3</sup>*J* = 8.0 Hz, <sup>3</sup>*J* = 7.9 Hz, 1H), 7.93 (d, <sup>3</sup>*J* = 9.4 Hz, 1H).

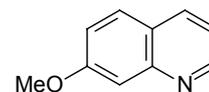
<sup>13</sup>C-NMR: (75.5 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): δ = 55.17 (3×CH<sub>3</sub>), 98.62 (CH), 106.30 (CH), 109.24 (CH), 112.89 (CH), 129.52 (CH), 153.64 (CH), 155.27 (C<sub>q</sub>), 160.46 (C<sub>q</sub>), 161.36 (CH).

EI-MS: *m/z* (%) = 204 (28) [M<sup>+</sup>], 189 (5), 174 (3), 173 (4), 160 (12), 146 (7), 145 (5), 130 (3), 123 (27), 117 (4), 102 (4), 92 (6), 82 (100), 77 (5).

Summenformel: C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O: (204.27)

### 13.3.3 7-Methoxychinolin (128)

Das Vinamidin **127** (0.15 g, 0.75 mmol) wird in 100-proz. Essigsäure im Druckrohr für 20 Stunden auf 150°C erhitzt. Man entfernt die Lösungsmittel im Vakuum und verteilt den Rückstand zwischen Dichlormethan und 2N Natronlauge. Die organische Phase wird über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und im Vakuum eingengt. Die Reinigung des Rohprodukts<sup>57</sup> gelingt durch Chromatographie an Kieselgel (20:1 CHCl<sub>3</sub>-MeOH) und man erhält **128** als braunes Öl.



Ausbeute: 108 mg (0.68 mmol, 91%)

R<sub>F</sub>-Wert: 0.8 (10:1 CHCl<sub>3</sub>-MeOH, blaue Fluoreszenz)

<sup>1</sup>H-NMR: (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 3.93 (s, 3H), 7.18 (dd, <sup>3</sup>J = 8.9 Hz, <sup>4</sup>J = 2.6 Hz, 1H), 7.24 (dd, <sup>3</sup>J = 8.1 Hz, <sup>3</sup>J = 4.3 Hz, 1H), 7.42 (d, <sup>4</sup>J = 2.6 Hz, 1H), 7.67 (d, <sup>3</sup>J = 8.9 Hz, 1H), 8.05 (dd, <sup>3</sup>J = 8.1 Hz, <sup>4</sup>J = 1.7 Hz, 1H), 8.81 (dd, <sup>3</sup>J = 4.3 Hz, <sup>4</sup>J = 1.7 Hz, 1H).

<sup>13</sup>C-NMR: (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 55.43 (CH<sub>3</sub>), 107.16 (CH), 118.90 (CH), 119.77 (CH), 123.48 (C<sub>q</sub>), 128.73 (CH), 135.70 (CH), 149.80 (C<sub>q</sub>), 150.37 (CH), 160.65 (C<sub>q</sub>).

EI-MS: *m/z* (%) = 160 (9) [M<sup>+</sup>+H], 159 (100) [M<sup>+</sup>], 145 (4), 144 (6), 130 (8), 129 (22), 117 (6), 116 (45), 102 (4), 89 (12), 63 (4).

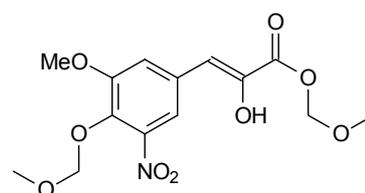
Summenformel: C<sub>10</sub>H<sub>9</sub>NO: (159.18)

<sup>57</sup> Als Nebenprodukt tritt *N,N*-Dimethylacetamid auf, das im Hochvakuum nur schwer zu entfernen ist.

## 13.4 Oxidative Pyrrolkondensation mit einem Arylbrenztraubensäure-methoxymethylester

### 13.4.1 3-(3-Methoxy-4-methoxymethoxy-5-nitrophenyl)brenztraubensäure-methoxymethylester (**129**)

Unter Argon wird die Brenztraubensäure **117** (62 mg, 0.24 mmol) in abs. Dimethylformamid (5 ml) vorgelegt und auf 0°C abgekühlt. Man tropft DBU (74 µl, 74 mg, 0.49 mmol) und Chlormethoxymethan (MOMCl)<sup>[196]</sup> (2 ml, 6M Lösung in



Essigsäuremethylester, 1.2 mmol) zu und rührt die Reaktionslösung weitere 90 Minuten bei 0°C. Nach beendeter Reaktion (DC-Kontrolle) wird Natriumformiat (82 mg, 1.2 mmol) zugesetzt,<sup>[197]</sup> mit Ethylacetat verdünnt und mit 1.1M KHSO<sub>4</sub>- und ges. NaCl-Lösung gewaschen. Man trocknet über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> und reinigt das Rohprodukt<sup>58</sup> durch Chromatographie an Kieselgel (40:1 CHCl<sub>3</sub>-MeOH). Das Produkt **129** erhält man als gelbes Öl.

Ausbeute: 43 mg (0.125 mmol, 52%)

R<sub>F</sub>-Wert: 0.6 (40:1 CHCl<sub>3</sub>-MeOH)

0.8 (40:1 CHCl<sub>3</sub>-MeOH, Nebenprodukt Tris-MOM-ether)

UV: (CH<sub>3</sub>CN): λ<sub>max</sub> (lg ε) = 287 nm (4.58).

IR: (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3392 (m), 3256 (m), 3100 (w), 3014 (w), 2940 (w), 1733 (m), 1647 (m), 1619 (m), 1547 (s), 1388 (m), 1331 (m), 1269 (s), 1138 (m), 1061 (w), 920 (w), 868 (w), 802 (w), 766 (w), 668 (w) cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR: (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 3.54 (s, 3H), 3.56 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 5.21 (s, 2H), 5.46 (s, 2H), 6.51 (d, <sup>4</sup>J = 1.6 Hz, 1H), 6.57 (d, <sup>4</sup>J = 1.6 Hz, 1H), 7.63 (d, <sup>4</sup>J = 2.0 Hz, 1H), 7.70 (d, <sup>4</sup>J = 2.0 Hz, 1H).

<sup>58</sup> Unter den beschriebenen Reaktionsbedingungen wurde stets etwa ein 3:1-Verhältnis von **129**:Tris-MOM-ether erhalten. Der Tris-MOM-Ether eignet sich aufgrund der fixierten Enolform nicht für die oxidative Pyrrolkondensation.

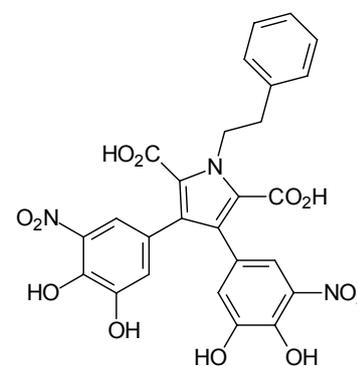
$^{13}\text{C}$ -NMR: (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 56.46 ( $\text{CH}_3$ ), 57.75 ( $\text{CH}_3$ ), 58.19 ( $\text{CH}_3$ ), 92.63 ( $\text{CH}_2$ ), 99.47 ( $\text{CH}_2$ ), 109.21 ( $\text{CH}$ ), 116.77 ( $\text{CH}$ ), 117.63 ( $\text{CH}$ ), 130.32 ( $\text{C}_q$ ), 138.70 ( $\text{C}_q$ ), 139.85 ( $\text{C}_q$ ), 145.62 ( $\text{C}_q$ ), 153.33 ( $\text{C}_q$ ), 165.32 ( $\text{C}_q$ ).

Summenformel:  $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NO}_9$ : (343.29)

### 13.4.2 3,4-Bis-(3,4-dihydroxy-5-nitrophenyl)-1-(2-phenylethyl)-1H-pyrrol-2,5-dicarbonsäure (131)

#### *Oxidative Pyrrolkondensation*

Die doppelt MOM-geschützte Brenztraubensäure **129** (2.02 g, 5.90 mmol) wird nach der unter 13.2.2 beschriebenen Methode mit Natriumhydrid (212 mg, 8.9 mmol), Iod (750 mg, 2.95 mmol) und 2-Phenylethylamin (**130**) (1.13 ml, 1.08 g, 8.9 mmol) zum Pyrrol kondensiert. Das Rohprodukt wird durch Chromatographie (10:1  $\text{CHCl}_3$ -MeOH) gereinigt. Man vereinigt alle Fraktionen im Bereich von  $R_f = 0.5$  bis  $R_f = 0.2$  und erhält etwa 450 mg Kondensationsprodukte.<sup>59</sup>



#### *Abspaltung der MOM- und der Methylschutzgruppen*

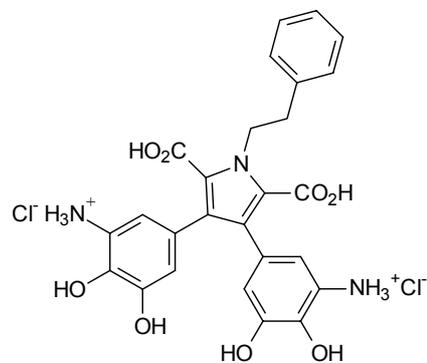
Das Gemisch der Kondensationsprodukte (450 mg) wird in abs. Dichlormethan bei  $0^\circ\text{C}$  unter Argon mit Bortribromid (0.5 ml, 1.3 g, 5.2 mmol) versetzt. Man lässt die Reaktionsmischung über 30 Minuten auftauen und gibt dann abs. Acetonitril (10 ml) zu, worauf der ausgefallte Feststoff wieder in Lösung geht. Nach dem Zutropfen von weiterem Bortribromid (0.25 ml, 0.65 g, 2.6 mmol) wird für 6 Stunden unter Rückfluss erhitzt und dann auf  $0^\circ\text{C}$  abgekühlt. Man tropft langsam Wasser (10 ml) zu, rührt für 30 Minuten bei Raumtemperatur und extrahiert die Reaktionsmischung mehrfach mit Ethylacetat. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen und über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet. Nach Entfernen der Lösungsmittel und Trocknen im Hochvakuum erhält man **131** als rot-braunen Feststoff in guter Reinheit.

<sup>59</sup> Während der Aufarbeitung gehen die MOM-Schutzgruppen teilweise verloren. Man erhält deswegen stets ein Produktgemisch, wobei verwendbare Fraktionen an einem  $^1\text{H}$ -NMR-Signal (Tripletts bzw. Multipletts des *N*-Alkylsubstituenten am Pyrrol) bei etwa 4.7 ppm zu erkennen sind.

- Ausbeute: 340 mg (0.60 mmol, 20% über 2 Stufen)
- Schmp.: 108–111°C
- UV: (MeOH):  $\lambda_{\max}$  (lg  $\epsilon$ ) = 283 nm (4.13).
- IR: (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3408 (s), 3029 (w), 2931 (w), 1676 (s), 1628 (m), 1547 (s), 1455 (m), 1338 (s), 1296 (s), 1240 (s), 1128 (w), 1030 (w), 900 (w), 874 (w), 805 (w), 763 (w), 752 (w), 701 (m), 643 (w)  $\text{cm}^{-1}$ .
- $^1\text{H-NMR}$ : (300 MHz,  $[\text{D}_6]$ DMSO):  $\delta$  = 3.05 (m, 2H), 4.84 (m, 2H), 6.74 (d,  $^4J$  = 2.1 Hz, 2H), 7.01 (d,  $^4J$  = 2.1 Hz, 2H), 7.17–7.33 (m, 7H), 9.90–10.10 (s, 4H).
- $^{13}\text{C-NMR}$ : (75.5 MHz,  $[\text{D}_6]$ DMSO):  $\delta$  = 37.84 ( $\text{CH}_2$ ), 48.14 ( $\text{CH}_2$ ), 116.60 (CH), 122.43 (CH), 124.71 ( $\text{C}_q$ ), 125.05 ( $\text{C}_q$ ), 126.71 (CH), 127.94 ( $\text{C}_q$ ), 128.64 (CH), 128.80 (CH), 136.51 ( $\text{C}_q$ ), 138.39 ( $\text{C}_q$ ), 140.74 ( $\text{C}_q$ ), 146.70 ( $\text{C}_q$ ), 162.20 ( $\text{C}_q$ ).
- EI-MS:  $m/z$  (%) = 566 (5)  $[\text{M}^+ + \text{H}]$ , 565 (16)  $[\text{M}^+]$ , 461 (4), 315 (8), 183 (11), 179 (19), 149 (27), 122 (31), 105 (100), 104 (77), 101 (57), 91 (84), 84 (77), 77 (52).
- HR-EI-MS:  $\text{C}_{26}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_{12}$  ber.: 565.0968, gef.: 565.0965.
- Summenformel:  $\text{C}_{26}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_{12}$ : (565.44)

### 13.4.3 3,4-Bis-(3-amino-4,5-dihydroxyphenyl)-1-(2-phenylethyl)-1H-pyrrol-2,5-dicarbonsäure-dihydrochlorid [**132** ( $\times 2$ HCl)]

Die Pyrroldicarbonsäure **131** (100 mg, 0.18 mmol) wird mit Palladium auf Aktivkohle (30 mg, 10% Pd) in 0.5M Salzsäure in Methanol (20 ml) unter Normaldruck bei Raumtemperatur hydriert. Nach 2–3 Stunden filtriert man den Katalysator ab und entfernt das Lösungsmittel. Man erhält **132** ( $\times 2$  HCl) als rot-braunen Feststoff.

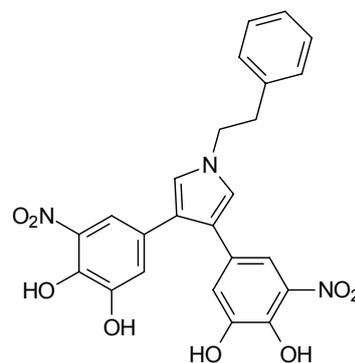


- Ausbeute: > 94 mg (0.16 mmol, 90%)
- Schmp.: 135–136°C

$R_f$ -Wert:	0.1 (2:1 CHCl <sub>3</sub> –MeOH)
<sup>1</sup> H-NMR:	(300 MHz, [D <sub>4</sub> ]Methanol): $\delta$ = 3.13 (m, 2H), 4.98 (m, 2H), 6.61 (d, <sup>4</sup> $J$ = 1.8 Hz, 2H), 6.71 (d, <sup>4</sup> $J$ = 1.8 Hz, 2H), 7.18–7.35 (m, 5H).
<sup>13</sup> C-NMR:	(75.5 MHz, [D <sub>4</sub> ]Methanol): $\delta$ = 39.48 (CH <sub>2</sub> ), 49.77 (CH <sub>2</sub> ), 117.64 (CH), 118.86 (C <sub>q</sub> ), 119.71 (CH), 126.10 (C <sub>q</sub> ), 127.87 (CH), 128.01 (C <sub>q</sub> ), 129.72 (CH), 130.17 (CH), 131.32 (C <sub>q</sub> ), 139.87 (C <sub>q</sub> ), 139.99 (C <sub>q</sub> ), 146.59 (C <sub>q</sub> ), 164.30 (C <sub>q</sub> ).
ESI-MS:	$m/z$ (%) = 506.2 [M <sup>+</sup> +H].
HR-ESI-MS:	C <sub>26</sub> H <sub>24</sub> N <sub>3</sub> O <sub>8</sub> <sup>+</sup> [M <sup>+</sup> +H] ber.: 506.1563, gef.: 506.1532.
Summenformel:	C <sub>26</sub> H <sub>23</sub> N <sub>3</sub> O <sub>8</sub> ×2 HCl: (578.40)

#### 13.4.4 3,4-Bis-(3,4-dihydroxy-5-nitrophenyl)-1-(2-phenylethyl)-1H-pyrrol (134)

Die Pyrroldicarbonsäure **131** (0.17 g, 0.30 mmol) wird mit Trimethylsilylchlorid (0.9 ml, 0.77 g, 7.1 mmol) in 0.8M Salzsäure in Methanol (35 ml) für 15 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Man engt die Reaktionslösung auf 5–10 ml ein und verdünnt mit Wasser. Es wird mehrfach mit Ethylacetat extrahiert und über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Nach dem Entfernen der Lösungsmittel erhält man **134** als braunen Feststoff in guter Reinheit. Eine weitere Reinigung ist durch Chromatographie an Kieselgel (3:1 EtOAc–Petrolether + 1% AcOH) möglich.



Ausbeute:	105 mg (0.22 mmol, 73%)
Schmp.:	108–110°C
$R_f$ -Wert:	0.8 (3:1 EtOAc–Petrolether + 1% AcOH)
UV:	(CHCl <sub>3</sub> ): $\lambda_{\max}$ (lg $\epsilon$ ) = 277 nm (4.22).
IR:	(KBr): $\tilde{\nu}$ = 3421 (s), 2929 (w), 1703 (m), 1627 (m), 1551 (s), 1454 (m), 1334 (s), 1298 (s), 1237 (s), 872 (w), 804 (w), 763 (w), 702 (w), 636 (w) cm <sup>-1</sup> .

$^1\text{H-NMR}$ : (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 3.11$  (t,  $^3J = 7.4$  Hz, 2H), 4.13 (t,  $^3J = 7.4$  Hz, 2H), 6.66 (s, 2H), 7.05 (d,  $^4J = 2.0$  Hz, 2H), 7.13 (d,  $^3J = 7.0$  Hz, 2H), 7.27–7.35 (m, 3H), 7.49 (d,  $^4J = 2.0$  Hz, 2H).

$^{13}\text{C-NMR}$ : (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 38.18$  ( $\text{CH}_2$ ), 51.58 ( $\text{CH}_2$ ), 114.49 (CH), 120.59 ( $\text{C}_q$ ), 120.70 (CH), 121.93 (CH), 126.98 (CH), 127.68 ( $\text{C}_q$ ), 128.69 (CH), 128.73 (CH), 133.59 ( $\text{C}_q$ ), 137.81 ( $\text{C}_q$ ), 141.21 ( $\text{C}_q$ ), 146.17 ( $\text{C}_q$ ).

EI-MS:  $m/z$  (%) = 477 (3) [ $\text{M}^+$ ], 386 (2), 193 (1), 149 (2), 105 (2), 87 (10), 85 (62), 83 (100).

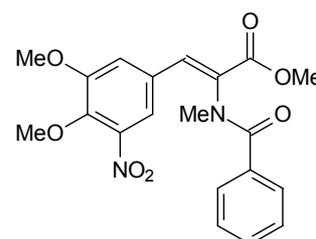
HR-EI-MS:  $\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_8$  ber.: 477.1172, gef.: 477.1168.

Summenformel:  $\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_8$ : (477.42)

## 13.5 Synthese der Chinolinylbrenztraubensäure

### 13.5.1 $\alpha$ -(Benzoyl-methylamino)-3,4-dimethoxy-5-nitrozimtsäure-methylester (**135**)

Die Benzoylaminozimtsäure **116** (0.50 g, 1.40 mmol) wird mit Dimethylsulfat (0.67 ml, 0.88 g, 7.00 mmol) und Kaliumcarbonat (0.97g, 7.00 mmol) in abs. Aceton (30 ml) unter Argon für 18 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Überschüssiges Dimethylsulfat wird nach dem Abkühlen durch Zugabe von Diethylamin vernichtet. Die Reaktionsmischung wird eingengt und der Rückstand durch Chromatographie an Kieselgel (10:1  $\text{CHCl}_3$ –MeOH) gereinigt. Man erhält **135** als gelben Feststoff.



Ausbeute: 0.52 g (1.30 mmol, 93%)

Schmp.: 86–89°C

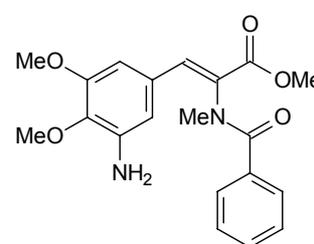
$R_f$ -Wert: 0.85 (10:1  $\text{CHCl}_3$ –MeOH)

UV: ( $\text{CH}_3\text{CN}$ ):  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\lg \epsilon$ ) = 298 nm (4.15).

- IR: (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3436 (s), 2950 (w), 1718 (s), 1654 (s), 1538 (s), 1448 (w), 1433 (w), 1359 (m), 1261 (s), 1150 (m), 1074 (m), 987 (w), 796 (w), 777 (w), 729 (w), 708 (w)  $\text{cm}^{-1}$ .
- $^1\text{H-NMR}$ : (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 3.28 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 7.20–7.25 (m, 6H), 7.28 (d,  $^4J$  = 1.4 Hz, 1H), 7.32 (d,  $^4J$  = 1.8 Hz, 1H).
- $^{13}\text{C-NMR}$ : (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 35.38 ( $\text{CH}_3$ ), 52.78 ( $\text{CH}_3$ ), 56.57 ( $\text{CH}_3$ ), 62.18 ( $\text{CH}_3$ ), 115.36 (CH), 118.45 (CH), 126.98 (2 $\times$ CH), 127.89 (2 $\times$ CH), 128.07 ( $\text{C}_q$ ), 130.62 (CH), 133.26 (CH), 133.73 ( $\text{C}_q$ ), 135.16 ( $\text{C}_q$ ), 144.17 ( $\text{C}_q$ ), 144.98 ( $\text{C}_q$ ), 154.31 ( $\text{C}_q$ ), 164.87 ( $\text{C}_q$ ), 171.57 ( $\text{C}_q$ ).
- EI-MS:  $m/z$  (%) = 401 (4) [ $\text{M}^+\text{+H}$ ], 400 (19) [ $\text{M}^+$ ], 279 (3), 221 (4), 118 (11), 105 (100), 77 (28).
- HR-EI-MS:  $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_7$  ber.: 400.1272, gef.: 400.1290.
- Summenformel:  $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_7$ : (400.38)

### 13.5.2 3-Amino- $\alpha$ -(benzoyl-methylamino)-4,5-dimethoxyzimtsäure-methylester (**136**)

Die Hydrierung der permethylierten Zimtsäure **135** (0.52 g, 1.30 mmol) wird in abs. Methanol (30 ml) unter 20 bar Wasserstoffdruck mit Palladium auf Aktivkohle (0.20 g, 10% Pd) durchgeführt. Nach 6 Stunden trennt man den Katalysator durch Filtration über Celite<sup>®</sup> ab und erhält nach Entfernen des Lösungsmittels und Trocknen im Hochvakuum das Amin **136** als grünen Schaum in bereits guter Reinheit (> 90%).



Ein Feinreinigung des Rohprodukts ist durch Chromatographie an Kieselgel (1:1 EtOAc–Petrolether) möglich. Das Produkt fällt auf der DC-Platte durch eine intensive grüne Fluoreszenz bei 366 nm auf.

- Ausbeute: 0.38 g (1.03 mmol, 79% nach Chromatographie)
- $R_f$ -Wert: 0.8 (10:1  $\text{CHCl}_3$ –MeOH)  
0.6 (1:1 EtOAc–Petrolether)

$^1\text{H-NMR}$ : (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 3.30 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 6.68 (d,  $^4J$  = 1.6 Hz, 1H), 6.78 (s, br., 1H), 7.20–7.26 (m, 3H), 7.32–7.37 (m, 3H).

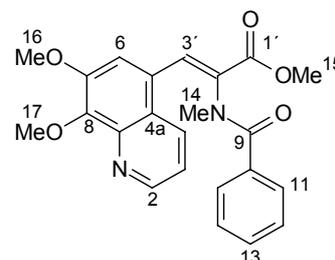
$^{13}\text{C-NMR}$ : (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 35.06 ( $\text{CH}_3$ ), 52.26 ( $\text{CH}_3$ ), 55.67 ( $\text{CH}_3$ ), 60.06 ( $\text{CH}_3$ ), 105.58 (CH), 111.84 (CH), 126.84 ( $2\times\text{CH}$ ), 127.58 ( $2\times\text{CH}$ ), 127.92 ( $\text{C}_q$ ), 130.05 (CH), 130.91 ( $\text{C}_q$ ), 135.53 ( $\text{C}_q$ ), 136.11 (CH), 138.54 ( $\text{C}_q$ ), 138.91 ( $\text{C}_q$ ), 152.70 ( $\text{C}_q$ ), 165.28 ( $\text{C}_q$ ), 171.97 ( $\text{C}_q$ ).

EI-MS:  $m/z$  (%) = 371 (22) [ $\text{M}^+\text{+H}$ ], 370 (100) [ $\text{M}^+$ ], 311 (33), 293 (35), 234 (26), 233 (16), 191 (36), 118 (35), 105 (89), 77 (42).

Summenformel:  $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_5$ : (370.40)

### 13.5.3 2-(Benzoyl-methylamino)-3-(7,8-dimethoxychinolin-5-yl)acrylsäure-methylester (137)

Zu einer eisgekühlten Lösung des Amins **136** (0.50 g, 1.35 mmol) in abs. Dioxan (20 ml) unter Argon tropft man Acrolein (0.45 ml, 0.38 g, 6.75 mmol) und rührt die Reaktionslösung anschließend 4 Stunden bei Raumtemperatur.<sup>60</sup> Der Zusatz von 6N Salzsäure in Isopropanol (20 ml) führt zu einem sofortigen



Farbumschlag von gelb nach rot. Man rührt für weitere 24 Stunden bei Raumtemperatur und engt die Reaktionslösung dann vorsichtig ein. Es wird mit 0.5N Natronlauge verdünnt und mehrfach mit Dichlormethan extrahiert. Nach dem Trocknen über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  und Entfernen der Lösungsmittel wird das Rohprodukt (etwa 0.7 g) durch Chromatographie an Kieselgel (10:1  $\text{CHCl}_3$ –Aceton) gereinigt. Man erhält **137** als gelben Schaum.

Ausbeute: 150 mg (0.37 mmol, 32%)

$R_f$ -Wert: 0.4 (10:1  $\text{CHCl}_3$ –Aceton)

$^1\text{H-NMR}$ : (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 3.28 (s, 3H, 14-H), 3.84 (s, 3H, 15-H), 3.98 (s, 3H, 16-H), 4.15 (s, 3H, 17-H), 6.80–6.88 (m, 4H, 11-H, 12-H), 6.98–7.02 (m,

<sup>60</sup>  $R_f$ -Wert des Zwischenprodukts: 0.95 (10:1  $\text{CHCl}_3$ –MeOH)

1H, 13-H), 7.06 (dd,  $^3J = 8.5$  Hz,  $^3J = 4.1$  Hz, 1H, 3-H), 7.44 (s, 1H, 6-H), 7.59 (dd,  $^3J = 8.5$  Hz,  $^4J = 1.6$  Hz, 1H, 4-H), 7.75 (s, 1H, 3'-H), 8.82 (dd,  $^3J = 4.1$  Hz,  $^4J = 1.6$  Hz, 1H, 2-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ : (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 35.63$  (C-14), 52.77 (C-15), 56.92 (C-16), 61.93 (C-17), 115.54 (C-6), 119.47 (C-3), 123.20 (C-4a), 124.79 (C-5), 126.70 (C-11), 127.17 (C-12), 130.07 (C-13), 130.97 (C-3'), 131.13 (C-4), 134.24 (C-2'), 134.99 (C-10), 143.06 (C-8a), 144.95 (C-8), 150.35 (C-2), 150.62 (C-7), 165.11 (C-1'), 170.99 (C-9).

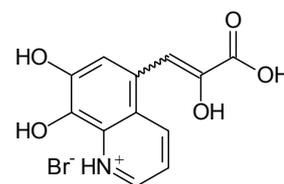
EI-MS:  $m/z$  (%) = 407 (25) [ $\text{M}^+\text{H}$ ], 406 (100) [ $\text{M}^+$ ], 405 (29), 391 (15), 377 (30), 301 (23), 271 (11), 270 (19), 269 (21), 253 (15), 228 (10), 227 (64), 226 (8), 225 (39), 118 (29), 105 (91), 77 (32).

HR-EI-MS:  $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_5$  ber.: 406.1529, gef.: 406.1525.

