

**Diastereoselektive Synthesen funktionalisierter
1-Azabicyclo[3.2.2]nonane:
Mechanistische Konzepte zur Zweiten *Cinchona* Umlagerung
und
Homologisierung an C9 der β -Aminoalkohole
Quincorin und Quincoridin**

**Vom Fachbereich Chemie
der Universität Hannover**

zur Erlangung des Grades

**Doktor der Naturwissenschaften
-Dr. rer. nat.-**

genehmigte Dissertation

von

**Diplom-Chemiker Martin Heiko Franz
geboren am 27. September 1969
in Peine**

2003

Hiermit versichere ich an Eides statt, die vorliegende Dissertation selbständig durchgeführt und keine unerlaubte Hilfe in Anspruch genommen zu haben. Die aus fremden Quellen übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

Referent: Prof. H. M. R. Hoffmann, PhD, DSc

Korreferent: Prof. Dr. H. H. Meyer

Tag der Prüfung: 26. Februar 2003

Kurzfassung

Franz, Martin Heiko

**Diastereoselektive Synthesen funktionalisierter 1-Azabicyclo[3.2.2]nonane:
Mechanistische Konzepte zur Zweiten *Cinchona* Umlagerung
und
Homologisierung an C9 der β -Aminoalkohole Quincorin und Quincoridin**

Schlagnworte: *Cinchona* Alkaloide, Quincorin, Quincoridin, Umlagerungsreaktionen

Die *Cinchona* Alkaloide sind wegen ihrer Anwendungsbreite in der asymmetrischen Synthese und in der Pharmakologie die bedeutendsten Alkaloide.

In der vorliegenden Dissertation wurden Methoden zur diastereoselektiven Funktionalisierung der Hydroxygruppe an C9 der β -Aminoalkohole Quincorin[®] und Quincoridin[®] aufgezeigt. Eine effizienten Methode zur Homologisierung wurde entwickelt und zur Darstellung von neuen Derivaten der *Cinchona* Alkaloide mit 1,3-Funktionsgruppenabstand verwendet.

Umfassende mechanistische Betrachtungen der Stereoelektronik der Umlagerungsreaktionen der *Cinchona* Alkaloide wurden in dieser Dissertation erarbeitet.

Die Umlagerung der natürlich konfigurierten Cinchbasen führte sowohl zu den ringerweiterten 1-Azabicyclo[3.2.2]nonanen als auch zu den an C9 substituierten 1-Azabicyclo[2.2.2]octanen unter Erhalt ihrer Konfiguration. Der Mechanismus dieser Reaktion verläuft unter Ausbildung eines nicht klassischen Kations. Mit Trifluorethanol als optimales Lösungsmittel wurde die Selektivität an Umlagerungsprodukten erhöht. Mit dest. Wasser als Lösungsmittel wurden die ringerweiterten β -Aminoalkohole direkt dargestellt.

Durch Variation der Nukleophile konnten in einem Schritt an C3 substituierte Verbindungen synthetisiert werden. Das Synthesepotential der Hydroxygruppe an C3 wurde exemplarisch in einer Oxidation, in Substitutionsreaktionen und Eliminierungen gezeigt. Die beobachtete Reversibilität bei den Substitutionsversuchen bestätigten den postulierten Mechanismus des nicht klassischen Kations.

Die Übertragung der Umlagerungsreaktion auf Chinin und Chinidin führte zu komplexeren Produktgemischen.

Durch Reaktion der *epi*-Meylate der *Cinchona* Alkaloide mit NaOBz in Methanol wurde eine alternative Synthese zur Darstellung der ringerweiterten α -Aminoether ohne Silber gefunden. Abschließend wurde das Verhalten des natürlich konfigurierten C9 Cinchonidinbromids auf die Silberkationen-vermittelte Umlagerung untersucht. Die Bildung des ringerweiterten β -Aminoethers bestätigte die Annahme, daß die Konfiguration an C9 entscheidend dafür ist, welche Umlagerung eintritt und welches Produkt gebildet wird.

Abstract

Franz, Martin Heiko

**Diastereoselective Synthesis of functionalized 1-Azabicyclo[3.2.2]nonanes:
Mechanistic Concepts according the Second *Cinchona* rearrangement
and
Homologation at C9 of the β -Aminoalcohols Quincorine and Quincoridine**

keywords: *Cinchona* Alkaloids, quincorine[®], quincoridine[®], rearrangement reactions

The *Cinchona* alkaloids are commercially the most important alkaloid family. They are widely used in asymmetric synthesis and in the pharmaceutical industry.

In the present Ph.D. thesis the diastereoselective functionalization of the C9 hydroxy group of the β -amino alcohols quincorine[®] and quincoridine[®] were investigated. An efficient method for the homologation at C9 was developed. This method was applied for the preparation of new derivatives of the *Cinchona* alkaloid family with an 1,3-functional group distance.

The stereoelectronic mechanistic aspects of the first and second *Cinchona* rearrangement were brought in a wider context.

The rearrangement of the *Cinch* bases with natural configuration at C9 afforded ringexpanded 1-Azabicyclo[3.2.2]nonanes as well as C9 substituted 1-Azabicyclo[2.2.2]octanes with intact cage and natural configuration at C9. A nitrogen-bridged cation was postulated for rearrangement reaction.

With trifluoroethanol as solvent the selectivity of the rearrangement was enhanced. Trifluoroethanol seemed to be the ideal solvent so far. Using simply distilled water as solvent the ring expanded β -amino alcohols with a hydroxy group at C3 were directly prepared.

Variation of the nucleophile furnished rearranged products, which were substituted at C3. The potential for the synthesis of the ring expanded β -amino alcohols were demonstrated e.g. by oxidation, substitution and elimination reactions at C3. The observed reversibility of substitution reactions of the 1-Azabicyclo[3.2.2]nonanes proved the postulated mechanism of the non-classical cation.

The application of the second *Cinchona* rearrangement to quinine and quinidine afforded a variety of products.

Starting from *epi*-mesylated *Cinchona* alkaloids it was possible to achieve α -amino ethers without silver assistance in the presence of sodium benzoate.

Due to uncertain stereochemical and mechanistic details the silver mediated reaction of C9 natural configured bromide was investigated. The formation of the rearranged β -amino ether supports the hypothesis that the configuration at C9 is decisive for the reaction pathway and determines the kind of products.

Danksagung

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit vom Januar 1999 bis Januar 2003 am Institut für Organische Chemie der Universität Hannover unter der Leitung von Herrn Professor H. M. R. Hoffmann, PhD, DSc angefertigt.

An dieser Stelle möchte ich allen mittelbar und unmittelbar Beteiligten für ihre Unterstützung während des Studiums und insbesondere bei der Erstellung dieser Arbeit danken.

Herrn Professor H. M. R. Hoffmann möchte ich für die chemisch und geistig fordernde Thematik, das mir entgegengebrachte Vertrauen und die stets freundliche Unterstützung danken.

Herrn Professor H. Meyer danke ich für die Übernahme des Korreferats und seine direkte norddeutsche Art der Diskussion.

Frau E. Mettig danke ich für die freundliche Unterstützung seitens des Sekretariats.

Steffi, Lars Ole und Jens danke ich für die Hilfe bei der Wiederherstellung meiner Wohnung.

Meinen Korrekturlesern Steffi, Barbara, Lars Ole und Oliver danke ich für die zügige Erledigung dieser Aufgabe, teilweise in ausgedehnten Nachtschichten.

Jens und Lars Ole danke ich für die gemeinsamen Besuche beim Sarah Young Griechen.

Der Spektroskopie gilt mein besonderer Dank. Besonders bedanken möchte ich mich bei Dagmar und Monika für ihr vorausschauendes Messen von 2D-Spektren und E. Hofer für Diskussion und Aufklärung bei den schwierigen Fällen.

Meinen F-Praktikanten, insbesondere Michael Jahns, Heike Wegereich, Martin Bock, Daniel Riechers danke ich für ihre experimentelle Arbeit. Amy Stockwell möchte ich aus diesem Kreis für ihre herausragende Arbeit gesondert hervorheben.

Dr. R. Wartchow danke ich für die Anfertigung der Röntgenstrukturanalysen.

Frauke, Andreas, Barbara, Ingo, Smits, Ulrike und die ungenannten, die hier hätten genannt werden müssen, danke ich für die gemeinsame erquickende verbrachte Zeit.

Bei meiner Mutter, meinem Vater, meinen Opi, meiner Omi, meinen Geschwistern Kerstin, Ingo, Stephanie und meinen Freunden Kleine Janin, Herrn Humbert, Sandra, Ölli, Karstonn, Larsen Kunert und meiner Freundin danke ich für ihr Dasein und den Glauben an diesen Tag.

Inhaltverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Allgemeines zu QCI, QCD und den <i>Cinchona</i> Alkaloiden.....	2
1.2	Pharmakologische Bedeutung der <i>Cinchona</i> Alkaloide und der [2.2.2]- und [3.2.2]-Azabicyclen.....	4
1.2.1	Chinin und weitere Alkaloide in der Medizin	4
1.2.2	Verwendung von substituierten Chinuclidinen.....	5
1.2.3	Substituierte 1-Azabicyclo[3.2.2]nonane	7
1.3	Verwendung der Chinaalkaloide in der organischen Chemie	8
1.3.1	<i>Cinchona</i> Alkaloide als chirale Auxiliare	8
2	Grundlagen der Dissertation.....	13
2.1	Chemie an den <i>Cinchona</i> Alkaloiden.....	13
2.1.1	Reaktionen an C9	13
2.1.2	Funktionalisierung an C2 und der vinylischen Seitenkette	15
2.2	Chemie an QCI und QCD.....	17
2.3	Konformation der <i>Cinchona</i> Alkaloide	20
2.3.1	Einfluß der Konformation auf die asymmetrische Induktion.....	20
2.3.2	Konformationsanalyse des Chinins und <i>epi</i> -Chinins	21
2.3.3	Konformationsunterscheidungen im Chinuclidin.....	23
2.3.4	Zusammenfassung der Konformationsanalyse	24
2.4	Die „erste“ <i>Cinchona</i> Umlagerung.....	25
2.4.1	Entwicklung des Mechanismus	25
2.5	Untersuchungen am Chinidin	27
3	Aufgabenstellung.....	28
4	Chemie an C9 von QCI und QCD - S_N2-Reaktionen.....	29
4.1	Fluoride	31
4.1.1	DAST.....	31
4.1.2	<i>Mitsunobu</i> -Reaktion zur Fluorideinführung.....	33
4.1.3	TBAF als Fluorierungsreagenz.....	33
4.2	Sauerstoff- und Zinn-Nukleophile	34
4.3	Homologisierung an C9.....	35
4.3.1	Carbanionen stabilisierende Gruppen - Wege zur Homologisierung.....	36
4.3.2	Direkte carbanionische Homologisierungsversuche	37
4.3.3	Cyanide weitere Modifikationen der Reaktionsbedingungen	38
5	Chemie zu den Homologen des QCI und QCD.....	40
5.1	Verseifung zu den Estern.....	40
5.2	Homologe Alkohole und Aldehyde durch Reduktion der homologen β -Aminosäurederivate	43
5.2.1	Reduktion der Cyanidfunktion.....	43
5.2.2	Reduktion der Ester	43

Inhaltverzeichnis

5.3	Weiterführende Reaktionen.....	44
6	Cinch Basen und zweite <i>Cinchona</i> Umlagerung	46
6.1	Übertragung der zweiten <i>Cinchona</i> Umlagerung auf Cinchonidin.....	47
6.1.1	Sulfonylierung von Chinin und Cinchonidin	47
6.1.2	Zweite <i>Cinchona</i> Umlagerung beim Cinchonidin (1. Generation)	50
6.2	Hydrolyse zu den epimeren <i>Cinch</i> Basen.....	51
6.2.1	Hydrolyse von Cinchonidinmesylat unter sauren Bedingungen.....	52
6.2.2	Umlagernde Hydrolyse in <i>purem</i> Wasser.....	54
6.2.3	Optimierungsversuche zur Umlagerung – Hydrolyse unter basischen Bedingungen.....	55
6.2.4	Sauerstoff-Nukleophile.....	59
6.2.5	Schwefel-Nukleophile	61
6.2.6	Stickstoff-Nukleophile	62
6.2.7	Kohlenstoff-Nukleophile	62
6.2.8	Nukleophile der siebten Hauptgruppe	64
6.3	Mechanismus der Zweiten <i>Cinchona</i> Umlagerung	67
6.3.1	Literaturexkurs	68
6.3.2	Änderung des Umlagerungsmechanismus bei den <i>Cinchona</i> Alkaloiden	69
6.3.3	Postulierung eines <i>nicht</i> -klassischen Ions in der zweiten <i>Cinchona</i> Umlagerung...	71
7	Intramolekulare Cycloaddition – Bildung von Triazolen und Triazolinen.....	73
8	Eliminierung und nukleophile Substitution an den 1-Azabicyclo [3.2.2]nonanen.....	78
8.1	Mesylierung an C3.....	79
8.2	Substitution an C3	80
8.3	Eliminierung an C3	82
8.4	Mechanistische Überlegungen zur Eliminierung	85
8.4.1	Erklärungen zur Oxidation.....	85
9	Chinaalkaloide in der ersten <i>Cinchona</i> Umlagerung ohne Silberkationen.....	88
9.1	Mesylierung und Tosylierung von <i>epi-Cinchona</i> Alkaloiden	89
9.2	Vereinfachte erste <i>Cinchona</i> Umlagerung (2.Generation)	90
9.2.1	Einfluß des Natriumbenzoat auf die Umlagerung und Übertragung auf andere <i>Cinchona</i> Alkaloide	91
9.2.2	Andere Salze und andere Lösungsmittel.....	93
10	Didehydro <i>Cinch</i> Basen in der ersten und zweiten <i>Cinchona</i> Umlagerung.....	97
10.1	Darstellung der <i>nat</i> - und <i>epi</i> -Alkine	97

Inhaltverzeichnis

10.1.1	Alkylsynthese	97
10.1.2	Synthese der <i>epi</i> -Alkine	98
10.2	Alkine in der 1. <i>Cinchona</i> Umlagerung (2.Generation)	99
10.3	Alkine in der 2. <i>Cinchona</i> Umlagerung	100
10.3.1	Trifluoethanolyse	100
10.3.2	Hydrolyse in Wasser.....	101
11	Silberionen-vermittelte Umlagerung des <i>nat</i>-Cinchonidin-bromids	103
12	Zweite <i>Cinchona</i> Umlagerung am Chinin und Chinidin (1. und 2. Generation).....	106
12.1	Einfluß von Nukleophilen.....	107
13	Vergleich der Mechanismen der ersten und zweiten <i>Cinchona</i> Umlagerung: Gemeinsamkeiten und Unterschiede — Kombination beim <i>nat</i>-Chinin	110
13.1	Möglichkeit einer dritten <i>Cinchona</i> Umlagerung.....	111
13.2	Wechsel von der Ersten in die Zweite <i>Cinchona</i> Umlagerung beim Chinin — makroskopisches Überkreuzen der Reaktionspfade	112
14	Zusammenfassung	115
15	Experimenteller Teil.....	118

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung		Quantum Coherence
AD	Asymmetrische Dihydroxilierung	Hz	Hertz
AgOBz	Silberbenzoat	IR	Infrarot
AO	Atomorbital	kat	katalytisch
Ar	Arylrest	KOBu ^t	Kalium- <i>tert</i> -butylat
Bn	Benzyl	KOH	Kaliumhydroxid
br	breit	LiALH	Lithiualuminiumhydrid
Bu	Butyl	LM	Lösungsmittel
<i>n</i> BuLi	<i>n</i> -Butyllithium	Lsg.	Lösung
°C	Grad Celsius	Me	Methyl
CBr ₄	Tetrabrommethan	MeOH	Methanol
CHCl ₃	Chloroform	min	Minuten
CH ₃ CN	Acetonitril	mmol	Millimol
COSY	zweidimensionale Spektrum	MMX	Molecular Mechanics
d	Tage	Ms	Methansulfonyl
DBU	1,8 Diazabicyclo- [5.4.0]undec-7-en	MTBE	Methyl- <i>tert</i> .-Butylether
DC	Dünnschicht	NaOBz	Natriumbenzoat
DCM	Dichlormethan	NOE	Nuclear-Overhauser-Effect
DEPT	Distortionless Enhance-ment by Polarization Transfer	Nu	Nukleophil
DiBAIH	Diisobutylaluminium-hydrid	Ph	Phenyl
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid	PHAL	Phthalazin
DMS	Dimethylsulfid	PPh ₃	Triphenylphosphin
DMSO	Dimethylsulfoxid	PTC	Phasentransferkatalyse
dr	Diastereomerenverhältnis	QCD	Quincoridin
ee	Enantiomerenüberschuß	QCI	Quincorin
equiv.	Äquivalente	RT	Raumtemperatur
Et	Ethyl	RF	Rückfluß
Et ₃ N	Triethylamin	T	Temperatur
EE	Essigester	Tab.	Tabelle
EtOH	Ethanol	TBA	Tetrabutylammonium
FG	Fluchtgruppe	TBACN	Tetrabutylammoniumcyanid
g	Gramm	TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid
ges.	gesättigt	TBASCN	TBA-rhodanid
h	Stunde(n)	TBS	<i>tert</i> .-Butyldimethylsilyl
HFIP	Hexafluorisopropanol	TEABr	Tetraethylammoniumbromid
HMBC	Heteronuclear Multiple Bond Coherence	TFE	Trifluoethanol
HMQC	Heteronuclear Multiple	THF	Tetrahydrofuran
		TMS	Trimethylsilyl

1 Einleitung

Die vorliegende Dissertation beschäftigt sich zum einen mit der diastereoselektiven Funktionalisierung und Homologisierung der 2,5-disubstituierten Chinuclidine Quincorin[®] (QCI) **1** und Quincoridin[®] (QCD) **2**.

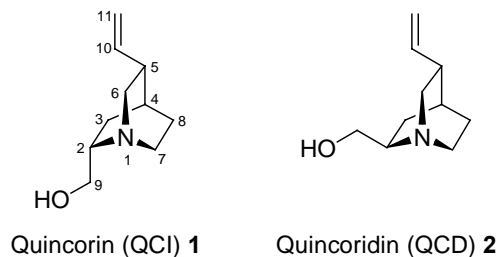


Abb. 1 Die enantiomerenreinen 1,2-Aminoalkohole QCI und QCD

Zum anderen wird die erste und zweite *Cinchona* Umlagerung untersucht. Ihr Potenzial für die diastereoselektive Darstellung von enantiomerenreinen 2,3,6-trisubstituierten [3.2.2]-Azabicyclen werden aufgezeigt. Als Ausgangssubstanzen dienten die vier *Cinchona* Alkaloide Chinin **3**, Chinidin **4**, Cinchonidin **5** und Cinchonin **6** (Abb. 2).

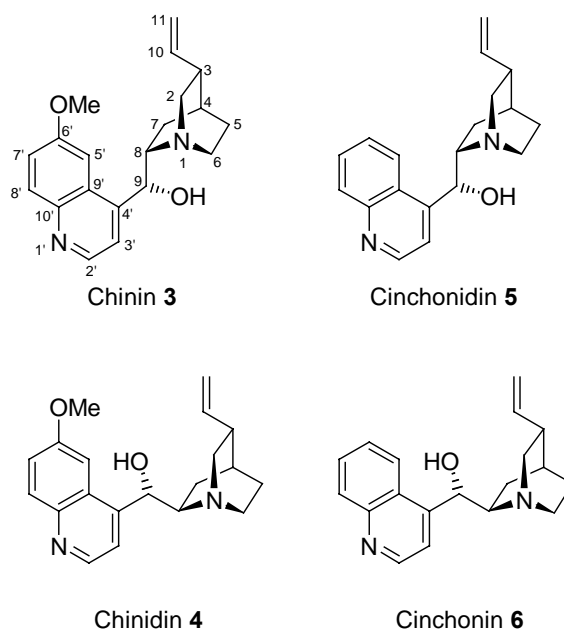
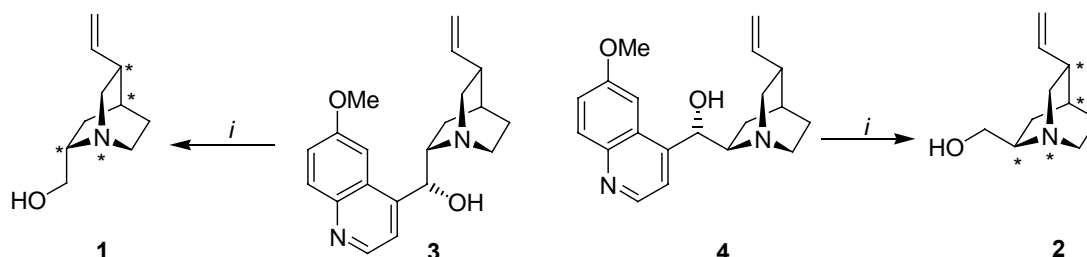


Abb. 2 Eine Auswahl natürlich konfigurierter *Cinchona* Alkaloide – die gebräuchliche Numerierung¹ nach *P. Rabe* ist am Chinin **3** beispielhaft angegeben.

¹ P. Rabe, *Chem. Berichte* **1908**, *41*, 62.

1.1 Allgemeines zu QCI, QCD und den *Cinchona* Alkaloiden

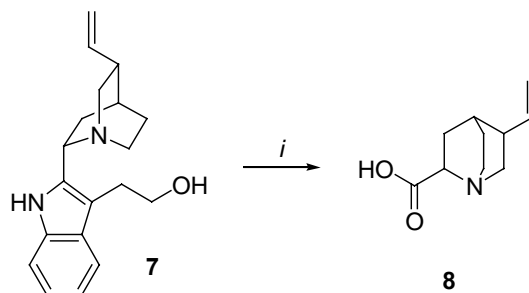
Die pseudoenantiomeren² α -Aminoalkohole QCI **1** und QCD **2** sind durch eine im Arbeitskreis *Hoffmann et al.* entwickelte Spaltung der *Cinchona* Alkaloide^{3,4,5} direkt aus den wohlfeilen Verbindungen Chinin **3** und Chinidin **4** zugänglich (Schema 1).⁶



Bedingungen: *i*, LiAlH₄, *i*-PrOH, O₂, THF, RT.

Schema 1 Darstellung der Chinuclidinole QCI und QCD nach *Hoffmann et al.*

Die Darstellung von 2,5-disubstituierten Chinuclidinen aus *Cinchona* Alkaloiden durch Spaltung der C4'-C9-Bindung geht schon auf *Prelog et al.* zurück.⁷ Durch Oxidation von Cinchonamin **7** mit dem *Jones*-Reagenz erhielt er die Aminosäure **8** (Schema 2). Nachteile dieser Reaktion sind die geringe Verfügbarkeit des Cinchonamins **7** und die schlechten Ausbeuten.



Bedingungen: *i*, CrO₃, H₂SO₄.

Schema 2 Oxidative Spaltung des Cinchonamin **7** nach *Prelog et al.*

² Pseudoenantiomer bedeutet: a) bei QCI und QCD, daß die Konfiguration an C2 invertiert ist. Die Konfigurationen an N1, C4 und C5 sind identisch. b) bei den *Cinchona* Alkaloiden, daß die Konfiguration an C8 und C9 invertiert ist. Die Konfigurationen an N1, C3 und C4 sind identisch.

³ Die *Cinchona* Alkaloide werden aus der Rinde des zu den Labkrautgewächsen gehörenden Chinarindenbaumes (*Cinchona succiruba* oder *Cinchona ledgeriana*) gewonnen.⁵ Der Alkaloidgehalt schwankt zwischen 5 und 16%. Die Hauptbestandteile des Rindenextraktes sind die pseudoenantiomeren Chinolinalkaloide Chinin **3** mit 60- 85% und Chinidin **4** sowie die um eine Methoxygruppe ärmeren Analoga Cinchonidin **5** und Cinchonin **6** (Abb. 2).⁵ Weitere Bestandteile des Extraktes sind die Indolalkaloide Cinchonamin **7** und Quinamin.

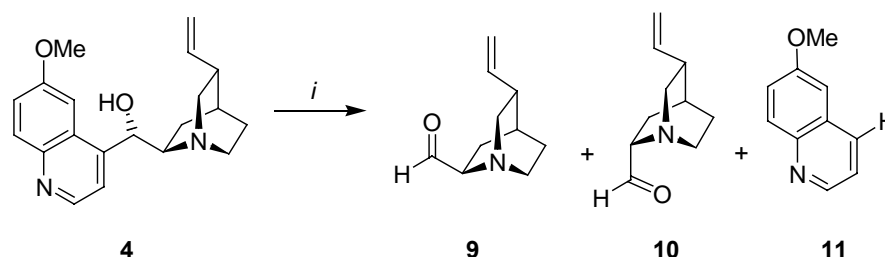
⁴ J. D. Hamill, R. J. Robins, M. J. C. Rhodes, *Planta Med.* **1989**, 55, 354.

⁵ J. P. Michael, *Nat. Prod. Reports* 1991, 53; M. F. Grundon, *Nat. Prod. Reports* **1990**, 131; M. F. Grundon, *Nat. Prod. Reports* **1988**, 41, 62.

⁶ H. M. R. Hoffmann, T. Plessner, C. von Riesen, *Synlett* **1996**, 689.

⁷ R. Goutarel, M.-M. Janot, V. Prelog, W. I. Taylor, *Helv. Chim. Acta* **1950**, 23, 150.

Epling *et al.*⁸ beschrieben 1977 die photolytische Spaltung von Chinidin **4** zu den epimeren Aldehyden **9** und **10** (Schema 3). Der Nachteil der Reaktion ist, daß man die Aldehyde immer als Epimerengemisch erhält.



Bedingungen: *i, hv*, MeOH.

Schema 3 Photolyse von Chinidin **4** nach Epling *et al.*

Die Forschung von Hoffmann *et al.* an den *Cinchona* Alkaloiden steht in einer langen Tradition. Die *Cinchona* Alkaloide sind seit fast 200 Jahren Ziel chemisch-organischer Forschung. 1820 gelang es erstmals den Franzosen Pelletier und Caventou, Chinin **3** und Cinchonin **6** aus dem Chinarindenextrakt zu isolieren.⁹ 1908 wurde von P. Rabe die Struktur der Hauptalkaloide Chinin **3** und Chinidin **4** durch die Untersuchung ihrer Abbauprodukte aufgeklärt.¹ 1945 gelang R. B. Woodward und W. E. Doering die erste Totalsynthese von Chinin.^{10, 11} Bis heute blieben Chinin **3**¹² und Chinidin **4** Ziel weiterer Totalsynthesen.¹³ Darüber hinaus gab es Anstrengungen synthetische Analoga zu erhalten. Lygo *et al.* stellten Verbindungen dar, die das Strukturmotiv des Chinins **3** enthalten; eine Chinuclidineinheit und ein aromatisches System, welche über eine (Hydroxy)-methylengruppe miteinander verbunden sind. Sie entwickelten eine flexible *de novo* Synthese, um die Stereochemie an den Positionen gezielt einzustellen, die C8 und C9 beim Chinin **3** entsprechen.¹⁴ Andere gingen von den durch Hoffmann *et al.* beschriebenen Chinuclidin-Fragmenten unter Beibehaltung ihrer Konfiguration aus.¹⁵

Die hohe Forschungsaktivität im Bereich der Chinaalkaloide hat ihre Ursache nicht nur in ihrer interessanten Chemie und ihrer pharmakologischen Relevanz, sondern auch an ihrer

⁸ G. A. Epling, U. C. Yoon, *Tetrahedron Lett.* **1977**, 29, 2471.

⁹ W. R. Pötsch, *Lexikon bedeutender Chemiker*, Verlag Harri Deutsch, Thun **1989**.

¹⁰ R. B. Woodward, W. E. Doering, *J. Am. Chem. Soc.* **1945**, 67, 860.

¹¹ „Für G. Stork haben Woodward und Doering nicht Chinin sondern ein Intermediat die *cis*-3-Vinyl-4-piperidinpropionsäure dargestellt. Die erste Totalsynthese von Chinin gelang 1970 von Uskokovic und Grethe.“¹² A. M. Rouhi, *C&EN* Washington, May, **2001**.

¹² G. Stork, D. Niu, R. A. Fujimoto, E. R. Kraft, J. M. Balkoves, J. R. Tata, G. R. Dake, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 3239; M. R. Uskokovic, J. Gutzweiler, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, 100, 576; M. R. Uskokovic, G. Grethe, H. L. Lee, T. Mitt, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, 100, 581; T. Hanoaka, *Chem. Pharm. Bull.* **1982**, 30, 1925.

¹³ M. R. Uskokovic, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, 92, 203.

¹⁴ B. Lygo, J. Crosby, T. R. Lowdon, P. G. Wainwright, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 2343.

¹⁵ L. Ducy, F. Diederich, *Helv. Chim. Acta* **1999**, 82, 981, E. V. Dehmlov, S. Düttmann, B. Neumann, H.-G. Stammler, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 2087.

leichten und kostengünstigen Verfügbarkeit. Der letzte Punkt macht ihren Einsatz als Ausgangssubstanz gegenüber *de novo* Ansätzen überlegen. Die *Cinchona* Alkaloide sind Industriechemikalien, die im multi-Tonnen Maßstab gewonnen werden.¹⁶ Chinin **3** ist für 160 €/kg erhältlich, während Chinidin **4** wegen des geringeren natürlichen Vorkommens 320 €/kg kostet.¹⁷ Ca. 60% der jährlichen Produktion fließen in die Herstellung pharmazeutischer Produkte. Der restliche Teil wird vor allem in der Getränkeindustrie als Bitterstoff z. B. in *tonic water*[®] und *bitter lemon*[®] verwendet.

1.2 Pharmakologische Bedeutung der *Cinchona* Alkaloide und der [2.2.2]- und [3.2.2]-Azabicyclen

1.2.1 Chinin und weitere Alkaloide in der Medizin

Die größte pharmakologische Bedeutung aus der *Cinchona* Alkaloid Familie besitzt Chinin **3**. Sie beruht hauptsächlich auf seiner Wirkung als Antimalariamittel.¹⁸ Nach Angaben der WHO leben ungefähr 40% der Weltbevölkerung in Malariagebieten.¹⁹ Bereits im 17. Jahrhundert wurde ein Chinin-haltiger Extrakt zur Bekämpfung von Malaria eingesetzt.²⁰ Von den unterschiedlichen Entwicklungsstadien des Malariaerregers sind drei therapierbar (Gewebs- und Blutschizonten, Gametozyten). Chinin **3** wirkt nur gegen Blutschizonten.²¹ Bei der notwendigen Wirkdosierung treten bereits eine Reihe Nebenwirkungen auf.²² Deshalb sind weitere Antimalariamittel entwickelt worden (Abb. 3). Chloroquin **12** und Primaquin **13** werden häufig in einer Kombinationstherapie angewendet.²³

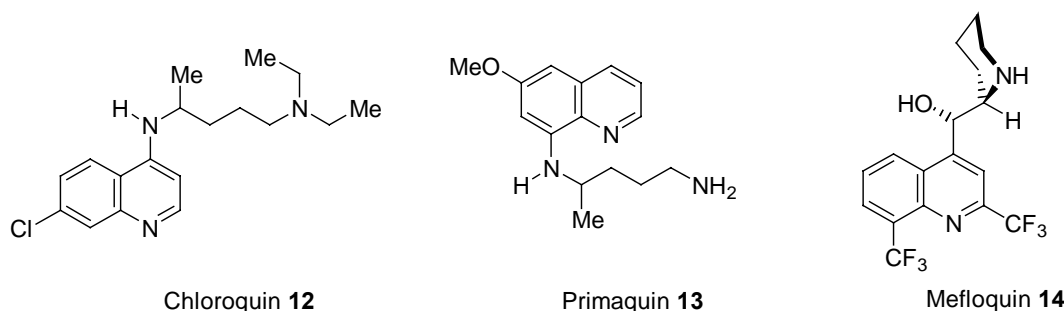


Abb. 3 Wichtige Antimalariamittel (**12**, **13**) und ein modernes Antimalariamittel (**14**).

¹⁶ Mit einer jährlichen Produktion von 500 - 700 t weltweit sind sie eine der kommerziell bedeutendsten Alkaloidklassen. D. C. McHale, *The Biologist* **1986**, 33, 45.

¹⁷ Buchler GmbH, Braunschweig.

¹⁸ Chinin besitzt auch fiebersenkende Eigenschaften. Deshalb ist es in zahlreichen Präparaten gegen Grippe und Erkältungskrankheiten (Chinaspin[®]) sowie in Rheuma- und Schmerzmitteln (z.B. Fogal[®]) enthalten.

¹⁹ World Health Organisation, *Weekly Epidemiological Record* **1997**, 72, 269.

²⁰ M. R. Uskokovic, G. Grethe, *The Alkaloids*, Academic Press, N. Y., **1973**, 14, 181; R. Verpoorte, J. Schripsema, *The Alkaloids*, Academic Press, N. Y., **1988**, 34, 331.

²¹ Ohne Eliminierung der Gewebsschizonten und Gametozyten kann die Malaria nicht rezidivfrei ausheilen.

²² Chinin kann eine temporäre Blindheit und Taubheit verursachen. Es kann zum Abort führen.

²³ H. Auerhoff, J. Knabe, H. D. Höltje, *Lehrbuch der Pharmazeutischen Chemie*, Wissenschaftl. Verlagsges., Stuttgart, **1991**, 809.

Der Bedarf an gut verträglichen Medikamenten zur Bekämpfung mehrfach resistenter Malariaerreger ist sehr groß. SAR Studien zeigen, daß nur der Chinolinring des Chinins **3** für die Antimalariawirkung verantwortlich ist.^{10, 11, 12} Der Chinuclidinbicyclus kann durch einfachere, protonierbare Seitenketten ersetzt werden. Die Bindung an den Rezeptor wird über polare Gruppen vermittelt. Ein Beispiel dafür ist das Chloroquin **12** (Abb. 3) aus der Gruppe der 4-Aminochinoline. Hier ist C9 samt des Chinclidinrestes durch eine Aminogruppe ersetzt worden. Darüber hinaus werden 8-Aminochinoline (z. B. Primaquin **13**) und Dihydrofolatreduktase-Inhibitoren eingesetzt.²⁴ Durch die schnelle Resistenzentwicklung gegen die 4-Aminochinoline²⁵ haben dimerisierte Chloroquinderivate²⁶ wie Piperaquin und chininanaloge Substanzen wie das Mefloquin **14** (Abb. 3) und das Chinin **3** selbst wieder an Bedeutung gewonnen. Die zunehmende Resistenzentwicklung gegenüber synthetischen Chinolin-Wirkstoffen hat zur Intensivierung der Untersuchung alternativer Wirkstoffklassen geführt. Als Beispiel sei hier das Artemisinin aus der Substanzklasse der Terpinperoxide²⁷ und Dioncophyllin C aus der Alkaloidklasse der Naphthylisochinoline erwähnt.²⁸

Chinidin **4** wird in der Medizin als Antiarrhythmikum eingesetzt.²⁹ Es besitzt nur eine schwache Antimalariawirkung. Die essentiellen Partialstrukturen der Antiarrhythmika sind ein substituiertes aromatisches System und ein basisches, bei physiologischem pH-Wert protonierbares, N-Atom. Die beiden Funktionsregionen sind über eine in Länge und Substitutionsmuster variable Kette miteinander verknüpft.

1.2.2 Verwendung von substituierten Chinuclidinen

Das Strukturmerkmal des Chinuclidinbicyclus der *Cinchona* Alkaloide findet sich in vielen nicht-peptidischen Agonisten und Antagonisten wieder. Diese Substanzen sind gegen Krankheiten, die durch Störungen des Zentralnervensystems hervorgerufen werden, hoch wirksam. Vor allem 3-substituierte Chinuclidine, die sich von **15** ableiten, sind Analoga von Neurotransmittern, die oft leichter an den Rezeptor binden als die körpereigenen Substrate. In Abb. 4 sind einige interessante Beispiele aufgeführt.

Serotonin ist wie Acetylcholin ein Neurotransmitter. Das Chinuclidinderivat **21** ist ein selektiver, hoch affiner Antagonist zu dem zugehörigen 5-HT₃-Rezeptor. Es wirkt im neuronalen gastrointestinalen Bereich. Außerdem wirkt Verbindung **21** agonistisch auf den

²⁴ A. Gringauz, *Introduction to Medicinal Chemistry*, Wiley-VCH-Verlag, Weinheim, New York, **1997**, 275.

²⁵ World Health Organisation Malaria Action Programme, *Trans. R. Trop. Med. Hyg.* **1986**, *80*, 1-50.

²⁶ J. L. Vennerstrom, W. Y. Ellis, A. L. Ager, S. L. Andersen, L. Gerena, W. K. Milhous, *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 2129.

²⁷ M. Foley, L. Tilley, *Int. J. Parasitol.* **1997**, *27*, 213; D. L. Klayman, *Science* **1985**, *228*, 1049; S. R. Meshnik, T. E. Taylor, S. Kamchonwongpaisan, *Microbiol. Rev.* **1996**, *60*, 301.

²⁸ G. Brinkmann, G. François, L. Aké Assi, J. Schlauer, *Chimia* **1998**, *52*, 18.

²⁹ D. C. Warhurst, *Acta Leidensia* **1987**, *55*, 21; A. D. Malcolm, G. K. David, *Acta Leidensia* **1987**, *55*, 87.

5-HT₄-Rezeptor.³⁰ **19** wird als Antidepressivum, gegen Schizophrenie und gegen Alzheimer eingesetzt.³¹ Das Derivat **18** kann abhängig vom Substitutionsmuster des Triazols als Agonist oder Antagonist wirken.³²

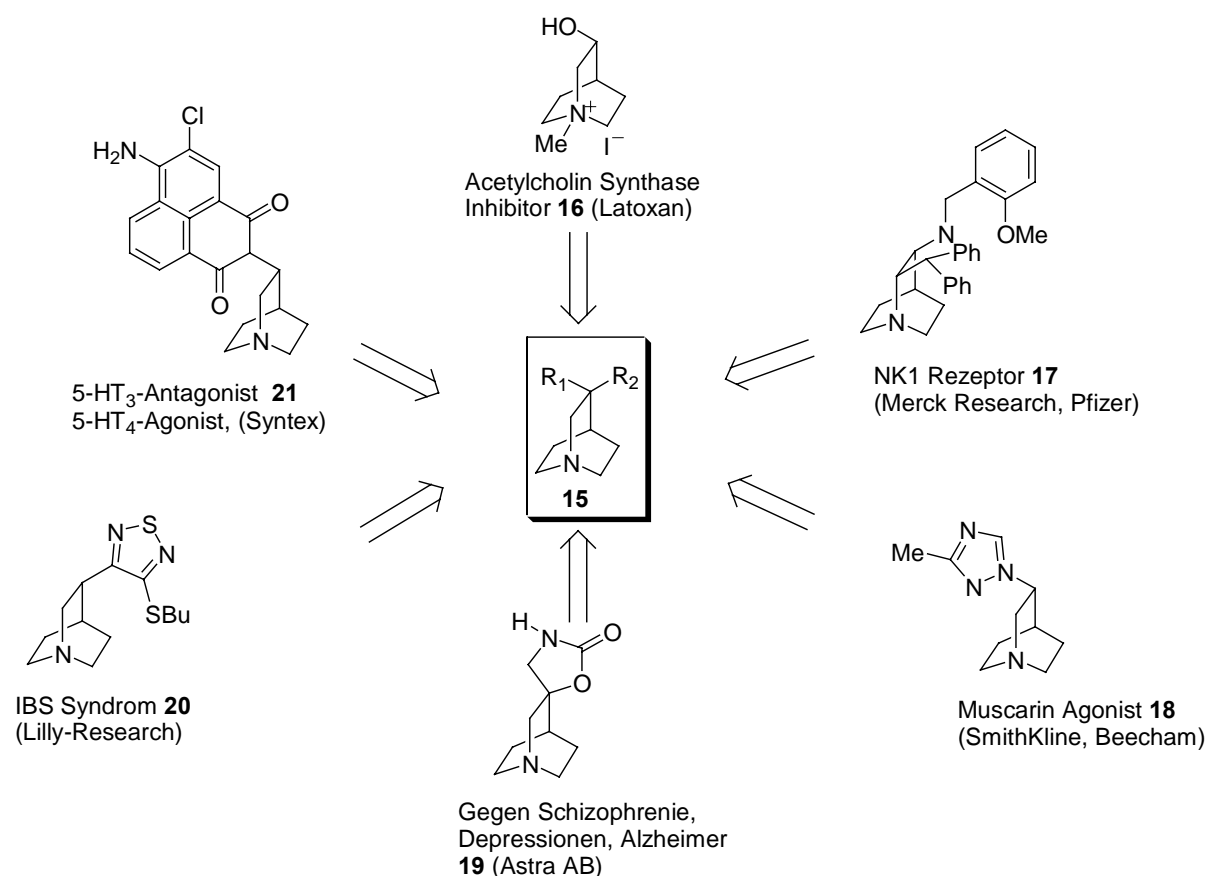


Abb. 4 Pharmakologisch wirksame Chinuclidine

Das 2,3-disubstituierte Chinuclidin **17** stellt ein sehr effektives Peptid-Mimetikum zur Bindung an den Neurokinin-1-Rezeptor dar. Es weist eine dem Neurotransmitter vergleichbare Affinität zum Rezeptor auf, ohne aber signifikant an weitere Trachykinin-Rezeptoren oder zahlreiche andere Neurotransmitter-Rezeptoren zu binden. Es ist sehr wirksam gegen Migräne, Schmerzen und rheumatische Erkrankungen.³³ Das von Lilly entwickelte Chinuclidin **20** ist ein Muscarin Analgetikum, das zur Behandlung des *irritable bowel syndrome* getestet wird. Das Latoxan Produkt **16** ist nicht nur ein

³⁰ L. A. Flippin, D. S. Carter, J. Berger, R. D. Clark, D. W. Bonhaus, E. Leung, R. M. Eglén, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1996**, 6, 477; R. D. Clark, K. K. Weinhardt, J. Berger, C-H. Lee, E. Leung, E. H. F. Wong, W. L. Smith, R. M. Eglén, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1993**, 3, 1375

³¹ Astra AB Patent PTC-WO 96 06 098.

³² H. J. Wadsworth, S. M. Jenkins, B. S. Orlek, S. Cassidy, M. S. Clark, F. Brown, G. J. Riley, D. Graves, J. Hawkins, C. B. Naylor, *J. Med. Chem.* **1992**, 35, 1280.

³³ T. M. Fong, M. A. Cascieri, H. Yu, A. Bansai, C. Swain, C. D. Strader, *Nature* **1993**, 362, 350; R. M. Snider, J. W. Constantine, J. A. Lowe III, K. P. Longo, W. S. Lebel, H. A. Woody, S. E. Drozde, M. C. Desai, F. J. Vinick, R. W. Spencer, *Science* **1991**, 251, 435; Patent, WO 94/26740; WO 96/14845.

Acetylcholinsynthase Inhibitor, sondern auch ein potenter Inhibitor der Cholinaufnahme in Synaptosomen (HACHu). Nachteilig ist die schwache Penetration von biologischen Membranen.

Diese kleine Auswahl der pharmakologischen Anwendungsmöglichkeiten zeigt, wie bedeutend die Substanzklasse der substituierten Chinuclidine ist.

1.2.3 Substituierte 1-Azabicyclo[3.2.2]nonane

Im Gegensatz zu den 1-Azabicyclo[2.2.2]octane sind 1-Azabicyclo[3.2.2]nonane nur wenig untersucht worden. Einige pharmakologisch aktive Azabicyclo[3.2.2]nonane sind in Abb. 5 dargestellt.

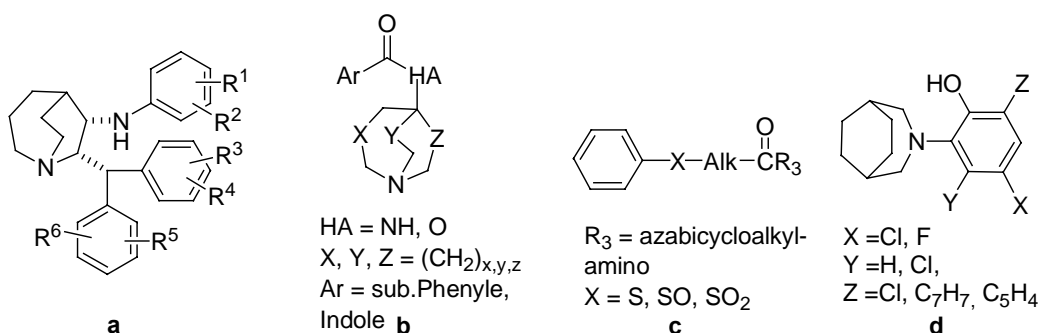


Abb. 5 Pharmakologisch aktive Azabicyclo[3.2.2]nonane

Verbindungsclassen **a** und **b** sind von *Pfizer* patentiert. Sie dienen zur Behandlung von inflammatorischen Störungen und Störungen des Zentralnervensystems.³⁴ Verbindung **b** ist ein 5-HAT Rezeptor-Antagonist und wird bei gastrointestinalen Störungen und gegen Migräne-Kopfschmerzen eingesetzt.³⁵ Verbindung **c** wirkt antiinflammatorisch und antiallergisch bei Asthma und Hautirritationen.³⁶ Als Bakterizid und Fungizid stellt Verbindung **d** einen Vertreter für die aktiven *N*-substituierten 3-Azabicyclo[3.2.2]nonane dar.³⁷

Die im Arbeitskreis *Hoffmann* hergestellten 2,3,6-*tri*-funktionalisierten 1-Azabicyclo[3.2.2]nonane wurden auf ihre biologische Aktivität getestet.^{38, 39} Es bot sich die Möglichkeit, den Einfluß von Substituenten und funktionellen Gruppen auf die pharmakologische Aktivität zu untersuchen. Das umgelagerte Heterochininderivat **22** und die von Quincorin abgeleiteten 1-Azabicyclo[3.2.2]nonane **23** und **24** wurden auf cytostatische und cytotoxische Eigenschaften getestet (Abb. 6).⁴⁰

³⁴ Pfizer Inc., New York, N.Y., *Patent No.* US 5373003, **1992**.

³⁵ Beecham Group PLC, GB, *Patent No.* US 4798829, **1989**.

³⁶ G. D. Searle and Co., Chicago, Ill., *Patent No.* US 5244899, **1992**.

³⁷ Arbrock, INC., *Patent No.* US 3816407, **1974**.

³⁸ S. Röper, *Dissertation*, Universität Hannover, **2001**.

³⁹ J. Frackenpohl, *Dissertation*, Universität Hannover, **2000**.

⁴⁰ Die pharmakologischen Untersuchungen wurden von Prof. Dr. W. Beil, Institut für Allgemeine Pharmakologie Medizinische Hochschule Hannover, durchgeführt.

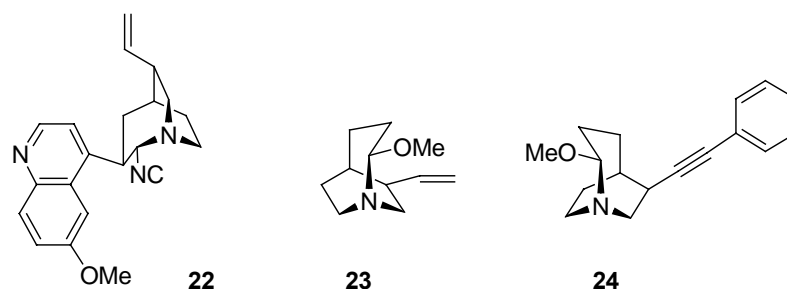


Abb. 6 Testsubstanzen gegen Tumorzelllinien HMO2, HEP G2,⁴¹ MCF 7 und Kato III.^{42, 43, 44}

Die Verbindungen **23**, **24** und **25** erwiesen sich als schwach cytostatisch bei der HMO2-Zelllinie (6.2-7.1 $\mu\text{mol/L}$ bei GI 50-Wert⁴⁵).

1.3 Verwendung der Chinaalkaloide in der organischen Chemie

Die Chemie bedient sich immer wieder der Chiralität der wohlfeilen *Cinchona* Alkaloide. Sie werden in Reaktionen als chirale Auxiliare direkt oder leicht modifiziert eingesetzt. Als Teil des chiralen Pools werden aus ihnen durch Abbaureaktion einfachere Systeme dargestellt.⁴⁶ Als Ausgangspunkt für neue Leitstrukturen stellen sie eine wichtige Basis dar. Darüber hinaus eignen sie sich aufgrund ihrer klar definierten Struktur gut für theoretisch-mechanistische Betrachtungen.

1.3.1 *Cinchona* Alkaloide als chirale Auxiliare

Im Jahr 1853 führte L. Pasteur⁴⁷ unter Verwendung von Chinicin **25** und Cinchonin **26** die erste Racematspaltung der Weinsäure durch. Er trennte die bloßem Auge erkennbaren diastereomeren Salze. Noch heute werden die *Cinchona* Alkaloide zur Racematspaltung eingesetzt, wie die Spaltung von Naproxen (Syntex[®]) durch Chinidin **4** oder Cinchonin **6** zeigt.⁴⁸ Chinicin **25** und Cinchonin **26** sind durch Behandlung mit Essigsäure in der Chinotoxinspaltung (Abb. 7) als chirale Basen aus den *Cinchona* Alkaloiden **3** – **6** zugänglich.

⁴¹ S. Wagner, W. Beil, U. E. H. Mai, C. Bokemeyer, H. J. Meyer, M. P. Manns, *Pharmacology* **1994**, *49*, 226.

⁴² M. R. Grever, S. A. Schepartz, B. A. Chabner, *Semin. Oncol.* **1992**, *19*, 7255.

⁴³ P. Skehan, R. Storeng, D. Scuderio, A. Monks, J. McMahon, D. Vistica, J. T. Warren, S. Kenny, M. R. Boyd, *J. Nat. Cancer Inst.* **1990**, *82*, 1107.

⁴⁴ Als Testsysteme dienten die Tumorzelllinien HMO2 (Magenadenokarzinom), HEP G2 (Leberkarzinom), MCF 7 (Mammakarzinom) und KATO III (Kolonkarzinom). Die Untersuchungen wurden gemäß den NCI-Richtlinien durchgeführt. Die Bestimmung der Zellenzahl erfolgte photometrisch (Proteinbestimmung mit Sulforhodamin).

⁴⁵ GI 50 = Konzentration, die eine halbmaximale Hemmung des Zellwachstums bewirkt.

⁴⁶ Darstellung von cis-4aS, 8aR-Perhydro-6(2H)-isochinolinone, *Org. Syn.* **1987**, *75*, 223.

⁴⁷ Pasteur, L. *Compt. Rend. Acad. Sci.* **1853**, *37*, 110.

⁴⁸ R. Dagani, *Chem. & Eng. News* **1995**, *73*, 33; S. C. Stinson, *Chem. & Eng. News* **1995**, *73*, 44.

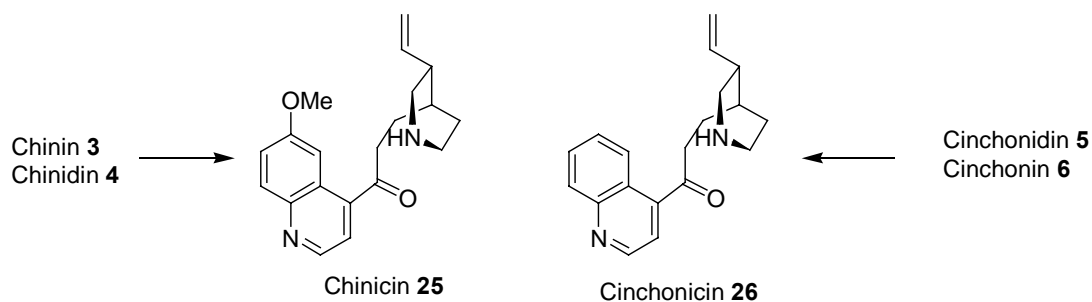


Abb. 7 Die Chinotoxinspaltung

In der modernen asymmetrischen Synthese findet man viele Anwendungen für die *Cinchona* Alkaloide. Erste Anwendungen gehen auf Wynberg⁴⁹ zurück. Er setzte die *Cinchona* Alkaloide in verschiedensten Typen von konjugierten Additionsreaktionen ein. Beispiele für die vielfältigen Anwendungen sind Desymmetrisierungen,⁵⁰ [2+2]-Cycloadditionen von Ketenen an Aldehyde, Imine und Ketene,⁵¹ asymmetrische Hydrierungen,⁵² Diels-Alder-Reaktionen,⁵³ SmI₂ induzierten Reduktionen,⁵⁴ Protonierungen⁵⁵ und Michael-Additionen.⁵⁶

Wohl die bekannteste Reaktion, bei der *Cinchona* Alkaloide eingesetzt werden, ist die Osmium(VIII)-katalysierte asymmetrische Dihydroxilierung (AD) bzw. Amino-hydroxilierung (AA) von Olefinen, die von K. B. Sharpless *et al.*⁵⁷ entwickelt wurde. Die AD-Reaktion findet eine breite Anwendung in der Totalsynthese von Naturstoffen. Beispiele sind die Synthese der Taxolseitenkette⁵⁸ und Syntheseintermediate in der

⁴⁹ H. Hiemstra, H. Wynberg, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 417; W. tenHoeve, H. Wynberg, *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 1508; H. Hiemstra, H. Wynberg, *Tetrahedron Lett.* **1977**, *25*, 2181; H. Wynberg, R. Helder, *Tetrahedron Lett.* **1975**, *46*, 4057.

⁵⁰ Y. Chen, S.-K. Tian, L. Deng, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 9542; C. Bolm, L. Schiffrers, C. L. Dinter, A. Gerlach, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 6984; R. A. Aitken, J. Gopal, J. A. Hirst, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1988**, 632.

⁵¹ A. E. Taggi, A. M. Hafez, H. Wack, B. Young, W. J. Drury III, T. Lectka, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7831; M. A. Calter, X. Guo, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 5308; H. Wynberg, E. G. J. Starring, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 1977.

⁵² M. Bartok, K. Felföldi, B. Török, T. Bartok, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1998**, 2605.

⁵³ H. Okamura, M. Nakatani, *Chem. Lett.* **1996**, 193; H. B. Kagan, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 7403.

⁵⁴ S. Takeuchi, Y. Ohgo, *Chem. Lett.* **1988**, 403.

⁵⁵ A. Kumar, R. V. Salunkhe, R. A. Rane, S. Y. Dike, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1991**, 485.

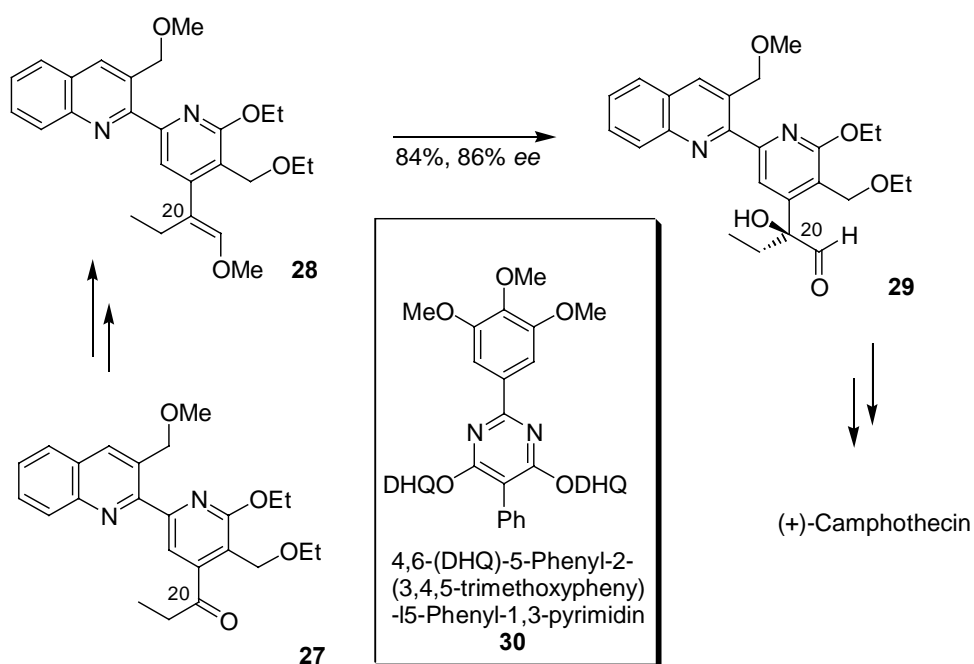
⁵⁶ V. Athawale, N. Manjrekar, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 4541; K. Takagi, A. Sera, H. Katayama, H. Yamasa, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 1157.

⁵⁷ K. B. Sharpless, **2002**, *114*, 2126; H. C. Kolb, M. S. Nieuwenhze, K. B. Sharpless, *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 2483; W. Amberg, Y. L. Bennani, G. A. Crispino, J. Hartung, K. S. Jeong, H. L. Kwong, K. Morikawa, K. B. Sharpless, Z. M. Wang, D. Xu, X. L. Zhang, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 2768; C. Bolm, A. Gerlach, *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 21; H. Han, K. D. Janda, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 1527.

⁵⁸ R. A. Holton, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 1597; H. C. Kolb, K. B. Sharpless, Z. M. Wang, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 5104.

Totalsynthese von Bryostatin.⁵⁹ Ein aktuelles Beispiel stellt die Totalsynthese von (+)-Camphothecin von *Boger* und *Blagg*⁶⁰ (Schema 4) dar.

Sie illustriert, daß gerade das Problem der Dihydroxilierung von *tri*-substituierten Doppelbindungen nicht grundsätzlich gelöst ist. Mit dem kommerziell verfügbaren β -AD Mix⁶¹ erhalten die Autoren bei der Dihydroxilierung von **28** überwiegend das C20-Keton **27**. Durch eine Verringerung der Equivalente an $K_3Fe(CN)_6$ (1.3 equiv) erhalten sie den gewünschten *S*-konfigurierten C20-Alkohol **29** mit 23% ee. Erst durch den neuen Dihydrochinin-(DHQ)-substituierten Liganden **30** konnte ein Enantiomerenüberschuß von 86% ee bei 84%iger Ausbeute erreicht werden.⁶²



Schema 4 Dihydroxilierung auf dem Weg zu (+)-Camphothecin nach *Boger et al.*

Durch die asymmetrische Aminohydroxilierung (AA) erhält man in einem Schritt chirale 1,2-Aminoalkohole. Diese Reaktion wurde benutzt, um das unnatürliche Enantiomer der Taxolseitenkette in 71% ee mit der richtigen Regiochemie darzustellen.⁶³ *Jiang et al.*⁶⁴

⁵⁹ C. B. W. Stark, *Dissertation*, Universität Hannover, **2000**; U. Eggert, *unveröffentlichte Ergebnisse*; O. Gaertzen, *Dissertation*, Universität Hannover, **1999**; R. Smits, *Dissertation in Vorbereitung*, Universität Hannover.

⁶⁰ B. S. J. Blagg, D. L. Boger, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 6343

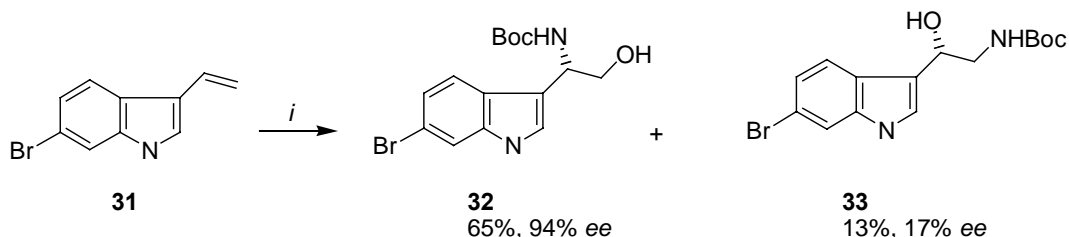
⁶¹ β -AD Mix ist eine vorgefertigte Mischung aus: $K_3Fe(CN)_6$ (3 equiv.), K_2OsO_4 (0.01 equiv.), $(DHQ)_2PHAL$ (0.01 equiv.), K_2CO_3 (3 equiv.).

⁶² Verwendeten Boger und Blagg das DHQD-substituierte-Derivat von **30** erhielten sie den *R*-konfigurierten C20 Alkohol (20*R*)-**29** mit 99% ee. Setzten sie das *Z*-Doppelbindungsisomer von **28** mit dem DHQD-substituierten-Derivat von **30** um, erreichten sie noch 70% ee (20*S*)-**29**.

⁶³ G. Li, H.-T. Chang, K. B. Sharpless, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 451; J. Rudolph, P. C. Sennhenn, C. P. Vlaar, K. B. Sharpless, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 2991.

⁶⁴ C.-G. Yang, J. Wang, X.-X. Tang, B. Jiang, *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 383.

benutzen die AA um Vinyl-Indole wie **31** für die Synthese von Hamacanthin A zu aminohydroxilieren (Schema 5).



Bedingungen: *i*, [(DHQD)₂PHAL] (katal.), K₂OsO₂(OH)₄ (kat), BocNCI₂Na, *t*-BuOCl, *n*-PrOH, H₂O, RT.

Schema 5 Anwendung der AA-Reaktion in der Totalsynthese von Hamacanthin A.

Auch die gängigsten chiralen quartären Ammoniumsalze für die asymmetrische Katalyse stammen aus der *Cinchona* Alkaloid Familie.⁶⁵ Sie können in 2 Stufen durch *N*-Alkylierung und anschließender Veretherung der C9 Alkoholfunktion dargestellt werden.⁶⁶ Einige Beispiele enantioselektiver phasentransferkatalysierter Reaktionen sind schon seit 1979 bekannt,⁶⁷ aber erst seit einigen Jahren sind die strukturellen Begebenheiten bei Cinchonidinium- und Cinchoniniumsalzen aufgeklärt.⁶⁸ Unter anderem konnten asymmetrische Alkylierungen,^{68,69} Reformatsky-Reaktionen,⁷⁰ Aldol-Reaktionen,⁷¹ Darzens-Kondensationen,⁷² Michael-Additionen⁷³ und Epoxidierungen von α,β -ungesättigten Ketonen⁷⁴ durch Phasentransferkatalyse mit hohen Enantioselektivitäten durchgeführt werden. Ein Beispiel ist die *re*- und *si*-Seiten-selektive Nitroaldolreaktion zur Darstellung des HIV-Protease-Inhibitors Amprenavir **38** (Schema 6).⁷⁵

⁶⁵ A. Nelson, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 1685.

⁶⁶ B. Lygo, J. Crosby, T. Lowdon, P. G. Wainwright, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 2795.

⁶⁷ M. O'Donnell, „*Asymmetric Phase Transfer Reactions*“, Catalytic Asymmetric Synthesis, Ojima ed., Wiley-VCH, **1993**.

⁶⁸ E. J. Corey, F. Xu, M. C. Noe, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 12414.

⁶⁹ T. B. K. Lee, G. S. K. Wong, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 872; B. Lygo, P. G. Wainwright, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 8595; S. Arai, M. Oku, T. Ishida, T. Shioiri, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 6785.

⁷⁰ Y. Zhang, W. Wu, *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 3575.

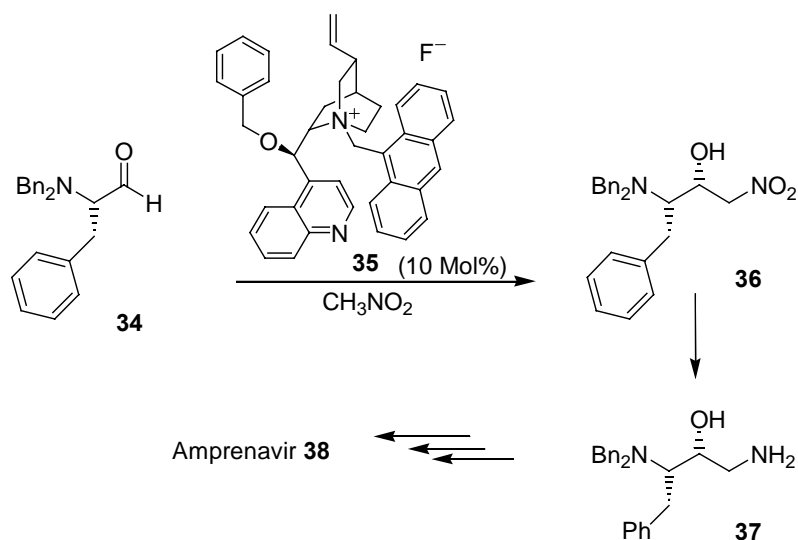
⁷¹ F.-Y. Zhang, E. J. Corey, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 3843.

⁷² S. Arai, M. Oku, T. Ishida, T. Shioiri, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 6375.

⁷³ E. J. Corey, F.-Y. Zhang, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 4257; T. Perrad, J.-C. Plaquevent, J. R. Desmus, D. Hebrault, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2959; Arai, S. Arai, M. Oku, T. Ishida, T. Shioiri, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4215; R. S. E. Conn, A. V. Lovell, S. Karaday, L. M. Weinstock, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 4710.

⁷⁴ B. Lygo, P. G. Wainwright, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *55*, 6289; B. Lygo, P. G. Wainwright, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 1599.

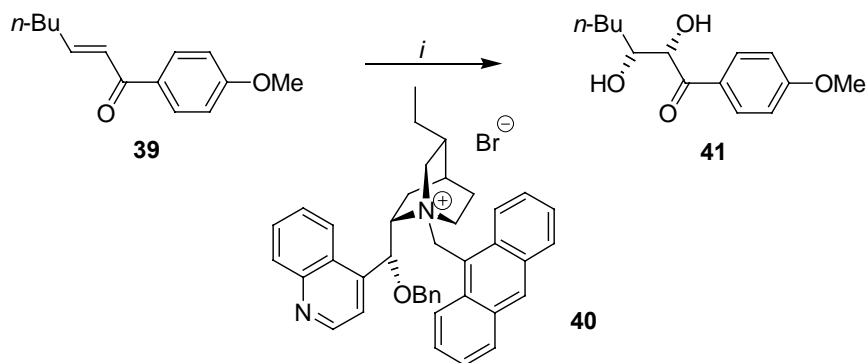
⁷⁵ E. J. Corey, F.-Y. Zhang, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 2057.



Schema 6 Stereoselektive Nitroaldolreaktion unter Verwendung des chiralen quartären Ammoniumsalzes **35** in der Synthese von Amprenavir **38**.

Der chirale Phasentransferkatalysator **35** besitzt eine rigide Struktur. Der Stickstoff wird durch den Chinuclidinring, den Anthracenylrest und den Benzylether von drei Seiten abgeschirmt. Während der Reaktion lagert sich der Aldehyd so an das Ammoniumion an, daß das Kohlenstoff-Nukleophil nur noch von einer Seite angreifen kann. Im Übergangszustand bildet sich ein Kontaktionenpaar aus. Diese Ladungseffekte beschleunigen die Reaktion. Ein weiterer Vorteil dieser Reaktion ist die einfache experimentelle Durchführung.

Eine Zusammenführung beider Gebiete stellt die asymmetrische Phasen-Transfer unterstützte Dihydroxilierung nach *Brown et al.*⁷⁶ dar. Das Enon **39** wird mit einem Enantiomerenüberschuß von 80% *ee* dihydroxiliert. Sie verwenden dabei ein Ammoniumsalz ähnlich **35** (Schema 7).



Bedingungen: *i*, MnO_4 (1.5 equiv.), **40**, DCM, -60°C , 1.5 h, 34% (61% borsm), 80% *ee*.

Schema 7 Dihydroxilierung von Enonen unter Phasentransferbedingungen.

⁷⁶ R. A. Bhunnoo, Y Hu, D. I. Lainé, R. C. D. Brown, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 3629.

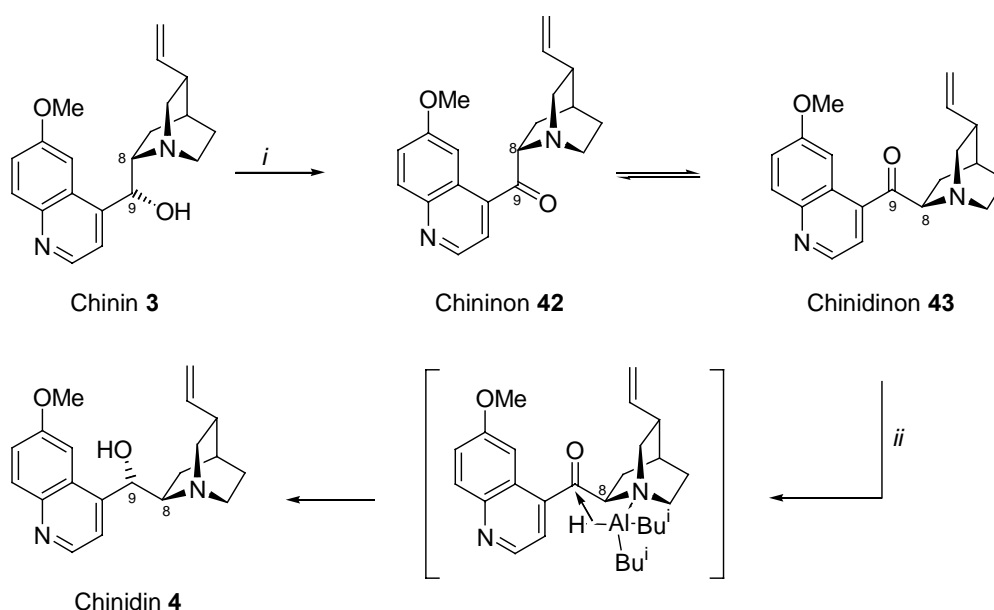
2 Grundlagen der Dissertation

Seit Ende des 19. Jahrhunderts wurden gezielt Transformationen an den *Cinchona* Alkaloiden vorgenommen. 1950 veröffentlichten *Woodward* und *Turner* einen guten Übersichtsartikel.⁷⁷ In den folgenden Kapiteln wird eine Auswahl der Literatur vorgestellt, die für die vorliegende Arbeit von Relevanz ist.

2.1 Chemie an den *Cinchona* Alkaloiden

2.1.1 Reaktionen an C9

Da der Bedarf an Chinidin **4** aus natürlichen Ressourcen nicht gedeckt werden kann, wird es zum Teil *semi*-synthetisch aus Chinin **3** hergestellt. Hierzu wird Chinin **3** zum Chininon **42** oxidiert, welches an C8 epimerisiert, und mit DiBAH stereospezifisch zum Chinidin **4** reduziert wird (Schema 8).⁷⁸



Bedingungen: *i*, Benzophenon, *t*-BuOH, Toluol, 110 °C; *ii*, DIBALH, THF, RT.

Schema 8 Überführung von Chinin **3** in Chinidin **4**

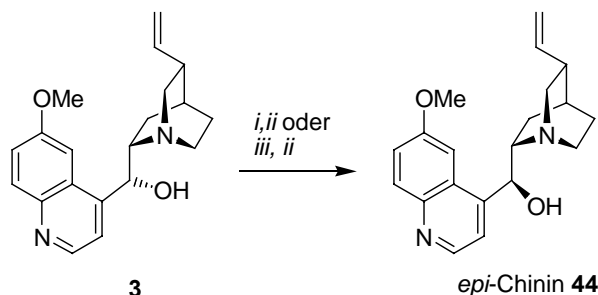
Epi-Chinin **44** ist nur in geringen Mengen in der Rinde der Chinabäume enthalten. 1936 gelang es *Suzko et al.* *epi*-Chinin **44** erstmals aus dem Chinintosylat in zwei Stufen in einer Ausbeute von 37% darzustellen.⁷⁹ Eine weitere Möglichkeit ermöglicht die Reduktion von

⁷⁷ R. B. Turner, R. B. Woodward, *The Chemistry of Cinchona Alkaloids*, Vol. III, Hrsg.: R. H. F. Manske, H. L. Holmes, Academic Press, New York, **1953**, 1-63.

⁷⁸ J. Gutzweiler, M. R. Uskokovic, *Helv. Chim. Acta* **1973**, 56, 1494; Epimerisierung von **42** zu **43** dauert in Ethanol 24 min., in Cyclohexan 24 h.

⁷⁹ J. Suzko, F. Szlag, *Bull. Int. Acad. Pol. Sci. Lett., Cl. Math. Nat., Ser. A.* **1936**, 403.

Chininon **42** und Chinidinon **43** mit NaBH_4 .⁸⁰ Hoffmann *et al.* untersuchten erneut die Hydrolyse nach Suzko *et al.*⁸¹



Bedingungen: *i*, MsCl , Et_3N , THF, 80 °C, 4 h; *ii*, Weinsäure, H_2O , 100 °C, 2 h; *iii*, CBr_4 , PPh_3 , Toluol, RT, 16 h.

Schema 9 Darstellungsmöglichkeiten des *epi*-Chinins **44**

Durch die Darstellung des *epi*-Chinins **44** aus dem Mesylat konnte die Ausbeute auf 80% verbessert werden. Mechanistische Untersuchungen zeigten, daß der Mechanismus der Reaktion von der Konfiguration an C9 abhängig ist. Setzt man das an C9 natürlich konfigurierte Mesylat ein, erhält man Substitution unter Inversion ($\text{S}_{\text{N}}2$ -artig). Setzt man *epi*-Bromid oder *epi*-Mesylat ein, verläuft die Hydrolyse unter Retention ($\text{S}_{\text{N}}1$).

Eine weitere wichtige Transformation an C9 ist die Darstellung der *aza*-analogen 9-Amino-(9-deoxy)-*Cinchona* Alkaloide. In einer 1995⁸² veröffentlichten Arbeit wurde die Darstellung des *epi*-Chininamins mittels *Mitsunobu*-Reaktion⁸³ berichtet. An C9 des Chinins **3** wurde mit Stickstoffwasserstoffsäure das *epi*-Chininazid gebildet und anschließend *in situ* zum *epi*-Amin reduziert. Brunner *et al.* haben weitere *aza*-analoge *epi*-*Cinchona* Alkaloide veröffentlicht⁸⁴ und ihre Potenz als katalytisch wirkender Ligand in enantioselektiven Decarboxilierungen gezeigt.⁸⁵ Hoffmann *et al.*^{38, 86} bearbeiteten insbesondere die Synthese der *aza*-analogen *Cinchona* Alkaloide mit natürlicher Konfiguration an C9. Außer den Vinylderivaten wurden auch die Dihydro- und Didehydroverbindungen generiert.^{38, 86} Bei dem Versuch, das natürlich konfigurierte Azid des Didehydro-Chinidins **46** aus dem *epi*-Didehydro-Chinidinmesylat **45** darzustellen, beobachtete S. Röper³⁸ eine interessante Kaskadenreaktion aus bimolekularer Substitution und intramolekularer Cycloaddition (Schema 10).