Summenformel:  $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_5$ : (406.43)

#### 13.5.4 3-(7,8-Dihydroxychinolin-5-yl)brenztraubensäure-hydrobromid [96 ( $\times$ HBr)] (Isomerengemisch)

Eine Lösung von **137** (120 mg, 0.30 mmol) in konz. Bromwasserstoffsäure (4 ml, 48-proz. wässrige Lösung) wird für 6 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Man verdünnt die abgekühlte Reaktionslösung mit Wasser und wäscht die Wasserphase mehrfach mit Diethylether. Nach dem Entfernen des Wassers durch Destillation und Trocknen im Hochvakuum erhält man **96** ( $\times$  HBr) als braunen Feststoff.<sup>61</sup>



Ausbeute: 106 mg (0.24 mmol, 80%)<sup>61</sup>

$^1\text{H-NMR}$ : (300 MHz,  $[\text{D}_4]\text{Methanol}$ ):  $\delta = 7.47^{\text{a}}$  (s, 1H),  $7.54^{\text{b}}$  (s, 1H),  $7.83^{\text{a}}$  (dd,  $^3J = 8.5$  Hz,  $^3J = 5.5$  Hz, 1H),  $7.84^{\text{b}}$  (dd,  $^3J = 8.7$  Hz,  $^3J = 5.6$  Hz, 1H),  $8.91^{\text{a}}$  (dd,

<sup>61</sup> Nach dem Ergebnis der Elementaranalyse erhält man das Produkt **96** als 1:1-Gemisch mit Methylaminhydrobromid.

$^3J = 5.5$  Hz,  $^4J = 1.5$  Hz, 1H), 8.93<sup>b</sup> (d,  $^3J = 5.6$  Hz, 1H), 9.19<sup>b</sup> (br. d,  $^3J = 8.7$  Hz, 1H), 9.24<sup>a</sup> (br. d,  $^3J = 8.5$  Hz, 1H).<sup>62</sup>

$^{13}\text{C-NMR}$ : (75.5 MHz,  $[\text{D}_4]\text{Methanol}$ ):  $\delta = 90.27$  (CH), 100.41 (CH), 118.63 (CH), 119.20 (CH), 123.51 ( $\text{C}_q$ ), 123.60 (CH), 124.21 ( $\text{C}_q$ ), 125.71 (CH), 125.81 ( $\text{C}_q$ ), 126.18 ( $\text{C}_q$ ), 127.42 ( $\text{C}_q$ ), 131.70 ( $\text{C}_q$ ), 132.08 ( $\text{C}_q$ ), 133.53 ( $\text{C}_q$ ), 143.53 (CH), 143.71 (CH), 144.05 (CH), 144.60 ( $\text{C}_q$ ), 146.59 (CH), 149.35 ( $\text{C}_q$ ), 149.65 ( $\text{C}_q$ ), 149.73 ( $\text{C}_q$ ), 172.36 ( $\text{C}_q$ ), 173.43 ( $\text{C}_q$ ). [Doppelter Signalsatz]

FAB-MS:  $m/z$  (%) = 248.2  $[\text{M}^+ + \text{H}]$ .

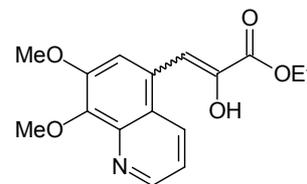
HR-EI-MS:  $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{NO}_5^+$   $[\text{M}^+ + \text{H}]$  ber.: 248.0559, gef.: 248.0556.

EA:  $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{NO}_5 \times \text{CH}_5\text{N} \times 2 \text{HBr}$   
 ber.: C: 35.48 H: 3.66 N: 6.37  
 gef.: C: 34.82 H: 3.96 N: 6.13.

Summenformel:  $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{NO}_5 \times \text{HBr}$ : (328.12)

### 13.5.5 3-(7,8-Dimethoxychinolin-5-yl)brenztraubensäure-ethylester (138) (Isomeren-gemisch)

Die Chinolinylacrylsäure **137** wird zunächst nach der unter 13.1.4 beschriebenen Methode in das 7,8-Dimethylchinolinylbrenztraubensäure-hydrochlorid **139** überführt. Zu einer Lösung von **139** (120 mg, 0.33 mmol) in abs. Ethanol (3 ml) unter Argon



gibt man Trimethylsilylchlorid (0.10 ml, 86 mg, 0.79 mmol) und erhitzt für 6 Stunden auf 50°C. Die Reaktionslösung wird eingengt, mit Natriumacetat (164 mg, 2.0 mmol) versetzt und direkt durch Chromatographie an Kieselgel (7:1  $\text{CHCl}_3$ -MeOH) gereinigt. Man erhält **138** als gelbes Öl.

Ausbeute: 45 mg (0.15 mmol, 45%)

$R_f$ -Wert: 0.8 (5:1  $\text{CHCl}_3$ -MeOH)

UV: (MeOH):  $\lambda_{\text{max}}$  (lg  $\epsilon$ ) = 298 nm (4.15).

<sup>62</sup> Die Signale werden anhand ihrer Integrale den *cis/trans*-Isomeren a und b zugeordnet.

$^1\text{H-NMR}$ : (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.20–1.45 (3xt, 3H), 4.01, 4.04, 4.12, 4.15 (4xs, 6H), 4.25–4.50 (3xq, 2H), 7.13, 7.32, 8.31 (3xs, 1H), 7.35–7.50, 7.70–7.80 (2xm, > 2H), 8.05, 8.18, 8.47 (3xd,  $^3J \approx 8.5$  Hz, 1H), 8.95 (s, 1H).

EI-MS:  $m/z$  (%) = 304 (8) [ $\text{M}^+\text{H}$ ], 303 (37) [ $\text{M}^+$ ], 302 (9), 288 (18), 274 (17), 214 (11), 203 (14), 202 (100), 173 (11), 159 (14).

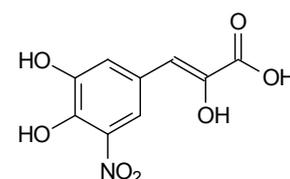
HR-EI-MS:  $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{NO}_5$  ber.: 303.1107, gef.: 303.1113.

Summenformel:  $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{NO}_5$ : (303.31)

## 13.6 Entschützung der Arylbrenztraubensäure und Umwandlung in die Aminosäure

### 13.6.1 3-(3,4-Dihydroxy-5-nitrophenyl)brenztraubensäure (117a)

Die Benzoylaminozimtsäure **116** (1.00 g, 2.79 mmol) wird in konz. Bromwasserstoffsäure (30 ml, 48-proz. Lösung) für 90 Minuten unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wird mit Wasser verdünnt und mehrfach mit Diethylether gewaschen. Man extrahiert



anschließend mit Ethylacetat, wäscht die Ethylacetatphase mit 0.1N Salzsäure und trocknet über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Nach dem Entfernen des Lösungsmittels erhält man **117a** als roten Feststoff in bereits guter Reinheit. Eine weitere Reinigung ist durch Chromatographie an Sephadex LH-20 mit Methanol möglich.

Ausbeute: 470 mg (1.95 mmol, > 70%)

Schmp.: 189–191°C

UV: (MeOH):  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\lg \epsilon$ ) = 225 nm (4.10), 298 (4.34).

IR: (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3519 (s), 3372 (s), 3099 (m), 1675 (s), 1628 (m), 1542 (s), 1486 (m), 1447 (s), 1323 (s), 1270 (s), 1193 (s), 1141 (s), 1012 (w), 952 (m), 913 (w), 894 (m), 810 (m), 788 (m), 760 (m), 642 (m), 608 (m)  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H-NMR}$ : (300 MHz,  $[\text{D}_6]\text{DMSO}$ ):  $\delta$  = 6.29 (s, 1H), 7.55 (d,  $^4J = 2.1$  Hz, 1H), 7.75 (d,  $^4J = 2.1$  Hz, 1H), 9.34 (s, 1H), 10.22 (s, 2H).

$^{13}\text{C-NMR}$ : (75.5 MHz,  $[\text{D}_6]\text{DMSO}$ ):  $\delta$  = 108.27 (CH), 115.75 (CH), 120.34 (CH), 125.99 ( $\text{C}_q$ ), 137.31 ( $\text{C}_q$ ), 141.09 ( $\text{C}_q$ ), 141.79 ( $\text{C}_q$ ), 147.36 ( $\text{C}_q$ ), 166.27 ( $\text{C}_q$ ).

EI-MS:  $m/z$  (%) = 241 (26) [ $M^+$ ], 195 (29), 184 (8), 169 (14), 168 (100), 122 (88), 105 (67), 77 (35).

HR-EI-MS:  $C_9H_7NO_7$  ber.: 241.0222, gef.: 241.0217.

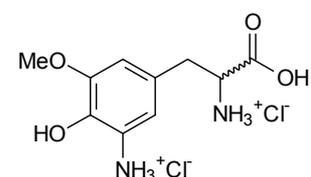
EA: ber.: C: 44.82 H: 2.93 N: 5.81  
gef.: C: 44.68 H: 2.90 N: 5.86.

Summenformel:  $C_9H_7NO_7$ : (241.15)

### 13.6.2 (*rac*)-3-(3-Amino-4-hydroxy-5-methoxyphenyl)alanin-dihydrochlorid [**159** ( $\times 2$ HCl)]

(Vorstufe für racemisches 5-Amino-DOPA)

Zu einer Lösung der Brenztraubensäure **117** (0.50 g, 1.96 mmol) in Methanol (10 ml) gibt man konz. Ammoniak (0.7 ml, 13.5M wässrige Lösung, 10 mmol) und Palladium auf Aktivkohle (100 mg,



10% Pd). Man hydriert 5 Stunden mit einem Wasserstoffballon und gibt anschließend langsam 2N Salzsäure (10 ml) zu. Nach dem Entfernen der Lösungsmittel erhält man das (nur durch Ammoniumsalze verunreinigte) Produkt **159** ( $\times 2$  HCl) als grünen Schaum. Dieses kann nach einer unter 14.1.11 beschriebenen Vorschrift in racemisches 5-Amino-DOPA (*rac*)-**141** überführt werden.

$^1H$ -NMR: (300 MHz,  $[D_4]$ Methanol):  $\delta$  = 3.21 (dd,  $^2J = 14.5$  Hz,  $^3J = 7.2$  Hz, 1H), 3.33 (dd,  $^2J = 14.5$  Hz,  $^3J = 5.9$  Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 4.33 (dd,  $^3J = 7.2$  Hz,  $^3J = 5.9$  Hz, 1H), 6.97 (d,  $^4J = 1.8$  Hz, 1H), 7.06 (d,  $^4J = 1.8$  Hz, 1H).

$^{13}C$ -NMR: (75.5 MHz,  $[D_4]$ Methanol):  $\delta$  = 36.97 ( $CH_2$ ), 55.35 ( $CH/CH_3$ ), 57.22 ( $CH/CH_3$ ), 114.46 (CH), 117.69 (CH), 119.69 ( $C_q$ ), 127.41 ( $C_q$ ), 141.93 ( $C_q$ ), 150.48 ( $C_q$ ), 171.34 ( $C_q$ ).

FAB-MS:  $m/z$  (%) = 227.1 [ $M^+ + H$ ].

HR-FAB-MS:  $C_{10}H_{15}N_2O_4^+$  [ $M^+ + H$ ] ber.: 227.1032, gef.: 227.1061.

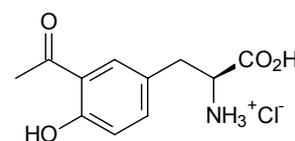
Summenformel:  $C_{10}H_{14}N_2O_4 \times 2$  HCl: (299.15)

## 14 Vorschriften zur Synthese von 5-Amino-L-DOPA, 5-Fluor-L-DOPA und L-(7,8-Dihydroxychinolin-5-yl)alanin

### 14.1 Synthese von 5-Amino-L-DOPA

#### 14.1.1 3-Acetyl-L-tyrosin-hydrochlorid [145 ( $\times$ HCl)]<sup>[137]</sup>

In einem 500 ml Rundkolben mit Rückflusskühler und Trockenrohr werden L-Tyrosin (**144**) (14.50 g, 80.0 mmol) und Aluminiumtrichlorid (42.70 g, 320.0 mmol) in trockenem Nitrobenzol (350 ml) bei Raumtemperatur gerührt bis nach etwa 30 Minuten eine homogene Lösung entsteht. Nach der Zugabe von Acetylchlorid (6.83 ml, 7.54 g, 96.0 mmol) wird für 6 Stunden auf 100°C erhitzt. Die abgekühlte Reaktionslösung gießt man auf ein Gemisch aus Eis (500 g) und konz. Salzsäure (80 ml). Anschließend trennt man das Nitrobenzol ab und wäscht die wässrige Phase zweimal mit Essigester. Am Rotationsverdampfer wird die wässrige Lösung eingengt bis die Ausfällung eines farblosen Feststoffs beginnt. Nach 12 Stunden Stehen bei 0°C kann der gefällte farblose Feststoff abgesaugt und im Vakuum getrocknet werden. Das so gewonnene Hydrochlorid **145** ( $\times$  HCl) weist bereits eine sehr gute Reinheit auf.



Ausbeute: 16.8 g (64.8 mmol, 81%)

Schmp.: 212–215°C (Lit.<sup>[137]</sup> 220–224°C)

Drehwert:  $[\alpha]_D^{20} = -3.0^\circ$  ( $c = 0.9$  in H<sub>2</sub>O, Lit.<sup>[137]</sup>  $-3.1^\circ$ ,  $c = 1.0$  in H<sub>2</sub>O)

IR: (KBr):  $\tilde{\nu} = 3067$  (s, br), 2411 (m), 1954 (w), 1641 (s), 1194 (m, br), 846 (s), 610 (s), 539 (s) cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR: (300 MHz, [D<sub>4</sub>]Methanol):  $\delta = 2.71$  (s, 3H), 3.28 (dd, <sup>2</sup> $J = 14.6$  Hz, <sup>3</sup> $J = 6.9$  Hz, 1H), 3.36 (dd, <sup>2</sup> $J = 14.6$  Hz, <sup>3</sup> $J = 5.9$  Hz, 1H), 4.35 (dd, <sup>3</sup> $J = 6.9$  Hz, <sup>3</sup> $J = 5.9$  Hz, 1H), 6.96 (d, <sup>3</sup> $J = 8.6$  Hz, 1H), 7.51 (dd, <sup>3</sup> $J = 8.6$  Hz, <sup>4</sup> $J = 2.2$  Hz, 1H), 7.92 (d, <sup>4</sup> $J = 2.2$  Hz, 1H).

$^{13}\text{C}$ -NMR: (75.5 MHz,  $[\text{D}_4]$ Methanol):  $\delta = 27.54$  ( $\text{CH}_3$ ), 36.33 ( $\text{CH}_2$ ), 55.27 ( $\text{CH}$ ), 119.81 ( $\text{CH}$ ), 121.29 ( $\text{C}_q$ ), 126.35 ( $\text{C}_q$ ), 133.83 ( $\text{CH}$ ), 138.89 ( $\text{CH}$ ), 162.86 ( $\text{C}_q$ ), 171.35 ( $\text{C}_q$ ), 206.72 ( $\text{C}_q$ ).

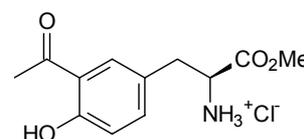
EI-MS:  $m/z$  (%) = 223 (1) [ $\text{M}^+$ ], 159 (12), 145 (25), 134 (13), 121 (31), 108 (41), 107 (100), 94 (38).

HR-EI-MS:  $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{NO}_4^+$  ( $\text{Cl}^-$ ) ber.: 224.0923, gef.: 224.0882.

Summenformel:  $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{NO}_4 \times \text{HCl}$ : (259.69)

### 14.1.2 3-Acetyl-L-tyrosin-methylester-hydrochlorid [146 ( $\times$ HCl)]

In einem 250 ml Rundkolben mit Rückflusskühler und Trockenrohr wird **145** ( $\times$  HCl) (10.39 g, 40.0 mmol) in trockenem Methanol (150 ml) vorgelegt. Unter Rühren im Eisbad tropft man langsam Thionylchlorid (4.38 ml, 7.14 g, 60.0 mmol) zu und erhitzt die Reaktionslösung anschließend für 8 Stunden unter Rückfluss. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels erhält man das Produkt **146** ( $\times$  HCl) als farblosen Feststoff.



Ausbeute: 10.94 g (40.0 mmol, 100 %)

Schmp.: 172–173°C (Lit.<sup>[137]</sup> 180–183°C)

$R_f$ -Wert: 0.6 (10:1  $\text{CHCl}_3$ –MeOH)

IR: (KBr):  $\tilde{\nu} = 3045$  (s, br), 1752 (s), 1639 (s), 1490 (s), 1446 (m), 1372 (m), 1302 (s), 1253 (s), 1235 (s), 1130 (w), 1061 (w), 848 (m), 810 (m), 635 (m), 616 (m)  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$ -NMR: (300 MHz,  $[\text{D}_4]$ Methanol):  $\delta = 2.70$  (s, 3H), 3.23 (dd,  $^2J = 14.5$  Hz,  $^3J = 6.9$  Hz, 1H), 3.31 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 4.40 (dd,  $^3J = 6.9$  Hz,  $^3J = 6.4$  Hz, 1H), 6.99 (d,  $^3J = 8.6$  Hz, 1H), 7.45 (dd,  $^3J = 8.6$  Hz,  $^4J = 2.3$  Hz, 1H), 7.86 (d,  $^4J = 2.3$  Hz, 1H).

$^{13}\text{C}$ -NMR: (75.5 MHz,  $[\text{D}_4]$ Methanol):  $\delta = 27.46$  ( $\text{CH}_3$ ), 36.61 ( $\text{CH}_2$ ), 53.99 ( $\text{CH}/\text{CH}_3$ ), 55.41 ( $\text{CH}/\text{CH}_3$ ), 120.02 ( $\text{CH}$ ), 121.53 ( $\text{C}_q$ ), 126.10 ( $\text{C}_q$ ), 133.64 ( $\text{CH}$ ), 138.68 ( $\text{CH}$ ), 163.07 ( $\text{C}_q$ ), 170.65 ( $\text{C}_q$ ), 206.51 ( $\text{C}_q$ ).

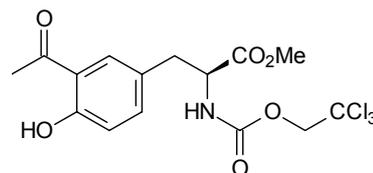
EI-MS:  $m/z$  (%) = 237 (3) [ $M^+$ ], 178 (18), 150 (37), 149 (100), 131 (25), 107 (11), 88 (31), 36 (65).

HR-EI-MS:  $C_{12}H_{15}NO_4$  ( $\times$  HCl) ber.: 237.1001, gef.: 237.0998.

Summenformel:  $C_{12}H_{15}NO_4 \times HCl$ : (273.71).

### 14.1.3 3-Acetyl-*N*-(2,2,2-trichlorethoxycarbonyl)-*L*-tyrosin-methylester (147)

Zu einem eisgekühlten Gemisch aus Wasser (100 ml) und Chloroform (100 ml) gibt man unter Rühren **146** ( $\times$  HCl) (4.00 g, 14.6 mmol),  $NaHCO_3$  (2.45 g, 29.2 mmol), NaCl (4.0 g) und Chlorameisensäuretrichlorethylester (2.11 ml,



3.24 g, 15.3 mmol) und behält die Reaktionsbedingungen für weitere 2 Stunden bei. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird zweimal mit Chloroform nachextrahiert. Man wäscht die gesammelten organischen Phasen mit Wasser und gesättigter NaCl-Lösung und trocknet über  $MgSO_4$ . Nach dem Entfernen des Lösungsmittels erhält man das Produkt **147** als zähflüssiges farbloses Öl.

Ausbeute: 5.53 g (13.4 mmol, 92%)

$R_f$ -Wert: 0.85 (10:1  $CHCl_3$ -MeOH)

Drehwert:  $[\alpha]_D^{20} = -9.7^\circ$  ( $c = 0.8$  in MeOH)

IR: (KBr):  $\tilde{\nu} = 3340$  (m), 3009 (m), 2956 (m), 1738 (s), 1732 (s), 1644 (s), 1532 (m), 1488 (s), 1437 (m), 1370 (m), 1299 (s), 1253 (s), 1219 (s), 1094 (m), 1047 (m), 820 (m), 769 (m), 722 (m), 634 (m), 568 (m)  $cm^{-1}$ .

$^1H$ -NMR: (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta = 2.60$  (s, 3H), 3.04 (dd,  $^2J = 14.2$  Hz,  $^3J = 6.1$  Hz, 1H), 3.15 (dd,  $^2J = 14.2$  Hz,  $^3J = 5.6$  Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 4.62 (d,  $^2J = 12.1$  Hz, 1H), 4.67 (m, 1H), 4.81 (d,  $^2J = 12.1$  Hz, 1H), 5.63 (d,  $^3J = 8.3$  Hz, 1H), 6.90 (d,  $^3J = 8.5$  Hz, 1H), 7.23 (dd,  $^3J = 8.5$  Hz,  $^4J = 2.2$  Hz, 1H), 7.48 (d,  $^4J = 2.2$  Hz, 1H).

$^{13}C$ -NMR: (75.5 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta = 26.63$  ( $CH_3$ ), 37.36 ( $CH_2$ ), 52.59 ( $CH/CH_3$ ), 54.91 ( $CH/CH_3$ ), 74.50 ( $CH_2$ ), 95.26 ( $C_q$ ), 118.70 (CH), 119.51 ( $C_q$ ), 125.79 ( $C_q$ ), 131.18 (CH), 137.35 (CH), 153.75 ( $C_q$ ), 161.46 ( $C_q$ ), 171.25 ( $C_q$ ), 204.19 ( $C_q$ ).

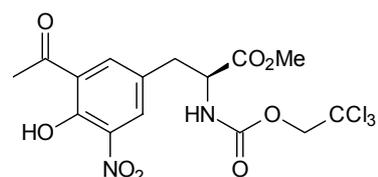
EI-MS:  $m/z$  (%) = 413 (1) [ $M^+$ ,  $C_{15}H_{16}NO_6^{37}Cl^{35}Cl_2^+$ ], 411 (1) [ $M^+$ ,  $C_{15}H_{16}NO_6^{35}Cl_3^+$ ], 354 (1), 352 (1), 264 (4), 220 (14), 150 (10), 149 (100), 131 (13).

HR-EI-MS:  $C_{15}H_{16}NO_6^{35}Cl_3$  ber.: 411.0043, gef.: 411.0044.

Summenformel:  $C_{15}H_{16}Cl_3NO_6$ : (412.65)

#### 14.1.4 3-Acetyl-*N*-(2,2,2-trichlorethoxycarbonyl)-5-nitro-*L*-tyrosin-methylester (**148**)

In einem 500 ml Rundkolben wird **147** (22.68 g, 55.0 mmol) in Eisessig (100 ml) auf 15°C abgekühlt. Unter Rühren tropft man über einen Zeitraum von 15 Minuten 100-proz. Salpetersäure (3.42 ml, 5.20 g, 82.5 mmol) zu und lässt



anschließend innerhalb 1 Stunde auf Raumtemperatur erwärmen. Nach der Zugabe von Wasser (300 ml) wird mehrfach mit Chloroform extrahiert. Nach Waschen der gesammelten organischen Phasen mit Wasser (2×) und gesättigter NaCl-Lösung (1×) trocknet man über  $Na_2SO_4$ . Das Rohprodukt wird durch Chromatographie (1:1 EtOAc–Petrolether) gereinigt und man erhält **148** als gelben Feststoff. Neben dem Produkt gewinnt man 20–25% Ausgangsmaterial **147** zurück.

Ausbeute: 11.33–15.86 g (24.8–34.7 mmol, 45–63%)

Schmp.: 72°C

$R_f$ -Wert: 0.65 (1:1 EtOAc–Petrolether)

Drehwert:  $[\alpha]_D^{20} = -17.8^\circ$  ( $c = 0.6$  in MeOH)

IR: (KBr):  $\tilde{\nu} = 3335$  (m), 3076 (w), 3010 (m), 2958 (m), 1740 (s, br), 1702 (s), 1657 (s), 1589 (m), 1535 (s), 1462 (m), 1439 (m), 1361 (s), 1346 (s), 1279 (s), 1225 (s), 1094 (s), 1047 (m), 978 (m), 820 (m), 774 (m), 731 (m), 569 (m)  $cm^{-1}$ .

$^1H$ -NMR: (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta = 2.69$  (s, 3H), 3.09 (dd,  $^2J = 14.3$  Hz,  $^3J = 6.6$  Hz, 1H), 3.26 (dd,  $^2J = 14.3$  Hz,  $^3J = 5.3$  Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 4.60 (d,  $^2J = 12.0$  Hz, 1H), 4.67 (m, 1H), 4.79 (d,  $^2J = 12.0$  Hz, 1H), 5.80 (d,  $^3J = 7.8$  Hz, 1H), 7.68 (d,  $^4J = 2.2$  Hz, 1H), 7.98 (d,  $^4J = 2.2$  Hz, 1H).

$^{13}\text{C}$ -NMR: (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 28.23 ( $\text{CH}_3$ ), 36.93 ( $\text{CH}_2$ ), 52.93 ( $\text{CH}/\text{CH}_3$ ), 54.66 ( $\text{CH}/\text{CH}_3$ ), 74.52 ( $\text{CH}_2$ ), 95.13 ( $\text{C}_q$ ), 123.62 ( $\text{C}_q$ ), 126.34 ( $\text{C}_q$ ), 132.03 ( $\text{CH}$ ), 137.26 ( $\text{C}_q$ ), 137.37 ( $\text{CH}$ ), 153.82 ( $\text{C}_q$ ), 155.13 ( $\text{C}_q$ ), 170.76 ( $\text{C}_q$ ), 202.36 ( $\text{C}_q$ ).

EI-MS:  $m/z$  (%) = 456 (0.03) [ $\text{M}^+$ ,  $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_8^{35}\text{Cl}_3^+$ ], 440 (2) [ $\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_7^{37}\text{Cl}^{35}\text{Cl}_2^+$ ], 438 (3) [ $\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_7^{35}\text{Cl}_3^+$ ], 309 (3), 308 (4), 265 (24), 250 (8), 195 (11), 194 (100), 176 (11), 148 (11), 105 (15).

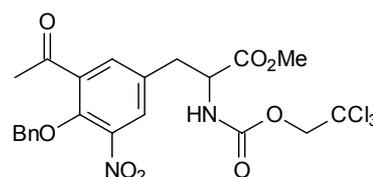
HR-EI-MS:  $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_8^{35}\text{Cl}_3$  ber.: 455.9894, gef.: 455.9865.

Röntgenstruktur: Daten siehe Anhang

Summenformel:  $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{Cl}_3\text{N}_2\text{O}_8$ : (457.65)

#### 14.1.5 3-Acetyl-*O*-benzyl-*N*-(2,2,2-trichlorethoxycarbonyl)-5-nitro-*L*-tyrosin-methylester (**152**)

Zu einer Lösung von **148** (114 mg, 0.25 mmol) in abs. Dimethylformamid (5 ml) unter Argon gibt man Benzylbromid (60  $\mu\text{l}$ , 85 mg, 0.5 mmol), Tetrabutylammoniumiodid (9 mg, 0.025 mmol) und Kaliumcarbonat



(69 mg, 0.5 mmol). Die Reaktionsmischung wird für 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und nach Zugabe von verd. Salzsäure (15 ml) mehrfach mit Chloroform extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser gewaschen und über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet. Die Reinigung des Rohprodukts erfolgt durch Chromatographie an Kieselgel (2:3 EtOAc–Petrolether) und liefert **152** als schwach gelbes Öl.

Ausbeute: 94 mg (0.17 mmol, 69%)

$R_f$ -Wert: 0.8 (1:1 EtOAc–Petrolether)

$^1\text{H}$ -NMR: (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 2.43 (s, 3H), 3.02 (dd,  $^2J = 14.2$  Hz,  $^3J = 6.6$  Hz, 1H), 3.19 (dd,  $^2J = 14.2$  Hz,  $^3J = 5.3$  Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 4.53 (d,  $^2J = 12.1$  Hz, 1H), 4.56 (m, 1H), 4.68 (d,  $^2J = 12.1$  Hz, 1H), 4.88 (d,  $^2J = 13.5$  Hz, 1H), 4.92 (d,  $^2J = 13.5$  Hz, 1H), 5.67 (d,  $^3J = 7.6$  Hz, 1H), 7.23–7.28 (m, 5H), 7.47 (d,  $^4J = 2.2$  Hz, 1H), 7.64 (d,  $^4J = 2.2$  Hz, 1H).