⁸⁰ G. Grethe, H. L. Lee, M. R. Uskokovic, *Helv. Chim. Acta* **1976**, 59, 2268.

⁸¹ W. M. Braje, J. Hozgrefe, R. Wartchow, H. M. R. Hoffmann, *Angew. Chem.* **2000**, 112, 2165.

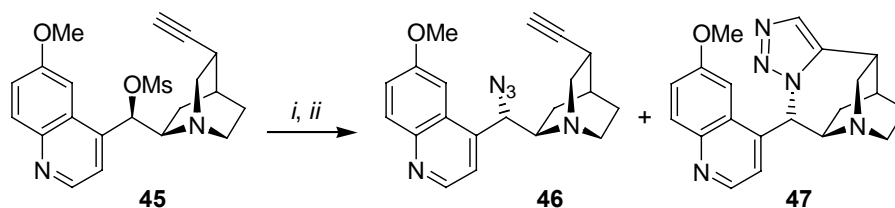
⁸² H. Brunner, J. Bügler, B. Nuber, *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, 6, 1699.

⁸³ O. Mitsunobu, *Synthesis* **1981**, 1.

⁸⁴ H. Brunner, J. Bügler, *J. Bull. Soc. Chim. Belg.* **1997**, 106, 77.

⁸⁵ H. Brunner, P. Schmidt, *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 11, 2119.

⁸⁶ W. M. Braje, *Dissertation*, Universität Hannover, **1999**.



Bedingungen: *i*, NaN_3 , DMF, 80 °C, 18 h, 0% **46**, 70% **47**; *ii*, NaN_3 , DMF, 80 °C, 4 h, 52% **46**, 36% **47**.

Schema 10 Triazoldarstellung nach S. Röper

Vorzeitiges Beenden der Reaktion zeigte, daß das Triazol **47** aus dem natürlich konfigurierten Didehydro-Chinidinazid **46** gebildet wird (Schema 10, Eintrag *ii*).

2.1.2 Funktionalisierung an C2 und der vinylichen Seitenkette

Die Position an C2 wurde unter Ausbildung von *N,O*-Acetalen im Arbeitskreis Hoffmann vielfältig variiert.⁸⁷ Ziel vieler Arbeiten waren Metaboliten⁸⁸ der *Cinchona* Alkaloide und deren Isomere.⁸⁹ In einer Sharpless AD-Reaktion konnte Chinin **3** an der Vinylseitenkette stereoselektiv dihydroxiliert werden, womit sowohl ein Zugang zum *S*-C10 als auch zum *R*-C10 Isomer möglich wurde.⁹⁰ Häufig wird die unselektive Hydrobromierung der Vinylseitenkette als Einstieg für eine weitere Funktionalisierung an C10 genutzt. So wurden die Homo-Oxazastwistane **49** aus dem 10*S*-konfigurierten 10-Bromo-10,11-dihydrochinidin **48** erhalten (Abb. 8).⁹¹

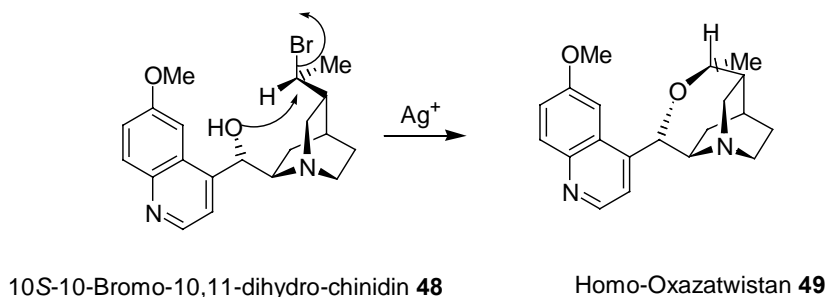


Abb. 8 Homo-Oxazastwistane nach Hoffmann *et al.*

Häufig werden heute die Ergebnisse und Versuche der Altvorderen mit modernen Methoden der Chromatographie und Analytik erneut untersucht, um damals nicht identifizierbare Produkte zu isolieren und um mechanistische Details zu erarbeiten. So beschrieben Suszko *et al.*⁹² 1936, daß sie bei der Hydrobromierung der Vinylseitenkette

⁸⁷ C. von Riesen, P. G. Jones, H. M. R. Hoffmann, *Chem. Eur. J.* **1996**, 2, 673; P. Langer, J. Frackenpohl, H. M. R. Hoffmann, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1998**, 801.

⁸⁸ F. I. Carroll, P. Abraham, K. Gaetano, S. W. Mascarella, R. A. Wohl, J. Lind, K. Petzoldt, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1991**, 3017.

⁸⁹ C. von Riesen, H. M. R. Hoffmann, *Chem. Eur. J.* **1996**, 2, 680.

⁹⁰ T. Zheng, J. Flippen-Anderson, P. Yu, T. Wang, R. Mirghani, J. M. Cook, *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 1509.

⁹¹ W. Braje, J. Frackenpohl, P. Langer, H. M. R. Hoffmann, *Tetrahedron* **1998**, 54, 3495.

⁹² J. K. Podlewski, J. Suszko, *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas* **1936**, 55, 392.

von Chinin **3** zwei Produkte von gleicher Masse und Stöchiometrie erhielten, die sich aber im Drehwert und im Verhalten gegen Silberionen deutlich unterscheiden. *Borowiak et al.* untersuchten die Hydrobromierung von Chinin **3** 60 Jahre später erneut und haben sowohl für das 10*R*-Epimer **50** als auch für das 10*S*-Epimer **51** eine Röntgenstruktur erhalten.⁹³ In Abbildung 9 sind die Ergebnisse von *Suszko* mit der von *Browiak* bestimmten Konfiguration der Edukte korreliert.⁹⁴ Das Niquin **52** verliert bei der Reaktion das Äquivalent einer Methylengruppe. Das *iso*-Chinin **53** entspricht in der Stöchiometrie dem Chinin **3**.

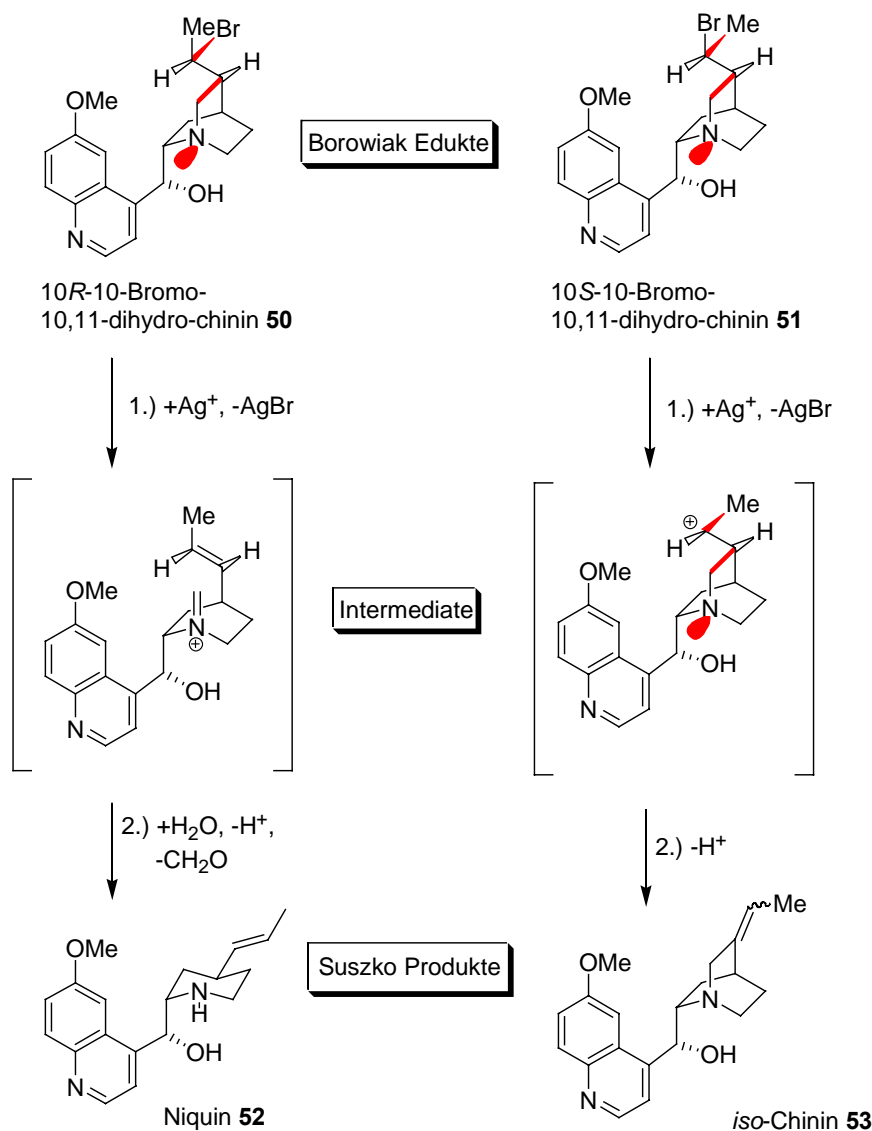


Abb. 9 Reaktion von 10*R*- und 10*S*-10-Bromo-10,11-didehydrochinin **49** und **50** gegen Silberionen

⁹³ T. Borowiak, G. Dutkiewicz, J. Thiel, *Z. Naturforsch.* **2002**, 57b, 588.

⁹⁴ Borowiak ordnete seine Röntgenstrukturen zu den entsprechenden Edukten, die von Suszko in die Silberreaktionen eingesetzt wurden, durch Vergleich der Drehwerte der Bromide **50** und **51**.

Die Fragmentierung zum Niquin **52** ähnelt der *Grob*-Fragmentierung⁹⁵ (Abb. 10).

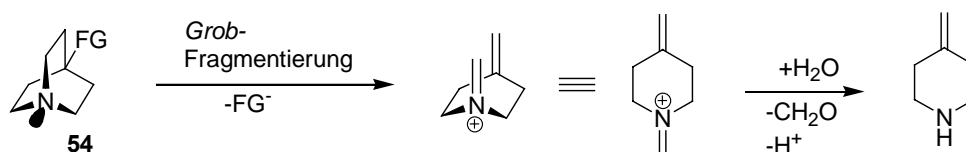


Abb. 10 Fragmentierung eines 4-,FG-1-Azabicyclo[2.2.2]oktans **54**

Die gewählten Beispiele zeigen, daß die Chemie der *Cinchona* Alkaloide bei weitem noch nicht zu Ende ist.

2.2 Chemie an QCI und QCD

Mit dem Zugang zu den Aminoalkoholen Quincorin **1** und Quincoridin **2** begann im Arbeitskreis *H. M. R. Hoffmann* eine lebhafte Forschungstätigkeit. Mit der Funktionalisierung der Vinyl-Seitenkette beschäftigte sich *J. Frackepohl*.³⁹ Er übertrug eine Vielzahl von Reaktionen, die von den *Cinchona* Alkaloiden bekannt waren, auf die Chinuclidine **1** und **2**. *O. Schrake*,⁹⁶ *S. Röper*,³⁸ *M. H. Franz*⁹⁷ und *D. Kremzow*⁹⁸ befaßten sich in ihren Arbeiten mit der Substitution, Oxidation und Homologisierung der Hydroxygruppe. Diese zeigte sich als relativ oxidationsunempfindlich.⁹⁹ Es wurden mechanistische Effekte bei der Veresterung der Hydroxygruppe erarbeitet.¹⁰⁰ Bei der Substitution an C9 konnten die von *Prelog et al.*¹⁰¹ erfahrenen Probleme gelöst werden (Schema 11).¹⁰²

⁹⁵ C. A. Grob, *Angew. Chem.* **1969**, *81*, 543.

⁹⁶ O. Schrake, *Dissertation*, Universität Hannover, **1999**.

⁹⁷ M. H. Franz, *Diplomarbeit*, Universität Hannover, **1998**.

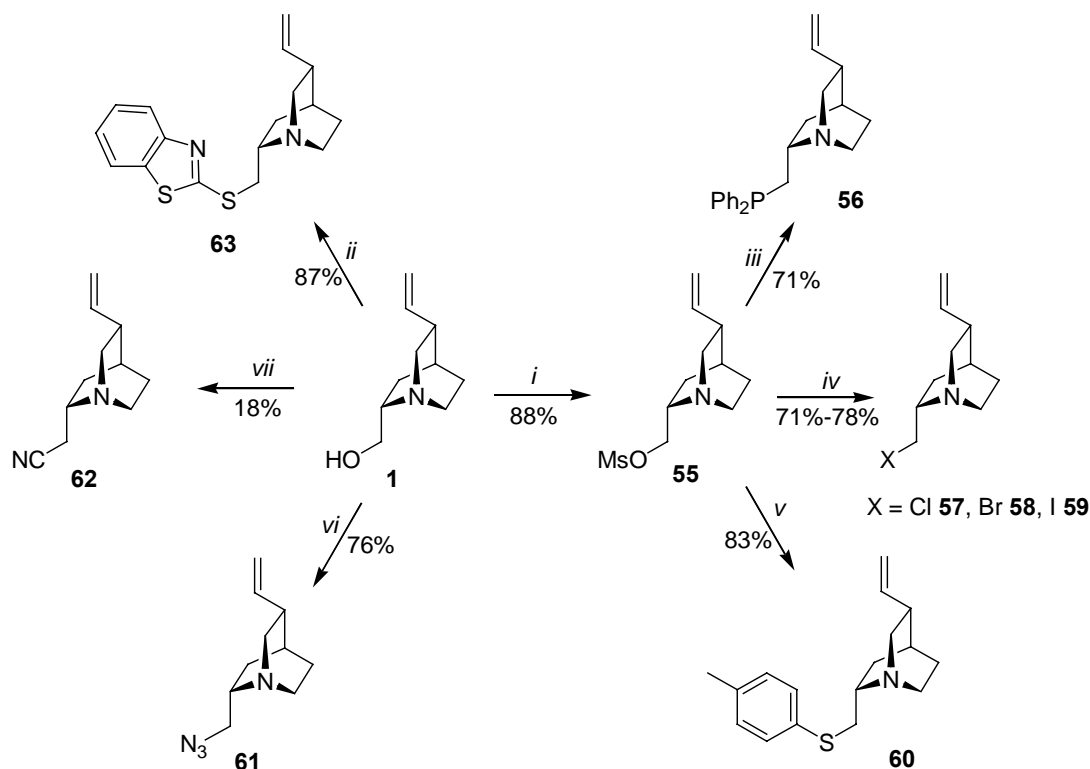
⁹⁸ D. Kremzow, *Diplomarbeit*, Universität Hannover, **2000**.

⁹⁹ O. Schrake, V. S. Rahn, J. Frackepohl, W. M. Braje, H. M. R. Hoffmann, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1607.

¹⁰⁰ H. M. R. Hoffmann, O. Schrake, *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 1051.

¹⁰¹ Prelog beobachtete eine bemerkenswerte Unreaktivität von 2-Hydroxymethyl-chinuclidin gegenüber weiteren Substitutionen: „So gelang uns nicht der Austausch gegen Brom mit rauchender Bromwasserstoffsäure im Bombenrohr bei 100 °C“...“Die geringe Reaktionsfähigkeit dieser verhältnismäßig schwierig zugänglichen Substanz führte zur Unterbrechung weiterer Versuche in dieser Richtung.“ V. Prelog, E. Cerkovnikov, *Liebigs Ann.* **1940**, *545*, 259.

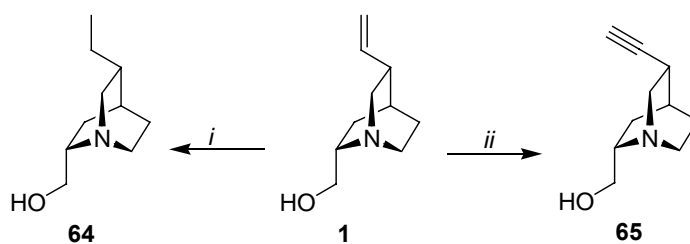
¹⁰² O. Schrake, M. H. Franz, R. Wartchow, H. M. R. Hoffmann, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 4453.



Bedingungen: *i*, MsCl, Et₃N, CH₂Cl₂, 0°C-RT, 30 min; *ii*, PPh₃ bzw. PPh₃-Polymergebunden, Mercaptobenzothiazol, DIAD, THF, RT-RF, 8 h; *iii*, KPh₂, THF, RF; *iv*, LiX, Dioxan, RF, 2-16 h; *v*, Natriumthiolat, THF, RF, 2,5 h; *vi*, Diphenylphosphorylazid, PPh₃, DIAD, THF, rt, 4 h; *vii*, PPh₃, DEAD, (CH₃)₂C(OH)CN, 2,6-di-*tert*-butylphenol, THF, 0 °C - RF, 4 h.

Schema 11 Nukleophile Substitutionen an QCI nach *Hoffmann et al.*

Hoffmann et al. beschreiben in ihren Arbeiten die Synthese der Dihydro- und Didehydroderivate von Quincorin und Quincoridin.¹⁰³ In Schema 12 sind die Reaktionsbedingungen am Beispiel des QCI **1** angegeben.

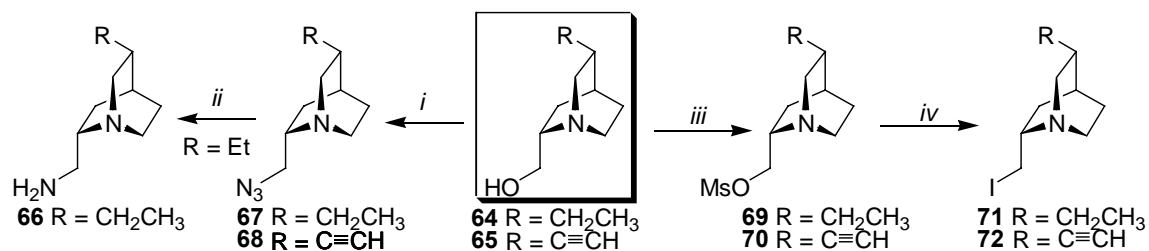


Bedingungen: *i*, Pd/C, H₂, EtOH, RT, 12 h; *ii*, a) Br₂, CCl₄, 0 °C, 2 h; b) Et₃N, CHCl₃, RT, 2 h; c) KOH, Aliquat 336, THF, RF, 6 h.

Schema 12 Synthese von Dihydro-QCI **64** und Didehydro-QCI **65**.

Auf diese neuartigen Chinuclidine wurden die erprobten Transformationen an der Hydroxymethylseitenkette übertragen.^{38, 39, 86, 97} Die Ethinylderivate konnten erfolgreich in Sonogashira-Reaktionen¹⁰⁴ eingesetzt werden.¹⁰⁵

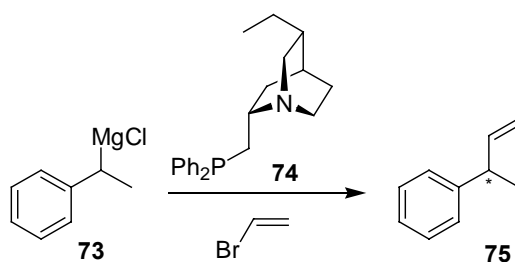
¹⁰³ O. Schrake, W. M. Braje, H. M. R. Hoffmann, R. Wartchow, *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, 9, 3717.



Bedingungen: *i*, a) Diphenylphosphorylazid, PPh₃, DIAD, THF, RT; b) HN₃, PPh₃, DEAD, THF, RT; *ii*, PPh₃, THF, 50 °C, 2 h; *iii*, MsCl, Et₃N, CH₂Cl₂, 0 °C-RT, 1 h; *iv*, LiI, Dioxan, RF, 4 h.

Schema 13 Synthese der Iodide und Azide von Dihydro- und Didehydro-QCI **66-72**.

Weitere Arbeitsgruppen beschäftigten sich mit Transformation dieser kommerziell erhältlichen 1,2-Aminoalkohole. *Diederich et al.*¹⁰⁶ und *Demlov et al.*¹⁰⁷ lieferten Beiträge zur Oxidation der Hydroxymethylseitenkette. *Lemaire et al.*¹⁰⁸ nutzten Phosphor-substituierte QCI und QCD-Derivate als P,N-Liganden in einer asymmetrischen Grignard cross coupling Reaktion (Schema 14).



Bedingungen: *i*, NiCl₂ (0,5%), **74** (0,5%), Vinylbromid, Et₂O, 0 °C, 12 h, 50%, 85% *ee*; *ii*, NiCl₂ (0,5%), **74** (0,5%), Vinylbromid, Et₂O, 25 °C, 12 h, 65%, 75% *ee*.

Schema 14 β-Aminoalkylphosphine in der *Kumada-Corriu*-Reaktion nach *Lemaire et al.*

¹⁰⁴ K. Sonogashira, Y. Tohda, N. Hagihara, *Tetrahedron Lett.* **1975**, 16, 4467.

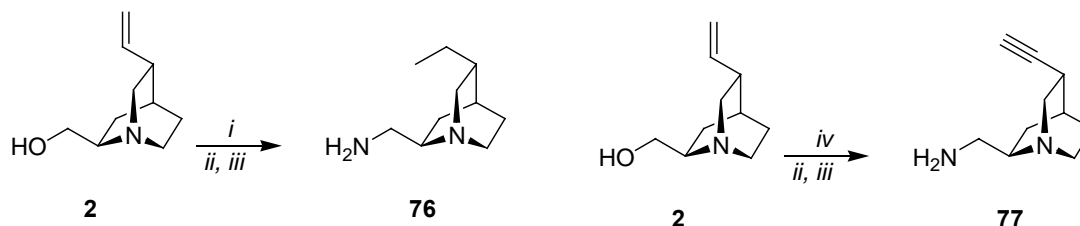
¹⁰⁵ J. Frackenpohl, W. M. Braje, H. M. R. Hoffmann, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2001**, 47.

¹⁰⁶ L. Ducey, F. Diederich, *Helv. Chim. Acta* **1999**, 82, 981.

¹⁰⁷ E. V. Dehmlov, S. Düttmann, B. Neumann, H.-G. Stammler, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 2087.

¹⁰⁸ S. Pellet-Rostaing, C. Saluzzo, R. T. Halle, J. Breuzard, L. Vial, F. Le Guyader, M. Lemaire, *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, 12, **1983**; C. Saluzzo, J. Breuzard, S. Pellet-Rostaing, M. Vallet, F. Le Guyader, M. Lemaire, *J. Organometal. Chem.* **2002**, 98, 643-644.

Dihydro- und Didehydro-1,2 Diamine wurden von *Neda et al.*¹⁰⁹ veröffentlicht (Schema 15).



Bedingungen: *i*, H₂, Pd/C, THF; *ii*, PPh₃, DEAD, HN₃, THF, 0 °C-RF, 2,5 h; *iii*, PPh₃, THF, rt; *iv*, Alkin-Darstellung nach dem *Hoffmann* Protokoll.¹⁰³

Schema 15 1,2-Diamine nach *Neda et al.* am Beispiel des Quincoridins®.

2.3 Konformation der *Cinchona* Alkaloide

Die Konformation der *Cinchona* Alkaloide und ihrer Derivate ist für das Verständnis von katalytischen Prozessen, der biologischen Aktivität und ihrem chemischen Reaktionsverhalten von großer Bedeutung. Die Konformationen von Chinin **3** und Chinidin **4** und geschützter *Cinchona* Alkaloide sind von *Wynberg et al.*¹¹⁰ und *Caroll et al.*¹¹¹ untersucht worden.

2.3.1 Einfluß der Konformation auf die asymmetrische Induktion

Die *Cinchona* Alkaloide werden als chirale Liganden in der asymmetrischen Synthese eingesetzt (s. Kap 1.3.1). Die Hauptinteraktion liegt in der Bildung einer dativen Bindung zwischen Chinuclidinstickstoff und dem Metallatom. Werden sie als chirale Basen verwendet, liegt die Interaktion in der Bildung eines Ionenpaares des chiralen Chinuclidinstickstoffs mit dem deprotonierten Substratmolekül.

Baiker et al. stellten einen direkten Zusammenhang zwischen asymmetrischer Induktion und der Population der *anti*, *offen*-Konformation fest.¹¹² Am Beispiel der heterogenen Hydrierung mit einem modifizierten Cinchonidin-Platin wurde die Lösungsmittelabhängigkeit der Konformationsgleichgewichte demonstriert. In relativ unpolaren Lösungsmitteln wie Et₂O liegt zu 70% die *anti*, *offen*-Konformation vor und der Enantiomerenüberschuß der Reaktion betrug 79%. In einem polaren Lösungsmittel wie H₂O liegt die *anti*, *offen*-Konformation nur zu 30% vor und der *ee*-Wert sank auf 12%. Durch Protonierung des Chinuclidinstickstoffs wurden höhere *ee*-Werte beobachtet.

¹⁰⁹ I. Neda, T. Kaukorat, C.-G. Hrib, *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 1327.

¹¹⁰ G. D. H. Dijkstra, R. M. Kellogg, H. Wynberg, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 6121; G. D. H. Dijkstra, R. M. Kellogg, H. Wynberg, J. S. Svendsen, I. Marko, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8069; A. A. Smardijk, H. Wynberg, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 135.

¹¹¹ F. I. Carroll, P. Abraham, K. Gaetano, D. W. Mascarella, R. A. Wohl, J. Lind, K. Petzoldt, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1991**, 3017.

¹¹² T. Bürgi, A. Baiker, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 12920.

2.3.2 Konformationsanalyse des Chinins und *epi*-Chinins

Die Konformationen werden im wesentlichen durch die Drehung um die C8-C9-Bindung und um die C9-C4'-Bindung bestimmt. Kraftfeldrechnungen unter Verwendung der MM2- und MMX-Kraftfelder sowie semiempirische Rechnung mittels der AM1-Methode haben für die *Cinchona* Alkaloide vier konformative lokale Hauptenergieminima ergeben.^{38, 39}

Die Konformation wird durch zwei Torsions-Diederwinkel festgelegt. Sie werden als ψ (C3'-C4'-C9-C8) und ϕ (C4'-C9-C8-N1) bezeichnet. Mit ihnen ist die räumliche Anordnung des Chinuclidinbicyclus und des Chinolinrestes zueinander festgelegt.

In der Literatur werden immer nur vier konformative lokale Energieminima für Chinin **3** angesprochen und somit als potentiell populiert angesehen. Sie sind in Abb. 11 als Newmann-Projektionen dargestellt.

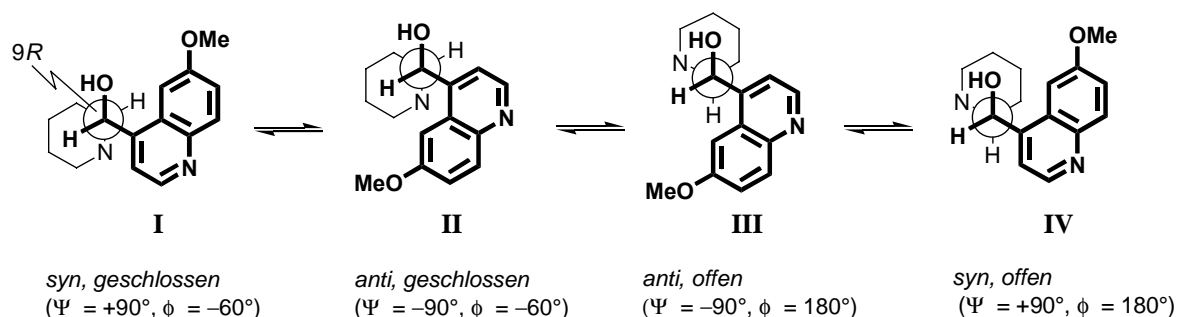


Abb. 11 Höher populierte Konformere des Chinins.

Die Konformere mit einem Winkel Φ von $+60^\circ$ fehlen in dieser Reihe der Rotationskonformere. Zur Vervollständigung der Reihe werden sie in die Betrachtung mit einbezogen und als *gestapelt* Konformation bezeichnet (Abb. 12).

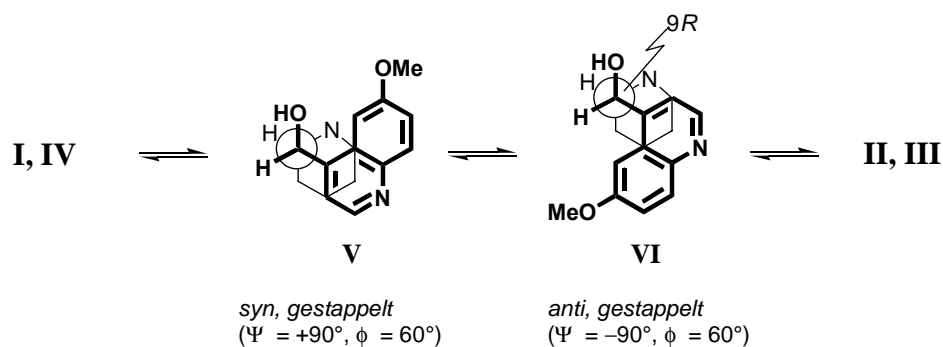


Abb. 12 nicht populierte *gestapelt* Konformere des Chinins **3**

Mit den Bezeichnungen *syn*, *anti* und *offen*, *geschlossen*, *gestapelt* wird die relative Lage funktioneller Gruppen im Chinin und Chinidin angegeben. Die relativen Energieminima sind eine gestaffelte Anordnung der Substituenten längs der C8-C9-Bindung. Die *gestapelt*-Konformation ist praktisch nicht populiert, da hier der Chinolinrest über dem Chinuclidin zum Liegen käme. In der *offen*-Konformation stehen der Chinuclidinstickstoff

und der Chinolinrest *anti*-periplanar zueinander. Bei der *geschlossen*-Konformation ist das freie Elektronenpaar parallel zur C9-C4'-Bindung.¹¹³ In dieser Konformation befindet sich H9 oberhalb des Chinuclidins in einer doppelten *gauche*-Umgebung. Mit *syn* und *anti* beschreibt man die relative Lage der 6'-Methoxygruppe und des C9-Substituenten. *Syn* steht dabei für einen Winkel Ψ von $+90^\circ$ und besagt, daß der Substituent an C9 und die Methoxygruppe in die gleiche Richtung zeigen. Im *anti*-Fall zeigen sie in die entgegengesetzte Raumrichtung. Bei den *Cinchona* Alkaloiden tritt in einigen Fällen das Phänomen der Koaleszenz auf. Dann liegen dynamische *offen*, *geschlossen*- und/oder *syn*, *anti*-Gleichgewichte vor.¹¹⁴ Diese Prozesse laufen so schnell ab, daß im $^1\text{H-NMR}$ und $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum nur ein einziges, gemitteltes Signal auftritt. Dieses kann soweit gehen, daß das Signal nicht mehr zu erkennen ist.

Überträgt man diese Nomenklatur auf die epimeren Verbindungen, dreht sich die Richtung für *syn* und *anti* um. In der Vergangenheit wurde bei den epimeren Verbindungen der Ψ -Winkel bestimmt und entsprechend der natürlich konfigurierten Chinaalkaloide *syn* oder *anti* festgelegt. Dies bedeutete, daß eine *anti*-stehend epimere Verbindung als *syn* angesprochen wurde und umgekehrt. Es wird hier das präfix *epi* für *syn* und *anti* bei den epimeren Verbindungen vorgeschlagen. Diese eindeutigeren Nomenklatur ist am Beispiel des *epi*-Chinins **43** in Abb. 13 illustriert.

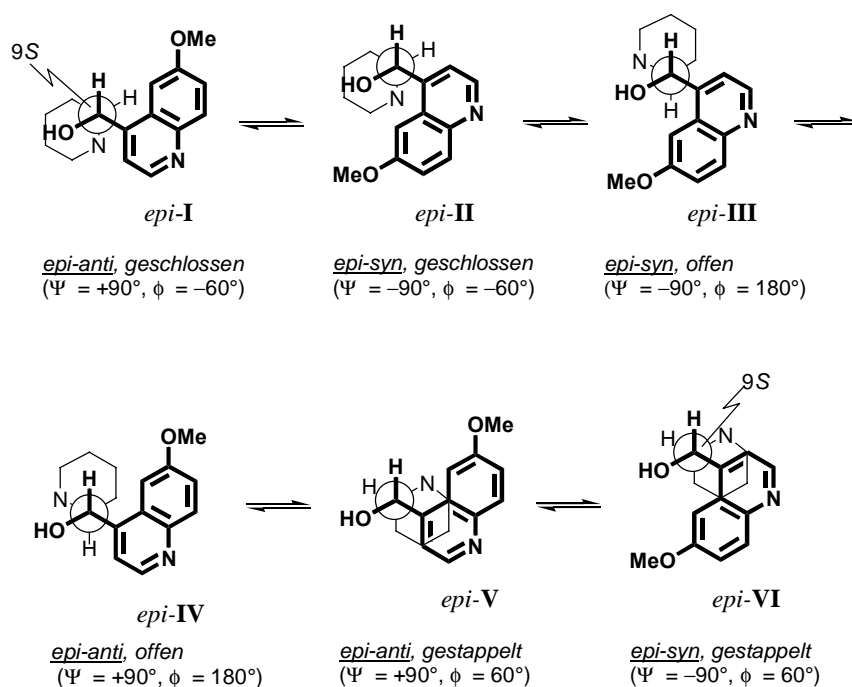


Abb. 13 Konformere des *epi*-Chinins **43**.

¹¹³ Die H8-H9 Kopplungskonstante ist ein qualitativer Indikator für das *offen*, *geschlossen*-Gleichgewicht. Der Wert der Kopplungskonstante ist bei einer *offen*-Konformation aufgrund der gestaffelten Anordnung der Protonen klein. Bei einer *geschlossen*-Konformation ist dieser Wert größer, weil die Protonen antiperiplanar zueinander stehen.

¹¹⁴ Das *offen*, *geschlossen*-Gleichgewicht hat eine Energiebarriere von 4.2 kcal/mol. Das *syn-anti*-Gleichgewicht hat eine berechnete Energiebarriere von 7.9 kcal/mol.

Die Population der Konformationen sind lösungsmittelabhängig, hängen aber nur in geringen Maß von Temperatur und Konzentration ab. Gemäß NMR-Experimenten und *ab initio*-Berechnungen ist die *anti, offen*-Konformation **III** für Chinin **3** in unpolaren Lösungsmitteln die energieärmste Konformation. Mit zunehmender Polarität des Lösungsmittels nimmt die Population dieser Konformation ab, da die *geschlossen*-Konformation durch das größere Dipolmoment des polaren Lösungsmittels stabilisiert wird.

Raumerfüllende Substituenten an C9 beeinflussen ebenfalls die Lage der Konformationsgleichgewichte.^{110, 39} Natürlich konfigurierte Acetat-geschützte *Cinchona* Alkaloide liegen vorwiegend in der *anti, geschlossen*-Konformation **II** vor. Durch Komplexierung (z.B. mit OsO₄) oder Protonierung des Chinuclidinstickstoffs kann das Gleichgewicht von der *geschlossen*- **II** wieder zur *anti, offen*-Konformation **III** verschoben werden (Abb. 14).

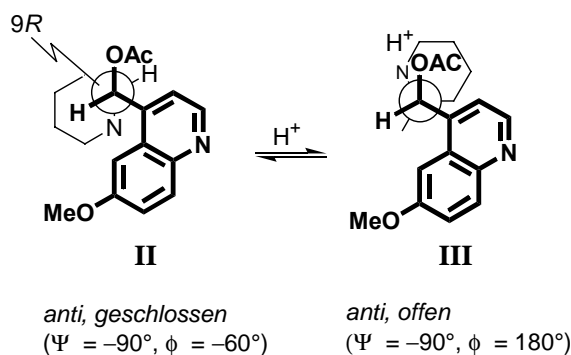


Abb. 14 Konformationsänderung des Acetat-geschützten Chinins

Zur Bestimmung einer bevorzugten Konformation werden zunehmend *ab initio* Rechnungen durchgeführt. *De Almeida et al.* berechneten die Energieminima für verschiedene Konformere von *epi*-Chinin und *epi*-Chinidin. Sie betrachteten dabei die *offen*, die *geschlossen* und auch die *gestapelt* Konformation. Nach ihren Berechnungen sind in beiden Fällen die *epi-syn, offen* Konformationen am günstigsten. Interessanterweise betrug die Energiedifferenz zwischen der *geschlossen* und der *gestapelt* Konformation beim *epi*-Chinin weniger als 1 Kcal/mol.¹¹⁵

2.3.3 Konformationsunterscheidungen im Chinuclidin

Im Chinuclidinbicyclus liegen die Methylenprotonen bei Chinin **3**, Chinidin **4** und den β -Aminoalkoholen Quincorin **1** und Quincoridin **2** nicht in der energetisch ungünstigen ekliptischen Konformation vor. Die Ringspannung wird durch einen Twist des Chinuclidinrings zum Teil abgebaut.¹¹⁰ Beim Chinin **3** weicht die C10-C11-Seitenkette bezüglich der C2-C3-Bindung gegen den Uhrzeigersinn („anti-clockwise“) aus der ekliptischen Konformation aus. Beim Chinidin **4** geht die Verdrillung im Uhrzeigersinn

¹¹⁵ T. H. A. Silva, A. B. Oliveira, H. F. Dos Santos, W. B. De Almeida, *Struc. Chem.* **2001**, *12*, 431.

(„clockwise“). Begünstigt wird die jeweilige Richtung der Vertwistung durch die sterisch bessere Positionierung des Chinolinrestes zum Chinuclidin.

2.3.4 Zusammenfassung der Konformationsanalyse

Die Konformationsanalyse der *Cinchona* Alkaloide ist für das Verstehen des chemischen Verhaltens dieser Substanzklasse von großer Bedeutung. Die Komplexität läßt sich in einigen Faustregeln zusammenfassen.

- Natürlich konfigurierte *Cinchona* Alkaloide liegen bevorzugt in der *anti, geschlossen*-Konformation vor. Dies gilt besonders bei sterisch anspruchsvollen Resten am C9-Substituenten.
- Abweichend davon liegen Chinin **3** und Chinidin **4** bevorzugt in der *anti, offen*-Konformation vor.
- Die C9-epimeren *Cinchona* Alkaloide liegen bevorzugt in der *offen*-Konformation vor. Vertreter aus der Chininreihe bevorzugen die *epi-anti*-Anordnung, während die Chinidinreihe eher in der *epi-syn*-Konformation vorliegt.
- Abweichend davon liegt *epi*-Chinidin in einer *epi-anti, offen* Konformation vor.

In Tabelle 1 sind einige Verbindungen zusammengefaßt, deren Konformationen bestimmt wurden.

Tabelle 1 bevorzugte Konformationen einiger Chinaalkaloide

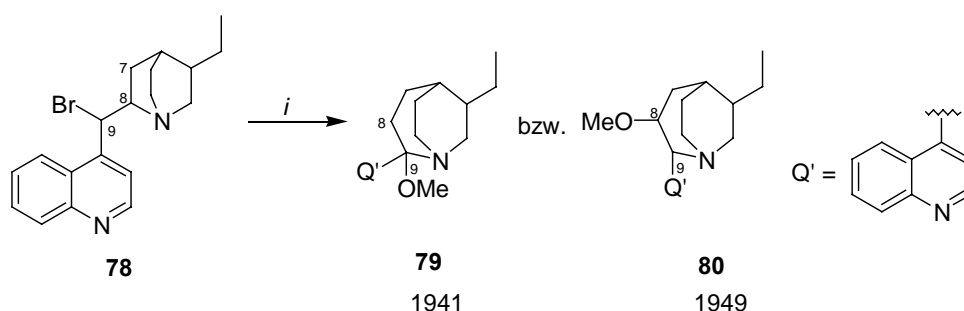
<i>Natürliche Konfiguration</i>	<i>Konformation</i>	<i>epi-Konfiguration</i>	<i>Konformation</i>
Chinidin 4	<i>anti, offen</i>	<i>epi</i> -Chinidin	<i>epi-anti, offen</i>
Chinidinamin	<i>anti, geschlossen</i>	<i>epi</i> -Chinidinamin	<i>epi-syn, offen</i>
Chinidinchlorid	<i>anti, geschlossen</i>	<i>epi</i> -Chinidinchlorid	<i>epi-syn, offen</i>
Chinin 3	<i>anti, offen</i>	<i>epi</i> -Chinin 44	<i>epi-anti, offen</i>
Chininamin	<i>anti, geschlossen</i>	<i>epi</i> -Chininamin	<i>epi-anti, offen</i>
Chininchlorid	<i>anti, geschlossen</i>	<i>epi</i> -Chininchlorid	<i>epi-anti, offen</i>
		<i>epi</i> -Chininbromid	<i>epi-anti, offen</i>
Chininmesylat	<i>anti, geschlossen</i>	<i>epi</i> -Chininmesylat	<i>epi-anti, offen</i>

2.4 Die „erste“ *Cinchona* Umlagerung

2.4.1 Entwicklung des Mechanismus

Rabe et al. publizierten 1941 eine Umlagerungsreaktion, die sie als Hetero-*Cinchona* Umlagerung bezeichneten. Dabei setzten sie *epi*-Dihydrocinchoninbromid **78** bei erhöhter Temperatur mit Silberbenzoat in Methanol um.¹¹⁶

Das erhaltene 1-Azabicyclo[3.2.2]nonan unterschied sich in markanter Weise von den anderen *Cinchona* Alkaloiden. Es reagierte neutral, war in alkalischer Lösung unlöslich und zeigte nicht die für *Cinchona* Alkaloide typische Chinotoxinspaltung. Die Struktur des Produktes wurde von *Rabe* 1941 zu Verbindung **79** bestimmt, 1949¹¹⁷ von ihm selbst zu **80** korrigiert und ist in dieser Form in zahlreiche Lehrbücher der Alkaloidchemie¹¹⁸ übernommen worden.



Bedingungen: *i*, PhCO₂Ag, MeOH, RF.

Abb. 15 Von *Rabe* postulierte Struktur der Hetero-*Cinchona* Alkaloide

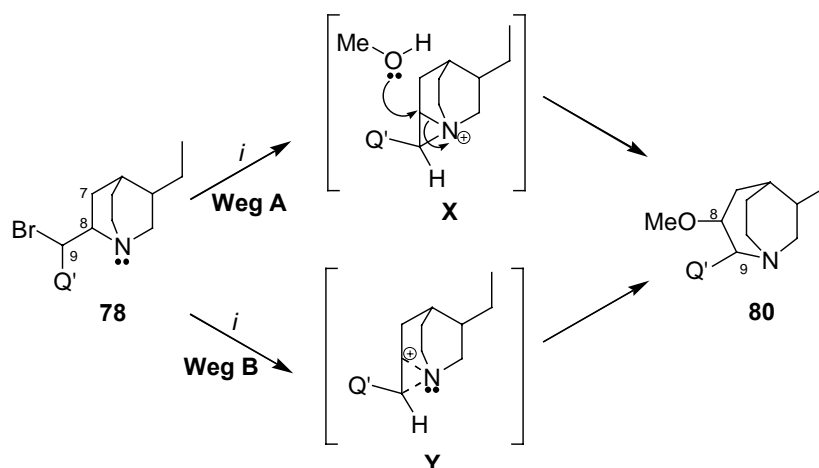
In den folgenden Jahren wurde der Mechanismus und die Struktur der Umlagerung sowohl von *Woodward et al.*⁷⁷ als auch von *Grob et al.*¹¹⁹ untersucht (Abb. 16). In Fall **A** sollte der nukleophile Angriff auf ein stark gespanntes Aziridiniumion **X** zu einem ringerweiterten bzw. ringerhaltenden Substitutionsprodukt führen. Als Variante **B** wurde eine *Wagner-Meerwein* Umlagerung **Y** ohne Beteiligung des nicht bindenden Elektronenpaares vorgeschlagen. Allen Erklärungen waren zwei gravierende Nachteile gemeinsam. Die Struktur des Produktes war nicht bestimmt und die theoretischen Überlegungen ließen die stereoelektronischen und stereochemischen Begebenheiten unberücksichtigt.

¹¹⁶ P. Rabe, *Chem. Ber.* **1941**, 74, 725.

¹¹⁷ P. Rabe, *Liebigs. Ann. Chem.* **1949**, 132.

¹¹⁸ E. W. Warnhoff, *Molecular Rearrangement*, Vol. 2, P. de Mayo, Ed., Wiley, New York, **1964**, 877; W. Solomon, *Chemistry of the Alkaloids*, S. W. Pelletier, Ed., Van Nostrand Reinhold Company, New York, **1970**, 327.

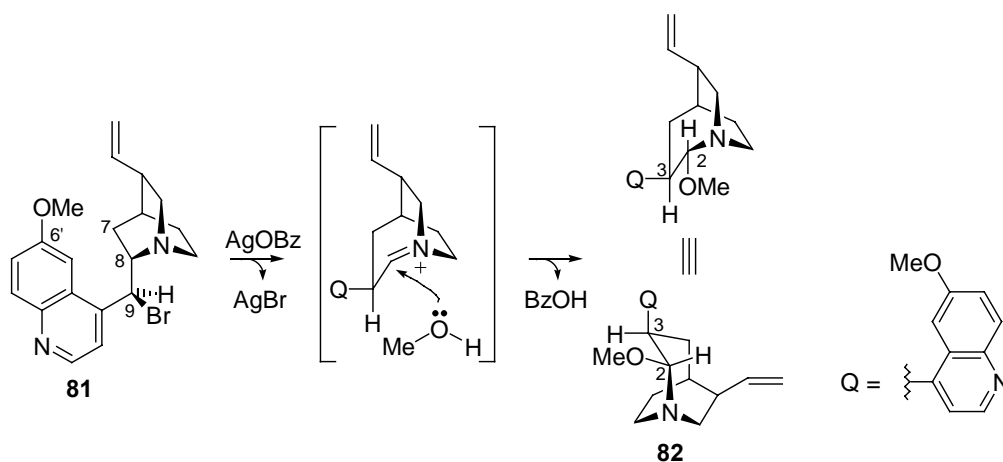
¹¹⁹ V. Braschler, C. A. Grob, A. Kaiser, *Helv. Chim. Acta* **1963**, 46, 2646.



Bedingungen: *i*, PhCO₂Ag, MeOH, RF.

Abb. 16 Postulierte Mechanismen nach Woodward *et al.*

Aufgrund der ungeklärten mechanistischen Verhältnisse und der pharmakologischen Bedeutung des 1-Azabicyclo[3.2.2]systems wurde die Reaktion von Hoffmann *et al.* erneut untersucht (Schema 16).¹²⁰ Aziridiniumionen wie **X** treten häufig bei Umlagerungen von 1,2-Aminoalkoholen auf,¹²¹ Die literaturbekannte Struktur schien daher durchaus plausibel. Die Röntgenstruktur des von W. Braje gefundenen Umlagerungsproduktes **82** stimmte jedoch nicht mit den in der Literatur angegebenen überein.^{116, 117, 118, 119}



Bedingungen: *i*, PhCO₂Ag, MeOH, RF.

Schema 16 „Erste“ Cinchona Umlagerung von 9-*epi*-konfigurierten Chininbromid **81**.

Es wurde daher vorgeschlagen, daß es sich bei der Umlagerung des *epi*-Chininbromids **81** um eine nukleophile C7-C8 Verschiebung unter Ausbildung eines gespannten, nicht planaren Iminium-Ions handelt. Die durch das Chinuclidingerüst und die *offen*-Konformation erzwungene antiperiplanare Anordnung des freien Elektronenpaares des

¹²⁰ W. M. Braje, R. Wartchow, H. M. R. Hoffmann, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 2698.

¹²¹ J. Wilken, M. Kossenjans, W. Saak, S. Pohl, J. Martens, *Liebigs Ann.* **1997**, 573.

Stickstoffs, der C7-C8-Bindung und der C9-Br-Bindung ist die treibende Kraft dieser ungewöhnlichen Umlagerung (Abb. 17). Der stereoselektive Angriff des Methanols ist auf elektronische und nicht auf sterische Effekte zurückzuführen. Die Konfiguration an C8 bleibt erhalten.

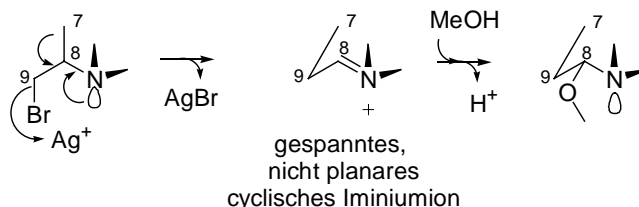
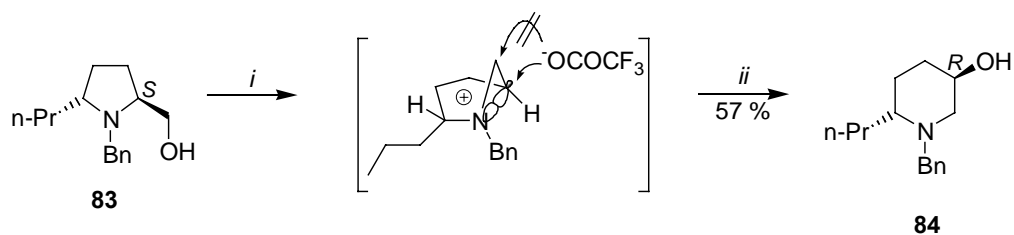


Abb. 17 Mechanismus der „ersten“ *Cinchona* Umlagerung.

Ein Beispiel mit einem intermediär gebildeten Aziridinium-Ion stellt die Umlagerung des aus (L)-Prolin hergestelltem β -Aminoalkohols **83** dar. Der stereoselektive Angriff des Nucleophils erfolgt dabei von der sterisch gehinderten, konkaven Seite.¹²²



Bedingungen: *i*, (CF₃CO₂)O, Et₃N; *ii*, NaOH.

Schema 17 Ringerweiterung mit Inversion nach *Cossy et al.*

2.5 Untersuchungen am Chinidin

Die von *W. Braje* beim Chinin untersuchte Hetero-*Cinchona* Umlagerung sollte auf das Chinidin **4** übertragen werden. Dazu wurde Chinidin **4** in die entsprechenden *epi*-Halogenide überführt. Die Synthese des *epi*-Bromids erwies sich als äußerst schwierig. Eine Mischung aus PBr₃/Br₂ führte nur in mäßigen Ausbeuten zum gewünschten Produkt.¹¹⁷ Mit der *Appel*-Reaktion konnte das Bromid in guten Ausbeuten erhalten werden.^{123, 124} Das *epi*-Chlorid konnte durch Reaktion mit PCl₅ in CHCl₃ in guten Ausbeuten hergestellt werden.¹²⁵

¹²² J. Cossy, C. Dumas, D. G. Pardo, *Synlett*, **1997**, 905.

¹²³ Die Methode nach *Appel* wurde von *J. Holzgrefe* erstmals am Chinin durchgeführt; *J. Holzgrefe, Dissertation in Vorbereitung*, Universität Hannover.

¹²⁴ Neben dem *epi*-Bromid bildet sich das Enamin. Die Trennung der beiden Verbindungen ist sehr aufwendig.

¹²⁵ S. Fränkel, O. Herschmann, C. Tritt, *Chem. Ber.* **1922**, 55, 433.

3 Aufgabenstellung

Azabicyclische Ringsysteme sind häufig auftretende Struktureinheiten in pharmakologisch aktiven Leitstrukturen und in einer großen Zahl von Naturstoffen, z.B. Cocain, Ajmalin. Die *Cinchona* Alkaloide enthalten ein 1-Azabicyclo[2.2.2]octan als wesentliches Strukturelement.

Im Vergleich mit den intensiv untersuchten Azabicyclo[2.2.1]heptan-, Azabicyclo[2.2.2]octan- und Azabicyclo[3.3.1]nonansystemen, ist auf dem Gebiet der Azabicyclo[3.2.2]nonane bisher nur wenig geforscht worden.

Ein Ziel dieser Dissertation ist, das Potential der *Cinchona* Alkaloide für Umlagerungsreaktionen zu Aza[3.2.2]bicyclen zu untersuchen. 1-Aza[3.2.2]nonane sind von hohem pharmakologischen Interesse. Aufgrund der ungeklärten mechanistischen Verhältnisse der Umlagerung der natürlich konfigurierten *Cinch* Basen wurde die Reaktion eingehender untersucht. Es sollte ein kurzer, flexibler Zugang zu neuartigen chiralen, in 3-Position substituierten 1-Azabicyclononanen entwickelt werden. Angestrebt wurde eine Übertragung dieser Reaktionen auf Chinin und Chinidin.

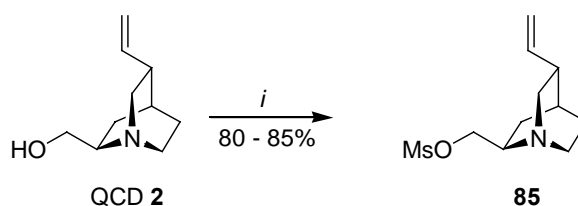
Eine alternative Synthese ohne Silber zur Darstellung der ringerweiterten α -Aminoether sollte gefunden werden und die Gemeinsamkeiten bzw. Unterschiede der beiden Umlagerungen herausgearbeitet werden.

Durch die von *Hoffmann et al.* gefundene Spaltung von Chinin bzw. Chinidin stehen enantiomerenreine 2,5-disubstituierte Chinuclidine zur Verfügung. Ein Teilaspekt der vorliegenden Dissertation war die Funktionalisierung der Hydroxygruppe an C9. Die Entwicklung einer effizienten Methode zur Homologisierung, die Darstellung von unnatürlichen *Cinchona* Alkaloiden mit einer 1,3-Aminoalkoholeinheit und die Synthese der homologen Alkohole von QCI und QCD stellten weitere Ziele dieser Arbeit dar.

4 Chemie an C9 von QCI und QCD - S_N2-Reaktionen

Die umfangreiche Chemie der enantiomerenreinen 1,2 Aminoalkoholen QCI **1** und QCD **2** wurden in Kapitel 2.2 beschrieben. Die S_N2-Reaktion an C9 war dabei von besonderem Interesse und wurde erfolgreich bearbeitet. Im Rahmen dieser Arbeit wurden speziell die Fluorierung und die Einführung von Kohlenstoff an C9 eingehender untersucht.

Als Vorläufer für die S_N2-Reaktionen wurden QCI **1** und QCD **2** in die Mesylate **55** und **85** überführt (Schema 18).



Bedingungen: *i*, MsCl (1.4 equiv.), Et₃N (2.2 equiv.), DCM, 0 °C – RT, 30 min.

Schema 18 Typische Bedingungen der Mesylierung von QCD **2**.

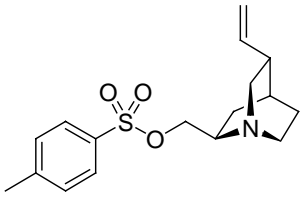
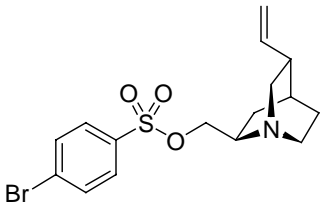
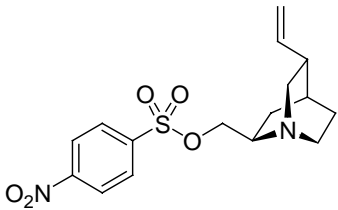
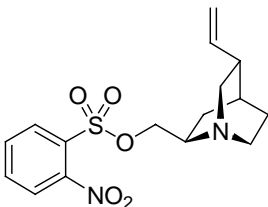
Darüber hinaus wurden weitere Sulfonate¹²⁶ hergestellt (Tabelle 2).¹²⁷

Tabelle 2 Variation der Fluchtgruppen an C9

Edukt	Säurechlorid	LM	Produkt	Nummer	Ausbeute [%]
1	Ethansulfon- säurechlorid	DCM		86	59
1	Toluolsulfon- säurechlorid	THF		87	87

¹²⁶ Tosylate **87** und **88** siehe: Fußnote 100.

¹²⁷ Die Reaktionsbedingungen entsprachen denen der Mesylierung.

2	Toluolsulfon- säurechlorid	THF		88	84
2	4-Brom- benzolsulfon- säurechlorid	THF		89	76
2	4-Nitro- benzolsulfon- säurechlorid	THF		90	89
2	2-Nitro- benzolsulfon- säurechlorid	THF		91	56

Vom Nosylat (4-Nitrotoloylsulfonat) **90** konnte eine Röntgenstrukturanalyse angefertigt werden (Abb. 18). In der Elementarzelle liegen zwei Konformere vor. Die *anti*-periplanare Anordnung des Brückenkopfstickstoffs zum Nosylatgruppe wird in der Röntgenstruktur **A** ersichtlich. In Konformer **B** steht das Nosylat in *anti*-periplanarer Stellung zur C2-C3-Bindung.

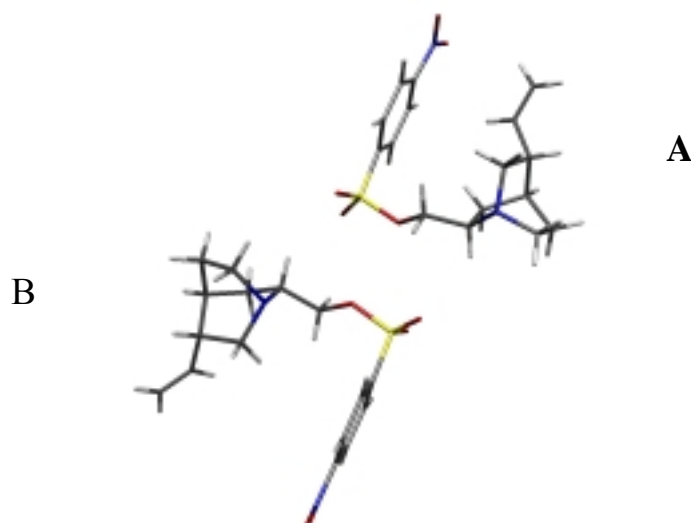


Abb. 18 Röntgenstruktur QCD-Nosylat **90**

4.1 Fluoride

Die Darstellung der pharmakologisch interessanten Fluoride **92** und **93** wurde in Zusammenarbeit mit *D. Kremzow*⁹⁸ und *S. Röper*³⁸ untersucht.

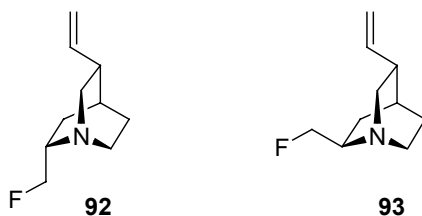
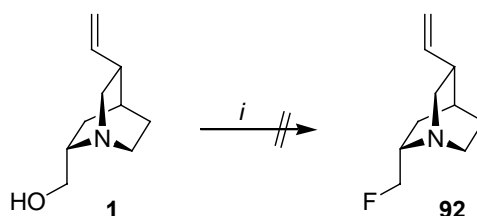


Abb. 19 Die Fluoride **92** und **93** von QCI und QCD.

Die bei den anderen Halogeniden erfolgreich angewendete Methode durch Umsetzen der Mesylate **55** und **85** in Dioxan mit Lithiumfluorid führte zu keinem Erfolg. Mit Kaliumfluorid als Fluoridquelle in Diethylenglykol¹²⁸ oder Triethylenglycol bildeten sich die Fluoride erstmals, konnten aber nicht vom Diethylenglykol abgetrennt werden.⁹⁸

4.1.1 DAST

In der Literatur wird Diaminoschwefeltrifluorid (DAST) als effektives Fluorierungsreagenz von Alkoholfunktionen beschrieben.¹²⁹ Die Fluorierung von 1,2-Aminoalkoholen mit DAST beschrieben *Chern et al.*¹³⁰ Diese Methode wurde an QCI **1** angewendet (Schema 19).



Bedingungen: *i*, DAST (1.2 equiv.), DCM, 0 °C, 6 h.

Schema 19 Versuch der Fluorierung mit DAST.

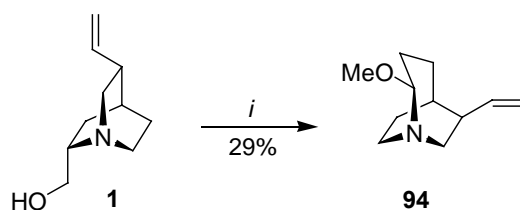
Das Fluorid **92** wurde nicht erhalten. *J. Holzgrefe*¹³¹ beobachtete bei der Umsetzung von Chinin **3** mit DAST und anschließender Zugabe von Methanol die Bildung der C9-Methoxyverbindung. Die Reaktion mit QCI **1** führte zu Produkt **94** (Schema 20).

¹²⁸ F. L. M. Pattison, J. J. Norman, *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, 79, 2311.

¹²⁹ G. S. Lal, G. P. Pez, R. J. Pesaresi, F. M. Prozonic, H. Cheng, *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 7048; H. Kunz, W. Sager, *Helv. Chim. Acta* **1985**, 68, 1985.

¹³⁰ J.-W. Chern, J.-Y. Chang, C.O. Usifoh, A. Gutsait, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 8483; DAST generiert eine Fluchtgruppe.

¹³¹ J. Holzgrefe, *Dissertation in Vorbereitung*, Universität Hannover.

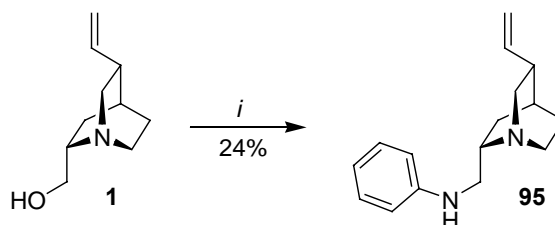


Bedingungen: *i*, a) DAST (1.2 equiv.), DCM, 0 °C, 3 h, b) MeOH, RT, 3 h.

Schema 20 Erhalt des 1,1-Aminomethylethers **94**.

Das aus der Silberionen-vermittelten Umlagerung von QCI-Iodid **59** bekannte Produkt **94** wurde spektroskopisch eindeutig nachgewiesen. Das Ergebnis konnte nach Wiederholung und Variation des Versuches nicht verifiziert werden.

Es sollte untersucht werden, ob die Ringerweiterung durch Zugabe anderer Nukleophile eintritt. Dazu wurde QCI **1** mit DAST und frisch destilliertem Anilin *in situ* umgesetzt (Schema 21).

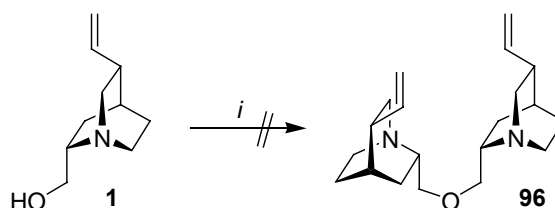


Bedingungen: *i*, DAST (1.2 equiv.), THF, PhNH₂, 0 °C, 1 h.

Schema 21 Darstellung des anilinsubstituierten 1, 2 Diamins **95**.

Das vicinale [2.2.2]-Diamin **95** war mit moderaten 24% Ausbeute das einzige Produkt.

Diese Substitution an C9 sollte dazu genutzt werden, um QCI **1** zum Ether **96** zu dimerisieren. Dazu wurde QCI mit einem halben Äquivalent DAST umgesetzt (Schema 22).



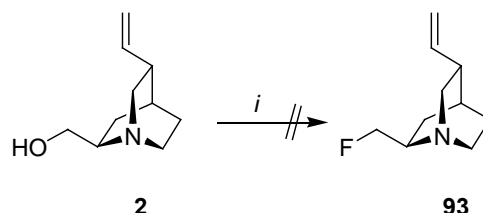
Bedingungen: *i*, DAST (0.5 equiv.), THF, 0 °C, 24 h.

Schema 22 Darstellungsversuch des Ethers **96**.

Es konnte kein Produkt isoliert werden.

4.1.2 Mitsunobu-Reaktion zur Fluorideinführung

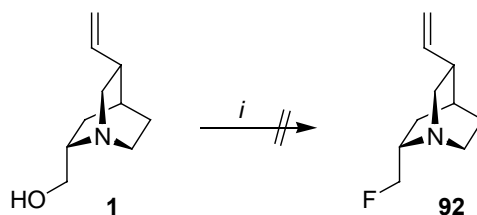
In der *Mitsunobu*-Reaktion wird eine Alkoholfunktion durch ein Nukleophil substituiert. Eine Methode von Falck¹³² zur Fluoriddarstellung *via Mitsunobu*-Reaktion wurde auf QCD **2** übertragen (Schema 23).



Bedingungen: *i*, PPh₃ (10 equiv.), DIAD (9.5 equiv.), LiF (5 equiv.), THF, RT, 24 h.

Schema 23 Darstellungsversuch des Fluorids **93** mittels *Mitsunobu*-Reaktion.

Das Fluorid **93** wurde nicht erhalten. Eine weitere Variante der *Mitsunobu*-Reaktion nach *Kunz*¹³³ wurde am QCI **1** ausprobiert. In Abwandlung der Vorschrift wurde als Fluoridquelle das Meerweinsalz anstatt des Triethyloxoniumtetrafluoroborats eingesetzt (Schema 24).



Bedingungen: *i*, PPh₃ (1 equiv.), DIAD (1 equiv.), Me₃OBF₄ (5 equiv.), DCM, -78 °C, 3 h.

Schema 24 Darstellungsversuch des Fluorids **92** mit einer Variante der *Mitsunobu*-Reaktion nach *Kunz*.

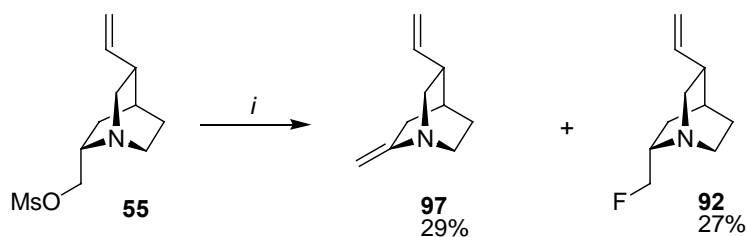
Die Bildung des Fluorids **92** wurde wiederum nicht beobachtet. Es entstanden keine charakterisierbaren Produkte.

4.1.3 TBAF als Fluorierungsreagenz

Bei dem Versuch das QCD-Mesylat **85** mit Tetrabutylammoniumfluorid (TBA-F) zum Fluorid **93** umzusetzen, erhielt *D. Kremzow* in 70%iger Ausbeute das Enamin **97**. Bei der Übertragung auf das Mesylat **55** erhielt *S. Röper* neben 29% des Enamins **97** das Fluorid **92** in 27%iger Ausbeute (Schema 25).

¹³² S. Manna, J. R. Falck, C. Mioskowski, *Synth. Comm.* **1985**, 8, 663.

¹³³ H. Kunz, W. Sager, *Helv. Chim. Acta* **1985**, 68, 283.



Bedingungen: *i*, TBAF (4 equiv., 1M Lsg. in THF), THF, RF, 3.5 h.

Schema 25 Darstellung des Fluorids **92** mit TBAF.

Die Optimierung dieser Reaktion wurde eingehender untersucht und ist in Tabelle 3 zusammengefaßt. Primär wurde dabei der Einfluß der Fluoridionenkonzentration und der Reaktionstemperatur untersucht.

Tabelle 3 Optimierungsversuche zur Fluoriddarstellung

	Edukt	Zusatz	eq	Molarität	LM	Temp.	Zeit	Produkt	a)	b)	a)
				Fluorid							
				[mol/L]		[°C]	[h]		[%]		[%]
1	85	TBAF	4	0.2	THF	RT	24	93	0	85	87%
2	55	TBAF	4	0.2	THF	40	8	92	2	97	1,5
3	85	TBAF	4	0.25	THF	RF	6	93	18	97	24
4	55	TBAF	4	1	THF	RF	4	97	20		
5	c)	TBAF	6	0.5	THF/ DMSO	100	0.5	d)	17		
6	85	TBAF	6	0.33	THF/ DMSO	85	1.15	93	16	97	25

a) Ausbeute, b) Nebenprodukt, c) C10-C11-Dihydro-QCI-Mesylat, d) C10-C11-Dihydro-Enamin

Die Fluoride **92** und **93** konnten in keinen guten Ausbeuten erhalten werden. Das entscheidende Problem ist wahrscheinlich die hohe Flüchtigkeit der Produkte.¹³⁴ Besonders die Isolierung der Produkte in Gegenwart schwer flüchtiger Lösungsmittel (DMSO) bereitete hierbei Probleme.

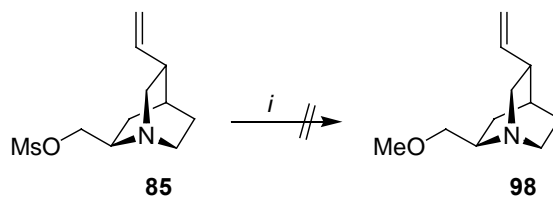
4.2 Sauerstoff- und Zinn-Nukleophile

Die Methylschützung der Hydroxyfunktion an C9 bereitete Probleme. Bei der Umsetzung mit Methyljodid wurde der Brückenkopfstickstoff methyliert.¹³⁵ Ein neuer Ansatz bestand

¹³⁴ Schon beim Abdestillieren von Diethylether verdampfte das Fluorid. Es konnte im Destillat nachgewiesen werden. Das Fluorid besitzt anscheinend einen ähnlichen Dampfdruck wie Et₂O.

¹³⁵ C. von Riesen, *Dissertation*, Universität Hannover, **1995**; U. Eggert, unveröffentlichte Ergebnisse.

in Anlehnung an die Halogenidddarstellung darin, die Methoxygruppe durch nukleophile Substitution von LiOMe in Dioxan einzuführen (Schema 26).

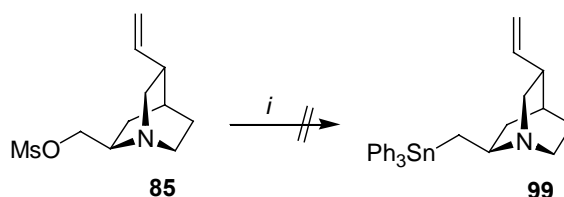


Bedingungen: *i*, LiOMe (6 equiv.), Dioxan, RF, 24 h.

Schema 26 Darstellungsversuch des Methylethers **98**.

Die Verbindung **98** wurde nicht isoliert.

Nach der erfolgreichen Iodeinführung an C9 sollten bessere Nucleophile in der S_N2-Reaktion getestet werden. Das Triphenylzinnanion hat eine um vier Zehnerpotenzen höherer Nucleophilie als Iodid.¹³⁶ Das Zinnanion wurde aus Triphenylzinnchlorid und Natrium in einer Umpolungsreaktion *in situ* hergestellt und mit dem Mesylat **85** zur Reaktion gebracht (Schema 27).



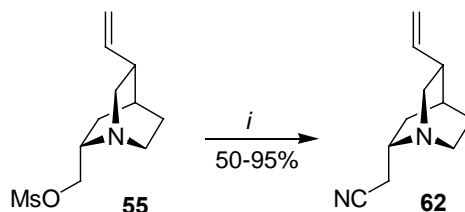
Bedingungen: *i*, Ph₃SnCl, Na, THF, -78 °C – RT, 6 h.

Schema 27 Versuch der Etablierung eines Zinnsubstituenten an C9.

Das Zinnderivat **99** konnte nicht isoliert werden.

4.3 Homologisierung an C9

Zur Homologisierung existieren verschiedene Ansätze. Cyanid als C1-Synthon findet in der Synthese vielfältige Verwendung. Die Einführung von Kohlenstoff-Nucleophilen in die C9 Position war deshalb von besonderem Interesse. *O. Schrage*⁹⁶ beschrieb einen Weg zur Darstellung des Nitrils **62** ausgehend vom Mesylat **55** (Schema 28).



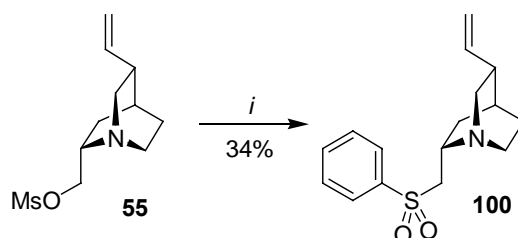
Bedingungen: *i*, KCN (5 equiv.), CsF (4 equiv.), 18-K-6 (katal.), Toluol, RF, 4 d.

¹³⁶ G. N. Schrauzer, E. Deutsch, R. J. Windgassen, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 2441.

Schema 28 Methode zur Darstellung des Cyanids **62**.

4.3.1 Carbanionen stabilisierende Gruppen - Wege zur Homologisierung

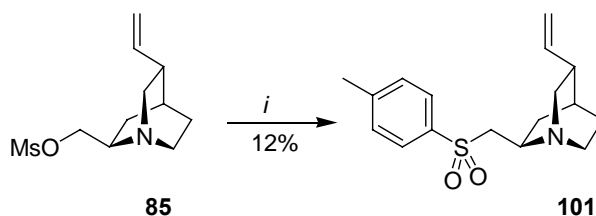
In Zusammenarbeit mit *S. Röper* und *D. Kremzow* sollten Anionen stabilisierende Gruppen an der C9 Position eingeführt werden, die für Kupplungsreaktionen mit Kohlenstoff-Elektrophilen geeignet sind. Die Sulfone sollten in Anlehnung an die Cyanierungsmethode aus Schema 28 darstellbar sein. Mesylat **55** wurde mit Natriumphenylsulfinat in Toluol umgesetzt (Schema 29).



Bedingungen: *i*, NaSO₂Ph (3 equiv.), CsF (3 equiv.), 15-K-5 (katal.), Toluol, RF, 3 d.

Schema 29 Darstellung des Sulfinats **100**.

Das Sulfinat wurde in mäßigen 34% erhalten. Zur Verbesserung der Ausbeute wurde das Toluolsulfinat mit höheren Äquivalenten eingesetzt (Schema 30).

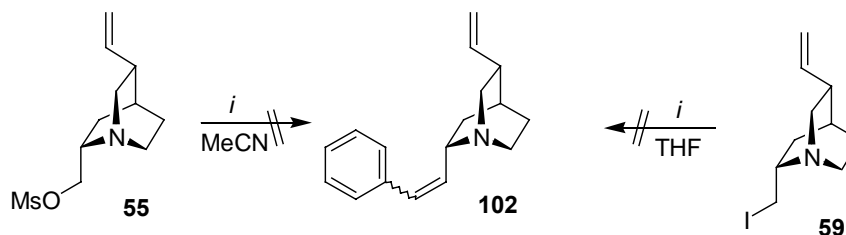


Bedingungen: *i*, NaSO₂Tol (5 equiv.), CsF (4 equiv.), 15-K-5 (katal.), Toluol, RF, 3 d.

Schema 30 Darstellung des Sulfinats **101**.