$^{13}\text{C}$ -NMR: (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 30.68 ( $\text{CH}_3$ ), 37.00 ( $\text{CH}_2$ ), 52.88 ( $\text{CH}/\text{CH}_3$ ), 54.63 ( $\text{CH}/\text{CH}_3$ ), 74.54 ( $\text{CH}_2$ ), 79.28 ( $\text{CH}_2$ ), 95.15 ( $\text{C}_q$ ), 128.69 (2 $\times$ CH), 128.75

(2×CH), 128.83 (CH), 128.94 (CH), 132.85 (C<sub>q</sub>), 134.65 (CH), 134.78 (C<sub>q</sub>), 136.90 (C<sub>q</sub>), 144.52 (C<sub>q</sub>), 149.54 (C<sub>q</sub>), 153.78 (C<sub>q</sub>), 170.70 (C<sub>q</sub>), 198.66 (C<sub>q</sub>).

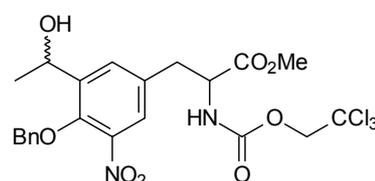
FAB-MS:  $m/z$  (%) = 549.1 [M<sup>+</sup>+H, C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub><sup>37</sup>Cl<sup>35</sup>Cl<sub>2</sub><sup>+</sup>], 547.0 [M<sup>+</sup>+H, C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub><sup>35</sup>Cl<sub>3</sub><sup>+</sup>].

HR-ESI-MS: C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub><sup>35</sup>Cl<sub>3</sub><sup>+</sup> [M<sup>+</sup>+H] ber.: 547.0442, gef.: 547.0496.

Summenformel: C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub>: (547.77)

#### 14.1.6 *O*-Benzyl-*N*-(2,2,2-trichlorethoxycarbonyl)-3-(1-hydroxyethyl)-5-nitro-*L*-tyrosinmethylester (**154**) (Diastereomeren-Gemisch)

Eine Lösung von **152** (90 mg, 0.16 mmol) in abs. Methanol unter Argon wird auf etwa 10°C abgekühlt. Nach der Zugabe von Natriumborhydrid (9.3 mg, 0.25 mmol) entfernt man das Kältebad und rührt 30 Minuten bei Raumtemperatur. Es wird



verd. Salzsäure zugegeben und mit Dichlormethan extrahiert. Man wäscht die organische Phase mit ges. NaCl-Lösung, trocknet über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> und erhält nach Entfernen der Lösungsmittel **154** als hellgelben Feststoff in guter Reinheit.

Ausbeute: 71 mg (0.13 mmol, 81%)

*R*<sub>F</sub>-Wert: 0.25 (1:2 EtOAc–Petrolether)

<sup>1</sup>H-NMR: (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.40, 1.41 (2×d, <sup>3</sup>*J* = 6.4 Hz bzw. <sup>3</sup>*J* = 6.4 Hz, 3H), 1.95 (s, 1H), 3.07–3.16 (m, 1H), 3.26, 3.27 (2×dd, <sup>2</sup>*J* = 14.1 Hz, <sup>3</sup>*J* = 5.4 Hz bzw. <sup>2</sup>*J* = 14.2 Hz, <sup>3</sup>*J* = 5.3 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 4.64 (d, <sup>2</sup>*J* = 12.0 Hz, 1H), 4.67–4.73 (m, 1H), 4.77, 4.81 (2×d, <sup>2</sup>*J* = 12.0 Hz bzw. <sup>2</sup>*J* = 12.0 Hz, 1H), 4.96 (d, <sup>2</sup>*J* = 10.6 Hz, 1H), 5.03, 5.04 (2×d, <sup>2</sup>*J* = 10.6 Hz bzw. <sup>2</sup>*J* = 10.6 Hz, 1H), 5.14 (q, <sup>3</sup>*J* = 6.4 Hz, 1H), 5.64, 5.68 (2×d, <sup>3</sup>*J* = 8.0 Hz bzw. <sup>3</sup>*J* = 8.0 Hz, 1H), 7.35–7.42 (m, 5H), 7.53–7.58 (m, 2H).

<sup>13</sup>C-NMR: (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 24.20 bzw. 24.24 (CH<sub>3</sub>), 37.36 bzw. 37.44 (CH<sub>2</sub>), 52.82 bzw. 52.85 (CH/CH<sub>3</sub>), 54.71 bzw. 54.77 (CH/CH<sub>3</sub>), 64.14 (CH), 74.60 (CH<sub>2</sub>), 77.54 (CH<sub>2</sub>), 95.19 (C<sub>q</sub>), 125.21 (CH), 128.47 (CH), 128.70 (CH), 128.77 (CH), 132.32 (CH), 132.41 (C<sub>q</sub>), 135.64 (C<sub>q</sub>), 142.52 (C<sub>q</sub>),

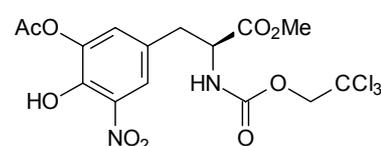
143.51 (C<sub>q</sub>), 147.81 (C<sub>q</sub>), 153.75 bzw. 153.82 (C<sub>q</sub>), 170.90 bzw. 170.93 (C<sub>q</sub>).

EI-MS:  $m/z$  (%) = 550 (0.02) [M<sup>+</sup>, C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub><sup>37</sup>Cl<sup>35</sup>Cl<sub>2</sub><sup>+</sup>], 522 (0.2), 520 (0.2), 442 (1), 440 (1), 426 (1), 424 (1), 372 (1), 309 (1), 293 (2), 276 (5), 249 (3), 178 (5), 91 (100).

Summenformel: C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub>: (549.78)

#### 14.1.7 3-O-Acetyl-N-(2,2,2-trichlorethoxycarbonyl)-5-nitro-L-DOPA-methylester (149)

In einem 250 ml Schlenk-Kolben wird **148** (0.93 g, 2.03 mmol) in Dichlormethan (150 ml) gelöst und unter Argon mit *meta*-Chlorperbenzoesäure (1.25 g, 5.08 mmol, bezogen



auf 70 Gew.-% Gehalt) versetzt. Man rührt für 24 Stunden bei Raumtemperatur und entfernt das Lösungsmittel im Vakuum. Der feste Rückstand wird an Kieselgel (2:3 EtOAc–Petrolether) chromatographiert, wobei eine Gasentwicklung beobachtet werden kann. Man erhält **149** als schwach gelbliches Öl und gewinnt 10–30% an Ausgangsmaterial zurück.<sup>63</sup>

Ausbeute: 0.67–0.86 g (1.42–1.82 mmol, 70–89 %)<sup>63</sup>

R<sub>F</sub>-Wert: 0.75 (1:1 EtOAc–Petrolether)

Drehwert:  $[\alpha]_D^{20} = -7.4^\circ$  ( $c = 1.0$  in MeOH)

<sup>1</sup>H-NMR: (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 2.36$  (s, 3H), 3.08 (dd, <sup>2</sup> $J = 14.1$  Hz, <sup>3</sup> $J = 6.1$  Hz, 1H), 3.23 (dd, <sup>2</sup> $J = 14.1$  Hz, <sup>3</sup> $J = 5.6$  Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 4.64 (d, <sup>2</sup> $J = 12.1$  Hz, 1H), 4.65 (m, 1H), 4.83 (d, <sup>2</sup> $J = 12.1$  Hz, 1H), 5.62 (d, <sup>3</sup> $J = 7.4$  Hz, 1H), 7.21 (d, <sup>4</sup> $J = 2.0$  Hz, 1H), 7.98 (d, <sup>4</sup> $J = 2.0$  Hz, 1H), 10.53 (s, 1H).

<sup>13</sup>C-NMR: (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 20.41$  (CH<sub>3</sub>), 37.04 (CH<sub>2</sub>), 52.90 (CH/CH<sub>3</sub>), 54.74 (CH/CH<sub>3</sub>), 74.61 (CH<sub>2</sub>), 95.21 (C<sub>q</sub>), 122.60 (CH), 127.00 (CH), 131.70 (C<sub>q</sub>), 134.31 (C<sub>q</sub>), 140.70 (C<sub>q</sub>), 147.14 (C<sub>q</sub>), 153.75 (C<sub>q</sub>), 168.18 (C<sub>q</sub>), 170.71 (C<sub>q</sub>).

<sup>63</sup> Die Ausbeute der Reaktion ist möglicherweise abhängig von der Ansatzgrösse. Sämtliche Reaktionen in kleinerem Maßstab (verglichen mit der obigen Vorschrift) bewegten sich im angegebenen Ausbeutenbereich. In größerem Maßstab wurde die Reaktion nicht durchgeführt.

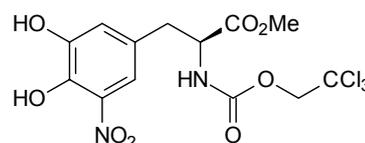
EI-MS:  $m/z$  (%) = 474 (0.1) [ $M^+$ ,  $C_{15}H_{15}N_2O_9^{37}Cl^{35}Cl_2^+$ ], 472 (0.1) [ $M^+$ ,  $C_{15}H_{15}N_2O_9^{35}Cl_3^+$ ], 414 (1), 412 (1), 325 (2), 297 (2), 282 (22), 252 (5), 239 (100), 223 (24), 193 (4), 168 (67), 149 (29), 138 (9), 122 (8).

HR-EI-MS:  $C_{15}H_{16}N_2O_9^{35}Cl_3^+$  [ $M^+ + H$ ] ber.: 472.9922, gef.: 472.9911.

Summenformel:  $C_{15}H_{15}Cl_3N_2O_9$ : (473.65)

#### 14.1.8 *N*-(2,2,2-Trichlorethoxycarbonyl)-5-nitro-*L*-DOPA-methylester (**150**)

In einem 100 ml Schlenk-Kolben löst man **148** (1.00 g, 2.19 mmol) in Dichlormethan (40 ml) unter Argon und gibt 39-proz. Peressigsäure in Eisessig (0.74 ml, 4.38 mmol) zu. Die Reaktionslösung wird für 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Man gibt eine 2.8M Lösung von Ammoniak in Methanol (4.1 ml, 11.5 mmol) zu, rührt die tiefrote Lösung eine Stunde bei Raumtemperatur und versetzt anschließend mit 2N Salzsäure (8 ml) und Wasser (12 ml). Die organische Phase wird abgetrennt und am Rotationsverdampfer bis auf 10 ml eingengt. Der ölige rote Rückstand wird mit Essigester (40 ml) verdünnt, mit ges.  $Na_2S_2O_3$ -Lösung (2 × 30 ml), Wasser (20 ml) und ges. NaCl-Lösung (20 ml) gewaschen und über  $Na_2SO_4$  getrocknet. Das Entfernen des Lösungsmittels und Trocknen im Vakuum liefert das Produkt **150** als orange-roten Schaum in sehr guter Reinheit.



Ausbeute: 0.86 g (1.99 mmol, 91 %)

$R_f$ -Wert: 0.6 (1:1 EtOAc–Petrolether)

Drehwert:  $[\alpha]_D^{20} = -5.1^\circ$  ( $c = 0.8$  in MeOH)

IR: (KBr):  $\tilde{\nu} = 3433$  (s), 3331 (m), 2957 (w), 1734 (s), 1720 (s), 1545 (s), 1440 (m), 1348 (s), 1286 (s), 1242 (s), 1162 (m), 1092 (m), 1043 (m), 820 (m), 799 (m), 764 (m), 726 (m), 570 (m)  $cm^{-1}$ .

$^1H$ -NMR: (300 MHz,  $[D_6]DMSO$ ):  $\delta = 2.81$  (dd,  $^2J = 13.9$  Hz,  $^3J = 10.3$  Hz, 1H), 3.00 (dd,  $^2J = 13.9$  Hz,  $^3J = 4.9$  Hz, 1H), 3.63 (s, 3H), 4.27 (ddd,  $^3J = 10.3$  Hz,  $^3J = 8.3$  Hz,  $^3J = 4.9$  Hz, 1H), 4.72 (d,  $^2J = 12.0$  Hz, 1H), 4.77 (d,  $^2J = 12.0$  Hz, 1H), 6.98 (d,  $^4J = 2.1$  Hz, 1H), 7.23 (d,  $^4J = 2.1$  Hz, 1H), 8.22 (d,  $^3J = 8.3$  Hz, 1H), 10.01 (s, 1H), 10.06 (s, 1H).

$^{13}\text{C}$ -NMR: (75.5 MHz,  $[\text{D}_6]\text{DMSO}$ ):  $\delta = 35.17$  ( $\text{CH}_2$ ), 52.06 ( $\text{CH}/\text{CH}_3$ ), 55.27 ( $\text{CH}/\text{CH}_3$ ), 73.40 ( $\text{CH}_2$ ), 95.95 ( $\text{C}_q$ ), 115.00 ( $\text{CH}$ ), 120.89 ( $\text{CH}$ ), 127.95 ( $\text{C}_q$ ), 136.63 ( $\text{C}_q$ ), 140.59 ( $\text{C}_q$ ), 147.40 ( $\text{C}_q$ ), 154.35 ( $\text{C}_q$ ), 171.55 ( $\text{C}_q$ ).

EI-MS:  $m/z$  (%) = 432 (0.5) [ $\text{M}^+$ ,  $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_8^{37}\text{Cl}^{35}\text{Cl}_2^+$ ], 430 (0.5) [ $\text{M}^+$ ,  $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_8^{35}\text{Cl}_3^+$ ], 414 (1), 412 (1), 397 (2), 395 (2), 373 (3), 371 (3), 337 (1), 335 (2), 283 (11), 264 (7), 262 (7), 240 (12), 239 (100), 168 (36), 151 (18), 133 (14), 131 (14).

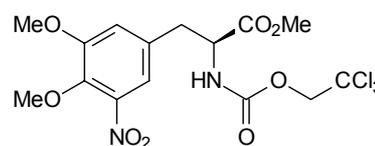
HR-EI-MS:  $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_8^{35}\text{Cl}_3$  ber.: 429.9738, gef.: 429.9745.

EA: ber.: C: 36.18 H: 3.04 N: 6.49  
gef.: C: 36.60 H: 3.11 N: 6.34.

Summenformel:  $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{Cl}_3\text{N}_2\text{O}_8$ : (431.61)

#### 14.1.9 *N*-(2,2,2-Trichlorethoxycarbonyl)-3-*O*,4-*O*-dimethyl-5-nitro-*L*-DOPA-methylester (151)

In einem 50 ml Rundkolben mit Rückflusskühler und Argon-Ballon wird **150** (0.10 g, 0.23 mmol) in abs. Aceton (10 ml) mit Dimethylsulfat (0.13 ml, 0.18 g, 1.4 mmol) und getrocknetem Kaliumcarbonat (0.19 g, 1.4 mmol) für 6 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Überschüssiges Dimethylsulfat wird nach dem Abkühlen durch Zugabe von Diethylamin verunreinigt. Man entfernt das Lösungsmittel und verteilt den orange-braunen Feststoff zwischen 1N Salzsäure und Essigester. Die organische Phase wird mit Wasser und ges. NaCl-Lösung gewaschen und über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet. Die Reinigung des Rohprodukts erfolgt durch Chromatographie an Kieselgel (1:2 EtOAc-Petrolether) und liefert **151** als farblosen Feststoff.



Ausbeute: 83 mg (0.18 mmol, 79%)

Schmp.: 76°C

$R_f$ -Wert: 0.4 (1:2 EtOAc-Petrolether)

Drehwert:  $[\alpha]_D^{20} = -16.9^\circ$  ( $c = 0.8$  in MeOH)

IR: (KBr):  $\tilde{\nu} = 3338$  (m), 3004 (w), 2950 (m), 1752 (s), 1708 (s), 1535 (s), 1450 (m), 1434 (m), 1348 (m), 1281 (s), 1225 (m), 1148 (m), 1090 (m), 1064 (m), 1042 (m), 996 (m), 825 (m), 730 (m), 571 (w)  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H-NMR}$ : (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 3.07$  (dd,  $^2J = 14.1$  Hz,  $^3J = 6.3$  Hz, 1H), 3.26 (dd,  $^2J = 14.1$  Hz,  $^3J = 5.4$  Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 4.61 (d,  $^2J = 12.0$  Hz, 1H), 4.68 (m, 1H), 4.83 (d,  $^2J = 12.0$  Hz, 1H), 5.63 (d,  $^3J = 8.0$  Hz, 1H), 6.89 (d,  $^4J = 2.0$  Hz, 1H), 7.09 (d,  $^4J = 2.0$  Hz, 1H).

$^{13}\text{C-NMR}$ : (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 37.76$  ( $\text{CH}_2$ ), 52.79, 54.70, 56.47, 61.95 ( $\text{CH}/\text{CH}_3$ ), 74.55 ( $\text{CH}_2$ ), 95.24 ( $\text{C}_q$ ), 116.56 ( $\text{CH}$ ), 116.97 ( $\text{CH}$ ), 131.76 ( $\text{C}_q$ ), 142.02 ( $\text{C}_q$ ), 144.61 ( $\text{C}_q$ ), 153.75 ( $\text{C}_q$ ), 154.10 ( $\text{C}_q$ ), 170.87 ( $\text{C}_q$ ).

EI-MS:  $m/z$  (%) = 460 (3) [ $\text{M}^+$ ,  $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_8^{37}\text{Cl}^{35}\text{Cl}_2^+$ ], 458 (3) [ $\text{M}^+$ ,  $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_8^{35}\text{Cl}_3^+$ ], 311 (11), 268 (10), 267 (74), 196 (100), 180 (8), 135 (13), 90 (19).

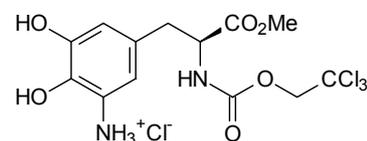
HR-EI-MS:  $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_8^{35}\text{Cl}_3$  ber.: 458.0051, gef.: 458.0079.

Röntgenstruktur: Daten siehe Anhang

Summenformel:  $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{Cl}_3\text{N}_2\text{O}_8$ : (459.66).

#### 14.1.10 5-Amino-*N*-(2,2,2-trichlorethoxycarbonyl)-L-DOPA-methylester-hydrochlorid [158 ( $\times$ HCl)]

In einem 50 ml Schlenk-Kolben wird das geschützte Nitro-DOPA **150** (100 mg, 0.23 mmol) in Methanol (5 ml) vorgelegt. Durch ein in die Lösung tauchendes Glasrohr wird



diese und der überstehende Gasraum zunächst mit Argon gesättigt. Nach der Zugabe von Palladium auf Aktivkohle (25 mg, 10% Pd) sättigt man die Lösung mit Wasserstoff und setzt Salzsäure in Methanol (1 ml, 1.25M Lösung) zu. Mit einem schwachen Wasserstoffstrom aus einem Ballon hydriert man für 2 Stunden und kontrolliert den Fortschritt der Reaktion am DC. Der Katalysator wird durch Filtration über Celite<sup>®</sup> und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Nach dem Trocknen erhält man das Hydrochlorid **158** ( $\times$  HCl) als farblosen Feststoff.

Ausbeute: 96 mg (0.22 mmol, > 95%)

Schmp.: 95°C

$R_f$ -Wert: 0.4 (10:1  $\text{CHCl}_3$ -MeOH)

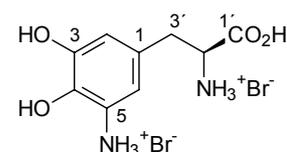
Drehwert:  $[\alpha]_D^{20} = -6.6^\circ$  ( $c = 0.7$  in MeOH)

- IR: (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3369 (s, br), 2956 (w), 2580 (m), 1727 (s), 1520 (s), 1440 (s), 1311 (s), 1224 (s), 1096 (m), 1049 (m), 820 (m), 767 (w), 727 (m), 569 (m).
- $^1\text{H-NMR}$ : (300 MHz,  $[\text{D}_4]\text{Methanol}$ ):  $\delta$  = 2.89 (dd,  $^2J$  = 14.0 Hz,  $^3J$  = 9.1 Hz, 1H), 3.10 (dd,  $^2J$  = 14.0 Hz,  $^3J$  = 5.6 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 4.46 (dd,  $^3J$  = 9.1 Hz,  $^3J$  = 5.6 Hz, 1H), 4.76 (m, 2H), 6.73 (d,  $^4J$  = 1.4 Hz, 1H), 6.81 (d,  $^4J$  = 1.4 Hz, 1H).
- $^{13}\text{C-NMR}$ : (75.5 MHz,  $[\text{D}_4]\text{Methanol}$ ):  $\delta$  = 38.01 ( $\text{CH}_2$ ), 53.16 ( $\text{CH}/\text{CH}_3$ ), 57.33 ( $\text{CH}/\text{CH}_3$ ), 75.72 ( $\text{CH}_2$ ), 97.16 ( $\text{C}_q$ ), 115.84 (CH), 117.92 (CH), 119.63 ( $\text{C}_q$ ), 130.10 ( $\text{C}_q$ ), 140.14 ( $\text{C}_q$ ), 147.62 ( $\text{C}_q$ ), 156.69 ( $\text{C}_q$ ), 173.53 ( $\text{C}_q$ ).
- EI-MS:  $m/z$  (%) = 402 (5) [ $\text{M}^+$ ,  $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_6^{37}\text{Cl}^{35}\text{Cl}_2^+$ ], 400 (6) [ $\text{M}^+$ ,  $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_6^{35}\text{Cl}_3^+$ ], 253 (8), 252 (31) [ $\text{M}^+ - \text{C}_2\text{H}_3\text{OCl}_3$ ], 226 (6), 209 (9), 193 (21), 192 (7), 176 (8), 175 (15), 138 (100) [ $\text{C}_7\text{H}_8\text{NO}_2^+$ ].
- HR-EI-MS:  $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_6^{35}\text{Cl}_3$  ber.: 399.9996, gef.: 399.9986.
- Summenformel:  $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{Cl}_3\text{N}_2\text{O}_6 \times \text{HCl}$ : (438.09)

#### 14.1.11 5-Amino-L-DOPA-dihydrobromid [141 ( $\times 2$ HBr)]

Allgemeine Vorschrift für die Entschützung von **158**, **159** (13.6.2), **163** (14.2.5) und **167** (14.3.4).

Die geschützte Aminosäure **158** ( $\times \text{HCl}$ ) (50 mg, 0.11 mmol) wird in konz. Bromwasserstoffsäure (5 ml, 48-proz. Lösung in Wasser) für 6 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und man erhält **141** ( $\times 2$  HBr) nach Trocknen im Hochvakuum als hygroskopischen grün-braunen Schaum.



Als zusätzlicher Strukturbeweis wurde unter identischen Reaktionsbedingungen racemisches 5-Amino-DOPA aus der Verbindung **159** ( $\times \text{HCl}$ ) (Abschnitte 7.4.1 bzw. 13.6.2) hergestellt.

Ausbeute: 39 mg (0.10 mmol, 91%)

Drehwert:  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -6.6^\circ$  ( $c = 0.15$  in MeOH)

$^1\text{H-NMR}$ : (300 MHz,  $[\text{D}_4]\text{Methanol}$ ):  $\delta = 3.13$  (dd,  $^2J = 14.5$  Hz,  $^3J = 7.3$  Hz, 1H, 3'a-H), 3.25 (dd,  $^2J = 14.5$  Hz,  $^3J = 6.0$  Hz, 1H, 3'b-H), 4.28 (m, 1H, 2'-H), 6.86 (d,  $^4J = 2.0$  Hz, 1H, 2-H<sup>#</sup>), 6.92 (d,  $^4J = 2.0$  Hz, 1H, 6-H<sup>#</sup>).

$^{13}\text{C-NMR}$ : (75.5 MHz,  $[\text{D}_4]\text{Methanol}$ ):  $\delta = 36.8$  (C-3'), 55.4 (C-2'), 116.4 (C-2<sup>#</sup>), 118.1 (C-6<sup>#</sup>), 120.0 (C-5), 127.4 (C-1), 141.1 (C-3\*), 148.2 (C-4\*), 171.2 (C-1').

ESI-MS:  $m/z$  (%) = 213 (5)  $[\text{M}^+ + \text{H}]$ .

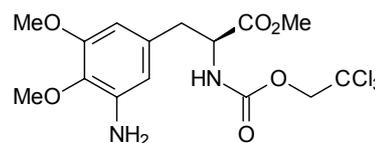
HR-EI-MS:  $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_4^+$   $[\text{M}^+ + \text{H}]$  ber.: 213.0875, gef.: 213.0867.

Summenformel:  $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_4 \times 2 \text{HBr}$ : (374.03)

## 14.2 Synthese von 5-Fluor-L-DOPA

### 14.2.1 3-Amino-*N*-(2,2,2-trichlorethoxycarbonyl)-3-*O*,4-*O*-dimethyl-L-DOPA-methylester (**160**)

Eine Lösung von **151** (0.23 g, 0.50 mmol) in abs. Methanol (5 ml) wird mit Argon gesättigt und mit Palladium auf Aktivkohle (10% Pd, 50 mg) versetzt. Nach dem Sättigen der Lösung mit Wasserstoff gibt man Salzsäure in Methanol (1.25M Lösung, 1.0 ml) zu und hydriert im Autoklaven bei 50 bar für 24 Stunden. Der Katalysator wird durch Filtration über Celite<sup>®</sup> entfernt. Nach Entfernen des Lösungsmittels erhält man das Hydrochlorid **160** ( $\times \text{HCl}$ ). Als Nebenprodukt entsteht mit weniger als 5% Anteil die Verbindung mit hydrierter Troc-Einheit **161** ( $\times \text{HCl}$ ). Das freie Amin **160** ist durch Behandeln des Hydrochlorids mit Dichlormethan und wässriger  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ -Lösung zugänglich.



Ausbeute: 0.22 g (0.48 mmol, > 95%)

$R_f$ -Wert: 0.6 (1:1 EtOAc–Petrolether)

0.4 (1:1 EtOAc–Petrolether, Nebenprodukt **161**)

Drehwert:  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -6.1^\circ$  [ $c = 0.8$  in MeOH, **160** ( $\times \text{HCl}$ )]

IR: (KBr):  $\tilde{\nu} = 3368$  (m), 2953 (m), 1736 (s), 1617 (m), 1596 (m), 1511 (s), 1438 (m), 1360 (m), 1232 (m), 1135 (m), 1093 (m), 1047 (w), 1004 (w), 818 (w), 761 (w), 568 (w)  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H-NMR}$ : (300 MHz,  $[\text{D}_4]\text{Methanol}$ ):  $\delta$  = 2.83 (dd,  $^2J = 13.8$  Hz,  $^3J = 9.3$  Hz, 1H), 3.06 (dd,  $^2J = 13.8$  Hz,  $^3J = 5.3$  Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 4.49 (dd,  $^3J = 9.3$  Hz,  $^3J = 5.3$  Hz, 1H), 4.72 (d,  $^2J = 12.3$  Hz, 1H), 4.81 (d,  $^2J = 12.3$  Hz, 1H), 6.28 (d,  $^4J = 2.0$  Hz, 1H), 6.33 (d,  $^4J = 2.0$  Hz, 1H).

$^{13}\text{C-NMR}$ : (75.5 MHz,  $[\text{D}_4]\text{Methanol}$ ):  $\delta$  = 38.86 ( $\text{CH}_2$ ), 53.06, 56.49, 57.39, 60.49 ( $\text{CH}/\text{CH}_3$ ), 75.72 ( $\text{CH}_2$ ), 97.31 ( $\text{C}_q$ ), 104.73 ( $\text{CH}$ ), 111.27 ( $\text{CH}$ ), 134.41 ( $\text{C}_q$ ), 136.44 ( $\text{C}_q$ ), 142.28 ( $\text{C}_q$ ), 154.30 ( $\text{C}_q$ ), 156.67 ( $\text{C}_q$ ), 173.94 ( $\text{C}_q$ ).