Die erhaltene Ausbeute war mit 12% ebenfalls sehr gering. Da sich in den parallelen Arbeiten zeigte, daß sich die Deprotonierung der Sulfone schwierig gestaltete, wurden keine weiteren Optimierungen unternommen.

In einem anderen Ansatz sollten die C9-homologen Verbindungen in einer direkten Wittigreaktion entstehen. Dazu wurden das Iodid **59** bzw. das Mesylat **55** mit Triphenylphosphin erhitzt. Das *in situ* erzeugte Phosphoniumsalz wurde unter Standard-Wittig-Bedingungen mit Benzaldehyd umgesetzt (Schema 31).



Bedingungen: *i*, a) PPh₃, MeCN, RF, 3 h, b) KHMDS, Benzaldehyd, -78 °C-RF, 6 h.

Schema 31 Darstellungsversuch des Wittigproduktes **102**.

In beiden Reaktionen wurde kein Produkt **102** isoliert.

In einem weiteren Versuch sollte untersucht werden, ob sich die Phosphoniumspezies **103** (Abb. 20) überhaupt bildet. Hierzu wurde nach Umsetzung des Iodids **59** die Reaktion aufgearbeitet. Das Salz **103** konnte nicht isoliert werden.

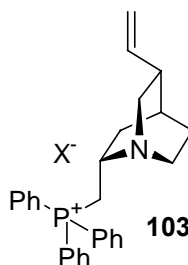
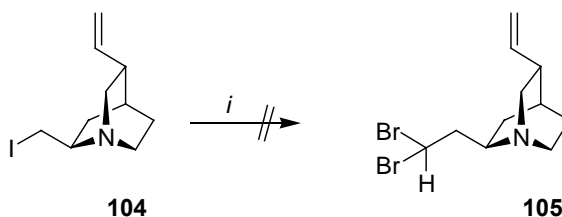


Abb. 20 Phosphoniumspezies **103**.

4.3.2 Direkte carbanoide Homologisierungsversuche

Lee *et al.* beschrieben in ihren Arbeiten die Umsetzung des deprotonierten Dibrommethans mit primären Iodiden zu homologen Dibromiden.¹³⁷ Diese Methode wurde auf QCD-Iodid **104** übertragen (Schema 32).



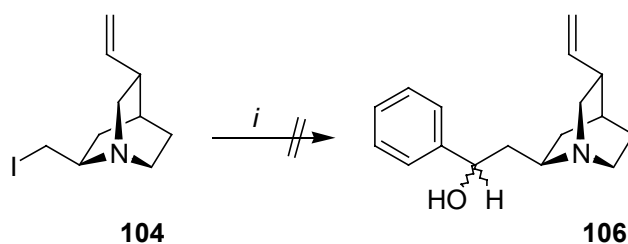
Bedingungen: *i*, LDA, CH₂Br₂, HMPA/Et₂O/THF (1:5:5), -100 °C, 30 min.

Schema 32 Versuch der Darstellung des Dibromids **105**.

Die Verbindung **105** wurde nicht erhalten.

In Anlehnung an frühere Arbeiten im Arbeitskreis Hoffmann⁹⁷ sollte das Iodid **104** bei -100 °C mit *t*-Buli dehalogeniert und mit Benzaldehyd abgefangen werden (Schema 33).

¹³⁷ E. Lee, C. M. Park, J. S. Yun, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 8017.



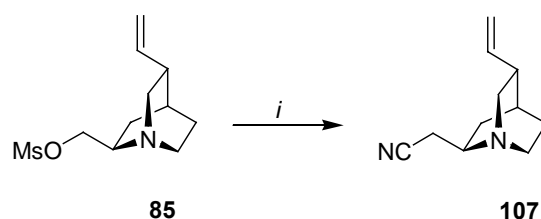
Bedingungen: *i*, *t*-BuLi, Benzaldehyd, Et₂O/Pentan (2:3), -100 °C, 30 min.

Schema 33 Darstellungsversuch des 1,3-Aminoalkohols **106**.

Verbindung **106** wurde nicht isoliert.

4.3.3 Cyanide weitere Modifikationen der Reaktionsbedingungen

Die Methode von *O. Schrake* zur Cyanierung (vergleiche Schema 28) erwies sich für größere Ansätze (größer 20 mmol) als ungeeignet. Eine Methode von *A. Vakalopoulos*¹³⁸ mit Tetrabutylammoniumcyanid als Cyanidquelle konnte erfolgreich auf die Mesylate **55** und **85** übertragen werden. Die Reaktionsbedingungen und Ausbeuten sind in Tabelle 4 zusammengestellt.



Bedingungen: *i*, Tabelle 4

Schema 34 Darstellung des Cyanids **107** mit TBA-CN.

¹³⁸ A. Vakalopoulos, *Dissertation*, Universität Hannover, 2000.

Tabelle 4 Optimierungsversuche zur Darstellung der Cyanide **62** und **107**.

	<i>Edukt</i>	<i>eq</i>	<i>Zusatz</i>	<i>eq</i>	<i>LM</i>	<i>Zeit</i>	<i>Temp.</i>	<i>Produkt</i>	<i>Ausbeute</i>
	TBACN					[h]	[°C]		[%]
1	85	2	-	-	CH ₃ CN	24	RF	107	17
2	85	2	CsF	5	Toluol	96	65	107	11
3	55	1.1	-	-	CH ₃ CN	48	40	62	16 ^{c)}
4	85	1.1	-	-	CH ₃ CN	48	40	107	14 ^{c)}
5	85	1.4	-	-	DMSO	5	120	107	69
6	55	1,1	-	-	DMSO ^{d)}	8	RT-120	62	62
7	85	0,2	KCN	3	DMSO	9	120	107	59
8	55	0.25	KCN	3	DMSO	10	120	62	63
9	85	0.28	KCN	0.82	DMSO	4	120	107	45
10	59	1	KCN	4	CH ₃ CN	16	RF	62	15
11	a)	0.25	KCN	4	DMSO	2.5	120	b)	51

a) 10,11-Dihydroquincorinmesylat, b) 10,11-Dihydroquincorincyanid, c) borsm, d) 1 molar.

Die höchste Ausbeute mit 69% wurde mit überstöchiometrischen Mengen an TBACN erzielt (Eintag 5). Es konnte gezeigt werden, daß die Reaktion auch unter Verwendung von TBACN in katalytischen Mengen mit KCN als zusätzlicher Cyanidquelle in guten 63% durchgeführt werden konnte (Eintrag 8).

5 Chemie zu den Homologen des QCI und QCD

Mit QCI- und QCD-Cyanid **62** und **107** war eine Homologisierung an C9 etabliert worden. Da weitere Homologisierungen erfolglos blieben, sollte die Cyanide **62** und **107** weiter transformiert werden. Ziel war es eine homologe Reihe von den β -Aminoäuren **108** und **109** über die 1,2-Aminoaldehyde **110** und **111** bis zu den 1,3-Aminoalkoholen **112** und **113** darzustellen (Abb. 21).

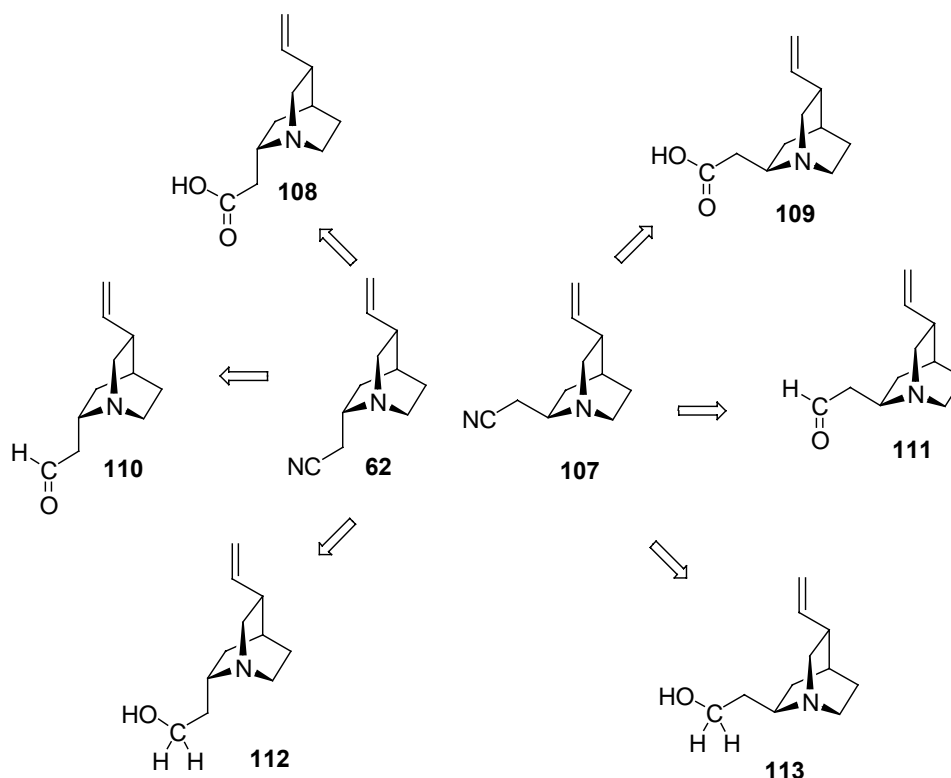
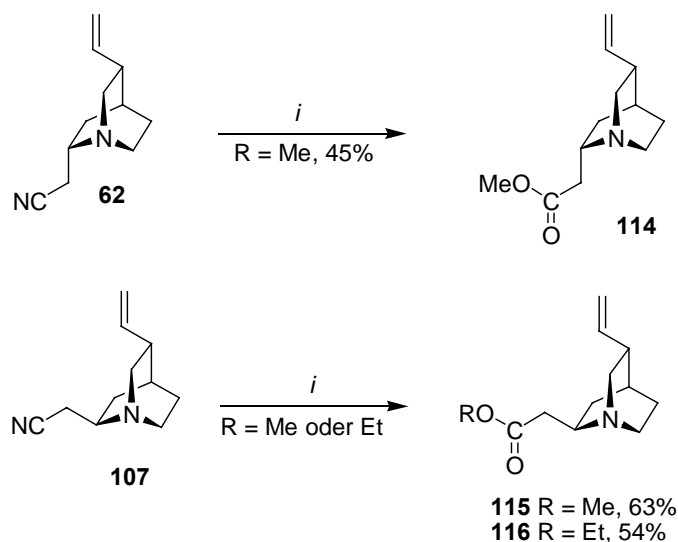


Abb. 21 Die Cyanide **62** und **107** als Startmaterial zur C9-homologen Reihe der β -Aminoalkohole QCI **1** und QCD **2**.

5.1 Verseifung zu den Estern

Die Cyanide **62** und **107** stellen geschützte β -Aminosäuren dar. Formal wären die korrespondierenden Säuren demnach durch Hydrolyse zugänglich. Zur besseren Isolierung sollten die Säuren als Ester vorliegen. *Gotor et al.* beschreiben in ihren Arbeiten die Ethanolyse von Cyaniden.¹³⁹ Entsprechend ihrer Arbeit wurden die Cyanide **62** und **107** umgesetzt (Schema 35).

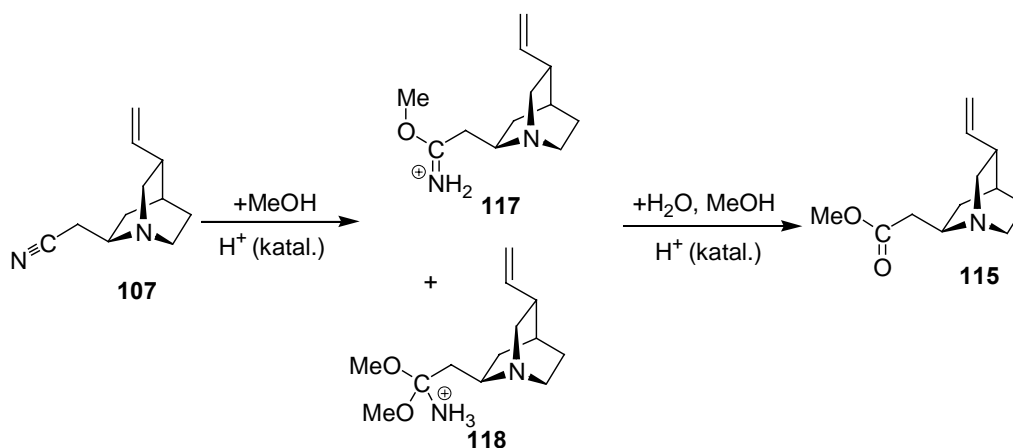
¹³⁹ S. Nazabadioko, R. J. Pérez, R. Brieva, V. Gotor, *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 1597.



Bedingungen: i, a) ROH (mit HCl(g) gesättigt)/ROH (3:1), 0 °C-RT, 2.5 d; b) Zugabe 2n Salzsäure, 0 °C-RT, 1.5 d.

Schema 35 Solvolyse der Cyanide **62** und **107** zu den Estern **114**, **115** und **116**.

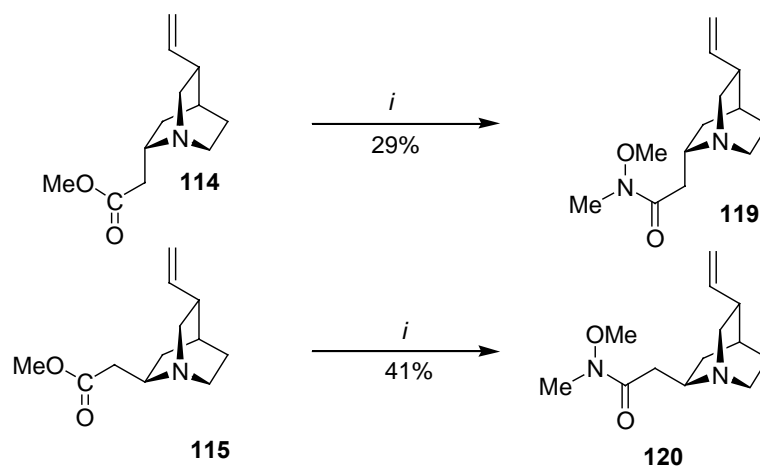
Die Ester **114**, **115** und **116** wurden in wechselnden Ausbeuten erhalten. Es gestaltete sich als schwierig die Reaktion Dünnschicht chromatographisch zu verfolgen. Arbeitete man ohne längere Behandlung mit verdünnter Salzsäure auf isolierte man nur das Edukt. In alkoholischer Lösung stoppte die Reaktion beim protonierten *Pinner* Ester **117** stehen; denkbar wäre noch das Ammoniumderivat **118** (Schema 36).



Schema 36 Bildung des intermediären *Pinner* Esters **117** bei der Methanolyse von **107**.

Die Methylester **114** und **115** konnten unter Standardbedingungen¹⁴⁰ in die Weinrebamide **119** und **120** überführt werden (Schema 37).

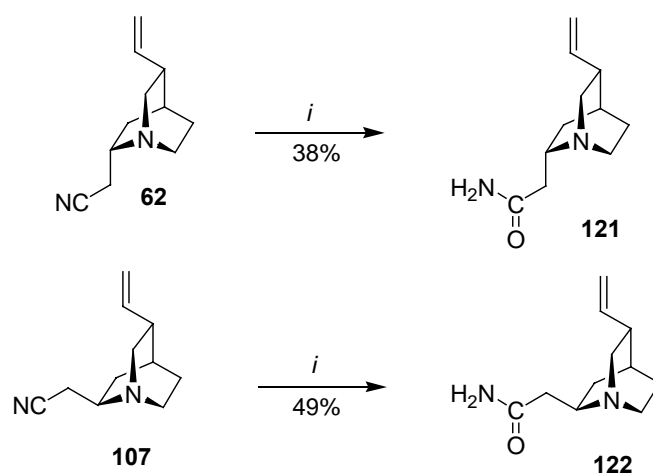
¹⁴⁰ M. Mentzel, H. M. R. Hoffmann, *J. prakt. Chem.* **1997**, 517.



Bedingungen: *i*, Me₂AlCl, NHMe(OMe)·HCl, DCM, RT, 1 h.

Schema 37 Transformation der Ester **114** und **115** in die Weinrebamide **119** und **120**.

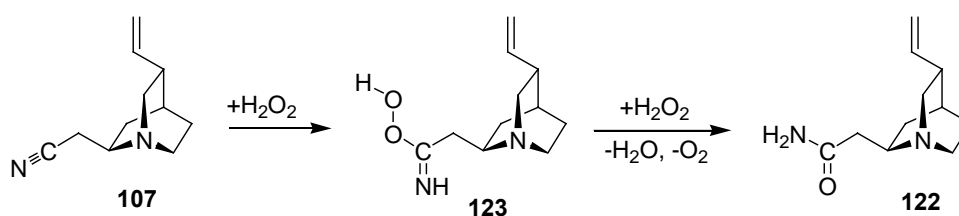
Ein Protokoll¹⁴¹ zur Bildung von Amidinen aus Cyaniden mit Wasserstoffperoxid unter Phasentransferkatalyse wurde auf die Verbindungen **62** und **107** angewendet (Schema 38).



Bedingungen: *i*, H₂O₂ (30%ige Lsg.), NaOH (20%ige Lsg.), Bu₄NHSO₄, DCM, RT, 2 d.

Schema 38 Darstellung der Säureamide **121** und **122**.

Die Reaktion verläuft dabei über die Bildung des Intermediats **123** (Schema 39).



Schema 39 Peroxo-Imid **123** als Intermediat in der Solvolyse von **107** mit H₂O₂.

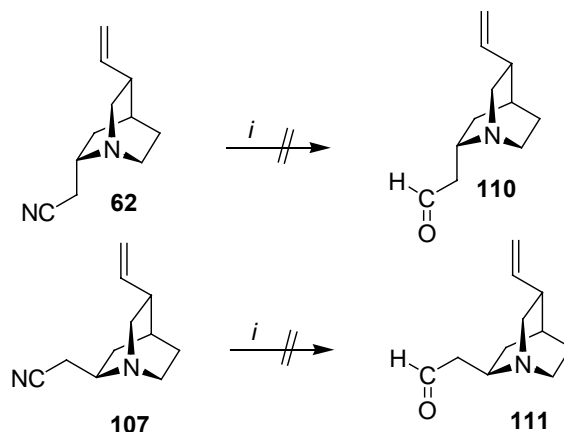
¹⁴¹ S. Cacchi, D. Misti, F. La Torre, *Synthesis*, **1980**, 243.

Der Vorteil des Peroxyanions gegenüber dem Hydroxid ist seine höhere Nukleophilie.

5.2 Homologe Alkohole und Aldehyde durch Reduktion der homologen β -Aminosäurederivate

5.2.1 Reduktion der Cyanidfunktion

Aldehyde sind durch Umsetzung mit DiBAH direkt aus Cyaniden darstellbar.¹³⁸ Diese Methode wurde auf die Cyanide angewendet (Schema 40).



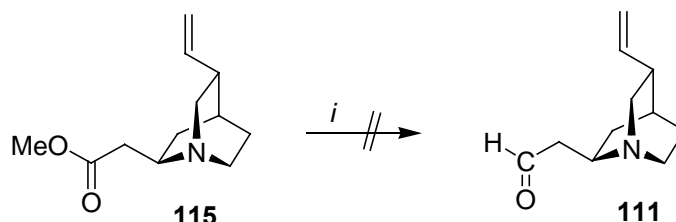
Bedingungen: *i*, a) DiBAH, Toluol, -78 °C, 1 h, b) Essigsäure, 0 °C, 1 h.

Schema 40 Reduktionsversuch der Cyanide **62** und **107** zu den Aldehyden **110** und **111**.

Die Aldehyde **110** und **111** wurden nicht erhalten. Die Edukte ließen sich reisolieren. Versuche, die Reduktion bei erhöhter Temperatur durchzuführen, hatten die Zersetzung der Edukte zur Folge.

5.2.2 Reduktion der Ester

Mit den Estern **114** und **115** besaß man alternative Edukte für die reduktive Darstellung der homologen Aldehyde und Alkohole. Der Ester **115** wurde mit DiBAH analog der Cyanidversuche umgesetzt (Schema 41).

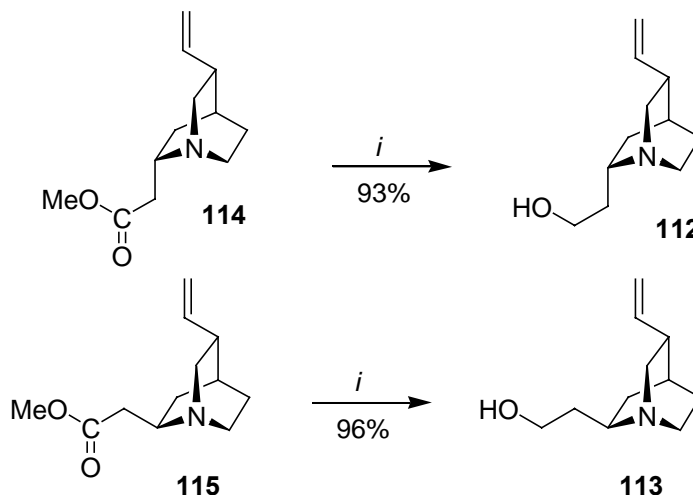


Bedingungen: *i*, a) DiBAH, Toluol, -90 °C, 1 h, b) Essigsäure, 0 °C, 1 h.

Schema 41 Versuch, den Aldehyd **111** aus dem Methylester **115** darzustellen.

Eine Umsetzung zum Aldehyd **111** wurde nicht beobachtet. Eine Forcierung der Reaktionsbedingungen führte zu einer undefinierten Zersetzung des Edukts.¹⁴²

Alkohole lassen sich durch Reduktion von Estern mit LAH erhalten. Die Ester **114** und **115** wurden unter Standardbedingungen mit LAH umgesetzt (Schema 42).



Bedingungen: *i*, LiAlH₄ (3 eq), THF, 0 °C, 0.5 h.

Schema 42 Darstellung der γ -Aminoalkohole **112** und **113**.

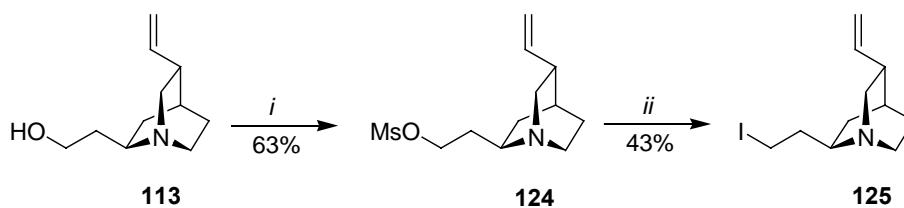
Die homologen Alkohole wurden in sehr guten Ausbeuten von 93% (**112**) und 96% (**113**) erhalten. Damit waren die homologen γ -Aminoalkohole **112** und **113** in einer vier Stufen Sequenz mit einer Ausbeute von knapp 30% aus den kommerziell erhältlichen β -Aminoalkolen QCI **1** und QCD **2** zugänglich.

5.3 Weiterführende Reaktionen

Mit den dargestellten Verbindungen eröffnen sich weitere Felder für die chemische Forschung an den 2,5 disubstituierten Chinuclidinen. Insbesondere die Weinrebamide **119** und **120** stellen ein geeignetes Edukt für die gezielte Darstellung von unnatürlichen *Cinchona* Alkaloiden dar. An den homologen Alkoholen **112** und **113** sind vergleichende Reaktionen zu den β -Aminoalkoholen **1** und **2** unter dem Aspekt des β -Stickstoffeffektes denkbar.

In ersten Versuchen wurde der γ -Aminoalkohol **113** in das Mesylat **124** überführt. Dieses sollte unter den gleichen Bedingungen wie 1,2-Aminomesylate **55** und **85** in das Iodid **125** überführt werden (Schema 43).

¹⁴² Im Vergleich zur LAH-Reduktion konnte noch nicht einmal der homologe Alkohol **113** detektiert werden.

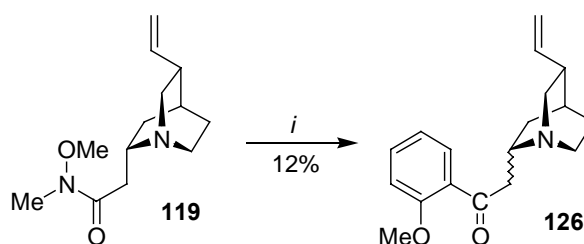


Bedingungen: *i*, MsCl (1.4 equiv.), Et₃N (2.2 equiv.), DCM, 0 °C – RT, 30 min; *ii*, LiI (3 equiv.), Dioxan, RT-50 °C, 30 min.

Schema 43 Darstellung des homologen Mesylats **124** und Iodids **125**.

Bei der Reaktion zum Iodid **125** war das Mesylat **124** schon beim Aufheizen nach 30 Minuten vollständig abreagiert.

Abschließend sollte die Darstellung eines homologen Ketons aus dem Weinrebamid **119** einen Zugang zu 1,3 unnatürlichen *Cinchona* Alkaloiden aufgezeigt werden. Das Weinrebamid **119** wurde mit lithiierten 2-Bromanisol zum Keton **126** umgesetzt (Schema 44).



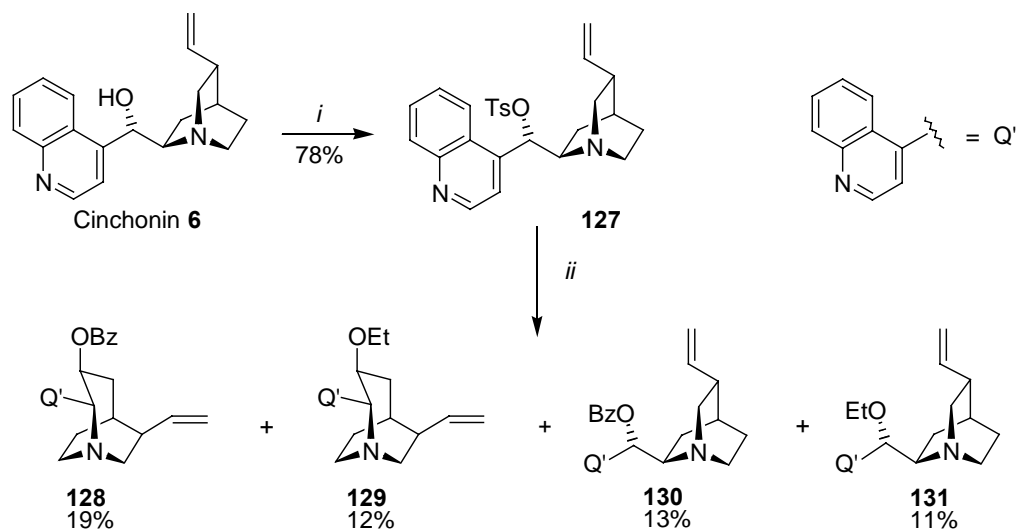
Bedingungen: *i*, 2-Bromanisol, n-BuLi, THF, , DCM, -78 °C – RT, 3 h.

Schema 44 Darstellung des 1,2-Aminoketons **126**.

Das Keton **126** wurde als epimeres Gemisch in einer mäßigen Ausbeute von 12% isoliert. Die epimerisierte Position konnte nicht näher lokalisiert werden.

6 Cinch Basen und zweite Cinchona Umlagerung

Die im Arbeitskreis *Hoffmann* mechanistisch aufgeklärte „erste“ Cinchona Umlagerung^{143, 86} (siehe Kapitel 2.4) wurde von *S. Röper*³⁸ weitergehend untersucht. Aufgrund der Schwierigkeiten bei der Bromierung an C9 des Chinins und Chinidins wurde nach Alternativen dafür, und vor allem silberfreien Bedingungen für die erste Cinchona Umlagerung gesucht.¹⁴⁴ *Suszko* und *Tomanek* beschrieben 1932 in ihrer Arbeit, daß sie nach Tosylierung des Cinchonins **6**, Umesterung des Tosylates **127** mit Kaliumbenzoat und abschließender Verseifung eine isomere Base gewonnen hatten. Die Verbindung sei *struktur-identisch* mit Cinchonin **6** und wurde von ihnen als *epi*-Cinchonin bezeichnet.¹⁴⁵ *Rabe et al.* stellten dieses Ergebnis in Frage. Sie fanden heraus, daß es sich bei der als *epi*-Cinchonin postulierten Verbindung um das Hetero-Cinchoninderivat handelte.¹⁴⁶ Somit würde ohne Zugabe von Silberionen ein Umlagerungsprodukt im Sinne der ersten Cinchona Umlagerung entstehen. Die widersprüchlichen Aussagen wurden einer erneuten experimentellen Überprüfung unterzogen (Schema 45).¹⁴⁷



Bedingungen: *i*, TsCl, Et₃N, THF, RF, 16 h; *ii*, C₆H₅CO₂Na, EtOH, RF, 3 d.

Schema 45 Reproduktion der Versuche von *Suszko* und *Rabe*.

Die Umsetzung des Tosylates **127** mit Natriumbenzoat lieferte vier Produkte.¹⁴⁸ Die Substitutionsprodukte **130** und **131** wurden unter Erhalt der Konfiguration an C9 gebildet. Die unpolaren Verbindungen **128** und **129** unterschieden sich in der chemischen

¹⁴³ Die erste Cinchona Umlagerung wird in der Literatur als *hetero* - Cinchona Umlagerung bezeichnet.

¹⁴⁴ Silber kommt als Schwermetall für eine potentielle industrielle Anwendung nicht in Frage.

¹⁴⁵ J. Suzsko, A. Tomanek, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1932**, 18.

¹⁴⁶ P. Rabe, H. Haeusler, W. Hochstätter, *Liebigs Ann.* **1934**, 514, 61.

¹⁴⁷ Für die Umesterung des Cinchonintosylats **127** wurde statt des Kaliumbenzoats das Natriumsalz verwendet.

¹⁴⁸ Die Produkte konnten chromatographisch getrennt werden.

Verschiebung erheblich von den bekannten α -Aminoethern und α -Aminobenzoaten aus der „ersten“ Cinchona Alkaloid Umlagerung. Die Struktur der Produkte wurde durch umfassende ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektroskopie aufgeklärt.¹⁴⁹ Es handelte sich um unter Inversion der Konfiguration an C8 und C9 umgelagerte 2,3,6-*tri*-substituierte 1-Azabicyclo[3.2.2]nonane. Eine Röntgenstruktur³⁸ von **128** belegte sowohl die Regio- als auch die Stereochemie. Die Verbindungen waren Produkte einer zweiten Cinchona Umlagerung.

In Methanol als Lösungsmittel wurde eine erhöhte Selektivität zugunsten der umgelagerten Produkte (OMe statt OEt) beobachtet (34% **128**, 21% **132**, 12% **133**, 7% **130**). Bei höherer Verdünnung verschob sich das Produktverhältnis zugunsten des Methylethers **132** (25% **128**, 26% **132**, 9% **133**, 11.5% **130**).

Die Reaktionssequenz wurde auf das Chinidin **4** übertragen. Die Tosylierung verlief in einer mäßigen Ausbeute.¹⁵⁰ Unter den Bedingungen der Umlagerung erhielt man ein vielfältigeres Produktspektrum. Neben den bei der Umlagerung von Cinchonin bekannten Produkten wurden weitere Produkte gebildet.¹⁵¹ Erstaunlicherweise war die Reaktionszeit mit einem Tag deutlich kürzer als beim Cinchonintosylat **127** (3 Tage).

6.1 Übertragung der zweiten Cinchona Umlagerung auf Cinchonidin

Die aus dem Reaktionsverhalten von Chinidin **4** und Cinchonin **6** erhaltenen Erkenntnisse über die Existenz einer zweiten Cinchona Umlagerung sollten auf Chinin **3** und Cinchonidin **5** übertragen werden. Die Möglichkeit, diese Umlagerung als Methode zur selektiven Darstellung der gewünschten Produkte zu nutzen, sollte evaluiert werden. Die anfänglich von *S. Röper*³⁸ beobachteten Unterschiede zwischen Cinchonin und Chinidin sollten im Hinblick auf mechanistische Details intensiver untersucht werden. Die dabei aufgetretenen Probleme und Überraschungen werden in den folgenden Kapiteln vorgestellt.

6.1.1 Sulfonylierung von Chinin und Cinchonidin

Für die zweite Cinchona Umlagerung mußten Chinin und Cinchonidin in ihre Tosylate überführt werden. Dafür sollte eine von *W. Braje* mit mäßigen Ausbeuten genutzte Methode von *Suszko et al.*¹⁵² verwendet werden. Die Reaktion wird von der Bildung

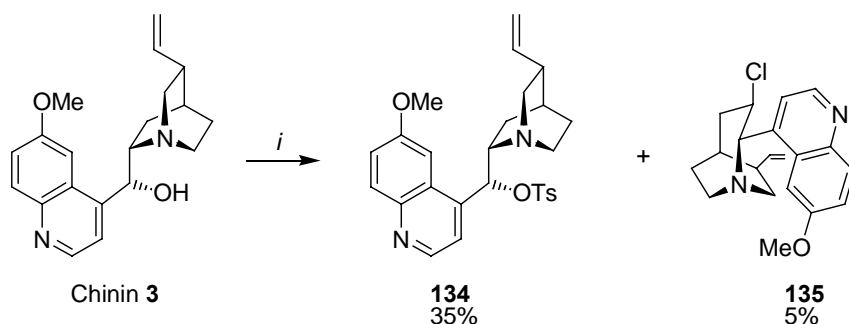
¹⁴⁹ Die Struktur wurde mit Hilfe von H, H-COSY, HMQC und vor allem HMBC-NMR-Experimenten aufgeklärt.

¹⁵⁰ Die Ausbeute von 49% ist bemerkenswerterweise wesentlich geringer als beim Cinchonin **6**.

¹⁵¹ Das Chinidintosylat wurde in EtOH mit Natriumbenzoat unter Rückfluß erhitzt. Es wurde das umgelagerte Benzoat mit 33%, der umgelagerte Ethylether mit 17% und der natürlich konfigurierte Ethylether mit 11% isoliert. Bei weiteren Produkten handelt es sich wahrscheinlich um ein Enamin und den an C9 epimeren Benzoat- und Ethoxyderivaten des Chinidins. Im Gegensatz zum Cinchonidintosylat **127** war in Ethanol die Ausbeute an umgelagerten Produkten höher.

¹⁵² J. Suszko, F. Szelag, *Bull. Int. Acad. Pol. Sci. Lett., Cl. Sci. Math. Nat. Ser. A* **1936**, 403.

zahlreicher Nebenprodukte begleitet. Das Chinintosylat **134** ließ sich in 35%iger Ausbeute erhalten. Eines der Nebenprodukte konnte als Verbindung **135** indentifiziert werden (Schema 46).¹⁵³



Bedingungen: *i*, TsCl (1.8 equiv.), Et₃N, THF, RF, 3 d.

Schema 46 Tosylierung von Chinin.

Das Chlorid **135** hat sich im Sinne der zweiten *Cinchona* Umlagerung gebildet. Die Struktur und besonders die Konfiguration an C2 und C3 des Chlorids **135** wurden durch eine Röntgenstrukturanalyse untermauert (Abb. 22). Das Nebenprodukt bestärkte die Vermutung einer auch am Chinin **3** möglichen zweiten *Cinchona* Umlagerung. Die Umlagerung am Chinin und deren mögliche mechanistische Erklärungen werden im Kapiteln 11 und 12 ausführlich besprochen.¹⁵⁴

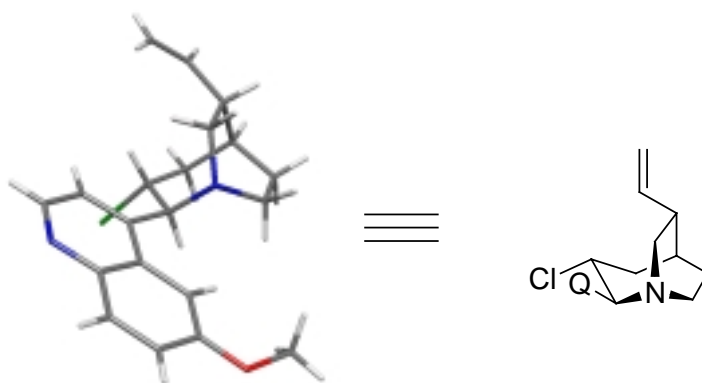


Abb. 22 Röntgenkristall Struktur von **135**.

Die Tosylierungsbedingungen wurden auf das Cinchonidin **5** übertragen. Die Reaktionszeit verkürzte sich um einen Tag. Die Ausbeute stieg auf knapp 70%.

¹⁵³ Die weiteren Nebenprodukte konnten nicht identifiziert werden. W. Braje brach die Tosylierung bei unvollständigem Umsatz nach 12 h ab. Er erreichte damit eine Ausbeute von 44%.

¹⁵⁴ Verbindung **135** bestätigte eine anfängliche und später korrigierte Annahme von *Rabe et al.*, daß die Umlagerung auch bei der Darstellung des Tosylates stattfindet.

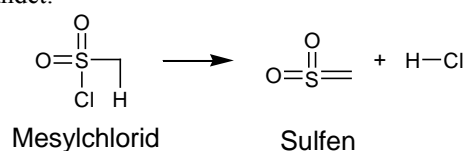
Da die Ausbeute der Tosylierungsreaktion beim Chinin mäßig war, wurde die Sulfonylierung eingehender untersucht. Es sollten elektrophilere Sulfonsäurechloride eingesetzt werden. Neben der Optimierung der Darstellung sollte auch das Potenzial der Derivate in der Umlagerung untersucht werden.

Von den Mesylaten ist bekannt, daß sie sich leicht und unter milden Bedingungen bilden.¹⁵⁵ Das 4-Brombenzolsulfonsäure-chlorid (Bros-Cl) und das 4-Nitrobenzolsulfonsäurechlorid (4-Nitro) sollten als akzeptorsubstituierte Derivate genutzt werden. Das Phenylmethylsulfonsäurechlorid (α -Ts-Cl) kann wie das Mesylchlorid Sulfene ausbilden. Parallel sollte untersucht werden, wie sich die Erhöhung der Äquivalente des Toluolsulfonsäurechlorids und der Zusatz von aktivierenden Basen wie Dimethylaminopyridin (DMAP) auf die Ausbeuten und Reaktionszeiten auswirkten. Die Ergebnisse sind in Tabelle 5 zusammengefaßt.

Tabelle 5 Optimierungsversuche zur Sulfonylierung an Chinin **3** und Cinchonidin **5**.

Eintrag	Edukt	Sulfonat	Equiv	Zusätze	LM	Zeit	Temp.	Produkt	Ausbeute
				[mol%]		[h]	[°C]		[%]
1	3	Ts-Cl	1.8		THF	3 d	RF	134	35
2	5	Ts-Cl	1.8		THF	2 d	RF	136	69
3	3	Bros-Cl	2.0		THF	3 d	50	137	28
4	3	α -Ts-Cl	2.7		THF	4	RT	138	59
5	5	4-Nitro	1.5		DCM	30	RT	139	55
6	3	Ms-Cl	1.8		THF	1.5	RT	140	95
7	5	Ms-Cl	1.5		THF/ DCM	1.5	RT	141	84
8	3	Ts-Cl	5.0	DMAP 5	THF	6	RF	134	89
9	5	Ts-Cl	5.0	DMAP 25	THF	18	RF	136	90

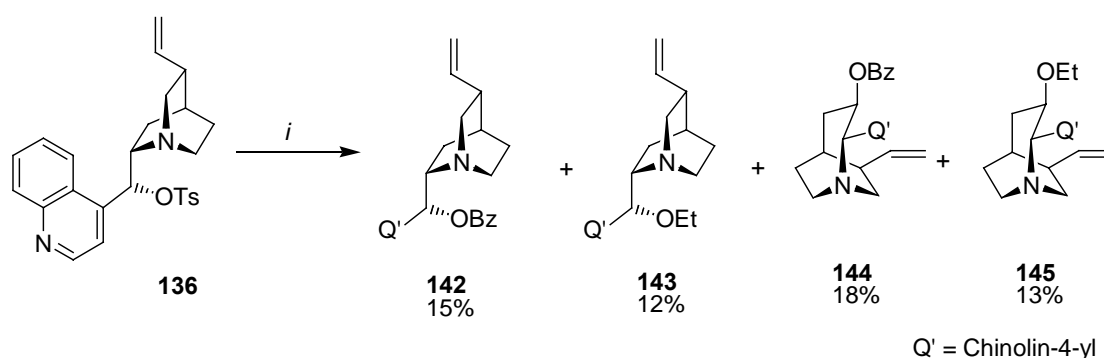
¹⁵⁵ Die hohe Reaktivität des Methansulfonsäurechlorids wird mit seiner Fähigkeit zur Erzeugung von Sulfen als reaktive Zwischenstufe begründet.



Die Mesylate ließen sich in guten bis sehr guten Ausbeuten darstellen (Eintrag 6, 7). Die Verwendung von akzeptorsubstituierten Benzolsulfonsäurechloriden führte zu einer geringeren Ausbeute (Eintrag 3, 7). Das α -Toluolsulfonsäurechlorid ist mit 55% in moderaten Ausbeuten erhältlich, bei einer gegenüber dem Tosylchlorid deutlich verringerten Reaktionszeit (Eintrag 5). Durch Zugabe von DMAP und einer deutlichen Erhöhung der Äquivalente an Tosylchlorid konnten die Tosylate **134** und **136** in sehr guten Ausbeuten von 89 bzw. 90% erhalten werden (Eintrag 8 und 9).

6.1.2 Zweite *Cinchona* Umlagerung beim Cinchonidin (1. Generation)

Das Cinchonidintosylat **136** wurde mit Ethanol und Natriumbenzoat umgesetzt (Schema 47).



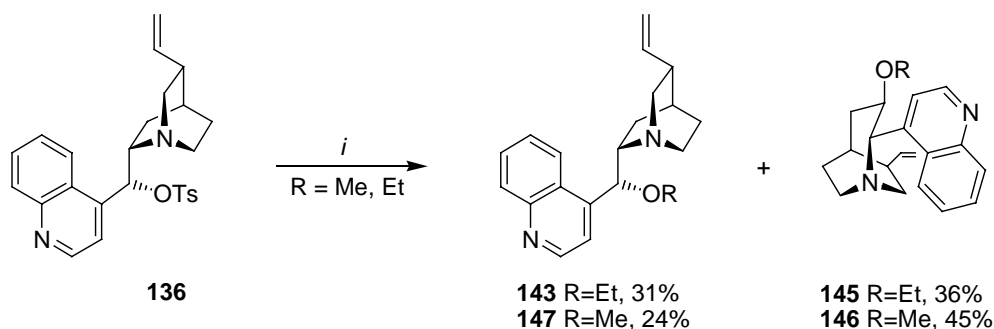
Bedingungen: *i*, C₆H₅CO₂Na (2 equiv.), EtOH, RF, 3 d.

Schema 47 Umsetzung von **136** mit Natriumbenzoat

Der Versuch zeigte, daß die zweite *Cinchona* Umlagerung auch beim Cinchonidin stattfindet. Die Ausbeuten sind vergleichbar mit jenen beim Cinchonin. Durch die Verwendung des polareren Methanols konnte in Analogie zum Cinchonin die Ausbeute an umgelagerten Verbindungen erhöht werden. In Methanol erhält man 20% des umgelagerten Benzoats **144** und 12% des umgelagerten Methoxyamins **146**.¹⁵⁶

Bei den Umlagerungsreaktionen konkurriert das Benzoat mit dem jeweiligen Lösungsmittel (MeOH bzw. EtOH) als Nukleophil. Um die Bedeutung des Benzoats für die Umlagerung zu untersuchen, wurde die Reaktion des Cinchonidintosylat **136** in reinem Lösungsmittel untersucht (Schema 48).

¹⁵⁶ Von den unter Retention erhaltenen Produkten fielen 13% auf das natürlich konfigurierte Benzoat **142** und 11% auf das natürlich konfigurierte Methylcinchonidin **147**. Darüber hinaus wurden 6% eines Enamins isoliert.



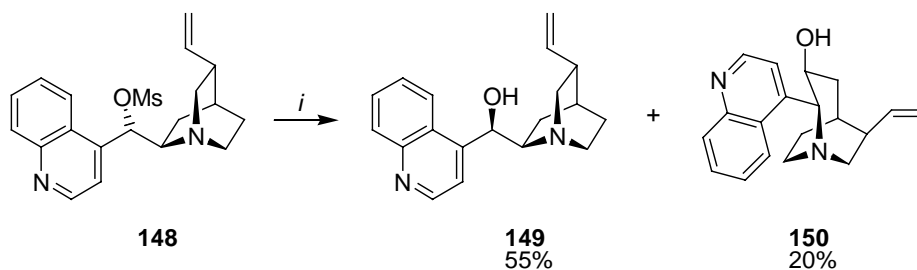
Bedingungen: *i*, ROH, RF, 3.5 d.

Schema 48 Alkoholysen von **136** ohne Natriumbenzoat.

Die Ergebnisse dieser Versuche waren sehr ermutigend. Sie zeigten, daß die Umlagerung auch in Abwesenheit von Natriumbenzoat unter geringfügiger Erhöhung der Reaktionszeit stattfindet. Die Gesamtausbeute aller Produkte liegt wieder bei knapp 70%. In Methanol wurden wiederum die umgelagerten Produkte bevorzugt gebildet. Ob diese Selektivität aus der niedrigeren Reaktionstemperatur resultiert, wurde nicht untersucht. Als Zwischenergebnis läßt sich festhalten, daß der umgelagerte Methylether **146** in 45%iger Ausbeute darstellbar ist.

6.2 Hydrolyse zu den epimeren Cinch Basen

Für die in Kapitel 8 beschriebene erste Cinchona Umlagerung (2. Generation) war es notwendig, die an C9 epimeren Cinch Basen darzustellen. Die Übertragung der von Chinin **3** und Chinidin **4** bekannten Reaktionsfolge mit Weinsäure (Kapitel 2.1.1) ist nicht trivial. Der Hydrolyseschritt erfolgt in schlechten Ausbeuten.¹³¹ Bei der Hydrolyse von Cinchoninmesylat **148** mit 1.1 Äquivalenten Weinsäure in kochendem Wasser konnte S. Röper neben 55% des gewünschten *epi*-Cinchonins **149** 20% einer neuen, unpolaren Verbindung **150** isolieren (Schema 49). Eine Röntgenstrukturanalyse¹⁵⁷ bestätigte die Struktur und Stereochemie des 1,2-Aminoalkohols **150**.



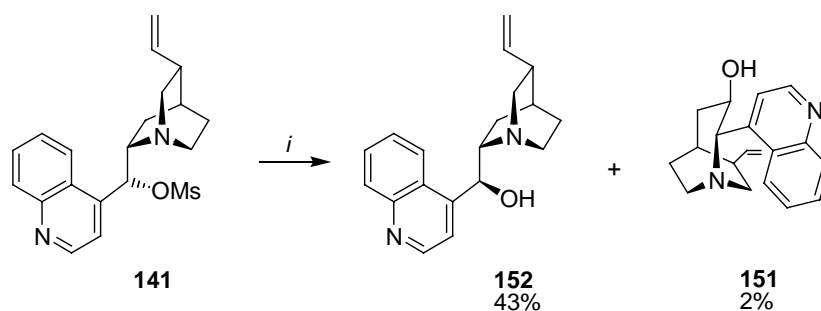
Bedingungen: *i*, Weinsäure (1.1 equiv.), H₂O, RF, 4.5 h.

Schema 49 Bildung des Alkohols **150** bei der sauren Hydrolyse von **148**.

¹⁵⁷ H. M. R. Hoffmann, M. H. Franz, R. Wartchow, S. Röper, Veröffentlichung in Vorbereitung.

6.2.1 Hydrolyse von Cinchonidinmesylat unter sauren Bedingungen

Bei der Hydrolyse des Cinchonidinmesylats **141** wurde bis dahin kein unter Wanderung des Stickstoffs umgelagerter β -Aminoalkohol **151** detektiert. Sensibilisiert durch die Ergebnisse beim Cinchoninmesylat **148** wurde bei der Hydrolyse des Cinchonidinmesylats **141** intensiv nach unpolareren Nebenprodukten gesucht. Die Hydrolyse unter Standardbedingungen (1.1 equiv. Weinsäure) führte zu 2% des umgelagerten Alkohols **151** (Schema 50).



Bedingungen: *i*, Weinsäure (1.1 equiv.), Wasser, RF, 4.5 h.

Schema 50 Bildung des Alkohols **151** bei der sauren Hydrolyse von **141**.

Die Bildung der Alkohole **150** und **151** zeigte, daß die zweite *Cinchona* Umlagerung auch unter wäßrig, sauren Bedingungen eintreten kann. Besonders die reproduzierbare Menge von 20% Alkohol **150** im Falle des Cinchoninmesylates **148** legte nahe, daß es sich um kein Artefakt handelte. Im folgenden soll die Funktion der Weinsäure diskutiert und in den Kapiteln 6.2.2 und 6.2.3 die optimierte Darstellung der neuartigen 1,2-Aminoalkohole **150** und **151** beschrieben werden.

Der Einfluß der Weinsäure auf die Hydrolyse der Mesylate der *Cinch* Basen **141** und **148** wurde untersucht.

Tabelle 6 Einfluß der Weinsäure auf Hydrolyse der *Cinch* Basen

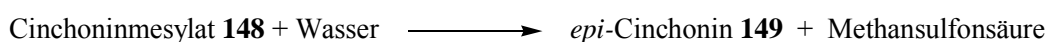
Eintrag	Edukt	Weinsäure [equiv.]	Zeit [h]	Produkt	Ausbeute [%]	Nebenprodukt	Ausbeute [%]
1	141	1.1	4.5	152	43	151	2
2	148	1.1	4.5	149	55	150	20
3	141	3.7	5.5	152	59	-	-
4	148	0.1	3.5	149/6	26 (1:1)	150	48
5	148	1.1 ^{a)}	4.5	149	6	148	70
6	148	1.1 ^{a)}	13 d	149	28	148	16

a) zusätzlich zur Weinsäure wurde noch ein Equivalent Methansulfonsäure hinzugegeben.¹⁵⁸

¹⁵⁸ Methansulfonsäure wurde gewählt, da sie bei der Hydrolysereaktion des Mesylats freigesetzt wird und man eine Idee über die Beeinflussung der Reaktion durch die freiwerdende Säure bekommt.

Durch Zugabe weiterer Äquivalente Weinsäure konnte die Ausbeute an **152** von 43 auf 59% erhöht werden (Eintrag 3). Zugabe externer Säure (Eintrag 5 und 6) führte zu erhöhten Reaktionszeiten und drastisch verminderten Ausbeuten. Eine Reduzierung der Säureäquivalente führte zur Isolierung epimeren Gemisches an [2.2.2]-Alkoholen und zu einem verstärkten Anteil des umgelagerten Alkohols **150** (Eintrag 4).

Allgemein stellt die Hydrolyse formal eine S_N1-Reaktion dar. Die Fähigkeit des Wassers Kationen und Anionen gut zu solvatisieren, begünstigt den monomolekularen Zerfall des Eduktes. Begründet durch die Kontaktionenpaar-Theorie ist der invertierende Angriff gegenüber dem unter Retention begünstigt, so daß zumeist nur eine Teilracemisierung eintritt.¹⁵⁹ Am Chininmesylat **140** wurde die Hydrolyse schon eingehend untersucht. (Kapitel 2.1.1) Die vollständige Inversion des Chininmesylates **140** stellt somit eine Besonderheit dar. Dies wird durch seine sehr kompakte *anti*, *geschlossen* Konformation begründet. Es ist eine hydrophobe Kugel inmitten einer Hülle aus Wassermolekülen. Es kann deshalb angenommen werden, daß der Zustand des Kontaktionenpaares relativ lange erhalten bleibt und der Angriff eines Wassermoleküls dirigiert durch den Chinuclidinstickstoff von der Rückseite erfolgen muß. Die zugesetzte Weinsäure protoniert¹⁶⁰ teilweise den Chinuclidinstickstoff und erhöht sichtbar die Löslichkeit des Chininmesylats **140** in Wasser. Darüber hinaus kommt es zu weiteren supramolekularen Kontakten zwischen der Weinsäure und den drei weiteren Wasserstoffbindungsakzeptoratomen¹⁶¹ des Chininmesylats **140**.¹⁶² Ersetzte man die Weinsäure durch stärkere Säuren wie Toluolsulfonsäure oder Schwefelsäure in weiterhin equimolaren Mengen, sank die Ausbeute leicht und die Reaktionszeit verlängerte sich merklich. Führt man die Reaktion in 2n Schwefelsäure durch, so fand keine Hydrolyse mehr statt und das Edukt wurde weitestgehend reisoliert.¹⁶³ Da eine starke Protonierung der Hydrolyse entgegenläuft, kommt der Weinsäure somit hauptsächlich die Aufgabe als phasenvermittelndes Agens zu. Wechselte man vom sauren ins basische Milieu, wurde Zersetzung des Startmaterials beobachtet. Wurde *epi*-Chininmesylat **153** in *reinem* Wasser unter Rückfluß erhitzt, erhielt man *epi*-Chinin **44** in 75%iger Ausbeute.⁸⁶



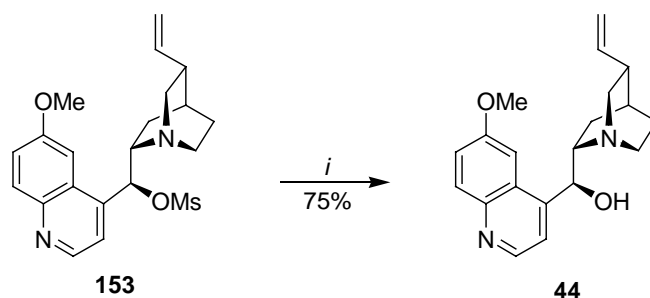
¹⁵⁹ C. K. Ingold, *Structure and Mechanism in Organic Chemistry*, 2. Ed., Cornell University Press, Ithaca N.Y., **1969**, 521.

¹⁶⁰ Die Protonierung erleichtert die Substitution.

¹⁶¹ 6'-OMe Sauerstoff, Chinulinstickstoff und C9 Fluchtgruppe.

¹⁶² C. Ryttersgaard, S. Larsen, *Acta Cryst. Section C* **1998**, C54, 1701.

¹⁶³ Dieses Ergebnis legt es nah, daß im Solvolyseschritt *nicht* protoniertes Chinuclidin benötigt wird.



Bedingungen: *i*, H₂O, RF, 8 h.

Schema 51 Hydrolyse von *epi*-Chininmesylat **153** in *reinem* Wasser.

Bei Reaktionen in Wasser sind organische Moleküle nicht im herkömmlichen Sinne solvatisiert. Sie sind eher im Wasser geschmolzen.¹⁶⁴ Es liegt eine deutliche Phasengrenze innerhalb des Wassers vor, woraus ein Sprung im chemischen Potential folgt.

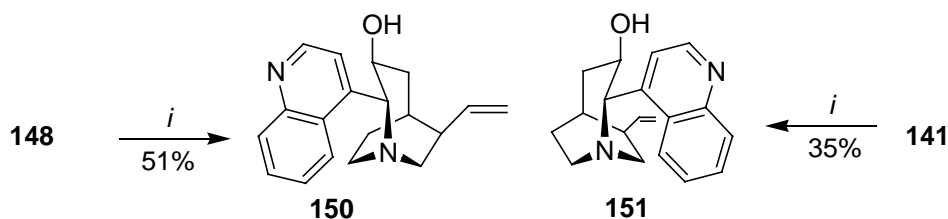
Bei den *Cinch* Basen nimmt der hydrophobe Charakter wegen der fehlenden 6'-Methoxygruppe zu.¹⁶⁵ Da der Aromat ohne 6'-Methoxygruppe weniger Elektronendonorkapazität hat, kann er Kationen weniger gut stabilisieren. Der größere hydrophobe Charakter verstärkt den Sprung an der Phasengrenze. Deshalb ist das C9-Kation bei den *Cinch* Basen reaktiver als beim Chinin **3**. Bei den *Cinch* Basen wird eine erhöhte Eliminierungstendenz, eine hohe undefinierte Zersetzung und die Wagner-Meerwein-artige Wanderung des bezüglich der Fluchtgruppe *anti*-periplanaren Chinuclidinstickstoffs beobachtet. Mit dieser schwächeren Stabilisierung korreliert eine geringere Bildungstendenz mit der daraus resultierenden verlängerten Reaktionszeit.

6.2.2 Umlagernde Hydrolyse in *purem* Wasser

Wurde das Mesylat **141** in destilliertem Wasser ohne Weinsäurezusatz suspendiert, beobachtete man eine erwartete deutliche Reduzierung der Löslichkeit. Beim Erhitzen entstand eine klare Lösung. Erleichtert wurde dieses durch ein pulverisiertes Edukt, der Verwendung von vorgewärmten Wasser und der Einstellung einer hohen Verdünnung (1-10 mmol/Liter H₂O). Dadurch stieg die Ausbeute an umgelagerten Alkohol **151** auf 35%. *S. Röper* erhielt unter den gleichen Bedingungen aus Cinchoninmesylat **148** 51% des umgelagerten Alkohols **150**. Als Nebenprodukt fielen in beiden Fällen die *epi* und *nat* konfigurierten 1,2-Aminoalkohole unter Erhalt des [2.2.2]-Azabicyclus in einem 1:1 Gemisch an.

¹⁶⁴ H. C. Kolb, M. G. Finn, K. B. Sharpless, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 2056.

¹⁶⁵ Cinchonin und Cinchonidin sind "praktisch unlöslich in Wasser; siehe Merck Index, 11te Edition, Merck & Co, Inc., Rahway, NJ, USA, **1989**.



Bedingungen: *i*, H₂O, RF, 4.5 h.

Schema 52 Hydrolyse der Mesylate **141** und **148** in *reinem* Wasser.

6.2.3 Optimierungsversuche zur Umlagerung – Hydrolyse unter basischen Bedingungen

Die Hydrolyse in *purem* Wasser stellte eine präparativ sehr einfache Methode zur Darstellung der neuartigen 1,2-Aminoalkohole **151** und **150** dar. Die Ausbeuten waren aber mit 35% und 51% moderat. Es wurde gezeigt, daß durch die erhöhte Konzentration an Säure die Substitution gegenüber der Umlagerung begünstigt war und die Reaktionszeit verlängert wurde. Aus der Überlegung heraus, daß Protonen die Umlagerung behindern, sollte der Zusatz externer Basen die Umlagerung begünstigen. Als Basen wurden Natriumhydroxid, Natriumhydrogencarbonat, Natriumcarbonat, Natrium-dihydrogenphosphat/ Dinatriumhydrogenphosphat (Phosphatpuffer), Natriumbenzoat und Natrium-2,4,6-trimethylbenzoat benutzt. Die ersten drei wurden gewählt, weil das konkurrierende Nukleophil zum Wasser das Hydroxid ist oder sich zumindest der Alkohol schnell freisetzt. Das Benzoat und das 2,4,6-Trimethylbenzoat wurden gewählt, da sich das Benzoat schon mehrfach in der zweiten *Cinchona* Umlagerung bewährt hat.¹⁶⁶ Um den Einfluß der Basizität tendenziell zu bestimmen, wurde von gesättigten Lösungen bis zu äquimolaren Mengen an Base variiert. Die Ergebnisse sind in Tabelle 7 zusammengefaßt.

Tabelle 7 Optimierungsreaktionen zur Darstellung der 1,2-Aminoalkohole **150** und **151**.

	Edukt	Zusatz	Equiv.	Zeit	Produkt	Ausbeute	weiteres
				[h]		[%]	
1	148	NaHCO ₃	a)	16	150	23	
2	148	Na ₂ CO ₃	4	5	150	39	
3	148	NaOH	2	3	150	52	
4	148	b)	3.4	2	150	49,5	7% 154 ^{c)}

¹⁶⁶ Das 2,4,6-Trimethylbenzoat wurden vergleichend hinzugenommen, weil es aufgrund der sterischen Hinderung weniger nukleophil sein sollte.

5	141	b)	3	3.5	151	19	5% 155^{c)}
6	141	NaHCO ₃	1.1	2	151	15	
7	141	NaOBz	2	4	151	30	13% 144
8	141	NaH ₂ PO ₄ / Na ₂ HPO ₄	4	24	151	22	
9	136	NaHCO ₃	1.1	-	-	Zersetzung	

a) gesättigte Lösung; b) 2,4,6-Natriumtrimethylbenzoat; c) ringerweitertes 2,4,6-Trimethylbenzoat

Man beobachtete bei allen Versuchen, daß sich die Mesylate durch den Salzzusatz schlechter lösen als in *purem* Wasser.¹⁶⁷ Bei der Anwesenheit von zugesetzten Salzen bildete sich in unterschiedlichen Ausmaßen ein zäher Belag an der Kolbenwand.¹⁶⁸ Es kam zu keiner Zeit zu einer vollständigen Lösung der Mesylate. Arbeitete man in Lösungen mit hohem Salzgehalt, verlängerte sich die Reaktionszeit und die Ausbeuten sanken (Eintrag 1, 8). Tosylate eigneten sich nicht für die Hydrolyse. Sie lösten sich nicht, und es konnte kein Umlagerungsprodukt gefunden werden (Eintrag 9). Durch den Zusatz von Benzoaten konnte die gemeinsame Ausbeute an umgelagerten Produkten auf 57 und 43% gesteigert werden, gegenüber 51 und 35 Prozent in purem Wasser (Eintrag 4 und 6). Die Verwendung von Natriumhydroxid führte zu einer um ein Prozent verbesserten Ausbeute (Eintrag 3).

Bei den Experimenten konnte das Löslichkeitsproblem der Mesylate der *Cinch* Basen nicht überwunden werden. Insgesamt hat eine leicht überstöchiometrische Zugabe eines Protonenfängers einen positiven Einfluß auf die Reaktionsgeschwindigkeit. Dies stützt die Überlegung, daß die Anwesenheit von Säure die Hydrolyse zu den Umlagerungsprodukten bremst. Weitere Versuche zur optimalen Reaktionsführung werden im Arbeitskreis *Hoffmann* untersucht.¹⁶⁹

Trifluorethanol als optimales Lösungsmittel in der 2. Cinchona Umlagerung (2. Generation)

Die zweite *Cinchona* Umlagerung konnte bisher in Ethanol, Methanol und Wasser durchgeführt werden.¹⁷⁰ Das Cinchoninmesylat **148** zeigte dabei die größte Tendenz sich umzulagern. Die Ausbeuten an umgelagerten Produkten lagen maximal bei etwas über 50%. Die bisher verwendeten Lösungsmittel zeigten deutliche Unterschiede in der Reaktionsgeschwindigkeit und den Produktverteilungen. Die Solvolyse in Wasser verlief

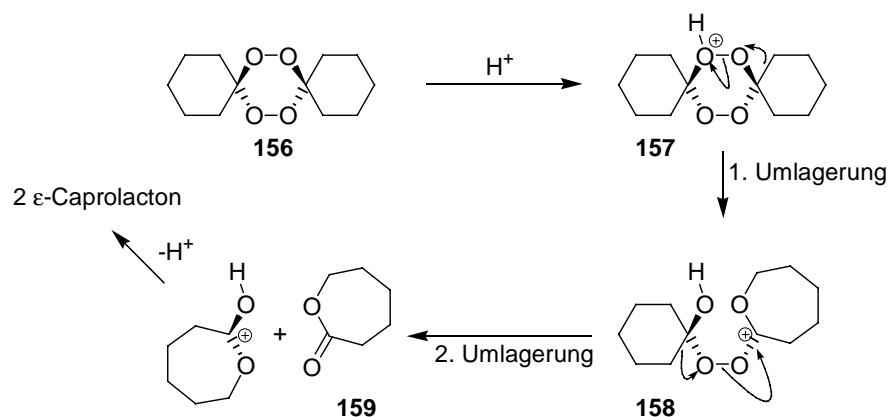
¹⁶⁷ Merkliche Löslichkeit beobachtet man in allen Fällen erst nahe der Siedehitze. In reinem Wasser kommt es zu einer anfänglich völlig klaren Lösung.

¹⁶⁸ Detektierte man den Belag per Dünnschicht, fand man weniger Umlagerungsprodukte als diese zur gleichen Zeit sich in Lösung befanden.

¹⁶⁹ D. Mujahedin, *Dissertation in Vorbereitung*, Universität Hannover.

¹⁷⁰ Versuche in *n*-Propylamin und Aceton führten zu keinem Ergebnis.

im Gegensatz zu Methanol und Ethanol schneller, aber dafür wurde in alkoholischer Lösung das zugesetzte Nukleophil etwas stärker eingebaut. Allgemein wird die zweite *Cinchona* Umlagerung durch Anwesenheit von starker Säure zurückgedrängt. Basierend auf diesen Ergebnissen sollten optimale Lösungsmittel gefunden werden. Das Lösungsmittel sollte: a) nicht acide, b) von hoher Polarität sein c) eine hohe Ionisierungskraft haben, d) nicht nukleophil sein und e) Kationen stabilisierend wirken. Diese Forderungen erfüllen die fluorierten Lösungsmittel 2,2,2-Trifluorethanol (TFE) und 1,1,1,3,3,3-Hexafluorpropan-2-ol (HFIP) sehr gut.¹⁷¹ Die Leistungsfähigkeit von HFIP zur Stabilisierung von Kationen konnte anhand der Baeyer-Villiger-Oxidation von Cyclohexanon mit H₂O₂ veranschaulicht werden.¹⁷² Nach *Berkessel et al.* erfolgte die Bildung des Lactons nach einem nicht klassischen Mechanismus. Sie berichten über die Bildung und den säurekatalysierten Zerfall des intermediär gebildeten 7, 8, 15, 16-Tetraoxadispiro[5.2.5.2]-hexadecans **156** zum ϵ -Caprolacton **159**. HFIP stabilisierte die intermediären Kationen **157** und **158**, da es mit ihnen nicht in Wechselwirkung tritt (Schema 53).¹⁷³



Bedingungen: *i*, HFIP, *para*-Toluolsulfonsäure

Schema 53 Postulierter Zerfall des Dispirobisperoxids **156** nach *Berkessel*.

In Tabelle 4 sind einige physikalische Daten und verschiedene Lösungsmittleigenschaften von TFE und HFIP den bisher verwendeten Lösungsmitteln gegenübergestellt. Der normierte Reichardt E^NT-Wert stellt ein Maß für die Polarität von Lösungsmitteln dar.¹⁷⁴ Demnach ist HFIP polarer als Wasser. Die chemische Verschiebung von ⁵⁹Co ($\delta^{59}\text{Co}$) ist ein Maß für die Elektrophilie.¹⁷⁵ Die Kamlet-Taft Parameter (K-T α und K-T β)

¹⁷¹ F. L. Schadt, P. v. R. Schleyer, T. W. Bentley, *Tetrahedron Lett.* **1974**, 27, 2335; L. Ebersson, M. P. Hartshorn, O. Persson, F. Radner, *Chem. Comm.* **1996**, 2105.

¹⁷² A. Berkessel, M. R. M. Andrae, *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 2293; K. Neimann, R. Neumann, *Org. Lett.* **2000**, 2, 2861.

¹⁷³ A. Berkessel, M. R. M. Andrae, H. Schmickler, J. Lex, *Angew. Chem.* **2002**, 114, 4661.

¹⁷⁴ C. Reichardt, *Chem. Rev.* **1994**, 94, 2319.

¹⁷⁵ B. Allard, E. Casadevall, *Nouv. J. Chim.* **1985**, 9, 565; U. Mayer, *Pure Appl. Chem.* **1979**, 51, 1697.

beschreiben die Fähigkeit, Wasserstoffbrücken auszubilden.¹⁷⁶ Der Parameter K-T α steht für die Fähigkeit als Wasserstoffdonor zu fungieren, und K-T β bezeichnet die Wasserstoffbrückenakzeptanz der Lösungsmittel. Die Anionen-Bindungsenergie (BE) ist ein Absolutwert. Er gibt die Energie an, die bei der Interaktion von Solvens und Anion in der Gasphase frei wird. Sie ist ein Maß für die Fähigkeit der Lösungsmittel Anionen zu solvatisieren.¹⁷⁷ Der pKa-Wert ist ein Maß für die Acidität. Mit einem pKa-Wert von 9.3 liegt HFIP im Bereich von Ammoniumchlorid oder Cyanwasserstoff. Die angegebenen Werte für TFE und HFIP entsprechen den geforderten Eigenschaften. Sie sind gute Anionensolventien, sind extrem polar und zeigen eine schwache Elektrophilie. Dabei sind sie nur von mäßiger Acidität.

Tabelle 8 Verschiedene Lösungsmiteleigenschaften der bisher verwendeten Lösungsmittel im Vergleich zu TFE und HFIP.

	Lösungsmittel	E ^N T	$\delta^{59}\text{Co}$	K-T α	K-T β	BE		Siedep.	pka
						[Kcal/mol]	[°C]		
						F ⁻	Cl ⁻		
1	Ethanol	0,654	129,3	0,83	0,77	-	-	78	≈17
2	Methanol	0,762	91,0	0,93	0,62	29,6	16,8	65	≈ 17
3	Wasser	1,00	28,1	1,17	0,18	23,4	14,8	100	15,4
4	Essigsäure	0,648	13,4	1,17	-	44,2	23,9		4,74
5	TFE ^{a)}	0,898	18,6	1,51	0	39,1	24,0	73,8	12,37
6	HFIP ^{b)}	1,068	-22,5	1,96	0	48,0	26,5	58,6	9,30

a) 2,2,2-Trifluorethanol, b) 1,1,1,3,3,3-Hexafluorpropan-2-ol.

Die E^NT-Werte in Tabelle 4 korrelieren gut mit der gefundenen Tendenz bei den Umlagerungsreaktionen. Je größer die Polarität ist, desto schneller verläuft auch die Ringerweiterung (MeOH/EtOH 3.5 d versus H₂O 4 h). Die fluorierten Lösungsmittel müßten konsequenter Weise eine weitere Erhöhung der Reaktionsgeschwindigkeit zur Folge haben.

¹⁷⁶ M. J. Kamlet, J.-L. M. Abboud, M. H. Abraham, R. W. Taft, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 2877.

¹⁷⁷ G. W. Caldwell, J. A. Masucci, M. G. Ikonou, *Org. Mass. Spektrom.* **1989**, *24*, 8.

Die Ionisierungskraft¹⁷⁸ und die Nukleophilie¹⁷⁹ von ausgewählten Lösungsmitteln im Vergleich zu einem Ethanol/Wasser-Gemisch ist in Tabelle 9 aufgeführt. *Schleyer et al.* führten den Korrekturwert von 0,3 Y in die Gleichung zur Berechnung der Nukleophilie ein.¹⁸⁰ Er trägt der Tatsache Rechnung, daß gut ionisierende Lösungsmittel einen Teil ihrer Nukleophilie ihrer hohen Ionisierungskraft verdanken. Sie reagieren dann zu einem Teil nicht im Sinne einer S_N2-Reaktion, sondern eher S_N1-artig. Dieser Anteil wird durch den Korrekturwert abgezogen.

Tabelle 9 Ionisierungskraft und Nukleophilie im Verhältnis zu einem Gemisch aus Ethanol und Wasser.

Lösungsmittel		Ionisierungskraft Y	Nukleophilie N
		$Y = \log (k/k_0)_{(2-AdOTs)}$	$N = \log (k/k_0)_{(MeOTs)} - 0,3 Y$
1	Trifluoressigsäure	4,57	-5,56
2	Essigsäure	-0,61	-2,35
3	Ethanol/Wasser (80/20)	0,00	0,00
4	TFE ^{a)}	1,83	-2,79
5	HFIP ^{b)}	3,61	-4,18

a) 2,2,2-Trifluorethanol, b) 1,1,1,3,3,3-Hexafluorpropan-2-ol.

Neben der hohen Ionisierungskraft spricht auch die ausgesprochen schlechte Nukleophilie und die geringe Acidität der fluorierten Lösungsmittel für deren Einsatz in der Umlagerungsreaktion.

6.2.4 Sauerstoff-Nukleophile¹⁸¹

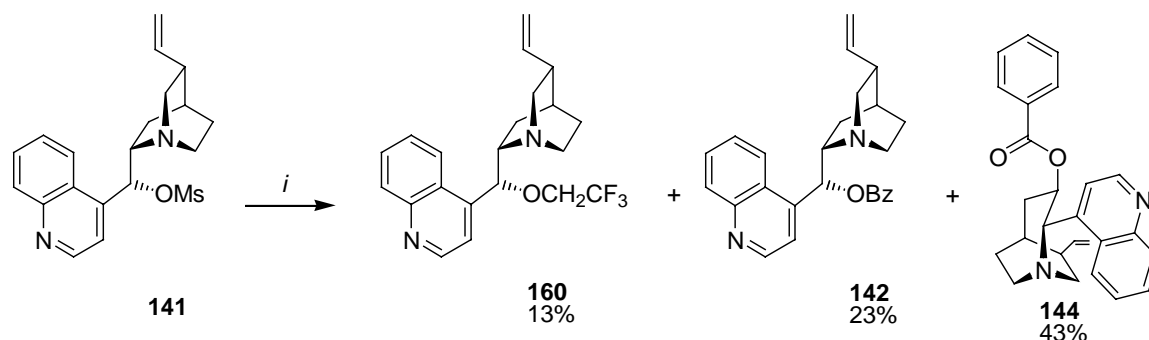
Die fluorierten Lösungsmittel TFE und HFIP sollten auf ihre Eigenschaften in der 2. *Cinchona* Umlagerung getestet werden. Als Testreaktion diente die bekannte Umsetzung der Mesylate **141** und **148** mit Natriumbenzoat. Mit Trifluorethanol als Lösungsmittel wurde gegenüber der Reaktion in Methanol oder Ethanol eine Verkürzung der Reaktionszeit von 3.5 Tagen auf 4 Stunden und eine Steigerung der Ausbeute an umgelagerten Benzoat erreicht (Schema 54 und Schema 55).

¹⁷⁸ Die Ionisierungskraft wird aus dem Verhältnis der Reaktionsgeschwindigkeitskonstanten der Solvolyse von 2-Adamantyltosylat von Ethanol/Wasser (80/20) und dem jeweiligen Lösungsmittel bestimmt.

¹⁷⁹ Die Nukleophilie wird aus dem Verhältnis der Reaktionsgeschwindigkeitskonstanten der Solvolyse von Methyltosylat von Ethanol/Wasser (80/20) und dem jeweiligen Lösungsmittel bestimmt.

¹⁸⁰ T. W. Bentley, F. L. Schadt, P. v. R. Schleyer, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 992.

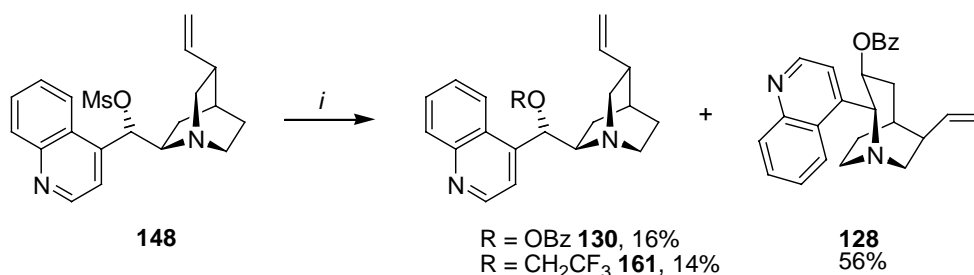
¹⁸¹ Sauerstoffnukleophile werden häufig genutzt, um indirekt eine Alkoholfunktion einzuführen.



Bedingungen: *i*, NaOBz (2 equiv.), CF₃CH₂OH, RF, 7 h.

Schema 54 Trifluorethanololyse von Cinchonidinmesylat **141**.

Bei der Umlagerung des Cinchoninmesylates **148** erreichte man mit einer Gesamtausbeute von 86% eine erfreuliche Massenbilanz. Dies zeigt, daß die Selektivität in TFE zugunsten definierter Produkte steigt.

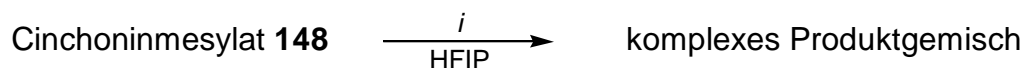


Bedingungen: *i*, NaOBz (2 equiv.), CF₃CH₂OH, RF, 4 h.

Schema 55 Trifluorethanololyse von Cinchoninmesylat **148**.

Gemäß den Überlegungen wurden in beiden Reaktionen nur die umgelagerten Benzoate **128** und **144** und nicht der umgelagerte Trifluorethanoether gebildet.

Nach dem erfolgreichen Einsatz von TFE wurde HFIP als Lösungsmittel verwendet. Die Ergebnisse entsprachen nicht den Erwartungen (Gleichung 1).



Bedingungen: *i*, NaOBz (2 equiv.), (CF₃)₂CHOH, RF, 16 h.

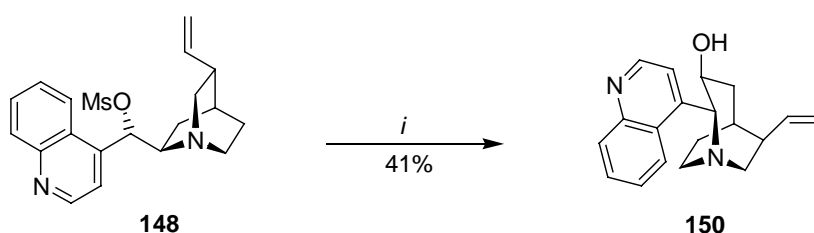
Gleichung 1 Hexafluorisopropanolyse von Cinchoninmesylat **148**.¹⁸²

Dieses negative Ergebnis wurde nicht weiter untersucht. Ein Erklärungsansatz liegt in dem niedrigen Siedepunkt von HFIP und seiner starken Anionensolvatationskraft. Die lange Reaktionsdauer zeigt, daß bei der Siedetemperatur von HFIP (58.6 °C) die Ionisierung gebremst ist. Die festere Solvataion der Benzoationen in Kombination mit einer

¹⁸² Hauptprodukt war das umgelagerte Benzoat **128** mit 36%. Dies sind 20% weniger als bei der Reaktion in TFE (Schema 55) bei einer deutlich erhöhten Reaktionszeit.

geringeren Aktivität verhindert den nukleophilen Abgang des intermediär gebildeten Kations. Dieses geht offensichtlich eine Vielzahl von produktbildenden Reaktionen ein. Aus den Benzoaten **128** und **144** könnten zu den Alkoholen C3 gespalten werden. Die nachfolgende Hydrolyse zum freien Alkohol gelingt in guten Ausbeuten von 80-85%.^{183, 184}

Eine Methode zur direkten Substitution eines *in situ* generierten Triflats durch Hydroxid wurde von *M. Mentzel*¹⁸⁵ verwendet. Er benutzte Tetrabutylammoniumnitrit (TBA-Nitrit), um unter Inversion einen Nitritester einzuführen. Dieser wird *in situ* durch eine wäßrig-saure Aufarbeitung unter Freisetzung des Alkohols gespalten.¹⁸⁶ In Abwandlung dieser Vorschrift sollte TFE als Lösungsmittel zum Einsatz kommen. Die Reaktion gelang in moderaten Ausbeuten von 41% (Schema 56).



Bedingungen: *i*, a) Bu₄NNO₂ (2 equiv.), CF₃CH₂OH, RF, 6 h, b) Salzsäure 2n.

Schema 56 Darstellung des Alkohols **150** über den Nitritester.

Trifluorethanol hatte sich als Lösungsmittel bewährt. Gegenüber Methanol und Ethanol hatte sich die Reaktionszeit drastisch verkürzt. Es entstand kein umgelagerter Trifluorethylether. Trotzdem stieg die Gesamtausbeute an umgelagerten Produkten.

6.2.5 Schwefel-Nukleophile

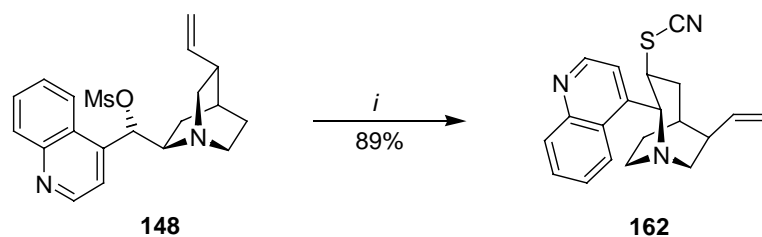
In vorhergehenden Kapiteln wurden erfolgreich Sauerstoff-Nukleophile an C3 eingeführt. Das Ringerweiterungskonzept sollte auf weitere Nukleophile ausgeweitet werden. Bei QCI und QCD hat *D. Kremzow*⁹⁸ schon erfolgreich Tetrabutylammoniumthiocyanat eingesetzt, um die mesylaktivierte Alkoholfunktion durch Thiocyanat zu ersetzen. Die Reaktion mit Cinchoninmesylat in TFE führte zum umgelagerten Thiocyanat **162** mit 89% (Schema 57).

¹⁸³ S. Röper, M. H. Franz, R. Wartchow, H. M R. Hoffmann, *J. Org. Chem.* **2003**, eingereicht.

¹⁸⁴ Die Verseifung der natürlich konfigurierten Benzoate des Cinchonins und des Cinchonidins verlaufen in Ausbeuten von 85-90%: Die Bedingungen sind: Ba(OH)₂, THF, MeOH, H₂O (1:1:1), unveröffentlichte Ergebnisse *S. Röper*. Damit können die *Cinch* Basen zurückgewonnen werden.

¹⁸⁵ *M. Mentzel, Dissertation, 2000*, Universität Hannover.

¹⁸⁶ Nitrit ist ein ambidenter Nucleophil. Es kann sowohl mit dem Sauerstoff als Nucleophil einfallen als auch über den zentralen Stickstoff. Bei S_N1-Bedingungen ist der Angriff über den harten Sauerstoff bevorzugt.



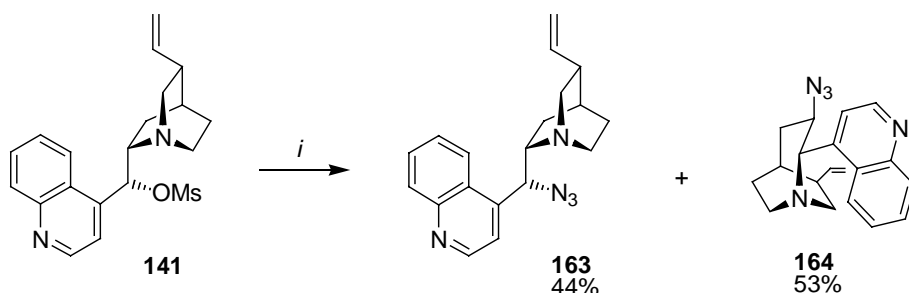
Bedingungen: *i*, Bu₄N₃SCN (2 equiv.), CF₃CH₂OH, RF, 4 h.

Schema 57 Darstellung des Thiocyanats **162**.

Die Bindung des Rhodanids über den Schwefel wurde über die Verschiebung von C12 im ¹³C-NMR bestimmt.¹⁸⁷ Das Isothiocyanat konnte nicht nachgewiesen werden. Dieses Ergebnis ist unter S_N1-Bedingungen ungewöhnlich, da sich die Bildung des Isothiocyanats nicht ausschließen läßt.

6.2.6 Stickstoff-Nukleophile

Durch die Einführung eines Azids könnte das Gebiet der vicinalen Diamine¹⁸⁸ erschlossen werden. Die Reaktion mit Natriumazid verlief problemlos mit einer guten Ausbeute an umgelagertem Azid **164** (Schema 58).



Bedingungen: *i*, NaN₃ (2 equiv.), CF₃CH₂OH, RF, 18 h.

Schema 58 Einführung von Azid an C3 im 1-Azabicyclo[3.2.2]nonan **164**.

Die Gesamtausbeute an umgesetztem Edukt war mit 97% extrem hoch. Es wurden ausschließlich die beiden Azide gebildet. Das ausgezeichnete Nukleophil fängt exklusiv das intermediär gebildete Kation ab. Der kleinere Stickstoff ist dabei unselektiver als der Schwefel. Das gebildete Azid **163** stellt seinerseits einen Zugang zum natürlich konfigurierten Amin des Cinchonidins dar.

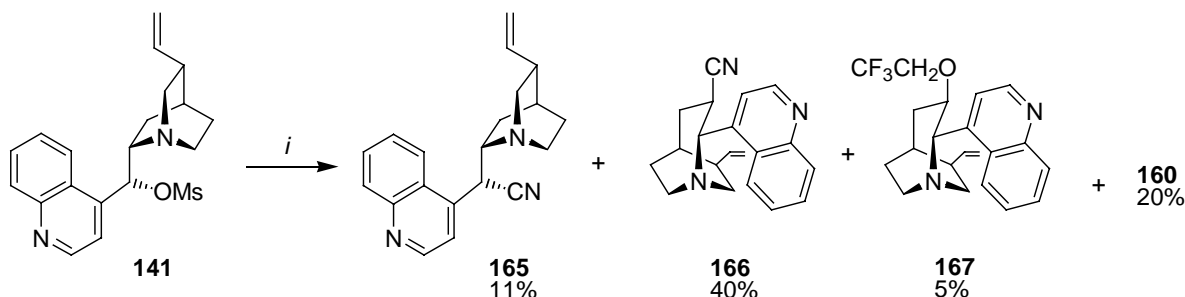
6.2.7 Kohlenstoff-Nukleophile

Skelettaufbauende C-C-Verknüpfungen stehen immer wieder im Brennpunkt der organischen Chemie. Das Cyanidion als C1-Baustein wird häufig in der Synthese zur

¹⁸⁷ Für das Kohlenstoffatom des Thiocyanates wurde eine Verschiebung von $\delta=121.12$ ppm gemessen. Dies entspricht den Werten für ein Thiocyanat. Bei einem Isothiocyanat würde der Wert bei $\delta=188$ ppm liegen.

¹⁸⁸ D. Lucet, T. Le Gall, C. Mioskowski, *Angew. Chemie* **1998**, *110*, 2724.

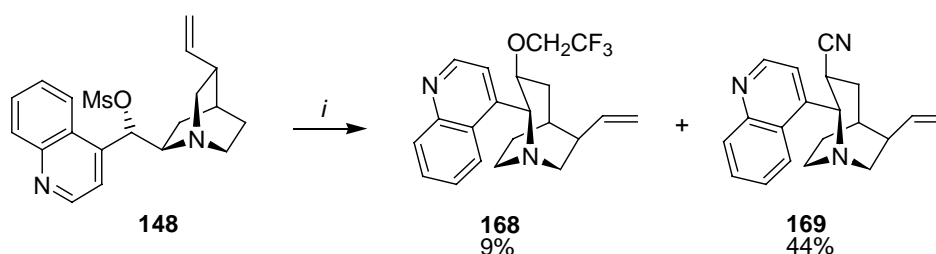
Homologisierung eingesetzt und schien für die ionischen Bedingungen das geeignete Kohlenstoff-Nukleophil zu sein. Kaliumcyanid (KCN) als wohlfeile Cyanidquelle ist zudem in Trifluorethanol gut löslich. Das Mesylat **141** konnte erfolgreich mit 40% in das umgelagerte Nitril **166** überführt werden (Schema 59).



Bedingungen: *i*, KCN (4 equiv.), CF₃CH₂OH, RF, 9h.

Schema 59 Einführung von Cyanid.

Außer dem Nitril **166** konnte auch der Trifluorethylether **167** isoliert werden. Bei den bisherigen Umlagerungen in TFE wurde dieses Produkt nicht beobachtet. Diese Ergebnisse sollten am Cinchoninmesylat **148** überprüft werden. Auch hier gelang die Einführung von Cyanid in 44% (Schema 60). Es wird ebenfalls der umgelagerte Trifluorethylether **168** isoliert.



Bedingungen: *i*, KCN (3 equiv.), CF₃CH₂OH, RF, 5.5 h.

Schema 60 Cyanierung mit KCN.¹⁸⁹

Die Bildung der Trifluorethylether **167** und **168** ließ vermuten, daß die Nukleophilie des Cyanidanions unter den gewählten Bedingungen relativ niedrig ist. Das Trifluorethanol tritt in Konkurrenz zum Cyanid. Die Bindung des Cyanids über den C-Terminus wurde wie beim Rhodanid **162** mittels ¹³C-NMR-Spektroskopie bewiesen. Die Struktur des Cyanids **169** konnte durch eine Röntgenstruktur untermauert werden (Abb. 23).

¹⁸⁹ Die polareren [2.2.2]-Azabicyclen wurden nicht isoliert.

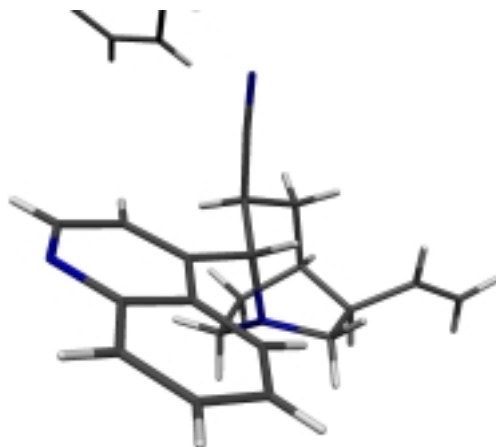
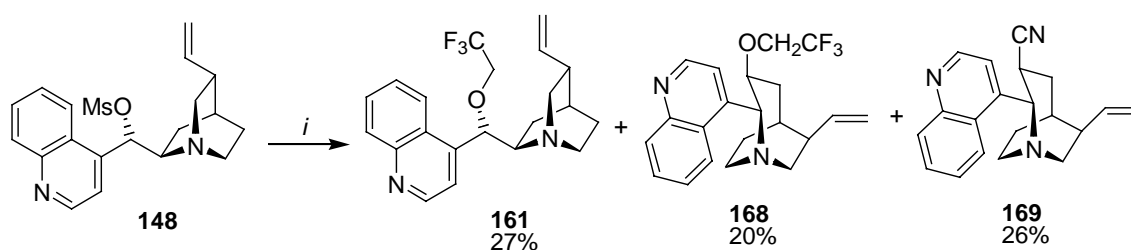


Abb. 23 Kristallstruktur des Nitrils **169**.

Die Ausbeute an umgelagertem Cyanid **169** sollte durch den Einsatz des Tetrabutylammoniumcyanids als Anionenquelle verbessert werden. Das Ergebnis ist in Schema 61 dargestellt.



Bedingungen: *i*, Bu₄NCN (2 equiv.), CF₃CH₂OH, RF, 3.5 h.

Schema 61 Cyaniddarstellung mit TBA-CN.

Die geringe Ausbeute des Nitrils **169** ist bemerkenswert. Das Nukleophil Cyanid ist im Vergleich zu den bisher verwendeten *S*- und *O*-Nukleophilen unter gleichen Bedingungen relativ schwach. Dadurch wird der nukleophile Abfang des intermediären Kations durch das Lösungsmittel TFE begünstigt.¹⁹⁰

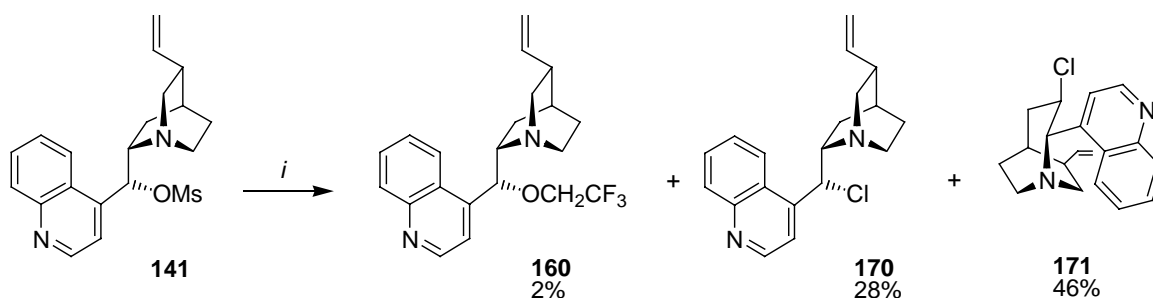
6.2.8 Nukleophile der siebten Hauptgruppe

Die grundsätzliche Fähigkeit des Chlorids, als Nukleophil in der zweiten *Cinchona* Umlagerung zu agieren, wurde schon bei der Tosylierung von Chinin **3** beschrieben (Schema 46, Seite 48). Die vier Halogenide Fluorid, Chlorid, Bromid und Iodid sind einerseits sehr ähnlich und andererseits zeichnen sie durch eine klare Abstufung ihrer Eigenschaften aus. Es handelt sich bei ihnen um einfache, kugelsymmetrische, monoatomare Anionen, die einfach negativ geladen sind und Anionen starker Säuren repräsentieren. Die Nukleophilie steigt vom Fluorid zum Iodid stetig an und in

¹⁹⁰ Bei den beschriebenen Versuchen wurden vier, drei und zwei Äquivalente an Cyanid eingesetzt. Mit der Verringerung der Äquivalente an Cyanid erhöht sich die Ausbeute der umgelagerten Trifluorethanoethers.

gegenläufiger Richtung steigen die Basizität und die Härte. Mit abnehmender Basizität korreliert die Eignung als Fluchtgruppe. Somit sind diese eine geeignete Testreihe, um den Einfluß der Nucleophilie, der Fähigkeit selbst als Fluchtgruppe zu dienen und der guten Anionensolvatation durch das Lösungsmittel TFE auf die zweite *Cinchona* Umlagerung zu untersuchen. Als Halogenidquelle sollten die Tetrabutyl-ammoniumsalze dienen.

Das Cinchonidinmesylat **141** konnte mit Tetrabutylammoniumchlorid (TBA-Cl) in das Chlorid **171** mit 46% überführt werden (Schema 62).

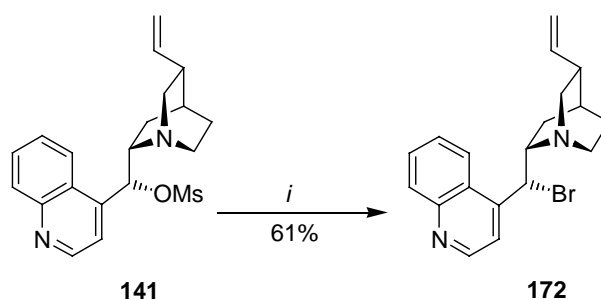


Bedingungen: *i*, Bu₄NCl (1.6 equiv.), CF₃CH₂OH, RF, 6.5 h.

Schema 62 Darstellung der Chloride **170** und **171**.

Die Reaktion lieferte mit 74% an chlorierten Produkten in der Cinchonidinreihe ein erfreuliches Ergebnis.

Bei der Bromierung stand neben der mechanistischen Betrachtung auch die Synthese des natürlich konfigurierten Bromids **172** im Vordergrund. Das überraschende Ergebnis dieser Reaktion ist in Schema 63 illustriert.



Bedingungen: *i*, Et₄NBr (3 equiv.), CF₃CH₂OH, RF, 5 h.

Schema 63 Retentive Substitution zum Bromid **172**.¹⁹¹

Das natürlich konfigurierte [2.2.2]-Bromid **172** wurde in einer guten Ausbeute von 61% erhalten. Das umgelagerte Bromid **173** wurde nicht erhalten.¹⁹¹ Das Bromid **172** entstand unter Erhalt der Konfiguration an C9. Dieses legte nahe, daß die zweite *Cinchona* Umlagerung auch bei dieser Umsetzung Bestand hat. Ein makroskopischer Erklärungsansatz für das Nichtvorhandensein des umgelagerten Bromids **173** wäre eine

¹⁹¹ Es wurden weiter 11% des [2.2.2]-Trifluorethylethers **161** isoliert. Alle weiteren Produkte lagen bei Ausbeuten deutlich unter einem Prozent. Sie konnten nicht eindeutig charakterisiert werden.

Transformation des umgelagerten [3.2.2]-Bromids **173** in das [2.2.2]Bromid **172** (Abb. 24). Eine tiefergehende Erklärung wird in Kapitel 8 gegeben.

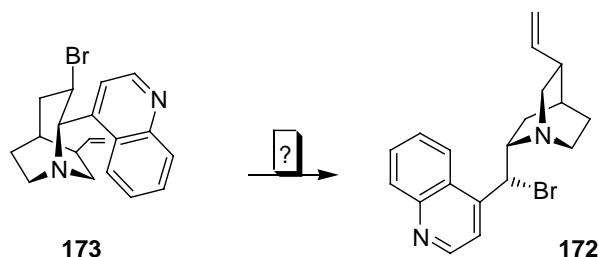
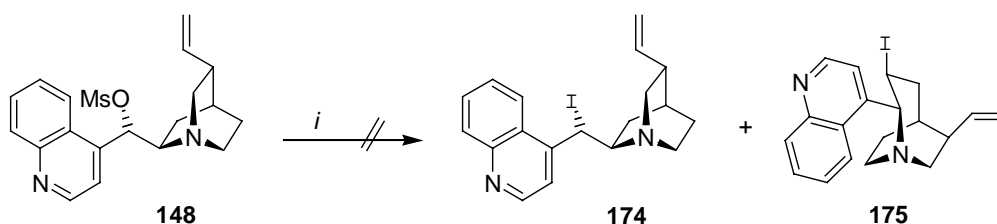


Abb. 24 Umwandlung vom umgelagerten Bromid **173** zum natürlich konfigurierten Bromid **172**.

Durch diese Reaktion wurde in guten Ausbeuten *nat*-Bromid **172** in zwei Stufen aus Cinchonidin **5** erhalten.

Die Iodierung von **148** mißlang vollständig. Nach zwei Stunden war das Edukt umgesetzt. Aus dem komplexen Produktgemisch ließ sich keine charakterisierbare Substanz isolieren.



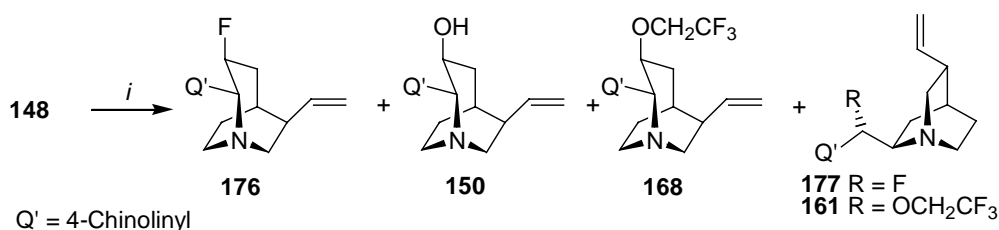
Bedingungen: *i*, Bu₄NI (2 equiv.), CF₃CH₂OH, RF, 2 h.

Schema 64 Iodid als Nukleophil in der 2. Cinchona Umlagerung.

Zur Vervollständigung der Reihe wurde auch TBA-Fluorid als Anionenquelle eingesetzt. Über den mechanistischen Aspekt hinaus ist Fluorid eine wichtige pharmakophore Gruppe.¹⁹² Aufgrund der elektronischen Ähnlichkeit zum Sauerstoff wird Fluorid häufig in der medizinischen Chemie als Ersatz für die Hydroxy-Gruppe eingeführt, um ohne Verlust der pharmakologischen Aktivität eine längere Wirkdauer zu erreichen.

Da TBA-F nicht in Reinform stabil ist, wurde eine 1-molare Lösung in THF mit 5% Wasser benutzten. *S. Röper* erhielt bei der Umsetzung des Cinchoninmesylates **148** drei Umlagerungsprodukte (Schema 65).

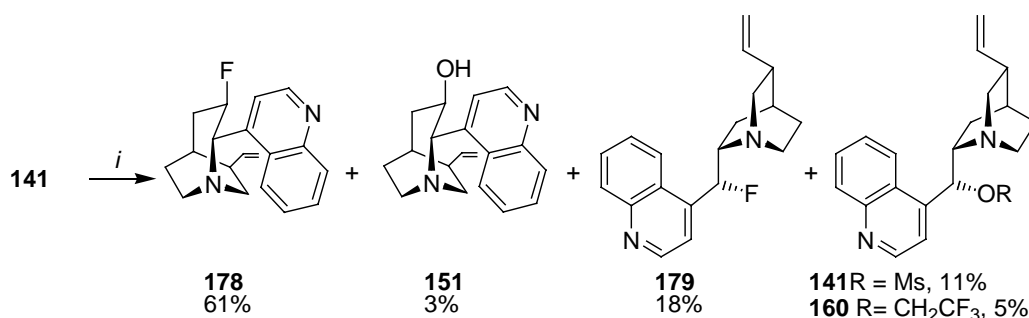
¹⁹² R. Filler, Y. Kobaiyashi, *Biomedical aspects of Fluorine Chemistry*, Kodanasha Ltd, Elsevier, Biomedical Press, Tokio, New York, **1982**; J. T. Welch, S. Exwarakrishnan, *Fluorine in Bioorganic Chemistry*, J. Wiley & Sons, New York, **1991**.



Bedingungen: *i*, Bu₄NF (2 equiv.) (1M Lsg. in THF mit 5% H₂O), CF₃CH₂OH, RF, 3 h.

Schema 65 Darstellung der Fluoride **176** und **177**.

Die Bildung des umgelagerten Alkohols **150** und des Trifluorethylethers **168** deutete an, daß die Nukleophilie des Fluorids ähnlich dem Cyanid unter den Bedingungen nicht ausreicht, um exklusiv als Nukleophil agieren zu können. Zum Vergleich wurde Cinchonidinmesylat **141** mit TBA-F umgesetzt (Schema 66). Um die Bildung der Fluoride **178** und **179** zu begünstigen wurden drei Äquivalente TBA-F eingesetzt.



Bedingungen: *i*, Bu₄NF (3 equiv.) (1M Lsg. in THF mit 5% H₂O), CF₃CH₂OH, RF, 24 h.

Schema 66 Darstellung der Fluoride **178** und **179**.

Die Erhöhung der Äquivalente an Fluorid hat sich positiv auf das Produktspektrum ausgeübt. Die Bildung des umgelagerten Trifluorethylethers **167** konnte nicht beobachtet werden. Die Ausbeute an umgelagertem Fluorid **178** war mit 61% erfreulich hoch. Selbst das Produktverhältnis des umgelagerten Fluorides **178** zu umgelagerten Alkohol **151** wurde verbessert.

Ein interessanter Aspekt der Fluorierungsreaktionen war, daß die zweite *Cinchona* Umlagerung auch in THF/TFE-Lösungsmittelgemischen durchgeführt werden konnte. Allerdings verlängert sich die Reaktionszeit.¹⁹³

6.3 Mechanismus der Zweiten *Cinchona* Umlagerung

Bei den in diesem Kapitel behandelten Versuchen sind zwei Arten von Produkten erhalten worden. Bei der ersten Art wurde die Fluchtgruppe an C9 unter *Retention* substituiert. Der [2.2.2]-Bicyclus des Chinuclidins blieb dabei intakt. Bei der zweiten Art war eine

¹⁹³ Das Verhältnis von THF zu TFE war bei der Umsetzung des Cinchonidinmesylates **141** (Schema 66) annähernd eins zu eins. Nach 24 h ließen sich noch 11% Startmaterial isolieren.

Ringerweiterung unter Wanderung des Brückenkopfstickstoffatoms zu einem 1-Azabicyclo[3.2.2]nonan eingetreten. Die Konfiguration an C2 und C3 ist dabei im Vergleich zum Edukt *invertiert* worden (Abb. 25).

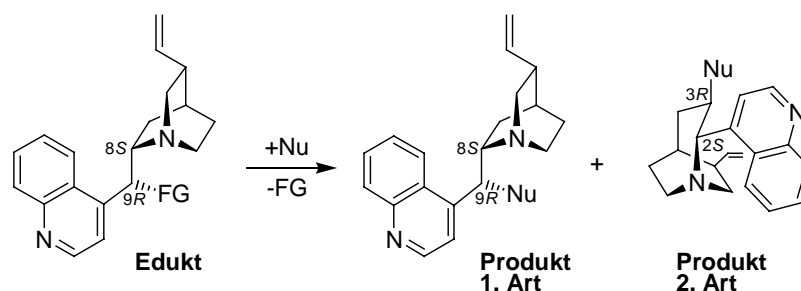


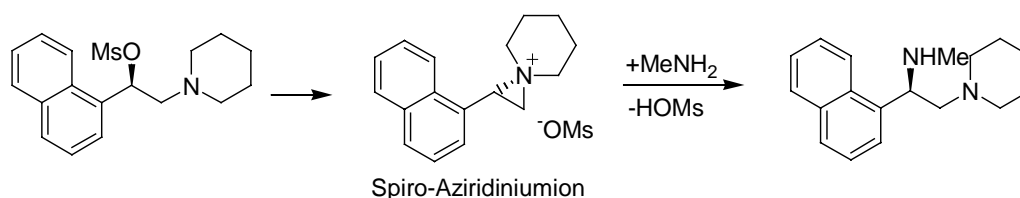
Abb. 25 Allgemeines Schema der Solvolysereaktion am Beispiel des Cinchonidins.

Beide Produkte sind in der Chemie von 1,2-Amino-Sulfonaten oder -Halogeniden bekannt.

6.3.1 Literaturexkurs

Für die Produktbildung geht man von einer Nachbargruppenbeteiligung des Stickstoffs aus. Der 1,2-Abstand ist dafür besonders gut geeignet. Im ersten Reaktionsschritt wird die Fluchtgruppe intramolekular vom Amin substituiert, das im nachfolgenden Schritt durch das zugesetzte Nukleophil verdrängt wird.

Bei der Umsetzung von 1,2-Aminomesylaten, bei denen sich das Mesylat noch zusätzlich in einer benzylicischen Position befindet, beobachten *Dieter et al.*¹⁹⁴, *Rossi et al.*¹⁹⁵ und *Rossiter et al.*¹⁹⁶ bevorzugt die Substitution unter *Retention* (Schema 67).



Schema 67 Retentive Substitution eines β -Aminomesylats nach *Rossiter et al.*

Die Autoren begründeten die bevorzugte retentive Substitution durch den Einfluß des Aromaten. Er kann kationische Übergangszustände gut stabilisieren. Damit wird sowohl die Substitution der Fluchtgruppe durch das β -ständige Amin, als auch dessen Verdrängung durch das Nukleophil erleichtert.

Reaktionen bei denen es zu einer Wanderung desamins kommt, findet man bei gespannten Ringsystemen. *Cossy et al.* (Kapitel 2.4) und *Martens et al.*¹⁹⁷ beschrieben in

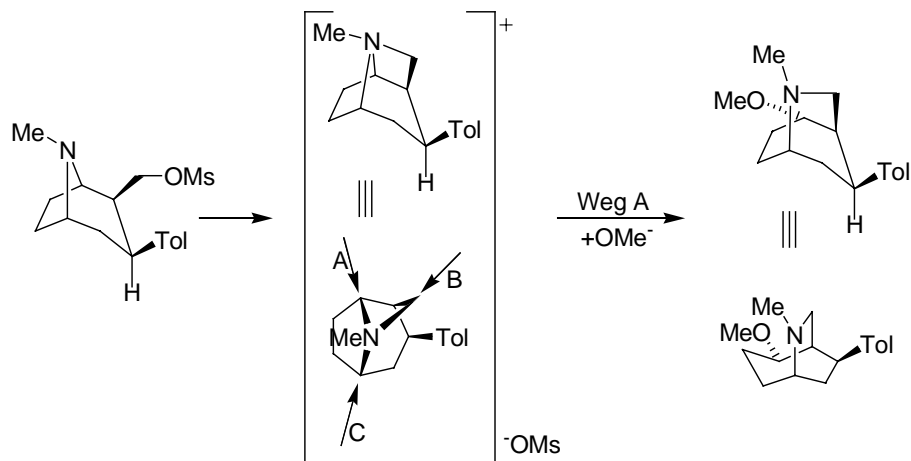
¹⁹⁴ R. K. Dieter, N. Deo, B. Lagu, J. W. Dieter, *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 1663.

¹⁹⁵ F. M. Rossi, E. T. Powers, R. Yoon, L. Rosenberg, J. Meinwald, *Tetrahedron* **1996**, 52, 10279.

¹⁹⁶ G. Miao, B. E. Rossiter, *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 8424.

¹⁹⁷ J. Wilken, M. Kossenjans, W. Saak, D. Haase, S. Pohl, J. Martens, *Liebigs Ann./Recueil* **1997**, 573.

ihren Arbeiten die Umlagerung von Prolinolderivaten in die korrespondierenden Piperidine. *Tamagnan et al.*¹⁹⁸ beobachteten bei der Umsetzung des *O*-mesylierten γ -Aminoalkohols mit Natriummethanolat eine Umlagerung des Tropinonsystems in den [3.2.2]-Azabicyclus (Schema 68).



Schema 68 Umlagerung des Tropinonsystems nach *Tamagnan*.

Tamagnan erhielt nur das an C1 substituierte Produkt (Weg A). Der durch Substitution an C5 erhältliche annellierte Vierring (Weg C) wurde nicht beobachtet. Substitution an C9 (Weg B) fand teilweise bei der Verwendung von Stickstoffnucleophilen statt.

In allen Beispielen gingen die Autoren davon aus, daß ein Ammonium-Intermediat (meistens Aziridinium) durchlaufen wurde. Aufgrund der Flexibilität der Systeme wurden die Beobachtungen nicht auf stereoelektronische Effekte zurückgeführt.

6.3.2 Änderung des Umlagerungsmechanismus bei den *Cinchona* Alkaloiden

Bei der ersten *Cinchona* Umlagerung des *epi*-Chininbromids **81** mit Silberbenzoat zum α -Aminoether **82** kann das freie Elektronenpaar des Brückenkopfstickstoffs nicht direkt mit der Fluchtgruppe an C9 interagieren. Statt dessen tritt eine Wagner-Meerwein-Umlagerung mit C7-C8-Bindungswanderung ein (siehe Kapitel 2.4). Die Newman Projektion des energetisch günstigsten Konformers des *epi*-Chininbromids (Abb. 26) zeigt, daß das freie Elektronenpaar *syn*-periplanar zur Fluchtgruppe an C9 steht. Es kann kein invertierender Rückseitenangriff stattfinden.

¹⁹⁸ L. Ogier, F. Turpin, R. M. Baldwin, F. Riché, H. Law, R. B. Innis, G. Tamagnan, *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 3637.

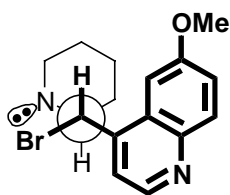
*epi-anti, offen*

Abb. 26 Newman Projektion des bevorzugten *epi-anti, offen* Konformers des *epi*-Chininbromids **81**.

Das besondere Strukturelement der Chinuclidine das Brückenkopfstickstoffatom verhindert eine günstige Anordnung des freien Elektronenpaares zur Fluchtgruppe. Darüber hinaus würde ein am Brückenkopf anneliertes Aziridiniumion mit der Bredt-Regel nur schwierig in Einklang zu bringen sein.

Gestützt wird diese Begründung durch die Umlagerungsreaktionen des QCI-Iodids **59** und des QCD-Iodids **104**.¹⁹⁹ Diese, bezüglich der C2-C9-Bindung flexibleren Systeme reagieren analog zum *epi*-Chininbromid aus der Konformation **A** (Abb. 27), obwohl die antiperiplanare Anordnung **B** sogar energetisch günstiger ist.

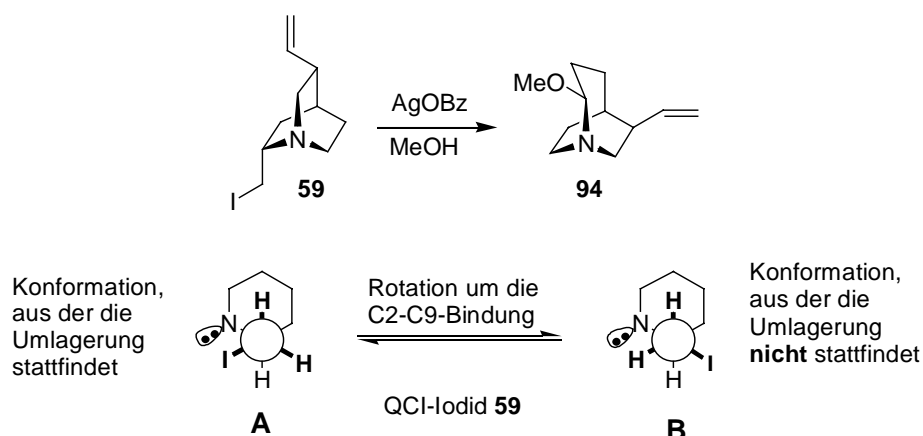


Abb. 27 Umlagerung des QCI-Iodids.

QCI-I **59** weicht der Ausbildung eines Aziridiniumions aus. Durch die Wagner-Meerwein-Umlagerung und nachfolgender Bildung eines Imminiumions verhindert es, vier Bindungen in einer Hemisphäre zu haben. Systeme mit vier Bindungen in einer Hemisphäre sind aus der Chemie der Kohlenwasserstoffe bekannt. Beim [1.1.1]Propellan ist dies deutlich ausgeprägt. Das Molekül zeichnet sich durch eine extreme Reaktivität aus.²⁰⁰ Man geht davon aus, daß die zentrale Bindung eher sehr „lang“ ist und der

¹⁹⁹ S. Röper, J. Frackenpohl, O. Schrage, R. Wartchow, H. M. R. Hoffmann, *Org. Lett.* **2000**, 2, 1661.

²⁰⁰ F. H. Walker, K. B. Wiberg, J. Michl, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 2056.

diradikalischen Struktur **II** entspricht als das eine Bindung im klassischen Sinne vorliegt **I** (Abb. 28).²⁰¹

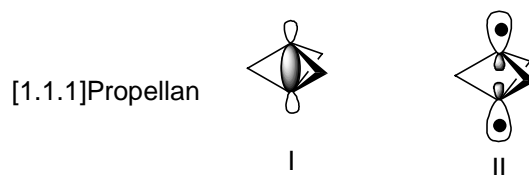


Abb. 28 Diradikalische Struktur des [1.1.1]Propellans.

6.3.3 Postulierung eines *nicht*-klassischen Ions in der zweiten *Cinchona* Umlagerung

In der zweiten *Cinchona* Umlagerung wandert das Stickstoffatom. Diese Möglichkeit wurde schon in der Literatur für die erste *Cinchona* Umlagerung diskutiert (Kapitel 2.4). Die Wanderung des Stickstoffatoms unter Beteiligung des freien Elektronenpaares ist aus sterischen Gründen unwahrscheinlich. Für die Wanderung des Stickstoffs ohne Beteiligung des freien Elektronenpaares gibt es zwei Möglichkeiten. Die erste ist eine Wagner-Meerwein-Umlagerung des Stickstoffs. Die zweite ist die Ausbildung eines *nicht*-klassischen stickstoffverbrückten Kations. *G. Olah* beschreibt in seinen Arbeiten die Racemisierung von in 2-Position fluchtgruppensubstituierten Norbornanen. War die Fluchtgruppe *exo*-ständig, verlief die Reaktion rasch. Er erhielt ein unter *Retention* substituiertes Produkt **180** (Weg A) und ein unter Wanderung der C1-C6-Bindung an C1 *invertiertes* Produkt **181** (Weg B). Weitere Produkte wurden nicht isoliert.²⁰² Er postuliert daraufhin die Existenz eines intermediären *nicht*-klassischen Kations (Abb. 29).²⁰³

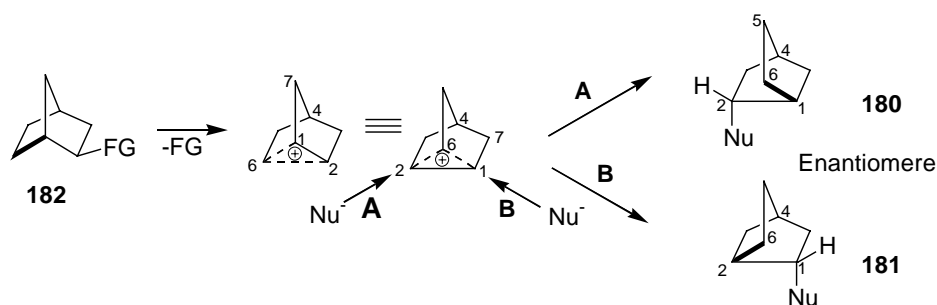


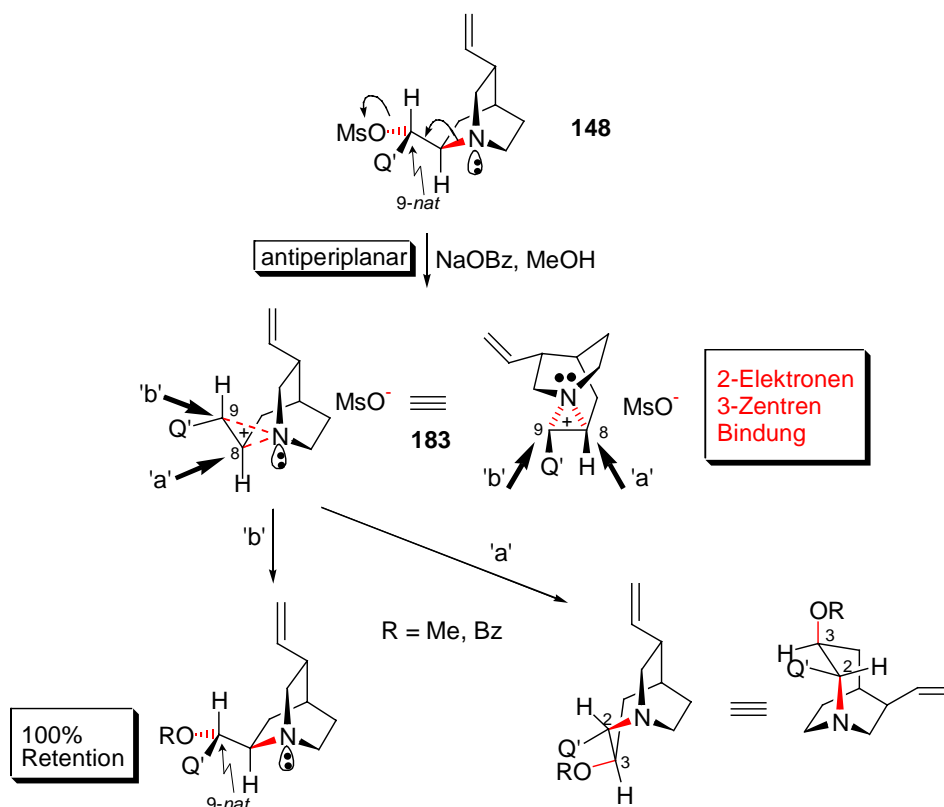
Abb. 29 Nicht-klassisches Kation als Intermediat bei der Solvolyse von **182**. Die Numerierung in den Produkten entspricht denen des Eduktes.

Mit dem Ansatz des *nicht*-klassischen Kations für die zweite *Cinchona* Umlagerung würden die erhaltenen Produkte, das Nichtvorhandensein weiterer Produkte und das Problem der Hemisphäre durch ein Intermediat erklärbar (Schema 69 und Abb. 30).

²⁰¹ J. E. Jacksen, L. C. Allen, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 591.

²⁰² Normalerweise isoliert man bei solchen Umlagerungen Eliminierungs- und weitere Umlagerungsprodukte.

²⁰³ G. A. Olah, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 5943.



Schema 69 Postulierter Mechanismus: Solvolyse des Mesylats **148** über ein nicht-klassisches stickstoffverbrücktes Kation **183**. 'a' und 'b' geben die Einflugschneisen eines externen Nukleophils an.

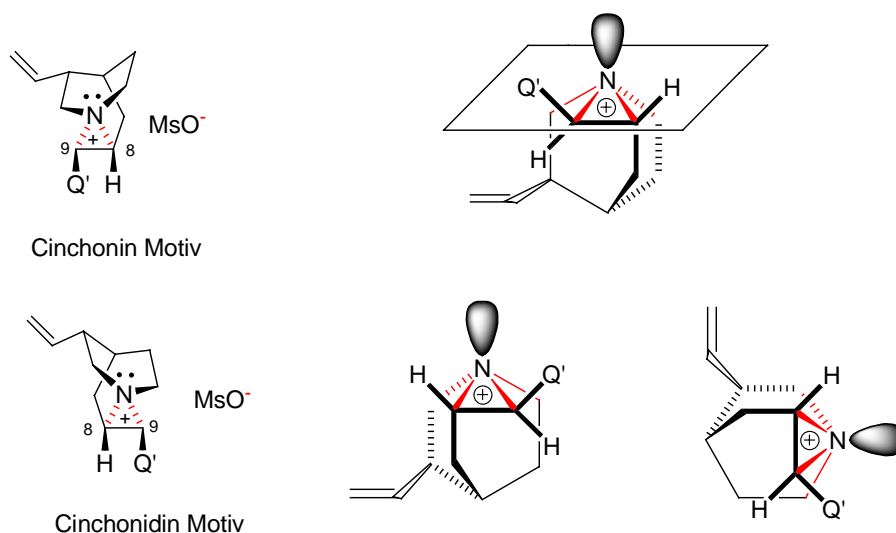
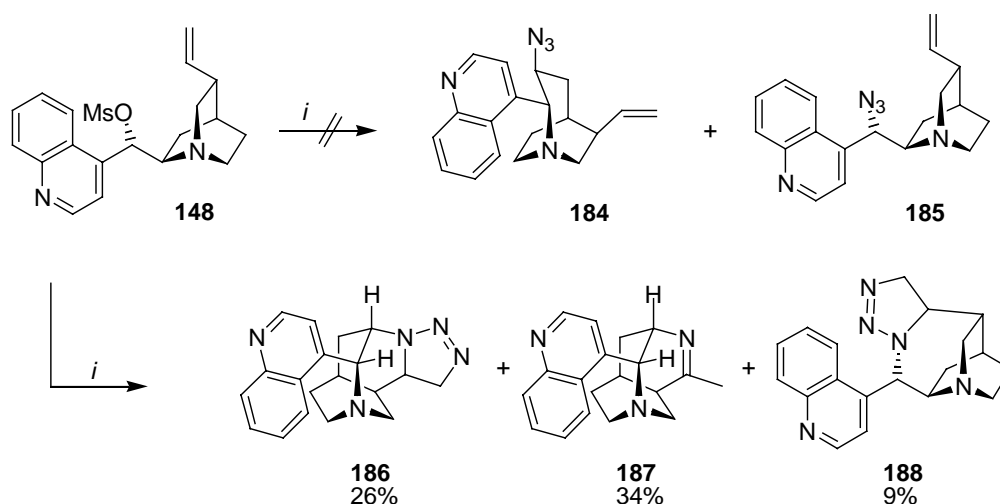


Abb. 30 Illustrationen des stickstoffverbrückten nicht-klassischen Kations.

7 Intramolekulare Cycloaddition – Bildung von Triazolen und Triazolinen

Der Einsatz von Azid als Nukleophil in der zweiten *Cinchona* Umlagerung wurde erfolgreich bei der Umlagerung des Cinchonidins (Kapitel 6) gezeigt. Unter denselben Reaktionsbedingungen wurden bei der Umsetzung von Cinchoninmesylat **148** mit NaN_3 nicht das erwartete Azid **184** sondern die Produkte **186**, **187** und **188** erhalten (Schema 70).



Bedingungen: *i*, NaN_3 (3 equiv.), $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OH}$, RF, 20 h.

Schema 70 Cyclisierungsprodukte in der zweiten *Cinchona* Umlagerung

Triazolone wie **186** und **188** werden über eine 1,3-dipolare Cycloaddition²⁰⁴ gebildet. Die Fähigkeit organischer Azide, als 1,3-Dipole in thermischen Cycloadditionen zu wirken, ist wohlbekannt.²⁰⁵ 1893 berichtete *Michael* das erste Beispiel einer intramolekularen Cycloaddition einer Azidgruppe an ein Alkin für diesen Reaktionstyp.²⁰⁶

Normalerweise können Δ^2 -1,2,3-Triazolone nur in Cycloadditionen mit gespannten Alkenen wie dem Norbornen gebildet werden. Die Bildung von [2.2.2]-Triazolinen an *Cinchona* Alkaloiden sind allerdings durch Arbeiten von *S. Röper*²⁰⁷ am Chinidinazid bekannt.

Die Bildung des Imins **187** erfolgte in einer nachfolgenden Reaktion durch den Ausstoß von molekularem Stickstoff und einer C10-C11-Hydridverschiebung aus dem Triazolone **186**. Bekannt ist, daß Triazolone beim Erhitzen leicht unter Stickstoffverlust in einer

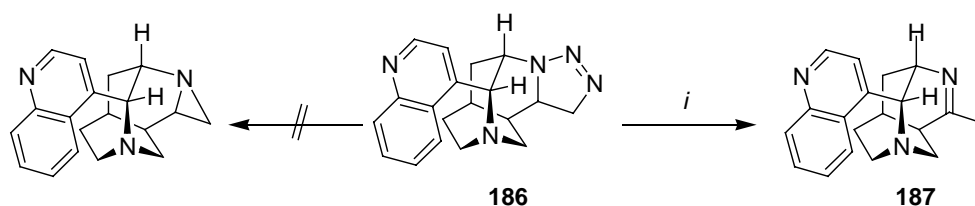
²⁰⁴ A. Padwa, *Angew. Chem.* **1976**, 88, 131.

²⁰⁵ R. Huisgen, *Angew. Chem.* **1963**, 75, 604, 742; R. Huisgen, *J. Org. Chem.* **1968**, 33, 2291; R. Huisgen, R. Grashey, J. Sauer in *St. Patai: The Chemistry of Alkenes*, Interscience, New York, **1964**, 806 ff.

²⁰⁶ A. Michael, *J. Prakt. Chem.* **1893**, 48, 92.

²⁰⁷ S. Röper, H. M. R. Hoffmann, *Org. Lett.* Veröffentlichung in Vorbereitung.

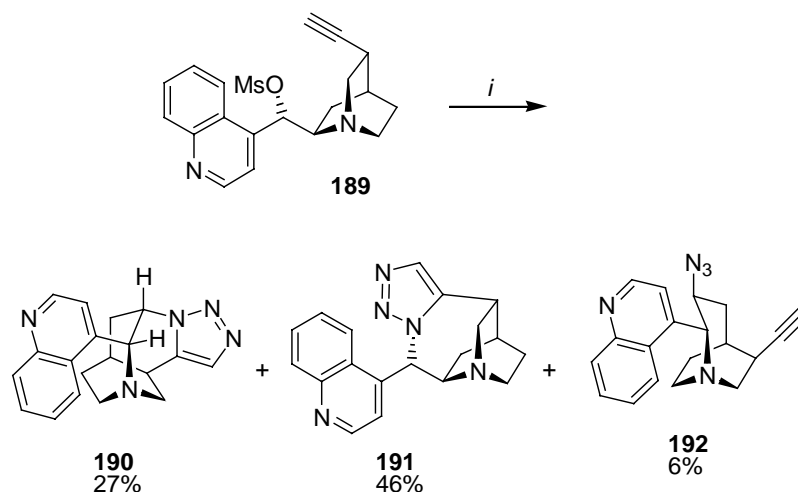
Ringkontraktion in Aziridine übergehen.²⁰⁸ Dieses ist offensichtlich aufgrund der Ringspannung bei Verbindung **186** nicht möglich (Schema 71) und es kommt zu einem Hydridshift unter Ausbildung des Imins.



Schema 71 Entstehung des Imins **187** aus dem Triazolin **186**.

Die Bildung des natürlich konfigurierten Triazolins **188** entspricht dem Cyclisierungsprodukt des natürlich konfigurierten C9-Azids **185**.

Nach den Ergebnissen der Triazolinbildung sollte das stabilere Triazol dargestellt werden. Die Reaktion war nicht nur von theoretischem Interesse. Triazole gehören zu einer der bedeutendsten Substanzklasse auf vielen Gebieten, angefangen von der organischen Synthese²⁰⁹ bis hin zur pharmakologischen Forschung.^{210, 211} Aus der Reaktion des Didehydrocinchoninmesylats **189** mit Natriumazid wurden die Triazole **190** und **191** isoliert. Außerdem konnte in 6% das noch nicht cyclisierte, aber umgelagerte Azid **192** erhalten werden (Schema 72).



Bedingungen: *i*, NaN₃ (3 equiv.), CF₃CH₂OH, RF, 17 h.

Schema 72 Darstellung der Triazole **190** und **191**.

²⁰⁸ D. Clarke, R. W. Mares, H. McNab, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1997**, 1799.

²⁰⁹ *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, Ed.: A. R. Katritzky, C. W. Rees, Pergamon Press, 1984.

²¹⁰ *Comprehensive Medical Chemistry*, Ed. P. G. Sammes, Pergamon Press Oxford, 1990; R. Silverman, R. Silverman, *The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action*, Academic Press, 1992; *Burger's Medical Chemistry and Drug Discovery*, Ed. M. E. Wolff, J. Wiley & Sons, New York, 1997.

²¹¹ Pharma Report, LeadDiscovery **2002**.

Die Konfiguration an C2 und C3 des Triazols **190** wurde durch NOE-Messungen aufgeklärt (Abb. 31).

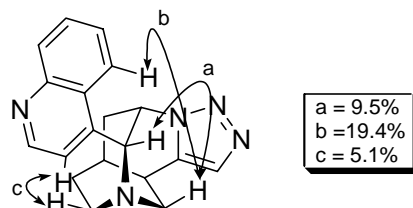
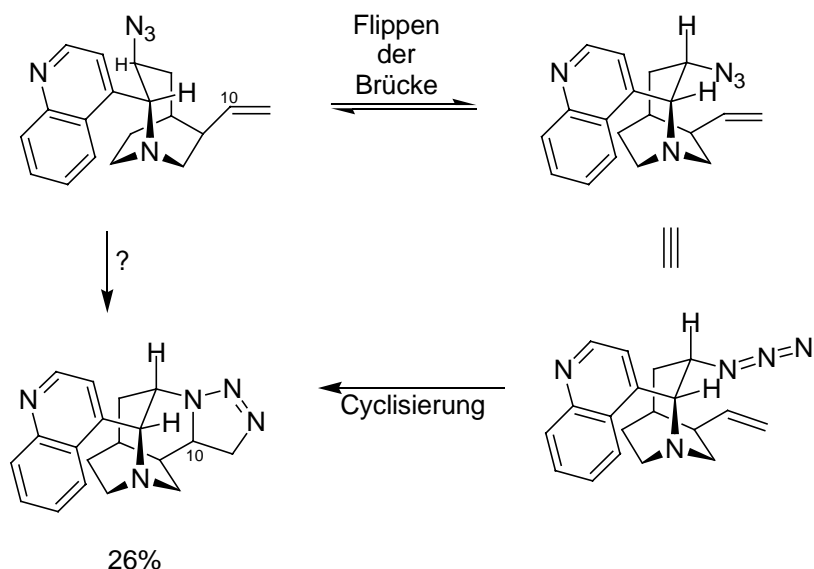


Abb. 31 NOE-Experiment des Triazols **190**.

Die NOE-Wechselwirkung zwischen H2 und H7_{endo} mit 9.5% sind sehr stark. Eine Wechselwirkung von H2 zu H8 konnte nicht beobachtet werden. Der Chinolinring steht auf der dem Triazol abgewandten Seite, das entspricht der Position des Chinolinsystems im umgelagerten Cinchonin.

Die Bildung des Triazols bzw. Triazolins erfolgt in einer 2 Stufen Kaskade. Zunächst bilden sich im Sinne der zweiten *Cinchona* Umlagerung die Azide **192** und **193**. Die konformativ bewegliche C2-C4-Brücke klappte auf die der Doppel- bzw. Dreifachbindung zugewandte Seite. Dadurch wurden das Chinolinsystem und der Azidsubstituent in eine quasi-diaxiale Position befördert. Diese Konformation war ideal für eine Cyclisierung zwischen dem Azid und der Doppel- bzw. Dreifachbindung. C10 und N12 befanden sich nahezu in Bindungslängenabstand. In Schema 73 ist der Mechanismus am Beispiel der Triazolbildung dargestellt.



Schema 73 Umklappen der Dreierbrücke mit anschließender Cycloaddition.

Daß das umgelagerte [3.2.2]-Azid aus dem Cinchonin gebildet werden kann, wurde durch die Synthese der Dihydroverbindung **194** ausgehend von Dihydrocinchoninmesylat bestätigt.²¹² Die Reaktion bleibt auf der Stufe des einfachen [3.2.2]-Bicyclus stehen.

Die unterschiedlichen Selektivitäten der Reaktionen des Cinchonin- und seines 10,11-Didehydroderivats sind sehr auffällig. Wurden beim Triazol in zusammen noch 60% an umgelagerten und 9% an substituierten Produkten erhalten, so dominieren bei der Didehydroverbindung die substituierte Verbindung **191** mit 46% (Schema 70). Die umgelagerten Produkte **190** und **192** wurden zusammen in 33% gebildet. Ein weiterer bemerkenswerter Aspekt war die Tatsache, daß Verbindung **192** im Gegensatz zum [2.2.2]-Azid relativ stabil war, und isoliert werden konnte. Die Tendenz zur Cyclisierung scheint im Gegensatz zur Vinylverbindung weniger ausgeprägt zu sein. Möglicherweise erhöhen die zusätzlichen sp^2 -Zentren im Triazolsegment (relativ zum Triazolinsegment) die Ringspannung insgesamt. Damit würde die Polycyclisierung erschwert, trotz des Gewinns der Aromatizität im Fünfring.

Die durch NOE-Messung bestimmte Konfiguration des Triazols **190** insbesondere an C2 und C3 konnte durch eine Röntgenstrukturanalyse bestätigt werden (Abb. 32).

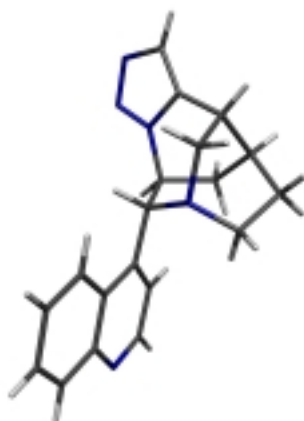
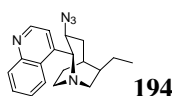


Abb. 32 Röntgenstrukturanalyse des Triazols **190**.²¹³

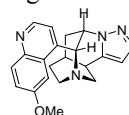
Untersuchungen der zweiten Umlagerung mit Natriumazid am Chinidin wurden im Arbeitskreis Hoffmann bearbeitet. Die Reaktion verlief unselektiver. Neben einer Vielzahl anderer Produkte wurde u.a. das umgelagerte Triazol **195** gefunden.²¹⁴

²¹² S. Röper, unveröffentlichte Ergebnisse:



194

²¹³ Die im ¹H-NMR beobachtete geringe Kopplung der benachbarten H2 und H3 wird durch den Diederwinkel von 90° zwischen der C2-H2-Bindung und der C3-H3-Bindung erklärt.



195

²¹⁴ S. Röper, unveröffentlichte Ergebnisse, Universität Hannover, **2002**:

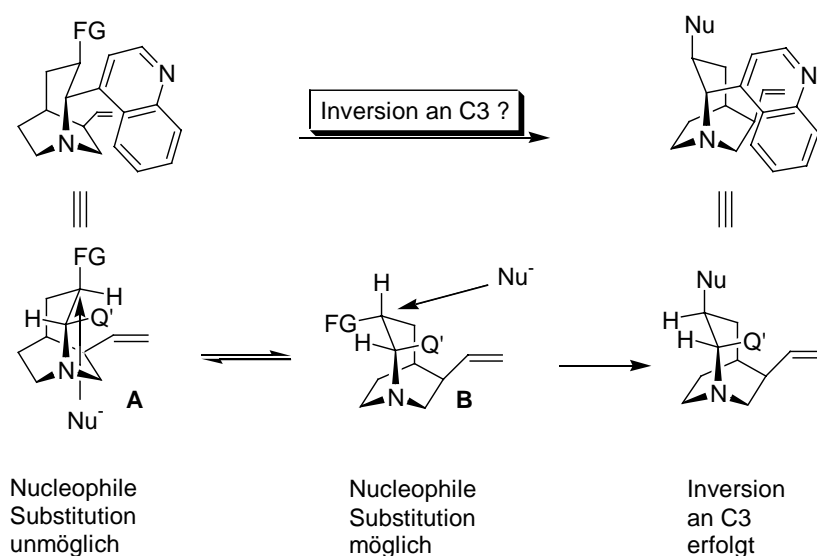
Die Triazole der *Cinchona* Alkaloide vereinen mehrere pharmakophore Gruppen. Neben dem planaren Chinolinring und dem Chinuclidingerüst sind zusätzlich eine Triazol- und eine 1,4-Diazepineinheit²¹⁵ im Molekül enthalten.

²¹⁵ Die 1,4-Benzodiazepine und deren Abkömmlinge, z.B. das Valium und Chlordiazepoxid, sind vor allem als Pharmazeutika (Psychopharmaka, insbesondere Tranquilizer) von großer Bedeutung.

8 Eliminierung und nukleophile Substitution an den 1-Azabicyclo [3.2.2]nonanen

Mit der zweiten *Cinchona* Umlagerung konnten eine Reihe von neuartigen 2,3,6-*tri*-substituierten 1-Azabicyclo[3.2.2]nonanen synthetisiert werden (Kapitel 6). In allen Fällen nehmen das Chinolinsystem an C2 und der Substituent an C3 eine quasi-equatoriale Position zueinander ein. Das chemische Verhalten dieser neuen Verbindungsklasse sollte eingehender untersucht werden. Zunächst lag das Augenmerk der Bemühungen auf der Inversion an C3 und der Eliminierung eines C3-Substituenten unter Etablierung einer Doppelbindung.

In einem ersten Ansatz sollte die Möglichkeit der Invertierung durch eine bimolekulare Substitution untersucht werden. Betrachtet man den Grundzustand **A** erscheint eine S_N2 -artige Inversion der Konfiguration gänzlich unmöglich. Sollte die Dreier-Brücke eine Populierung in der quasi-diaxialen Anordnung **B** besitzen, könnte das Nukleophil in nahezu idealerweise die Fluchtgruppe (FG) verdrängen (Schema 74).



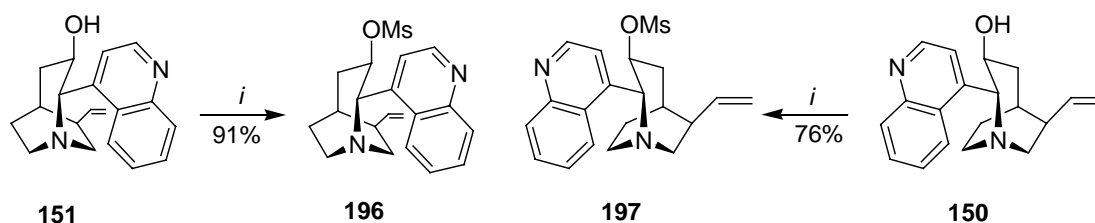
Schema 74 Theoretische Überlegung zur Inversion an C3.

Mittels der zweiten *Cinchona* Umlagerung konnten keine guten Fluchtgruppen an C3 eingeführt werden.²¹⁶ Es wurde angenommen, daß sie ihrerseits in einer Solvolysereaktion zurückreagieren können und deshalb unter den Reaktionsbedingungen nicht stabil sind (vergl. Kapitel 6). Ausgehend von den 1,2-Aminoalkoholen **150** und **151** sollte für die Substitution und die Eliminierung eine Fluchtgruppe durch Sulfonylierung an C3 etabliert werden.

²¹⁶ Es wurden keine umgelagerten Iodide, Bromide oder Sulfonate erhalten.

8.1 Mesylierung an C3

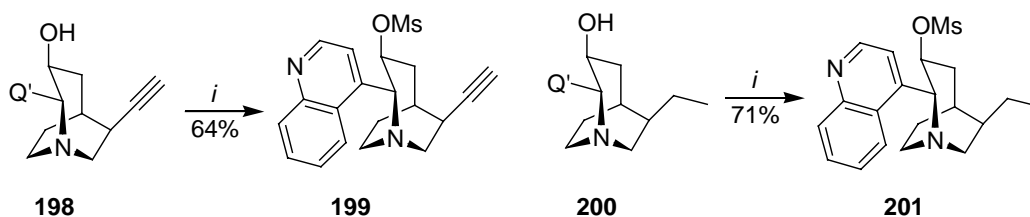
Mesyilat als Fluchtgruppe schien für die Substitutionsversuche geeignet, da die Bildung der Mesylate unter milden Bedingungen stattfindet. Damit sollte die Rückreaktion ähnlich der Bromide verhindert werden. Die Mesylierung der umgelagerten Alkohole **150** und **151** gelang in guten bis sehr guten Ausbeuten (Schema 75).



Bedingungen: *i*, MsCl, Et₃N, DMAP (5 Mol%), THF, RT, 15 min.

Schema 75 Mesylierung der 1,2-Aminoalkohole.

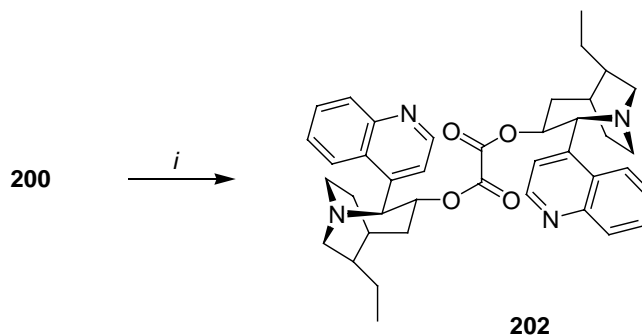
Die Dihydro- und Didehydroanaloga von **150** konnten ebenfalls erfolgreich mesyliert werden (Schema 76).



Bedingungen: *i*, MsCl, Et₃N, DMAP (5 Mol%), THF, RT, 1 h.

Schema 76 Darstellung der Mesylate **199** und **201**.

Der 1,2-Aminoalkohol **200** konnte auch erfolgreich mit organischen Säurechloriden umgesetzt werden. A. Stockwell erhielt bei der Umsetzung von Verbindung **200** mit Oxalylchlorid den Diester **202** (Schema 77).



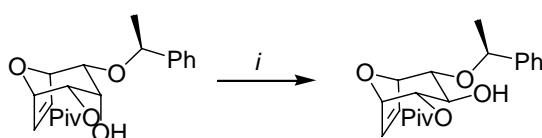
Bedingungen: *i*, Oxalylchlorid, Et₃N, DMAP (5 Mol%), THF, -20 °C, 2 h.

Schema 77 Darstellung des Diesters **202**.

8.2 Substitution an C3

Für die Inversion eines Zentrums unter S_N2 -Bedingungen ist es notwendig, eine Fluchtgruppe zu installieren. Dieses kann vorher (\rightarrow Mesylierung) oder *in situ* geschehen. Ein bekanntes Beispiel für letzteres ist die *Mitsunobu*-Reaktion. Die Umsetzung des 1,2-Aminoalkohols **150** unter *Mitsunobu*-Bedingungen führte zu einem komplexen Produktgemisch. Weitere Versuche in dieser Richtung wurden nicht unternommen.

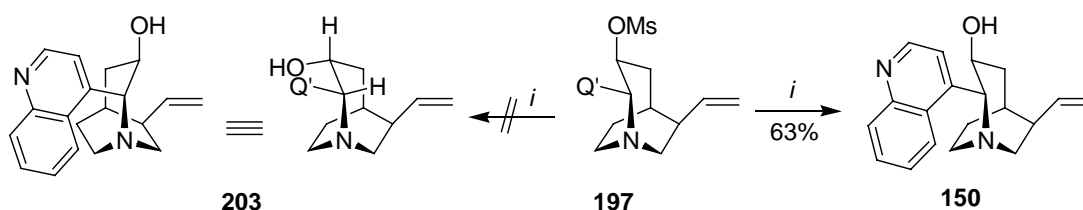
Mit den Mesylaten standen an C3 Fluchtgruppen-substituierte Edukte zur Verfügung. Eine von *M. Mentzel* erfolgreich bei den C-Glycosiden²¹⁷ (Schema 78) benutzte Methode zur Inversion einer Alkoholfunktion mit Tetrabutylammoniumnitrit sollte auf Verbindung **150** angewendet werden.



Bedingungen: *i*, Tf_2O , Pyridin, DMAP, DCM; Bu_4NONO ,

Schema 78 Inversion eines Alkohols mit Bu_4NONO .

In Abwandlung der Methode sollte ein Mesylat anstelle des Triflats²¹⁸ zum Einsatz kommen. Bei der Umsetzung des Mesylats **197** mit Tetrabutylammoniumnitrit konnte nicht der invertierte Alkohol **203** isoliert werden sondern der Alkohol **150** (Schema 79).²¹⁹



Bedingungen: *i*, NBu_4NO_2 , DCM, RF, 4h.

Schema 79 Versuch der Inversion an C3.

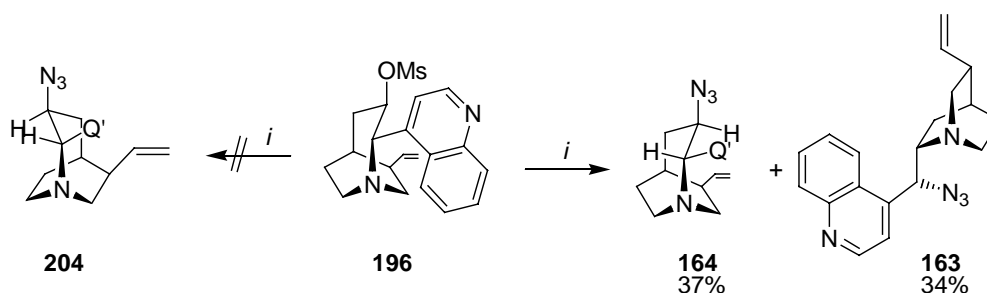
Der Versuch warf die Frage auf, ob der Alkohol durch eine *retentive* Substitution gebildet oder durch eine Hydrolyse des Methansulfonsäureesters **197** freigesetzt wurde. Im Ergebnis konnte keine Inversion an C3 erreicht werden.

Nachdem die Einführung von Sauerstoff-Nukleophilen nicht zum Erfolg geführt hatte, sollte Natriumazid als Nukleophil verwendet werden. Als Standardlösungsmittel für S_N2 -Reaktionen hatte sich DMF bewährt³⁸ Das Ergebnis ist in Schema 80 dargestellt.

²¹⁷ H. M. R. Hoffmann, R. Dunkel, M. Mentzel, H. Reuter, C. B. W. Stark, *Chem. Eur. J.* **2001**, 7, 4771.

²¹⁸ Die Darstellung der Triflate erwies sich bei *Cinchona* Alkaloiden als nicht durchführbar.

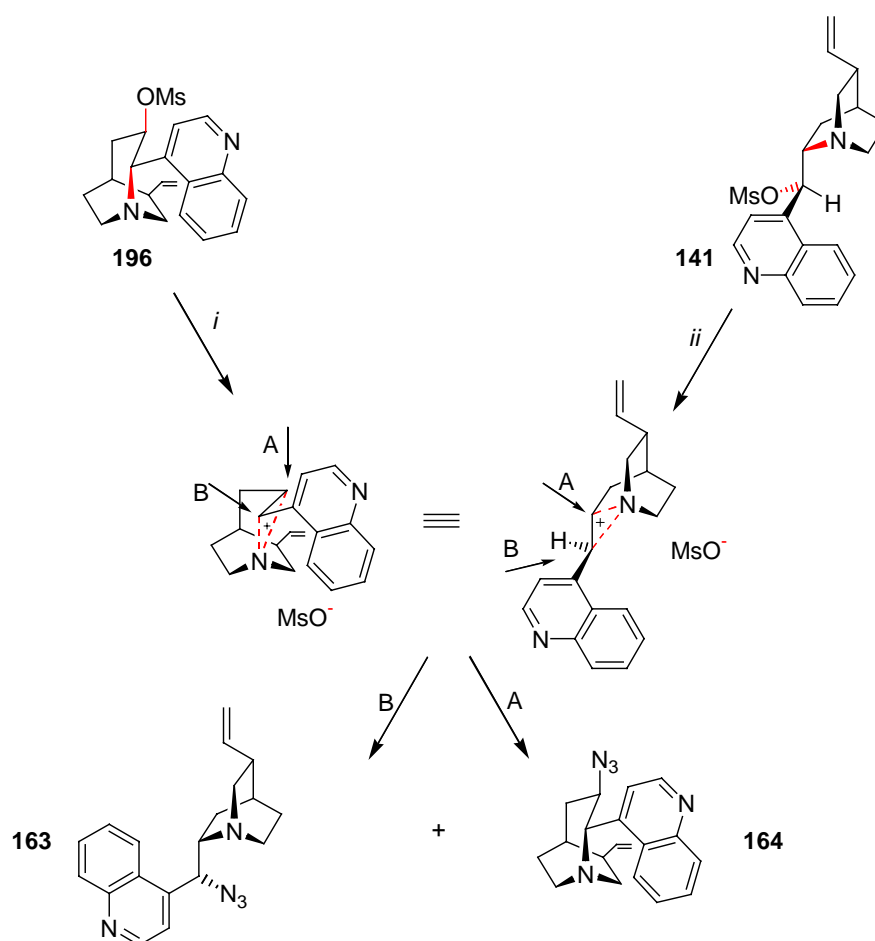
²¹⁹ Die isolierte Verbindung stimmte in allen spektroskopischen Mit dem 1,2-Aminoalkohol **150** überein.