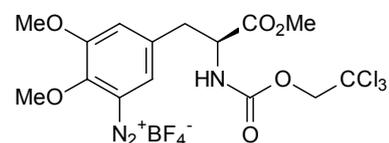
EI-MS:  $m/z$  (%) = 430 (4) [ $\text{M}^+$ ,  $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_6^{37}\text{Cl}^{35}\text{Cl}_2^+$ ], 428 (4) [ $\text{M}^+$ ,  $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_6^{35}\text{Cl}_3^+$ ], 281 (6), 280 (26) [ $\text{M}^+ - \text{C}_2\text{H}_3\text{OCl}_3$ ], 222 (13), 196 (22), 167 (13), 166 (100) [ $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{NO}_2^+$ ], 151 (9).

HR-EI-MS:  $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_6^{35}\text{Cl}_3$  ber.: 428.0309, gef.: 428.0297.

Summenformel:  $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{Cl}_3\text{N}_2\text{O}_6$ : (429.68)

#### 14.2.2 *N*-(2,2,2-Trichlorethoxycarbonyl)-5-diazonium-3-*O*,4-*O*-dimethyl-L-DOPA-methylester-tetrafluoroborat (**162**)

In einem 10 ml Rundkolben wird das Amin **160** (0.32 g, 0.75 mmol) in verdünnter Salzsäure (3 ml, 0.4N Lösung) gelöst und unter Kühlung im Eisbad mit Natriumnitrit (52



mg, 0.75 mmol) versetzt. Nach 5 Minuten Rühren tropft man Tetrafluoroborsäure (0.6 ml, 32-proz. wässrige Lösung) zu und rührt weitere 30 Minuten bei 0°C. Durch Absaugen des ausgefallenen Niederschlags und Waschen mit Wasser erhält man **162** als orangen Schaum.

Ausbeute: 333 mg (0.63 mmol, 84%)

$R_f$ -Wert: 0.2 (10:1  $\text{CHCl}_3$ -MeOH)

Drehwert:  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -18.7^\circ$  ( $c = 0.7$  in MeOH)

IR: (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3435 (s), 2959 (w), 2926 (w), 2854 (w), 2526 (br, w), 2268 (w), 1736 (m), 1637 (m), 1513 (m), 1438 (m), 1337 (m), 1292 (m), 1226 (m), 1149 (m), 1084 (m), 1061 (m), 904 (w), 820 (w), 765 (w), 723 (w), 570 (w) 523 (w)  $\text{cm}^{-1}$ .

<sup>1</sup>H-NMR: (300 MHz, [D<sub>6</sub>]Aceton): δ = 3.16 (dd, <sup>2</sup>J = 14.2 Hz, <sup>3</sup>J = 9.7 Hz, 1H), 3.36 (dd, <sup>2</sup>J = 14.2 Hz, <sup>3</sup>J = 5.1 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 4.36 (s, 3H), 4.60 (dd, <sup>3</sup>J = 9.7 Hz, <sup>3</sup>J = 5.1 Hz, 1H), 4.71 (d, <sup>2</sup>J = 15.0 Hz, 1H), 4.75 (d, <sup>2</sup>J = 15.0 Hz, 1H), 7.95 (d, <sup>3</sup>J = 1.8 Hz, 1H), 8.00 (d, <sup>3</sup>J = 1.8 Hz, 1H).

<sup>13</sup>C-NMR: (75.5 MHz, [D<sub>6</sub>]Aceton): δ = 36.25 (CH<sub>2</sub>), 52.28, 54.94, 57.22, 63.54 (CH/CH<sub>3</sub>), 74.19 (CH<sub>2</sub>), 96.10 (C<sub>q</sub>), 106.58 (C<sub>q</sub>), 122.22 (CH), 128.07 (CH), 135.82 (C<sub>q</sub>), 151.95 (C<sub>q</sub>), 152.03 (C<sub>q</sub>), 154.66 (C<sub>q</sub>), 171.04 (C<sub>q</sub>).

FAB-MS: *m/z* (%) = 442 (4) [M<sup>+</sup>, C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub><sup>37</sup>Cl<sup>35</sup>Cl<sub>2</sub><sup>+</sup>], 440 (4) [M<sup>+</sup>, C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub><sup>35</sup>Cl<sub>3</sub><sup>+</sup>].

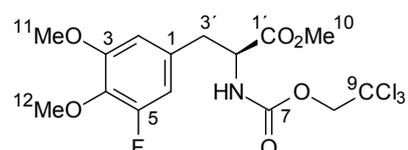
HR-ESI-MS: C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub><sup>35</sup>Cl<sub>3</sub><sup>+</sup> (BF<sub>4</sub><sup>-</sup>) ber.: 440.0183, gef.: 440.0178.

EA: ber.: C: 34.09 H: 3.24 N: 7.95  
gef.: C: 34.50 H: 3.11 N: 7.24.

Summenformel: C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub><sup>+</sup> × BF<sub>4</sub><sup>-</sup>: (528.47)

### 14.2.3 *N*-(2,2,2-Trichlorethoxycarbonyl)-5-fluor-3-*O*,4-*O*-dimethyl-L-DOPA-methylester (163)

In einem 10 ml Rundkolben mit Rückflusskühler wird das Diazoniumsalz **162** (221 mg, 0.42 mmol) in Xylol (5 ml) für 2 Stunden auf 130°C erhitzt. Nach dem Abkühlen wird das Lösungsmittel entfernt und das Rohprodukt durch Chromatographie an Kieselgel (1:3 EtOAc–Petrolether) gereinigt. Man erhält das gewünschte Produkt **163** als farbloses Öl.



Ausbeute: 58 mg (0.13 mmol, 31%)

*R<sub>F</sub>*-Wert: 0.35 (1:3 EtOAc–Petrolether)

Drehwert: [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = – 13.1° (*c* = 1.1 in MeOH)

<sup>1</sup>H-NMR: (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 3.02 (dd, <sup>2</sup>J = 14.0 Hz, <sup>3</sup>J = 6.1 Hz, 1H, 3'-a-H), 3.11 (dd, <sup>2</sup>J = 14.0 Hz, <sup>3</sup>J = 5.5 Hz, 1H, 3'-b-H), 3.76 (s, 3H, 10-H<sup>#</sup>), 3.83 (s, 3H, 11-H<sup>#</sup>), 3.89 (d, <sup>5</sup>J<sub>HF</sub> = 1.0 Hz, 3H, 12-H), 4.63 (d, <sup>2</sup>J = 12.0 Hz, 1H, 8a-H), 4.65 (m, 1H, 2'-H), 4.82 (d, <sup>2</sup>J = 12.0 Hz, 1H, 8b-H), 5.54 (d, <sup>3</sup>J = 8.1 Hz,

1H, NH), 6.45 (dd,  $^4J = 1.8$  Hz,  $^5J_{\text{HF}} = 1.6$  Hz, 1H, 2-H), 6.49 (dd,  $^3J_{\text{HF}} = 10.8$  Hz,  $^4J = 1.8$  Hz, 1H, 6-H).

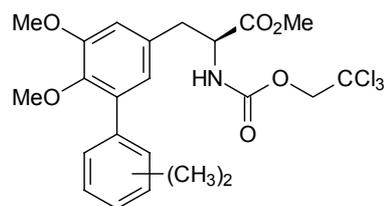
$^{13}\text{C}$ -NMR: (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 37.92$  (C-3'), 52.58 (C-2<sup>#</sup>), 54.81 (C-10<sup>#</sup>), 56.27 (C-11<sup>#</sup>), 61.42 (d,  $^4J_{\text{CF}} = 3.5$  Hz, C-12), 74.55 (C-8), 95.30 (C-9), 108.74 (d,  $^4J_{\text{CF}} = 2.3$  Hz, C-2), 109.87 (d,  $^2J_{\text{CF}} = 20.2$  Hz, C-6), 130.86 (d,  $^3J_{\text{CF}} = 9.4$  Hz, C-1), 135.89 (d,  $^2J_{\text{CF}} = 12.9$  Hz, C-4), 153.57 (d,  $^3J_{\text{CF}} = 5.9$  Hz, C-3), 153.75 (C-7), 155.75 (d,  $^1J_{\text{CF}} = 245.4$  Hz, C-5), 171.16 (C-1').

EI-MS:  $m/z$  (%) = 433 (1) [ $\text{M}^+$ ,  $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{NO}_6^{37}\text{Cl}^{35}\text{Cl}_2\text{F}^+$ ], 431 (1) [ $\text{M}^+$ ,  $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{NO}_6^{35}\text{Cl}_3\text{F}^+$ ], 284 (4), 283 (9) [ $\text{M}^+ - \text{C}_2\text{H}_3\text{OCl}_3$ ], 240 (8), 169 (100) [ $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{O}_2\text{F}^+$ ].

HR-EI-MS:  $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{NO}_6^{35}\text{Cl}_3\text{F}$  ber.: 431.0106, gef.: 431.0087.

Summenformel:  $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{Cl}_3\text{FNO}_6$ : (432.66)

Nebenprodukte **164**:



$R_f$ -Wert: 0.50 (1:3 EtOAc–Petrolether)

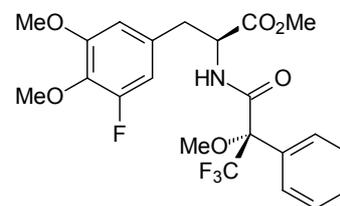
$^1\text{H}$ -NMR: (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 2.03$ – $2.15$  (m, 3H), 2.30– $2.38$  (m, 3H), 3.05 (dd,  $^2J = 13.8$  Hz,  $^3J = 6.3$  Hz, 1H), 3.16 (dd,  $^2J = 13.8$  Hz,  $^3J = 5.8$  Hz, 1H), 3.47, 3.48 (2xs, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 4.61 (d,  $^2J = 12.2$  Hz, 1H), 4.68 (m, 1H), 4.82 (d,  $^2J = 12.2$  Hz, 1H), 5.61 (d,  $^3J = 8.3$  Hz, 1H), 6.50 (m, 1H), 6.68 (m, 1H), 6.94– $7.15$  (m, 3H).

EI-MS:  $m/z$  (%) = 519 (1) [ $\text{M}^+$ ,  $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{NO}_6^{37}\text{Cl}^{35}\text{Cl}_2^+$ ], 517 (1) [ $\text{M}^+$ ,  $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{NO}_6^{35}\text{Cl}_3^+$ ], 370 (5), 369 (12), 257 (6), 256 (40), 255 (100) [ $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{O}_2^+$ ].

Summenformel:  $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{Cl}_3\text{NO}_6$ : (518.81)

#### 14.2.4 5-Fluor-*N*-[(2*S*)-3,3,3-trifluor-2-methoxy-2-phenylpropionyl]-3-*O*,4-*O*-dimethyl-*L*-DOPA-methylester (**165**)

Zu einer Lösung von **163** (44 mg, 0.10 mmol) in Eisessig (2 ml) wird Zinkpulver (350 mg, 5.4 mmol) gegeben. Man rührt das Reaktionsgemisch über 45 Minuten bei Raumtemperatur und saugt anschließend überschüssiges Zink ab. Die Reaktionslösung wird im Vakuum eingeeengt, mit 2N



Natronlauge versetzt und mehrfach mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden über NaSO<sub>4</sub> getrocknet. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels erhält man das freie Amin (40 mg, *R*<sub>f</sub> = 0.4 bzgl. 10:1 CHCl<sub>3</sub>–MeOH). Dieses wird in Dichlormethan (5 ml) gelöst und unter Argon und Eiskühlung mit Triethylamin (21 µl, 15 mg, 0.15 mmol), DMAP (5 mg, 0.04 mmol) und (*R*)-MTPA-Chlorid (25 mg, 0.1 mmol, gelöst in 1 ml Dichlormethan) versetzt. Nach beendeter Zugabe wird das Eisbad entfernt und die Reaktionslösung für 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Es wird mit wässrigen NaHCO<sub>3</sub>- und KHSO<sub>4</sub>-Lösungen sowie Wasser gewaschen und über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Die Reinigung des Rohprodukts durch Chromatographie an Kieselgel (1:2 EtOAc–Petrolether) liefert das Produkt **165** als farbloses Öl.

Ausbeute: 30 mg (0.06 mmol, 63%)

*R*<sub>f</sub>-Wert: 0.4 (1:2 EtOAc–Petrolether)

<sup>1</sup>H-NMR: (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 2.95 (dd, <sup>2</sup>*J* = 14.2 Hz, <sup>3</sup>*J* = 7.3 Hz, 1H), 3.09 (dd, <sup>2</sup>*J* = 14.2 Hz, <sup>3</sup>*J* = 5.2 Hz, 1H), 3.46 (q, <sup>5</sup>*J*<sub>HF</sub> = 1.6 Hz, 3H), 3.62 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.88 (d, <sup>5</sup>*J*<sub>HF</sub> = 1.0 Hz, 3H), 4.98 (ddd, <sup>3</sup>*J* = 8.6 Hz, <sup>3</sup>*J* = 7.3 Hz, <sup>3</sup>*J* = 5.2 Hz, 1H), 6.26–6.30 (m, 2H), 7.08 (d, <sup>3</sup>*J* = 8.6 Hz, 1H), 7.33–7.41 (m, 5H).

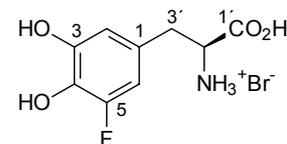
EI-MS: *m/z* (%) = 473 (9) [M<sup>+</sup>], 414 (6), 284 (4), 284 (10), 241 (15), 240 (100), 225 (5), 224 (7), 209 (3), 189 (11), 169 (18).

HR-EI-MS: C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>6</sub>F<sub>4</sub> ber.: 473.1461, gef.: 473.1453.

Summenformel: C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>F<sub>4</sub>NO<sub>6</sub>: (473.41)

### 14.2.5 5-Fluor-L-DOPA-hydrobromid [142 ( $\times$ HBr)]

Das geschützte Fluor-DOPA-Derivat **163** (87 mg, 2.0 mmol) wird nach der unter 14.1.11 beschriebenen Vorschrift in das Hydrobromid **142** ( $\times$  HBr) überführt.



Ausbeute: 53 mg (1.8 mmol, > 90%)

$^1\text{H-NMR}$ : (300 MHz,  $[\text{D}_4]$ Methanol):  $\delta$  = 3.05 (dd,  $^2J = 14.5$  Hz,  $^3J = 7.5$  Hz, 1H, 3'a-H), 3.21 (dd,  $^2J = 14.5$  Hz,  $^3J = 5.3$  Hz, 1H, 3'b-H), 4.21–4.25 (m, 1H, 2'H), 6.57–6.61 (m, 2H, 2-H, 6-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ : (75.5 MHz,  $[\text{D}_4]$ Methanol):  $\delta$  = 36.88 (C-3'), 55.36 (C-2'), 109.20 (d,  $^2J_{\text{CF}} = 20.0$  Hz, C-6), 113.60 (d,  $^4J_{\text{CF}} = 2.3$  Hz, C-2), 126.31 (d,  $^3J_{\text{CF}} = 8.8$  Hz, C-1), 134.40 (d,  $^2J_{\text{CF}} = 15.3$  Hz, C-4), 149.35 (d,  $^3J_{\text{CF}} = 5.9$  Hz, C-3), 153.83 (d,  $^1J_{\text{CF}} = 238.1$  Hz, C-5), 171.38 (C-1').

EI-MS:  $m/z$  (%) = 215 (4)  $[\text{M}^+]$ , 180 (5), 179 (4), 170 (9), 169 (4), 143 (4), 142 (48), 141 (100), 132 (4), 125 (7), 123 (8), 121 (5), 96 (5), 95 (5), 88 (6), 82 (35), 81 (13), 80 (30), 79 (14), 75 (22), 74 (32).

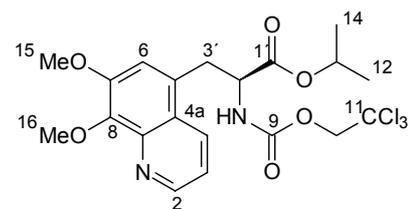
HR-EI-MS:  $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{NO}_4\text{F}$  ber.: 215.0594, gef.: 215.0603.

Summenformel:  $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{FNO}_4 \times \text{HBr}$ : (296.09)

## 14.3 Synthese von L-(7,8-Dihydroxychinolin-5-yl)alanin

### 14.3.1 *N*-(2,2,2-Trichlorethoxycarbonyl)-3-(7,8-dimethoxychinolin-5-yl)-L-alanin-isopropylester (**166**)

In einem 25 ml Schlenk-Kolben wird das Amin **160** (83 mg, 0.19 mmol) in abs. Dioxan (3 ml) unter Argon auf 0°C abgekühlt. Nach der Zugabe von Acrolein (0.13 ml, 0.11 g, 1.9 mmol) entfernt man das Eisbad und lässt die teilweise gefrorene Reaktionslösung über 2.5 Stunden unter Rühren



auftauen. Es wird Salzsäure in Isopropanol (3 ml, 6M Lösung) zugetropft und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Man engt die Reaktionslösung am Rotationsverdampfer ein und verteilt den Rückstand zwischen Dichlormethan und 1N Natronlauge. Die organische Phase

wird mit Wasser und ges. NaCl-Lösung gewaschen und über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Nach Chromatographie an Kieselgel (15:1 CHCl<sub>3</sub>-Aceton) erhält man das Chinolin **166** als schwach gelb gefärbtes Öl.

Ausbeute: 11 mg (0.020 mmol, 11%)

R<sub>F</sub>-Wert: 0.4 (15:1 CHCl<sub>3</sub>-Aceton)

<sup>1</sup>H-NMR: (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.04 (d, <sup>3</sup>J = 6.2 Hz, 3H, 12-H<sup>#</sup>), 1.15 (d, <sup>3</sup>J = 6.2 Hz, 3H, 14-H<sup>#</sup>), 3.49 (dd, <sup>2</sup>J = 14.4 Hz, <sup>3</sup>J = 7.5 Hz, 1H, 3'a-H), 3.55 (dd, <sup>2</sup>J = 14.4 Hz, <sup>3</sup>J = 6.4 Hz, 1H, 3'b-H), 4.00 (s, 3H, 15-H), 4.10 (s, 3H, 16-H), 4.63 (d, <sup>2</sup>J = 11.9 Hz, 1H, 10a-H), 4.66–4.73 (m, 1H, 2'-H), 4.78 (d, <sup>2</sup>J = 11.9 Hz, 1H, 10b-H), 4.93 (tt, <sup>3</sup>J = 6.2 Hz, <sup>3</sup>J = 6.2 Hz, 1H, 13-H), 5.64 (d, <sup>3</sup>J = 8.1 Hz, 1H, NH), 7.18 (s, 1H, 6-H), 7.34 (dd, <sup>3</sup>J = 8.5 Hz, <sup>3</sup>J = 4.1 Hz, 1H, 3-H), 8.37 (dd, <sup>3</sup>J = 8.5 Hz, <sup>4</sup>J = 1.6 Hz, 1H, 4-H), 8.94 (dd, <sup>3</sup>J = 4.1 Hz, <sup>4</sup>J = 1.6 Hz, 1H, 2-H).

<sup>13</sup>C-NMR: (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 21.47 (C<sup>#</sup>-12), 21.63 (C<sup>#</sup>-14), 35.31 (C-3'), 55.06 (C-2'), 57.05 (C-15), 61.83 (C-16), 69.96 (C-13), 74.06 (C-10), 95.23 (C-11), 117.51 (C-6), 119.37 (C-3), 123.25 (C-4a), 128.22 (C-5), 132.27 (C-4), 142.68 (C-8), 143.68 (C-8a), 150.24 (C-2), 150.78 (C-7), 153.81 (C-9), 170.53 (C-1').

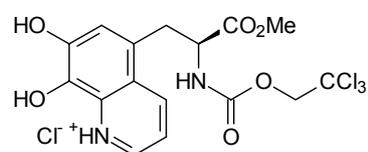
EI-MS: *m/z* (%) = 494 (1) [M<sup>+</sup>, C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub><sup>37</sup>Cl<sup>35</sup>Cl<sub>2</sub><sup>+</sup>], 492 (1) [M<sup>+</sup>, C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub><sup>35</sup>Cl<sub>3</sub><sup>+</sup>], 344 (9) [M<sup>+</sup>-C<sub>2</sub>H<sub>3</sub>OCl<sub>3</sub>], 202 (100) [C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>NO<sub>2</sub><sup>+</sup>].

HR-ESI-MS: C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub><sup>35</sup>Cl<sub>3</sub> ber.: 492.0622, gef.: 492.0593.

Summenformel: C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>: (493.76)

### 14.3.2 *N*-(2,2,2-Trichlorethoxycarbonyl)-3-(7,8-dihydroxychinolin-5-yl)-L-alaninmethylester-hydrochlorid [**167** (× HCl)]

Zu einer eisgekühlten Lösung von Amino-DOPA **158** (× HCl) (2.10 g, 4.81 mmol) in wasserfreier Salzsäure in Methanol (50 ml, 1.25M Lösung) tropft man langsam Acrolein (2.39 ml, 2.02 g, 36 mmol) und entfernt nach beendeter Zugabe das



Eisbad. Das Reaktionsgefäß wird mit einem Trockenrohr versehen und die

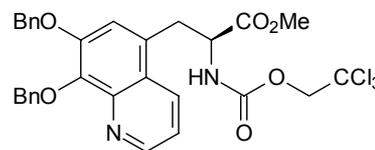
Reaktionsmischung für mindestens 4 Tage bei Raumtemperatur gerührt, wobei der Fortschritt mittels NMR kontrolliert wird. Nachdem man das Lösungsmittel und überschüssiges Acrolein im Vakuum entfernt hat, erhält man das Rohprodukt **167** ( $\times$  HCl) als rot-braunen Feststoff. Dieser wird nach intensiver Trocknung direkt für die weitere Umsetzungen zu **172** verwendet. Eine Reinigung des Rohproduktes ist mittels HPL-Chromatographie möglich. Man erhält das Trifluoracetat **167** ( $\times$  Tfa) als gelbes Öl.

Ausbeute:	n.b. (siehe unter 14.3.3)
$R_f$ -Wert:	0.4 (3:1 CHCl <sub>3</sub> -MeOH)
Drehwert:	$[\alpha]_D^{20} = -7.8^\circ$ ( $c = 0.2$ in MeOH) <sup>64</sup>
HPLC:	Laufmittel A: H <sub>2</sub> O/CH <sub>3</sub> CN (9:1) + 0.05% Trifluoressigsäure Laufmittel B: CH <sub>3</sub> CN Gradient: Start-10 min: 100% A, 50 min: 100% B, Flussrate: 3 ml/min, Säule Nr. 106. $R_t$ -Wert: 32.0 min
<sup>1</sup> H-NMR:	(300 MHz, [D <sub>4</sub> ]Methanol): $\delta = 3.46$ (dd, <sup>2</sup> $J = 14.6$ Hz, <sup>3</sup> $J = 9.6$ Hz, 1H), 3.78 (dd, <sup>2</sup> $J = 14.6$ Hz, <sup>3</sup> $J = 5.4$ Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 4.61 (d, <sup>2</sup> $J = 12.2$ Hz, 1H), 4.66 (dd, <sup>3</sup> $J = 9.6$ Hz, <sup>3</sup> $J = 5.4$ Hz, 1H), 4.75 (d, <sup>2</sup> $J = 12.2$ Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.86 (dd, <sup>3</sup> $J = 8.5$ Hz, <sup>3</sup> $J = 5.5$ Hz, 1H), 8.91 (dd, <sup>3</sup> $J = 5.5$ Hz, <sup>4</sup> $J = 1.3$ Hz, 1H), 9.24 (dd, <sup>3</sup> $J = 8.5$ Hz, <sup>4</sup> $J = 1.3$ Hz, 1H).
<sup>13</sup> C-NMR:	(75.5 MHz, [D <sub>4</sub> ]Methanol): $\delta = 34.68$ (CH <sub>2</sub> ), 53.35 (CH/CH <sub>3</sub> ), 56.93 (CH/CH <sub>3</sub> ), 75.68 (CH <sub>2</sub> ), 97.20 (C <sub>q</sub> ), 119.16 (CH), 124.91 (CH), 125.07 (C <sub>q</sub> ), 129.29 (C <sub>q</sub> ), 132.61 (C <sub>q</sub> ), 133.89 (C <sub>q</sub> ), 143.76 (CH), 144.72 (CH), 149.96 (C <sub>q</sub> ), 156.66 (C <sub>q</sub> ), 172.89 (C <sub>q</sub> ).
FAB-MS:	$m/z$ (%) = 439 [M <sup>+</sup> , C <sub>16</sub> H <sub>15</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub> <sup>37</sup> Cl <sup>35</sup> Cl <sub>2</sub> <sup>+</sup> ], 437 [M <sup>+</sup> , C <sub>16</sub> H <sub>15</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub> <sup>35</sup> Cl <sub>3</sub> <sup>+</sup> ].
HR-FAB-MS:	C <sub>16</sub> H <sub>15</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub> <sup>35</sup> Cl <sub>3</sub> ber.: 437.0074, gef.: 437.0085.
Summenformel:	C <sub>16</sub> H <sub>15</sub> Cl <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub> $\times$ HCl: (471.12)

<sup>64</sup> Der Drehwert wurde mit dem mittels HPLC gereinigten Trifluoracetat **167** ( $\times$  Tfa) bestimmt.

### 14.3.3 3-(7,8-Dibenzyloxychinolin-5-yl)-N-(2,2,2-trichlorethoxycarbonyl)-L-alaninmethylester (172)

Zu einer eisgekühlten Lösung von rohem Chinolinhydrochlorid **167** ( $\times$  HCl) (2.5 g mit max. 50 Gew.% Gehalt an **167** ( $\times$  HCl), ca. 2.75 mmol) in abs. Dimethylformamid (50 ml) unter Argon gibt man Benzylbromid (3.14 ml, 4.51



g, 26.4 mmol) und Kaliumcarbonat (4.39 g, 31.8 mmol). Das Eisbad wird entfernt und die Reaktionsmischung für 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Man verdünnt anschließend mit Wasser und ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung und extrahiert mehrfach mit Diethylether. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung und Wasser gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Die Reinigung erfolgt durch Chromatographie an Kieselgel (15:1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-Aceton) und liefert **172** als gelbes Öl.

Ausbeute: 0.40 g [0.65 mmol, 24% ab **158** ( $\times$  HCl)]

*R<sub>f</sub>*-Wert: 0.45 (15:1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-Aceton)

Drehwert:  $[\alpha]_D^{20} = -10^\circ$  (*c* = 0.2 in MeOH)

<sup>1</sup>H-NMR: (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 3.49 (m, 2H), 3.54 (s, 3H), 4.65 (d, <sup>2</sup>*J* = 12.0 Hz, 1H), 4.70 (m, 1H), 4.76 (d, <sup>2</sup>*J* = 12.0 Hz, 1H), 5.21 (s, 2H), 5.39 (m, 2H), 5.73 (d, <sup>3</sup>*J* = 8.0 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.25–7.44 (m, 9H), 7.51–7.57 (m, 2H), 8.36 (dd, <sup>3</sup>*J* = 8.5 Hz, <sup>4</sup>*J* = 1.4 Hz, 1H), 8.97 (dd, <sup>3</sup>*J* = 4.2 Hz, <sup>4</sup>*J* = 1.4 Hz, 1H).

<sup>13</sup>C-NMR: (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 34.86 (CH<sub>2</sub>), 52.47 (CH<sub>3</sub>), 54.86 (CH), 72.37 (CH<sub>2</sub>), 74.60 (CH<sub>2</sub>), 76.07 (CH<sub>2</sub>), 95.22 (C<sub>q</sub>), 119.42 (CH), 119.79 (CH), 123.62 (C<sub>q</sub>), 127.59 (2 $\times$ CH), 127.80 (CH), 128.09 (2 $\times$ CH), 128.22 (C<sub>q</sub>), 128.58 (2 $\times$ CH), 128.70 (2 $\times$ CH), 132.70 (CH), 136.68 (C<sub>q</sub>), 137.64 (C<sub>q</sub>), 142.01 (C<sub>q</sub>), 143.50 (C<sub>q</sub>), 149.53 (CH), 150.46 (C<sub>q</sub>), 153.83 (C<sub>q</sub>), 171.23 (C<sub>q</sub>). [Von 26 verschiedenen C-Atomen werden nur 25 beobachtet.]