Bedingungen: *i*, NaN₃, DMF, 80 °C, 3 h.

Schema 80 Darstellungsversuch des invertierten Azids mit unerwarteten Nebenprodukten.

Es gab keinen Hinweis auf die Bildung des an C3 invertierten Azids **204**. Die gebildeten Azide **163** und **164** entsprachen in allen spektroskopischen Daten den Aziden, die bei der zweiten *Cinchona* Umlagerung von Cinchonidinmesylat **141** entstanden. Mit diesem Versuch lag ein starkes Indiz für die Reversibilität der zweiten *Cinchona* Umlagerung vor. Das für die Umlagerung postulierte nicht-klassische Kation kann offensichtlich sowohl vom Cinchonidinmesylat **141** als auch vom umgelagerten Mesylat **196** generiert werden. (Schema 81).



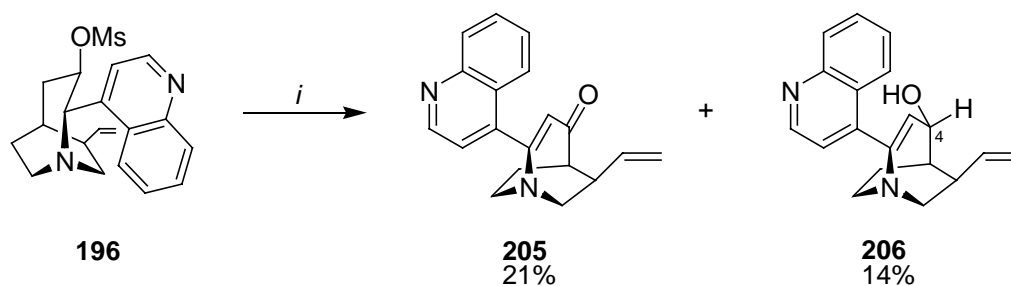
Bedingungen: *i*, NaN₃, DMF, 80 °C, 3 h; *ii*, NaN₃, CF₃CH₂OH, RF.

Schema 81 Reversibilität der zweiten *Cinchona* Umlagerung.

Das Ergebnis der Substitutionsversuche war der Beweis der Reversibilität der zweiten *Cinchona* Umlagerung. Dieses bestätigte zudem die in Kapitel 6 aufgestellte These, daß die Nichtdarstellbarkeit des umgelagerten Bromides **173** aufgrund einer Rückreaktion des umgelagerten Bromides **173** erfolgt. Die dort beobachtete Tatsache, daß das natürlich konfigurierte Bromid **172** erhalten wurde, ist vielmehr ein Indiz dafür, daß die unimolekulare Solvolyse aus dem umgelagerten System leichter erfolgte als aus dem [2.2.2]-Bicyclus.

8.3 Eliminierung an C3

Bei den Versuchen zur Substitution an C3 wurde Verbindung **196** mit Tetrabutylammoniumazid (TBA-Azid) in DMF bei 80 °C umgesetzt. Nach drei Tagen scheinbar nicht eingetretener Reaktion,²²⁰ wurde das Enon **205** und der Allylalkohol **206** in merklichen Ausbeuten isoliert (Schema 82).



Bedingungen: *i*, Tetrabutylammoniumazid, DMF, 80 °C, 3 d.

Schema 82 Darstellung des Allylalkohols **206** und des Enons **205**.

Die Strukturen der Verbindungen **205** und **206** wurde durch intensive NMR-Analytik bestimmt.²²¹

Beim Allylalkohols **206** war die Konfiguration an C4 und seine Molekülmasse von besonderem Interesse. Die Konfiguration an C4 konnte eindeutig zu der in Abb. 33 dargestellten *R*-Konfiguration bestimmt werden.²²² Die Molekülmasse stimmte ebenfalls mit der angegebenen Struktur überein.

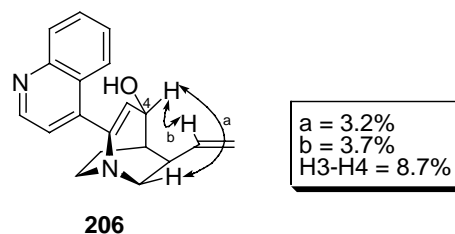


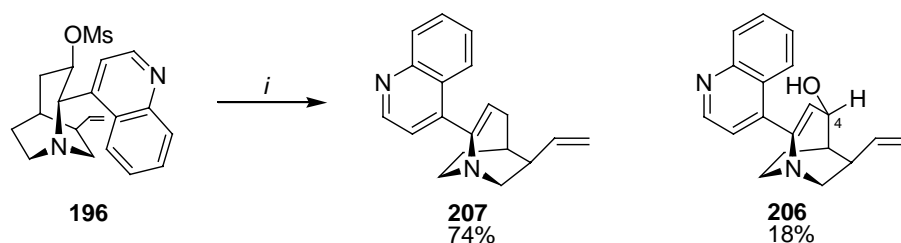
Abb. 33 NOE-Experiment am Allylalkohol **206**.

²²⁰ Die Reaktion wurde per DC verfolgt. Das isolierte Enon **205** läuft genauso hoch wie das Edukt.

²²¹ Neben ¹H-NMR und ¹³C-NMR wurden H, H-COSY, HMQC und HMBC Experimente durchgeführt.

²²² Der an C4 *S*-konfigurierte Alkohol wurde nicht beobachtet.

Die Bildung der Produkte **205** und **206** war unklar. Ein einfache Vermutung war, daß das Mesylat **196** zunächst zu einem Olefin²²³ eliminiert und danach zu den Verbindungen **205** und **206** oxidiert wurde. Zur Überprüfung wurde der Versuch wiederholt. Mit verbesserter Reaktionskontrolle konnte nach drei Stunden kein Edukt mehr detektiert werden (Schema 83).



Bedingungen: *i*, Tetrabutylammoniumazid, DMF, 80 °C, 3 h.

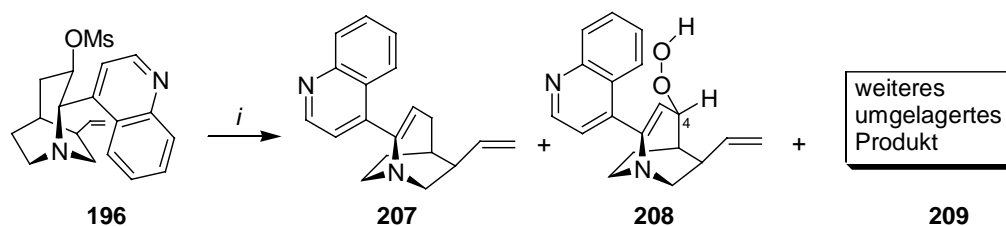
Schema 83 Reaktionskontrolle der Eliminierungsreaktion.

Das gesuchte Olefin wurde zum Enamin **207** bestimmt und in einer guten Ausbeute von 74% erhalten. Der Allylalkohol **206** konnte ebenfalls in 18%iger Ausbeute isoliert werden. Dieses Ergebnis bestätigte die Vermutung, daß der Oxidation eine Eliminierung vorangeht. Von Enaminen ist bekannt, daß sie autoxidationsempfindlich sind.²²⁴ Da es unklar war, wie durch Tetrabutylammoniumazid eine Eliminierung verursacht werden konnte, wurden die verwendeten Reagenzien untersucht. Ein IR-Experiment zeigte, daß das Azid-Reagenz zersetzt war.²²⁵ Somit war ungewiß, wodurch die Eliminierung verursachte wurde. Gegen eine rein thermische Zersetzung sprachen die Ergebnisse aus den vorangegangenen Substitutionsversuchen. Das inaktive Tetrabutylammoniumazid könnte Tributylamin, Tetrabutylammonium-Kationen, weitere Amine, Wasser und daraus entstandenes Hydroxid enthalten. Die Eliminierung wurde deshalb systematisch untersucht. Setzt man das Mesylat **196** mit Tributylamin in DMF um, erhält man ebenfalls das Enamin **207** (Schema 84).

²²³ Die Produkte implizieren die Bildung eines Enamins, eine umlagernde Oxidation konnte jedoch nicht ausgeschlossen werden.

²²⁴ Persönliche Mitteilung von H. M. R. Hoffmann.

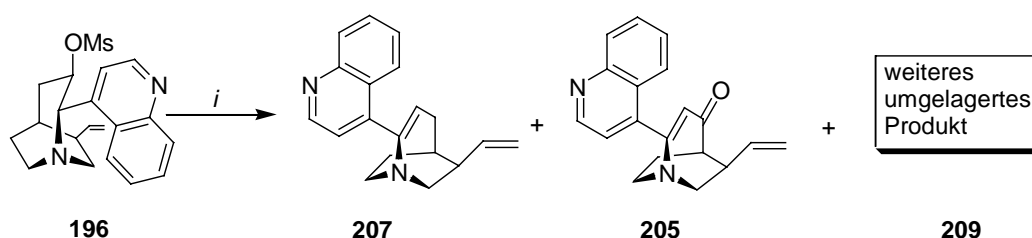
²²⁵ Die charakteristische Azidbande bei 2100 cm⁻¹ war nicht vorhanden.



Bedingungen: *i*, Tributylamin, DMF, 80 °C, 4 h.

Schema 84 Eliminierung mit Tributylamin.²²⁶

Neben dem Enamin **207** entstand in Spuren das Peroxid **208** und ein weiteres Produkt **209**.²²⁷ Als nächstes wurde der Einfluß des Tetrabutylammonium-Kations auf die Eliminierung untersucht. Das Mesylat **196** wurde mit TBA-hydrogensulfat²²⁸ umgesetzt (Schema 85).



Bedingungen: *i*, Tetrabutylammoniumhydrogensulfat, DMF, 80 °C, 2.5 h.²²⁶

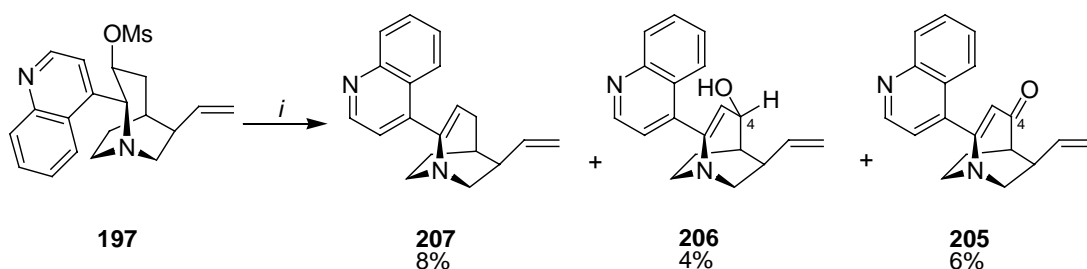
Schema 85 Tetrabutylammoniumhydrogensulfat in der Eliminierungsreaktion.

In dieser Reaktion bildeten sich das Enamin **207**, das Enon. **205** und als Hauptbestandteil der Mischfraktion Verbindung **209**. Die Bildung des Peroxids **208** wurde nicht beobachtet. Zum Vergleich wurde eine eher klassische Eliminierungsreaktion am *pseudo-enantiomeren* Mesylat **197** mit DBU als Base in THF durchgeführt (Schema 86).

²²⁶ Die Produkte konnten nur als Gemisch isoliert werden. Die Ausbeute wird deshalb nicht angegeben. Ein drittes, bisher unbekanntes, umgelagertes Produkt wurde gebildet. Vermutlich handelt es sich dabei um ein Formiat.

²²⁷ Verbindung **209** zeigt die für die umgelagerten Verbindungen charakteristischen Signale von H2 und H3 im ¹H-NMR. Als weiteres herausragendes Signal ist ein Dublett ($J < 1$) bei $\delta = 7.76$. Die chemische Verschiebung von H2 und H3 entspricht keiner bisher hergestellten, umgelagerten Verbindung; insbesondere nicht dem Edukt **196** und dem Alkohol **151**. Die hohe Tieffeldverschiebung von H3 ($\delta = 6.12$) ähnelt am ehesten dem des Benzoats **144** (δ (H3) = 6.1). Da **209** nur als Gemisch isoliert wurde, war keine weitergehende Charakterisierung möglich.

²²⁸ Obwohl Hydrogensulfat eine schwache Säure ist, wurde TBA-hydrogensulfat als TBA-Kationenquelle genommen, da das Hydrogensulfatanion nicht nukleophil ist.



Bedingungen: *i*, DBU, THF, RF, 5 d.

Schema 86 Eliminierungsreaktion mit DBU.

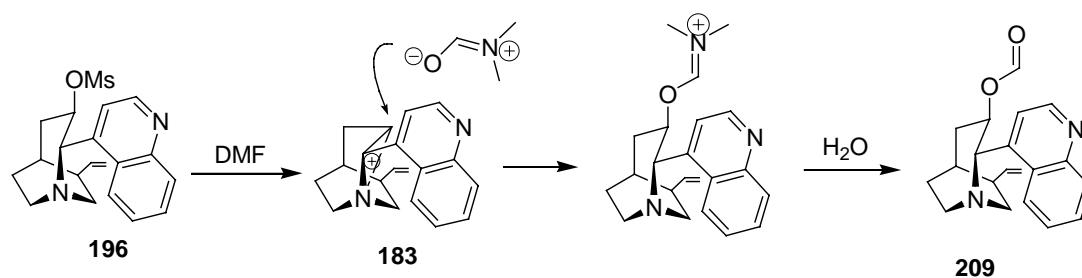
Die Eliminierung mit DBU führte zur Bildung des Enamins **207**, des Allylalkohols **206** und des Enons **205**. Die Produkte entsprachen denen aus den Eliminierungsreaktionen mit pseudo-enantiomeren Mesylat **196**. Die Ausbeuten waren relativ gering.

Diese Ergebnisse zeigen, daß die Anwesenheit von Tributylamin die Eliminierung begünstigt. Die Bildung der umgelagerten Verbindung **209** zeigte, daß unter den gewählten Bedingungen die Solvolyse zum Kation ebenfalls stattfindet. Verbindung **209** ist sehr interessant, da es sich sowohl in Anwesenheit von Tributylamin als auch verstärkt in der Anwesenheit von TBA-hydrogensulfat gebildet hatte.

8.4 Mechanistische Überlegungen zur Eliminierung

Die Eliminierung als Primärreaktion wurde plausibilisiert. Die Natur der Eliminierung konnte nicht aufgeklärt werden. Die Ausbildung eines nicht-klassischen Kations und der nucleophile Abfang mit DMF werden durch den Erhalt des Ameisensäureesters **209** nahegelegt. Die Art des Substituenten bleibt unklar.

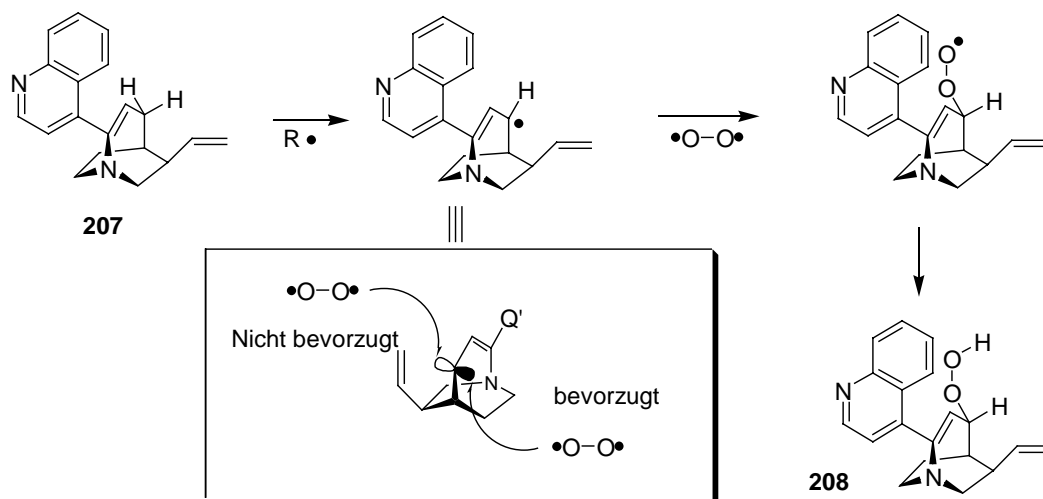
In Ermangelung anderer Nucleophilen könnte DMF als nucleophiles Agens das Kation abfangen (Schema 87).



Schema 87 Hypothese der Bildung der zunächst unbekanntenen Verbindung **209**.

8.4.1 Erklärungen zur Oxidation

Die Versuche legen nahe, daß das Enamin die Ausgangsverbindung der Oxidationsprodukte ist. Da keine externen Oxidationsmittel zur Reaktion gegeben wurden, kommt für die Bildung der oxidierten Produkte nur eine Autoxidation mit Sauerstoff in Frage.



Schema 88 Autoxidation des Enamin **207**.

Aus dem Peroxid **208** lassen sich Wege zum Alkohol und Enon formulieren. Die Bildung des Allylalkohols erfolgt nach Weg **A**. Peroxyverbindungen sind in der Lage, Amine zu oxidieren. Die Reaktion läßt sich dabei als nukleophiler Angriff des Amins auf den Peroxysauerstoff unter Verdrängung des anderen Sauerstoffs formulieren. Für die Bildung des Enons wird Weg **B** angenommen. Hydroperoxide mit α -ständigem Wasserstoff können mit geeigneten Basen deprotoniert werden. Im Sinne einer Disproportionierung entsteht eine Carbonylverbindung und Hydroxid (Abb. 34).

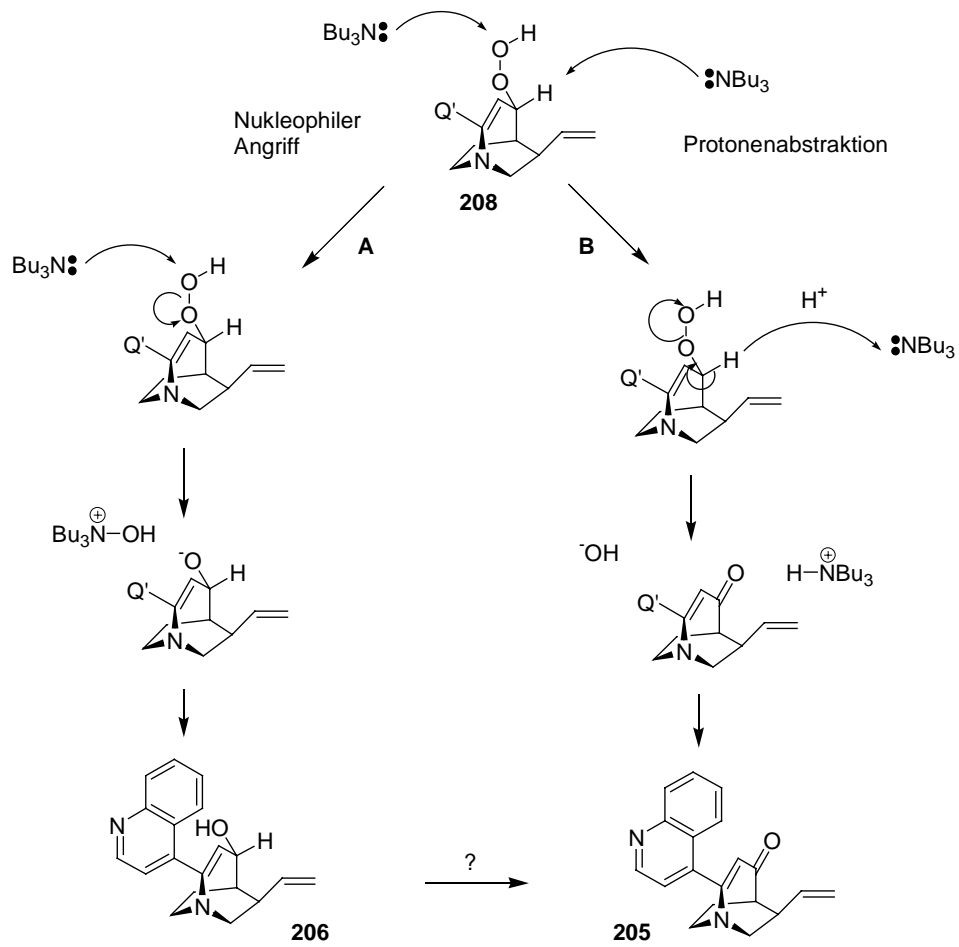


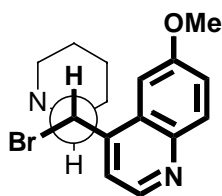
Abb. 34 Wege zu den unterschiedlichen Oxidationprodukten.

9 Chinaalkaloide in der ersten *Cinchona* Umlagerung ohne Silberkationen

Die Silberkationen-vermittelte erste *Cinchona* Umlagerung des *epi*-Chininbromids **81** ist in Kapitel 2.4 ausführlich dargestellt worden. Betrachtet man die Konformationen des natürlich konfigurierten Chininmesylates **140** und die des *epi*-Chininbromids **81** erkennt man, daß der Wasserstoff in beiden Fällen in der sterisch ungünstigsten Position liegt (Abb. 35). Beim *epi*-Chininbromid **81** liegen die C9-Br-Bindung, die C7-C8-Bindung und das freie Elektronenpaar am Chinuclidinstickstoff antiperiplanar zueinander. Wird die C9-Br-Bindung durch Silberionen gelöst, verschiebt sich die C7-C8-Bindung unter Ausbildung des Imminiumions. Man geht deshalb bei dem Umlagerungsschritt von einem sechs Elektronen Prozeß aus unter Beteiligung des freien Elektronenpaares. Beim Chininmesylat liegen die C9-O-Bindung und die N-C8-Bindung antiperiplanar zueinander. Hier wandert in der ersten Umlagerung wiederum der antiperiplanare Rest.²²⁹ Ein Vergleich der beiden Konformationen mit der des *epi*-Chininmesylat **153** zeigt, daß **153** in der gleichen Konformation wie das *epi*-Chininbromid **81** vorliegt (Abb. 35).

anti, offen
($\Psi = +90^\circ$, $\phi = 180^\circ$)

epi

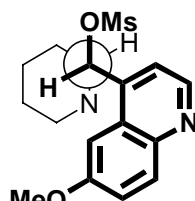


IV

epi-Chininbromid

anti, geschlossen
($\Psi = -90^\circ$, $\phi = -60^\circ$)

nat

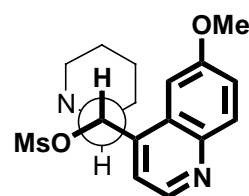


II

Chininmesylat

anti, offen
($\Psi = +90^\circ$, $\phi = 180^\circ$)

epi



IV

epi-Chininmesylat

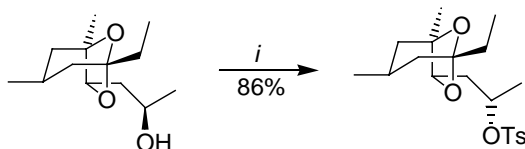
Abb. 35 Bevorzugte Konformationen.

Basierend auf diesen theoretischen Überlegungen sollte das *epi*-konfigurierte Chinin in der Lage sein, gemäß der ersten Umlagerung zu reagieren. Dieser theoretische Ansatz sollte experimentell verifiziert werden.

²²⁹ Siehe Kapitel 12.

9.1 Mesylierung und Tosylierung von *epi*-Cinchona Alkaloiden

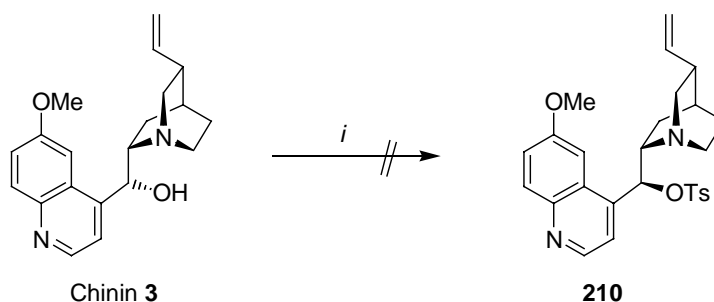
Galynker und Still²³⁰ beschrieben in ihren Arbeiten die Synthese epimerer Tosylate in einer *Mitsunobu*-Reaktion unter Verwendung von Lithium- oder Zinktosylaten (Schema 89).



Bedingungen: *i*, Zn(OTs)₂ (1.2 equiv. bezüglich ⁻OTs), Ph₃P, DEAD, Benzol, RT 2 h.

Schema 89 One Pot Synthese eines epimeren Tosylats.

Prinzipiell ist die Inversion an C9 *via Mitsunobu* Reaktion problemlos möglich⁸⁶ (Schema 90). Zinktosylat als nukleophiles Agens in einer *Mitsunobu* Reaktion mit Chinin war nicht erfolgreich.

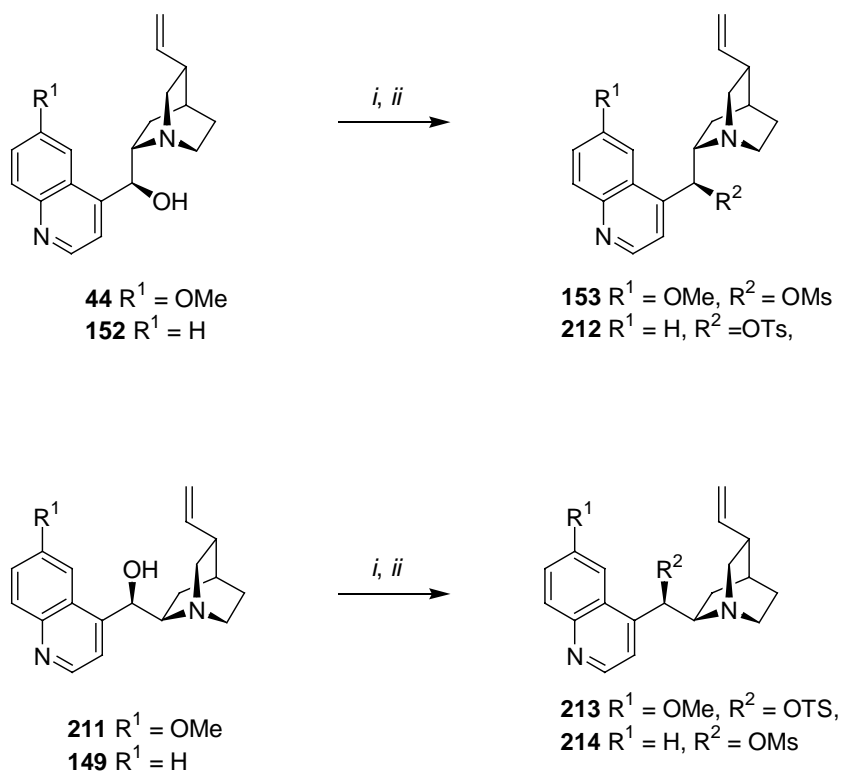


Bedingungen: *i*, Zn(OTs)₂ oder LiOTs (1.2 equiv. bezüglich ⁻OTs), Ph₃P, DIAD, THF, RT (24 h) oder RF (24h).

Schema 90 Versuch, das *epi*-Chinintosylat **210** direkt aus Chinin **3** darzustellen.

Die Synthese der *epi*-Sulfonate erfolgte daraufhin in einer 3-stufigen Sequenz aus Mesylierung, Hydrolyse mit Weinsäure und abschließender Sulfonylierung.

²³⁰ I. Galynker, W. C. Still, *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 4461.

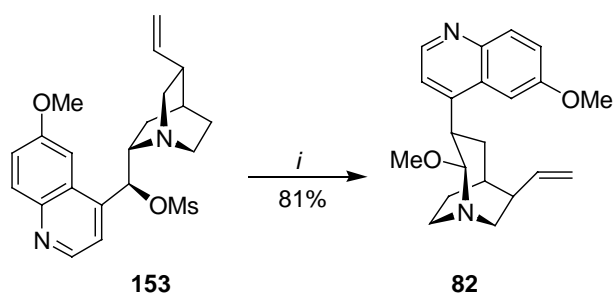


Bedingungen: *i*, MsCl, Et₃N, THF, RT, 1-4 h; *ii*, TsCl, Et₃N, DMAP, RF.

Schema 91 Darstellung der *epi*-Sulfonate.

9.2 Vereinfachte erste *Cinchona* Umlagerung (2.Generation)

In Anlehnung an Literaturvorschrift der ersten *Cinchona* Umlagerung (Kapitel 2.4) wurde *epi*-Chininmesylat **153** unter den dort beschriebenen Reaktionsbedingungen in Methanol unter Rückfluß und in Anwesenheit von Natriumbenzoat umgesetzt. Das Ergebnis war erfreulich (Schema 92). Der α -Aminoether **82** wurde als einziges Produkt erhalten.



Bedingungen: *i*, NaOBz (2 equiv.), MeOH, RF, 2 h

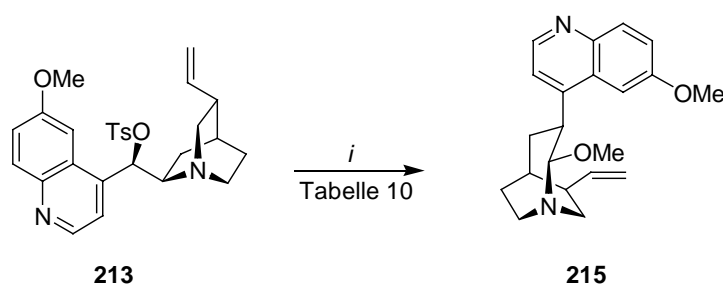
Schema 92 Darstellung des α -Aminoethers **82**.

Das Produkt **82** stimmte in allen spektroskopischen Merkmalen mit denen von *Hoffmann et al.*¹²⁰ veröffentlichten Daten überein; einschließlich der guten Kristallisationseigenschaft. Trotz des vermuteten ionischen Umlagerungsschrittes wurde kein α -Benzoyloxyamin

beobachtet. Die Reaktion bestätigte die theoretischen Überlegungen und eröffnete eine Silberfreie Synthese zu den α -Aminoethern.

9.2.1 Einfluß des Natriumbenzoat auf die Umlagerung und Übertragung auf andere *Cinchona* Alkaloide

Die Rolle und Notwendigkeit von Natriumbenzoat in der Silber-freien ersten *Cinchona* Umlagerung war unklar. In der Silberkationen-vermittelten ersten *Cinchona* Umlagerung hatte sich das Benzoat als optimales Gegenanion für das Silber bewährt. In der zweiten *Cinchona* Umlagerung tritt es als Nukleophil in Erscheinung. Beides trifft hier auf den ersten Blick nicht zu. Der Einfluß des Natriumbenzoates wurde von *S. Röper* an der Umlagerung von *epi*-Chinidintosylat in Methanol untersucht.



Bedingungen: *i*, NaOBz, MeOH, RF, Tabelle 10.

Schema 93 Darstellung von Verbindung **215**.

Die Ergebnisse der Reaktion sind in Tabelle 10 zusammengestellt.

Tabelle 10 Umsetzung von *epi*-Chinidintosylat **213** in Methanol in Abhängigkeit der Menge zugesetzten Natriumbenzoat und der Reaktionszeit.²³¹

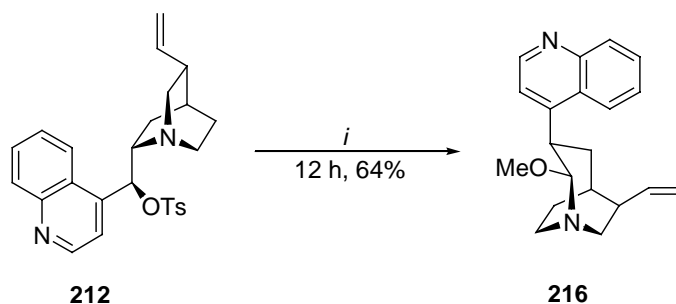
Eintrag	NaOBz (equiv.)	Zeit [h]	Temperatur	Produkt	Ausbeute [%]	borsm [%]	Reisoliertes Edukt [%]	verlorene Ausbeute [%]
1	0	1	RF	215	30	50	30	40
2	0.1	4	RF	215	55	68	20	25
3	2	3	RF	215	84	84	0	16

Aus der Tabelle lassen sich einige Tendenzen ablesen. Das Natriumbenzoat hat einen deutlichen Einfluß auf die Reaktion. Die Erhöhung der Äquivalente verringert den Ausbeuteverlust und die Reaktionsgeschwindigkeit (Eintrag 2 und 3) erhöht sich.

²³¹ Auch bei dieser Umlagerung wurde kein α -Benzoyloxyamin beobachtet.

Da die Darstellung der Mesylate der *Cinchona* Alkaloide einfacher ist, wurde die Reaktion unter optimierten Bedingungen (Eintrag 3, Tabelle 1) mit *epi*-Chinidinmesylat **45** durchgeführt. Die Ausbeute betrug 76% nach fünf Stunden.

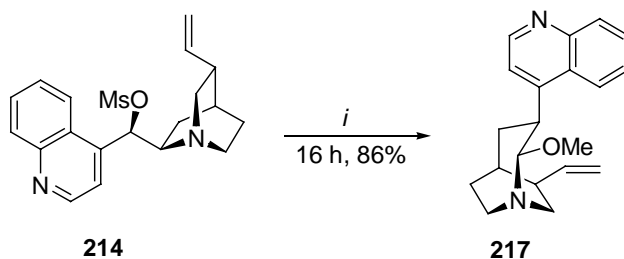
Weiterhin wurden die Sulfonate der *Cinch* Basen unter den optimierten Bedingungen umgelagert. *O*-tosyliertes *epi*-Cinchonidin **212** lieferte in 64%iger Ausbeute stereospezifisch das α -Methoxyamin **216** (Schema 94). Die Reaktionszeit erhöhte sich auf 12 Stunden.



Bedingungen: *i*, NaOBz (2 equiv.), MeOH, RF.

Schema 94 Bicycluserweiterung von *epi*-Cinchonidintosylat **212**.

Ähnliches beobachtete man bei der Reaktion des pseudo-enantiomeren *O*-mesyliertem *epi*-Cinchonins **214**. Hier wurde das entsprechende α -Methoxyamin **217** in 61%iger Ausbeute in 16 Stunden gebildet (Schema 95). Bei beiden Umlagerungen wurden wie beim Chinin **3** und Chinidin **4** keine α -Benzoyloxyamine isoliert.



Bedingungen: *i*, NaOBz (3.9 equiv.), MeOH, RF.

Schema 95 Bicycluserweiterung von *epi*-Cinchoninmesylat **214**.

Dass in keinem der Fälle ein α -Benzoyloxyamin isoliert wurde, entspricht den Beobachtungen der Silberionen-vermittelten Reaktion. In dieser Reaktion konnten die α -Benzoyloxyamine nur durch einen Lösungsmittelwechsel (Aceton statt MeOH) erhalten werden. Somit sind die α -Benzoyloxyamine prinzipiell darstellbar, aber unter den Reaktionsbedingungen in Methanol instabil (Abb. 36).

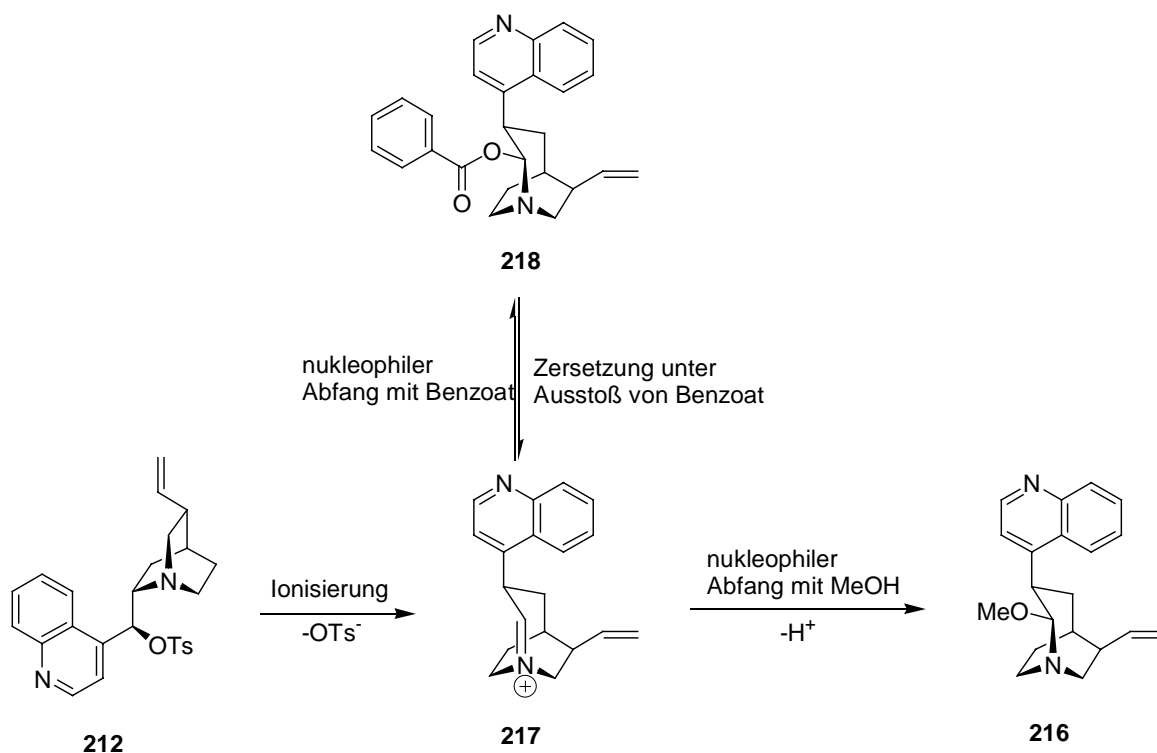


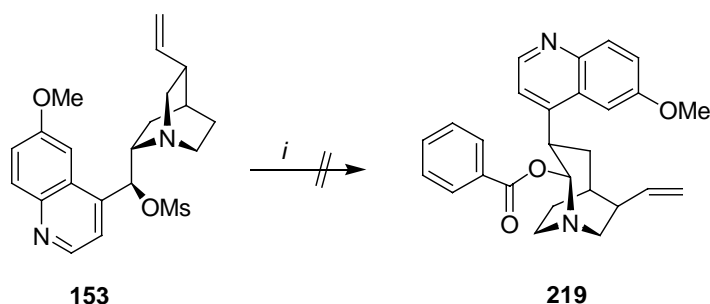
Abb. 36 Intermediäre Bildung und Zersetzung des α -Benzoyloxyamins **218**.

Die neuen pseudo-enantiomeren α -Methoxyamine **216** und **217** komplettieren die Produktreihe der Versuche mit Silberbenzoat und Methanol. Die gegenüber den Sulfonaten von Chinin und Chinidin längere Reaktionszeit der Sulfonate der *Cinch* Basen spricht für eine höhere Ionisierungsbarriere.

9.2.2 Andere Salze und andere Lösungsmittel

Die erste *Cinchona* Umlagerung der *epi*-Mesylate konnte erfolgreich in guten Ausbeuten durchgeführt werden. Ein Wermutstropfen war, daß sich „nur“ die α -Methoxyamine gebildet haben. Es sollten andere Lösungsmittel und Nukleophile getestet werden, um die C2 Position direkt zu funktionalisieren.

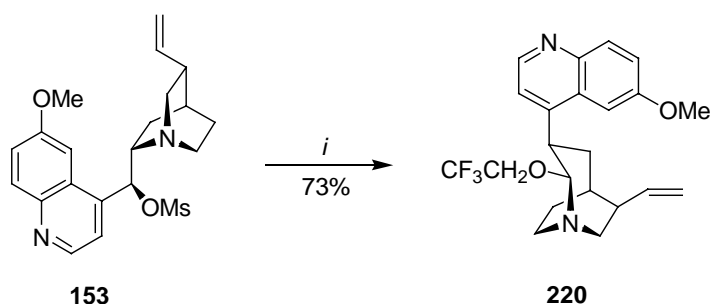
Bei der Silberionen-vermittelten ersten *Cinchona* Umlagerung gelang die Einführung des Benzoats durch Verwendung von Aceton als Lösungsmittel. Setzte man unter diesen Bedingungen *epi*-Chininmesylat ein, konnte keine Reaktion beobachtet werden (Schema 96). Die ionisierende Wirkung und die niedrige Siedetemperatur von Aceton reichen für die Initiierung der Umlagerung nicht aus.



Bedingungen: *i*, NaOBz (2 equiv.), Aceton, RF, 4 d.

Schema 96 Versuch *epi*-Chininmesylat **153** in Aceton.²³²

Bei der zweiten *Cinchona* Umlagerung führte die Reaktion in Trifluorethanol zu höheren Ausbeuten an umgelagerten Benzoat. Gleichzeitig konnte die Bildung umgelagerten Ethers zurückgedrängt werden. Die Reaktion des *epi*-Chininmesylats **153** mit Natriumbenzoat in TFE führte ausschließlich zur Bildung des α -Trifluorethoxyamins **220** in 73% Ausbeute (Schema 97).



Bedingungen: *i*, NaOBz (2 equiv.), CF₃CH₂OH, RF, 2 h.

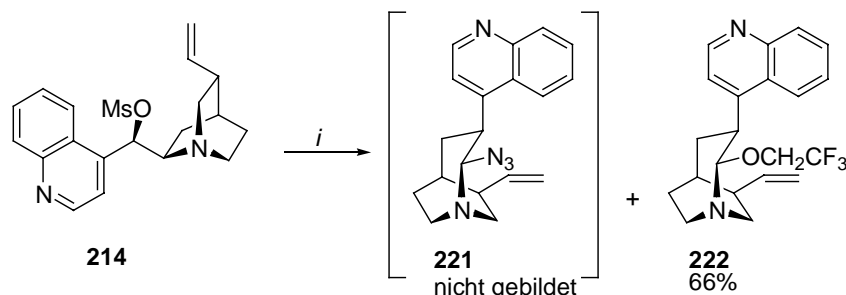
Schema 97 Darstellung des α -Trifluorethoxyamins **220**.

Die Bildung des α -Trifluorethoxyamins **220** entspricht dem postulierten S_N1-ähnlichen Charakter der ersten *Cinchona* Umlagerung. Die hohe Ionisierungskraft des TFE fördert die reversible Zersetzung eines intermediär entstandenen α -Benzoyloxyamins **219**. In diesem Falle ist das schlechte Nukleophile TFE das einzige, welches zu einem irreversiblen Abgang des Kations führt. Als Ergebnis dieser Versuche konnte zumindest ein alternativer Substituent eingeführt werden.

Anstelle des Benzoats sollten andere Anionen als Nukleophile verwendet werden. Zwei Fragestellungen waren in diesem Zusammenhang von Interesse. Erstens würden diese als Nukleophile agieren können und zweitens würde die Umlagerungsreaktion in den erreichten Ausbeuten stattfinden. Die Zugabe von Benzoat war der Reaktionsgeschwindigkeit und Ausbeute sehr dienlich (Tabelle 10).

²³² Außer einer geringfügigen Zersetzung des Eduktes konnte nichts beobachtet werden. Das Edukt ließ sich nach vier Tagen zu 89% reisolieren.

Das α -Azidoamin **221** stellte ein interessantes Zielmolekül da. S. Röper³⁸ hatte beobachtet, daß Azide mit der vinylischen Doppelbindung intramolekulare 1,3-dipolare Cycloadditionen eingehen können. Das *epi*-Cinchoninmesylat **214** wurde mit Natriumazid in TFE umgesetzt (Schema 98).

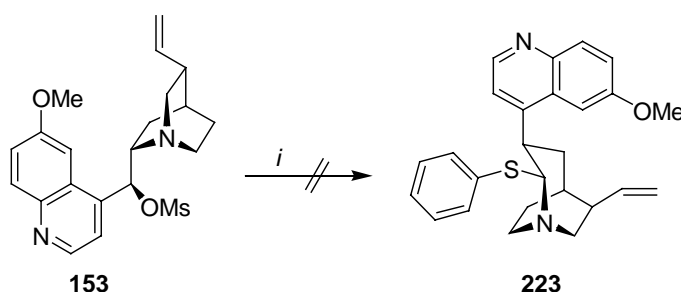


Bedingungen: *i*, NaN₃ (3 equiv.), CF₃CH₂OH, RF, 5.5h.

Schema 98 Versuch zur Darstellung des α -Azidoamin **221**.

Das α -Azidoamin **221** wurde nicht isoliert. Es konnten in 66%iger Ausbeute der umgelagerte Trifluorethylether **222** isoliert werden. Weitere Produkte wurden nicht isoliert.

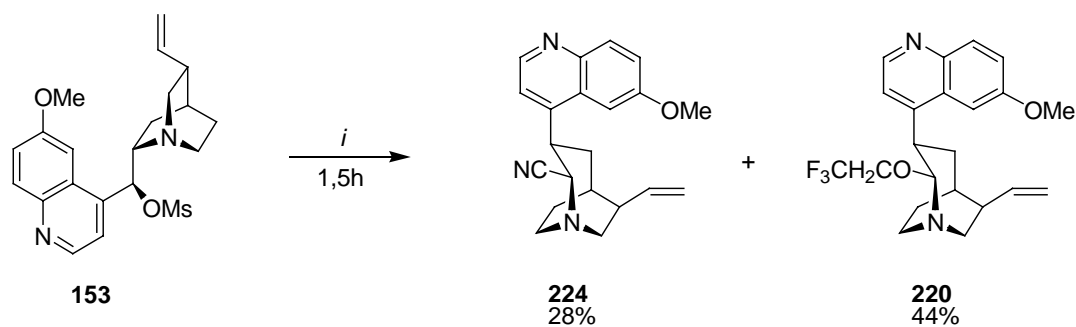
Da vermutet wurde, daß die höhere Ionisierungsbarriere beim *epi*-Cinchoninmesylat **214** das schlechte Umlagerungsergebnis begründet hat, wurde im folgenden Versuch wieder auf *epi*-Chininmesylat **153** zurückgegriffen.



Bedingungen: *i*, NaSPh (2 equiv.), CF₃CH₂OH, RF, 8 h.

Schema 99 Thiophenol als Nukleophil.

Versuche, Thiophenol oder Azid einzuführen, schlugen fehl. Die Reaktion mit Thiophenol führte zu einer Vielzahl an Produkten und wurde deshalb nicht eingehender untersucht. Aus der Azidreaktion ging der α -Trifluorethoxyamins hervor (Schema 98 und Schema 99). Als weiteres Anion wurde Cyanid verwendet. Cyanid ist in bezug auf das Produkt interessant, da das α -Aminonitril **224** das Äquivalent einer α -Aminosäure darstellt. Außerdem ist das Cyanid im Vergleich zu Benzoat eine wesentlich schlechtere Fluchtgruppe. Dieses sollte die reversible Zersetzung eines gebildeten α -Cyanoamins vermindern. Die Reaktion wurde mit einer erhöhten Menge an zugesetztem Salz durchgeführt (Schema 100).



Bedingungen: *i*, KCN (5 equiv.), CF₃CH₂OH, RF.

Schema 100 Die Bildung des α -Aminonitrils **224** in der ersten *Cinchona* Umlagerung.

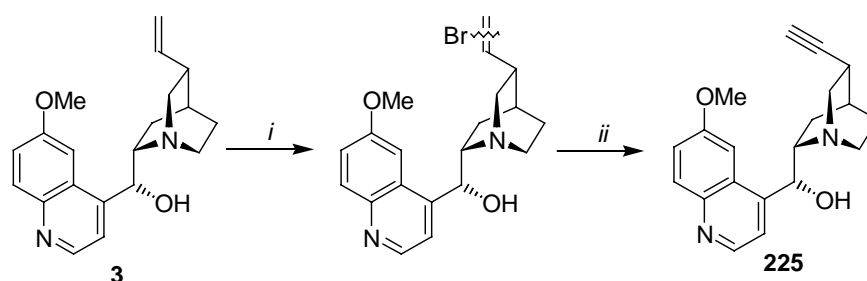
Der Bildung von insgesamt 74% an umgelagerten Produkten und die kurze Reaktionszeit zeigten, daß die Umlagerung zum Benzoat und zum Cyanid vergleichbar sind. Mit dieser Reaktion wurde zum ersten Mal ein Nukleophil alternativ zum Lösungsmittel eingeführt.²³³ Allerdings ist die Ausbeute noch zu gering, um von einem präparativen Nutzen zu sprechen.

²³³ Die Einführung des Cyanids ist damit ein Indiz für die Richtigkeit der Annahme der reversiblen Bildung und Zersetzung der α -Benzoyloxyamine.

10 Didehydro Cinch Basen in der ersten und zweiten Cinchona Umlagerung

Alkine sind flexible Bausteine mit vielseitigen Funktionalisierungsmöglichkeiten.²³⁴ Aus diesem Grund werden sie häufig als Bausteine in der kombinatorischen Chemie eingesetzt und beispielsweise in cross-coupling Reaktionen mit Halogenaromaten, in der Synthese von Heteroaromaten²³⁵ oder in Pauson-Khand-Cycloadditionen²³⁶ mit CO und Alkenen umgesetzt.

Die erste Synthese eines Alkinderivats des Chinins wurde 1904 von *Christensen* in der Literatur erwähnt.²³⁷ *Hoffmann et al.* untersuchten die Darstellung des Alkinderivats von Chinin **225** und optimierten die Versuchsbedingungen (Schema 101).²³⁸



Bedingungen: *i*, a) Br₂, CHCl₃, 0 °C, 2 h, b) Et₃N, RT, 14 h, 93%; *ii*, Aliquat 336, THF, RT, 83%, 20 h.

Schema 101 Synthese des Didehydrochinins **225**.

Die so erhaltenen Alkine des Chinins und Chinidins wurden im Arbeitskreis Hoffmann erfolgreich in den oben aufgeführten Reaktionen eingesetzt.²³⁹

10.1 Darstellung der *nat*- und *epi*-Alkine

10.1.1 Alkylsynthese

Die Darstellung der Didehydroverbindungen von Cinchonin **6** und Cinchonidin **5** erfolgte unter den optimierten Bedingungen in guten Ausbeuten (Schema 102).

²³⁴ G. Lowe, *Chem. Soc. Rev.* **1995**, 309.

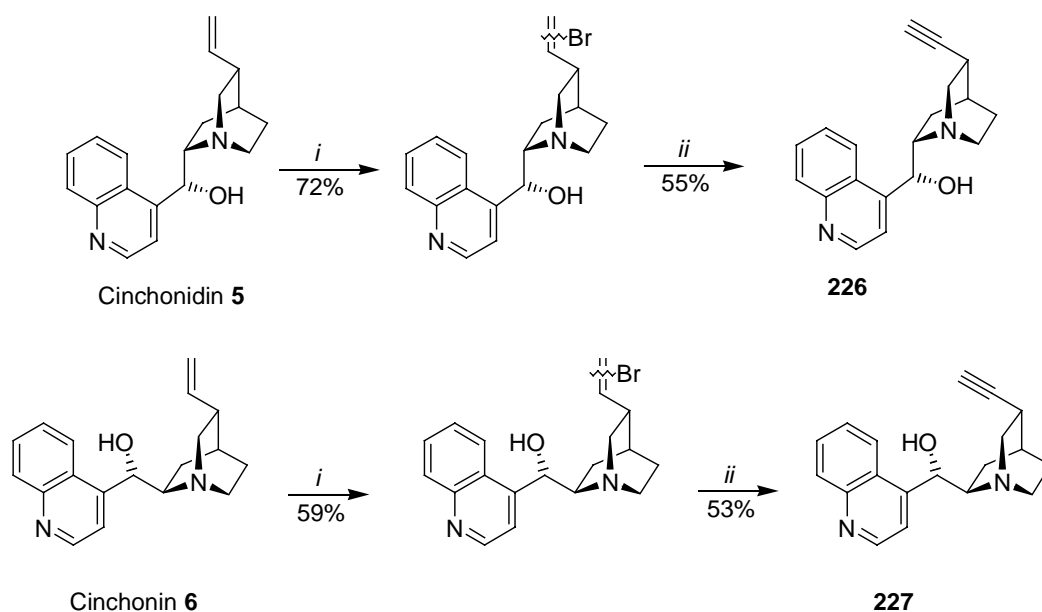
²³⁵ S. Bräse, M. Schroen, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 1139; D. Obrecht, *Helv. Chim. Acta* **1989**, *72*, 447.

²³⁶ R. W. Armstrong, A. P. Combs, P. A. Tempest, S. D. Brown, T. A. Keating, *Acc. Chem. Res.* **1996**, *29*, 123.

²³⁷ B. Christensen, *J. Prakt. Chem.* **1904**, 217.

²³⁸ W. M. Braje, J. Frackenpohl, O. Schrage, R. Wartchow, W. Beil, H. M. R. Hoffmann, *Helv. Chim. Acta* **2000**, *83*, 777.

²³⁹ J. Frackenpohl, W. M. Braje, H. M. R. Hoffmann, *J. Chem., Perkin Trans. 1* **2001**, 47; W. Adam, *Dissertation in Vorbereitung*, Universität Hannover.

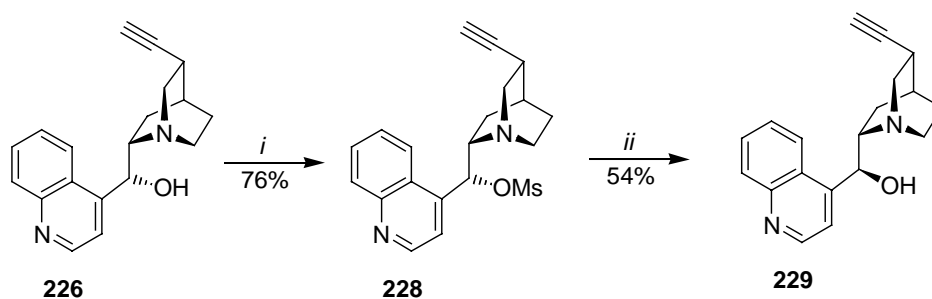


Bedingungen: *i*, a) Br₂, CHCl₃, 0°C, 2 h, b) Et₃N, RT, 14 h; *ii*, Aliquat 336, THF, RT, 20 h.

Schema 102 Synthese 10,11-Didehydroverbindungen des Cinchoins und Cinchonidins.

10.1.2 Synthese der *epi*-Alkine

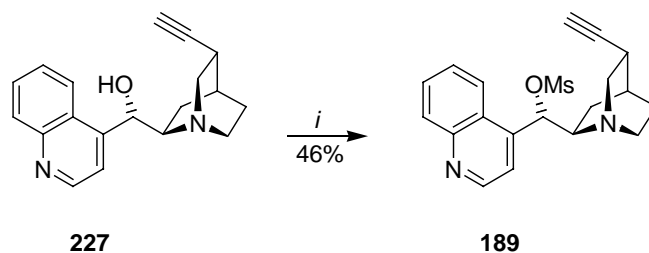
Die Synthese der *epi*-Verbindungen erfolgte analog der Vinylverbindungen. Die Hydrolyse von **228** mit Weinsäure führte unter vollständiger Inversion zum *epi*-Alkin **229** in für die Cinch Basen guter Ausbeute von 54%.



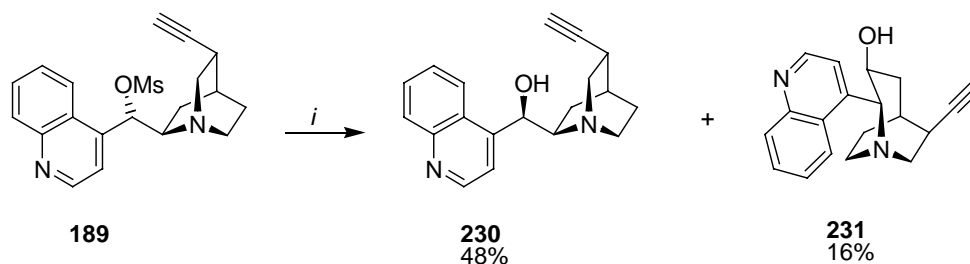
Bedingungen: *i*, MsCl, Et₃N, THF, RT; *ii*, H₂O, Weinsäure, RF, 12 h.

Schema 103 Weinsäure vermittelte Hydrolyse von **228**.

Die Mesylierung des Didehydrocinchonins **227** verlief in mäßigen Ausbeuten. Bei der Hydrolyse mit Weinsäure wurden zwei Verbindungen isoliert. Analog der Vinylverbindung fand zu 16% die Ringerweiterung zum β-Aminoalkohol statt (Schema 104). Das *epi*-Alkin **230** wurde mit einer Ausbeute von 48% erhalten.



Bedingungen: *i*, MsCl, Et₃N, THF, RT, 6 h.

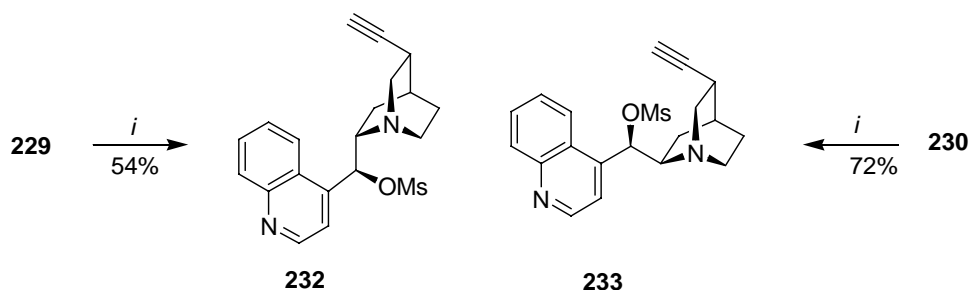


Bedingungen: *i*, H₂O, Weinsäure, RF, 8 h.

Schema 104 Weinsäure vermittelte Hydrolyse des Cinchoninalkins.

10.2 Alkine in der 1. Cinchona Umlagerung (2.Generation)

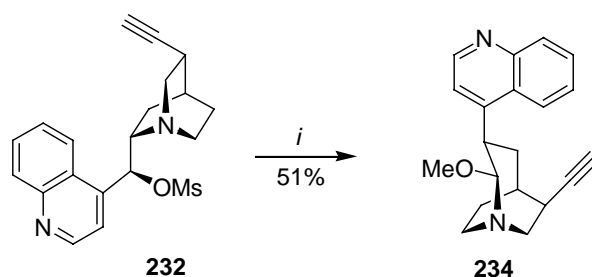
Für die erste *Cinchona* Umlagerungsreaktion wurden die *epi*-Alkine in die *epi*-Mesylate überführt. Die Sulfonylierung verlief in mäßigen bis guten Ausbeuten von 54%-72%.



Bedingungen: *i*, MsCl, Et₃N, THF, RT, 8 h.

Schema 105 Darstellung der *epi*-Mesylate.

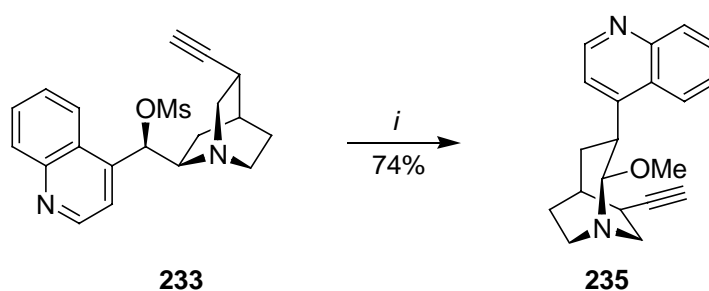
Die Umlagerung von **232** mit NaOBz in Methanol lieferte den α -Methoxyether **234** als einziges Produkt. Die Ausbeute von 51% ist wesentlich geringer als bei der Umlagerung des *epi*-Cinchonidinmesylats.



Bedingungen: *i*, NaOBz, MeOH, RF, 16 h.

Schema 106 Erste *Cinchona* Umlagerung des *epi*-Didehydrocinchonidinmesylats **232**.

Die Ausbeuten der Reaktion des Cinchoninalkins zum α -Methoxyethers **235** waren mit 74% zufriedenstellend (Schema 107).



Bedingungen: *i*, NaOBz, MeOH, RF, 16 h.

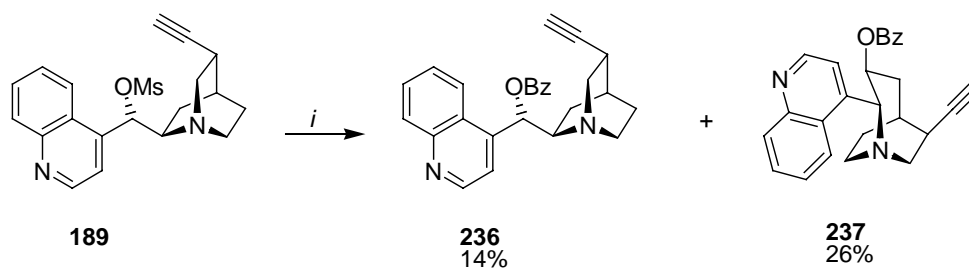
Schema 107 Erste *Cinchona* Umlagerung des *epi*-Didehydrocinchoninmesylats **233**.

10.3 Alkine in der 2. *Cinchona* Umlagerung

Die natürlich konfigurierten Mesylate **189** und **228** sollten in die zweite *Cinchona* Umlagerung eingesetzt werden.

10.3.1 Trifluorethanolyse

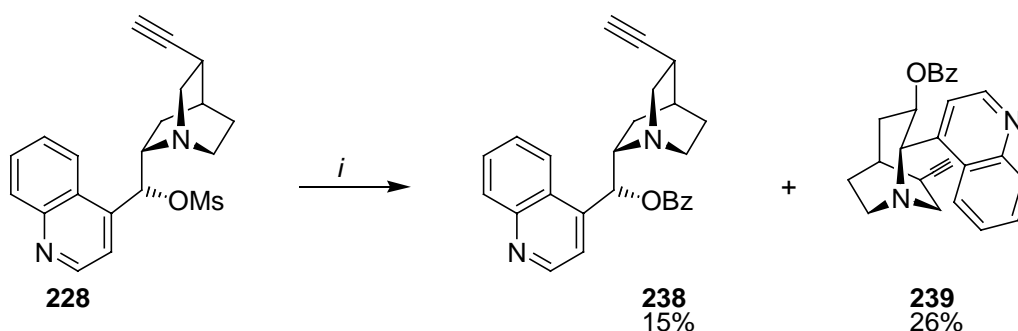
Für die zweite *Cinchona* Umlagerung wurden die Bedingungen Natriumbenzoat in Trifluorethanol gewählt. Die Ausbeute in der Cinchoninreihe waren unbefriedigend. Lediglich 26% umgelagertes Benzoat entstanden.



Bedingungen: *i*, NaOBz, CF₃CH₂OH, RF, 4 h.

Schema 108 Cinchoninalkin in der zweiten *Cinchona* Umlagerung.

Die Reaktion des *nat.* Cinchonidinalkinmesylats in Trifluoethanol mit Natriumbenzoat führte ebenfalls zu wenig umgelagertem Benzoat (Schema 109). Das *nat.* konfigurierte Benzoat **238** wurde mit 15% isoliert.

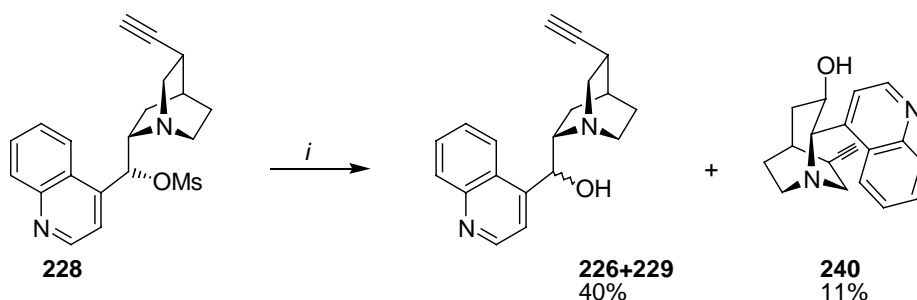


Bedingungen: *i*, NaOBz, CF₃CH₂OH, RF, 6 h.

Schema 109 Cinchonidinalkin in der zweiten *Cinchona* Umlagerung.

10.3.2 Hydrolyse in Wasser

Zur Darstellung der β -Aminoalkohole wurden die Mesylate **189** und **228** in Wasser erhitzt. Im Falle des Cinchonidinalkins bildete sich der umgelagerte Alkohol **240** mit 11%.



Bedingungen: *i*, H₂O, RF, 10 h.

Schema 110 Hydrolyse in Wasser.

Von Alkohol **240** konnte eine Röntgenstruktur erhalten werden (Abb. 37).

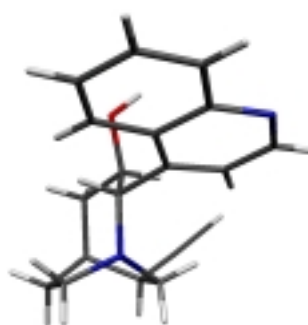
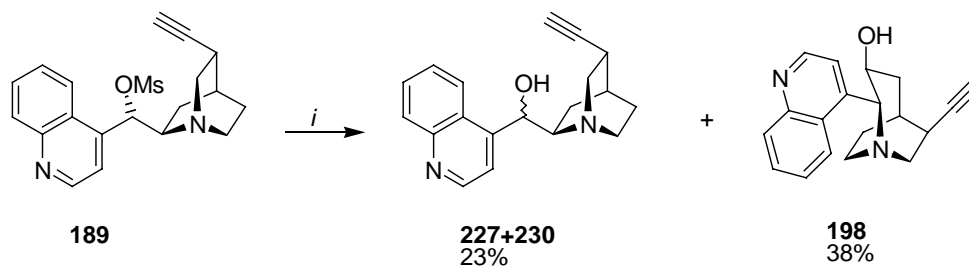


Abb. 37 Röntgenstruktur von **240**.

Bei der Hydrolyse des Mesylats **189** in reinem Wasser wurde der umgelagerte Alkohol mit 38% gebildet (Schema 111).



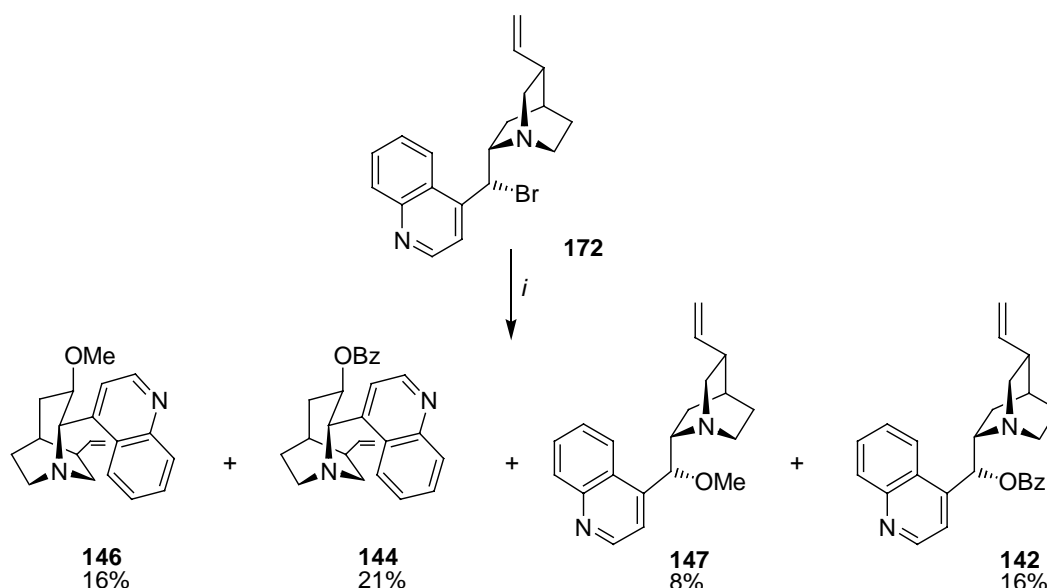
Bedingungen: *i*, H₂O, RF, 8 h.

Schema 111 Hydrolyse in Wasser.

Die Didehydroverbindungen von Cinchonin und Cinchonidin wurden sowohl in der ersten als auch in der zweiten *Cinchona* Umlagerung erfolgreich eingesetzt. Für beide Umlagerungen gilt, daß die Reaktionen der Alkine mit wesentlich geringeren Ausbeuten verlaufen.

11 Silberionen-vermittelte Umlagerung des nat-Cinchonidin-bromids

Mit der in Kapitel 4 beschriebenen Umsetzung des natürlich konfigurierten Mesylats **141** zum nat-Cinchonidinbromid **172** bestand ein guter Zugang zu einem natürlich konfigurierten bromierten *Cinchona* Alkaloid. An dem Bromid **172** sollte das Verhalten der natürlich konfigurierten *Cinch* Basen in der Silberionen-vermittelten Umlagerung untersucht werden. *W. Braje* (Verweis Diss.) zeigte, daß nat-Chinchlorid mit Silberbenzoat in 10%iger Ausbeute und langen Reaktionszeiten (5 Tage) zum α -Aminoether **82** im Sinne der ersten *Cinchona* Umlagerung reagierte. Der Einfluß der Konfiguration an C9 und der Einfluß einer starken Lewisäure (Silberkation) auf die Reaktionsgeschwindigkeit standen im Vordergrund dieser Untersuchung. Das Bromid **172** wurde nach der Literaturvorschrift¹²⁰ mit 1.1 Äquivalenten Silberbenzoat in Methanol umgesetzt (Schema 112).



Bedingungen: *i*, AgOBz (1.1 equiv.), MeOH, 65 °C, 3 d.

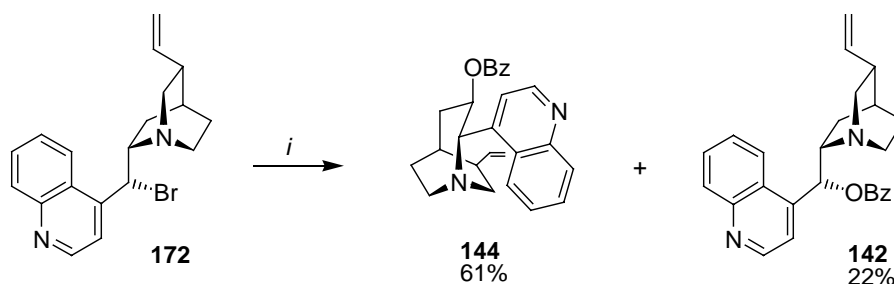
Schema 112 Solvolyse von nat-Cinchonidinbromid **172** mit Silberbenzoat in Methanol.

Nach drei Tagen wurden als Produkte das β -Aminobenzoat **144**, der β -Aminoether **146** und die natürlich konfigurierten Verbindungen **142** und **147** isoliert. Die Gesamtausbeute an isolierten Produkten, die Produktverteilung und auch die Reaktionsdauer entsprach tendenziell der Reaktion von Cinchonidintosylat **136** mit Natriumbenzoat. Das Lewisäure Silberkation beeinflusste die Produktverteilung kaum. Es hatte keinen beschleunigenden Effekt auf die Reaktion.²⁴⁰

²⁴⁰ Es wurde erwartet, daß die Solvolyse durch die Bildung von Silberbromid begünstigt sei. Silberkationen werden in der Chemie häufig zur Eliminierung von Halogeniden in Solvolysen eingesetzt.

Das *nat*-Bromid **172** reagiert trotz des Silberkations im Sinne der zweiten *Cinchona* Umlagerung. Die α -Aminoether wurden nicht gebildet.

In einem weiteren Versuch wurde statt Methanol Trifluorethanol verwendet. TFE hatte sich bei den Sulfonaten der *Cinch* Basen als reaktionsbeschleunigend, Ausbeute steigernd und die Umlagerung begünstigend herausgestellt. Das Cinchonidinbromid **172** wurde mit 1.1 Äquivalenten Silberbenzoat in TFE umgesetzt (Schema 113).



Bedingungen: *i*, AgOBz (1.1 equiv.), CF₃CH₂OH, 75 °C, 2.5 d.

Schema 113 Solvolyse von *nat*-Cinchonidinbromid **172** mit Silberbenzoat in Trifluorethanol.

Die Umsetzung von Verbindung **172** in TFE lieferte nur zwei Produkte: das β -Aminobenzoat **144** und das *nat*-Benzoat **142**. Es wurden keine Trifluorethanoether beobachtet. Die Ausbeute an umgelagertem Benzoat **144** war mit 61% relativ hoch. Allerdings verlängerte sich die Reaktionszeit im Vergleich zur Umsetzung von Cinchonidinmesylat **141** mit Natriumbenzoat in TFE von sieben Stunden auf zweieinhalb Tage.

Die Verlängerung der Reaktionszeit überraschte. Das stark ionisierende Lösungsmittel TFE hatte offensichtlich für die Solvolyse keinen begünstigenden Effekt. Im Vergleich dazu ist die Reaktionszeit der Solvolyse von *epi*-Cinchoninbromid **78** in Methanol nach *Rabe* mit einem Tag deutlich kürzer.¹¹⁶

Eine Begründung könnte sein, daß sich das weiche Silberkation als Lewisäure an den Brückenstickstoff anlagert (Abb. 38). Im Falle des *epi*-Bromids **78** könnte das Silberkation auch mit dem zum Stickstoff *gauche*-ständigen Bromid in Wechselwirkung treten. Dadurch würde eine intramolekulare Eliminierung von Silberbromid möglich. Im natürlichen Falle könnte das Silberkation nicht mehr mit dem *anti*-periplanar zum Stickstoff stehenden Bromid reagieren. Die Eliminierung des Bromids und die darauf eintretende Umlagerung wären damit intramolekular unterbunden. Die Solvolyse durch ein weiteres Silberkation erscheint unwahrscheinlicher, da ein Dikation entstehen müßte.

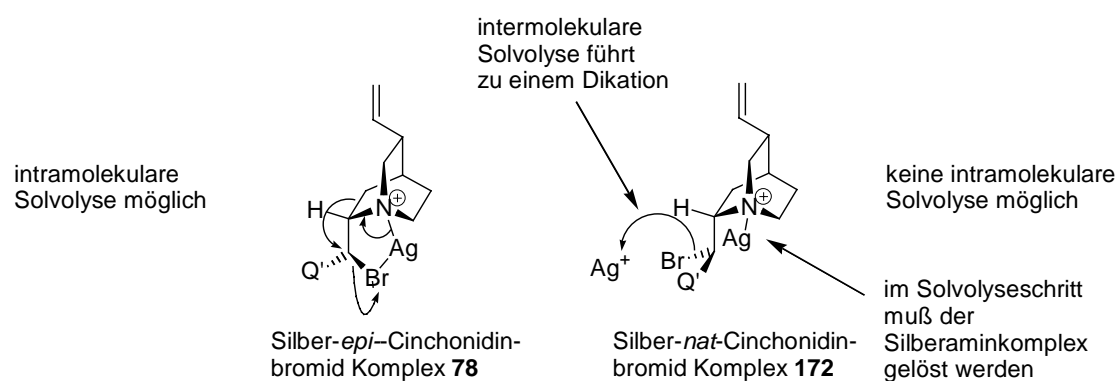


Abb. 38 Anlagerung des Silberbenzoats an den Brückenkopf.

Die Röntgenstruktur illustriert die *anti*-periplanare Anordnung der N1-C8-Bindung zur C9-Br-Bindung. Das π -System des Aromaten ordnet sich ebenfalls parallel zur C9-Br-Bindung.

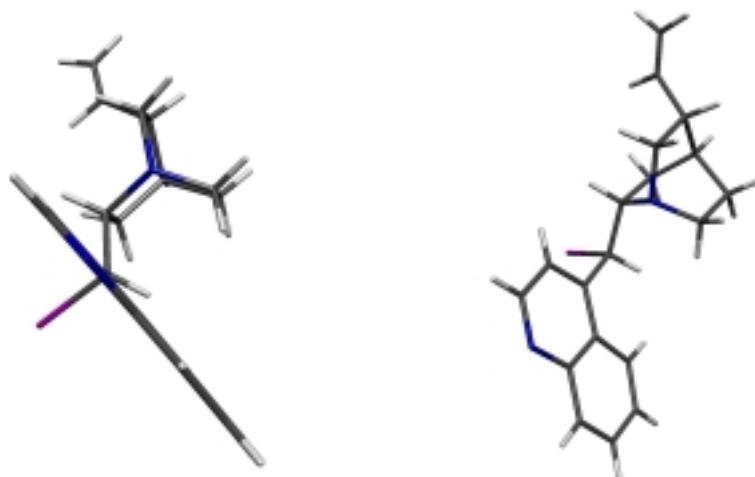
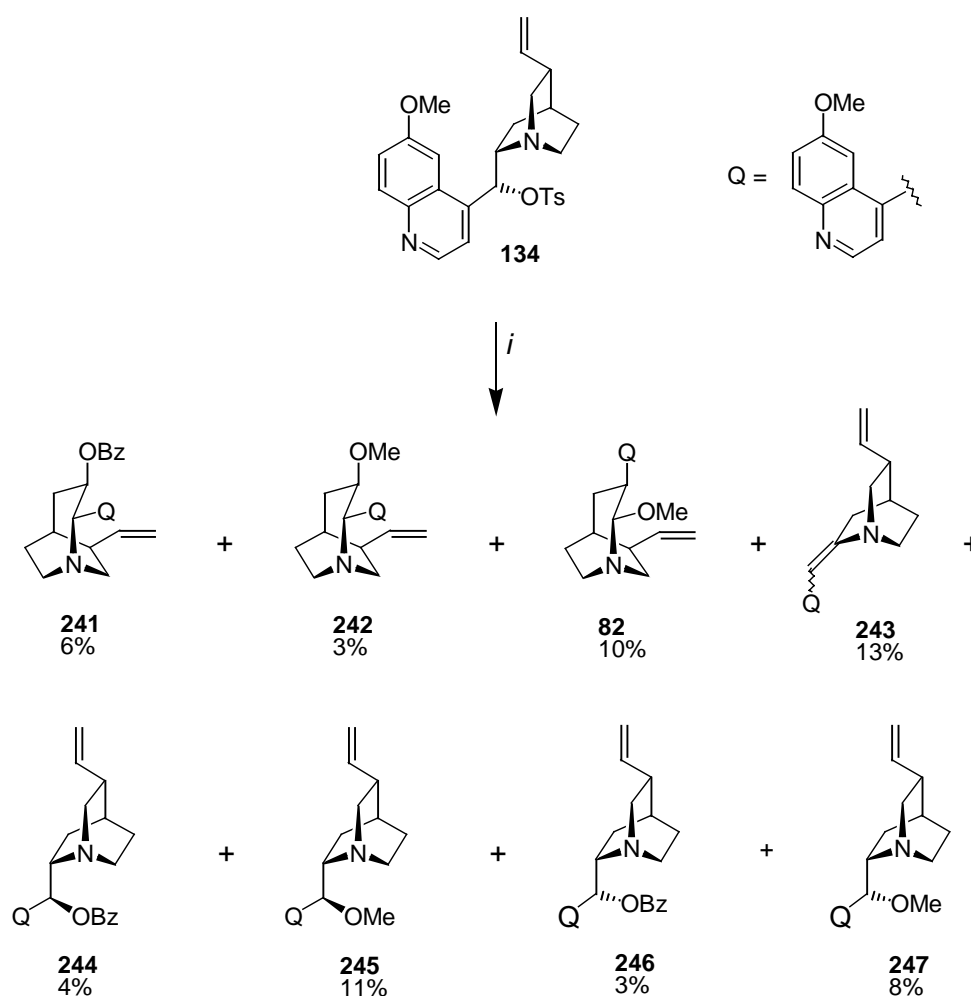


Abb. 39 Zwei Ansichten der Röntgenstruktur des nat-Bromids **172**.

Die Versuche der Silberionen vermittelten Solvolyse belegen eindeutig, daß sich die natürlich konfigurierten Bromide der *Cinch* Basen unter Wanderung des Stickstoffs zu ringerweiterten β -Aminoderivaten umlagern. Die Lewissäure (Ag^+) hat keinen Einfluß auf die Art der Umlagerung. Die gleichzeitige Bildung der substituierten Produkte unter *Retention* bestärkt das Postulat des *nicht*-klassischen Kations.

12 Zweite Cinchona Umlagerung am Chinin und Chinidin (1. und 2. Generation)

Nach den ermutigenden Ergebnissen der zweiten *Cinchona* Umlagerung bei Cinchonidin **5** und Cinchonin **6** sollte diese Umlagerung auf Chinin **3** übertragen werden. In einem ersten Versuch wurde das Chinintosylat **134** mit Natriumbenzoat in Methanol umgesetzt (Schema 114). Dies entsprach den Bedingungen der zweiten *Cinchona* Umlagerung der ersten Generation.



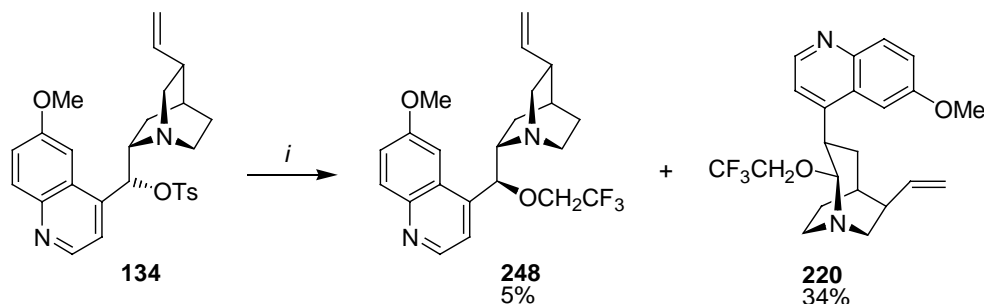
Bedingungen: *i*, C₆H₅CO₂Na (2 equiv.), MeOH, RF, 12 h.

Schema 114 Chinin in der zweiten *Cinchona* Umlagerung (1. Generation).

Die Reaktionszeit von 12 Stunden war merklich kürzer als beim Cinchonidin **5** (3-4 Tage). Die Produktpalette war aber deutlich vielfältiger. Mit dem β-Aminobenzoat **241**, dem β-Aminoether **242** und den natürlich konfigurierten Verbindungen **246** und **247** wurden die nach dem Mechanismus der zweiten *Cinchona* Umlagerung erwarteten Produkte isoliert. Darüber hinaus wurden im Gegensatz zu den Cinch Basen auch die C9 epimeren

Verbindungen **244** und **245** und der α -Aminoether **82** erhalten. Die Isolierung des α -Aminoethers **82** überraschte, da es formal das Produkt der ersten *Cinchona* Umlagerung ist. Bei den *Cinch* Basen ist ein solches Produkt unter den Bedingungen der zweiten *Cinchona* Umlagerung nie isoliert worden.

Um die Produktvielfalt zu reduzieren, wurde die Reaktion von **134** in Trifluorethanol ohne Zusatz von Natriumbenzoat durchgeführt (Schema 115).²⁴¹



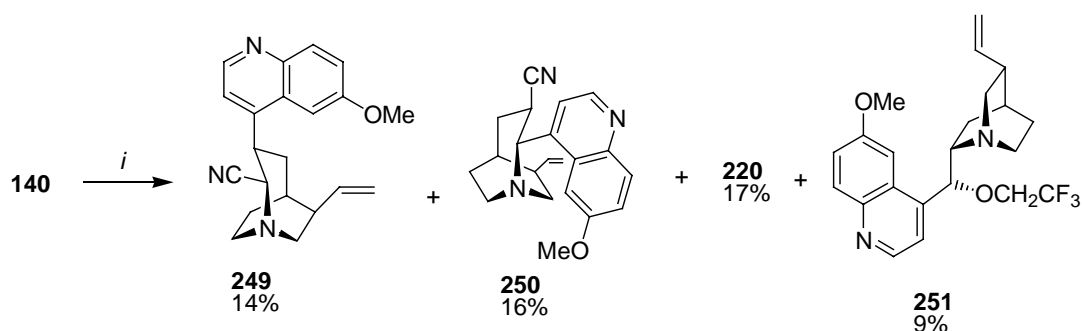
Bedingungen: *i*, CF₃CH₂OH, RF, 2.5 h.

Schema 115 Trifluorethanololyse von Chinintosylat **134**.

Das TFE beschleunigte die Reaktion. Die Selektivität konnte gesteigert werden. Allerdings konnte kein unter Retention gebildeter [2.2.2]-Trifluorethanoether und kein umgelagerter β -Aminotrifluorethanoether erhalten werden. Das Hauptprodukt war mit 34% der α -Aminoether **220**.

12.1 Einfluß von Nukleophilen

Bei den *Cinch* Basen konnte Cyanid im Sinne der zweiten *Cinchona* Umlagerung mit Kaliumcyanid in TFE erfolgreich eingeführt werden.²⁴² Diese Reaktion wurde auf Chininmesylat **140** übertragen (Schema 116).



Bedingungen: *i*, KCN (5 equiv.), CF₃CH₂OH, RF, 2 h.

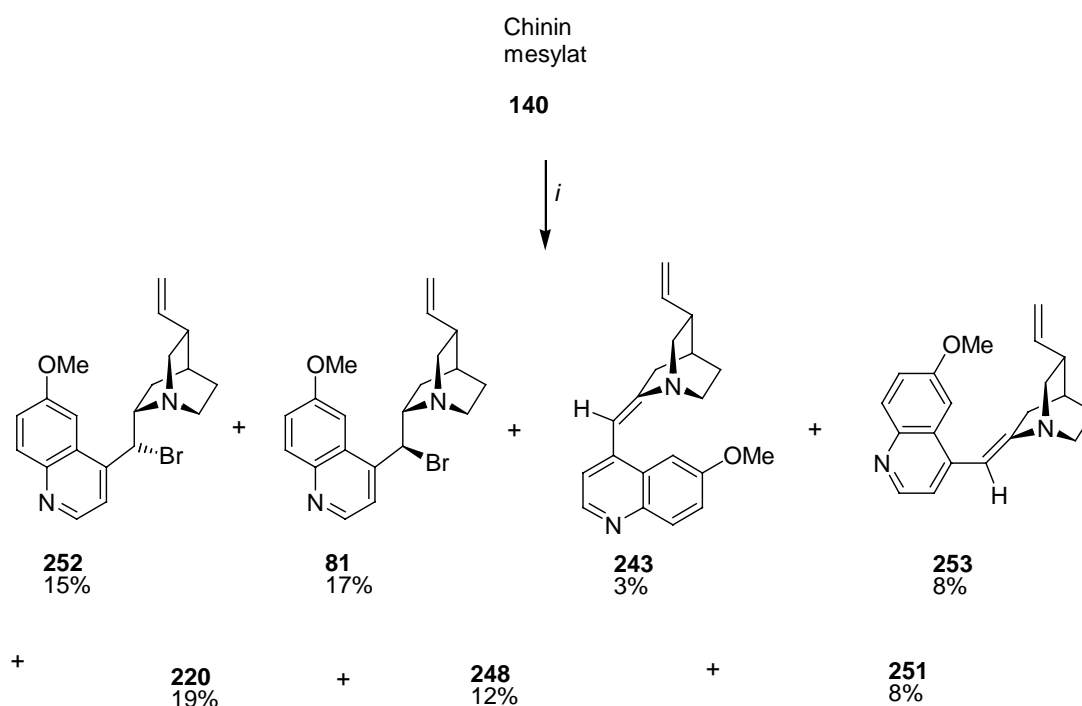
Schema 116 Darstellung der umgelagerten Cyanide des Chinins **249** und **250**.²⁴³

²⁴¹ Bei *Cinch* Basen hatte die Verwendung von TFE zu einer Erhöhung der Ausbeute an umgelagerten Verbindungen geführt.

²⁴² Eine Erhöhung der Äquivalente an Cyanid wirkte sich positiv auf die Ausbeute an Cyanoverbindungen aus.

Der α -Aminoether **220** wurde in 17% isoliert. Interessanterweise konnte sowohl das β -Aminonitril **250** mit 16% als auch das α -Aminonitril **249** mit 14% isoliert werden. Durch die Verwendung des Mesylats **140** konnte die Bildung der α -Aminoverbindungen **220** und **249** nicht zurückgedrängt werden. Trotz der geringen Ausbeute an Verbindung **249** stellt diese Reaktion einen einfachen Zugang zur α -Aminosäure dar.

In einem weiteren Experiment sollte versucht werden, direkt das *nat*-Chininbromid **252** aus dem Chininmesylat **140** zu erhalten.²⁴⁴ Dazu wurde das Mesylat **140** mit Tetraethylammoniumbromid umgesetzt. Die erhaltenen Produkte sind in Schema 117 aufgeführt.



Bedingungen: *i*, Et₄NBr (2 equiv.), CF₃CH₂OH, RF, 2 h.

Schema 117 Darstellung des *nat*-Chininbromides **252**.

Neben einer Vielzahl an Produkten wurde das gewünschte *nat*-Chininbromid **252** in 15% erhalten.²⁴⁵ Dieses ist im Hinblick auf den bisherigen Darstellungsweg und den dortigen Problemen durchaus respektabel.²⁴⁶

Die beschriebenen Versuche zeigten, daß Chininsulfonate **134** und **140** unter den Bedingungen der zweiten *Cinchona* Umlagerung zu einer Vielzahl an Produkten reagieren.

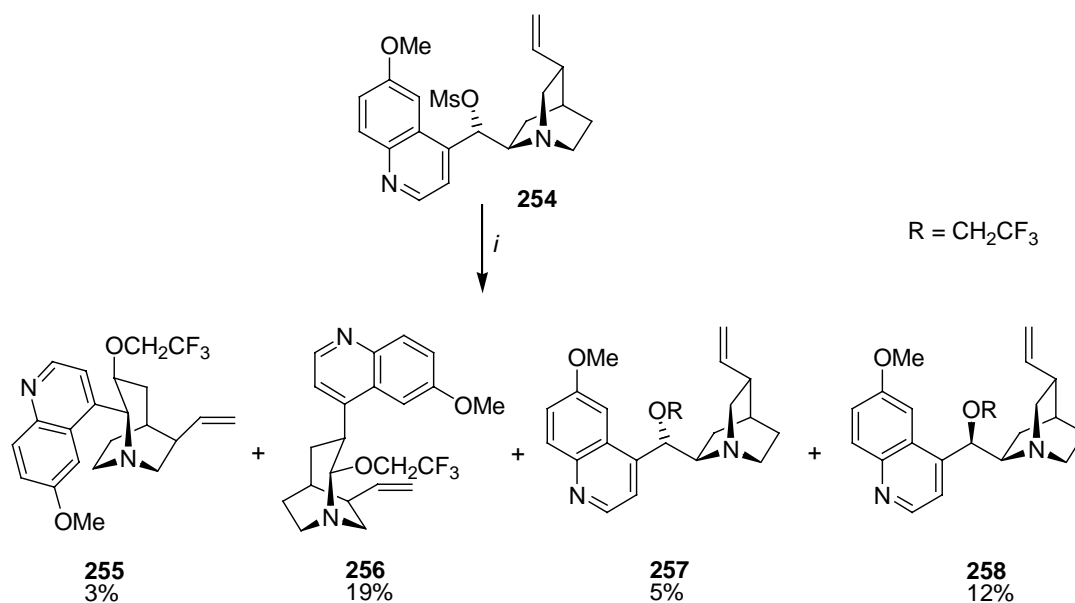
²⁴³ Desweiteren sind Spuren von *epi*- und *nat*-[2.2.2]-Cyaniden und des *epi*-Chinintrifluorethanoethers **248** nachgewiesen worden.

²⁴⁴ Bei der Silber-vermittelten Umlagerung von *nat*-Chininchlorid beobachtet *W. Braje* ebenfalls die Produkte der ersten Umlagerung.⁸⁶ Mit dem *nat*-Bromid **252** wäre man in der Lage, dieses Ergebnis mit der besseren Fluchtgruppe Bromid und dem selektiveren Lösungsmittel TFE zu bestätigen.

²⁴⁵ Versuche zur Silber-vermittelten Umlagerung befinden im Arbeitskreis Hoffmann in Arbeit.

²⁴⁶ Das wird bisher in zwei Stufen aus dem Mesylat dargestellt. Im ersten Schritt wird *epi*-Chinin hergestellt, welches im zweiten Schritt unter *Appel*-Bedingungen ins *nat* Bromid überführt wird. Dabei kommt es verstärkt zu Eliminierungsprodukten.

In einem einfachen Versuch wurde überprüft, ob Chindinmesylat **254** in ähnlicher Weise wie das Chinin aus dem definierten Verlauf der zweiten Umlagerung ausbricht. Dazu wurde das Mesylat **254** in reinem Trifluorethanol umgesetzt (Schema 118).²⁴⁷



Bedingungen: *i*, CF₃CH₂OH, RF, 2.5 h.

Schema 118 Trifluorethanololyse von Chinidinmesylat **254**.

Der α -Aminoether **256** wurde mit 19% als Hauptprodukt gebildet. Damit brach auch das Chinidinmesylat aus der zweiten *Cinchona* Umlagerung aus. Die Bildung der β -Aminoether **255** und **257** deuteten allerdings an, daß die Tendenz zur zweiten Umlagerung vorhanden ist.²⁴⁸ Zusammenfassend kann gesagt werden, daß Chinin **3** und Chinidin **4** sich unter den Bedingungen der zweiten *Cinchona* Umlagerung unselektiver verhalten. Sie durchkreuzen damit die mechanistischen Pfade der *Cinchona* Umlagerungen von der zweiten in die erste. Diese Tendenz ist beim Chinin ausgeprägter.

Festzustellen ist weiterhin die Tatsache, daß es keinen Hinweis auf ein Durchkreuzen der Produkte aus der Chininreihe in die Chinidinreihe und umgekehrt gab. Die Konfiguration an C8 blieb demnach unverändert.

²⁴⁷ S. Röper, unveröffentlichte Ergebnisse.

²⁴⁸ Bei den *Cinch* Basen beobachtet man ebenfalls eine höhere Tendenz zur zweiten *Cinchona* Umlagerung beim Cinchonin **6** gegenüber dem Cinchonidin **5**.

13 Vergleich der Mechanismen der ersten und zweiten *Cinchona* Umlagerung: Gemeinsamkeiten und Unterschiede — Kombination beim *nat*-Chinin

Im Arbeitskreis Hoffmann wurden die Solvolysereaktionen der an C9 natürlich und epimer konfigurierten Chinaalkaloide eingehend untersucht. Als Ergebnis dieser Arbeit wurden zwei verschiedene Umlagerungen in Abhängigkeit der Konfiguration an C9 formuliert. Es wurde gezeigt, daß die Rigidität der *Cinchona* Alkaloide zu bevorzugten Rotameren längs der C8-C9-Bindung führt. Gemeinsam ist beiden Umlagerungen, daß der jeweils *anti*-periplanar zur Fluchtgruppe (FG) stehende Rest wandert (Abb. 40). Die Art der Umlagerung ist dabei unabhängig von der Natur der Fluchtgruppe, der zugesetzten Nukleophile und Lewissäuren.

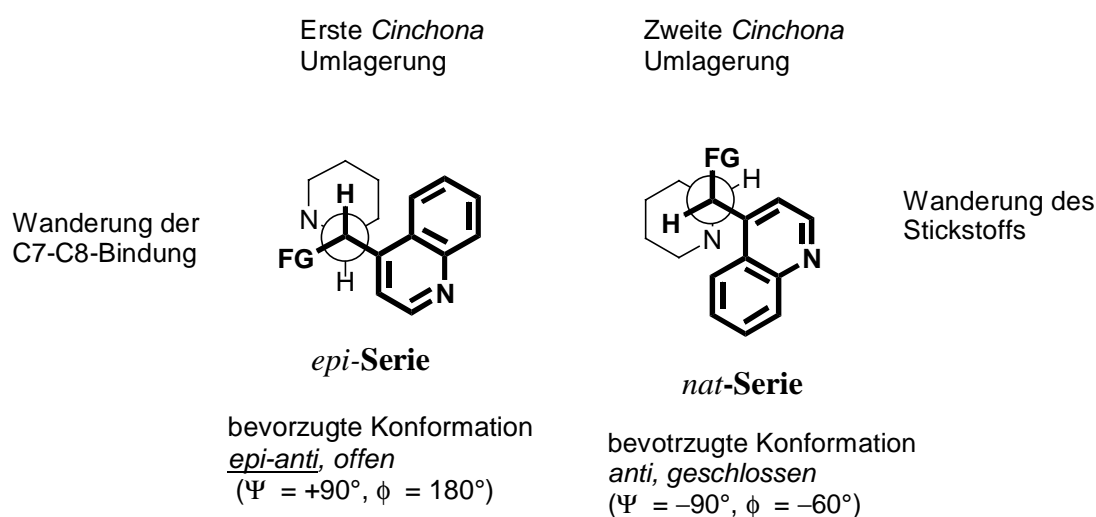


Abb. 40 Wanderung des *anti*-periplanaren Restes in den *Cinchona* Umlagerungen.

Die erste *Cinchona* Umlagerung wurde bei den *epi-Cinchona* Alkaloiden beobachtet. Das freie Elektronenpaar am Brückenkopfstickstoff, die C7-C8-Bindung und die Bindung der Fluchtgruppe an C9 sind dabei parallel angeordnet. Es kommt zu einer Wechselwirkung aller sechs beteiligten Elektronen. Der Solvolysesschritt wird durch die Donorkapazität des Stickstoffs ermöglicht. Bedingt durch das Strukturmotiv der *epimeren* Verbindungen kann der Stickstoff nicht direkt mit C9 interagieren, sondern wirkt indirekt.

Die zweite *Cinchona* Umlagerung wurde bei den *nat-Cinchona* Alkaloiden beobachtet. In diesem Fall steht die N1-C8-Bindung parallel zur C9-FG-Bindung. Der Stickstoff interagiert direkt unter Ausbildung eines *nicht*-klassischen Kations. Im Übergangszustand treten vier Elektronen in Wechselwirkung. Die Notwendigkeit der Ausbildung eines *nicht*-klassischen

Kations wurde in Kapiteln 4 und 7 ausführlich diskutiert. Das freie Elektronenpaar begünstigt die Umlagerung durch die Erhöhung der Gesamtelektronendichte am Stickstoff.²⁴⁹

Die erste *Cinchona* Umlagerung ist im Vergleich zur zweiten begünstigt. Die Reaktionszeiten sind deutlich kürzer. Insbesondere der Erhalt der Ersten Umlagerung bei Quincorin und Quincoridin soll als Begründung dienen. Auch beim Vergleich der Intermediate ist die erste Umlagerung günstiger. Bei der ersten *Cinchona* Umlagerung wird partiell ein [3.2.2]-Brückenkopfolefin **A** gebildet. In der zweiten *Cinchona* Umlagerung entspricht es eher einem [2.2.2]-Brückenkopfcyclopropan **B** (Abb. 41).

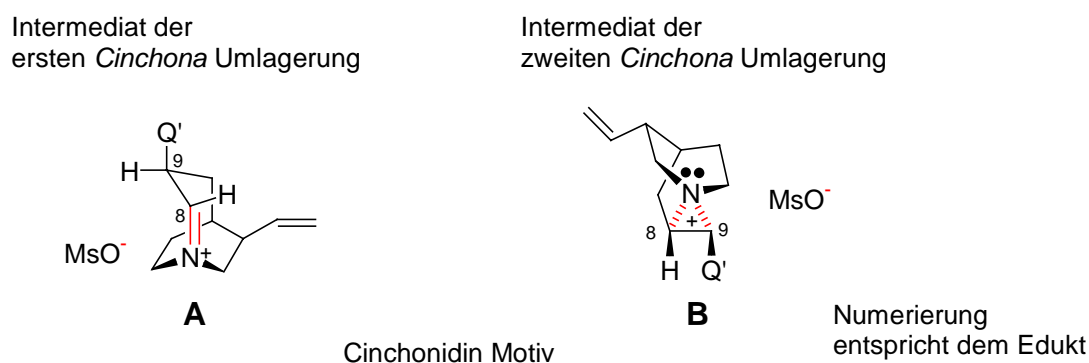


Abb. 41 Intermediate der Ersten und Zweiten *Cinchona* Umlagerung.

Die Intermediate **A** und **B** veranschaulichen, daß aus der ersten *Cinchona* Umlagerung nur eine Produktklasse (die α -Aminoderivate) und bei der zweiten Umlagerung zwei Produktklassen (die umgelagerten β -Aminoderivate und die *Retentionsprodukte*) entstehen. Die Produkte können unter geeigneten Reaktionsbedingungen in die Intermediate zurückreagieren.

13.1 Möglichkeit einer dritten *Cinchona* Umlagerung

Bei einer weiteren Umlagerung längs der C8-C9-Bindung müßte es zu einer Hydridverschiebung kommen. Wanderungen von Hydriden sind ausführlich in Umlagerungsreaktionen in den Lehrbüchern der Chemie beschrieben.²⁵⁰

Theoretisch könnte der Wasserstoff an C8 bei einer günstigen Anordnung zur Fluchtgruppe in einer 1,2 Hydridverschiebung wandern. Dabei wäre das Produkt aus der *nat*-Serie mit dem Produkt aus der *epi*-Serie identisch (Abb. 42). Diese Verschiebung wurde bei keinem Versuch beobachtet. Die dafür notwendigen Konformationen sind bei größeren Substituenten an C9 nur gering populiert. Darüber hinaus kann der Brückenkopfstickstoff nicht mit der H8-C8-Bindung in Wechselwirkung treten. Somit ist die Wanderung eines H8-Hydrids nicht begünstigt.

²⁴⁹ Zum Einfluß von Säure auf die Umlagerung siehe Kapitel 6.

²⁵⁰ F. A. Carey, R. J. Sundberg, *Organische Chemie*, VCH, Weinheim, **1995**, 301; J. March, *Advanced Organic Chemistry*, J. Wiley & sons, New York, **1992**.

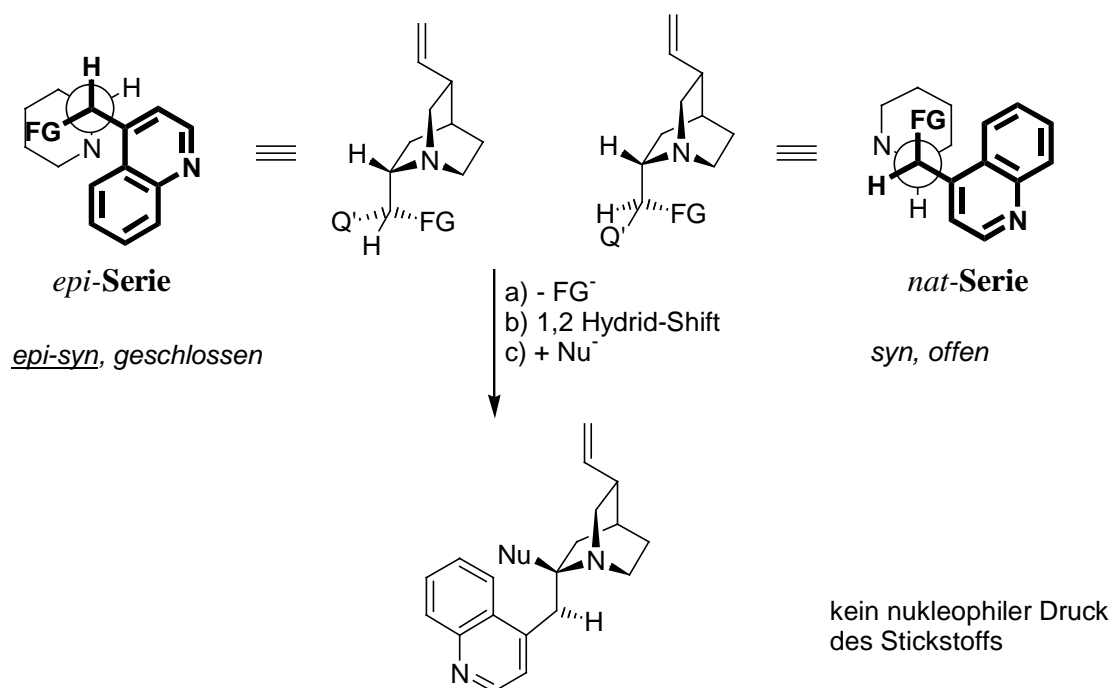


Abb. 42 Theoretisch denkbare dritte *Cinchona* Umlagerung.

13.2 Wechsel von der Ersten in die Zweite *Cinchona* Umlagerung beim Chinin — makroskopisches Überkreuzen der Reaktionspfade

Bei der Solvolyse der natürlich konfigurierten Derivate der 6'-Methoxy-substituierten *Cinchona* Alkaloiden Chinin **3** und Chinidin **4** findet man Produkte die durch eine Wanderung der C7-C8-Bindung entstanden sind. Diese ringerweiterten α -Aminoderivate sind formal die Produkte der Ersten *Cinchona* Umlagerung aus den C9-epimeren Verbindungen. Bei den 6'-Methoxy-substituierten *Cinchona* Alkaloiden findet ein Wechselspiel zwischen der Zweiten in die Erste *Cinchona* Umlagerung statt.

Der Grund muß im wesentlichen an dem Vorhandensein des 6'-Methoxysubstituenten liegen. Die Elektronendonorkapazität des Chinolinsystems wird nachhaltig erhöht. Diese könnte die heterolytische Spaltung der C9-FG-Bindung unterstützen. Es muß nicht mehr die stereoelektronisch anspruchsvollere Ausrichtung von vier Elektronen wie im Falle der *Cinch* Basen erfolgen. Es ist ein zwei Elektronenschritt unter Elektronendruck der fernen Methoxygruppe. Es bildet sich ein mehrfach vinyloges Oxoniumion. Die nachfolgenden Reaktionen verlaufen danach weniger stereokontrolliert ab. Es kommt zu den beobachteten Substitutionen und Umlagerungen.

Gegen diese Erklärung spricht, daß eine gute Stabilisierung des gebildeten C9-Carbokations durch den Aromaten die Umlagerungen deutlicher zurückdrängen sollte. Außerdem liegt der Aromat im energetisch niedrigsten Konformer nicht unbedingt günstig, um mit dem C9-Kation in Wechselwirkung zu treten. Die *anti*-periplanare Anordnung der Fluchtgruppe zum Brückenkopfstickstoff liegt dagegen vor.

Daher soll ein alternativer Reaktionsweg vorgeschlagen werden, der der stereokontrollierten Natur der *Cinchona* Alkaloide entspricht.

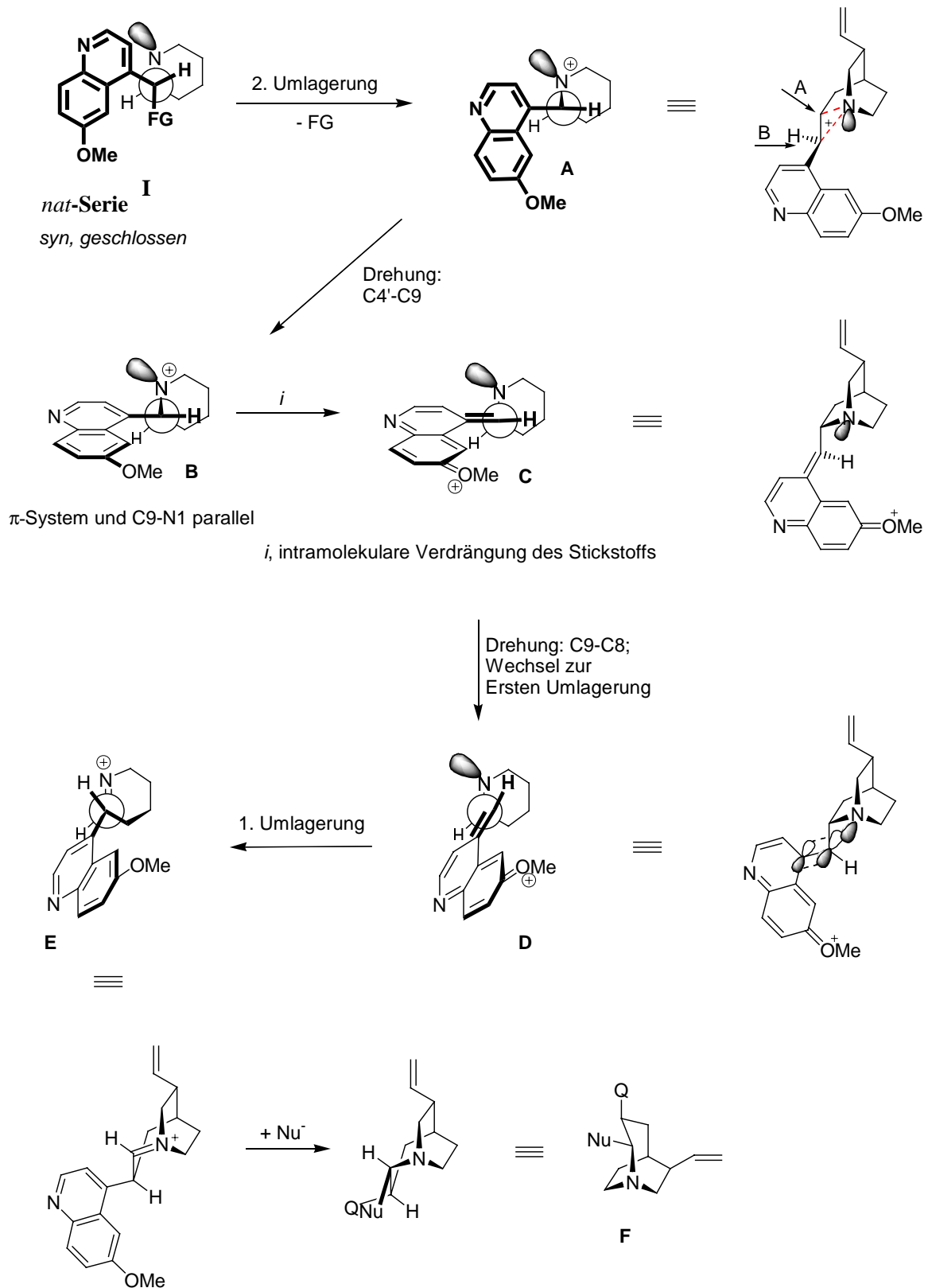


Abb. 43 Mechanistische Erklärung des Wechsels von der Zweiten in die Erste *Cinchona* Umlagerung am Beispiel des Chinins.

Die Primärreaktion ist die Eliminierung der Fluchtgruppe unter Ausbildung des *nicht*-klassischen Kations **A**. Das π -System des Aromaten richtet sich danach durch eine Drehung um die C4'-C9-Bindung parallel zu der elektronenarmen N1-C9-Bindung **B** aus. Jetzt ist das 6'-Methoxychinolinsystem in der Lage den Stickstoff als quasi intramolekulares Nukleophil zu verdrängen. Es bildet sich das Chinoliniumintermediat **C**. Dieses stabilisierte System richtet sich durch eine weitere Drehung um die C8-C9 so aus, daß das jetzt seinerseits elektronenarme π -System parallel zur C7-C8-Bindung und zum freien Elektronenpaar des Stickstoffs steht. Im Intermediat **D** liegt eine elektronische Anordnung vor, die der *sechs* Elektronen Kommunikation der *epi*-Verbindungen entspricht. Das Intermediat **D** kann im Sinne der Ersten *Cinchona* Umlagerung unter Wanderung der C7-C8-Bindung zum Iminiumion **E** reagieren, aus dem die beobachteten umgelagerten α -Aminoverbindungen entstehen.

Die in Abb. 43 dargestellten Produkte bilden sich längs dieses Umlagerungsweges. Aus dem Intermediat **A** entstehen die *Retentions*produkte und die umgelagerten 1,2-Aminoverbindungen. Aus den Intermediaten **C** und **D** lassen sich die an C9 *invertierten* Produkte und ebenfalls die *Retentions*produkte erhalten. Zuletzt entstehen die umgelagerten 1,1-Aminoverbindungen aus dem Iminiumion **E**.

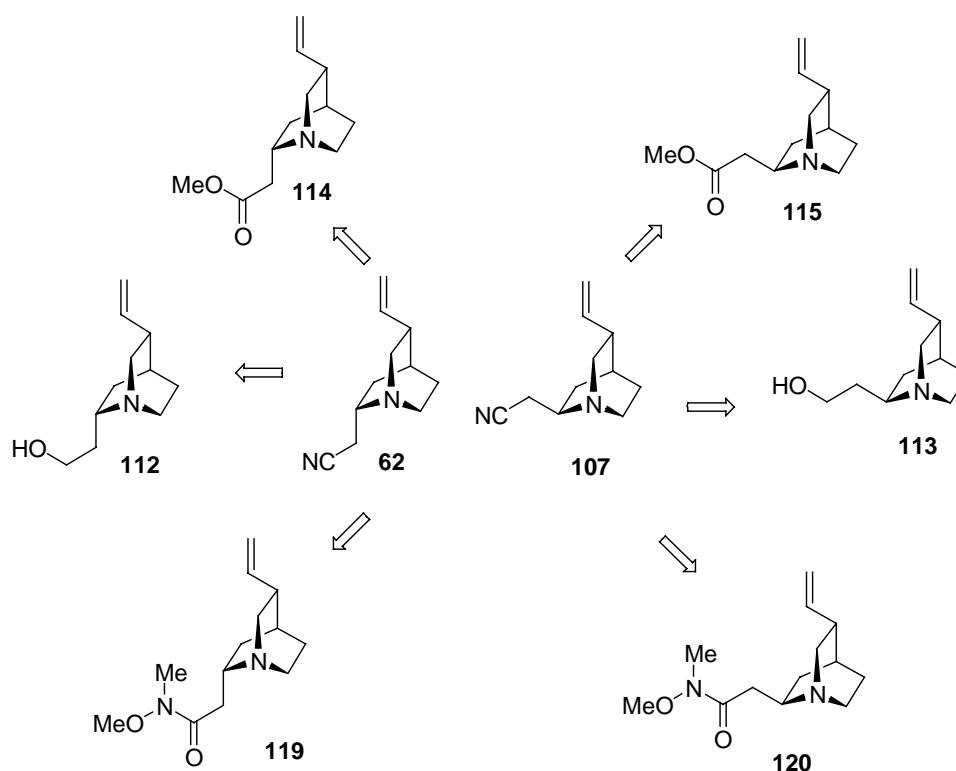
Der beschriebene Mechanismus des Wechsels von der Zweiten *Cinchona* Umlagerung in die Erste *Cinchona* Umlagerung ist somit keine Zufallserscheinung, sondern das Ergebnis der besonderen stereoelektronischen Gegebenheit des Chinins.

14 Zusammenfassung

Die zahlreichen pharmakologischen Anwendungen von Leitstrukturen auf Chinuclidinbasis unterstreichen den Bedarf an diastereoselektiven Transformationen und vielseitig verwertbaren Synthesebausteinen. Schwerpunkte lagen aus diesem Grund auf der Synthese von Schlüsselintermediaten sowie der Untersuchung ihres Synthesepotentials.

Es wurden Methoden zur diastereoselektiven Funktionalisierung an C9 der pseudoenantiomeren β -Aminoalkohole Quincorin[®] und Quincoridin[®] entwickelt. Die Einführung von Fluorid als pharmakophore Gruppe erwies sich als äußerst schwierig. Einzig mit Tetrabutylammoniumfluorid als Anionenquelle konnten die Fluoride **92** und **93** isoliert werden. Als Nebenprodukt war das Enamin (Eliminierungsprodukt) nicht vermeidbar. Das Fluorid-Anion als starke Base abstrahiert ein Proton nach einem E2C-Mechanismus. Die Schwierigkeit der Fluorid darstellung basierte außerdem auf der hohen Flüchtigkeit dieser Verbindungen, so daß eine quantitative Isolierung trotz vollständigem Umsatz nicht möglich war.

Die Einführung von Cyanid als C₁-Baustein konnte durch Verwendung von TBACN in DMSO optimiert werden. Dadurch war der Zugang zu den β -Aminosäuren ermöglicht. Die Verseifung zu den Aminosäureestern **114**, **115** und **116** verlief problemlos in guten Ausbeuten. Die C9 homologen Alkohole von QCD und QCI wurden durch Reduktion mit LiAlH₄ enantiomerenrein dargestellt.

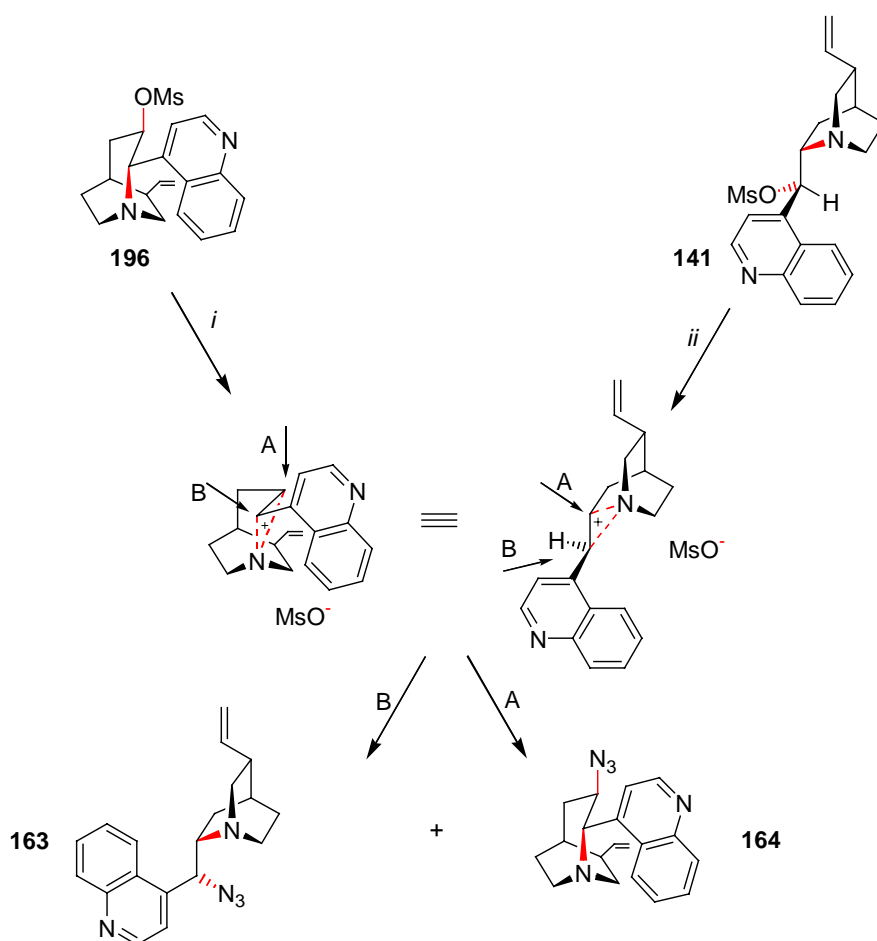


Schema 119 Homologisierung der 1,2-Aminoalkohole QCI **1** und QCD **2**.

Den Schwerpunkt der Arbeit bildete die Untersuchung von Umlagerungsreaktionen der *Cinchona* Alkaloiden zu 1-Azabicyclo[3.2.2]nonanen, einer bisher wenig erforschten Substanzklasse. Die beim natürlich konfigurierten Cinchoninmesylat bekannte Umlagerung zu ringerweiterten β -Aminoethern wurde auf das Cinchonidin erfolgreich übertragen. Eine deutliche Verkürzung der Reaktionszeiten von 3 Tagen auf 4-8 h brachte die Verwendung des Trifluorethanol als Lösungsmittel anstelle von MeOH, EtOH. Der weitere Vorteil dieses Lösungsmittels war die höhere Selektivität zugunsten der Umlagerungsprodukte. Mit Wasser als Lösungsmittel wurden die β -Aminoalkohole direkt dargestellt.

Durch Zusatz externer Nucleophile wurde eine vielseitig einsetzbare Methode zur Synthese an C3 funktionalisierter 1-Azabicyclo[3.2.2]nonane entwickelt. Die besten Ausbeuten an umgelagerten Produkten wurden bei Verwendung von Tetrabutylammoniumsalzen erreicht, wie z.B. die Reaktion mit TBASCN zu Verbindung **162** mit 89% zeigte.

Substitutionsversuche der C3 aktivierten Alkohole **196** und **197** u. a. mit NaN_3 in DMF zeigten, daß die zweite *Cinchona* Umlagerung reversibel ist. Diese Reversibilität ist im Einklang mit dem postulierten Mechanismus des nicht-klassischen Kations (Abb. 44).



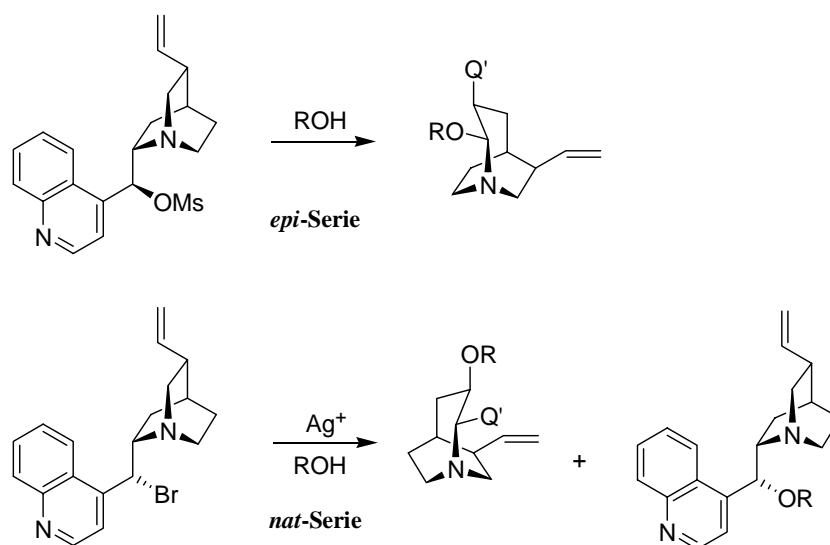
Bedingungen: *i*, NaN_3 , DMF, 80 °C, 3 h; *ii*, NaN_3 , $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OH}$, RF.

Abb. 44 Reversibilität der Umlagerung und nicht-klassisches Kation.

Die Eliminierung des Mesylats **196** mit diversen Basen in verschiedenen Lösungsmitteln erfolgte nicht nur zum gewünschten Enamin. Dieses oxidierte spontan zum Allylkohol und Enon.

Die Übertragung der zweiten *Cinchona* Umlagerung auf Chinin gelang nicht. Es wurde eine Vielzahl von Produkten gebildet (ausführliche Erklärung siehe Kapitel 13).

Ein direkter Zusammenhang zwischen der Konfiguration an C9 und dem Umlagerungstyp konnte aufgezeigt werden. Die *epi*-Mesylate der Cinchbasen wie auch die von Chinin und Chinidin reagierten unter den Bedingungen der zweiten Umlagerung nicht zu den β -Aminoethern sondern zu den α -Aminoethern. Das *nat.* konfigurierte Cinchonidinbromid **172** reagierte unter den Bedingungen der ersten Umlagerung mit Silberbenzoat zu den umgelagerten β -Aminoethern und *nat.* konfigurierten Produkten.



Schema 120 Abhängigkeit der Umlagerung von der Konfiguration an C9.

15 Experimenteller Teil

15.1 Allgemeine Bemerkungen

^1H -NMR-Spektren wurden mit den Spektrometern AM 400, AVS 400 (400MHz) und AVM 500 (500MHz) der Firma Bruker gemessen. Die verwendeten Messfrequenzen werden jeweils angegeben. Die Messungen erfolgten bei Raumtemperatur. Als Lösungsmittel wurden Deuteriochloroform, d_6 Acetonitril, und d_4 Methanol mit Tetramethylsilan als internem Standard verwendet. Die Charakterisierung erfolgt durch Angabe der chemischen Verschiebung (δ in ppm), der Signalmultiziplizität, der Integration (Anzahl der H-Atome) und der Kopplungskonstanten (J in Hz). Für die Signalmultiziplizitäten gelten folgende Abkürzungen: s = Singulett, d = Dublett, dd = doppltes Dublett, ddd = dreifaches Dublett, t = Triplett, q = Quartet, m 0 Multipllett, br = breites Signal und sept. = Septett. HH- bzw. HC-COSY-Spektren sowie HMQC- und HMBC-Spektren wurden mit den AM 400, AVS 400-Spektrometern und dem AM 500 aufgenommen.

^{13}C -NMR Spektren wurden mit den oben aufgeführten Spektrometern der Firma Bruker bei Raumtemperatur mit Tetramethylsilan als internem Standard nach dem BB-, APT- oder DEPT-Verfahren gemessen. Die Messfrequenz betrug 100 MHz (AM 400). Das Lösungsmittel und die chemische Verschiebung (δ in ppm) sind angegeben. Die Multiziplizitäten beziehen sich auf teilentkoppelte Spektren. Die Zuordnung der C-Atome bei der Aufnahme der DEPT-Spektren erfolgt durch die Angabe CH_3 (primärer Kohlenstoff), CH_2 (sekundärer Kohlenstoff), CH (tertiärer Kohlenstoff) und C (quartärer Kohlenstoff).

NOE-Differenzspektren wurden zusammen mit ^1H -NMR Spektren am AVS400-Spektrometer aufgenommen. Die Angaben sind Einstrahlpunkt, Absorptionspunkt und die relative Intensität.

Infrarotspektren (IR): wurden mit einem Elektrophotometer 580, einem FT Spektrometer 1710 der Firma Perkin Elmer oder der Firma Bruker aufgenommen.

Die Aufnahmetechnik ist gekennzeichnet (Kapillarfilm, KBr-Preßling, Chloroformlösung oder Golden Gate ATR). Die charakteristischen Bandenlagen sind als Wellenlänge (cm^{-1}) angegeben. Für das Maß der Intensitäten gelten die Abkürzungen: vs = sehr stark, s = stark, m = mittel, w = schwach und br = breit.

Massenspektren (MS, HRMS, LC-MS) wurden mit den Massenspektrometern MAT 312 der Firma Finnigan, Autospec der Firma VG bei einem Ionisierungspotential von 70eV

und der angegebenen Meßtemperatur aufgenommen. Die Signalintensitäten sind in Prozent- auf den Basispeak bezogen- angegeben. Beim ESI sind bei Raumtemperatur in Acetonitril aufgenommen.

Dünnschichtchromatographie (DC) wurde auf Silica-beschichteten Aluminiumfolien 60F₂₅₄(Schichtdicke 0.2 mm) der Firma Merck durchgeführt. Die Dünnschichtkarten wurden mit Bromkresolgrün-, Kaliumpermanganat und Cer (IV)-Tauchreagenzien angefärbt.

Die **Lösungsmittel** für Reaktionen und Säulenchromatographie wurden vor Gebrauch destilliert. Tetrahydrofuran (THF) wurde frisch über Natrium/Benzophenon destilliert eingesetzt. Dichlormethan und Toluol wurden vor der Benutzung über Calciumhydrid destilliert. Methanol wurde mit Calciumchlorid/Zitronensäure vorgetrocknet und mittels Magnesiumspäne absolutiert. Dimethylformamid wurde mit Bariumoxid getrocknet und über Calciumhydrid destilliert. Alle weiteren absoluten Solventen und Reagentien wurden nach gängigen Methoden bereitete und aufbewahrt.¹

Röntgenstrukturanalysen wurden mit Hilfe eines STOE_IPDS_Vierkreis-Diffraktometers mit MoK α -Strahlung ($\lambda = 71.073$ pm, Graphit-Monochromator) bei den angegebenen Temperaturen durchgeführt.² Die Strukturen wurden mittels direkter Methode ermittelt (SHELXS-86),³ wodurch der größte Teil der Nichtwasserstoffatome lokalisiert werden konnte. Durch Differenzfourieranalysen konnte die Lage der restlichen Nichtwasserstoffatome ermittelt werden. Das erhaltene vorläufige Strukturmodell wurde im Vollmatrix-LSQ-Verfahren anisotrop verfeinert.⁴ Die Wasserstoffatome wurden in geometrisch idealisierten Positionen ($d(\text{C-H}) = 96$ pm) berechnet und in die Verfeinerung mit einem gemeinsamen isotropen Temperaturfaktor einbezogen.

Nomenklatur und Numerierung der Chinuclidine erfolgt nach IUPAC-Regeln. Für die *Cinchona* Alkaloide wurde die Nomenklatur nach *Rabe* verwendet, die am Beispiel des Chinins bzw. Cinchonidins veranschaulicht ist. Die Differenzierung von Wasserstoffatomen des Bicyclus mit endo und exo ist für die Diskussion der NOE-Wechselwirkungen von großer Bedeutung (Abb. 45).

¹ D. D. Perrin, W. L. Amarego, "Purification of Laboratory Chemicals", 3rdEd., Pergamon Press, Oxford, **1988**.

² Die Röntgenstrukturanalysen wurden von Dr. R. Wartchow, Institut für Anorganische Chemie, Universität Hannover, gemessen.

³ G. M. Sheldrick, SHELXS-86, ein Programm zur Lösung von Kristallstrukturen, Göttingen **1986**.

⁴ G. M. Sheldrick, SHELX-93, ein Programm zur Verfeinerung der Kristallstrukturen, Göttingen **1993**.

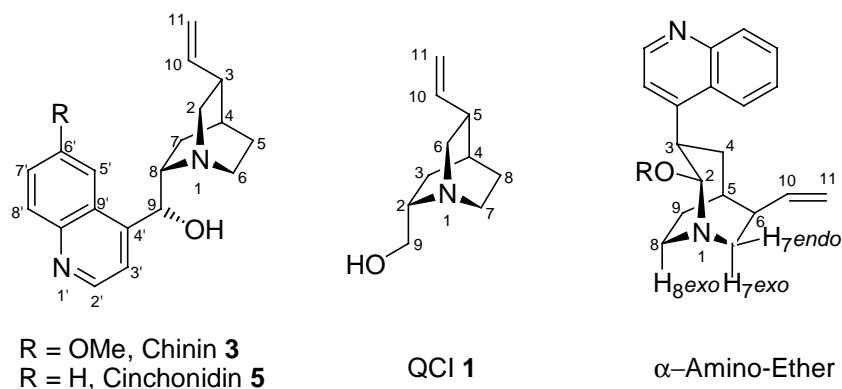


Abb. 45 Nomenklatur der Cinchona Alkaloide, Chinuclidine und Heterochinuclidine.

15.2 Darstellung und Versuchsbeschreibungen

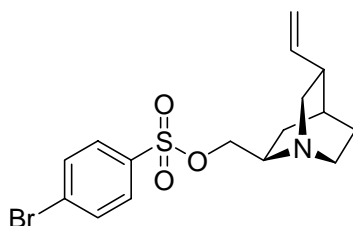
Bekannte und veröffentlichte Substanzen wurden nicht aufgeführt und sind in den entsprechend zitierten Veröffentlichungen zu finden.

Allgemeine Arbeitsvorschrift I zur Darstellung von Sulfonaten:

Der freie Alkohol wird in THF (DCM bei QCI/QCD) gelöst (5mL/mmol). Bei 0 °C bzw. bei RT (Cinchbasen) werden parallel Et₃N (1.8-2.5 equiv.) und Sulfonsäurechlorid (1.5-2.3 equiv.) zur Lösung gegeben. Die Reaktion wird für 1-4 h bei RT gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von ges. NaHCO₃-Lsg. gestoppt und die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigte organische Phase wird getrocknet (Na₂SO₂) und einrotiert. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (MTB/MeOH 9:1-5:1).

15.3 Versuche zu Kapitel 4

4-Bromo-benzenesulfonic acid 5-vinyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-2-ylmethyl ester **89**



Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift I wurden QCD (835 mg, 5 mmol), 4-Brombenzolsulfonsäurechlorid (1.5 g, 5.75 mmol) und NEt₃ (1.35 ml, 10 mmol) zu Verbindung **89** (1.45 g, 75 %) umgesetzt.

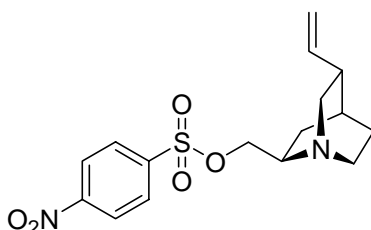
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.80-7.75 (m, H-13, H-17); 7.70-7.64 (m, H-14, H-16); 5.72 (ddd, $J = 6.8, 10.4, 17.2$ Hz, H-10); 5.0-4.91 (m, H-11, H-11); 4.02 (dd, $J = 8.0, 10.3$ Hz, H-9); 3.95 (dd, $J = 6.0, 9.2$ Hz, H-9); 3.07-2.96 (m, H-2); 2.91-2.75 (m, H-6, H-7, H-

7); 2.47 (ddd, $J = 2.3, 7.7, 14.3$ Hz, H-6); 2.25-2.11 (m, H-5); 1.75-1.70 (m, H-4); 1.59-1.53 (m, H-8, H-8); 1.52-1.43 (m, H-3); 1.26-1.18 (m, H-3).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 139.72 (CH, C-10); 135.03 (C, C-12); 132.43 (CH, C-14, C-16); 129.39 (CH, C-13, C-17); 128.86 (C, C-15); 114.81 (CH_2 , C-11); 70.43 (CH_2 , C-9); 54.35 (CH, C-2); 48.88 (CH_2 , C-6); 47.46 (CH_2 , C-7); 39.22 (CH, C-5); 27.09 (CH, C-4); 26.28 (CH_2 , C-8); 23.72 (CH_2 , C-3).

H,H-COSY, HMQC, HMBC gemessen.

4-Nitro-benzenesulfonic acid 5-vinyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-2-ylmethyl ester **90**



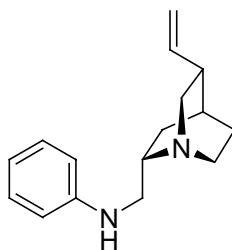
Gemäß der Arbeitsvorschrift I reagierte QCD (835 mg, 5 mmol) mit 4-Nitrobenzolsulfonsäurechlorid (1.25 mg, 5.75 mmol) und NEt_3 (1.35 ml, 10 mmol) zu Verbindung **90** (1.56 g, 89%).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ /8.40-8.35 (m, H-13/H-17); 8.15-8.10 (m, H-14/H-16); 5.74 (ddd, $J = 6.9, 10.5, 17.2$ Hz, H-10); 5.04-4.91 (m, H-11, H-11); 4.13 (dd, $J = 8.6, 10.4$ Hz, H-11); 4.05 (dd, $J = 5.6, 10.4$ Hz, H-11); 3.08-2.98 (m, H-2); 2.87-2.71 (m, H-7, H-7, H-6); 2.53-2.44 (m, H-6); 2.26-2.17 (m, H-5); 1.78-1.72 (m, H-4); 1.61-1.53 (m, H-8, H-8); 1.53-1.44 (m, H-3); 1.27-1.18 (m, H-3).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 150.59 (C, C-15); 142.08 (C, C-12); 139.69 (CH, C-10); 129.22 (CH, C-14/C-16); 124.23 (CH, C-13/C-17); 114.88 (CH_2 , C-11); 70.97 (CH_2 , C-9); 54.48 (CH, C-2); 48.78 (CH_2 , C-7); 47.34 (CH_2 , C-6); 39.22 (CH, C-5); 27.09 (CH, C-4); 26.28 (CH_2 , C-8); 23.56 (CH_2 , C-3).

HMQC gemessen

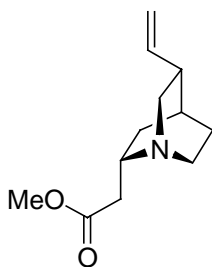
LC-MS (ESI) calcd. ($\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$, M^++1): 353.1171; fond: 353.1176.

Phenyl-(5-vinyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-2-ylmethyl)-amine 95

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.20-7.08 (m, H-14/H-16); 6.71-6.67 (m, H-15); 6.66-6.61 (m, H-13/17); 5.90 (ddd, *J* = 7.5, 10.4, 17.2 Hz, H-10); 5.11-5.02 (m, H-11, H-11); 4.79-4.55 (bs, NH); 3.23 (dd, *J* = 10.0, 13.7 Hz, H-6); 3.15-2.90 (m, H-9, H-9, H-7, H-2); 2.77-2.69 (m, H-7); 2.70-2.61 (m, H-6); 2.40-2.32 (m, H-5); 2.03-1.94 (m, H-8); 1.81-1.76 (m, H-8, H-7); 1.03-0.97 (m, H-3).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 148.29 (C, C-12); 141.39 (CH, C-10); 129.12 (CH, C-14/C-16); 117.06 (CH, C-15); 114.59 (CH₂, C-11); 112.74 (CH, C-13/C-17); 55.37 (CH₂, C-6); 55.01 (CH, C-2); 46.75 (CH₂, C-6); 40.06 (CH₂, C-9); 39.65 (CH, C-5); 27.62 (CH₂, C-3); 27.44 (CH, C-4); 26.62 (CH₂, C-8).

Ms-MAT (90 °C): *m/z* 243 (M⁺+1, 37.78); 242 (M⁺, 2.31); 201 (1.54); 186 (1.37); 159 (2.35); 150 (8.11); 136 (100); 132 (13.80); 119 (10.37); 108 (20.13); 106 (34.30); 95 (12.55); 96 (12.83); 91 (14.88); 81 (30.71); 77 (11.53); 67 (9.65).

15.4 Versuche zu Kapitel 5**(5-Vinyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-2-yl)-acetic acid methyl ester 114**

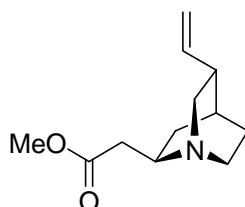
QCI-CN (5.2 g, 29.5 mmol) wurde in mit HCl-Gas gesättigtes Methanol gelöst. Die Reaktion wurde bei 0 °C 1d, danach 4d bei RT gerührt. Zur Lösung wurde danach 10 ml 0.5 N Salzsäure bei 0 °C hinzugegeben, einen Tag gerührt bei 0 °C gerührt, auf RT erwärmt und nochmals 1d gerührt. Die Reaktion wurde mit NaHCO₃ gequench und die wäßrige Phase mit DCM extrahiert. Die vereinigte organische Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet und eingeeengt. Durch säulenchromatographische Aufarbeitung wurde der Ester 114 (2.78 g, 45%) erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 5.87 (ddd, *J* = 6.7, 10.4, 17.1 Hz, H-10); 5.27-5.17 (m, H-11, H-11); 3.78-3.68 (m, H-2, H-12, OMe); 3.61 (dd, *J* = 10.5, 13.4 Hz, H-6); 3.46-3.38 (m, H-9); 3.38-3.22 (m, H-7, H-7); 3.16 (ddd, *J* = 2.4, 5.5, 13.4 Hz, H-6); 2.79-2.73 (m, H-5); 2.67 (dd, *J* = 10.8, 16.9 Hz, H-9); 2.42-2.33 (m, H-3); 2.11-2.05 (m, H-4); 2.0-1.90 (m, H-8, H-8); 1.42-1.33 (m, H-3).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 170.11 (C, C-12); 137.96 (CH, C-10); 117.75 (CH₂, C-11); 54.26 (CH, C-2); 53.68 (CH₂, C-9); 52.77 (CH₃, C-13, OMe); 41.70 (CH₂, C-6); 38.15 (CH₂, C-7); 37.11 (CH, C-5); 27.62 (CH₂, C-8); 27.14 (CH, C-4); 24.96 (CH₂, C-3).

LC-MS (ESI) calcd. (C₁₂H₁₉NO₂, M⁺+1): 209.1416; found: 209.1413.

(5-Vinyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-2-yl)-acetic acid methyl ester 115

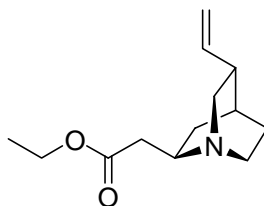


QCD-CN (200 mg, 1.14 mmol) wurde in mit HCl-Gas gesättigtes Methanol gelöst. Die Reaktion wurde bei 0 °C 1d, danach 4d bei RT gerührt. Zur Lösung wurde danach 10 ml 0.5 N Salzsäure bei 0 °C hinzugegeben, einen Tag gerührt bei 0 °C gerührt, auf RT erwärmt und nochmals 1d gerührt. Die Reaktion wurde mit NaHCO₃ gequench und die wäßrige Phase mit DCM extrahiert. Die vereinigte organische Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet und eingengt. Durch säulenchromatographische Aufarbeitung wurde der Ester **115** (150 mg, 63%) erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 5.87-5.78 (m, H-10); 5.04-4.94 (m, H-11, H-11); 3.66 (s, H-12, OMe); 3.25-3.13 (m, H-2); 3.0-2.77 (m, H-2, H-6, H-6); 2.63 (ddd, *J* = 2.3, 7.7, 14.2 Hz, H-2); 2.55 (dd, *J* = 7.5, 13.3 Hz, H-9); 2.39 (dd, *J* = 7.7, 15.3 Hz, H-9); 2.26-2.17 (m, H-5); 1.72-1.67 (m, H-4); 1.66-1.48 (m, H-8, H-8, H-3); 1.31-1.22 (m, H-3).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 172.32 (C, C-12); 140.33 (CH, C-10); 114.47 (CH₂, C-11); 52.56 (CH, C-2); 51.54 (CH₃, C-12, OMe); 49.0 (CH₂, C-7); 47.26 (CH₂, C-6); 39.75 (CH, C-5); 39.23 (CH₂, C-3); 27.69 (CH, C-4); 26.20 (CH₂, C-8).

Ms-MAT (25 °C): m/z 210 (M⁺+1, 8.61); 209 (M⁺, 60.69); 195 (11.01); 178 (30.09); 168 (64.73); 150 (58.59); 136 (100); 122 (7.64); 114 (64.27); 109 (15.03); 82 (19.41); 79 (16.14); 72 (23.54); 67 (9.62).

(5-Vinyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-2-yl)-acetic acid ethyl ester 116

QCD-CN (220 mg, 1.25 mmol) wurde in mit HCl-Gas gesättigtes Ethanol gelöst. Die Reaktion wurde bei 0 °C 1d, danach 4d bei RT gerührt. Zur Lösung wurde danach 10 ml 0.5 N Salzsäure bei 0 °C hinzugegeben, einen Tag gerührt bei 0 °C gerührt, auf RT erwärmt und nochmals 1d gerührt. Die Reaktion wurde mit NaHCO₃ gequench und die wäßrige Phase mit DCM extrahiert. Die vereinigte organische Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet und eingeeengt. Durch säulenchromatographische Aufarbeitung wurde der Ester **116** (151 mg, 54%) erhalten.

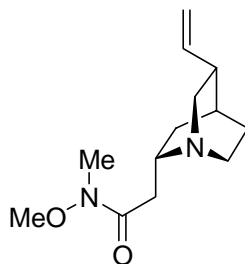
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 5.87 (m, H-10); 5.06-5.0 (m, H-11, H-11); 4.18-4.10 (m, H-12, H-12); 3.26-3.16 (m, H-2); 3.03-2.80 (m, H-6, H-7, H-7); 2.66 (ddd, *J* = 2.4, 7.8, 14.2 Hz, H-6); 2.55 (dd, *J* = 7.6, 15.2 Hz, H-9); 2.41 (dd, *J* = 8.0, 15.2 Hz, H-9); 2.29-2.19 (m, H-5); 1.75-1.48 (m, H-4, H-8, H-8, H-3); 1.35-1.21 (m, H-3, H-13, CH₃).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 171.90 (C, C-12); 140.45 (CH, C-10); 114.44 (CH₂, C-11); 60.28 (CH₂, C-9); 52.56 (CH, C-2); 49.07 (CH₂, C-6); 47.38 (CH₂, C-7); 39.87 (CH, C-5); 39.62 (CH₂, C-12); 27.77 (CH, C-4); 27.76 (CH₂, C-8); 26.35 (CH₂, C-3); 14.14 (CH₃, C-13).

IR (Golden Gate ATR) ν 2936 s, 2870 m, 1735 vs, 1636 m, 1455 m, 1367 m, 1181 s, 1095 w, 1031 m, 910 m, 759 m.

Ms-MAT (25 °C): *m/z* 224 (M⁺+1, 9.12); 223 (M⁺, 56.6); 194 (13.73); 182 (57.96); 178 (48.48); 150 (62.11); 136 (100); 128 (48.17); 108 (15.44); 81 (16.23); 70 (8.74).

HRMS (C₁₃H₂₁NO): calcd.: 223.1572; found: 223.1572.

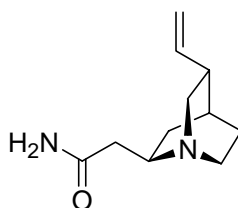
N-Methoxy-N-methyl-2-(5-vinyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-2-yl)-acetamide 119

QCI-Methylester **114** (1.0 g, 4.8 mmol) wurden DCM gelöst und mit Me_2AlCl (1M, 19.2 ml) und mit $\text{MeONHMe}\cdot\text{HCl}$ (1.87 g, 19.2 mmol) bei 0 °C versetzt. Die Reaktion wurde bei RT gerührt. Nach Aufarbeitung mit NaHCO_3 und Extraktion mit DCM wurde nach säulenchromatographischer Aufarbeitung das Weinrebamid (332 mg, 29%) isoliert.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 5.93 (ddd, $J = 7.8, 10.3, 16.9$ Hz, H-10); 5.08-4.99 (m, H-11, H-11); 3.70 (s, OMe); 3.37-3.27 (m, H-2); 3.21-3.04 (m, H-6, CH_3 , N-Me); 3.08-2.99 (m, H-7); 2.81-2.67 (m, H-6, H-7, H-9); 2.60-2.51 (m, H-9); 2.31-2.23 (m, H-5); 2.12-2.03 (m, H-3); 1.75-1.71 (m, H-4); 1.59-1.50 (m, H-8, H-8); 1.07-0.99 (m, H-3).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 171.62 (C, C-12); 140.64 (CH, C-10); 115.86 (CH_2 , C-11); 61.83 (CH_3 , C-13, OMe); 55.31 (CH_2 , C-6); 53.57 (CH, C-2); 41.62 (CH_2 , C-7); 38.95 (CH, C-5); 37.62 (CH_2 , C-9); 32.45 (CH_3 , C-14, NMe); 28.88 (CH_2 , C-3); 27.82 (CH, C-4); 26.99 (CH_2 , C-8).

HMQC, HMBC gemessen.

2-(5-Vinyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-2-yl)-acetamide 122

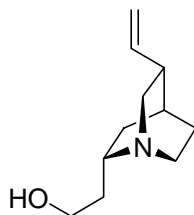
In DCM gelöstes QCD-CN (318 mg, 1.84 mmol) wurde mit 0.5 ml 20%ige NaOH, 0.8 ml 30%ige H_2O_2 und Bu_4NHSO_4 (123 mg, 0.36 mmol) bei 0 °C versetzt. Nach 10 min wurde die Reaktion auf RT erwärmt und 20 h gerührt. Nach Aufarbeitung der Lösung wurde das Produkt säulenchromatographisch gereinigt (172 mg, 49%).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 5.96 (ddd, $J = 7.3, 10.4, 17.5$ Hz, H-10); 5.13-5.06 (m, H-11, H-11); 3.29, 3.17 (m, H-2, NH); 3.03-2.95 (m, H-7); 2.94-2.84 (m, H-7, H-6); 2.74 (ddd, $J = 2.36, 7.8, 13.9$ Hz, H-6); 2.48 (dd, $J = 7.2, 14.6$ Hz, H-9); 2.40-2.33 (m, H-9, H-5); 1.76-1.64 (m, H-8, H-8, H-3, NH); 1.45-1.38 (m, H-3).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CD_3OD): δ 176.52 (C, C-12); 141.29 (CH, C-10); 115.35 (CH_2 , C-11); 54.18 (CH, C-2); 49.87 (CH_2 , C-7); 47.88 (CH_2 , C-6); 40.96 (CH, C-5); 40.50 (CH_2 , C-9); 29.12 (CH, C-4); 28.58 (CH_2 , C-3); 27.01 (CH_2 , C-8).

H,H-COSY, HMQC gemessen.

2-(5-Vinyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-2-yl)-ethanol **112**



Der Methylester **114** (200 mg, 0.96 mmol) wurde in THF gelöst und mit LiAlH_4 (110 mg, 2.9 mmol) bei 0 °C für 1.5 h gerührt. Die Reaktion wurde mit verd. HCl gequenchet, mit ges. NaHCO_3 -Lsg. neutralisiert und die vereinigte organische Phase wurde getrocknet. Das eingeeengte Rohprodukt wurde durch eine Säule gereinigt, (163 mg, 94%).

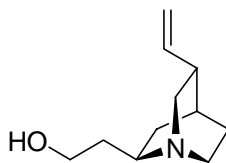
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 5.91 (ddd, $J = 7.5, 10.4, 17.3$ Hz, H-10); 5.09-5.02 (m, H-11, H-11); 3.81-3.67 (m, H-12, H-12); 3.16-3.05 (m, H-6, H-7); 3.0-2.89 (m, H-2); 2.80-2.73 (m, H-6); 2.69-2.58 (m, H-7); 2.36-2.27 (m, H-5); 2.01-1.85 (m, H-3, H-9); 1.76-1.70 (m, H-4); 1.63-1.49 (m, H-8, H-8); 1.44-1.37 (m, H-9); 1.02-0.94 (m, H-3).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 142.49 (CH, C-10); 115.11 (CH_2 , C-11); 64.10 (CH_2 , C-12); 58.46 (CH, C-2); 55.94 (CH_2 , C-6); 40.74 (CH_2 , C-7); 40.32 (CH, C-5); 34.70 (CH_2 , C-9); 29.71 (CH_2 , C-3); 28.43 (CH_2 , C-8); 27.89 (CH, C-4).

HMQC gemessen.