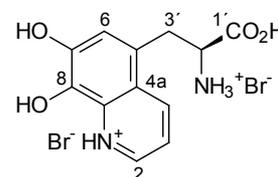
EI-MS: *m/z* (%) = 618 (0.1) [M<sup>+</sup>, C<sub>30</sub>H<sub>27</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub><sup>37</sup>Cl<sup>35</sup>Cl<sub>2</sub><sup>+</sup>], 616 (0.1) [M<sup>+</sup>, C<sub>30</sub>H<sub>27</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub><sup>35</sup>Cl<sub>3</sub><sup>+</sup>], 583 (0.1), 581 (0.1), 561 (0.1), 559 (0.2), 527 (5), 525 (5), 379 (13), 378 (55), 354 (6), 264 (4), 248 (4), 174 (10), 92 (9), 91 (100).

HR-FAB-MS: C<sub>30</sub>H<sub>27</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub><sup>35</sup>Cl<sub>3</sub> ber.: 616.0935, gef.: 616.0933.

Summenformel:  $C_{30}H_{27}Cl_3N_2O_6$ : (617.90)

#### 14.3.4 3-(7,8-Dihydroxychinolin-5-yl)-L-alanin-dihydrobromid [143 ( $\times 2$ HBr)]

Das geschützte Chinolin **167** ( $\times$  HCl) (15 mg, 0.03 mmol) wird nach der unter 14.1.11 beschriebenen Vorschrift in das freie Dihydrobromid **143** ( $\times 2$  HBr) überführt.



Ausbeute: 10 mg (0.024 mmol, 81%)

$^1\text{H-NMR}$ : (600 MHz,  $[\text{D}_4]\text{Methanol}$ ):  $\delta$  = 3.71 (dd,  $^2J = 15.1$  Hz,  $^3J = 7.6$  Hz, 1H, 3'a-H), 3.86 (dd,  $^2J = 15.1$  Hz,  $^3J = 7.1$  Hz, 1H, 3'b-H), 4.42 (dd,  $^3J = 7.6$  Hz,  $^3J = 7.1$  Hz, 1H, 2'-H), 7.64 (s, 1H, 6-H), 7.93 (dd,  $^3J = 8.5$  Hz,  $^3J = 5.6$  Hz, 1H, 3-H), 8.98 (dd,  $^3J = 5.6$  Hz,  $^4J = 1.2$  Hz, 1H, 2-H), 9.26 (dd,  $^3J = 8.5$  Hz,  $^4J = 1.2$  Hz, 1H, 4-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ : (151 MHz,  $[\text{D}_4]\text{Methanol}$ ):  $\delta$  = 33.33 (C-3'), 55.06 (C-2'), 119.61 (C-3), 124.87 (C-4a), 125.53 (C-6), 126.55 (C-5), 132.79 (C-8a), 134.73 (C-8), 144.14 (C-2), 144.51 (C-4), 149.92 (C-7), 170.99 (C-1').

FAB-MS:  $m/z$  (%) = 249  $[\text{M}^+ + \text{H}]$ .

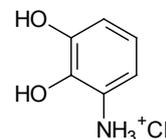
HR-FAB-MS:  $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_4^+$   $[\text{M}^+ + \text{H}]$  ber.: 249.0875, gef.: 249.0848.

Summenformel:  $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_4 \times 2$  HBr: (410.06)

## 14.4 7,8-Dihydroxychinolin

### 14.4.1 3-Aminocatechol-hydrochlorid [73 ( $\times$ HCl)]

Eine Lösung von 5-Brom-3-nitrocatechol (**69**) (0.96 g, 4.10 mmol) in wasserfreier Salzsäure in Methanol (10 ml, 0.6M Lösung) wird mit Palladium auf Aktivkohle (150 mg, 10% Pd) versetzt und unter 50 bar Wasserstoffdruck hydriert. Nach 24 Stunden wird der Katalysator über Celite<sup>®</sup> abfiltriert. Nach dem Entfernen der Lösungsmittel erhält man **70** ( $\times$  HCl) als leicht bräunlich gefärbten Schaum.



Ausbeute: 0.63 g (3.90 mmol, > 95%)

<sup>1</sup>H-NMR: (300 MHz, [D<sub>4</sub>]Methanol):  $\delta$  = 6.78 (dd, <sup>3</sup>J = 8.0 Hz, <sup>3</sup>J = 8.0 Hz, 1H), 6.86 (dd, <sup>3</sup>J = 8.0 Hz, <sup>4</sup>J = 1.8 Hz, 1H), 6.93 (dd, <sup>3</sup>J = 8.0 Hz, <sup>4</sup>J = 1.8 Hz, 1H).

<sup>13</sup>C-NMR: (75.5 MHz, [D<sub>4</sub>]Methanol):  $\delta$  = 115.3 (CH), 117.1 (CH), 119.9 (C<sub>q</sub>), 120.9 (CH), 141.3 (C<sub>q</sub>), 147.8 (C<sub>q</sub>).

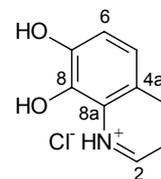
EI-MS:  $m/z$  (%) = 126 (10) [M<sup>+</sup>+H], 125 (100) [M<sup>+</sup>], 96 (12), 79 (55), 78 (5).

HR-EI-MS: C<sub>6</sub>H<sub>7</sub>NO<sub>2</sub> ber.: 125.0477, gef.: 125.0472.

Summenformel: C<sub>6</sub>H<sub>7</sub>NO<sub>2</sub>  $\times$  HCl: (161.59)

### 14.4.2 7,8-Dihydroxychinolin-hydrochlorid [71 ( $\times$ HCl)]

Zu einer Lösung des Aminocatechols **70** ( $\times$  HCl) (0.63 g, 3.90 mmol) in wasserfreier Salzsäure in Methanol (20 ml, 1.25M Lösung) tropft man unter Kühlung im Eisbad langsam Acrolein (1.90 ml, 29 mmol) zu. Das Eisbad wird entfernt und man rührt die Reaktionslösung mindestens 4 Tage bei Raumtemperatur, wobei das Reaktionsgefäß durch ein CaCl<sub>2</sub>-Trockenrohr abgeschlossen wird. Man kontrolliert den Fortschritt der Reaktion NMR-spektroskopisch und entfernt nach beendeter Reaktion die Lösungsmittel im Vakuum. Das erhaltene Hydrochlorid **71** ( $\times$  HCl) kann durch Umkristallisieren aus Methanol und Acetonitril gereinigt werden. Dazu wird das Rohprodukt in wenig Methanol gelöst, und durch Zugabe von Acetonitril kann das gereinigte Produkt ausgefällt werden.



Das freie 7,8-Dihydroxychinolin (**71**) erhält man durch Behandeln des Hydrochlorids **71** ( $\times$  HCl) mit Blei(II)-acetat in einem Gemisch aus Wasser und Methanol (1:1). Das primär entstehende Bleisalz wird abgesaugt, in Methanol suspendiert und durch Einleiten von Schwefelwasserstoff in Bleisulfid und freies Chinolin **71** überführt.<sup>[86]</sup>

Ausbeute: 0.54 g (2.73 mmol, > 70%)

<sup>1</sup>H-NMR: (300 MHz, [D<sub>4</sub>]Methanol):  $\delta$  = 7.39 (d, <sup>3</sup>J = 9.1 Hz, 1H, 6-H), 7.54 (d, <sup>3</sup>J = 9.1 Hz, 1H, 5-H), 7.59 (dd, <sup>3</sup>J = 8.2 Hz, <sup>3</sup>J = 5.2 Hz, 1H, 3-H), 8.72 (d, <sup>3</sup>J = 5.2 Hz, 1H, 2-H), 8.80 (d, <sup>3</sup>J = 8.2 Hz, 1H, 4-H).

<sup>13</sup>C-NMR: (75.5 MHz, [D<sub>4</sub>]Methanol):  $\delta$  = 119.34 (C-3), 122.05 (C-5), 123.33 (C-6), 126.00 (C-4a), 131.64 (C-8a), 134.50 (C-8), 144.10 (C-2), 148.18 (C-4), 150.5 (C-7).

EI-MS:  $m/z$  (%) = 161 (48) [M<sup>+</sup>], 153 (10), 150 (6), 149 (10), 147 (6), 136 (36), 133 (17), 132 (12), 128 (8), 127 (7), 126 (7), 125 (7), 124 (5), 115 (3), 112 (22), 111 (9), 110 (100), 109 (11), 108 (17), 107 (21), 106 (18), 105 (19), 104 (15), 103 (6).

HR-EI-MS: C<sub>9</sub>H<sub>7</sub>NO<sub>2</sub> ber.: 161.0477, gef.: 161.0471.

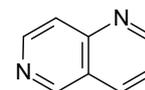
Summenformel: C<sub>9</sub>H<sub>7</sub>NO<sub>2</sub> $\times$ HCl: (197.62)

## 15 Vorschriften zur Synthese der 4-Aminopyridin-Derivate

### 15.1 Synthese von 4-Aminopyridin-Derivaten aus 1,6-Naphthyridin

#### 15.1.1 1,6-Naphthyridin (187)<sup>[176]</sup>

In einem 250 ml Dreihalskolben mit Rückflusskühler und Trockenrohr wird ein Gemisch aus Oleum (16.0 g, 67% SO<sub>3</sub>), konz. Schwefelsäure (32.0 g), Nitrobenzol (11.0 g), Borsäure (2.4 g) und Eisen(II)-sulfat-heptahydrat (1.4 g) auf 0–5°C abgekühlt und unter Rühren mit Glycerin (12.5 ml) und 4-Aminopyridin (**186**) (3.8 g, 40 mmol) versetzt. Nach 5 Minuten wird Wasser (22.5 ml, vorher auf 50°C erwärmt) zugegeben und die Reaktionsmischung schnell auf 130°C erhitzt. Nach 5 Stunden Rühren bei 130°C wird abgekühlt und unter Eiskühlung mit konz. Natronlauge (50%) ein pH-Wert von 11–12 eingestellt. Das Reaktionsgemisch wird weiter mit Wasser (500 ml) verdünnt und mehrfach mit Chloroform extrahiert. Die gesammelten Extrakte engt man nach Trocknen über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> im Vakuum ein. Die Reinigung des Rohprodukts gelingt durch Chromatographie an Kieselgel (15:1 CHCl<sub>3</sub>–MeOH) oder durch Destillation im Vakuum. Man erhält **187** als farblosen Feststoff.



Ausbeute: 2.20 g (16.9 mmol, 42%, Lit.<sup>[176]</sup> 70%)

Schmp.: 26–28°C (Lit.<sup>[176]</sup> 28–30°C)

*R<sub>f</sub>*-Wert: 0.4 (15:1 CHCl<sub>3</sub>–MeOH)

<sup>1</sup>H-NMR: (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.52 (dd, <sup>3</sup>*J* = 8.3 Hz, <sup>3</sup>*J* = 4.3 Hz, 1H), 7.91 (dm, <sup>3</sup>*J* = 6.0 Hz, 1H), 8.28 (ddd, <sup>3</sup>*J* = 8.3 Hz, <sup>4</sup>*J* = 1.8 Hz, <sup>4</sup>*J* = 0.9 Hz, 1H), 8.75 (d, <sup>3</sup>*J* = 6.0 Hz, 1H), 9.08 (dd, <sup>3</sup>*J* = 4.3 Hz, <sup>4</sup>*J* = 1.8 Hz, 1H), 9.27 (d, <sup>4</sup>*J* = 0.9 Hz, 1H).

<sup>13</sup>C-NMR: (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 122.11 (CH), 122.50 (CH), 123.66 (C<sub>q</sub>), 135.63 (CH), 146.90 (CH), 150.41 (C<sub>q</sub>), 152.88 (CH), 154.78 (CH).

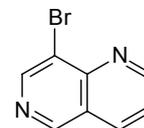
EI-MS: *m/z* (%) = 131 (12) [M<sup>+</sup>+H], 130 (100) [M<sup>+</sup>], 129 (17) [M<sup>+</sup>–H], 104 (9), 103 (16), 102 (3), 79 (8), 77 (3), 76 (10), 74 (5), 50 (6).

EA: C<sub>8</sub>H<sub>6</sub>N<sub>2</sub>×0.1 H<sub>2</sub>O ber.: C: 72.82 H: 4.75 N: 21.22  
gef.: C: 73.09 H: 4.81 N: 20.94.

Summenformel:  $C_8H_6N_2$ : (130.15)

### 15.1.2 8-Brom-1,6-naphthyridin (**188**)<sup>[175]</sup>

In einem 50 ml Zweihalskolben mit Rückflusskühler und Trockenrohr wird **187** (1.92 g, 14.8 mmol) in 100-proz. Essigsäure (20 ml) vorgelegt. Unter Rühren tropft man langsam Brom (2.69 g, 16.3 mmol) zu und erhitzt anschließend für 12 Stunden auf 80°C. Die Reaktionslösung wird im Vakuum eingeeengt, auf Eiswasser gegossen und mit  $K_2CO_3$ -Lösung alkalisch gemacht. Nach Extraktion mit Chloroform (3 × 50 ml) wird über  $Na_2SO_4$  getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt kann durch Chromatographie an Kieselgel (30:1  $CHCl_3$ -MeOH) oder durch Destillation gereinigt werden. Man erhält **188** als farblosen Feststoff.



Ausbeute: 1.61 g (7.70 mmol, 52 %, Lit.<sup>[175]</sup> 55%)

Schmp.: 82°C (Lit.<sup>[175]</sup> 82–84°C)

$R_f$ -Wert: 0.5 (20:1  $CHCl_3$ -MeOH)

0.3 (2:1 EtOAc-Petrolether)

$^1H$ -NMR: (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 7.60 (dd,  $^3J$  = 8.3 Hz,  $^3J$  = 4.3 Hz, 1H), 8.30 (dd,  $^3J$  = 8.3 Hz,  $^4J$  = 1.8 Hz, 1H), 8.98 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 9.20 (dd,  $^3J$  = 4.3 Hz,  $^4J$  = 1.8 Hz, 1H).

$^{13}C$ -NMR: (75.5 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 121.27 ( $C_q$ ), 123.44 (CH), 124.92 ( $C_q$ ), 136.12 (CH), 147.75 ( $C_q$ ), 148.54 (CH), 152.08 (CH), 155.48 (CH).

EI-MS:  $m/z$  (%) = 211 (8) [ $M^+ + H$ ,  $C_8H_6N_2^{81}Br^+$ ], 210 (96) [ $M^+$ ,  $C_8H_5N_2^{81}Br^+$ ], 209 (9) [ $M^+ + H$ ,  $C_8H_6N_2^{79}Br^+$ ], 208 (100) [ $M^+$ ,  $C_8H_5N_2^{79}Br^+$ ], 130 (5), 129 (53).

HR-EI-MS:  $C_8H_5N_2^{79}Br$  ber.: 207.9636, gef.: 207.9629.

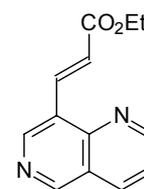
EA: ber.: C: 45.96 H: 2.41 N: 13.40

gef.: C: 45.54 H: 2.34 N: 13.29.

Summenformel:  $C_8H_5BrN_2$ : (209.04)

### 15.1.3 (*E*)-3-(1,6-Naphthyridin-8-yl)-acrylsäure-ethylester (**190**)<sup>[175]</sup>

In einem Druckrohr wird ein Gemisch aus **188** (0.40 g, 1.95 mmol), Acrylsäureethylester (**189**) (0.40 g, 3.90 mmol), Palladium(II)-acetat (10 mg, 0.04 mmol), Triphenylphosphan (20 mg, 0.08 mmol) und Triethylamin (0.25 g, 2.37 mmol) in Acetonitril (4 ml) für 24 Stunden auf 120°C erhitzt. Man verdünnt mit Wasser und extrahiert mit Chloroform (3 × 30 ml). Die vereinigten Extrakte werden mit 2N Salzsäure (3 × 20 ml) ausgeschüttelt und die erhaltene wässrige Phase mit Kaliumcarbonat alkalisch gemacht. Nach Extraktion mit Diethylether (3 × 30 ml) wird über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und eingengt. Die Reinigung des Rohprodukts kann durch Kristallisation (Et<sub>2</sub>O–Petrolether) oder durch Chromatographie an Kieselgel (20:1 CHCl<sub>3</sub>–MeOH) erfolgen. Man erhält **190** als schwach gelben Feststoff.



Ausbeute: 0.35 g (1.53 mmol, 79%, Lit.<sup>[175]</sup> 69%)

Schmp.: 85°C (Lit.<sup>[175]</sup> 90–92°C)

*R<sub>F</sub>*-Wert: 0.7 (10:1 CHCl<sub>3</sub>–MeOH)

<sup>1</sup>H-NMR: (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.35 (t, <sup>3</sup>*J* = 7.1 Hz, 3H), 4.29 (q, <sup>3</sup>*J* = 7.1 Hz, 2H), 7.09 (d, <sup>3</sup>*J* = 16.3 Hz, 1H), 7.57 (dd, <sup>3</sup>*J* = 8.3 Hz, <sup>3</sup>*J* = 4.2 Hz, 1H), 8.29 (dd, <sup>3</sup>*J* = 8.3 Hz, <sup>4</sup>*J* = 1.8 Hz, 1H), 8.54 (dd, <sup>3</sup>*J* = 16.3 Hz, <sup>4</sup>*J* = 0.6 Hz, 1H), 8.93 (s, 1H), 9.13 (dd, <sup>3</sup>*J* = 4.2 Hz, <sup>4</sup>*J* = 1.8 Hz, 1H), 9.22 (s, 1H).

<sup>13</sup>C-NMR: (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 14.29 (CH<sub>3</sub>), 60.60 (CH<sub>2</sub>), 122.89 (CH), 123.08 (CH), 123.19 (C<sub>q</sub>), 126.82 (C<sub>q</sub>), 135.85 (CH), 138.04 (CH), 146.09 (CH), 148.26 (C<sub>q</sub>), 154.00 (CH), 154.55 (CH), 166.65 (C<sub>q</sub>).

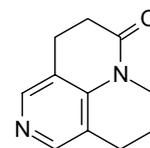
EI-MS: *m/z* (%) = 228 (3) [M<sup>+</sup>], 199 (1), 183 (5), 156 (10), 155 (100) [C<sub>10</sub>H<sub>7</sub>N<sub>2</sub><sup>+</sup>].

HR-EI-MS: C<sub>13</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> ber.: 228.0899, gef.: 228.0897.

Summenformel: C<sub>13</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: (228.25)

#### 15.1.4 6-Oxo-4,5,9,10-tetrahydro-6*H*,8*H*-pyrido[3,2,1-*ij*][1,6]naphthyridin (**191**)<sup>[175]</sup>

In einem 25 ml Schlenk-Kolben mit H<sub>2</sub>-Ballon wird **190** (0.12 g, 0.53 mmol) mit Palladium auf Kohle (30 mg, 10% Pd) in abs. Ethanol (5 ml) für 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Der Katalysator wird durch Filtration über Celite<sup>®</sup> abgetrennt und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Durch Chromatographie an Kieselgel (10:1 CHCl<sub>3</sub>–MeOH) wird das Rohprodukt gereinigt. Man erhält **191** als farblosen Feststoff.



Ausbeute: 50 mg (0.27 mmol, 51%, Lit.<sup>[175]</sup> 76%)

Schmp.: 106–107°C (Lit.<sup>[175]</sup> 110–112°C)

R<sub>f</sub>-Wert: 0.3 (10:1 CHCl<sub>3</sub>–MeOH)

<sup>1</sup>H-NMR: (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.89–1.97 (m, 2H), 2.63–2.68 (m, 2H), 2.73 (t, <sup>3</sup>J = 6.2 Hz, 2H), 2.84–2.89 (m, 2H), 3.80–3.84 (m, 2H), 8.13 (s, 1H), 8.15 (s, 1H).

<sup>13</sup>C-NMR: (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 20.57 (CH<sub>2</sub>), 21.81 (CH<sub>2</sub>), 23.87 (CH<sub>2</sub>), 30.93 (CH<sub>2</sub>), 40.78 (CH<sub>2</sub>), 119.02 (C<sub>q</sub>), 119.40 (C<sub>q</sub>), 142.79 (C<sub>q</sub>), 146.18 (CH), 148.75 (CH), 169.21 (C<sub>q</sub>).

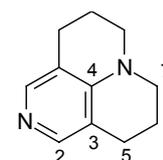
EI-MS: *m/z* (%) = 189 (14) [M<sup>+</sup>+H], 188 (100) [M<sup>+</sup>], 187 (34) [M<sup>+</sup>–H], 173 (42), 160 (10), 159 (51), 145 (24), 133 (10), 132 (57), 131 (11).

HR-EI-MS: C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O ber.: 188.0950, gef.: 188.0954.

Summenformel: C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O: (188.23)

#### 15.1.5 6,6-TCAP, Nordehydro-α-matrinidin (**179**)<sup>[175]</sup>

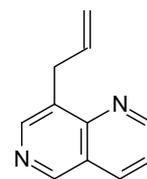
In einem 25 ml Zweihalskolben wird **191** (0.34 g, 1.81 mmol) in abs. Toluol (5 ml) mit Vitrid<sup>®</sup> (Red-Al, 1.5 ml, > 65-proz. Lösung in Toluol) versetzt und für 48 Stunden unter Argon-Schutzgasatmosphäre refluxiert. Das Reaktionsgemisch gießt man anschließend auf Eiswasser, extrahiert mit Chloroform (3 × 20 ml) und destilliert den Chloroform-Extrakt im Vakuum (Sdp. 145°C bei ca. 4 mbar). Man erhält **179** als schwach gelben Feststoff.



Ausbeute:	0.22 g (1.26 mmol, 70%, Lit. <sup>[175]</sup> 64%)
Schmp.:	28–30°C
$R_f$ -Wert:	0.2 (2:1 CHCl <sub>3</sub> –MeOH)
<sup>1</sup> H-NMR:	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): $\delta$ = 1.88–1.96 (m, 4H, 6-H), 2.63 (t, <sup>3</sup> $J$ = 6.3 Hz, 4H, 5-H), 3.24 (t, <sup>3</sup> $J$ = 5.7 Hz, 4H, 7-H), 7.71 (s, 2H, 2-H).
<sup>13</sup> C-NMR:	(75.5 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): $\delta$ = 20.57 (C-6), 24.08 (C-5), 49.18 (C-7), 115.27 (C-3), 143.55 (C-2), 148.60 (C-4).
EI-MS:	$m/z$ (%) = 175 (10) [M <sup>+</sup> +H], 174 (74) [M <sup>+</sup> ], 173 (100) [M <sup>+</sup> –H], 159 (3), 157 (3), 146 (3), 145 (8), 144 (4).
HR-EI-MS:	C <sub>11</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> ber.: 174.1157, gef.: 174.1143.
Summenformel:	C <sub>11</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> : (174.24)

### 15.1.6 8-Allyl-1,6-naphthyridin (193)

In einem 100 ml Zweihalskolben mit Rückflusskühler werden unter Argon-Schutzgasatmosphäre **188** (0.50 g, 2.4 mmol), Allyltributylzinn **192** (1.58 g, 4.8 mmol) und Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0.11 g, 0.01 mmol) in abs. Toluol (30 ml) für 24 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen gibt man Kaliumfluorid (0.56 g, 9.6 mmol, gelöst in 6 ml Wasser) zu und rührt eine Stunde bei Raumtemperatur. Es wird vom Niederschlag abfiltriert, mit Toluol extrahiert (3 × 30 ml) und über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Auf das Entfernen des Lösungsmittels folgt die Reinigung durch Chromatographie an Kieselgel (30:1 CHCl<sub>3</sub>–MeOH). Man erhält **193** als schwach gelbes Öl.



Ausbeute:	205 mg (1.20 mmol, 50%)
$R_f$ -Wert:	0.35 (30:1 CHCl <sub>3</sub> –MeOH)
<sup>1</sup> H-NMR:	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): $\delta$ = 3.92 (d, <sup>3</sup> $J$ = 6.5 Hz, 2H), 5.00–5.09 (m, 2H), 6.12 (ddt, <sup>3</sup> $J$ = 16.8 Hz, <sup>3</sup> $J$ = 10.3 Hz, <sup>3</sup> $J$ = 6.5 Hz, 1H), 7.43 (dd, <sup>3</sup> $J$ = 8.3 Hz, <sup>3</sup> $J$ = 4.3 Hz, 1H), 8.17 (dd, <sup>3</sup> $J$ = 8.3 Hz, <sup>4</sup> $J$ = 1.9 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 9.03 (dd, <sup>3</sup> $J$ = 4.3 Hz, <sup>4</sup> $J$ = 1.9 Hz, 1H), 9.08 (s, 1H).

$^{13}\text{C}$ -NMR: (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 32.37 ( $\text{CH}_2$ ), 116.26 ( $\text{CH}_2$ ), 122.13 ( $\text{CH}$ ), 122.99 ( $\text{C}_q$ ), 131.86 ( $\text{C}_q$ ), 135.62 ( $\text{CH}$ ), 136.13 ( $\text{CH}$ ), 146.09 ( $\text{CH}$ ), 148.75 ( $\text{C}_q$ ), 151.29 ( $\text{CH}$ ), 153.72 ( $\text{CH}$ ).

EI-MS:  $m/z$  (%) = 171 (11) [ $\text{M}^+\text{H}$ ], 170 (78) [ $\text{M}^+$ ], 169 (100) [ $\text{M}^+\text{H}$ ], 168 (27) [ $\text{M}^+\text{H}$ ], 156 (10), 155 (92) [ $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{N}_2^+$ ], 143 (5), 142 (8), 141 (4).

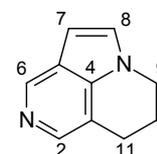
HR-EI-MS:  $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{N}_2$  ber.: 170.0844, gef.: 170.0828.

Summenformel:  $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{N}_2$ : (170.21)

### 15.1.7 8,9-Dihydro-7H-pyrrolo[3,2,1-ij][1,6]naphthyridin (194)

In einem 50 ml Schlenk-Kolben mit Argon-Ballon wird **193** (70 mg, 0.41 mmol) in Dichlormethan (10 ml) und Methanol (5 ml) auf  $-78^\circ\text{C}$  abgekühlt.

Unter weiterer Aceton/Trockeneis-Kühlung leitet man Ozon (Stromstärke am Ozongenerator: 0.3 A, Sauerstoffdruck: 0.3 bar) durch die Reaktionslösung



und beobachtet den Umsatz am DC. Nach beendeter Reaktion wird für 5 Minuten Stickstoff durch die Lösung geleitet, Dimethylsulfid (0.3 ml, 0.25 g, 4.0 mmol) zugesetzt und aufgetaut. Man entfernt die Lösungsmittel am Rotationsverdampfer und trocknet im Vakuum.

Das erhaltene Rohprodukt wird in abs. Methanol (20 ml) und Salzsäure (1 ml, 1.25M Lösung in MeOH) unter Argon mit Palladium auf Kohle (10% Pd, 50 mg) versetzt und unter Wasserstoffdruck (50 bar) für 24 Stunden hydriert. Der Katalysator wird durch Filtration, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Man löst den Rückstand in Dichlormethan (20 ml) und 2N Natronlauge (20 ml) und extrahiert die wässrige Phase noch zweimal mit Dichlormethan (20 ml). Es wird über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Man erhält **194** als farbloses Öl.

Ausbeute: 14.6 mg (0.090 mmol, 23%)

$R_f$ -Wert: 0.3 (1:1  $\text{CHCl}_3$ -MeOH)

$^1\text{H}$ -NMR: (600 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta$  = 2.23–2.27 (m, 2H, 10-H), 2.97 (t,  $^3J$  = 6.2 Hz, 2H, 11-H), 4.16 (t,  $^3J$  = 5.7 Hz, 2H, 9-H), 6.52 (d,  $^3J$  = 3.0 Hz, 1H, 7-H), 7.15 (d,  $^3J$  = 3.0 Hz, 1H, 8-H), 8.00 (s, 1H, 2-H), 8.69 (s, 1H, 6-H).

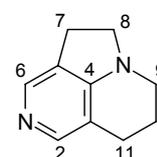
$^{13}\text{C}$ -NMR: (151 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta = 21.78$  (C-10), 22.80 (C-11), 44.04 (C-9), 100.04 (C-7), 117.65 (C-3), 123.11 (C-5), 127.56 (C-8), 136.30 (C-2), 138.36 (C-4), 140.98 (C-6).

EI-MS:  $m/z$  (%) = 159 (19) [ $\text{M}^+\text{H}$ ], 158 (100) [ $\text{M}^+$ ], 157 (88) [ $\text{M}^+\text{H}$ ], 156 (23), 155 (9), 131 (5), 130 (9), 103 (4), 79 (4), 78 (4), 77 (5), 76 (4).

Summenformel:  $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_2$ : (158.20)

### 15.1.8 4,5,8,9-Tetrahydro-7H-pyrrolo[3,2,1-ij][1,6]naphthyridin (180)

Unter Argon-Schutzgasatmosphäre versetzt man **194** (0.03 g, 0.19 mmol) in Methanol (4 ml) mit Platin(IV)-oxid (20 mg, 0.09 mmol) und sättigt die Reaktionslösung mit Wasserstoff. Nach der Zugabe von Salzsäure in Methanol (4 ml, 1.25M Lösung) wird für 18 Stunden unter Wasserstoffdruck (60 bar) hydriert. Man entfernt den Katalysator durch Filtration und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer. Der erhaltene Rückstand wird in 2N Natronlauge (20 ml) und Dichlormethan (20 ml) aufgenommen. Die organische Phase wird abgetrennt, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Man erhält **180** in guter Reinheit als schwach gelbes Öl.



Ausbeute: 24 mg (0.15 mmol, 80%)

$R_f$ -Wert: 0.1 (1:1  $\text{CHCl}_3$ -MeOH)

$^1\text{H}$ -NMR: (300 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta = 1.98$ –2.08 (m, 2H, 10-H), 2.62 (t,  $^3J = 6.3$  Hz, 2H, 11-H), 3.04 (t,  $^3J = 8.4$  Hz, 2H, 7-H), 3.17 (t,  $^3J = 5.5$  Hz, 2H, 9-H), 3.58 (t,  $^3J = 8.4$  Hz, 8-H), 7.79 (s, 2H, 2-H, 6-H).

$^{13}\text{C}$ -NMR: (151 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta = 21.05$  (C-11), 21.56 (C-10), 25.80 (C-7), 44.66 (C-9), 53.56 (C-8), 113.42 (C-3), 123.51 (C-5), 137.42 (C-6), 142.44 (C-2), 157.26 (C-4).

EI-MS:  $m/z$  (%) = 161 (8) [ $\text{M}^+\text{H}$ ], 160 (70) [ $\text{M}^+$ ], 159 (100) [ $\text{M}^+\text{H}$ ], 158 (8), 157 (7), 132 (3), 131 (5), 130 (2).

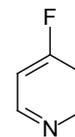
HR-EI-MS:  $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}_2$  ber.: 160.1001, gef.: 160.0986.

Summenformel:  $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}_2$ : (160.22)

## 15.2 Synthese von 4-Aminopyridin-Derivaten durch Substitution von 4-Fluorpyridin: Vorstufen

### 15.2.1 4-Fluorpyridin (197)

Zu einer eisgekühlten Lösung von 4-Aminopyridin (**186**) (1.25 g, 13.3 mmol) in Tetrafluoroborsäure (15 ml, 66.6 mmol, 39-proz. wässrige Lösung) wird unter Rühren langsam eine Lösung von Natriumnitrit (1.00 g, 14.5 mmol) in Wasser (2 ml) zutropft. Man rührt die Reaktionsmischung weitere 30 Minuten im Eisbad, überschichtet sie mit eisgekühltem Diethylether und gibt langsam eine wässrige Lösung von Natriumcarbonat (3.20 g, 30 mmol) zu. Die organische Phase wird abgetrennt und über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet. Wegen des niedrigen Siedepunktes von 4-Fluorpyridin (**197**) (Lit.<sup>[182]</sup> 24–25°C bei 25–30 mbar) entfernt man das Lösungsmittel langsam bei Raumtemperatur und erhält **197** in guter Reinheit als farbloses Öl.



Ausbeute: 223 mg (2.30 mmol, 17%)

$R_f$ -Wert: 0.6 (10:1  $\text{CHCl}_3$ –MeOH)

$^1\text{H-NMR}$ : (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.65 (s, 2H), 9.09 (s, 2H). [stark verbreiterte Signale]

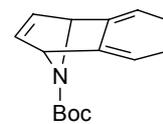
EI-MS:  $m/z$  (%) = 98 (7) [ $\text{M}^+\text{+H}$ ], 97 (100) [ $\text{M}^+$ ], 96 (7) [ $\text{M}^+\text{-H}$ ], 85 (6), 83 (10), 71 (6), 70 (34), 69 (4), 58 (12), 51 (6), 50 (11), 43 (32).

HR-EI-MS:  $\text{C}_5\text{H}_4\text{FN}$  ber.: 97.0328, gef.: 97.0319.

Summenformel:  $\text{C}_5\text{H}_4\text{FN}$ : (97.09)

### 15.2.2 1,4-Dihydro-1,4-epiazano-naphthalin-9-carbonsäure-*tert*-butylester (**202a**)<sup>[186]</sup>

Eine Lösung von *N*-Boc-pyrrol (**202**) (0.84 g, 5.0 mmol) in Dimethoxyethan (5 ml) wird auf 50°C erwärmt. Innerhalb von 30 Minuten werden unter Rühren gleichzeitig und gleichmäßig Anthranilsäure (**203**) (0.69 g, 5.0 mmol) und Isopentylnitrit (0.84 ml, 6.25 mmol), jeweils gelöst in Dimethoxyethan (5 ml), zugegeben. Nach beendeter Zugabe rührt man für weitere 30 Minuten und entfernt das Lösungsmittel anschließend im Vakuum. Der Rückstand wird zwischen Diethylether und einer ges. K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Lösung verteilt. Es wird noch zweimal mit Diethylether nachextrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wäscht man mit ges. NaCl-Lösung und trocknet über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels reinigt man das Rohprodukt durch Chromatographie an Kieselgel (1:6 EtOAc–Petrolether) und erhält **202a** als schwach gelbes Öl.



Ausbeute: 442 mg (1.82 mmol, 36%, Lit.<sup>[186]</sup> 63%)

R<sub>F</sub>-Wert: 0.35 (1:6 EtOAc–Petrolether)

<sup>1</sup>H-NMR: (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.38 (s, 9H), 5.49 (s, 2H), 6.95 (dd, <sup>3</sup>J = 5.1 Hz, <sup>4</sup>J = 3.0 Hz, 2H), 6.93–7.00 (m, 2H), 7.25 (dd, <sup>3</sup>J = 5.1 Hz, <sup>4</sup>J = 3.0 Hz, 2H).

<sup>13</sup>C-NMR: (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 28.09 (CH<sub>3</sub>), 66.44 (CH), 80.50 (C<sub>q</sub>), 119.78 (CH), 120.78 (CH), 124.87 (CH), 148.24 (C<sub>q</sub>), 155.07 (C<sub>q</sub>).

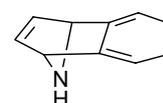
EI-MS: *m/z* (%) = 243 (4) [M<sup>+</sup>], 217 (2), 188 (6), 187 (49), 170 (11), 161 (11), 144 (7), 143 (58), 142 (13), 141 (4), 140 (5), 128 (18), 127 (9), 117 (46), 116 (63), 115 (43), 105 (5), 90 (6), 89 (10), 57 (100).

HR-EI-MS: C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub> ber.: 243.1259, gef.: 243.1269.

Summenformel: C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub>: (243.30)

### 15.2.3 1,4-Dihydro-1,4-epiazano-naphthalin (**204**)

Zu einer refluxierenden Lösung von **202a** (100 mg, 0.41 mmol) in Triethylamin (0.15 ml) und Dichlormethan (5 ml) tropft man langsam Trimethylsilyliodid (0.10 ml, 141 mg, 0.70 mmol) und erhitzt für weitere 15 Minuten unter Rückfluss. Man lässt die Reaktionslösung auf Raumtemperatur abkühlen und gibt Methanol (0.05 ml) zu. Nach dem Verdünnen mit



weiterem Dichlormethan wird mit einer ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung gewaschen und über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Durch Entfernen der Lösungsmittel erhält man das Amin **204** als gelbliches Öl in guter Reinheit.

Ausbeute: 56 mg (0.39 mmol, > 95%)

R<sub>f</sub>-Wert: 0.05 (1:6 EtOAc–Petrolether)

<sup>1</sup>H-NMR: (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 4.20 (s, 1H), 4.94 (s, 2H), 6.93–6.96 (m, 4H), 7.22–7.24 (m, 2H).

<sup>13</sup>C-NMR: (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 65.79 (CH), 120.82 (CH), 124.68 (CH), 143.91 (CH), 150.03 (C<sub>q</sub>).

EI-MS: *m/z* (%) = 144 (11) [M<sup>+</sup>+H], 143 (100) [M<sup>+</sup>], 142 (5), 140 (3), 117 (4), 116 (16), 115 (27), 114 (3), 89 (4), 72 (15).

HR-EI-MS: C<sub>10</sub>H<sub>9</sub>N ber.: 143.0735, gef.: 143.0734.

Summenformel: C<sub>10</sub>H<sub>9</sub>N: (143.19)

### 15.3 Die nucleophile Substitution von 4-Fluorpyridin

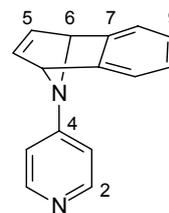
*Allgemeine Vorschrift zur Synthese der Aminopyridin-Derivate 199, 200, und 201.*

4-Fluorpyridin (**197**) (1.0 mmol) und das sekundäre Amin (> 1.2 mmol) werden in abs. Dimethylformamid (2 ml) für 12–24 Stunden auf 80–90°C erhitzt (DC-Kontrolle). Die abgekühlte Reaktionslösung wird mit wässrigem Natriumcarbonat versetzt und mehrfach mit Dichlormethan extrahiert. Man trocknet die vereinigten organischen Phasen über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Auf die Reinigung der verschiedenen Rohprodukte wird im Folgenden getrennt eingegangen.

### 15.3.1 9-(Pyridin-4-yl)-1,4-dihydro-1,4-epiazano-naphthalin, NaphAP (201)

Nach dem Entfernen der Lösungsmittel im Vakuum erfolgt die Reinigung des Rohprodukts durch Chromatographie an Kieselgel (10:1 CHCl<sub>3</sub>-MeOH).

Man erhält **201** als farbloses Öl.



Ausbeute: 154 mg (0.70 mmol, > 70%)

*R<sub>f</sub>*-Wert: 0.4 (10:1 CHCl<sub>3</sub>-MeOH)

<sup>1</sup>H-NMR: (300 MHz, [D<sub>4</sub>]Methanol): δ = 5.80 (d, <sup>3</sup>*J* = 1.4 Hz, 2H, 6-H), 6.93–6.99 (m, 4H, 3-H, 9-H), 7.06–7.08 (m, 2H, 5-H), 7.35 (dd, <sup>3</sup>*J* = 5.1 Hz, <sup>4</sup>*J* = 3.1 Hz, 2H, 8-H), 8.15 (d, <sup>3</sup>*J* = 6.3 Hz, 2H, 2-H).

<sup>13</sup>C-NMR: (75.5 MHz, [D<sub>4</sub>]Methanol): δ = 68.80 (C-6), 112.87 (C-3), 122.84 (C-8), 126.49 (C-9), 143.72 (C-5), 148.61 (C-2), 149.60 (C-7), 155.37 (C-4).

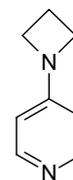
EI-MS: *m/z* (%) = 221 (17) [M<sup>+</sup>+H], 220 (100) [M<sup>+</sup>], 219 (50), 218 (20), 207 (9), 193 (5), 192 (3), 191 (3), 165 (4), 140 (3), 139 (3), 135 (4), 115 (9), 110 (16), 96 (4).

HR-EI-MS: C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub> ber.: 220.1001, gef.: 220.1007.

Summenformel: C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>: (220.27)

### 15.3.2 4-(Azetidin-1-yl)pyridin (200)

Die Reinigung von **200** gelingt durch Extraktion der organischen Phasen mit 2N Salzsäure. Die wässrige Hydrochlorid-Lösung wird mit 2N Natronlauge wieder auf pH > 11 gebracht und mit Dichlormethan extrahiert. Nach dem Trocknen der organischen Phase über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> und Entfernen der Lösungsmittel im Vakuum erhält man **200** als farbloses Öl in guter Reinheit.



Ausbeute: 107 mg (0.80 mmol, > 80%)

*R<sub>f</sub>*-Wert: 0.2 (1:1 CHCl<sub>3</sub>-MeOH)

$^1\text{H-NMR}$ : (300 MHz,  $[\text{D}_4]$ Methanol):  $\delta$  = 2.51 (m, 2H), 4.08 (t,  $^3J$  = 7.5 Hz, 4H), 6.41 (m, 2H), 8.07 (d,  $^3J$  = 5.5 Hz, 2H).

$^{13}\text{C-NMR}$ : (75.5 MHz,  $[\text{D}_4]$ Methanol):  $\delta$  = 17.63 ( $\text{CH}_2$ ), 52.36 ( $\text{CH}_2$ ), 106.99 (CH), 148.41 (CH), 157.71 ( $\text{C}_q$ ).

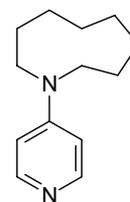
EI-MS:  $m/z$  (%) = 135 (15) [ $\text{M}^+\text{H}$ ], 134 (92) [ $\text{M}^+$ ], 133 (5), 107 (6), 106 (100), 105 (43), 78 (20).

HR-EI-MS:  $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{N}_2$  ber.: 134.0844, gef.: 134.0840.

Summenformel:  $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{N}_2$ : (134.18)

### 15.3.3 1-(Pyridin-4-yl)azonan (199)

Nach Entfernen der Lösungsmittel wird das Rohprodukt mittels HPL-Chromatographie gereinigt. Das gewonnene Trifluoressigsäuresalz lässt sich durch Behandeln mit wässrigem Natriumcarbonat in die freie Base (**199**) überführen. Man erhält **199** als farbloses Öl.



Ausbeute: 163 mg (0.80 mmol, > 80%)

$R_f$ -Wert: 0.1 (3:1  $\text{CHCl}_3$ -MeOH)

HPLC-UV: Laufmittel A:  $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$  (9:1) + 0.05% Trifluoressigsäure  
Laufmittel B:  $\text{CH}_3\text{CN}$

Gradient: Start–10 min: 100% A, 50 min: 100% B, Flussrate: 3 ml/min,  
Detektion: 220 nm.

$R_t$ -Wert: 38 min.

$^1\text{H-NMR}$ : (300 MHz,  $[\text{D}_4]$ Methanol):  $\delta$  = 1.50–1.52 (m, 4H), 1.72–1.80 (m, 4H), 1.89–1.97 (m, 4H), 3.81 (m, 4H), 7.07 (d,  $^3J$  = 7.8 Hz, 2H), 8.16 (d,  $^3J$  = 7.8 Hz, 2H).

$^{13}\text{C-NMR}$ : (75.5 MHz,  $[\text{D}_4]$ Methanol):  $\delta$  = 26.70 ( $\text{CH}_2$ ), 27.07 ( $\text{CH}_2$ ), 27.67 ( $\text{CH}_2$ ), 55.82 ( $\text{CH}_2$ ), 109.51 (CH), 140.39 (CH), 158.67 ( $\text{C}_q$ ).

EI-MS:  $m/z$  (%) = 205 (13) [ $\text{M}^+\text{H}$ ], 204 (98) [ $\text{M}^+$ ], 204 (33), 189 (3), 175 (18), 163 (5), 162 (6), 161 (31), 159 (5), 149 (6), 148 (12), 147 (77), 134 (16),

133 (63), 121 (72), 120 (41), 119 (27), 108 (11), 107 (100), 106 (65), 105 (27), 95 (5), 94 (7), 93 (9), 92 (14), 79 (9), 78 (34), 55 (14), 51 (18), 42 (12).

HR-EI-MS:  $C_{13}H_{20}N_2$  ber.: 204.1626, gef.: 204.1609.

Summenformel:  $C_{13}H_{20}N_2$ : (204.31)

## 15.4 Die NMR-Testreaktion

Als Vorbereitung für die NMR-Testreaktion werden drei Maßlösungen (A, B und C) hergestellt.

Lösung A: 1-Ethynylcyclohexanol (**195**) (373 mg, 3.00 mmol) und Triethylamin (909 mg, 9.00 mmol) in  $CDCl_3$  (5 ml).

Lösung B: Acetanhydrid (612 mg, 6.00 mmol) in  $CDCl_3$  (5 ml).

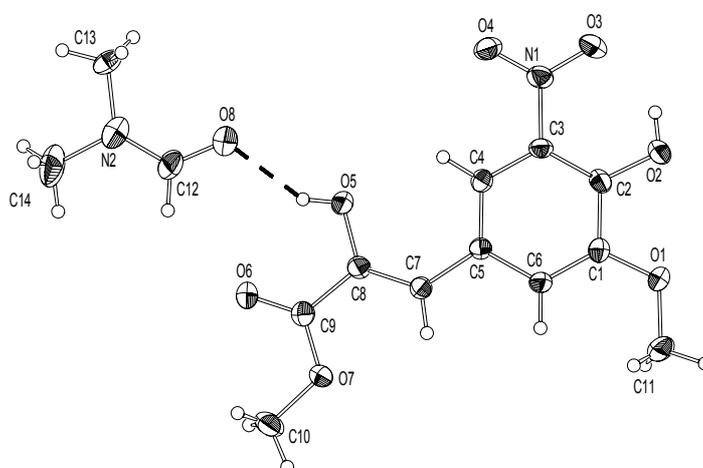
Lösung C: Katalysator (0.30 mmol) in  $CDCl_3$  (5 ml).

Zu Beginn der Testreaktion werden mit einer Mikroliterspritze je 200  $\mu$ l der Lösungen A, B und C in einem NMR-Rohr vereinigt und gut geschüttelt. Die Konzentrationen der Komponenten in der Reaktionslösung (600  $\mu$ l) entsprechen dann den unter 8.5.1 angegebenen Werten. Der zeitliche Verlauf der Acetylierung von Ethynylcyclohexanol **195** kann durch die Aufnahme und Auswertung der  $^1H$ -NMR-Spektren betrachtet werden (Abschnitt 8.5).

## V ANHANG

### 16 Daten zur Röntgenstrukturanalyse

#### 16.1 Röntgenstrukturanalyse des Arylbrenztraubensäureesters 118



Kenn-Nummer Heinrich3 (M2389 7/01); Messtemperatur 293(2) K; Strahlung Mo-K $\alpha$ ,  $\lambda = 0.71073$  Å; orthorhombisch; Raumgruppe  $P_{na}2_1$ ;  $a = 30.326(3)$  Å,  $\alpha = 90.00(0)^\circ$ ;  $b = 8.402(4)$  Å,  $\beta = 90.00(0)^\circ$ ;  $c = 6.5112(11)$  Å,  $\gamma = 90.00(0)^\circ$ ; Volumen  $1659.1(8)$  Å $^3$ ;  $Z = 4$ ;  $\rho_{\text{ber.}} = 1.370$  g/cm $^3$ ; Absorptionskoeffizient  $\mu = 0.114$  mm $^{-1}$ ;  $F(000)$  720; Kristallabmessungen  $0.47 \times 0.23 \times 0.07$  mm; 2872 gesammelte Reflexe, 2612 unabhängige Reflexe [ $R(\text{int}) = 0.0155$ ]; Strukturlösung SHELXS86, Strukturverfeinerung SHELXL93; max. und min. Transmissionen 0.9997 und 0.9736; Goodness of fit 1.090; Endverfeinerte Parameter [ $I > 2\sigma I$ ]  $R1 = 0.0471$ ,  $wR2 = 0.0973$ , alle Daten  $R1 = 0.0781$ ,  $wR2 = 0.1130$ ; Restelektronendichte 0.117 und  $-0.191$  eÅ $^{-3}$ .

Atom	x	y	z	U(eq)
O(1)	3619(1)	4544(2)	-88(15)	57(1)
O(2)	3523(1)	7597(2)	-116(14)	57(1)
O(3)	2993(1)	9955(2)	-178(15)	59(1)
O(4)	2291(1)	9600(2)	-217(14)	62(1)
O(5)	1435(1)	5471(2)	-176(15)	64(1)
O(6)	868(1)	2974(2)	-173(14)	64(1)
O(7)	1428(1)	1245(2)	-146(13)	56(1)
N(1)	2663(1)	9065(3)	-113(14)	45(1)
C(1)	3195(1)	5062(3)	-161(17)	43(1)
C(2)	3148(1)	6734(3)	-137(14)	43(1)
C(3)	2725(1)	7352(3)	-163(15)	38(1)
C(4)	2353(1)	6403(3)	-75(16)	40(1)
C(5)	2398(1)	4765(3)	-104(14)	38(1)
C(6)	2828(1)	4123(3)	-87(17)	41(1)
C(7)	2029(1)	3653(3)	-109(15)	40(1)
C(8)	1597(1)	3967(3)	-141(16)	43(1)
C(9)	1258(1)	2690(3)	-236(17)	44(1)
C(10)	1119(1)	-66(3)	-152(22)	69(1)
C(11)	3686(1)	2865(4)	-95(24)	81(2)
O(8)	600(1)	6624(3)	-57(23)	91(1)
N(2)	-143(1)	6513(4)	-123(21)	79(1)
C(12)	252(1)	5898(4)	-56(23)	69(1)
C(13)	-252(7)	8191(14)	295(24)	44(6)
C(13A)	-171(8)	8161(14)	-937(48)	132(8)
C(14)	-540(1)	5535(5)	-56(23)	94(2)

**Tabelle 16.1:** Atomkoordinaten ( $\times 10^4$ ) und äquivalente isotrope Auslenkungsparameter ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ) von **118**. U(eq) ist definiert als ein Drittel der Spur des orthogonalen  $U_{ij}$ -Tensors.

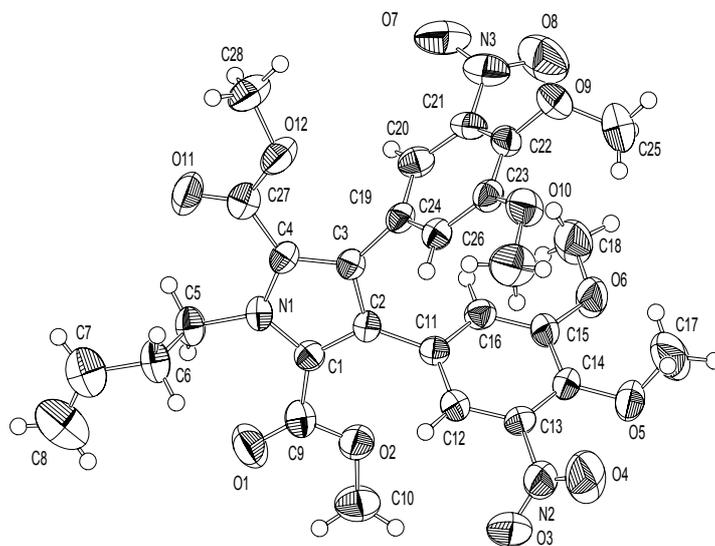
Atome	Abstand	Atome	Abstand
O(1)-C(1)	1.359(3)	C(2)-C(3)	1.385(3)
O(1)-C(11)	1.425(3)	C(3)-C(4)	1.382(4)
O(2)-C(2)	1.347(3)	C(4)-C(5)	1.383(4)
O(3)-N(1)	1.250(3)	C(5)-C(6)	1.410(3)
O(4)-N(1)	1.216(3)	C(5)-C(7)	1.459(3)
O(5)-C(8)	1.356(3)	C(7)-C(8)	1.337(3)
O(6)-C(9)	1.207(3)	C(8)-C(9)	1.486(4)
O(7)-C(9)	1.321(3)	O(8)-C(12)	1.217(4)
O(7)-C(10)	1.447(3)	N(2)-C(12)	1.307(4)
N(1)-C(3)	1.452(3)	N(2)-C(14)	1.457(5)
C(1)-C(6)	1.365(3)	N(2)-C(13)	1.473(10)
C(1)-C(2)	1.411(4)	N(2)-C(13A)	1.485(9)

**Tabelle 16.2:** Bindungslängen ( $\text{\AA}$ )

Atome	Winkel	Atome	Winkel
C(1)-O(1)-C(11)	116.9(2)	C(4)-C(5)-C(7)	124.2(2)
C(9)-O(7)-C(10)	116.5(2)	C(6)-C(5)-C(7)	117.6(2)
O(4)-N(1)-O(3)	121.2(2)	C(1)-C(6)-C(5)	122.1(2)
O(4)-N(1)-C(3)	119.1(2)	C(8)-C(7)-C(5)	128.8(2)
O(3)-N(1)-C(3)	119.3(2)	C(7)-C(8)-O(5)	122.6(2)
O(1)-C(1)-C(6)	125.8(2)	C(7)-C(8)-C(9)	122.4(2)
O(1)-C(1)-C(2)	114.4(2)	O(5)-C(8)-C(9)	114.9(2)
C(6)-C(1)-C(2)	119.6(2)	O(6)-C(9)-O(7)	124.3(3)
O(2)-C(2)-C(3)	125.4(2)	O(6)-C(9)-C(8)	122.2(3)
O(2)-C(2)-C(1)	116.9(2)	O(7)-C(9)-C(8)	113.0(2)
C(3)-C(2)-C(1)	117.7(2)	C(12)-N(2)-C(14)	122.2(3)
C(4)-C(3)-C(2)	122.6(2)	C(12)-N(2)-C(13)	125.3(9)
C(4)-C(3)-N(1)	117.7(2)	C(14)-N(2)-C(13)	110.4(9)
C(2)-C(3)-N(1)	119.5(2)	C(12)-N(2)-C(13A)	115.7(10)
C(3)-C(4)-C(5)	119.5(2)	C(14)-N(2)-C(13A)	119.3(9)
C(4)-C(5)-C(6)	118.2(2)	O(8)-C(12)-N(2)	126.6(4)

**Tabelle 16.3:** Bindungswinkel (°).

## 16.2 Röntgenstrukturanalyse des Pyrrols 121



Kenn-Nummer Heinrich4 (M2424 10/01); Messtemperatur 293(2) K; Strahlung Mo-K $\alpha$ ,  $\lambda = 0.71073$  Å; triklin; Raumgruppe P-1;  $a = 8.966(2)$  Å,  $\alpha = 77.723(10)^\circ$ ;  $b = 10.1441(13)$  Å,  $\beta = 87.133(11)^\circ$ ;  $c = 16.710(2)$  Å,  $\gamma = 80.421(12)^\circ$ ; Volumen  $1464.1(4)$  Å $^3$ ;  $Z = 2$ ;  $\rho_{\text{ber.}} = 1.360$  g/cm $^3$ ; Absorptionskoeffizient  $\mu = 0.108$  mm $^{-1}$ ; F(000) 628; Kristallabmessungen  $0.57 \times 0.53 \times 0.27$  mm; 4917 gesammelte Reflexe, 4582 unabhängige Reflexe [R(int) = 0.0136]; Strukturlösung SHELXS86, Strukturverfeinerung SHELXL93; max. und min. Transmissionen 0.9988 und 0.9467; Goodness of fit 1.025; Endverfeinerte Parameter [I > 2 $\sigma$ I] R1 = 0.0438, wR2 = 0.1076, alle Daten R1 = 0.0556, wR2 = 0.1165; Restelektronendichte 0.458 und  $-0.222$  eÅ $^{-3}$ .