Ms-MAT (25 °C): m/z 182 ($\text{M}^+ + 1$, 7.78); 181 (M^+ , 53.26); 164 (9.18); 150 (52.43); 136 (100); 122 (11.26); 108 (21.24); 96 (22.30); 94 (10.38); 86 (36.03); 83 (23.43); 70 (11.99); 67 (10.93).

HRMS ($\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{NO}$): calcd.: 181.1466; found: 181.1645.

2-(5-Vinyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-2-yl)-ethanol 113

Der Methylester **115** (300 mg, 1.43 mmol) wurde in THF gelöst und mit LiAlH₄ (163 mg, 4.30 mmol) bei 0 °C für 1.5 h gerührt. Die Reaktion wurde mit verd. HCl gequenchet, mit ges. NaHCO₃ -Lsg. neutralisiert und die vereinigte organische Phase wurde getrocknet. Das eingeeengte Rohprodukt wurde durch eine säulenchromatographisch gereinigt (249 mg, 96%).

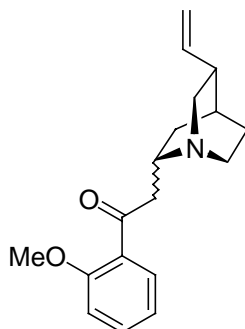
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 5.89-5.88 (m, H-10); 5.08-4.85 (m, H-11, H-11, OH); 3.79-3.69 (m, H-12, H-12); 3.0-2.88 (m, H-2, H-6); 2.86-2.74 (m, H-6, H-7, H-7); 2.30-2.22 (m, H-5); 1.98-1.84 (m, H-9); 1.71-1.65 (m, H-4); 1.65-1.53 (m, H-8, H-8, H-3); 39-1.25 (m, H-9, H-3).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 139.90 (CH, C-10); 114.68 (CH₂, C-11); 64.46 (CH₂, C-12); 57.93 (CH, C-2); 48.49 (CH₂, C-7); 46.13 (CH₂, C-6); 39.51 (CH, C-5); 32.94 (CH₂, C-9); 28.09 (CH₂, C-8); 27.37 (CH, C-4); 26.23 (CH₂, C-3).

H,H-COSY, HMQC gemessen.

Ms-MAT (25 °C): m/z 182 (M⁺+1, 9.18); 181 (M⁺, 78.77); 166 (11.67); 150 (70.21); 140 (69.0); 136 (100); 122 (15.01); 108 (25.36); 96 (22.42); 86 (39.85); 82 (34.25); 70 (13.24); 67 (12.64).

HRMS (C₁₁H₁₉NO): calcd.: 181.1467; found: 181.1467.

1-(2-Methoxy-phenyl)-2-(5-vinyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-2-yl)-ethanon 126

2-Bromanisol (153 mg, 0.8 mmol) wurden in 3 ml THF bei -78 °C eingekühlt. 0.5 ml (1M) *n*-BuLi (0.8 mmol) wurde hinzugespritzt und 15 min gerührt. Dazu wurden in 2 ml THF

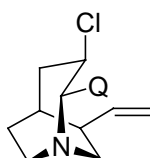
gelöstes Weinrebamid **119** (115 mg, 0.6 mmol) gegeben und nach 1h auf RT erwärmt. Die Reaktion wurde mit NaHCO₃-Lsg. aufgearbeitet, mit DCM extrahiert und mit Na₂SO₄ getrocknet. Durch säulenchromatographische Aufarbeitung wurde das Keton **126** (30 mg, 18%) isoliert.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.69-7.64 (m, H-18); 7.48-7.42 (m, H-16); 7.03-6.93 (m, H-15, H-17); 5.98-5.83 (m, H-10); 5.07-4.98 (m, H-11, H-11); 3.91 (s, OMe); 3.43-3.34 (m, H-2); 3.33-3.25 (m, H-9); 3.24-3.13 (m, H-9, H-6); 3.09-2.81 (m, H-7, H-6); 2.78-2.68 (m, H-7); 2.33-2.20 (m, H-5); 1.81-1.72 (m, H-3); 1.64-1.48 (m, H-8, H-8); 1.39-1.30 (m, H-3); 1.06-0.98 (m, H-3).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 201.59/201.40 (C, C-12); 159.05/159.04 (C, C-14); 142.96 (CH, C-); 142.55 (CH, C-10); 141.26 (CH, C-10); 133.98/133.96 (CH, C-16); 130.92/130.91 (CH, C-18); 129.27/129.22 (C, C-13); 121.35/121/33 (CH, C-17); 115.10/114.98 (CH₂, C-11); 112.15/112.14 (CH, C-15); 56.66 (CH₂, C-6); 56.20/55.97 (CH₃, C-19, OMe); 53.11/52.82 (CH, C-2); 50.76 (CH₂, C-6); 49.77/49.70 (CH₂, C-9); 48.52 (CH₂, C-7); 42.04 (CH₂, C-7); 40.64/40.28 (CH, C-5); 29.78 (CH₂, C-3); 28.96 (CH₂, C-3); 28.53/28.50 (CH, C-4); 27.80 (CH₂, C-8); 27.02 (CH₂, C-8).

15.5 Versuche zu Kapitel 6

3-Chloro-2-(6-methoxy-quinolin-4-yl)-6-vinyl-1-aza-bicyclo[3.2.2]nonane **135**



Verbindung **135** entstand als Nebenprodukt bei der Tosylierung von Chinin.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.77 (d, *J* = 4.6 Hz, H-2′); 8.02 (d, *J* = 9.2 Hz, H-8′); 7.36 (dd, *J* = 9.3, 2.6 Hz, H-7′); 7.31 (d, *J* = 4.5 Hz, H-3′); 7.23 (d, *J* = 2.6 Hz, H-5′); 6.00 (ddd, *J* = 16.5, 10.7, 6.8 Hz, H-10); 5.23-5.12 (m, H-11, H-11); 4.76-4.67 (m, H-3); 4.50 (d, *J* = 10.9 Hz, H-2); 3.96 (s, H-11′, OCH₃); 3.50-3.39 (m, H-8); 3.29-3.19 (m, H-8); 2.95-2.86 (m, H-4); 2.85-2.80 (m, H-7, H-7); 2.50-2.41 (m, H-6); 2.25-2.18 (m, H-5); 2.10 (dd, *J* = 14.3, 11.7 Hz, H-4); 2.03-1.94 (m, H-9); 1.92-1.82 (m, H-9).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 157.74 (C, C-6′); 147.25 (CH, C-2′); 145.20 (C, C-10′); 144.46 (C, C-4′); 140.15 (CH, C-10); 121.87 (CH, C-8′); 128.50 (C, C-9′); 121.09 (CH, C-

7[′]); 117.20 (CH, C-3[′]); 115.03 (CH₂, C-11); 102.20 (CH, C-5[′]); 69.14 (CH, C-2); 55.35 (CH₃, C-11[′]); 54.01 (CH, C-3); 49.50 (CH₂, C-8); 46.02 (CH₂, C-7); 41.93 (CH₂, C-4); 40.49 (CH, C-6); 31.56 (CH₂, C-9); 31.44 (CH, C-5).

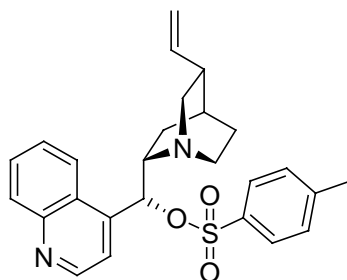
IR (Golden Gate ATR): ν 2927 w, 1619 m, 1592 m, 1505 m, 1472 m, 1361 w, 1306 w, 1224 s, 1081 m, 1020 m, 816 m, 771 m, 679 m.

MS-MAT (110 °C): m/z 344 ($M^+ + 2$, 78.04); 342 (M^+ , 98.72); 329 (34.07); 327 (77.67); 313 (35.51); 308 (71.75); 307 (100.0); 279 (54.48); 265 (32.92); 253 (32.27); 213 (61.74); 198 (36.7); 183 (77.39); 169 (43.2); 167 (32.68); 155 (40.07); 141 (14.62); 128 (11.58); 115 (9.70); 108 (7.21); 81 (16.74); 67 (15.63).

HRMS (C₁₉H₂₁N₂Cl): calcd.: 342.1503; found: 342.1501.

Röntgenstruktur angefertigt.

Toluene-4-sulfonic acid quinolin-4-yl-(5-vinyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-2-yl)-methyl ester 136



Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift I wurde Cinchonidin (10 g, 34 mmol) mit TsCl (30 g, 170 mmol), NEt₃ (28.2 ml, 221 mmol) und kat. Mengen DMAP zum Tosylat **136** (13.7 g, 90%) umgesetzt.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.65 (d, $J = 4.4$ Hz, H-2[′]); 8.02-7.95 (m, H-8[′], H-5[′]); 7.78-7.60 (m, H-7[′]); 7.53-7.47 (m, H-6[′]); 7.34-7.23 (m, H-Ar, H-Ar); 7.22-7.13 (bs, H-3[′]); 6.79-6.68 (m, H-Ar, H-Ar); 5.81 (ddd, $J = 7.4, 10.4, 17.6$ Hz, H-10); 5.03-4.95 (m, H-11, H-11); 3.43-3.24 (bs, H-8); 3.15-3.01 (m, H-6); 3.08-2.97 (m, H-2); 2.62-2.42 (m, H-6, H-2); 2.30-2.21 (m, H-3); 2.12 (s, CH₃); 2.10-1.98 (bs, H-7); 1.90-1.54 (m, H-4); 1.78-1.59 (m, H-7, H-5); 1.57-1.46 (m H-5).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 149.35 (CH, C-2[′]); 144.48 (C, C-12); 141.38 (CH, C-10); 132.99 (CH, C-15); 130.21 (CH, C-8[′]); 129.64 (CH, C-7[′]); 128.79 (CH, C-Ar/C-Ar); 127.43 (CH, C-Ar, C-Ar); 126.75 (CH, C-6[′]); 124.46 (CH, C-5[′]); 124.9 (C, C-9[′]); 114.54

(CH₂, C-11); 73.5 (CH, C-9); 56.41 (CH₂, C-2); 42.12 (CH₂, C-6); 39.46 (CH, C-3); 27.48 (CH₂, C-5); 26.89 (CH, C-4); 21.23 (CH₃, 18).

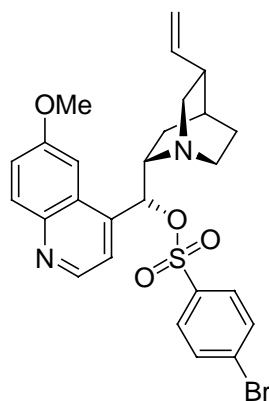
Signale für C-10', C-4', C-8, C-7 nicht vorhanden. Signale für C-9, C-6 sehr schwach.

H, H-COSY gemessen

IR (Golden Gate ATR) ν 2929 w, 2858, 1597 w, 1510 w, 1461 w. 1362 m, 1252 w, 1189 m, 1175 s, 1093 m, 981 m, 834 s, 813 m, 778 m, 758 m, 667 m, 553 s.

Ms-MAT (150 °C): m/z 448 (M⁺, 3.0); 368 (1.83); 294 (2.81); 277 (15.11); 235 (3.28); 220 (3.33); 209 (4.05); 195 (7.49); 182 (4.13); 168 (19.0); 154 (7.89); 143 (10.64); 136 (100); 115 (4.64); 108 (7.97); 91 (18.54); 81 (18.13); 71 (4.56).

4-Bromo-benzenesulfonic acid (6-methoxy-quinolin-4-yl)-(5-vinyl-1-azabicyclo[2.2.2]oct-2-yl)-methyl ester 137



Nach der allg. Arbeitsvorschrift I wurde Chinin (5 g, 15.4 mmol) mit 4-Bromsulfonsäurechlorid (7.1 g, 27.8 mmol) und NEt₃ (4.72 ml, 33.95 mmol) zu Verbindung **137** (2.45g, 28%) zur Reaktion gebracht.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.56 (d, J = 4.5 Hz, H-2'); 7.91 (d, J = 9.2 Hz, H-8'); 7.39-7.30 (m, H-7'); 7.27-7.0 (m, H-5', H-Ar, H-Ar, H-Ar, H-Ar); 6.28-6.0 (bs, H-9); 5.88-5.78 (m, H-10); 5.03-4.96 (m, H-11, H-11'); 3.92 (s, H-11', OCH₃); 3.11-3.01 (m, H-6); 3.0-2.89 (m, H-2); 2.66-2.43 (m, H-6, H-2); 2.31-2.20 (m, H-3); 2.16-1.96 (m, H-7); 1.94-1.83 (m, H-4); 1.80-1.59 (m, H-7, H-5); 1.59-1.48 (m, H-5).

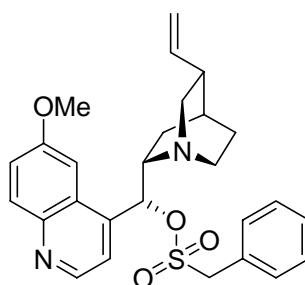
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 157.92 (C, C-6'); 146.90 (CH, C-2'); 144.49 (C, C-10'); 141.49 (CH, C-10); 140.79 (C, C-4'); 135.17 (C, C-12); 131.97 (CH, C-8'); 131.29 (C, C-Ar, C-Ar); 128.69/12864 (CH, C-Ar, C-Ar); 128.64 (C, C-9'); 121.60 (CH, C-7'); 114..55 (CH₂, C-11); 102.69 (CH, C-5'); 72.69 (CH, C-9); 56.41 (CH₂, C-2); 55.63 (CH₃, C-11', OMe); 42.22 (CH₂, C-6); 39.46 (CH, C-3); 27.62 (CH₂, C-5); 27.23 (CH, C-4).

Keine Signale für C-3', C-8, C7.

H,H-COSY, HMQC gemessen.

IR (Golden Gate ATR) ν 2937 w, 1621 m, 1575 m, 1508 m, 1473 m, 1362 m, 1226 m, 1185 s, 1029 m, 1001 m, 914 m, 860 m, 820 m, 740 s, 637 m, 608 m.

Phenyl-methanesulfonic acid (6-methoxy-quinolin-4-yl)-(5-vinyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-2-yl)-methyl ester 138



Nach der allg. Arbeitsvorschrift I wurde Chinin (5 g, 15.4 mmol) mit α -Toluolsulfonsäurechlorid (5.3 g, 27.8 mmol) und NEt_3 (4.72 ml, 33.95 mmol) zu Verbindung **138** (4.35 g, 59%) zur Reaktion gebracht.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8.73 (d, $J = 4.0$ Hz, H-2'); 8.02 (d, $J = 9.2$ Hz, H-8'); 7.37 (dd, $J = 2.6, 9.3$ Hz, H-7'); 7.35-7.18 (bs, H-5', H-3'); 7.14-7.07 (m, H-Ar); 7.06-6.97 (m, H-Ar, H-Ar); 6.96-6.81 (m, H-Ar, H-Ar); 6.4-6.0 (bs, H-9); 5.82 (ddd, $J = 7.3, 9.8, 17.3$ Hz, H-10); 5.06-4.95 (m, H-11, H-11); 4.09-3.98 (m, H-12, H-12); 9.89 (s, H-11'. OCH_3); 3.55-3.25 (bs, H-8); 3.04-2.88 (m, H-6, H-2); 2.61-2.45 (m, H-6, H-2); 2.28-2.20 (m, H-3); 2.11-1.99 (m, H-7); 1.92-1.87 (m, H-4); 1.75-1.65 (m, H-5); 1.65-1.56 (m, H-7); 1.55-1.45 (m, H-5).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 158.06 (C, C-6'); 147.31 (CH, C-2'); 144.89 (C, C-10'); 141.50 (CH, C-10); 131.93 (CH, C-8'); 130.14 (CH, C-Ar, C-Ar); 128.77/128.68 (CH, C-Ar, C-Ar); 128.30 (CH, C-Ar); 126.73 (CH, C-9'); 122.02 (CH, C-7'); 114.47 (CH_2 , C-11); 57.92 (CH_2 , C-12); 56.27 (CH_2 , C-2); 55.55 (CH_3 , C-11'); 42.02 (CH_2 , C-6); 39.40 (CH, C-3); 27.56 (CH, C-4); 27.21 (CH_2 , C-5); 26.90 (CH_2 , C-7).

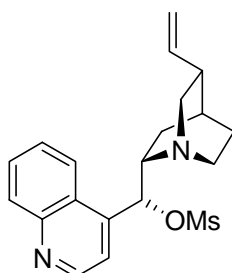
Keine Signale für C-13, C-4', C-3', C-8, C-9 zu erkennen.

H,H-COSY, HMQC gemessen.

Ms-MAT (150 °C): m/z 478 (M^+ , 3.12); 306 (57.27); 291 (19.28); 251 (10.66); 226 (10.66); 211 (6.44); 198 (7.87); 182 (10.24); 172 (11.45); 149 (5.30); 136 (100); 115 (3.48); 91 (15.46); 81 (9.88); 73 (7.82).

HRMS ($C_{27}H_{30}N_2O_4S$): calcd.: 478.1926; found: 478.1920.

Methanesulfonic acid quinolin-4-yl-(5-vinyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-2-yl)-methyl ester
141



Cinchonidin (10 g, 34 mmol) wurde nach der allg. Arbeitsvorschrift I mit NEt_3 (10.5 ml, 75 mmol) und $MsCl$ (4ml, 51 mmol) zu **141** (10.6 mg, 84%) umgesetzt.

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ /8.99 (d, $J = 4.3$ Hz, H-2'); 8.17 (m, H-5', H-8'); 7.81-7.72 (m, H-7'); 7.67-7.60 (m, H-6'); 7.57-7.43 (bs, H-3'); 6.58-6.01 (bs, H-9); 5.82 (ddd, $J = 7.4, 9.9, 13.6$ Hz, H-10); 5.07-4.96 (m, H-11, H-11); 3.58-3.31 (bs, H-8); 3.18-3.02 (m, H-6); 3.0-2.91 (m, H-2); 2.68-2.47 (m, H-2, H-6, H-12, OMs); 2.31-2.22 (m, H-3); 2.15-1.89 (m, H-4, H-7); 1.81-1.71 (m, H-5); 1.70-1.59 (m, H-7); 1.60-1.50 (m, H-5).

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 149.99 (CH, C-2'); 148.76 (C, C-10'); 141.49 (CH, C-10); 130.79 (CH, C-8'); 129.55 (CH, C-7'); 127.38 (CH, C-6'); 125.42 (C, C-9'); 122.86 (CH, C-5'); 112.86 (CH_2 , C-11); 60.20 (CH, C-8); 56.51 (CH_2 , C-2); 42.09 (CH_2 , C-6); 39.51 (CH, C-3); 39.10 (CH_3 , C-12, OMs); 27.61 (CH_2 , C-7); 27.31 (CH, C-4); 25.03 (CH_2 , C-5).

IR (Golden Gate ATR) ν 2937 w, 1593 w, 1509 w, 1422 w, 1345 s, 1172 vs, 944 m, 922 vs, 869 m, 854 m, 832 m, 781 m.

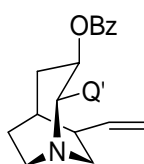
Ms-MAT (130 °C): m/z 373 ($M^+ + 1$, 21.77); 372 (M^+ , 87.42); 306 (8.52); 294 (12.94); 277 (99.85); 262 (40.96); 235 (6.18); 223 (8.39); 209 (5.43); 195 (8.30); 183 (18.69); 167 (18.93); 158 (28.88); 142 (10.26); 163 (100); 108 (10.63); 91 (12.12); 81 (21.33); 71 (8.80).

HRMS ($C_{20}H_{24}N_2O_3S$): calcd.: 372.1507; found: 372.1508.

Allgemeine Arbeitsvorschrift II zur Darstellung der β -amino-Ether and β -amino-Benzoate:

Natriumbenzoat (2 equiv.) wurde zu einer Lösung des *nat*-Sulfonats in abs. Alkohol (EtOH, MeOH, CF₃CH₂OH) (5 mL/mmol) gegeben und 3-4 d lang unter Rückfluß erhitzt, 4-8 h bei Verwendung des CF₃CH₂OH. Sat. aq. NaHCO₃ wurde zur Reaktion gegeben und die wäßrige Phase mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die organische Phase wurde getrocknet (Na₂SO₄) und unter reduziertem Druck eingeeengt. Die Produkte, der β -amino ether und β -amino benzoate, wurden durch säulenchromatographische Reinigung (MTBE) erhalten.

Benzoic acid 2-quinolin-4-yl-6-vinyl-1-azabicyclo[3.2.2]non-3-yl-ester **144**:



Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift II reagierte Cinchonidintosylat (448 mg, 1 mmol) mit Natriumbenzoat (432 mg, 3 mmol) in EtOH (6 ml) zum α -aminobenzoat **144** (72 mg, 18%); α -aminoetherat **145** (42 mg, 13%), Cinchonidinbenzoat **142** (59 mg, 15%) und Cinchonidinerat **143** (39 mg, 12%)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.80 (d, J = 4.6 Hz, H-2'); 8.19-8.07 (m, H-5', H8'); 7.76-7.66 (m, H-7', H-Ar, H-Ar); 7.65-7.59 (m, H-6'); 7.46-7.41 (m, H-16); 7.38 (d, J = 4.6 Hz, H-3'); 7.30-7.22 (m, H-H-Ar, H-Ar); 6.22 (ddd, J = 17.2, 10.3, 7.2 Hz, H-10); 6.10-5.98 (m, H-3); 5.28-5.15 (m, H-11, H-11); 4.84 (d, J = 10.8 Hz, H-2); 3.58-3.45 (m, H-8); 3.23-3.10 (m, H-8); 3.03-2.93 (m, H-7, H-7); 2.92-2.81 (m, H-4); 2.57-2.46 (m, H-6); 2.25-2.16 (m, H-5); 2.11-1.92 (m, H-9, H-9); 1.85-1.75 (m, H-4).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 165.70 (C, C-12); 150.18 (CH, C-2'); 148.96 (C, C-10'); 146.84 (C, C-4'); 139.95 (CH, C-10); 132.90 (CH, C-16); 130.47 (CH, C-8'); 129.70 (C, C-13); 129.4 (CH, C-Ar, C-Ar); 128.81 (CH, C-7'); 128.12 (CH, C-Ar, C-Ar); 127.50 (CH, C-9'); 126.57 (CH, C-6'); 123.68 (CH, C-5'); 116.40 (CH, C-3'); 115.43 (CH₂, C-11); 69.45 (CH, C-3); 64.47 (CH, C-2); 49.06 (CH₂, C-8); 47.53 (CH₂, C-7); 41.18 (CH, C-6); 36.86 (CH₂, C-4); 31.24 (CH₂, C-9); 30.12 (CH, C-5).

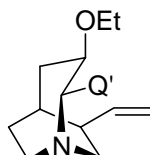
H,H-COSY, HMQC, HMBC gemessen.

IR (Golden Gate ATR): ν 3066 w, 2929 m, 2865 w, 1709 s, 1591 m, 1508 w, 1451 w, 1268 s, 1108 s, 1068 m, 1025 m, 974 m, 912 w, 810 m, 749 m, 710 s.

MS-MAT (130 °C): m/z 399 ($M^{+}+1$, 32.13); 398 (M^{+} , 100.0); 295 (10.42); 293 (46.12); 277 (20.60); 249 (10.73); 221 (7.05); 194 (13.28); 183 (13.90); 182 (12.73); 167 (16.72); 149 (21.29); 128 (2.49); 121 (21.14); 105 (28.33); 77 (15.82).

HRMS: calcd.: 398.1994; found.: 398.1994.

3-Ethoxy-2-quinolin-4-yl-6-vinyl-1-aza-bicyclo[3.2.2]nonane 145:



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8.89 (d, $J = 4.6$ Hz, H-2'); 8.13-8.16 (m, H-5', H-8'); 7.71-7.62 (m, H-6'); 7.58-7.51 (m, H-7'); 7.38 (d, $J = 4.6$ Hz, H-3'); 6.05-5.93 (m, H-10); 5.19-5.09 (m, H-11, H-11); 4.49 (d, $J = 10.4$ Hz, H-2); 4.25-4.04 (m, H-3); 3.52 (dq, $J = 9.0$ Hz, $J = 7.0$ Hz, H-12); 3.42-3.32 (m, H-8); 3.18 (dq, $J = 9.0$ Hz, $J = 7.0$ Hz, H-12); 3.09-3.02 (m, H-8); 3.01-2.95 (m, H-7); 2.94-2.86 (m, H-7); 2.82-2.73 (m, H-4); 2.49-2.40 (m, H-6); 2.19-2.11 (m, H-5); 2.09-1.85 (m, H-9, H-9); 1.73-1.68 (m, H-4); 0.87 (t, $J = 7.0$ Hz, 3x H-13).

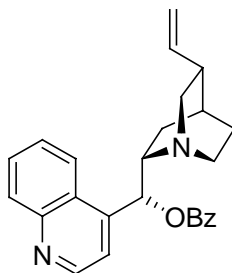
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 149.80 (CH, C-2'); 149.04 (C, C-10'); 148.92 (C, C-4'); 140.51 (CH, C-10); 130.14 (CH, C-8'); 128.66 (CH, C-7'); 127.95 (C, C-9'); 126.14 (CH, C-6'); 124.22 (CH, C-5'); 116.66 (CH, C-3'); 114.64 (CH_2 , C-11); 75.34 (CH, C-3); 65.29 (CH, C-2); 64.97 (CH, C-12); 49.02 (CH_2 , C-8); 47.95 (CH_2 , C-7); 40.86 (CH, C-6); 37.22 (CH_2 , C-4); 31.21 (CH_2 , C-9); 29.82 (CH, C-5); 15.38 (CH_3 , C-13).

H,H-COSY, HMQC gemessen.

IR (Golden Gate ATR): ν 3076 w, 2971 w, 2925 m, 2863 m, 2324 w, 2110 w, 1982 w, 1917 w, 1635 w, 1590 m, 1571 w, 1507 m, 1481 w, 1453 m, 1421 w, 1373 w, 1358 w, 1322 w, 1267 w, 1238 w, 1202 w, 1161 w, 1139 w, 1089 s, 1026 m, 990 w, 957 w, 909 m, 872 w, 846 w, 811 m, 768 m, 748 s, 698 w, 666 m.

MS-MAT (80 °C): m/z 323 ($M^{+}+1$, 23.25); 322 (M^{+} , 71.25); 294 (39.95); 293 (79.94); 279 (71.30); 277 (66.71); 276 (48.57); 263 (12.30); 249 (25.57); 235 (13.64); 223 (15.97); 221 (20.94); 209 (14.16); 207 (14.81); 195 (20.54); 183 (43.87); 169 (48.87); 168 (54.99); 154 (17.11); 143 (27.59); 142 (29.20); 136 (44.08); 115 (19.25); 91 (8.28); 73 (100.0).

HRMS: calcd.: 322.2045; found.: 322.2044.

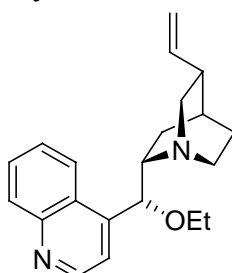
Benzoic acid quinolin-4-yl-(5-vinyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-2-yl)-methyl ester 142

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.88 (d, *J* = 4.5 Hz, H-2'); 8.32 (dd, *J* = 0.9, 8.5 Hz, H-5'); 8.17-8.08 (m, H-8', H-Ar, H-Ar); 7.73-7.70 (m, H-7'); 7.63-7.58 (m, H-6', H-Ar); 7.51-7.43 (m, H-3'm H-Ar, H-Ar); 6.80 (d, *J* = 6.8 Hz, H-9); 5.85 (ddd, *J* = 7.4, 10.3, 17.7 Hz, H-10); 5.05-4.98 (m, H-11, H-11); 3.54-3.45 (m, H-8); 3.26-3.16 (m, H-6); 3.06 (dd, *J* = 9.2, 13.9 Hz, H-2); 2.71-2.61 (m, H-2, H-6); 2.33-2.26 (m, H-3); 2.01-1.86 (m, H-4, H-7); 1.82-1.68 (m, H-5, H-7); 1.62-1.53 (m, H-5).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 165.49 (C, C-12); 149.95 (CH, C-2'); 148.63 (C, C-10'); 145.37 (C, C-4'); 141.71 (CH, C-10); 133.37 (CH, C-16); 130.50 (CH, C-8'); 129.74 (C, C-13); 129.64 (CH, C-14/18); 129.15 (CH, C-7'); 128.56 (CH, C-15/17); 126.87 (CH, C-6'); 125.93 (C, C-9'); 123.29 (CH, C-5'); 118.46 (CH, C-3'); 114.47 (CH₂, C-11); 74.70 (CH, C-9); 59.69 (CH, C-8); 56.81 (CH₂, C-2); 42.51 (CH₂, C-6); 39.71 (CH, C-3); 27.89 (CH₂, C-5); 27.66 (CH, C-4); 24.32 (CH₂, C-7).

Ms-MAT (150 °C): *m/z* 399 (M⁺+1, 4.24); 398 (M⁺, 15.40); 375 (3.51); 294 (26.32); 279 (11.24); 250 (3.02); 235 (4.86); 204 (3.19); 195 (6.77); 183 (11.98); 167 (22.62); 158 (28.98); 136 (100); 122 (28.37); 105 (40.60); 95 (11.80); 81 (28.43); 77 (30.89); 73 (28.54); 67 (9.23).

HRMS (C₂₆H₂₆N₂O₂): calcd.: 398.1994; found: 398.1994.

4-[Ethoxy-(5-vinyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-2-yl)-methyl]-quinoline 143

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.89 (d, *J* = 4.5 Hz, H-2'); 8.17-8.09 (m, H-8', H-5'); 7.75-7.68 (m, H-7'); 7.60-7.51 (m, H-6'); 7.49 (d, *J* = 4.4 Hz, H-3'); 5.70 (ddd, *J* = 7.8,

10.3, 17.7 Hz, H-10); 5.20(bs, H-9); 4.96-4.84 (m, H-11, H-11); 3.51-3.40 (m, H-8, H-12, H-13); 3.11-3.03 (m, H-6, H-6); 2.76-2.66 (m, H-6); 2.66-2.59 (m, H-2); 2.31-2.23 (m, H-3); 1.87-1.73 (m, H-7, H-7, H-5); 1.57-1.46 (m, H-5); 1.23 (t, $J = 7.0$ Hz, H-13).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 150.48 (CH, C-2'); 148.49 (C, C-10'); 146.99 (C, C-4'); 141.88 (CH, C-10); 130.43 (CH, C-8'); 128.95 (CH, C-7'); 126.55 (CH, C-6'); 126.45 (C, C-9'); 123.14 (CH, C-5'); 118.29 (CH, C-3'); 114.15 (CH_2 , C-11); 81.05 (CH, C-9); 64.99 (CH_2 , C-12); 60.55 (CH, C-8); 57.11 (CH_2 , C-2); 43.19 (CH_2 , C-6); 40.04 (CH, C-3); 29.66 (CH_2 , C-5); 27.97 (CH, C-4); 27.71 (CH_2 , C-7); 15.39 (CH_3 , C-13).

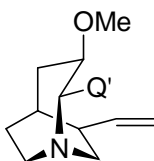
H,H-COSY

IR (Golden Gate ATR) ν 2926 m, 2864 m, 1951 m, 1569 w, 1508 m, 1452 m, 1305 w, 1105 m, 1046 m, 993 m, 911 m, 811 m, 757 s.

Ms-MAT (80 °C): m/z 323 ($\text{M}^+ + 1$, 7.72); 322 (M^+ , 27.96); 293 (15.20); 236 (4.02); 221 (5.61); 200 (5.78); 191 (9.37); 187 (26.51); 181 (15.27); 167 (28.39); 158 (45.75); 149 (10.66); 143 (28.24); 136 (100); 130 (34.54); 115 (17.0); 105 (21.71); 97 (17.52); 95 (29.88); 86 (33.82); 81 (48.84); 73 (93.86); 67 (25.58).

HRMS ($\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}$) calcd.: 322.2054; found: 322.2037.

3-Methoxy-2-quinolin-3-yl-6-vinyl-1-aza-bicyclo[3.2.2]nonane 146



Cinchonidintosylat (372mg, 1 mmol) wurde nach der allg. Arbeitsvorschrift in MeOH zu den Verbindungen **146** (138 mg, 45%) und **147** (74 mg, 24%) umgesetzt.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 9.91 (d, $J = 4.6$ Hz, H-2'); 8.13-8.04 (m, H-5', H-8'); 7.71-7.66 (m, H-7'); 7.58-7.52 (m, H-6'); 7.36 (d, $J = 4.6$ Hz, H-3'); 6.01 (ddd, $J = 6.7, 10.8, 16.2$ Hz, H-10); 5.18-5.11 (m, H-11, H-11); 4.47 (d, $J = 10.3$ Hz, H-2); 4.11-4.01 (m, H-3); 3.44-3.35 (m, H-8); 3.23 (s, H-12, OCH_3); 3.11-3.02 (m, H-7); 2.95-2.79 (m, H-8, H-7, H-4); 2.51-2.40 (m, H-6); 2.22-2.04 (m, H-5); 2.05-1.83 (m, H-9, H-9); 1.69-1.59 (m, H-4).

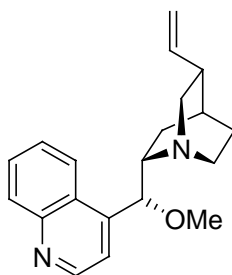
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 149.88 (CH, C-2'); 149.06 (C, C-10'); 148.57 (C, C-4'); 140.51 (CH, C-10); 130.30 (CH, C-8'); 128.74 (CH, C-7'); 127.89 (C, C-9'); 126.38 (CH, C-6'); 123.87 (CH, C-5'); 116.42 (CH, C-3'); 114.73 (CH_2 , C-11); 76.43 (CH, C2); 65.27 (CH, C-3); 56.89 (CH_3 , C12, OCH_3); 49.00 (CH_2 , C-8); 47.68 (CH_2 , C-7); 40.85 (CH, C-6); 36.13 (CH_2 , C-4); 31.24 (CH_2 , C-9); 29.67 (CH, C-5).

H,H-COSY, HMQC gemessen.

MS-MAT (80 °C): m/z 309 ($\text{M}^+ + 1$, 2.09); 308 (M^+ , 2.65); 293 (2.79); 277 (3.20); 263 (3.94); 220 (3.20); 191 (5.39); 169 (3.08); 149 (2.39); 138 (1.74); 121 (9.17); 119 (6.86); 105 (5.16); 97 (2.82); 88 (19.0); 84 (100); 73 (4.74).

HRMS: ($\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}$): calcd.: 308.1888; found: 308.1887.

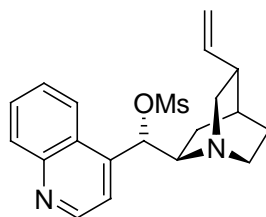
4-[Methoxy-(5-vinyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-2-yl)-methyl]-quinoline 147



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8.91 (d, $J = 4.4$ Hz, H-2'); 8.20-8.10 (m, H-8', H-5'); 5.71 (ddd, $J = 7.8, 10.3, 17.7$ Hz, H-10); 5.09 (d, $J = 3.5$ Hz, H-9); 4.98-4.86 (m, H-11, H-11); 3.46-3.35 (m, H-8); 3.31 (s, H-12, OMe); 3.18-3.03 (m, H-2, H-6); 2.77-2.66 (m, H-6); 2.66-2.59 (m, H-2); 2.31-2.22 (m, H-3); 1.83-1.71 (m, H-4, H-7, H-7); 1.59-1.47 (m, H-5, H-5).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 150.06 (CH, C-2'); 148.46 (C, C-10'); 146.21 (C, C-4'); 141.75 (CH, C-10); 130.39 (CH, C-8'); 128.97 (CH, C-7'); 126.60 (CH, C-6'); 126.48 (C, C-9'); 123.07 (CH, C-5'); 118.31 (CH, C-3'); 82.95 (CH, C-9); 60.49 (CH, C-8); 57.10 (CH_3 , C-12, OMe); 56.94 (CH_2 , C-2); 43.09 (CH_2 , C-6); 39.93 (CH, C-3); 27.87 (CH, C-4); 27.60 (CH, C-5); 21.92 (CH_2 , C-7).

LC-MS (ESI): calcd. ($\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}$, $\text{M}^+ + 1$): 308.1888; found: 308.1890.

Methanesulfonic acid quinolin-4-yl-(5-vinyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-2-yl)-methyl ester**148**

Cinchonin (7.23 g, 24.6 mmol) wurde nach der allg. Arbeitsvorschrift I mit MsCl (3.8 ml, 49.2 mmol) und NEt₃ (7.9 ml, 56.6 mmol) zum Mesylat **148** (8.05 g, 88%) umgesetzt.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.95 (d, *J* = 4.5 Hz, H-2'); 8.21-8.11 (m, H-8', H-5'); 7.79-7.72 (m, H-7'); 7.67-7.60 (m, H-6'); 7.54-7.47 (bs, H-3'); 6.37-6.15 (bs, H-9); 6.03 (ddd, *J* = 7.4, 10.5, 17.3 Hz, H-10); 5.18-5.08 (m, H-11, H-11); 3.45-3.29 (m, H-8); 2.91-2.83 (m, H-2, H-6); 2.72-2.60 (m, H-2, H-6, H-12, OMs); 2.31-2.20 (m, H-3); 2.01-1.91 (m, H-7); 1.90-1.84 (m, H-4); 1.83-1.65 (m, H-7); 1.60-1.51 (m, H-5, H-5).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 149.98 (CH, C-2'); 148.69 (C, C-10'); 139.90 (CH, C-10); 130.75 (CH, C-8'); 129.53 (CH, C-7'); 129.51 (C, C-9'); 127.35 (CH, C-6'); 125.48 (CH, C-5'); 115.10 (CH₂, C-11); 58.24 (CH, C-8); 49.74 (CH₂, C-2); 48.83 (CH₂, C-6); 39.72 (CH, C-3); 39.0 (CH₃, C-12); 27.70 (CH, C-4); 26.26 (CH₂, C-5).

Keine Signale aufgrund der Koaleszenz für C-4', C-9, C-7.

IR (Golden Gate ATR) ν 2936 w, 2870 w, 1592 w, 1510 w, 1356 s, 1328 m, 1173 s, 938 s, 917 s, 877 m, 821 m, 768 sm 755 s, 524 m.

Ms-MAT (110 °C): m/z 373 (M⁺+1, 16.28); 372 (M⁺, 56.47); 322 (5.50); 293 (20.67); 277 (74.91); 237 (6.96); 223 (9.18); 209 (6.46); 195 (8.50); 181 (12.56); 168 (21.28); 158 (23.77); 143 (13.34); 136 (100); 121 (8.03); 108 (9.50); 91 (17.30); 81 (20.22); 73.(18.10).

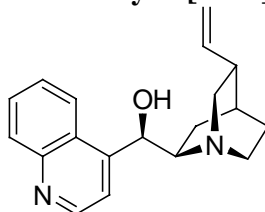
HRMS (C₂₀H₂₄N₂O₃S): calcd.: 372.1507; found: 372.1509.

Allgemeine Arbeitsvorschrift III zur Darstellung der β-aminoalkohole:

a) Cinchonin- bzw. Cinchonidinmesylat werden in dest Wasser gegeben. Die Suspension wird auf 100 °C erhitzt und für 4-10 h gerührt. Nach Abkühlen der Reaktion wird festes NaHCO₃ zur Lösung gegeben und mit CH₂Cl₂ die wässrige Phase extrahiert. Die vereinte organische Phase wird über Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum eingengt. Durch säulenchromatographische Aufarbeitung (MTBE) wird der umgelagerte Alkohol erhalten.

b) Zu einer Lösung umgelagerten Benzoats in MeOH/H₂O (5:1) wurde Ba(OH)₂·8H₂O (2 equiv.) gegeben. Die Reaktion rührte 16 h. Die Aufarbeitung erfolgt durch Wasserzugabe und Extraktion der wässrigen Phase mit CH₂Cl₂. Das eingeeengte Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (MTBE).

Quinolin-4-yl-(5-vinyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-2-yl)-methanol **149**

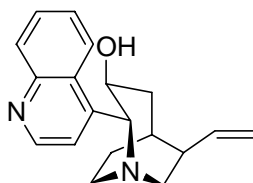


Cinchoninmesylat **148** (3 g, 2.96 mmol) wurde zusammen mit Weinsäure (3.02 g, 20.16 mmol) in dest. Wasser gelöst. Die Reaktion wurde auf 100 °C erhitzt. Die Reaktion wurde abgekühlt, mit festem NaHCO₃ gequench, und die wässrige Phase mit DCM extrahiert. Die gesammelte organische Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet. Das eingeeengte Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (MTBE/MeOH 3:1) gereinigt (1.44 g, 48 %).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.91 (d, *J* = 4.4 Hz, H-2'); 8.33 (d, *J* = 8.03 Hz, H-8'); 8.09 (d, *J* = 7.8 Hz, H-5'); 7.76-7.70 (m, H-7'); 7.61-7.56 (m, H-6'); 7.53 (d, *J* = 4.4 Hz, H-3'); 5.93 (ddd, *J* = 6.7, 0.6, 17.2 Hz, H-10); 5.20-5.10 (m, H-9, H-11, H-11); 3.06-2.90 (m, H-2, H-2, H-6, H-6, H-8); 2.38-2.31 (m, H-3); 1.73-1.67 (m, H-4); 1.63-1.49 (m, H-5, H-7); 1.37-1.30 (m, H-7); 1.06-0.97 (m, H-5).

Ms-MAT (90 °C): *m/z* 295 (M⁺+1, 33.04); 294 (M⁺, 99.96); 277 (10.80); 253 (20.92); 239 (9.94); 210 (3.02); 184 (6.48); 159 (25.45); 149 (11.69); 143 (14.34); 136 (100); 108 (5.24); 95 (7.11); 91 (22.68); 86 (27.35); 72 (59.28).

2-Quinolin-4-yl-6-vinyl-1-aza-bicyclo[3.2.2]nonan-3-ol **150**



Cinchoninmesylat (300 mg, 081 mmol) wurde nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift III in dest. H₂O zum β-aminoalkohol **150** (106 mg, 45 %) umgesetzt.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.84 (d, *J* = 4.5 Hz, H-2'); 8.10-8.05 (m, H-8', H-5'); 7.69-7.63 (m, H-7'); 7.60-7.54 (m, H-6'); 7.42 (d, *J* = 4.5 Hz, H-3'); 6.01 (ddd, *J* = 7.1, 9.5, 17.3 Hz, H-10); 5.18-5.09 (m, H-11, H-11); 4.75-4.65 (m, H-3); 4.33 (d, *J* = 10.1 Hz,

H-2); 3.59 (dd, $J = 9.5, 15.1$ Hz, H-7); 3.29-3.18 (m, H-8); 2.88-2.78 (m, H-8); 2.61-2.51 (m, H-7); 2.44-2.35 (m, H-6); 2.29-2.21 (m, H-4); 2.20-2.13 (m, H-5); 2.08-2.00 (m, H-4); 1.92-1.83 (m, H-9) 1.71-1.59 (m, H-9).

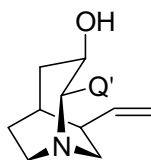
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 149.51 (CH, C-2'); 148.88 (C, C-10'); 146.56 (C, C-4'); 140.77 (CH, C-10); 130.06 (CH, C-8'); 128.89 (CH, C-7'); 128.19 (C, C-9'); 126.65 (CH, C-6'); 124.07 (CH, C-5'); 117.25 (CH, C-3'); 115.05 (CH_2 , C-11); 71.04 (CH, C-3); 67.95 (CH, C-2); 56.94 (CH_2 , C-7); 42.85 (CH, C-6); 39.76 (CH, C-5); 39.76 (CH_2 , C-8); 34.27 (CH_2 , C-4); 30.00 (CH, C-5); 28.14 (CH_2 , C-9).

IR (Golden Gate ATR): ν 3261 b; 2929 m, 2862 m, 1591 w, 1509 m, 1449 w, 1327 w, 1240 w, 1139 w, 1050 s, 1028 s, 908 m, 817 s, 770 s, 750 s, 654 m, 630 m.

Ms-MAT (150 °C): m/z 295 ($\text{M}^+ + 1$, 60.27); 294 (M^+ , 100); 278 (9.66); 277 (36.85); 267 (9.64); 251 (10.79); 249 (41.35); 235 (22.63); 221 (26.13); 209 (20); 195 (29.84); 183 (71.13); 169 (78.17); 168 (65.52); 155 (23.77); 142 (25.61); 115 (20.07); 108 (4.47); 95 (11.74); 81 (16.01); 71 (11.19).

HRMS calcd.: 294.1732; found: 294.1731.

2-Quinolin-4-yl-6-vinyl-1-aza-bicyclo[3.2.2]nonan-3-ol **151**



Cinchonidinmesylat (497 mg, 1.33 mmol) wurde nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift **III** in dest. H_2O zum β -aminoalkohol **151** (138 mg, 35%) umgesetzt.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8.82 (d, $J = 4.5$ Hz, H-2'); 8.11 (m, H-5', H-8'); 7.66-7.60 (m, H-7'); 7.58-7.51 (m, H-6'); 7.46(d, $J = 4.6$ Hz, H-3'); 6.01 (ddd, $J = 6.8, 11.1, 16.4$ Hz, H-10); 5.17-5.11 (m, H-11, H-11); 4.62-4.52 (m, H-3); 4.42 (d, $J = 10.3$ Hz, H-2); 3.44-3.32 (m, H-8); 3.11-2.89 (m, H-7, H-7, H-8); 2.76-2.64 (m, H-4); 2.53-2.43 (m, H-6); 2.20-2.12 (m, H-5); 2.10-1.88 (m, H-9, H-9); 1.82-1.74 (m, H-4).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 149.74 (CH, C-2'); 148.70 (C, C-10'); 148.42 (C, C-4'); 140.28 (CH, C-10); 129.88 (CH, C-8'); 128.87 (CH, C-7'); 127.72 (C, C-9'); 126.49 (CH, C-6'); 123.79 (CH, C-5'); 116.79 (CH, C-3'); 114.83 (CH_2 , C-11); 67.78 (CH, C-3); 66.22

(CH, C-2); 49.25 (CH₂, C-8); 48.25 (CH₂, C-7); 40.84 (CH, C-6); 40.74 (CH₂, C-4); 31.07 (CH₂, C-9); 30.03 (CH, C-5).

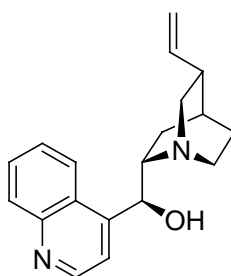
H,H-COSY, HMQC gemessen.

IR (Golden Gate ATR): ν 3236 b, 2930 m, 2859 m, 1635 w, 1590 w, 1509 m, 1455 w, 1240 w, 1140 w, 1047 s, 989 m, 908 m, 818 m, 774 m, 749 s, 666 m.

Ms-MAT (100 °C): m/z 295 (M⁺+1, 27.18); 294 (M⁺, 100); 277 (16.61); 276 (11.61); 261 (5.21); 249 (25.13); 235 (14.77); 221 (15.90); 209 (11.26); 195 (17.21); 184 (26.56); 183 (46.13); 169 (47.49); 154 (13.44); 142 (20.29); 115 (15.72); 108 (6.07); 95 (7.06); 81 (10.40); 73 (19.73).

HRMS calcd.: 294.1732; found: 294.1730.

Quinolin-4-yl-(5-vinyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-2-yl)-methanol **152**



Cinchonidinmesylat **141** (4 g, 10.8 mmol) wurde zusammen mit Weinsäure (6 g, 39.96 mmol) in dest. Wasser gelöst. Die Reaktion wurde auf 100 °C erhitzt. Die Reaktion wurde abgekühlt, mit festem NaHCO₃ gequench, und die wässrige Phase mit DCM extrahiert. Die gesammelte organische Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet. Das eingegangene Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (MTBE/MeOH 3:1) gereinigt (1.9 g, 59%).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.91 (d, J = 4.5 Hz, H-2'); 8.36 (d, J = 8.5 Hz, H-5'); 8.13 (d, J = 8.5 Hz, H-8'); 7.73-7.58 (m, H-7'); 7.61-7.55 (m, H-6'); 7.50 (d, J = 4.5 Hz, H-3'); 5.71 (ddd, J = 7.5, 10.3, 17.4 Hz, H-10); 5.12 (d, J = 10.0 Hz, H-9); 5.01-4.91 (m, H-11, H-11); 4.6-4.10 (bs, OH); 3.31-3.14 (m, H-2, H-6); 3.10-3.01 (m, H-8); 2.85-2.76 (m, H-2, H-6); 2.37-2.28 (m, H-3); 1.74-1.54 (m, H-4, H-7, H-7); 1.47-1.38 (m, H-5); 1.02-0.94 (m, H-5).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 150.12 (CH, C-2'); 148.65 (C, C-10'); 146.25 (C, C-4'); 141.36 (CH, C-10); 130.33 (CH, C-8'); 128.98 (CH, C-7'); 127.21 (C, C-9'); 126.36 (CH, C-6'); 123.89 (CH, C-5'); 119.69 (CH, C-3'); 114.63 (CH₂, C-11); 70.54 (CH, C-9); 62.19

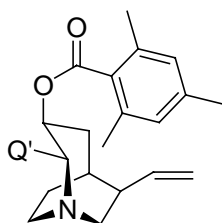
(CH, C-8); 55.87 (CH₂, C-2); 40.75 (CH₂, C-6); 39.88 (CH, C-3); 27.89 (CH₂, C-5); 27.25 (CH, C-4); 24.95 (CH, C-7).

HMQC gemessen

Ms-MAT (160 °C): m/z 294 (M⁺, 2.80); 276 (2.58); 209 (2.49); 184 (3.77); 167 (4.18); 159 (10.37); 149 (4.76); 136 (100); 108 (3.59); 91 (4.23); 81 (17.11); 67 (4.46).

HRMS (C₁₉H₂₂N₂O) calcd.: 294.1732; found: 294.1730.

2,4,6-Trimethylbenzoic acid 2-quinolin-4-yl-6-vinyl-1-aza-bicyclo[3.2.2]non-3-yl ester
154



Cinchoninmesylat **148** (216 mg, 0.58 mmol) wurde nach der allg. Arbeitsvorschrift III mit einem Zusatz von Natrium-2,4,6-Trimethylbenzoat (372 mg, 2 mmol), zu Verbindung **154** umgesetzt (17.2 mg, 7%).

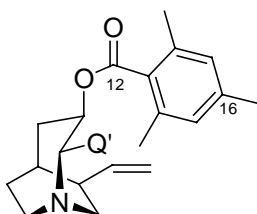
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.91 (d, *J* = 4.4 Hz, H-2'); 8.15-8.03 (m, H-8', H-5'); 7.73-7.67 (m, H-7'); 7.63-7.54 (m, H-6', H-3'); 6.69 (bs, H-Ar, H-Ar); 6.29-6.20 (m, H-3); 6.00 (ddd, *J* = 6.9, 10.5, 17.3 Hz, H-10); 5.23-5.15 (m, H-11, H-11); 4.70 (d, *J* = 10.7 Hz, H-2); 3.68 (dd, *J* = 9.5, 14.3 Hz, H-7); 3.32-3.21 (m, H-7); 3.02-2.91 (m, H-8); 2.67-2.58 (m, H-8); 2.53-2.43 (m, H-6, H-4); 2.31-2.26 (m, H-5); 2.19 (s, CH₃); 1.92 (s, 2*CH₃); 1.81-1.68 (m, H-4, H-9, H-9).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 169.29 (C, C-12); 149.65 (CH, C-2'); 149.07 (C, C-10'); 145.23 (C, C-4'); 140.44 (CH, C-10); 139.33 (C, C-13); 134.53 (C, C-14/18); 130.94 (CH, C-8'); 130.66 (C, C-13); 129.02 (CH, C-7'); 128.26 (CH, C-15/C-17); 127.74 (C, C-9'); 126.88 (CH, C-6'); 123.88 (CH, C-5'); 117.61 (CH, C-3'); 115.48 (CH₂, C-11); 70.02 (CH, C-3); 68.36 (CH, C-2); 56.80 (CH₂, C-7); 42.89 (CH, C-6); 39.51 (CH₂, C-8); 30.03 (CH₂, C-4); 30.02 (CH, C-5); 27.85 (CH₂, C-9); 21.02 (CH₃, C-16); 19.30 (CH₃, C-14/18).

Ms-MAT (170 °C): m/z 441 (M⁺+1, 23.20); 440 (M⁺, 38.57); 294 (43.65); 293 (100); 249 (21.40); 235 (11.13); 221 (19.90); 207 (13.48); 196 (11.57); 182 (31.0); 168 (41.59); 168 (41.59); 154 (15.79); 147 (91.41); 134 (14.71); 111 (21.31); 97 (24.77); 83 (25.48); 71 (14.08).

HRMS (C₂₉H₃₂N₂O₂) calcd.: 440.2463; found: 440.2463.

2,4,6-Trimethylbenzoic acid 2-quinolin-4-yl-6-vinyl-1-aza-bicyclo[3.2.2]non-3-yl ester
155



Nach der allg. Arbeitsvorschrift III reagierte Cinchonidinmesylat **141** (2 g, 5.37 mmol) in H₂O mit Natrium-2,4,6-Trimethylbenzoessäure (2.99 g, 16.1 mmol) zu Verbindung **155** (114 mg, 5%).

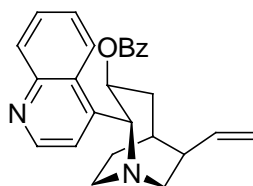
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.89 (d, *J* = 4.5 Hz, H-2'); 8.10 (d, *J* = 7.9 Hz, H-8'); 8.01 (d, *J* = 8.3 Hz, H-5'); 7.70-7.64 (m, H-7'); 7.59-7.51 (m, H-6', H-3'); 6.65 (bs, H-Ar, H-Ar); 6.24 (ddd, *J* = 7.3, 10.3, 17.3 Hz, H-10); 6.20-6.6.11 (m, H-3); 5.29-5.18 (m, H-11, H-11); 4.73 (d, *J* = 10.9 Hz, H-2); 3.49-3.41 (m, H-8); 3.08-3.09 (m, H-8); 3.02-2.88 (m, H-7, H-7, H-4); 2.58-2.48 (m, H-6); 2.23-2.18 (m, H-5); 2.15 (s, CH₃); 2.04-1.95 (m, H-9, H-9); 1.89-1.80 (m, 2*CH₃, H-4).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 169.05 (C, C-12); 149.94 (CH, C-2'); 149.02 (C, C-10'); 146.57 (C, C-4'); 139.87 (CH, C-10); 139.13 (C, C-16); 134.48 (C, C-14/18); 130.56 (C, C-13); 130.43 (CH, C-8'); 128.94 (CH, C-7'); 128.12 (CH, C-15, C-17); 127.37 (C, C-9'); 126.72 (CH, C-6'); 123.44 (CH, C-5'); 116.72 (CH, C-3'); 115.62 (CH₂, C-11); 69.92 (CH, C-3); 64.06 (CH, C-2); 48.92 (CH₂, C-8); 47.28 (CH₂, C-7); 41.14 (CH, C-6); 36.98 (CH₂, C-4); 31.28 (CH₂, C-9); 30.17 (CH, C-5); 20.97 (CH₃, C-16); 19.18 (CH₃, C-14/C-18).

H,H-COSY, HMQC, HMBC

Ms-MAT (180 °C): *m/z* 441 (M⁺+1, 63.97); 440 (M⁺, 98.28); 293 (100); 277 (40.36); 250 (20.53); 221 (22.44); 183 (41.76); 168 (36.22); 147 (89.89); 120 (16.59).

HRMS (C₂₉H₃₂N₂O₂) calcd.: 440.2463; found: 440.2463.

Benzoic acid 2-quinolin-4-yl-6-vinyl-1-aza-bicyclo[3.2.2]non-3-yl ester 160

Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift II reagierte Cinchoninmesylat **148** (332 mg, 0.89 mmol) mit Natriumbenzoat (257.2 mg, 1.78 mmol) in $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OH}$ (4ml) zum α -aminobenzoat **128** (199.4 mg, 56%); **130** (16%) und **161** (14%).

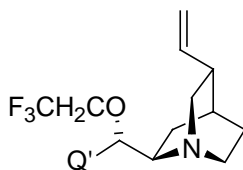
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8.79 (d, $J = 4.5$ Hz, H-2'); 8.20-8.08 (m, H-5', H8'); 7.81-7.76 (m, H-Ar, H-Ar); 7.72-7.65 (m, H-7'); 7.65-7.60 (m, H-6'); 7.45-7.40 (m, H-Ar); 7.36 (d, $J = 4.5$ Hz, H-3'); 7.31-7.27 (m, H-Ar, H-Ar); 6.18-6.08 (m, H-3); 6.01 (d, $J = 6.6, 10.9, 16.8$ Hz, H-10); 5.22-5.14 (m, H-11, H-11); 4.76 (d, $J = 9.7$ Hz, H-2); 3.74-3.65 (m, H-7); 3.36-3.28 (m, H-7); 2.91-2.81 (m, H-8); 2.64-2.54 (m, H-8); 2.49-2.39 (m, H-6, H-4); 2.27-2.20 (m, H-5); 2.20-2.05 (m, H-4, H-9); 1.76-1.65 (m, H-9).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 165.72 (C, C-12); 149.81 (CH, C-2'); 149.02 (C, C-10'); 145.34 (C, C-4'); 140.49 (CH, C-10); 132.98 (CH, C-Ar); 130.34 (CH, C-8'); 129.81 (C, C-13); 129.47/129.45 (CH, C-Ar, C-Ar); 128.81 (CH, C-7'); 128.21 (CH, C-Ar, C-Ar); 127.83 (C, C-9'); 126.61 (CH, C-6'); 124.11 (CH, C-5'); 117.07 (CH, C-3'); 115.24 (CH_2 , C-11); 70.07 (CH, C-3); 68.64 (CH, C-2); 56.78 (CH_2 , C-7); 42.81 (CH, C-6); 39.50 (CH_2 , C-8); 30.63 (CH_2 , C-4); 29.86 (CH, C-5); 27.87 (CH, C-9).

IR (Golden Gate ATR): ν 3071 w, 2926 s, 2855 m, 2163 w, 2112 w, 2051 w, 1981 w, 1709 s, 1639 w, 1598 w, 1454 m, 1305 m, 1271 s, 1112 vs, 1208 m, 999 m, 971 m, 708 s, 701 s.

MS-MAT (130 °C): m/z 399 ($\text{M}^+ + 1$, 31.05); 398 (M^+ , 79.69); 349 (9.28); 336 (11.35); 333 (33.63); 322 (29.26); 321 (24.87); 312 (13.64); 293 (100); 277 (50.94); 250 (13.27); 249 (17.93); 221 (14.52); 207 (10.80); 195 (14.80); 186 (31.55); 183 (32.94); 173 (28.89); 168 (39.91); 154 (16.03); 142 (22.21); 136 (5.75); 121 (10.77); 115 (14.10); 107 (8.41); 105 (23.22); 95 (10.83); 81 (13.28); 77 (17.41); 73 (53.56); 67 (18.12).

HRMS ($\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_3$): calcd.: 398.1990; found: 398.1994.

3-[(2,2,2-Trifluoro-ethoxy)-(5-vinyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-2-yl)-methyl]-quinoline**161**

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.88 (d, *J* = 4.4 Hz, H-2'); 8.18 (d, *J* = 8.5 Hz, H-8'); 8.12-8.02 (m, H-5'); 7.80-7.71 (m, H-7'); 7.64-7.60 (m, H-6'); 7.49 (d, *J* = 4.3 Hz, H-3'); 6.06 (ddd, *J* = 7.5, 9.6, 17.4 Hz, H-10); 5.50-5.43 (bs, H-9); 5.16-5.06 (m, H-11, H-11); 3.82-3.72 (m, H-12, H-12); 3.36-3.24 (m, H-8); 3.12-2.85 (m, H-2, H-6, H-6); 2.82-2.73 (m, H-2); 2.33-2.23 (m, H-3); 2.17-2.07 (m, H-7); 1.82-1.78 (m, H-4); 1.62-1.44 (m, H-7, H-5, H-5).

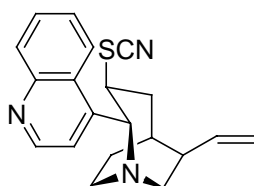
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 150.02 (CH, C-2'); 148.49 (C, C-10'); 144.12 (C, C-4'); 140.05 (CH, C-10); 130.51 (CH, C-8'); 129.40 (CH, C-7'); 127.15 (CH, C-6'); 126.01 (C, C-9'); 122.71 (CH, C-5'); 114.82 (CH₂, C-11); 67.12/66.77/66.43/66.09 (CH₂, C-12); 60.02 (CH, C-8); 50.02 (CH₂, C-2); 49.32 (CH₂, C-6); 39.77 (CH, C-3); 28.11 (CH, C-4); 26.92 (CH₂, C-7); 26.17 (CH₂, C-5).

Kein C3' und C9 Signal

LC-MS (ESI): calcd.: (C₂₁H₂₃F₃N₂O, M⁺+1): 376.1762; found: 376.1758.

Allgemeine Versuchsvorschrift IV zur Zweiten Cinchona Umlagerung mit Nukleophilen.

Zu einer Lösung des Cinchonidin- bzw. Cinchoninmesylat in CF₃CH₂OH (5ml/mmol) wurde das Nukleophil (2-3 equiv) gegeben und bei 80-90 °C für 4-8 h unter Rückfluß erhitzt. Die Reaktion wurde mit ges. NaHCO₃-Lsg. gequench und mit CH₂Cl₂ extrahiert. Nach Trocknen der organischen Phase (Na₂SO₄) wurde das eingeeengte Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (MTBE-MTBE/MeOH 3:1).

2-Quinolin-4-yl-3-thiocyanato-6-vinyl-1-aza-bicyclo[3.2.2]nonane 162

Gemäß der allg. Versuchsvorschrift IV reagierte Cinchoninmesylat (437 mg, 1.17 mmol) mit Bu₄BSCN (706 mg, 2.35 mmol) zum Rhodanid **162** (342 mg, 89%).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.91 (d, *J* = 4.5 Hz, H-2'); 8.20-8.06 (m, H-8', H-5'); 7.77-7.69 (m, H-7'); 7.68-7.60 (m, H-6'); 7.31 (d, *J* = 4.6 Hz, H-3'); 5.99 (ddd, *J* = 6.9, 10.4, 17.2 Hz, H-10); 5.23-5.01 (m, H-11, H-11); 4.71 (d, *J* = 11.4 Hz, H-2); 4.08-3.98 (m, H-3); 3.65 (dd, *J* = 9.6, 15.0 Hz, H-7); 3.27-3.20 (m, H-8); 2.93-2.83 (m, H-7); 2.63-2.41 (m, H-8, H-4, H-4); 2.33-2.26 (m, H-6); 1.98-1.88 (m, H-5, H-9); 1.82-1.71 (m, H-9).

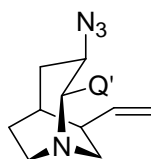
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 149.33 (CH, C-2'); 149.21 (C, C-10'); 144.42 (C, C-4'); 139.53 (CH, C-10); 130.46 (CH, C-8'); 129.3 (CH, C-7'); 127.37 (C, C-9'); 127.19 (CH, C-5'); 123.58 (CH, C-6'); 116.83 (CH, C-3'); 115.93 (CH₂, C-11); 110.41 (C, C-12, SCN); 69.60 (CH, C-3); 56.49 (CH₂, C-7); 44.49 (CH, C-2); 42.86 (CH, C-6); 39.08 (CH₂, C-8); 34.11 (CH₂, C-4); 32.22 (CH, C-5); 27.78 (CH₂, C-9).

IR (Golden Gate ATR) ν 2961 m, 2873 m, 2147 w, 2052 s, 1593 w, 1507 w, 1464 m, 1381 m, 1162 w, 995 w, 881 w, 733 m.

Ms-MAT (160 °C): *m/z* 337 (M⁺+2, 11.86); 335 (M⁺, 38.12); 309 (5.77); 302 (100); 295 (47.49); 278 (65.77); 250 (19.17); 236 (16.83); 222 (23.69); 210 (10.54); 195 (23.56); 183 (33.47); 167 (42.42); 155 (20.17); 136 (23.72); 115 (15.33); 108 (8.31); 95 (6.15); 81 (19.06); 67 (10.92).

HRMS (C₂₀H₂₁N₃S) calcd.: 335.1456; found: 335.1454.

3-Azido-2-quinolin-4-yl-6-vinyl-1-aza-bicyclo[3.2.2]nonane **164**



Cinchonidinmesylat **141** (347 mg, 0.93 mmol) reagierte mit NaN₃ (121 mg, 1.86 mmol) in TFE zu den Verbindungen **164** (170 mg, 57%) und **163** (132 mg, 45%).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.85 (d, *J* = 4.6 Hz, H-2'); 8.09-8.04 (m, H-5'); 7.96 (d, *J* = 8.2 Hz, H-8'); 7.66-7.61 (m, H-6'); 7.55-7.50 (m, H-7'); 7.28 (d, *J* = 4.6 Hz, H-3'); 5.94 (ddd, *J* = 6.0, 10.5, 16.9 Hz, H-10); 5.16-5.05 (m, H-11, H-11); 4.34 (d, *J* = 11.1 Hz, H-2); 4.22-4.11 (m, H-3); 3.38-3.29 (m, H-8); 3.09-2.98 (m, H-8); 2.90-2.78 (m, H-7, H-7); 2.72-2.62 (m, H-4); 2.47-2.38 (m, H-6); 2.20-2.13 (m, H-5); 2.0-1.71 (m, H-9, H-9, H-4).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 149.80 (CH, C-2'); 149.07 (C, C-10'); 146.76 (C, C-4'); 140.07 (CH, C-10); 130.50 (CH, C-8'); 128.99 (CH, C-7'); 127.36 (C, C-9'); 126.74 (CH, C-6'); 123.38 (CH, C-5'); 116.64 (CH_2 , C-11); 115.11 (CH, C-3'); 65.04 (CH, C-2); 57.23 (CH, C-3); 49.18 (CH_2 , C-8); 46.87 (CH_2 , C-7); 40.34 (CH, C-6); 37.09 (CH_2 , C-4); 31.40 (CH_2 , C-9); 30.23 (CH, C-5).

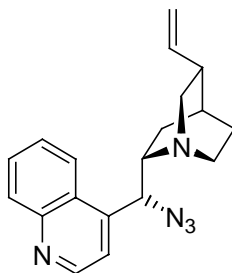
H, H-COSY angefertigt.

NOE H8 (3.44) eingestrahlt: H-8 (25.9 %), H-7 (2 %); H-2 (9.7 %); H-3 (4.27) eingestrahlt: H-7 (3%), H-4 (5.5 %), H10 (7.1 %), H-3 (19.3 %), H-2 (2.2 %); H-2 (4.46) eingestrahlt: H-8 (7 %), H8 (1.2 %), H4 (3.1 %) H-5' (22.5 %).

IR (Golden Gate ATR) ν 2961 m, 2923 m, 2095 s, 150 m, 1508 m, 1259 s, 1086 s, 1016 vs, 796 s, 768 m, 750 m.

LC-Ms (ESI): calcd ($\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_5$, $\text{M}^+ + 1$): 320.1875; found: 320.1865.

4-[Azido-(5-vinyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-2-yl)-methyl]-quinoline 163



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8.96 (d, $J = 4.4$ Hz, H-2'); 8.19 (d, $J = 8.4$ Hz, H-5'); 8.12 (d, $J = 9.4$ Hz, H-8'); 7.78-7.71 (m, H-7'); 7.65-7.58 (m, H-6'); 7.45 (d, $J = 4.5$ Hz, H-3'); 5.83 (ddd, $J = 7.5, 10.3, 17.6$ Hz, H-10); 5.06-4.97 (m, H-11, H-11); 3.33-3.22 (m, H-8); 3.15-3.00 (m, H-2, H-6); 2.68-2.56 (m, H-2, H-6); 2.31-2.24 (m, H-3); 1.99-1.90 (m, H-7); 1.89-1.83 (m, H-4); 1.76-1.66 (m, H-5); 1.62-1.48 (m, H-5, H-7).

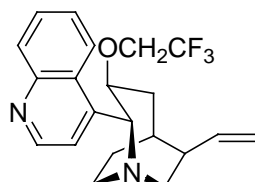
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 150.12 (CH, C-2'); 148.76 (C, C-10'); 143.53 (C, C-4'); 141.55 (CH, C-10); 130.70 (CH, C-8'); 129.29 (CH, C-7'); 127.04 (CH, C-6'); 126.13 (C, C-9'); 122.68 (CH, C-5'); 119.20 (CH, C-3'); 114.54 (CH_2 , C-11); 65.08 (CH, C-9); 58.83 (CH, C-8); 56.58 (CH_2 , C-2); 41.99 (CH_2 , C-6); 39.57 (CH, C-3); 27.68 (CH_2 , C-5); 27.59 (CH, C-4); 25.19 (CH_2 , C-7).

H, H-COSY, HMQC und HMBC angefertigt.

Ms-MAT (110 °C): m/z 320 ($M^+ + 1$, 2.69); 319 (M^+ , 5.33); 292 (31.09); 278 (38.14); 262 (4.50); 236 (6.70); 225 (15.14); 216 (7.32); 196 (14.34); 183 (27.94); 167 (14.61); 155 (12.37); 136 (100); 128 (10.57); 115 (6.52); 108 (5.70); 95 (9.06); 81 (16.77); 77 (10.48).

HRMS calcd.: 319.1796; found: 319.1797.

2-Quinolin-4-yl-3-(2,2,2-trifluoro-ethoxy)-6-vinyl-1-aza-bicyclo[3.2.2]nonane YX

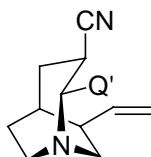


$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8.91 (d, $J = 4.5$ Hz, H-2'); 8.16-8.06 (m, H-8', H-6'); 7.73-7.67 (m, H-7'); 7.62-7.57 (m, H-6'); 7.31 (d, $J = 4.6$ Hz, H-3'); 5.99 (ddd, $J = 7.0$, 10.5, 17.3 Hz, H-10); 5.21-5.12 (m, H-11, H-11); 4.51-4.41 (m, H-2, H-3); 3.91-3.75 (m, H-12, H-12); 3.60 (dd, $J = 9.3$, 14.2 Hz, H-7); 3.22 (ddd, $J = 2.5$, 8.5, 14.3 Hz, H-7); 2.88-2.78 (m, H-8); 2.61-2.51 (m, H-8); 2.45-2.32 (m, H-6, H-4); 2.24-2.19 (m, H-5); 1.98 (dd, $J = 9.8$, 14.2 Hz, H-4); 1.89-1.79 (m, H-9); 1.74-1.62 (m, H-9).

H, H-COSY gemessen.

Ms-MAT (150°C) m/z 377 ($M^+ + 1$, 75.22); 376 (M^+ , 63.88); 355 (20.81); 349 (24.67); 308 (4.11); 293 (100); 281 (10.61); 277 (54.53); 264 (13.64); 250 (34.60); 224 (31.37); 210 (12.03); 195 (26.64); 182 (59.88); 169 (47.75); 157 (26.14); 142 (39.59); 129 (15.58); 115 (10.75); 109 (8.68); 97 (12.86); 85 (14.92); 83 (20.96); 71 (16.29); 69 (20.65).

2-Quinolin-4-yl-6-vinyl-1-aza-bicyclo[3.2.2]nonane-3-carbonitrile 166



Nachd der allg. Arbeitsvorschrift IV wurde Cinchonidinmesylat **141** (372 mg, 1 mmol) mit KCN (270 mg, 4.1 mmol) in TFE zum Cyanid **166** (120 mg, 40%) umgesetzt.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8.93 (d, $J = 4.5$ Hz, H-8'); 8.15 (d, $J = 8.4$ Hz, H-8'); 8.01 (d, $J = 8.4$ Hz, H-5'); 7.76-7.71 (m, H-7'); 7.65-7.59 (m, H-6'); 7.30 (d, $J = 4.6$ Hz, H-3'); 5.97 (m, H-10); 5.28-5.14 (m, H-11, H-11); 4.80 (d, $J = 11.7$ Hz, H-2); 3.60-3.51 (m, H-3);

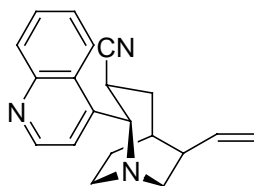
3.50-3.40 (m, H-8); 3.23-3.13 (m, H-8); 2.93-2.84 (m, H-7); 2.81-2.68 (m, H-7, H-4); 2.56-2.44 (m, H-6); 2.30-2.24 (m, H-5); 2.11-1.85 (m, H-4, H-9, H-9).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 149.83 (CH, C-2'); 149.11 (C, C-10'); 145.29 (C, C-4'); 139.83 (CH, C-10); 130.57 (CH, C-8'); 129.16 (CH, C-7'); 128.87 (C, C-9'); 126.96 (CH, C-6'); 123.48 (C, C-9'); 123.45 (CH, C-5'); 120.30 (C, C-12, CN); 116.45 (CH, C-3'); 115.17 (CH_2 , C-11); 64.60 (CH, C-3); 49.19 (CH_2 , C-8); 45.46 (CH_2 , C-7); 39.59 (CH, C-6); 35.20 (CH_2 , C-4); 32.19 (CH_2 , C-9); 31.66 (CH, C-5); 28.19 (CH, C-3).

H,H-COSY , HMQC , HMBC

Ms-MAT (130 °C) m/z 304 ($\text{M}^+ + 1$, 74.51); 303 (M^+ , 100); 293 (12.81); 288 (8.10); 263 (74.75); 250 (74.71); 236 (38.22); 221 (30.56); 195 (34.30); 183 (80.16); 181 (31.04); 169 (77.26); 155 (38.14); 143 (19.33); 115 (24.79); 101 (8.24); 91 (10.19); 79 (16.89); 67 (21.22).

2-Quinolin-4-yl-6-vinyl-1-aza-bicyclo[3.2.2]nonane-3-carbonitrile **169**



Cinchoninmesylat **148** (373 mg, 1.0 mmol) und KCN (244 mg, 3.75 mmol) wurden in TFE zu Nitril **169** (169 mg, 56%) umgesetzt. Verbindung **168** wurde mit 9% gebildet.