Atom	x	y	z	U(eq)
O(1)	3863(2)	3140(2)	572(1)	87(1)
O(2)	4018(2)	2134(2)	1885(1)	59(1)
O(3)	6237(3)	3222(2)	3924(1)	102(1)
O(4)	7961(4)	1915(2)	4689(1)	119(1)
O(5)	6700(3)	-468(2)	5096(1)	83(1)
O(6)	6129(2)	-2464(2)	4385(1)	75(1)
O(7)	9030(2)	-5763(2)	1818(2)	94(1)
O(8)	9396(3)	-6129(2)	3111(2)	109(1)
O(9)	11638(2)	-4699(2)	3286(1)	69(1)
O(10)	11971(2)	-2086(2)	3160(1)	65(1)
O(11)	7950(2)	-455(2)	-939(1)	74(1)
O(12)	9463(2)	-1655(2)	60(1)	64(1)
N(1)	6324(2)	962(2)	290(1)	42(1)
N(2)	7031(3)	2124(2)	4164(1)	75(1)
N(3)	9325(2)	-5401(2)	2431(2)	68(1)
C(1)	5810(2)	1251(2)	1031(1)	42(1)
C(2)	6665(2)	352(2)	1649(1)	39(1)
C(3)	7732(2)	-514(2)	1268(1)	39(1)
C(4)	7502(2)	-115(2)	427(1)	41(1)
C(5)	5687(2)	1675(2)	-515(1)	50(1)
C(6)	6384(3)	2929(2)	-890(1)	57(1)
C(7)	5693(3)	3589(3)	-1696(2)	77(1)
C(8)	4703(4)	4629(3)	-1846(2)	101(1)
C(9)	4471(2)	2288(2)	1113(1)	49(1)
C(10)	2710(3)	3050(3)	2079(2)	71(1)
C(11)	6559(2)	220(2)	2552(1)	39(1)
C(12)	6774(2)	1252(2)	2932(1)	45(1)
C(13)	6816(3)	996(2)	3776(1)	50(1)
C(14)	6658(3)	-258(2)	4268(1)	53(1)
C(15)	6367(3)	-1276(2)	3876(1)	49(1)
C(16)	6330(2)	-1035(2)	3036(1)	44(1)
C(17)	7980(7)	-1403(4)	5448(2)	162(2)
C(18)	5845(4)	-3543(3)	4031(2)	83(1)
C(19)	8825(2)	-1634(2)	1738(1)	40(1)
C(20)	8695(2)	-2989(2)	1800(1)	47(1)
C(21)	9599(2)	-3984(2)	2339(1)	48(1)
C(22)	10687(2)	-3690(2)	2807(1)	48(1)
C(23)	10845(2)	-2320(2)	2716(1)	45(1)
C(24)	9912(2)	-1313(2)	2198(1)	42(1)
C(25)	11443(5)	-4768(3)	4146(2)	113(1)
C(26)	12103(3)	-711(3)	3146(2)	83(1)
C(27)	8290(2)	-721(2)	-233(1)	47(1)
C(28)	10202(3)	-2496(3)	-485(2)	70(1)

**Tabelle 16.4:** Atomkoordinaten ( $\times 10^4$ ) und äquivalente isotrope Auslenkungsparameter ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ) von **121**. U(eq) ist definiert als ein Drittel der Spur des orthogonalen  $U_{ij}$ -Tensors.

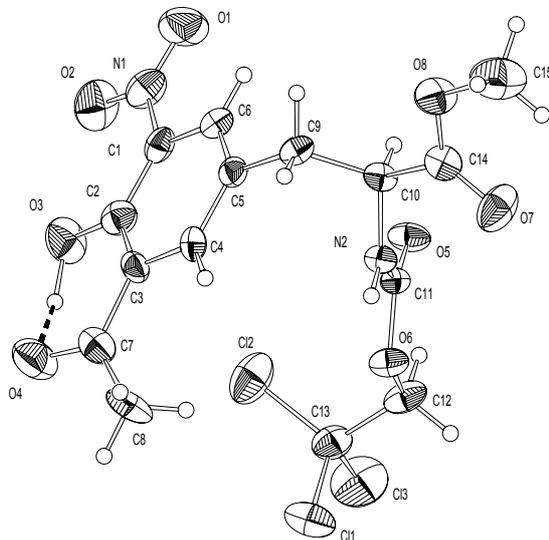
Atome	Abstand	Atome	Abstand
O(1)-C(9)	1.192(3)	C(1)-C(2)	1.390(3)
O(2)-C(9)	1.317(3)	C(1)-C(9)	1.480(3)
O(2)-C(10)	1.439(3)	C(2)-C(3)	1.411(3)
O(3)-N(2)	1.218(3)	C(2)-C(11)	1.485(3)
O(4)-N(2)	1.203(3)	C(3)-C(4)	1.392(3)
O(5)-C(14)	1.357(2)	C(3)-C(19)	1.482(3)
O(5)-C(17)	1.425(4)	C(4)-C(27)	1.469(3)
O(6)-C(15)	1.361(2)	C(5)-C(6)	1.512(3)
O(6)-C(18)	1.413(3)	C(6)-C(7)	1.486(3)
O(7)-N(3)	1.215(3)	C(7)-C(8)	1.250(4)
O(8)-N(3)	1.214(3)	C(11)-C(12)	1.378(3)
O(9)-C(22)	1.358(2)	C(11)-C(16)	1.396(3)
O(9)-C(25)	1.428(3)	C(12)-C(13)	1.379(3)
O(10)-C(23)	1.363(2)	C(13)-C(14)	1.384(3)
O(10)-C(26)	1.414(3)	C(14)-C(15)	1.400(3)
O(11)-C(27)	1.196(2)	C(15)-C(16)	1.373(3)
O(12)-C(27)	1.329(3)	C(19)-C(20)	1.380(3)
O(12)-C(28)	1.441(3)	C(19)-C(24)	1.391(3)
N(1)-C(1)	1.373(2)	C(20)-C(21)	1.379(3)
N(1)-C(4)	1.377(3)	C(21)-C(22)	1.387(3)
N(1)-C(5)	1.478(2)	C(22)-C(23)	1.395(3)
N(2)-C(13)	1.473(3)	C(23)-C(24)	1.380(3)
N(3)-C(21)	1.473(3)		

**Tabelle 16.5:** Bindungslängen (Å)

Atome	Winkel	Atome	Winkel
C(9)-O(2)-C(10)	117.6(2)	O(2)-C(9)-C(1)	109.9(2)
C(14)-O(5)-C(17)	114.0(3)	C(12)-C(11)-C(16)	118.7(2)
C(15)-O(6)-C(18)	118.2(2)	C(12)-C(11)-C(2)	122.8(2)
C(22)-O(9)-C(25)	115.1(2)	C(16)-C(11)-C(2)	118.4(2)
C(23)-O(10)-C(26)	117.6(2)	C(11)-C(12)-C(13)	119.0(2)
C(27)-O(12)-C(28)	117.0(2)	C(12)-C(13)-C(14)	123.3(2)
C(1)-N(1)-C(4)	108.6(2)	C(12)-C(13)-N(2)	117.7(2)
C(1)-N(1)-C(5)	125.3(2)	C(14)-C(13)-N(2)	119.0(2)
C(4)-N(1)-C(5)	126.1(2)	O(5)-C(14)-C(13)	121.5(2)
O(4)-N(2)-O(3)	124.2(2)	O(5)-C(14)-C(15)	121.3(2)
O(4)-N(2)-C(13)	119.0(2)	C(13)-C(14)-C(15)	117.1(2)
O(3)-N(2)-C(13)	116.8(2)	O(6)-C(15)-C(16)	124.8(2)
O(8)-N(3)-O(7)	124.1(2)	O(6)-C(15)-C(14)	115.1(2)
O(8)-N(3)-C(21)	118.4(2)	C(16)-C(15)-C(14)	120.1(2)
O(7)-N(3)-C(21)	117.4(2)	C(15)-C(16)-C(11)	121.7(2)
N(1)-C(1)-C(2)	108.8(2)	C(20)-C(19)-C(24)	118.9(2)
N(1)-C(1)-C(9)	122.7(2)	C(20)-C(19)-C(3)	121.7(2)
C(2)-C(1)-C(9)	128.3(2)	C(24)-C(19)-C(3)	119.1(2)
C(1)-C(2)-C(3)	107.0(2)	C(21)-C(20)-C(19)	119.4(2)
C(1)-C(2)-C(11)	130.3(2)	C(20)-C(21)-C(22)	122.8(2)
C(3)-C(2)-C(11)	122.6(2)	C(20)-C(21)-N(3)	117.1(2)
C(4)-C(3)-C(2)	107.3(2)	C(22)-C(21)-N(3)	120.1(2)
C(4)-C(3)-C(19)	130.1(2)	O(9)-C(22)-C(21)	121.4(2)
C(2)-C(3)-C(19)	122.5(2)	O(9)-C(22)-C(23)	121.2(2)
N(1)-C(4)-C(3)	108.3(2)	C(21)-C(22)-C(23)	117.2(2)
N(1)-C(4)-C(27)	123.1(2)	O(10)-C(23)-C(24)	124.4(2)
C(3)-C(4)-C(27)	128.6(2)	O(10)-C(23)-C(22)	115.1(2)
N(1)-C(5)-C(6)	113.1(2)	C(24)-C(23)-C(22)	120.4(2)
C(7)-C(6)-C(5)	110.0(2)	C(23)-C(24)-C(19)	121.2(2)
C(8)-C(7)-C(6)	126.9(3)	O(11)-C(27)-O(12)	122.8(2)
O(1)-C(9)-O(2)	123.8(2)	O(11)-C(27)-C(4)	126.7(2)
O(1)-C(9)-C(1)	126.3(2)	O(12)-C(27)-C(4)	110.5(2)

**Tabelle 16.6:** Bindungswinkel (°).

### 16.3 Röntgenstrukturanalyse des 3-Acetyl-5-nitrotyrosins 148



Kenn-Nummer Heinrich1 (M2283 8/00); Messtemperatur 293(2) K; Strahlung Mo-K $\alpha$ ,  $\lambda = 0.71073$  Å; orthorhombisch; Raumgruppe P2<sub>1</sub>2<sub>1</sub>2<sub>1</sub>; a = 9.382(2) Å,  $\alpha = 90.00(0)^\circ$ ; b = 12.556(4) Å,  $\beta = 90.00(0)^\circ$ ; c = 16.510(2) Å,  $\gamma = 90.00(0)^\circ$ ; Volumen 1944.9(8) Å<sup>3</sup>; Z = 4;  $\rho_{\text{ber.}} = 1.563$  g/cm<sup>3</sup>; Absorptionskoeffizient  $\mu = 0.517$  mm<sup>-1</sup>; F(000) 936; Kristallabmessungen 0.57×0.50×0.47 mm; 3499 gesammelte Reflexe, 3032 unabhängige Reflexe [R(int) = 0.0138]; Strukturlösung SHELXS86, Strukturverfeinerung SHELXL93; max. und min. Transmissionen 0.9995 und 0.9879; Goodness of fit 1.059; Endverfeinerte Parameter [I>2 $\sigma$ I] R1 = 0.0546, wR2 = 0.1276, alle Daten R1 = 0.0807, wR2 = 0.1498; Restelektronendichte 0.435 und -0.215 eÅ<sup>-3</sup>.

Atom	x	y	z	U(eq)
Cl(1)	2278(2)	4105(2)	9514(1)	95(1)
Cl(2)	4826(3)	4899(2)	8782(1)	101(1)
Cl(3)	4981(3)	3113(1)	9852(2)	120(1)
O(1)	8693(5)	8501(5)	7901(4)	97(2)
O(2)	8311(6)	7284(5)	7025(3)	97(2)
O(3)	5815(6)	6491(4)	6855(3)	86(2)
O(4)	3143(6)	6080(4)	6687(3)	93(2)
O(5)	5801(4)	6886(3)	10349(2)	58(1)
O(6)	3671(4)	6028(3)	10252(3)	53(1)
O(7)	3177(7)	9133(4)	11412(3)	94(2)
O(8)	4030(5)	10492(3)	10758(3)	75(1)
N(1)	7899(6)	7889(5)	7559(3)	68(1)
N(2)	3731(4)	7780(3)	10183(2)	41(1)
C(1)	6373(6)	7874(5)	7790(3)	51(1)
C(2)	5409(7)	7190(5)	7416(3)	56(2)
C(3)	3993(6)	7235(4)	7664(3)	49(1)
C(4)	3597(6)	7953(4)	8285(3)	48(1)
C(5)	4559(6)	8631(4)	8646(3)	44(1)
C(6)	5955(6)	8574(4)	8387(3)	49(1)
C(7)	2882(7)	6538(5)	7331(4)	62(2)
C(8)	1553(8)	6358(6)	7742(5)	90(2)
C(9)	4103(6)	9354(4)	9319(3)	49(1)
C(10)	4334(5)	8833(4)	10157(3)	42(1)
C(11)	4520(5)	6921(4)	10278(3)	44(1)
C(12)	4346(6)	5032(4)	10373(4)	59(2)
C(13)	4100(7)	4325(5)	9650(4)	65(2)
C(14)	3779(6)	9481(5)	10831(4)	53(1)
C(15)	3579(10)	11148(6)	11420(5)	104(3)

**Tabelle 16.7:** Atomkoordinaten ( $\times 10^4$ ) und äquivalente isotrope Auslenkungsparameter ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ) von **148**. U(eq) ist definiert als ein Drittel der Spur des orthogonalen  $U_{ij}$ -Tensors.

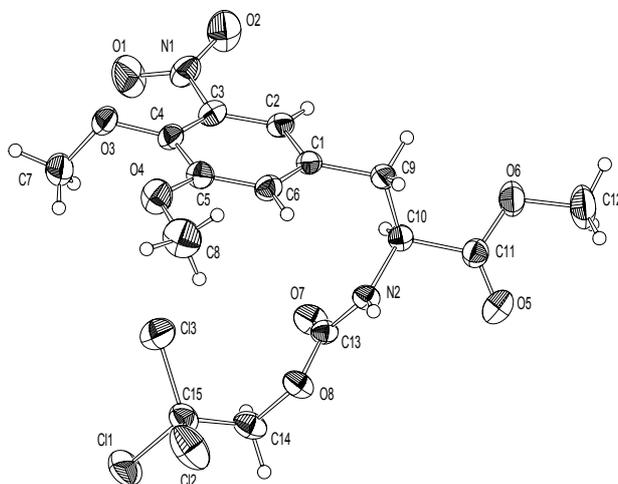
Atome	Abstand	Atome	Abstand
Cl(1)-C(13)	1.745(7)	N(2)-C(11)	1.318(6)
Cl(2)-C(13)	1.744(7)	N(2)-C(10)	1.439(6)
Cl(3)-C(13)	1.764(6)	C(1)-C(6)	1.377(8)
O(1)-N(1)	1.210(7)	C(1)-C(2)	1.392(8)
O(2)-N(1)	1.226(7)	C(2)-C(3)	1.391(8)
O(3)-C(2)	1.331(7)	C(3)-C(4)	1.415(7)
O(4)-C(7)	1.234(7)	C(3)-C(7)	1.467(8)
O(5)-C(11)	1.208(6)	C(4)-C(5)	1.377(7)
O(6)-C(11)	1.375(6)	C(5)-C(6)	1.379(8)
O(6)-C(12)	1.417(6)	C(5)-C(9)	1.497(7)
O(7)-C(14)	1.196(7)	C(7)-C(8)	1.437(10)
O(8)-C(14)	1.296(7)	C(9)-C(10)	1.545(7)
O(8)-C(15)	1.433(8)	C(10)-C(14)	1.474(7)
N(1)-C(1)	1.482(8)	C(12)-C(13)	1.505(9)

**Tabelle 16.8:** Bindungslängen (Å)

Atome	Winkel	Atome	Winkel
C(11)-O(6)-C(12)	117.1(4)	O(4)-C(7)-C(8)	120.4(7)
C(14)-O(8)-C(15)	116.0(6)	O(4)-C(7)-C(3)	117.4(6)
O(1)-N(1)-O(2)	122.3(6)	C(8)-C(7)-C(3)	122.2(6)
O(1)-N(1)-C(1)	118.9(6)	C(5)-C(9)-C(10)	111.6(4)
O(2)-N(1)-C(1)	118.8(6)	N(2)-C(10)-C(14)	110.2(4)
C(11)-N(2)-C(10)	122.3(4)	N(2)-C(10)-C(9)	111.1(4)
C(6)-C(1)-C(2)	121.8(5)	C(14)-C(10)-C(9)	113.2(4)
C(6)-C(1)-N(1)	116.8(6)	O(5)-C(11)-N(2)	126.9(5)
C(2)-C(1)-N(1)	121.5(5)	O(5)-C(11)-O(6)	123.4(5)
O(3)-C(2)-C(1)	122.0(6)	N(2)-C(11)-O(6)	109.7(4)
O(3)-C(2)-C(3)	120.3(6)	O(6)-C(12)-C(13)	109.9(5)
C(1)-C(2)-C(3)	117.7(5)	C(12)-C(13)-Cl(1)	110.2(4)
C(2)-C(3)-C(4)	119.3(5)	C(12)-C(13)-Cl(2)	110.4(4)
C(2)-C(3)-C(7)	122.9(5)	Cl(1)-C(13)-Cl(2)	110.0(4)
C(4)-C(3)-C(7)	117.7(5)	C(12)-C(13)-Cl(3)	106.6(4)
C(5)-C(4)-C(3)	122.4(5)	Cl(1)-C(13)-Cl(3)	110.3(3)
C(4)-C(5)-C(6)	117.1(5)	Cl(2)-C(13)-Cl(3)	109.2(4)
C(4)-C(5)-C(9)	120.6(5)	O(7)-C(14)-O(8)	121.2(6)
C(6)-C(5)-C(9)	122.2(5)	O(7)-C(14)-C(10)	124.9(6)
C(1)-C(6)-C(5)	121.7(5)	O(8)-C(14)-C(10)	113.9(5)

**Tabelle 16.9:** Bindungswinkel (°).

## 16.4 Röntgenstrukturanalyse des 5-Nitro-L-DOPA-Derivats 151



Kenn-Nummer Heinrich5 (M2447 12/01); Messtemperatur 293(2) K; Strahlung Mo-K $\alpha$ ,  $\lambda = 0.71073$  Å; orthorhombisch; Raumgruppe P2<sub>1</sub>2<sub>1</sub>2<sub>1</sub>; a = 9.242(4) Å,  $\alpha = 90.00(0)^\circ$ ; b = 12.195(2) Å,  $\beta = 90.00(0)^\circ$ ; c = 18.017(3) Å,  $\gamma = 90.00(0)^\circ$ ; Volumen 2030.6(10) Å<sup>3</sup>; Z = 4;  $\rho_{\text{ber.}} = 1.504$  g/cm<sup>3</sup>; Absorptionskoeffizient  $\mu = 0.496$  mm<sup>-1</sup>; F(000) 944; Kristallabmessungen 0.57×0.57×0.47 mm; 3576 gesammelte Reflexe, 3188 unabhängige Reflexe [R(int) = 0.0269]; Strukturlösung SHELXS86, Strukturverfeinerung SHELXL93; max. und min. Transmissionen 0.9996 und 0.9688; Goodness of fit 1.069; Endverfeinerte Parameter [I>2 $\sigma$ I] R1 = 0.0427, wR2 = 0.1129, alle Daten R1 = 0.0493, wR2 = 0.1202; Restelektronendichte 0.336 und -0.376 eÅ<sup>-3</sup>.

Atom	x	y	z	U(eq)
Cl(1)	9150(2)	6255(1)	8334(1)	96(1)
Cl(2)	6384(1)	5671(1)	8940(1)	106(1)
Cl(3)	8955(2)	5478(1)	9833(1)	108(1)
O(1)	12694(9)	4711(7)	12151(5)	107(3)
O(2)	12583(12)	3044(7)	12465(9)	105(4)
O(1A)	12475(27)	4616(25)	12487(26)	248(18)
O(2A)	12932(18)	3202(19)	12020(17)	93(6)
O(3)	10113(3)	5708(2)	12192(1)	62(1)
O(4)	7437(3)	5513(2)	11704(2)	72(1)
O(5)	7541(7)	4(3)	9587(2)	139(2)
O(6)	8099(4)	-558(2)	10691(2)	86(1)
O(7)	9917(2)	2695(2)	9439(1)	62(1)
O(8)	7760(2)	3460(2)	9138(1)	55(1)
N(1)	12079(3)	3874(3)	12188(2)	66(1)
N(2)	7828(3)	2131(2)	9960(1)	43(1)
C(1)	8650(3)	2656(2)	11493(2)	43(1)
C(2)	10066(3)	2782(3)	11723(2)	47(1)
C(3)	10560(3)	3801(3)	11932(2)	49(1)
C(4)	9680(4)	4719(3)	11929(2)	49(1)
C(5)	8252(4)	4583(3)	11692(2)	51(1)
C(6)	7758(4)	3563(3)	11471(2)	50(1)
C(7)	10582(6)	6472(3)	11651(2)	79(1)
C(8)	6015(5)	5452(4)	11436(3)	93(1)
C(9)	8105(3)	1549(3)	11256(2)	47(1)
C(10)	8444(3)	1314(2)	10445(2)	43(1)
C(11)	7952(4)	190(3)	10182(2)	54(1)
C(12)	7764(7)	-1667(3)	10487(3)	104(2)
C(13)	8610(3)	2749(3)	9515(2)	45(1)
C(14)	8452(4)	4214(3)	8655(2)	62(1)
C(15)	8237(4)	5353(3)	8936(2)	63(1)

**Tabelle 16.10:** Atomkoordinaten ( $\times 10^4$ ) und äquivalente isotrope Auslenkungsparameter ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ) von **151**. U(eq) ist definiert als ein Drittel der Spur des orthogonalen  $U_{ij}$ -Tensors.

Atome	Abstand	Atome	Abstand
Cl(1)-C(15)	1.760(4)	O(8)-C(13)	1.352(4)
Cl(2)-C(15)	1.756(4)	O(8)-C(14)	1.418(4)
Cl(3)-C(15)	1.754(4)	N(1)-C(3)	1.480(4)
O(1)-N(1)	1.170(7)	N(2)-C(13)	1.317(4)
O(2)-N(1)	1.221(8)	N(2)-C(10)	1.442(4)
O(1A)-N(1)	1.12(2)	C(1)-C(6)	1.380(4)
O(2A)-N(1)	1.18(2)	C(1)-C(2)	1.382(4)
O(3)-C(4)	1.357(4)	C(1)-C(9)	1.502(4)
O(3)-C(7)	1.416(4)	C(2)-C(3)	1.377(5)
O(4)-C(5)	1.362(4)	C(3)-C(4)	1.383(5)
O(4)-C(8)	1.402(5)	C(4)-C(5)	1.397(5)
O(5)-C(11)	1.161(5)	C(5)-C(6)	1.383(5)
O(6)-C(11)	1.300(5)	C(9)-C(10)	1.522(4)
O(6)-C(12)	1.435(5)	C(10)-C(11)	1.519(4)
O(7)-C(13)	1.217(4)	C(14)-C(15)	1.492(6)

**Tabelle 16.11:** Bindungslängen (Å)

Atome	Winkel	Atome	Winkel
C(4)-O(3)-C(7)	115.8(2)	O(4)-C(5)-C(6)	124.8(3)
C(5)-O(4)-C(8)	118.0(3)	O(4)-C(5)-C(4)	114.8(3)
C(11)-O(6)-C(12)	117.2(3)	C(6)-C(5)-C(4)	120.4(3)
C(13)-O(8)-C(14)	117.5(3)	C(1)-C(6)-C(5)	121.0(3)
O(1A)-N(1)-O(2°)	118.0(13)	C(1)-C(9)-C(10)	111.9(2)
O(1)-N(1)-O(2)	124.1(6)	N(2)-C(10)-C(11)	108.5(2)
O(1A)-N(1)-C(3)	120.7(11)	N(2)-C(10)-C(9)	111.7(2)
O(2A)-N(1)-C(3)	120.9(8)	C(11)-C(10)-C(9)	114.0(3)
O(1)-N(1)-C(3)	119.7(5)	O(5)-C(11)-O(6)	123.3(4)
O(2)-N(1)-C(3)	116.1(5)	O(5)-C(11)-C(10)	124.2(3)
C(13)-N(2)-C(10)	123.2(3)	O(6)-C(11)-C(10)	112.5(3)
C(6)-C(1)-C(2)	119.0(3)	O(7)-C(13)-N(2)	125.6(3)
C(6)-C(1)-C(9)	120.8(3)	O(7)-C(13)-O(8)	123.7(3)
C(2)-C(1)-C(9)	120.1(3)	N(2)-C(13)-O(8)	110.7(3)
C(3)-C(2)-C(1)	119.8(3)	O(8)-C(14)-C(15)	109.6(3)
C(2)-C(3)-C(4)	122.3(3)	C(14)-C(15)-Cl(3)	110.1(3)
C(2)-C(3)-N(1)	117.0(3)	C(14)-C(15)-Cl(2)	109.7(3)
C(4)-C(3)-N(1)	120.7(3)	Cl(3)-C(15)-Cl(2)	110.2(2)
O(3)-C(4)-C(3)	123.0(3)	C(14)-C(15)-Cl(1)	108.0(3)
O(3)-C(4)-C(5)	119.4(3)	Cl(3)-C(15)-Cl(1)	109.4(2)
C(3)-C(4)-C(5)	117.5(3)	Cl(2)-C(15)-Cl(1)	109.4(2)

**Tabelle 16.12:** Bindungswinkel (°).

## 17 Abkürzungen

abs.	absolut
Ac	Acetyl
Ar	Aryl, Aren
aromat.	aromatisch
ax	axial
ber.	berechnet
Bn	Benzyl
Boc	<i>tert</i> -Butyloxycarbonyl
Bu	Butyl
c	Konzentration
ca.	circa
cat.	katalytisch
CD	Circulardichroismus
COSY	correlated spectroscopy
$\Delta$	Erhitzen
d	Tag(e)
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en
DC	Dünnschichtchromatographie
DCC	<i>N,N'</i> -Dicyclohexylcarbodiimid
DEAD	Azodicarbonsäurediethylester
DEPT	distortionless enhancement by polarisation transfer
DMAP	4-(Dimethylamino)pyridin
DMF	Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
DOPA	3-(3,4-Dihydroxyphenyl)alanin
EA	Elementaranalyse
EI	Elektronenstoßionisation
eq	äquatorial, Äquivalente
ESI	Elektronenspray-Ionisation
Et	Ethyl
eV	Elektronenvolt
FAB	fast atom bombardment
GC	Gaschromatographie
gef.	gefunden
ges.	gesättigt
gew.	Gewicht
h	Stunde(n)
Hal	Halogen
HMBC	hetero multiple bond connectivity
HMPT	Hexamethylphosphorsäuretriamid
HMQC	heteronuclear multiple quantum connectivity
HPL(C)	high pressure liquid (chromatography)
HR	high resolution
<i>i</i>	<i>iso</i>
IR	Infrarot, Infrarotspektrum
i. Vak.	im Vakuum
K	Kelvin

---

Kat.	Katalysator
konz.	konzentriert
Lit.	Literatur
$\mu$	mikro ( $\times 10^{-6}$ )
m	milli ( $\times 10^{-3}$ ), Meter
<i>m</i>	<i>meta</i>
M	molar (mol/l)
M	Molekül(ion)
<i>m</i> CPBA	<i>meta</i> -Chlorperbenzoesäure
Me	Methyl
min	Minute(n)
MOM	Methoxymethyl
MS	Massenspektrum, Massenspektrometrie
MTPA-Cl	Moshers Reagenz, $\alpha$ -Methoxy- $\alpha$ -(trifluormethyl)phenylelessigsäure
Mult.	Multiplizität
<i>n</i>	normal
N	normal (Konzentrationsangabe)
n. b.	nicht bestimmt
NMR	nuclear magnetic resonance
NOESY	nuclear Overhauser effect spectroscopy
<i>o</i>	<i>ortho</i>
<i>p</i>	<i>para</i>
Pd-C	Palladium auf Kohle
Ph	Phenyl
PPY	4-Pyrrolidinopyridin
Pr	Propyl
proz.	prozentig
Py	Pyridin
quant.	quantitativ
reflux	Rückfluss
RP	reversed phase
RT	Raumtemperatur
$R_f$	ratio to front
$R_t$	Retentionszeit
Schmp.	Schmelzpunkt
Sdp.	Siedepunkt
<i>t</i>	tertiär
TBAF	Tetra- <i>n</i> -butylammoniumfluorid
Tf	Triflat (Trifluormethansulfonat)
Tfa	Trifluoressigsäure
THF	Tetrahydrofuran
TIPS	Triisopropylsilyl
TMS	Tetramethylsilan
Tos	Tosyl (Toluolsulfonyl)
Tr.	Tropfen
Troc	2,2,2-Trichlorethoxycarbonyl
UV	Ultraviolett
Vak.	Vakuum
verd.	verdünnt
Vis	visible
Vol.	Volumen

wässr.                      wässrig  
Zers.                        (unter) Zersetzung

### **NMR-Spektroskopie**

br.	breit
d	Dublett
dd	Dublett von Dubletts
dm	Dublett vom Multiplett
$J$	Kopplungskonstante
m	Multiplett
q	Quartett
quin	Quintett
s	Singulett
sept	Septett
t	Triplett
#,* ,	austauschbare Zuordnungen

## 18 Literatur

- [1] S. Münch, L. S. Kossatz, Skript zur Vorlesung, Labor für Wirbeltierbiologie der Universität Basel **1997**.
- [2] Brockhaus, "Die Enzyklopädie, Weltbild Studienausgabe", 20. Aufl., F.A. Brockhaus, Leipzig, Mannheim, **2001**.
- [3] [www.die-julia.de/diplomarbeit/biologie/index.html](http://www.die-julia.de/diplomarbeit/biologie/index.html).
- [4] [www.fachberatung-biologie.de/Themen/Zelle/zelldiff1.html](http://www.fachberatung-biologie.de/Themen/Zelle/zelldiff1.html).
- [5] [www.calacademy.org/research/izg/SFBay2K/Haliclona.htm](http://www.calacademy.org/research/izg/SFBay2K/Haliclona.htm).
- [6] [www.scilib.ucsd.edu/sio/nsf/fguide/porifera27.html](http://www.scilib.ucsd.edu/sio/nsf/fguide/porifera27.html).
- [7] [www.museums.org.za/bio/sponges](http://www.museums.org.za/bio/sponges).
- [8] [www.bio.usyd.edu.au/staff/hinde/hindeRI.htm](http://www.bio.usyd.edu.au/staff/hinde/hindeRI.htm).
- [9] R. Sakai, T. Higa, W. C. Jefford, G. Bernardinelli, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6404-6405.
- [10] R. Sakai, S. Kohmoto, T. Higa, W. C. Jefford, G. Bernardinelli, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 5493-5496.
- [11] B. J. Baker, P. J. Scheuer, J. N. Shoolery, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 965-966.
- [12] E. Fahy, T. F. Molinski, K. M. Harper, B. W. Sullivan, D. J. Faulkner, L. Parkanyi, J. Clardy, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 3427-3428.
- [13] N. Fusetani, K. Yasumuro, S. Matsunaga, H. Hirota, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 6891-6994.
- [14] Y. Venkateswarlu, M. V. R. Reddy, J. V. Rao, *J. Nat. Prod.* **1994**, *57*, 1283-1285.
- [15] M. Jaspars, V. Pasupathy, P. Crews, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 3253-3255.
- [16] R. D. Charan, M. J. Garson, I. M. Brereton, A. C. Willis, J. N. A. Hooper, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 9111-9120.
- [17] R. J. Clark, K. L. Field, R. D. Charan, M. J. Garson, I. M. Brereton, A. C. Willis, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 8811-8826.
- [18] P. S. Parameswaran, C. G. Naik, S. Y. Kamat, B. N. Pramanik, *Indian J. Chem. Sect. B* **1998**, *37*, 1258.
- [19] N. Saito, H. Sakai, K. Suwanborirux, S. Pummangura, A. Kubo, *Heterocycles* **2001**, *55*, 21-28.
- [20] M. A. Rashid, K. R. Gustafson, M. R. Boyd, *J. Nat. Prod.* **2001**, *64*, 1249-1250.
- [21] T. C. McKee, C. R. Ireland, *J. Nat. Prod.* **1987**, *50*, 754-756.

- [22] G. R. Pettit, J. C. Collins, D. L. Herald, D. L. Doubek, M. R. Boyd, J. M. Schmidt, J. N. A. Hooper, L. P. Tackett, *Can. J. Chem.* **1992**, *70*, 1170-1175.
- [23] H. Fukumi, H. Kurihara, T. Hata, C. Tamura, H. Mishima, A. Kubo, T. Arai, *Tetrahedron Lett.* **1977**, *43*, 3825-3828.
- [24] Y. Kashman, G. Koren-Goldshlager, M. D. G. Gravalos, M. Schleyer, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 997-1000.
- [25] G. Koren-Goldshlager, Y. Kashman, M. Schleyer, *J. Nat. Prod.* **1998**, *61*, 282-284.
- [26] K. L. Erickson, J. A. Beutler, J. H. Cardellina II, M. R. Boyd, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 8188-8192.
- [27] J. Shin, Y. Seo, K. W. Cho, J.-R. Rho, V. J. Paul, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 8711-8720.
- [28] K. L. Erickson, J. A. Beutler, J. H. Cardellina II, M. R. Boyd, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 11953-11958.
- [29] C. L. Blackburn, C. Hopmann, R. Sakowicz, M. S. Berdelis, L. S. B. Goldstein, D. J. Faulkner, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 5565-5570.
- [30] M. A. Rashid, K. R. Gustafson, J. L. Boswell, M. R. Boyd, *J. Nat. Prod.* **2000**, *63*, 956-959.
- [31] J. E. Baldwin, R. C. Whitehead, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 2059-2062.
- [32] J. Kobayashi, M. Tsuda, N. Kawasaki, K. Matsumoto, T. Adachi, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 4383-4386.
- [33] M. Tsuda, K. Inaba, N. Kawasaki, K. Honma, J. Kobayashi, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 2319-2324.
- [34] J. Kobayashi, N. Kawasaki, M. Tsuda, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 8203-8204.
- [35] J. E. Baldwin, T. D. W. Claridge, F. A. Heupel, R. C. Whitehead, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 7829-7832.
- [36] J. E. Baldwin, T. D. W. Claridge, A. J. Culshaw, F. A. Heupel, S. Smrckova, R. C. Whitehead, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 6919-6922.
- [37] J. E. Baldwin, L. Bischoff, T. D. W. Claridge, F. A. Heupel, D. R. Spring, R. C. Whitehead, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 2271-2290.
- [38] J. E. Baldwin, T. D. W. Claridge, A. J. Culshaw, F. A. Heupel, V. Lee, D. R. Spring, R. C. Whitehead, *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 3154-3161.
- [39] M. Tsuda, N. Kawasaki, J. Kobayashi, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 7957-7960.
- [40] F. Kong, R. J. Andersen, T. M. Allen, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 1643-1646.
- [41] F. Kong, R. J. Andersen, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 2895-2906.
- [42] F. Kong, R. J. Andersen, T. M. Allen, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 6137-6144.

- [43] K. Kondo, H. Shigemori, Y. Kikuchi, M. Ishibashi, T. Sasaki, J. Kobayashi, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 2480-2483.
- [44] M. Tsuda, N. Kawasaki, J. Kobayashi, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 4387-4388.
- [45] J. Vacelet, P. Vasseur, C. Levi, "Spongiaires de la pente externe des récifs coralliens de Tulear (Sud-ouest de Madagascar)", Bd. Série A, Zoologie, Tome XCIX, Éditions du Muséum, Paris, **1976**, S. 79-80.
- [46] A. Rudi, M. Aknin, E. M. Gaydou, Y. Kashman, *J. Nat. Prod.* **1997**, *60*, 700-703.
- [47] T. Fukuyama, C.-K. Jow, M. Cheung, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 6373-6374.
- [48] T. Fukuyama, M. Cheung, C.-K. Jow, Y. Hidai, T. Kan, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 5831-5834.
- [49] N. A. LeBel, B. W. Caprathe, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 3938-3940.
- [50] Y. Arata, Y. Oda, S. Yasuda, M. Hanaoka, *Chem. Pharm. Bull.* **1973**, *21*, 2672-2678.
- [51] K. E. Frank, J. Aubé, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 655-666.
- [52] A. Toshimitsu, K. Terao, S. Uemura, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 1724-1729.
- [53] A. L. J. Beckwith, G. F. Meijs, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 1922-1930.
- [54] Y. Xiong, H. W. Moore, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 9168-9177.
- [55] K. Hori, N. Hikage, A. Inagaki, S. Mori, K. Nomura, E. Yoshii, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 2888-2902.
- [56] R. H. Grubbs, S. Chang, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 4413-4450.
- [57] B. E. Fink, P. R. Kym, J. A. Katzenellenbogen, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 4334-4344.
- [58] M. Nevalainen, A. M. P. Koskinen, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 4184-4186.
- [59] A. Fürstner, K. Radkowski, *Chem. Commun.* **2001**, 671-672.
- [60] M. G. Banwell, A. M. Bray, A. J. Edwards, D. J. Wong, *New J. Chem.* **2001**, *25*, 1347-1350.
- [61] I. Roufos, S. Hays, R. D. Schwarz, *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 1514-1520.
- [62] M. Freifelder, R. B. Hasbrouck, *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 696-698.
- [63] J. M. A. Al-Rawi, S. Flamerz, A. H. Khuthier, *Spectrochim. Acta Part A* **1985**, *41A*, 1391-1395.
- [64] M. R. Heinrich, W. Steglich, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 3287-3289.
- [65] Y. Usuki, H. Hirakawa, K. Goto, H. Iio, *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 3293-3296.
- [66] J. Aubé, *Chem. Soc. Rev.* **1997**, *26*, 269-277.
- [67] H. Kühne, G. Hesse, *Helv. Chim. Acta* **1982**, *65*, 1470-1481.

- [68] M. R. Heinrich, Y. Kashman, P. Spiteller, W. Steglich, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 9973-9978.
- [69] M. Hesse, H. Meier, B. Zeeh, "Spektroskopische Methoden in der organischen Chemie", 5. Aufl., Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, **1995**.
- [70] F. Mohamadi, N. G. J. Richards, W. C. Guida, R. Liskamp, M. Lipton, C. Caufield, G. Chang, T. Hendrickson, W. C. Still, "MacroModel 5.5 mit MMFF (Merck Molecular Force Field)", *J. Comput. Chem.* **1990**, *11*, 440-467.
- [71] D. W. Will, C. E. Pritchard, T. Brown, *Carbohydr. Res.* **1991**, *216*, 315-322.
- [72] Y. Kashman, G. Koren-Goldshlager, M. D. G. Gravalos, M. Schleyer, G. K. Ruffles (PharmaMar S.A.), WO 2000020411, **2000**.
- [73] M. G. Banwell, A. M. Bray, A. J. Edwards, D. J. Wong, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **2002**, 1340-1343.
- [74] F. C. Krebs, M. Jorgensen, M. Larsen, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 8758-8760.
- [75] Y. Nakano, D. Imai, *Synthesis* **1997**, *12*, 1425-1428.
- [76] J.-H. Liu, H.-W. Chan, H. N. C. Wong, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 3274-3283.
- [77] A. Fürstner, H. Krause, O. R. Thiel, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 6373-6380.
- [78] B. L. Bray, P. H. Mathies, R. Naef, D. R. Solas, T. T. Tidwell, R. D. Artis, J. M. Muchowski, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 6317-6328.
- [79] F. Trecourt, M. Mallet, F. Mongin, G. Quéguiner, *Synthesis* **1995**, 1159-1162.
- [80] K. Auwers, O. Bürger, *Chem. Ber.* **1904**, *37*, 3929-3937.
- [81] E. R. Cole, G. Crank, H. T. H. Minh, *Aust. J. Chem.* **1980**, *33*, 675-680.
- [82] C. Greck, L. Bischoff, A. Girard, J. Hajicek, J.-P. Genêt, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1994**, *131*, 429-433.
- [83] M. Shopova, E. Vassileva, C. Fugier, E. Henry-Basch, *Synth. Commun.* **1997**, *27*, 1661-1667.
- [84] T. Ohta, O. Okuda, *J. Pharm. Soc. Japan* **1951**, *71*, 784-786.
- [85] T. Ohta, Y. Mori, K. Koike, *Chem. Ind.* **1957**, 1271.
- [86] W. Ried, A. Berg, G. Schmidt, *Chem. Ber.* **1952**, *85*, 204-216.
- [87] D. R. Buckle, C. J. M. Rockell, H. Smith, B. A. Spicer, *J. Med. Chem.* **1986**, *29*, 2262-2267.
- [88] R. L. Hudkins, R. B. Mailman, D. L. DeHaven-Hudkins, *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 1964-1970.
- [89] T. F. Gregory, J. L. Wright, L. D. Wise, L. T. Meltzer, K. A. Serpa, C. S. Konkoy, E. R. Whittmore, R. M. Woodward, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, *10*, 527-530.

- 
- [90] D. E. Williams, K. S. Craig, B. Patrick, L. M. McHardy, R. van Soest, M. Roberge, R. J. Andersen, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 245-258.
- [91] F. F. Blicke, N. J. Doorenbos, *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 2317-2322.
- [92] S. Nunomoto, Y. Kawakami, Y. Yamashita, H. Takeuchi, S. Eguchi, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1990**, *1*, 11-114.
- [93] D. C. Gowda, *Indian J. Chem., Section B: Organic Chemistry Including Medicinal Chemistry* **2002**, *41B*, 1064-1067.
- [94] P. Soulounganga, P. Gerardin, B. Loubinoux, *Synth. Commun.* **2000**, *30*, 1927-1935.
- [95] E. Sekido, S. Fukuyori, H. Kiriyama, *Analytical Sciences* **1987**, *3*, 29-33.
- [96] M. S. Crespi, C. A. Ribeiro, V. C. M. Greenhalf, H. E. Zorel, *Quimica Nova* **1999**, *22*, 41-46.
- [97] S. Thakur, A. Kumar, R. Pathak, *J. Ind. Chem. Soc.* **1995**, *72*, 1763-1774.
- [98] M. Kato, Y. Oqawa, M. Kozakai, Y. Sugimoto, *Acta Crystallographica, Section C* **2002**, *C58*, m147-m149.
- [99] U. Gerlach, C. Ringel, *Zeitschrift f. Anorg. u. Allg. Chemie* **1978**, 144-150.
- [100] G. Pandey, G. Kumaraswamy, P. Y. Reddy, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 8295-8308.
- [101] H. Möhrle, C. Kamper, *Pharmazie* **1984**, *39*, 673-681.
- [102] H. Möhrle, J. Lessel, *Arch. Pharm.* **1991**, *324*, 367-372.
- [103] C. Hinze, Dissertation, Ludwig-Maximilians-Universität (München), **1994**.
- [104] R. Fröde, C. Hinze, I. Josten, B. Schmidt, W. Steglich, B. Steffan, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 1689-1690.
- [105] A. Terpin, Diplomarbeit, Ludwig-Maximilians-Universität (München), **1994**.
- [106] A. Terpin, K. Polborn, W. Steglich, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 9941-9946.
- [107] A. Terpin, Dissertation, Ludwig-Maximilians-Universität (München), **1997**.
- [108] A. Heim, A. Terpin, W. Steglich, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 158-159.
- [109] A. Heim, A. Terpin, W. Steglich, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 155-156.
- [110] H. Ebel, Diplomarbeit, Ludwig-Maximilians-Universität (München), **1998**.
- [111] C. Peschko, Dissertation, Ludwig-Maximilians-Universität (München), **2001**.
- [112] C. Peschko, C. Winklhofer, W. Steglich, *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 1147-1152.
- [113] W. Vogl, *Monatsh. f. Chem.* **1899**, *22*, 383-385.
- [114] C. Winklhofer, Dissertation, Ludwig-Maximilians-Universität (München), **2000**.
- [115] T. Namiki, Y. Baba, Y. Suzuki, M. Nishikawa, K. Sawada, Y. Itoh, T. Oku, Y. Kitaura, M. Hashimoto, *Chem. Pharm. Bull.* **1988**, *36*, 1404-1414.
- [116] A. Takamizawa, S. Matsumoto, *Chem. Pharm. Bull.* **1978**, *1978*, 790-797.

- [117] I. Schumann, R. A. Boissonnas, *Helv. Chim. Acta* **1952**, *35*, 2235-2237.
- [118] S. D. Burke, R. L. Danheiser, "Handbook of Reagents for Organic Synthesis: Oxidizing and Reducing Agents", John Wiley & Sons, Chicester, New York, Weinheim, Brisbane, Singapore, Toronto, **2000**.
- [119] J. M. F. Gagan, D. Lloyd, *J. C. S. Chem. Comm.* **1967**, 1043-1044.
- [120] D. M. Lloyd, J. M. F. Gagan, *J. Chem. Soc. (C)* **1970**, 2488-2492.
- [121] R. M. Acheson, R. G. Bolton, *Tetrahedron Lett.* **1973**, 2821-2822.
- [122] C. Jutz, A. F. Kirschner, R.-M. Wagner, *Chem. Ber.* **1977**, *110*, 1259-1268.
- [123] C. Jutz, "Aromatic and Heteroaromatic Compounds by Electrocyclic Ring-Closure with Elimination", Bd. 73, Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, **1978**.
- [124] L. A. Paquette (Hrsg.), "Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis", John Wiley & Sons, **1995**, S. S. 645-647.
- [125] J. J. Eisch, T. Dluzniewski, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 1269-1274.
- [126] G. K. Walkup, B. Imperiali, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6727-6731.
- [127] E. J. Corey, D. Y. Gin, R. S. Kania, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 9202-9203.
- [128] X. A. Dominguez, B. Gomez, E. Homberg, J. Slim, *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 1288-1290.
- [129] S. Boisnard, A.-C. Carbonnelle, J. Zhu, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2061-2064.
- [130] G. Firnau, C. Nahmias, S. Garnett, *J. Med. Chem.* **1973**, *16*, 416-418.
- [131] C. R. Creveling, K. L. Kirk, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1985**, *130*, 1123-1131.
- [132] C. Wiese, M. Cogoli-Greuter, M. Argentini, T. Mäder, R. Weinreich, K. H. Winterhalter, *Biochem. Pharmacol.* **1992**, *44*, 99-105.
- [133] C. Wiese, M. Cogoli-Greuter, R. Weinreich, K. H. Winterhalter, *J. Neurochem.* **1992**, *58*, 219-226.
- [134] W.-P. Deng, A. K. Wong, K. L. Kirk, *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 1135-1140.
- [135] E. M. Jung, T. I. Lazarova, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 1553-1555.
- [136] H. Bretschneider, K. Hohenlohe-Oehringen, A. Kaiser, U. Wölcke, *Helv. Chim. Acta* **1973**, *56*, 2857-2860.
- [137] D. L. Boger, D. Yohannes, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 5283-5286.
- [138] R. W. Hanson, H. D. Law, *J. Chem. Soc.* **1965**, 7297-7304.
- [139] D. S. Tarbell, Y. Yamamoto, B. M. Pope, *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* **1972**, *69*, 730-732.
- [140] K. Burdeska, *Synthesis* **1982**, 940-942.
- [141] E. Waser, M. Lewandowski, *Helv. Chim. Acta* **1921**, *4*, 657-666.

- [142] C. Chen, Y.-F. Zhu, K. Wilcoxon, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 2574-2576.
- [143] G. R. Krow, *Org. React.* **1993**, *43*, 251-798.
- [144] H. M. Chawla, R. S. Mittal, *Curr. Sci.* **1983**, *52*, 1189-1190.
- [145] H. D. Dakin, *Am. Chem. J.* **1909**, *42*, 477-498.
- [146] A. Habich, R. Barner, W. von Philipsborn, H. Schmid, *Helv. Chim. Acta* **1965**, *48*, 1297-1316.
- [147] F. Knoop, H. Österlin, *Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem.* **1925**, *148*, 294-315.
- [148] R. Krämer, H. Wanjek, K. Polborn, W. Beck, *Chem. Ber.* **1993**, *126*, 2421-2428.
- [149] M. Argentini, C. Wiese, R. Weinreich, *J. Fluorine Chem.* **1994**, *68*, 141-144.
- [150] J. R. Beadle, S. H. Korzeniowsky, D. E. Rosenberg, B. J. Garcia-Slanga, G. W. Gokel, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 1594-1603.
- [151] A. Dari, L. E. Christiaens, M. J. Renson, *Acta Chem. Scand.* **1993**, *47*, 208-211.
- [152] W. M. Whaley, T. R. Govindachari, *Org. React.* **1951**, *6*, 151-190.
- [153] K. D. McMurtrey, L. R. Meyerson, J. L. Cashaw, V. E. Davis, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 947-948.
- [154] H. A. Bates, K. Bagheri, P. M. Vertino, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 3061-3063.
- [155] Y. Ogata, A. Kawasaki, S. Suyama, *Tetrahedron* **1969**, *25*, 1361-1366.
- [156] W. Steglich, G. Höfle, *Angew. Chem.* **1969**, *81*, 1001.
- [157] W. Steglich, G. Höfle, *Tetrahedron Lett.* **1970**, *54*, 4727-4730.
- [158] G. Höfle, W. Steglich, *Synthesis* **1972**, 619-621.
- [159] G. Höfle, W. Steglich, H. Vorbrüggen, *Angew. Chem.* **1978**, *90*, 602-615.
- [160] R. Murugan, M. Balasubramanian, *Specialty Chemicals Magazine* **2001**, *2001*, 18-20.
- [161] J. C. Sheehan, G. P. Hess, *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 1067-1068.
- [162] B. Neises, W. Steglich, *Angew. Chem.* **1978**, *90*, 556-557.
- [163] A. Hassner, V. Alexanian, *Tetrahedron Lett.* **1978**, 4475-4478.
- [164] T. v. Ree, B. Neises, W. Steglich, *S. Afr. Tydskr. Chem.* **1981**, *34*, 58.
- [165] J. Inanaga, K. Hirata, H. Saeki, T. Katsuki, M. Yamaguchi, *Bull. Chem. Soc. Japan* **1979**, *52*, 1989-1993.
- [166] D. A. Evans, B. W. Trotter, P. J. Coleman, B. Côté, L. C. Dias, H. A. Rajapakse, A. N. Tyler, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 8671-8726.
- [167] E. J. Corey, K. C. Nicolaou, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 5614-5616.
- [168] B. Neises, Dissertation, Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität (Bonn), **1982**.
- [169] J. C. Ruble, G. C. Fu, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 7230-7231.
- [170] J. Liang, J. C. Ruble, G. C. Fu, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 3154-3155.

- [171] A. C. Spivey, T. Fekner, S. E. Spey, H. Adams, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 9430-9443.
- [172] A. C. Spivey, T. Fekner, S. E. Spey, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 3154-3159.
- [173] H. Mayr, Persönliche Mitteilung, Ludwig-Maximilians-Universität (München), **2001**.
- [174] H. Mayr, M. Patz, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 938-957.
- [175] T. Sakamoto, N. Miura, Y. Kondo, H. Yamanaka, *Chem. Pharm. Bull.* **1986**, *34*, 2018-2023.
- [176] Y. Hamada, I. Takeuchi, *Chem. Pharm. Bull.* **1971**, *19*, 1857-1862.
- [177] L. Djakovitch, K. Köhler, *J. Organomet. Chem.* **2000**, *606*, 101-107.
- [178] B. A. Kowalczyk, *Synthesis* **1997**, 1411-1414.
- [179] T. Sakamoto, E. Katoh, Y. Kondo, H. Yamanaka, *Chem. Pharm. Bull.* **1988**, *36*, 1664-1668.
- [180] B. E. Blough, S. W. Mascarella, R. B. Rothman, F. I. Carroll, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1993**, *9*, 758-760.
- [181] H. G. O. Becker, W. Berger, G. Domschke, E. Fanghänel, J. Faust, M. Fischer, F. Gentz, K. Gewalt, R. Gluch, R. Mayer, K. Müller, D. Pavel, H. Schmidt, K. Schollberg, K. Schwetlick, E. Seiler, G. Zeppenfeld, "Organikum", 15. Aufl., J. A. Barth Verlag, Leipzig, Berlin, Heidelberg, **1987**.
- [182] J. P. Wibaut, W. J. Homes-Kamminga, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1958**, 424-428.
- [183] K. Seki, K. Ohkura, M. Terashima, Y. Kanaoka, *Heterocycles* **1994**, *37*, 993-996.
- [184] A. C. Spivey, A. Maddaford, T. Fekner, A. J. Redgrave, C. S. Frampton, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **2000**, *20*, 3460-3468.
- [185] L. A. Carpino, D. E. Barr, *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 764-767.
- [186] M. Lautens, K. Fagnou, V. Zunic, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3465-3468.
- [187] H. Mayr, O. Kuhn, M. F. Gotta, M. Patz, *J. Phys. Org. Chem.* **1998**, *11*, 642-654.
- [188] H. Mayr, M. Patz, M. F. Gotta, A. R. Ofial, *Pure Appl. Chem.* **1998**, *70*, 1993-2000.
- [189] H. Mayr, T. Bug, M. F. Gotta, N. Hering, B. Irrgang, B. Janker, B. Kempf, R. Loos, A. R. Ofial, G. Remennikov, H. Schimmel, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 9500-9512.
- [190] B. Kempf, Dissertation, Ludwig-Maximilians-Universität (München), **2003**.
- [191] H. Klisa, Diplomarbeit, Ludwig-Maximilians-Universität (München), **2002**.
- [192] H. Zipse, Persönliche Mitteilung, Ludwig-Maximilians-Universität (München), **2002**.
- [193] E. Kováts, *Helv. Chim. Acta* **1958**, *41*, 1915-1932.
- [194] M. Benechie, B. Delpéch, Q. Khuong-Huu, F. Khuong-Huu, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 1895-1910.
- [195] A. Sonn, E. Müller, W. Bülow, W. Meyer, *Chem. Ber.* **1925**, *58*, 1103-1110.

- [196] J. S. Amato, S. Karady, M. Sletzing, L. M. Weinstock, *Synthesis* **1979**, 970-971.
- [197] K. Pihlaja, K. Lampi, *Acta Chem. Scand. Ser. B.* **1986**, 40, 196-199.







## Lebenslauf

Name: Markus Rolf Heinrich  
geboren: am 14. Januar 1975 in Augsburg  
Familienstand: ledig  
Eltern: Bernd Heinrich und Edith Heinrich (geb. Sonnenberg)

### Schulausbildung

September 1981 - August 1985 Grundschole Friedberg-Derching  
September 1985 - Juni 1994 Wernher-von-Braun Gymnasium Friedberg  
Juni 1994 Abitur

### Wehrdienst

Juli 1994 - Juni 1995 Sanitätsdienst beim Gebirgs- und Stabsfernmeldelehrbataillon 8 in Murnau

### Studium

November 1995 - Februar 2000 Studium der Chemie an der Ludwig-Maximilians-Universität München  
Oktober 1997 Diplom-Vorprüfung  
September 1998 - Dezember 1998 Erasmus-Aufenthalt am Imperial College London  
Wahlfach im Hauptstudium: Pharmazeutische Chemie  
Juli 1999 Diplom-Hauptprüfung  
September 1999 - Februar 2000 Diplomarbeit bei Prof. Dr. W. Steglich, Ludwig-Maximilians-Universität München:  
„Synthese neuer Tyrosinderivate und Heterocyclen aus 3-Aminotyrosin“

### Dissertation

April 2000 - Januar 2003 Experimentelle Arbeiten zur Dissertation bei Prof. Dr. W. Steglich, Ludwig-Maximilians-Universität München:  
„Totalsynthese von (S)-Halitulin, (S)-Haliclorensine und verwandten Alkaloiden und Aminosäuren“  
April 2000 - Juli 2003 Wissenschaftlicher Angestellter am Institut für Organische Chemie der Ludwig-Maximilians-Universität München