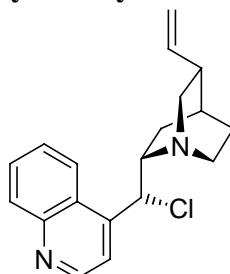
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8.92 (d, $J = 4.5$ Hz, H-2'); 8.16-8.12 (m, H-8'); 8.06-8.02 (m, H-5'); 7.76-7.67 (m, H-7'); 7.65-7.59 (m, H-6'); 7.34 (d, $J = 4.5$ Hz, H-3'); 5.96 (ddd, $J = 6.7, 10.4, 17.2$ Hz, H-10); 5.25-5.12 (m, H-11, H-11); 4.76-4.68 (m, H-2); 3.68-3.53 (m, H-3, H-7); 3.25-3.16 (m, H-7); 2.78-2.68 (m, H-8); 2.60-2.45 (m, H-8, H-6); 2.35-2.18 (m, H-5, H-4, H-4); 1.78-1.63 (m, H-9, H-9).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 149.43 (CH, C-2'); 148.92 (C, C-10'); 144.92 (C, C-4'); 139.65 (CH, C-10); 130.24 (CH, C-8'); 129.26 (CH, C-7'); 127.20 (CH, C-6'); 127.0 (C, C-9'); 123.83 (CH, C-5'); 120.40 (C, C-12, CN); 117.09 (CH, C-3'); 115.78 (CH_2 , C-11); 78.03 (CH, C-3); 68.17 (CH, C-2); 56.53 (CH_2 , C-7); 43.52 (CH, C-6); 38.69 (CH_2 , C-8); 29.44 (CH_2 , C-4); 28.98 (CH, C-5); 27.20 (CH_2 , C-9).

IR (Golden Gate ATR) ν 2917 m, 2862 m, 2361 m, 2342 m, 1594 w, 1508 m, 1446 m, 1284 m, 1115 m, 1093 m, 995 m, 926 s, 816 s, 766 s, 747 s.

LC-MS (ESI), , calcd. (C₂₀H₂₁N₃, M⁺+1): 304.1814; found: 304.1810.

3-Chhloro-2-chinolin-4-yl-6-vinyl-1-aza-bicyclo[3.2.2]nonan 170



Nach der allg. Arbeitsvorschrift IV wurde Cinchonidinmesylat **141** (282 mg, 0.76 mmol) mit Tetrabutylammoniumchlorid (335 mg, 1.21 mmol) zur Reaktion gebracht. Es wurden die Verbindungen **160** (6.5 mg, 2%), **170** (66.2 mg, 28%) und **171** (108 mg, 46%) gebildet.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.93 (d, J = 4.5 Hz, H-2[']); 8.27-8.09 (m, H-5[']); 8.15 (dd, J = 1.0, 8.5 Hz, H-8[']); 7.76-7.68 (m, H-7[']); 7.64-7.57 (m, H-6[']); 7.55-7.44 (m, H-3[']); 6.01-5.89 (m, H-10); 5.80-5.30 (m, H-9) 5.12-5.03 (m, H-11, H-11); 3.70-3.50 (m, H-8); 3.02 (dd, J = 10.1, 13.7 Hz, H-2); 2.91-2.79 (m, H-6); 2.75-2.60 (m, H-2); 2.55-2.44 (m, H-6); 2.34-2.22 (m, H-3, H-7); 1.94-1.88 (m, H-4); 1.72-1.56 (m, H-5, H-7); 1.56-1.46 (m, H-5).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 150.21 (CH, C-2[']); 148.77 (C, C-10[']); 145.32 (C, C-4[']); 141.64 (CH, C-10); 130.71 (CH, C-8[']); 129.10 (CH, C-7[']); 126.84 (CH, C-6[']); 125.97 (C, C-9[']); 122.36 (CH, C-5[']); 119.29 (CH, C-3[']); 114.62 (CH₂, C-11); 60.16 (CH, C-8); 56.28 (CH₂, C-2); 41.43 (CH₂, C-6); 39.51 (CH, C-3); 27.83 (CH, C-4); 27.72 (CH₂, C-7); 27.54 (CH₂, C-5).

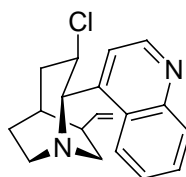
Aufgrund der Koaleszens ist C-9 im ¹³C-NMR nicht nachweisbar.

H,H-COSY und **HMQC** wurden angefertigt.

IR (Golden Gate ATR): ν 2915 m, 2857 w, 1593 w, 1507 w, 1447 w, 1245 w, 1040 m, 993 m, 914 m, 808 m, 764 vs, 747 s, 725 m, 675 m.

MS-MAT (130 °C): m/z 314 (M⁺+2, 1.72); 312 (M⁺, 2.03); 277 (12.96); 263 (1.19); 235 (2.35); 223 (8.03); 209 (3.76); 195 (5.22); 188 (5.62); 181 (16.17); 177 (12.21); 167 (19.26); 143 (5.25); 136 (100); 115 (2.77); 108 (3.33); 94 (3.55); 81 (22.03); 67 (4.75).

HRMS (C₁₉H₂₁N₂Cl) calcd.: 312.1393; found: 312.1393.

3-Chloro-2-chinolin-4-yl-6-vinyl-1-aza-bicyclo[3.2.2]nonan 171

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.92 (d, *J* = 4.6 Hz, H-2′); 8.13 (dd, *J* = 0.9, 8.4 Hz, H-8′); 8.03 (d, *J* = 8.5 Hz, H-5′), 7.74-7.67 (m, H-7′); 7.64-7.57 (m, H-6′); 7.36 (d, *J* = 4.6 Hz, H-3′); 6.01 (ddd, *J* = 5.8, 10.5, 17.1 Hz, H-10); 5.24-5.13 (m, H-11, H-11); 4.76-4.67 (m, H-3); 4.64 (d, *J* = 11.2 Hz, H-2); 3.51-3.42 (m, H-8); 3.17 (ddd, *J* = 6.3, 10.2, 14.6 Hz, H-8); 2.95-2.86 (m, H-7); 2.86-2.83 (m, H-4, H-4); 2.51-2.42 (m, H-5); 2.26-2.18 (m, H-6); 2.10 (dd, *J* = 11.1, 14.3 Hz, H-7); 2.04-1.93 (m, H-9); 1.93-1.82 (m, H-9).

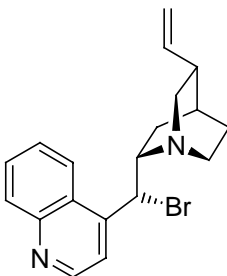
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 149.80 (CH, C-2′); 149.10 (C, C-10′); 146.28 (C, C-4′); 140.14 (CH, C-10); 130.54 (CH, C-8′); 128.84 (CH, C-7′); 127.48 (C, C-9′); 126.67 (CH, C-6′); 123.52 (CH, C-5′); 116.79 (CH, C-3′); 115.06 (CH₂, C-11); 68.44 (CH, C-2); 54.14 (CH, C-3); 49.20 (CH₂, C-8); 46.19 (CH₂, C-4); 42.09 (CH₂, C-7); 40.46 (CH, C-5); 31.46 (CH, C-6); 31.44 (CH₂, C-9).

H,H-COSY und **HMQC** wurden angefertigt.

IR (Golden Gate ATR): ν 2929 w, 2862 w, 1596 m, 1509 m, 1459 w, 1247 w, 1062 m, 958 m, 932 m, 889 m, 867 m, 771 vs, 754 vs, 725 m.

MS-MAT (90 °C): *m/z* 313 (M⁺+1, 82.36); 312 (M⁺, 82.36); 277 (100); 249 (30.33); 223 (11.97); 221 (15.24); 207 (10.34); 195 (13.56); 183 (30.28); 169 (20.32); 167 (37.39); 154 (20.19); 143 (13.10); 107 (8.42); 91 (11.49); 81 (10.31); 79 (11.46).

HRMS (C₁₉H₂₁N₂Cl₁) calcd.: 312.1393; found: 312.1391.

(1S, 2S, 3R, 5S, 6R)-3-Chloro-2-chinolin-4-yl-6-vinyl-1-aza-bicyclo[3.2.2]nonan 172

Cinchonidinmesylat **141** (244 mg, 0.65 mmol) wurde mit Tetraethylammoniumbromid (410 mg, 1.95 mmol) in Trifluorethanol zum *nat*-Bromid **172** (140.3 mg, 61%) umgesetzt. Als Nebenprodukt bildeten sich **161** (26.9 mg, 11%) und das Enamin **172 a**.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.00-8.86 (m, H-2'); 8.19-8.03 (m, H-5'); 8.14 (dd, *J* = 0.9, 8.4 Hz, H-8'); 7.76-7.68 (m, H-7'); 7.65-7.58 (m, H-6'); 7.58-7.47 (m, H-3'); 6.06-5.92 (m, H-10); 5.76-5.61 (m, H-9) 5.20-5.00 (m, H-11, H-11); 3.80-3.65 (m, H-8); 3.13-2.95 (m, H-2); 2.80-2.62 (m, H-2, H-6); 2.49-2.34 (m, H-6, H-7); 2.33-2.18 (m, H-3); 1.98-1.85 (m, H-4); 1.70-1.42 (m, H-5, H-5, H-7).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 150.31 (CH, C-2'); 148.82 (C, C-10'); 145.52 (C, C-4'); 141.63 (CH, C-10); 130.72 (CH, C-8'); 129.12 (CH, C-7'); 126.85 (CH, C-6'); 125.76 (C, C-9'); 121.89 (CH, C-5'); 119.07 (CH, C-3'); 114.68 (CH₂, C-11); 59.58 (CH, C-8); 56.13 (CH₂, C-2); 49.83 (CH, C-9); 41.04 (CH₂, C-6); 39.42 (CH, C-3); 29.27 (CH₂, C-7); 28.30 (CH, C-4); 27.74 (CH₂, C-5).

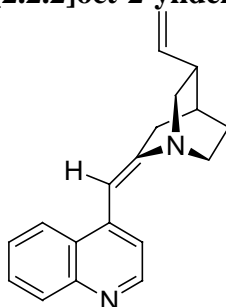
Aufgrund der Koaleszens ist C-9 im ¹³C-NMR nicht nachweisbar.

H,H-COSY und **HMQC** wurden angefertigt.

IR (Golden Gate ATR): ν 2940 w, 1591 m, 1566 w, 1508 m, 1425 w, 1244 w, 991 m, 910 m, 805 m, 766 vs, 742 m, 702 m.

LC-MS (ESI): calcd. (C₁₉H₂₁N₂Br, M⁺+1): 357.0966; found: 357.0981.

4-(5-Vinyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-2-ylidenemethyl)-quinoline **172 a**



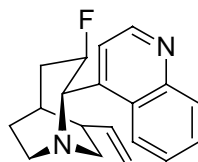
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.85 (d, *J* = 4.6 Hz, H-2'); 8.12-8.04 (m, H-8', H-5'); 7.91 (d, *J* = 4.5 Hz, H-3'); 7.71-7.65 (m, H-7'); 7.55-7.49 (m, H-6'); 6.55 (s, H-9); 5.93 (ddd, *J* = 7.4, 9.9, 15.5 Hz, H-10); 5.12-5.05 (m, H-11, H-11); 3.29 (dd, *J* = 9.5, 13.8 Hz, H-2); 3.08-2.90 (m, H-6, H-6); 2.82-2.71 (m, H-2, H-7); 2.47-2.38 (m, H-3, H-7); 2.03-1.98 (m, H-4); 1.72-1.65 (m, H-5, H-5,).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 254.90 (C, C-8); 150.30 (CH, C-2'); 148.47 (C, C-10'); 140.99 (C, C-4'); 130.05 (CH, C-8'); 128.64 (CH, C-7'); 127.78 (C, C-9'); 125.86 (CH, C-6'); 123.73 (CH, C-5'); 121.23 (CH, C-3'); 114.77 (CH, C-9); 114.20 (CH₂, C-11); 53.71 (CH₂, C-2); 47.79 (CH₂, C-6); 39.67 (CH, C-3); 30.55 (CH₂, C-5); 29.67 (CH, C-4); 27.21 (CH₂, C-7).

H, H-COSY

Ms-MAT (160 °C): m/z 277 (M⁺+1, 63.01); 276 (M⁺, 59.60); 262 (13.20); 249 (25.81); 235 (54.53); 221 (68.90); 207 (55.47); 196 (50.60); 195 (50.37); 181 (51.01); 168 (80.04); 154 (61.81); 143 (46.74); 134 (100); 127 (40.17); 117 (23.09); 107 (15.12); 93 (27.03); 79 (47.23); 67 (23.16).

3-Fluoro-2-quinolin-4-yl-6-vinyl-1-aza-bicyclo[3.2.2]nonane **178**



In TFE gelöstes Cinchonidinmesylat **141** (495 mg, 1.33 mmol) wurde mit BU₄NF (1M, 4 ml) zu den Fluoriden **178** (238 mg, 61%), **179** (71 mg, 18%), und **151** (13 mg, 3%), **160** (5%).

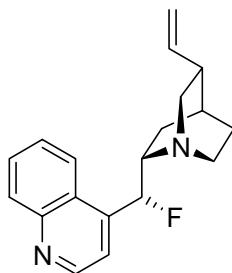
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.90 (d, *J* = 4.4 Hz, H-2'); 8.15-8.03 (m, H-8', H-5'); 7.74-7.67 (m, H-7'); 7.61-7.56 (m, H-6'); 7.46 (d, *J* = 4.6 Hz, H-3'); 5.93 (ddd, *J* = 6.4, 10.5, 17.1 Hz, H-10); 5.48-5.25 (m, H-3); 5.19-5.08 (m, H-11, H-11); 4.63-4.53 (m, H-2); 3.48-3.37 (m, H-8); 3.14-2.90 (m, H-7, H-8); 2.82-2.72 (m, H-7, H-4); 2.51-2.38 (m, H-6); 2.21-2.15 (m, H-5); 2.08-1.88 (m, H-9, H-9, H-4).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 149.74 (CH, C-2'); 148.62 (C, C-10'); 146.98/146.96 (C, C-4'); 139.70 (CH, C-10); 130.0 (CH, C-8'); 129.05 (CH, C-7'); 127.65 (C, C-9'); 126.62 (CH, C-6'); 123.88/123.87 (CH, C-5'); 117.20/117.19 (CH, C-3'); 115.14 (CH₂, C-11); 89.53/87.74 (CH, *J* = 179.4 Hz, C-3); 64.68/64.47 (CH, *J* = 34.7 Hz, C-2); 48.76 (CH₂, C-8); 47.62 (CH₂, C-7); 40.59 (CH, C-6); 37.32/37.14 (CH₂, *J* = 18.6 Hz, C-4); 30.51 (CH₂, C-9); 29.03/28.93 (CH, *J* = 10.5 Hz, C-5).

IR (Golden Gate ATR) ν 2917 m, 2870 m, 1589 m, 1508 m, 1456 m, 1277 m, 1138 s, 1101 m, 991 s, 901 m, 819 s, 770 m, 752 vs, 660m.

LC-MS (ESI), calcd. (C₁₉ H₂₁N₂F, M⁺+1): 297.1767; found: 297.1759.

4-[Fluoro-(5-vinyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-2-yl)-methyl]-quinoline 179



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.92 (d, *J* = 4.4 Hz, H-2'); 8.18 (d, *J* = 7.91 Hz, H-5'); 7.90 (d, *J* = 8.2 Hz, H-8'); 7.77-7.71 (m, H-7'); 7.62-7.57 (m, H-6'); 7.51 (d, *J* = 4.4 Hz, H-3'); 6.42 (d, *J* = 48.7 Hz, H-9); 5.69 (ddd, *J* = 7 Hz, H-);(d, *J* = Hz, H-);(d, *J* = Hz, H-);(d, *J* = Hz, H-);(d, *J* = Hz, H-);(d, *J* = Hz, H-);(d, *J* = 7.5, 10.3, 17.5 Hz, H-10); 5.0-4.98 (m, H-11, H-11); 3.57-3.55 (m, H-8); 3.26-3.11 (m, H-2, H-6); 2.83-2.67 (m, H-2, H-6); 2.36-2.23 (m, H-3); 1.87-1.71 (m, H-4, H-7, H-7); 1.62-1.40 (m, H-5, H-5).

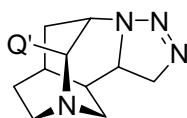
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 149.87 (CH, C-2'); 148.03 (C, C-10'); 143.88/143.68 (C, *J* = 20.6 Hz, C-4'); 141.28 (CH, C-10); 130.37 (CH, C-8'); 129.28 (CH, C-7'); 127.08 (CH, C-6'); 124.46/124.40 (C, *J* = 5.5 Hz, C-9'); 122.60 (CH, C-5'); 117.13/117.01 (CH, *J* = 11.7 Hz, C-3'); 114.48 (CH₂, C-11); 94.02/92.23 (CH, *J* = 179.6 Hz, C-9); 59.85/59.63 (CH, *J* = 21.7 Hz, C-8); 56.69/56.67 (CH₂, *J* = 1.9 Hz, C-2); 43.35/43.30 (CH₂, C-6); 39.54 (CH, C-3); 27.68 (CH, C-4); 27.25/26.89 (CH₂, *J* = 6.8 Hz, C-7); 20.08 (CH₂, C-5).

IR (Golden Gate ATR) ν 2931 m, 2865 w, 1594 w, 1509 m, 1454 w, 1161 m, 1073 m, 1047 m, 989 m, 913 m, 805 m, 757 vs, 733 m.

LC-MS (ESI), calcd.(C₁₉ H₂₁N₂F, M⁺+1): 297.1767; found: 297.1764.

15.5 Versuche zu Kapitel 7

Triazololin 186



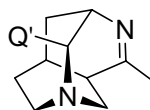
Cinchoninmesylat **148** (310 mg, 0.83 mmol) reagierte nach der allg. Arbeitsvorschrift IV mit NaN₃ (113 mg, 1.66 mmol) in Trifluorethanol zu den Verbindungen **186** (69 mg, 26%), **187** (88.7 mg, 34%) und **188** (23mg, 9%).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.84 (d, *J* = 4.5 Hz, H-2'); 8.45 (d, *J* = 7.7 Hz, H-5'); 8.07 (d, *J* = 7.8 Hz, H-8'); 7.71-7.65 (m, H-7'); 7.57-7.21 (m, H-6'); 7.21 (d, *J* = 4.5 Hz, H-3'); 4.74 (bs, H-2); 3.73 (bs, H-3); 3.40-3.31 (m, H-7, H-11, H-11); 3.28-3.20 (m, H-10); 3.06 (d, *J* = 7.8, 14.2 Hz, H-7); 2.71-2.62 (m, H-8); 2.52-2.38 (m, H-8, H-4); 2.30-2.22 (m, H-5); 2.10-1.99 (m, H-4, H-6); 1.65-1.58 (m, H-9); 1.57-1.48 (m, H-9).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 149.60 (C, C-2'); 148.58 (C, C-10'); 147.19 (C, C-4'); 129.51 (CH, C-8'); 129.03 (CH, C-7'); 127.77 (C, C-9'); 126.20 (CH, C-6'); 126.06 (CH, C-5'); 118.55 (CH, C-3'); 73.08 (CH, C-2); 55.49 (CH₂, C-11); 53.14 (CH, C-3); 53.06 (CH, C-10); 46.33 (CH₂, C-7); 41.67 (CH₂, C-8); 36.06 (CH, C-6); 32.26 (CH₂, C-4); 29.05 (CH, C-5); 28.53 (CH₂, C-9).

HH-COSY, HMQC angefertigt.

4-Methyl-11-quinolin-4-yl-1,5-diaza-tricyclo[4.4.1.03,8]undec-4-ene 187



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.86 (d, *J* = 4.5 Hz, H-2'); 8.21 (d, *J* = 8.6 Hz, H-5'); 8.08 (d, *J* = 8.2 Hz, H-8'); 7.70-7.68 (m, H-7'); 7.54-7.49 (m, H-6'); 7.27 (d, *J* = 4.5 Hz, H-3'); 4.90 (s, H-2); 4.42-4.37 (m, H-3); 3.14-3.05 (m, H-7); 3.03-2.95 (m, H-7); 2.76-2.58 (m, H-8, H-8); 2.57-2.51 (m, H-6); 2.48-2.40 (m, H-5); 2.21-2.11 (m, H-4, H-4); 2.13 (s, CH₃, H-11); 1.69-1.62 (m, H-9, H-9).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 179.89 (C, C-10); 149.43 (CH, C-2'); 148.63 (C, C-10'); 146.96 (C, C-4'); 129.60 (CH, C-8'); 128.90 (CH, C-7'); 127.21 (C, C-9'); 126.24 (CH, C-6'); 125.26 (CH, C-5'); 118.79 (CH, C-3'); 61.72 (CH, C-2); 59.21 (CH, C-3); 47.72 (CH₂, C-7); 41.16 (CH₂, C-8); 40.09 (CH₂, C-6); 31.21 (CH₂, C-4); 27.15 (CH₂, C-9); 26.37 (CH₃, C-11); 24.80 (CH, C-5).

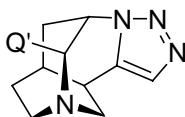
IR (Golden Gate ATR) ν 3271 bw, 3.077 w, 2919 s, 2863 s, 2324 w, 2092 m, 1652 m, 1590 m, 1573 m, 1454 m, 1361 m, 1319 m, 1238 m, 1189 m, 1073 m, 1029 m, 998 m, 833 m, 775 m, 752 vs, 722 s.

MS-MAT (120 °C): *m/z* 292 (M⁺+1, 25.05); 291 (100); 278 (8.08); 258 (5.24); 250 (6.94); 235 (13.11); 222 (26.48); 206 (9.99); 191 (31.79); 183 (21.07); 169 (20.92); 149 (18.92);

138 (6.13); 136 (16.28); 121 (15.67); 115 (11.47); 109 (9.32); 95 (12.72); 91 (11.18); 81 (13.39); 73 (20.20); 69 (13.55).

HRMS calcd.: 291.1735; found: 291.1735.

Triazol 190



Cinchoninalkinmesylat (341 mg, 0.92 mmol) wurde nach der allg. Arbeitsvorschrift IV mit NaN_3 (300 mg, 4.6 mmol) zu den Triazolen **190** (79 mg, 27%), **191** (133.5 mg, 46%) und zu Azid **192** (18.4 mg, 6%) umgesetzt.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8.79 (d, $J = 4.5$ Hz, H-2'); 8.18-8.14 (m, H-5'); 8.14-8.10 (m, H-8'); 7.74-7.67 (m, H-7'); 7.54 (m, H-11, H-6'); 7.35 (d, $J = 4.5$ Hz, H-3'); 5.67-5.63 (m, H-3); 5.13-5.09 (m, H-2); 3.44-3.36 (m, H-7, H-6); 3.16-3.06 (m, H-7); 2.84-2.74 (m, H-8, H-8); 2.70-2.64 (m, H-5); 2.60-2.53 (m, H-4); 2.47-2.38 (m, H-4); 1.90-1.65 (m, H-9, H-9).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100MHz, CDCl_3): δ 149.44 (CH, C-2'); 148.84 (C, C-10'); 144.42 (C, C-4'); 140.36 (C, C-10); 129.88 (CH, C-8'); 129.42 (CH, C-7'); 128.91 (CH, C-11); 126.78 (C, C-9'); 126.69 (CH, C-6'); 125.08 (CH, C-5'); 118.26 (CH, C-3'); 65.26 (CH, C-2); 59.61 (CH, C-3); 51.64 (CH_2 , C-7); 40.98 (CH_2 , C-8); 34.63 (CH_2 , C-4); 31.11 (CH, C-6); 28.41 (CH, C-5); 27.86 (CH_2 , C-9).

NOE (CDCl_3): H-8 eingestrahlt: H-4 (1.9 %); H-9 (5 %); H-6 (2.6 %); H-7 (3.10) eingestrahlt: H-2 (9.5 %); H-7 (3.6%); H2 (5.08) eingestrahlt: H5/H-8 (19.4 %); H-3 (4.7 %); H-7 (5 %).

H,H-COSY; HMQC und **HMBC** angefertigt

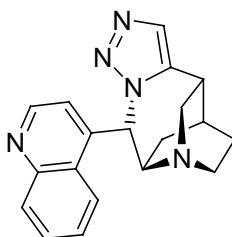
IR (Golden Gate ATR) ν 2889 w, 2361 w, 1591 w, 1506 m, 1454 m, 1231 m, 1210 m, 1149 m, 983 s, 905 m, 762 s, 703 s.

Ms (180 °C): m/z 318 ($\text{M}^+ + 1$, 4.27); 317 (M^+ , 5.0); 290 (29.45); 289 (100); 261 (36.81); 247 (34.44); 233 (23.86); 221 (39.33); 207 (15.02); 196 (14.24); 181 (14.93); 168 (36.42);

154 (12.28); 143 (13.08); 134 (9.62); 129 (6.46); 115 (10.33); 91 (13.35); 79 (6.98); 67 (6.60).

HRMS calcd.: 317.1640; found: 317.1641.

Triazol 191



¹H-NMR (400 Hz, CDCl₃): δ 8.84 (d, *J* = 4.6 Hz, H-2'); 8.23-8.15 (m, H-5', H-8'); 7.83-7.76 (m, H-7'); 7.72-7.64 (m, H-6'); 7.54 (s, H-11); 7.17 (d, *J* = 4.6 Hz, H-3'); 6.72 (bs, H-9); 3.54 (d, *J* = 9.3 Hz, H-8); 3.32-3.10 (m, H-2, H-2, H-6, H-3); 2.92-2.78 (m, H-6); 2.32-2.26 (m, H-4); 1.94-1.86 (m, H-7); 1.85-1.74 (m, H-5); 1.68-1.58 (m, H-5); 1.48-1.41 (m, H-7).

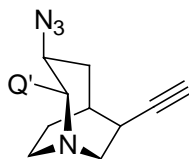
¹³C-NMR (100MHz, CDCl₃): δ 149.47 (CH, C-2'); 148.35 (CH, C-10'); 142.40 (C, C-4'); 130.63 (CH, C-8'); 130.45 (CH, C-11); 129.36 (CH, C-7'); 127.49 (CH, C-6'); 125.49 (C, C-9'); 121.73 (CH, C-5'); 119.66 (CH, C-3'); 62.51 (CH, C-9); 59.30 (CH, C-8); 51.64 (CH₂, C-2); 47.25 (CH₂, C-6); 30.09 (CH, C-3); 26.28 (CH, C-4); 23.80 (CH₂, C-7); 22.70 (CH₂, C-5).

H,H-COSY; HMQC und HMBC angefertigt

IR (Golden Gate ATR) ν 2942 w, 1594 w, 1511 m, 1300 w, 1229 m, 1140 w, 996 m, 979 m, 838 m, 751 s, 737 m.

Ms (150 °C): *m/z* 318 (M⁺+1, 25.25); 317 (100); 288 (17.55); 261 (5.86); 247 (5.56); 233 (10.0); 207 (7.50); 199 (8.26); 167 (15.88); 154 (7.16); 134 (11.41); 119 (26.54); 107 (7.14); 95 (12.87); 86 (8.26); 70 (18.48).

HRMS calcd.: 317.1640; found: 317.1642.

3-Azido-6-ethynyl-2-quinolin-4-yl-1-aza-bicyclo[3.2.2]nonane 192

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8.92 (d, $J = 4.5$ Hz, H-2'); 8.15-8.13 (m, H-5'); 8.03-7.99 (m, H-8'); 7.74-7.68 (m, H-7'); 7.62-7.57 (m, H-6'); 7.34 (d, $J = 4.6$ Hz, H-3'); 4.44 (d, $J = 10.9$ Hz, H-2); 4.36-4.25 (m, H-3); 3.72 (dd, $J = 9.8, 14.4$ Hz, H-7); 3.43-3.36 (m, H-7); 2.86-2.79 (m, H-8); 2.73-2.67 (m, H-6); 2.55-2.36 (m, H-8, H-4, H-5); 2.33 (d, $J = 2.5$ Hz, H-11); 1.94-1.84 (m, H-4); 1.69-1.60 (m, H-7, H-7).

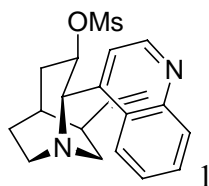
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 149.53 (CH, C-2'); 149.12 (C, C-10'); 145.25 (C, C-4'); 130.44 (CH, C-8'); 129.02 (CH, C-7'); 127.57 (C, C-9'); 126.81 (CH, C-6'); 123.69 (CH, C-5'); 117.18 (CH, C-3'); 86.89 (C, C-10); 71.33 (CH, C-11); 68.02 (CH, C-3); 57.87 (CH, C-2); 57.63 (CH_2 , C-7); 38.99 (CH_2 , C-8); 32.22 (CH_2 , C-4); 31.63 (CH, C-6); 29.84 (CH, C-5); 26.26 (CH_2 , C-9).

IR (Golden Gate ATR) ν 2921 m, 2868 m, 2360 w, 2098 w, 1668 w, 1591 w, 1507 w, 1462 w, 1276 m, 1260 m, 1142 s, 1093 vs, 1070 s, 1020 s, 949 m, 796 m, 759 s 705 m.

LC-MS (ESI): calcd ($\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_5$, M^++1): 318.1719; found: 318.1712.

15.6 Versuche zu Kapitel 8

Methanesulfonic acid 2-quinolin-4-yl-6-vinyl-1-aza-bicyclo[3.2.2]non-3-yl ester **196**



Das [3.2.2]-Mesylat **196** wurde durch Reaktion des Alkohols **151** (467 mg, 1.59 mol) nach der allg. Arbeitsvorschrift I mit MsCl (0.28 ml, 1.8 mol) und NEt_3 (0.44 ml, 3.2 mmol) gebildet. Die Ausbeute betrug 91% (537 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8.93 (d, $J = 4.5$ Hz, H-2'); 8.17-8.10 (m, H-8'); 8.06-8.00 (m, H-5'), 7.76-7.69 (m, H-7'); 7.65-7.58 (m, H-6'); 7.54 (d, $J = 4.5$ Hz, H-3'); 6.02 (ddd, $J = 6.8, 10.4, 17.2$ Hz, H-10); 5.48 (ddd, $J = 6.8, 10.5, 10.5$ Hz, H-3); 5.25-5.13 (m, H-11, H-11); 4.70 (d, $J = 10.7$ Hz, H-2); 3.42-3.32 (m, H-8); 3.15-2.90 (m, H-4, H-7, H-7, H-8);

2.55-2.46 (m, H-6); 2.37 (s, H-12, H-12, H-12); 2.24-2.17 (m, H-5); 2.08-1.90 (m, H-4, H-9, H-9).

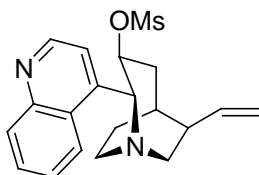
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 150.03 (CH, C-2'); 148.88 (C, C-10'); 146.62 (C, C-4'); 139.33 (CH, C-10); 130.50 (CH, C-8'); 129.15 (CH, C-7'); 127.22 (C, C-9'); 126.77 (CH, C-6'); 123.51 (CH, C-5'); 116.97 (CH, C-3'); 115.72 (CH₂, C-11); 77.65 (CH, C-3); 64.06 (CH, C-2); 49.03 (CH₂, C-8); 47.81 (CH₂, C-7); 40.67 (CH, C-6); 38.82 (CH₂, C-4); 38.61 (CH₃, C-12); 30.78 (CH₂, C-9); 29.80 (CH, C-5).

HMQC wurde angefertigt.

IR (Golden Gate ATR): ν 2921 w, 2361 w, 1591 w, 1508 w, 1357 s, 1328 m, 1165 s, 1141 m, 972 m, 941 vs, 870 m, 837 s, 774 s, 758 m.

LC-MS (ESI): calcd. (C₂₀H₂₄N₂O₃S): 373.1586; found: 373.1579.

Methanesulfonic acid 2-quinolin-4-yl-6-vinyl-1-aza-bicyclo[3.2.2]non-3-yl ester **197**



Nach der allg. Arbeitsvorschrift I wurde der umgelagerte Alkohol **150** (591 mg, 2.0 mmol) mit MsCl (0.23 ml, 3.0 mmol), DMAP (25 mg, 0,2 mmol) und NEt₃ (0.5 ml, 3.6 mmol) zum Mesylat **197** (570 mg, 76 %) umgesetzt.

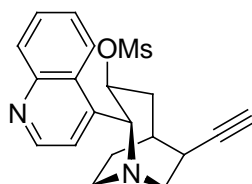
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.94 (d, *J* = 4.6 Hz, H-2'); 8.15 (d, *J* = 8.3 Hz, H-5'); 8.05 (d, *J* = 8.2 Hz, H-8'); 7.76-7.71 (m, H-7'); 7.66-7.60 (m, H-6'); 7.51 (d, *J* = 4.5 Hz, H-3'); 5.97 (ddd, *J* = 6.8, 10.5, 17.2 Hz, H-10); 5.75-5.65 (m, H-3); 5.23-5.13 (m, H-11, H-11); 4.62 (d, *J* = 10.4 Hz, H-2); 3.64 (dd, *J* = 9.4, 14.3 Hz, H-7); 3.26-3.18 (m, H-7); 2.91-2.80 (m, H-8); 2.68 (s, OMs, H-12); 2.66-2.53 (m, H-8, H-4); 2.47-2.38 (m, H-6); 2.31-2.20 (m, H-4, H-5); 2.02-1.92 (m, H-9); 1.76-1.69 (m, H-9).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 149.59 (CH, C-2'); 149.11 (C, C-10'); 144.53 (C, C-4'); 139.93 (CH, C-10); 130.45 (CH, C-8'); 129.08 (CH, C-7'); 127.58 (C, C-9'); 126.88 (CH, C-6'); 123.76 (CH, C-5'); 117.30 (CH, C-3'); 115.59 (CH₂, C-11); 77.67 (CH, C-3); 68.38 (CH, C-2); 58.79 (CH₂, C-7); 42.44 (CH₂, C-6); 39.41 (CH₂, C-8); 39.26 (CH₃, C-12); 32.22 (CH₂, C-4); 29.54 (CH, C-5); 27.57 (CH₂, C-9).

IR (Golden Gate ATR) ν 2877 w, 1591 w, 1508 w, 1358 s, 1328 m, 1165 s, 1141 m, 972 m, 941 vs, 885 s, 870 s, 774 s, 757 m, 736 m.

LC-MS (ESI) calcd. ($C_{20}H_{24}N_2O_3S, M^++1$): 373.1586; found: 373.1580.

Methanesulfonic acid 6-ethynyl-2-quinolin-4-yl-1-aza-bicyclo[3.2.2]non-3-yl ester 199



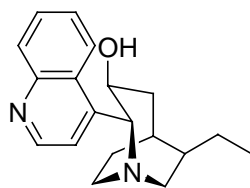
Nach der allg. Arbeitsvorschrift I wurde der umgelagerte Alkohol **198** (107 mg, 0.37 mmol) mit MsCl (42 μ l, 0.55 mmol), kat Mengen DMAP und NEt_3 (90 μ l, 0.65 mmol) zum Mesylat **199** (87 mg, 64 %) umgesetzt.

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.95 (d, $J = 4.6$ Hz, H-2'); 8.14 (d, $J = 8.4$ Hz, H-5'); 8.01 (d, $J = 8.30$ Hz, H-8'); 7.76-7.70 (m, H-7'); 7.65-7.60 (m, H-6'); 7.51 (d, $J = 4.5$ Hz, H-3'); 5.68-5.59 (m, H-3); 4.71 (d, $J = 10.4$ Hz, H-2); 3.72 (dd, $J = 9.8, 15.4$ Hz, H-7); 3.39 (ddd, $J = 2.6, 6.9, 14.3$ Hz, H-7); 2.95-2.85 (m, H-8); 2.75-2.63 (m, H-8, H-4, OCH_3 , H-12); 2.58-2.47 (m, H-4); 2.40-2.34 (m, H-6); 2.33 (d, $J = 2.5$ Hz, H-11); 2.01-1.91 (m, H-9); 1.88-1.80 (bs, H-5); 1.69-1.58 (m, H-9).

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 149.66 (CH, C-2'); 149.07 (C, C-10'); 145.59 (C, C-4'); 130.49 (CH, C-8'); 129.12 (CH, C-7'); 127.43 (C, C-9'); 126.89 (CH, C-6'); 123.64 (CH, C-5'); 117.18 (CH, C-3'); 86.75 (C, C-10); 77.24 (CH, C-3); 71.41 (CH, C-11); 67.20 (CH, C-2); 57.30 (CH_2 , C-7); 39.23 (CH_3 , OCH_3 , C-12); 39.22 (CH_2 , C-8); 33.60 (CH_2 , C-4); 31.32 (CH, C-6); 29.05 (CH, C-5); 25.91 (CH_2 , C-9).

Ms-MAT (140 $^{\circ}C$): m/z 371 (M^++1 , 3.77); 370 (3.03); 292 (42.07); 291 (100); 275 (18.91); 274 (15.08); 248 (15.12); 235 (4.79); 220 (6.64); 197 (10.94); 180 (6.53); 169 (14.23); 142 (8.90); 134 (4.14); 115 (7.10); 108 (3.53); 91 (17.69); 73 (11.41).

HRMS ($C_{20}H_{22}N_2O_3S$) calcd.: 370.1351; found: 370.1350.

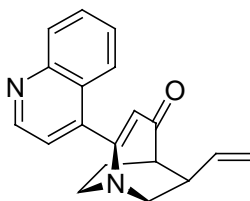
6-Ethyl-2-quinolin-4-yl-1-aza-bicyclo[3.2.2]nonan-3-ol 200

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.75 (d, *J* = 4.5 Hz, H-2'); 8.07-7.98 (m, H-5', H-8'); 7.65-7.59 (m, H-7'); 7.57-7.52 (m, H-6'); 7.37 (d, *J* = 4.6 Hz, H-3'); 4.67-4.58 (m, H-3); 4.28 (d, *J* = 10.0 Hz, H-2); 3.60-3.53 (m, H-7); 2.92-2.75 (m, H-7, H-8); 2.74-2.59 (m, H-6); 2.56-2.45 (m, H-8); 2.22-2.12 (m, H-4); 2.10-2.03 (m, H-5); 1.98-1.90 (m, H-4); 1.89-1.79 (m, H-9); 1.62-1.42 (m, H-10, H-10, H-9); 0.96 (t, *J* = 7.2 Hz, H-11).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 149.52 (CH, C-2'); 148.85 (C, C-10'); 146.84 (C, C-4'); 130.04 (CH, C-8'); 128.87 (CH, C-7'); 128.19 (C, C-9'); 126.66 (CH, C-6'); 124.06 (CH, C-5'); 117.16 (CH, C-3'); 170.85 (CH, C-3); 67.97 (CH, C-2); 59.14 (CH₂, C-7); 40.37 (CH, C-6); 39.95 (CH₂, C-8); 33.62 (CH₂, C-4); 28.78 (CH₂, C-9); 27.79 (CH, C-5); 26.71 (CH₂, C-10); 11.83 (CH₃, C-11).

IR (Golden Gate ATR) ν 2912 m, 2853 w, 2360 w, 1590 w, 1509 w, 1455 m, 1236 w, 1120 m, 1055 vs, 989 m, 834 m, 768 m, 747 vs, 658 m.

LC-MS (ESI) calcd. (C₁₉H₂₄N₂O, M⁺+1): 297.1977 found: 297.1967

2-Chinolin-4-yl-6-vinyl-1-aza-bicyclo[3.2.2]non-2-en-4-on 205

Das umgelagerte Cinchonidinmesylat **196** (260 mg, 0.7 mmol) wurde mit Bu₄NN₃ (569 mg, 2.1 mol) in abs. DMF bei 80 °C 3 Tage gerührt. Nach Aufarbeitung mit ges. NaHCO₃-Lsg. wurde die wässrige Phase mit DCM extrahiert. Die vereinigte organische Phase wurde getrocknet (Na₂SO₄) und unter reduziertem Druck eingeeengt. Das Enon **205** (43 mg, 21%) wurde zusammen mit dem Enol **206** (29 mg, 14%) nach säulenchromatographischer Reinigung erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.84 (d, *J* = 4.4 Hz, H-2'); 8.20-8.14 (m, H-5', H-8'); 7.78-7.71 (m, H-7'); 7.62-7.55 (m, H-6'); 7.52 (d, *J* = 4.4 Hz, H-3'); 6.54 (d, *J* = 2.0 Hz,

H-3); 5.77 (ddd, $J = 7.8, 10.3, 17.2$ Hz, H-10); 5.19-5.10 (m, H-11, H-11); 3.71 (dd, $J = 8.5, 13.8$ Hz, H-7_{exo}); 3.31-3.19 (m, H-7_{endo}, H-8); 3.18-3.07(m, H-8); 3.07-3.02 (m, H-5); 2.98-2.88 (m, H-6); 2.15-2.06 (m, H-9, H-9).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 203.97 (C, C-4); 168.86 (C, C-2); 149.75 (CH, C-2'); 148.87 (C, C-10'); 147.88 (C, C-4'); 138.25 (CH, C-10); 132.50 (CH, C-3); 130.19 (CH, C-8'); 129.50 (CH, C-7'); 127.27 (CH, C-6'); 126.20 (C, C-9'); 125.05 (CH, C-5'); 121.37 (CH, C-3'); 116.17 (CH₂, C-11); 57.64 (CH₂, C-7); 53.41 (CH, C-5); 45.30 (CH₂, C-8); 42.95 (CH, C-6); 24.39(CH₂, C-9).

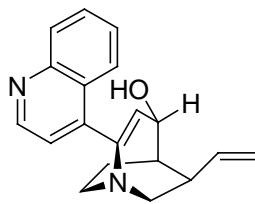
H,H-COSY, HMQC und HMBC wurden angefertigt.

NOE: H-3 (6.56) eingestr.: H-5' (6.1%), H-3' (3.2%), H-9 (0.9%); H-10 (5.79) eingestr.: H-11 (5.4%), H-7_{endo} (3.1%) H-5 (1.5%), H-6 (1.2%); H-7_{exo} (3.72) eingestr.: H-7_{endo} (30.0%), H-6 (9.3%).

IR (Golden Gate ATR): ν 3077 s, 2930 m, 2864 m, 1651 vs, 1569 m, 1505 m, 1445 w, 1361 s, 1284 m, 1239 m, 1190 m, 1066 m, 1044 s, 991 s, 973 s, 918 s, 873 m, 853 m, 814 s, 767 s.

HRMS calcd.: 290.1419; found: 290.1417

2-Quinolin-4-yl-6-vinyl-1-aza-bicyclo[3.2.2]non-2-en-4-ol 206



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.83 (d, $J = 4.4$ Hz, H-2'); 8.19 (d, $J = 8.4$ Hz, H-5'); 8.10 (d, $J = 8.0$ Hz, H-8'), 7.72-7.64 (m, H-7'); 7.58-7.50 (m, H-6'); 7.36 (d, $J = 4.4$ Hz, H-3'); 5.99 (ddd, $J = 6.9, 10.4, 17.2$ Hz, H-10); 5.97-5.92 (m, H-3); 5.22-5.13 (m, H-11, H-11); 4.93-4.88 (m, H-4); 3.63 (ddd, $J = 0.7, 8.7, 13.7$ Hz, H-7_{exo}); 3.25 (ddd, $J = 1.8, 9.5, 13.7$ Hz, H-7_{endo}); 3.13-3.04 (m, H-8); 3.04-2.93 (m, H-8); 2.85-2.75 (m, H-6); 2.44 (ddd, $J = 9.1, 9.1, 13.9$ Hz, H-9); 2.27-2.20 (m, H-5); 1.79-1.68 (m, H-9).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 150.23 (C, C-2); 149.82 (CH, C-2'); 148.68 (C, C-10'); 146.69 (C, C-4'); 139.38 (CH, C-10); 132.73 (CH, C-3); 129.77 (CH, C-8'); 129.11 (CH, C-7'); 126.60 (C, C-9'); 126.57 (CH, C-6'); 125.63 (CH, C-5'); 121.01 (CH, C-3'); 115.67

(CH₂, C-11); 70.55 (CH, C-4); 56.64 (CH₂, C-7); 46.20 (CH₂, C-8); 42.17 (CH, C-5); 39.24 (CH, C-6); 22.20 (CH₂, C-9).

H,H-COSY, HMQC und HMBC wurden angefertigt.

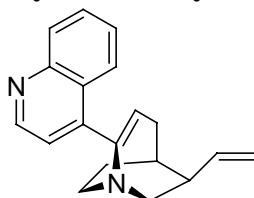
NOE: H-4 (4.93) eingestr.: H-3 (8.7%), H-5 (6.1%), H-10 (3.7%), H-7_{endo} (3.2%); H-7_{exo} (3.65) eingestr.: H-7_{endo} (26.6%), H-6 (9.5%), H-5 (1.1%); H-7_{endo} (3.2%); H-7_{endo} (3.27) eingestr.: H-7_{exo} (25.6%), H-5^c (7.2%), H-10 (3.6%), H-4 (3.0%), H-11 (1.8%); H-8 (3.10) eingestr.: H-8 (10.9%), H-9 (4.5%), H-3^c (1.4%).

Ms-MAT (180 °C): m/z 293 (M⁺+1, 27.87); 292 (M⁺, 53.32); 263 (30.77); 249 (15.06); 237 (13.70); 235 (24.68); 223 (100); 211 (34.44); 209 (25.13); 195 (37.75); 182 (41.94); 167 (44.34); 154 (68.67); 143 (22.15); 127 (33.51); 108 (17.51); 81 (23.31); 79 (28.86); 67 (16.49).

HRMS (C₁₉H₂₀N₂O): calcd.: 292.1575; found: 292.1576.

LC-MS (ESI): calcd. (C₁₉H₂₀N₂O, M⁺+1): 293.1654; found: 293.1648.

2-Quinolin-4-yl-6-vinyl-1-aza-bicyclo[3.2.2]non-2-ene **207**



Das umgelagerte Cinchonidinmesylat **196** (181 mg, 0.47 mmol) wurde mit Bu₄NN₃ (456 mg, 1.61 mol) in abs. DMF bei 80 °C 3 Tage gerührt. Nach Aufarbeitung mit ges. NaHCO₃-Lsg. wurde die wässrige Phase mit DCM extrahiert. Die vereinigte organische Phase wurde getrocknet (Na₂SO₄) und unter reduziertem Druck eingengt. Das Enamin **207** (101 mg, 74%) wurde zusammen mit dem Enol **206** (25 mg, 18%) nach säulenchromatographischer Reinigung (MTBE) erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.82 (d, *J* = 4.4 Hz, H-2^c); 8.18 (d, *J* = 8.5 Hz, H-5^c); 8.08 (d, *J* = 8.4 Hz, H-8^c), 7.71-7.65 (m, H-7^c); 7.58-7.49 (m, H-6^c); 7.32 (d, *J* = 4.4 Hz, H-3^c); 6.01 (ddd, *J* = 7.3, 10.4, 17.4 Hz, H-10); 5.90-5.85 (m, H-3); 5.17-5.04 (m, H-11, H-11); 3.61 (ddd, *J* = 0.9, 8.5, 13.7 Hz, H-7); 3.42 (ddd, *J* = 1.9, 8.9, 13.7 Hz, H-7); 3.25-3.14 (m, H-8); 3.13-3.03 (m, H-8); 2.87-2.78 (m, H-4); 2.77-2.68 (m, H-6); 2.41-2.32 (m, H-4); 2.20-2.08 (m, H-5, H-9); 1.97-1.87 (m, H-9).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 150.62 (C, C-2); 149.94 (CH, C-2'); 148.78 (C, C-10'); 147.68 (C, C-4'); 140.43 (CH, C-10); 130.24 (CH, C-3); 129.76 (CH, C-8'); 128.88 (CH, C-7'); 126.84 (C, C-9'); 126.22 (CH, C-6'); 125.85 (CH, C-5'); 120.70 (CH, C-3'); 115.00 (CH₂, C-11); 57.56 (CH₂, C-7); 43.10 (CH₂, C-8); 42.03 (CH, C-6); 33.32 (CH, C-5); 32.57 (CH₂, C-4); 27.93 (CH₂, C-9).

H,H-COSY, HMQC und HMBC wurden angefertigt.

IR (Golden Gate ATR): ν 3236 b, 2930 m, 2859 m, 1635 w, 1590 w, 1509 m, 1455 w, 1240 w, 1140 w, 1047 s, 989 m, 908 m, 818 m, 774 m, 749 s, 666 m.

MS-MAT (160 °C): m/z 278 ($\text{M}^+ + 2$, 22.72); 277 ($\text{M}^+ + 1$, 44.42); 276 (M^+ , 87.51); 275 (100); 261 (37.32); 247 (45.26); 235 (20.45); 221 (32.36); 209 (40.39); 208 (77.04); 207 (86.32); 194 (31.49); 182 (25.10); 167 (58.09); 154 (19.55); 148 (12.35); 142 (10.94); 128 (12.69); 115 (10.16); 108 (25.20).

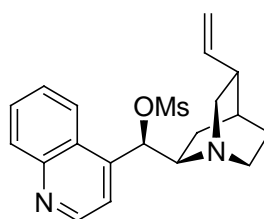
HRMS ($\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_2$) calcd.: 276.16265; found: 276.16275;

LC-MS (ESI) calcd for ($\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_2$, $\text{M}^+ + 1$): 277.1705; found for ($\text{M} + 1$): 277.1694

15.7 Versuche zu Kapitel 9

Methanesulfonic acid quinolin-4-yl-(5-vinyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-2-yl)-methyl ester

214



Das *epi*-Mesylat **214** wurde gemäß der Arbeitsvorschrift I aus *epi*-Cinchonin (1.01 g, 3.45 mmol) mit MsCl (0.53 ml, 6.9 mmol) und NEt_3 (1.1 ml, 7.94 mmol) in einer Ausbeute von 75 % dargestellt.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8.95 (bs, H-2'); 8.28-8.14 (m, H-8', H-5'); 7.81-7.74 (m, H-7'); 7.70-7.62 (m, H-6'); 7.56 (bs, H-3'); 5.83 (ddd, $J = 6.5, 10.6, 17.1$ Hz, H-10); 5.17-5.06 (m, H-11, H-11); 3.38-3.24 (bm, H-8); 3.12-2.88 (m, H-2, H-2, H-6, H-6, H-12

(OMs)); 2.37-2.22 (m, H-3); 1.68-1.47 (m, H-5, H-5, H-4); 1.14-1.0 (m, H-7); 0.96-0.86 (m, H-7).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 150.01 (CH, C-2'); 149.68 (C, C-10'); 148.52 (C, C-4'); 139.89 (CH, C-10); 130.59 (CH, C-8'); 129.63 (CH, C-7'); 127.45 (CH, C-6'); 125.92 (C, C-9'); 122.60 (CH, C-5'); 119.42 (CH, C-3'); 114.91 (CH_2 , C-11); 72.93 (CH, C-9); 60.43 (CH, C-8); 49.43 (CH_2 , C-2); 39.07 (CH_3 , OMs); 27.40 (CH, C-3); 26.92 (CH, C-4); 26.20 (CH_2 , C-5); 23.66 (CH_2 , C-7).

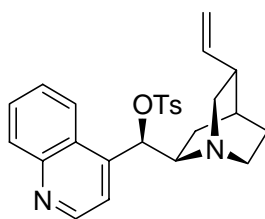
H,H-COSY gemessen.

IR (Golden Gate ATR) ν 2895 w, 1592 w, 1509 w, 1360 m, 1317 m, 1167 s, 1045 m, 983 m, 947 s, 937 s, 875 m, 856 s, 767 s, 752 m.

Ms-MAT (140 °C): m/z 373 (M^++1 , 23.04); 372 (M^+ , 1.48); 294 (47.05); 267 (3.97); 239 (2.94); 215 (3.41); 239 (2.94); 215 (3.41); 197 (2.07); 184 (4.45); 167 (5.21); 159 (22.79); 143 (12.63); 136 (100); 108 (4.75); 101 (4.72); 91 (26.51); 81 (15.69); 67 (4.95).

HRMS ($\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{NO}_3\text{S}$): 372.1507; found: 372.1508.

Toluene-4-sulfonic acid quinolin-4-yl-(5-vinyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-2-yl)-methyl ester



Gemäß der allg. Arbeitsvorschrift I wurde *epi*-Cinchonin **149** (100 mg, 0.34 mmol) mit TsCl (324 mg, 1.7 mmol), NEt_3 (0.3 ml, 2.0 mmol) und kat. Mengen DMAP zum *epi*-Tosylat umgesetzt.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8.75 (d, $J = 4.4$ Hz, H-2'); 8.18-7.95 (m, H-5', H-8'); 7.75-7.65 (m, H-7'); 7.65-7.53 (m, H-6'); 7.44-7.25 (m, H-Ar, H-3'); 6.96-6.75 (m, H-Ar, H-Ar); 6.38-6.10 (bs, H-9); 5.84 (ddd, $J = 6.4, 10.5, 17.1$ Hz, H-10); 5.15-5.03 (m, H-11, H-11); 3.02-2.78 (m, H-2, H-2, H-6, H-6); 2.28-2.08 (m, H-3); 2.16 (s, CH_3); 1.69-1.59 (m, H-4); 1.58-1.40 (m, H-7, H-5); 1.15-1.05 (m, H-7); 0.93-0.75 (m, H-5).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 149.58 (CH, C-2'); 144.15 (C, C-15); 140.35 (CH, C-10); 133.69 (CH, C-12); 130.30 (CH, C-8'); 129.28 (CH, C-7'); 128.78 (CH, C-Ar, C-Ar);

127.64 (CH, C-Ar, C-Ar); 127.01126.9 (CH, C-6'); 126.0 (C, C-9'); 122.45 (CH, C-5'); 114.68 (CH₂, C-11); 60.09 (CH, C-8); 49.23 (CH₂, C-2); 47.62 (CH₂, C-6); 39.10 (CH, C-3); 27.57 (CH, C-4); 26.95 (CH₂, C-5); 26.40 (CH₂, C-7); 21.31 (CH₃, C-18).

Kein C-10', C-4', C3', C9.

HMQC gemessen.

IR (Golden Gate ATR) ν 2935 w, 1595 w, 1510 w, 1357 m, 1188 m, 1173 s, 1096 m, 942 m, 914 m, 869 m, 847 m, 811 m, 785 m, 670m.

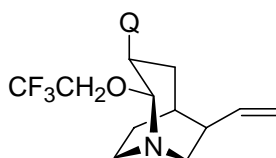
Ms-MAT (120 °C): m/z 449 (M⁺+1, 6.47); 448 (M⁺, 12.48); 293 (11.79); 276 (37.62); 261 (10.34); 212 (13.37); 195 (8.23); 178 (7.87); 167 (12.38); 155 (19.84); 136 (11.66); 119 (33.41); 109 (4.38); 91 (23.97); 73 (100); 70 (18.39).

HRMS (C₂₆H₂₈N₂O₃S): calcd.: 448.1820; found: 448.1820.

Allgemeine Arbeitsvorschrift V zur Darstellung der α -amino Ether:

Natriumbenzoat (2 equiv.) wurde zu einer Lösung des *epi*-Mesylates in abs. MeOH/CF₃CH₂OH (5 ml/mmol) gegeben und 3-12 h lang unter Rückfluß erhitzt. Die Reaktion wurde mit aq. NaHCO₃-Lsg. Gequencht und die wäßrige Phase wurde mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinte organische Phase wurde getrocknet (Na₂SO₄) und eingengt. Säulenchromatographische Reinigung des Rohproduktes (MTBE) lieferte den α -amino Ether.

3-(6-Methoxy-quinolin-4-yl)-2-(2,2,2-trifluoro-ethoxy)6-vinyl-1-azabicyclo[3.2.2]nonane220



Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift **5** wurde *epi*-Chininmesylat (402 mg, 1 mmol) mit Natriumbenzoat (288 mg, 2 mmol) in Trifluorethanol (5 ml) zum α -Aminotrifluoroethoxyether **220** (296.5 mg, 73 %) umgesetzt.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.71 (d, J = 4.5 Hz, H-2'); 8.01 (d, J = 9.2 Hz, H-8'); 7.40 (d, J = 2.4 Hz, H-5'); 7.37 (dd, J = 2.7, 9.2 Hz, H-7'); 7.23 (d, J = 4.6 Hz, H-3'); 5.91 (ddd, J = 6.7, 10.5, 17.2 Hz, H-10); 5.17-5.05 (m, H-11, H-11); 4.34 (d, J = 8.5 Hz, H-2); 3.95

(s, OCH₃, H-11'); 3.84 (dq, $J = 9.5, 12.4$ Hz, H-12,); 3.78-3.74 (m, H-3); 3.68 (dq, $J = 8.8, 12.4$ Hz, H-12); 3.54 (dd, $J = 9.5, 12.4$ Hz, H-7); 3.40-3.41 (m, H-8); 2.89 (ddd, $J = 2.3, 7.7, 14.7$ Hz, H-7); 2.78 (ddd, $J = 6.2, 10.4, 16.2$ Hz, H-8); 2.56-2.47 (m, H-6); 2.17-2.10 (m, H-5); 2.06-1.85 (m, H-9, H-4); 1.85-1.73 (m, H-9, H-4).

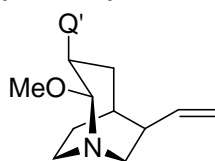
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 157.5 (C, C-6'); 147.6 (CH, C-2'); 147.5 (C, C-10'); 144.6 (C, C-4'); 140.8 (CH, C-10); 131.6 (CH, C-8'); 128.6 (C, C-9'); 124.3 (C, J (F) = 279.1 Hz, C-13); 120.9 (CH, C-7'); 118.0 (CH, C-3'); 115.0 (CH₂, C-11); 102.3 (CH, C-5'); 100.3 (CH, C-2); 62.5 (CH₂, J (F) = 33.9 Hz, C-12); 55.4 (CH₃, C-11'); 52.2 (CH₂, C-7); 43.5 (CH, C-6); 41.2 (CH, C-3); 38.0 (CH₂, C-8); 32.4 (CH, C-5); 30.6 (CH₂, C-4); 27.7 (CH₂, C-9).

IR (Golden Gate ATR): ν 3066 w, 2932 m, 2871 w, 1620 m, 1588 w, 1508 m, 1473 w, 1432 w, 1359 m, 1272 s, 1227 s, 1148 s, 1116 m, 1075 s, 1030 m, 981 m, 915 m, 839 m, 826 m, 712 w.

MS-MAT (25 °C): m/z 407 (M⁺+1, 16.29); 406 (M⁺, 63.44); 391 (98.90); 323 (31.75); 307 (13.02); 266 (3.27); 252 (3.19); 234 (6.25); 221 (5.81); 203 (10.32); 196 (5.06); 186 (8.11); 173 (20.37); 167 (5.71); 154 (6.63); 138 (19.52); 122 (5.13); 110 (4.97); 101 (81.34); 91 (5.60); 83 (16.46); 73 (100); 67 (6.75).

HRMS: calcd.: 406.1869; found: 406.1868.

2-Methoxy-3-quinolin-4-yl-6-vinyl-1-aza-bicyclo[3.2.2]nonane **216**



Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift V wurde *epi*-Cinchonidinmesylat (372 mg, 1 mmol) mit Natriumbenzoat (288 mg, 2 mmol) in abs. MeOH (mL) zum α -Aminoether **216** (197 mg, 64%) umgesetzt.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.89 (d, $J = 4.6$ Hz, H-2'); 8.22-8.13 (m, H-5', H-8'); 7.73-7.67 (m, H-7'); 7.64-7.54 (m, H-6'); 7.31 (d, $J = 4.6$, H-3'); 5.91 (ddd, $J = 6.7, 10.5, 17.2$ Hz, H-10); 5.15-5.03 (m, H-11, H-11); 4.15 (d $J = 9.2$ Hz, H-2); 3.91-9.78 (m, H-3); 3.54 (dd, $J = 9.4, 14.6$ Hz, H-7); 3.41-3.31 (m, H-8); 3.10 (s, OCH₃, H-12); 2.85-2.72 (m, H-7); 2.84-2.73 (m, H-8); 2.54-2.45 (m, H-6); 2.14-2.07 (m, H-5); 2.06-1.97 (m, H-9); 1.92-1.70 (m, H-9, H-4, H-4).

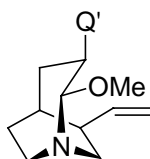
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 150.29 (C, C-10'); 149.79 (CH, C-2'); 148.21 (C, C-4'); 141.07 (CH, C-10); 129.88 (CH, C-8'); 129.82 (CH, C-7'); 128.13 (CH, C-6'); 126.24 (CH, C-5'); 127.66 (C, C-9'); 123.35 (CH, C-3'); 114.74 (CH_2 , C-11); 101.56 (CH, C-2); 54.79 (CH_3 , OCH_3 , C-12); 52.17 (CH_2 , C-7); 43.62 (CH, C-3); 37.93 (CH_2 , C-8); 32.56 (CH, C-6); 31.32 (CH_2 , C-4); 27.72 (CH_2 , C-9); 26.92 (CH, C-5).

IR (Golden Gate ATR): ν 3074 w, 2924 m, 2867 m, 1671 w, 1671 m, 1588 m, 1568 m, 1508 m, 1454 m, 1422 m, 1351 m, 1073 s, 1005 m, 813 m, 756 s.

MS-MAT (60 °C): m/z 309 ($\text{M}^+ + 1$, 13.74); 308 (M^+ , 14.70); 293 (1.29); 278 (3.72); 259 (1.69); 236 (1.50); 219 (2.09); 205 (2.13); 191 (7.70); 176 (3.33); 156 (5.02); 139 (7.16); 138 (4.01); 128 (4.24); 122 (68.52); 111 (6.06); 109 (4.81); 105 (68.33); 95 (6.96); 83 (7.24); 77 (43.32); 73 (100); 65 (3.54).

HRMS: calcd.: 308.1888; found: 308.1889.

2-Methoxy-3-quinolin-4-yl-6-vinyl-1-aza-bicyclo[3.2.2]nonane **217**



Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift V wurde *epi*-Cinchoninmesylat **214** (190 mg, 0.38 mmol) mit Natriumbenzoat (109 mg, 0.76 mmol) zum α -aminoether **217** (101 mg, 86%) umgesetzt.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8.55 (d, $J = 4.6$ Hz, H-2'); 8.18-8.03 (m, H-5', H-8'); 7.71-7.65 (m, H-7'); 7.58-7.50 (m, H-6'); 7.27 (d, $J = 4.6$ Hz, H-3'); 6.11 (ddd, $J = 5.6, 10.6, 16.8$ Hz, H-10); 5.46-5.32 (m, H-11, H-11); 4.22 (d, $J = 9.0$ Hz, H-2); 3.90-37.72 (m, H-3); 3.36-3.26 (m, H-7); 3.25-3.15 (m, H-8, H-7); 3.14-3.03 (m, H-8, CH_3 , OMe); 2.58-2.47 (m, H-6); 2.33-2.21 (m, H-4); 2.12 (m, H-5); 1.97-1.87 (m, H-9); 1.85-1.72 (m, H-9); 1.57-1.41 (m, H-4).

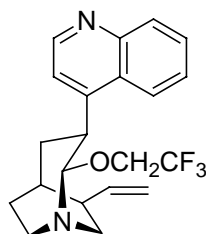
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 150.07 (C, C-10'); 150.01 (CH, C-2'); 148.48 (C, C-4'); 140.83 (CH, C-10); 130.09 (CH, C-8'); 128.89 (CH, C-7'); 127.83 (C, C-9'); 126.22 (CH, C-6'); 123.41 (CH, C-5'); 117.41 (CH, C-3'); 114.48 (CH_2 , C-11); 99.27 (CH, C-2); 54.36 (CH_3 , C-12); 46.40 (CH_2 , C-8); 45.24 (CH_2 , C-7); 40.49 (CH, C3); 39.95 (CH, C-6); 37.72 (CH_2 , C-4); 32.94 (CH, C-5); 32.67 (CH_2 , C-9).

IR (Golden Gate ATR): ν 3071 w, 2923 m, 2865 m, 1712 w, 1634 m, 1569 m, 1465 m, 1422 m, 1356 m, 1261 m, 1018 s, 755 m, 713 s, 660m.

MS-MAT (70 °C): m/z 309, ($M^+ + 1$, 18.18); 308 (M^+ , 91.46); 293 (28.38); 277 (19.04); 252 (2.33); 221 (1.84); 206 (3.24); 196 (4.06); 182 (42.48); 166 (17.90); 154 (13.44); 138 (19.94); 123 (6.22); 105 (7.69); 91 (16.36); 86 (74.35); 73 (100); 65 (4.52).

HRMS: calcd.: 308.1888; found: 308.1884.

3-Quinolin-4-yl-2-(2,2,2-trifluoro-ethoxy)-6-vinyl-1-aza-bicyclo[3.2.2]nonane **222**



Nach der allg. Arbeitsvorschrift V wurde *epi*-Cinchoninmesylat **214** (175 mg, 0.47 mmol); mit NaN_3 (92 mg, 1.75 mmol) in $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OH}$ zu Verbindung **222** (129 mg, 73%) umgesetzt.

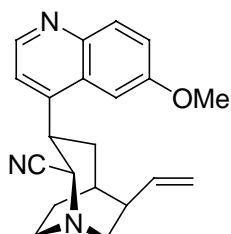
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8.86 (d, $J = 4.6$ Hz, H-2'); 8.14-8.07 (m, H-8', H-5'); 7.73-7.65 (m, H-7'); 7.60-7.53 (m, H-6'); 7.29 (d, $J = 4.6$ Hz, H-3'); 6.12 (ddd, $J = 5.8, 10.7, 16.8$ Hz, H-10); 5.36-5.21 (m, H-11, H-11); 4.52 (d, $J = 9.4$ Hz, H-2); 3.93-3.80 (m, H-3); 3.79-3.67 (m, H-12, H-12); 3.35-3.26 (m, H-7); 3.24-3.16 (m, H-8); 3.15-3.02 (m, H-8, H-7); 2.59-2.50 (m, H-6); 2.37-2.25 (m, H-4); 2.15-2.09 (m, H-5); 2.02-1.75 (m, H-9, H-9); 1.64-1.43 (m, H-4).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 149.91 (CH, C-2'); 149.67 (C, C-10'); 148.43 (C, C-4'); 140.46 (CH, C-10); 130.08 (CH, C-8'); 128.90 (CH, C-7'); 127.73 (C, C-9'); 126.20 (CH, C-6'); 128.55/125.77/122.99/120.20 (C, $J = 128.6$ Hz, CF_3 , C-13); 123.34 (CH, C-5'); 117.66 (CH, C-3'); 114.77 (CH_2 , C-11); 97.72 (CH, C-2); 62.32/ 61.99/61.65/61.32 (CH_2 , $J = 33$ Hz, C-12, CH_2CF_3); 46.34 (CH_2 , C-8); 45.07 (CH_2 , C-7); 40.30 (CH, C-3); 39.77 (CH, C-6); 37.32 (CH_2 , C-4); 32.82 (CH_2 , C-9); 32.56 (CH, C-5).

$^1\text{H},^1\text{H-COSY}$, $^1\text{H},^{13}\text{C-HMQC}$, $^1\text{H},^{13}\text{C-HMBC}$ angefertigt.

Ms-MAT (140 °C): m/z 377 ($M^+ + 1$, 54.65); 376 (M^+ , 80.79); 375 (100); 357 (3.95); 322 (3.04); 293 (83.63); 277 (59.17); 265 (24.41); 240 (4.51); 235 (57.62); 220 (58.22); 206 (21.47); 195 (46.79); 180 (58.19); 155 (63.44); 138 (78.03); 122 (42.03); 110 (21.79); 94 (10.51); 81 (33.85); 67 (28.10).

3-(6-Methoxy-quinolin-4-yl)-6-vinyl-1-aza-bicyclo[3.2.2]nonane-2-carbonitrile **224**



Nach der allg. Arbeitsvorschrift V reagierte *epi*-Chininmesylat **153** (424 mg, 1.05 mmol) mit KCN (340 mg, 5.23 mmol) in TFE zum Nitril **224** (95.5 mg, 28%) und Trifluorether **220** (188 mg, 44%).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8.71 (d, $J = 4.5$ Hz, H-2'); 8.07 (d, $J = 8.3$ Hz, H-8'); 7.41 (dd, $J = 2.5, 9.2$ Hz, H-7'); 7.40-7.35 (bs, H-5'); 7.25-7.16 (bs, H-3'); 5.87 (ddd, $J = 6.5, 10.2, 16.9$ Hz, H-10); 5.20-5.05 (m, H-11, H-11); 4.17-4.03 (m, H-2, H-3); 3.62 (dd, $J = 9.4, 14.6$ Hz, H-7); 3.49-3.41 (m, H-8); 3.10-2.99 (m, H-8); 2.97-2.83 (m, H-7); 2.58-2.48 (m, H-6); 2.26-2.18 (m, H-5); 2.18-2.09 (m, H-9); 2.05-1.96 (m, H-4, H-4); 1.94-1.85 (m, H-9).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 158.08 (C, C-6'); 147.52 (CH, C-2'); 144.83 (C, C-10'); 144.45 (C, C-4'); 139.91 (CH, C-10); 132.11 (CH, C-8'); 127.61 (C, C-9'); 121.33 (CH, C-7'); 119.19 (C, C-12, CN); 118.39 (CH, C-3'); 115.52 (CH_2 , C-11); 101.40 (CH, C-5'); 64.79 (CH, C-2); 55.69 (CH_2 , C-7); 55.52 (CH_3 , C-11', OCH_3); 43.17 (CH, C-6); 41.29 (CH_2 , C-8); 40.70 (CH, C-3); 33.65 (CH_2 , C-4); 33.35 (CH, C-5); 27.79 (CH_2 , C-9).

H,H-COSY, HMQC, HMBC gemessen.

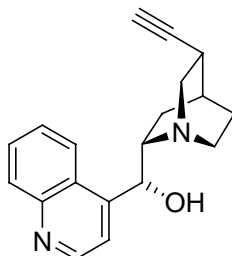
IR (Golden Gate ATR) ν 2918 m, 2870 m, 2360 w, 1671 m, 1620 m, 1507 s, 1474 m, 1432 m, 1357 m, 1256 m, 1228 s, 1090 s, 1027 s, 914 m, 826 m, 792 m, 711 m.

Ms-MAT (25 °C): m/z 334 ($M^+ + 1$, 10.50); 333 (M^+ , 100); 318 (22.56); 302 (6.23); 279 (4.01); 253 (48.41); 251 (59.99); 235 (9.59); 227 (28.46); 210 (4.08); 196 (13.92); 186 (70.89); 179 (13.30); 148 (13.52); 141 (3.15); 121 (5.48); 111 (5.18); 73 (21.48).

HRMS ($\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}$) calcd.: 333.1841; found: 333.1840.

15.8 Versuche zu Kapitel 10

(5-Ethynyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-2-yl)-quinolin-4-yl-methanol **226**



Nach der Literaturvorschrift wurde Cinchonidin (10 g, 34 mmol) zum Alkin **226** (3.87 g, 39%)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.86 (d, *J* = 4.5 Hz, H-2'); 8.01 (d, *J* = 8.4 Hz, H-8'); 7.95 (d, *J* = 8.3 Hz, H-5'); 7.63-7.56 (m, H-7'); 7.53 (d, *J* = 4.5 Hz, H-3'); 7.40-7.33 (m, H-6'); 5.61 (d, *J* = 4 Hz, H-9); 5.44-5.04 (bs, OH); 3.51-3.39 (m, H-6); 3.27-3.19 (m, H-8); 3.07 (dd, *J* = 10.0, 13.4 Hz, H-2); 2.81 (ddd, *J* = 2.5, 3.8, 13.4 Hz, H-2); 2.54-2.40 (m, H-6, H-3); 1.99-1.93 (m, H-4); 1.90 (d, *J* = 2.5 Hz, H-11); 1.84-1.65 (m, H-5, H-7, H-7); 1.41-1.29 (m, H-5).

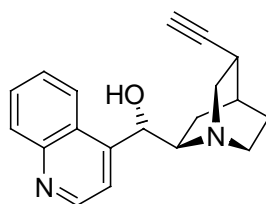
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 149.9 (CH, C-2'); 149.53 (C, C-10'); 147.96 (C, C-4'); 129.95 (CH, C-8'); 128.98 (CH, C-7'); 126.56 (CH, C-6'); 125.67 (C, C-9'); 122.99 (CH, C-5'); 118.21 (CH, C-3'); 87.67 (C, C-10); 71.58 (CH, C-9); 68.65 (CH, C-11); 59.80 (CH, C-8); 57.81 (CH₂, C-2); 42.62 (CH₂, C-6); 27.54 (CH, C-3); 27.12 (CH, C-4); 26.02 (CH₂, C-5); 21.92 (CH₂, C-7).

H,H-COSY undHMQC angefertigt.

IR (Golden Gate ATR) ν 3169w, 3031 w, 2921 w, 2361 w, 2342 w, 1592 w, 1507 w, 1349 w, 1236 w, 1112 m, 1099 m, 1019 m, 950 m, 881 m, 820 m, 799 m, 751 s 692 m.

Ms-MAT (110 °C): *m/z* 293 (M⁺+1, 11.01); 292 (M⁺, 22.14); 277 (4.96); 275 (3.11); 251 (7.57); 214 (2.72); 202 (3.57); 187 (6.20); 167 (6.63); 159 (29.31); 149 (18.97); 134 (100); 123 (7.53); 105 (6.19); 91 (21.33); 83 (10.07); 77 (22.16); 73 (13.04); 65 (5.98).

HRMS calcd.: 292.1575; found: 292.1576.

(5-Ethynyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-2-yl)-quinolin-4-yl-methanol 227

Gemäß der Literaturvorschrift wurde Cinchonin (9.6 g, 32.6 mmol) zum Alkin **227** (2.95 g, 31 %) umgesetzt.

¹H-NMR (400 MHz, d₆DMSO): δ 8.83 (d, *J* = 4.5 Hz, H-2'); 8.26 (d, *J* = 8.1 Hz, H-5'); 8.02 (d, *J* = 8.4 Hz, H-8'); 7.76-7.68 (m, H-7'); 7.65-7.57 (m, H-6'); 7.52 (d, *J* = 4.5 Hz, H-3'); 5.78 (d, *J* = 4.9 Hz, OH); 5.28 (dd, *J* = 4.9, 8.1 Hz, H-9); 3.14-3.0 (m, H-8, H-2); 2.99 (d, *J* = 2.4 Hz, H-11); 2.81 (dd, *J* = 10.4, 13.3 Hz, H-2); 2.59-2.38 (m, H-3, H-6, H-6); 2.05 (dd, *J* = 8.4, 13.3 Hz, H-7); 1.90-1.82 (m, H-4); 1.66-1.55 (m, H-7); 1.51-1.43 (m, H-5); 1.43-1.32 (m, H-5).

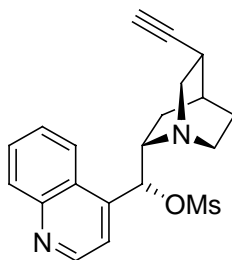
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 150.38 (CH, C-2'); 149.93 (C, C-10'); 147.84 (C, C-4'); 129.64 (CH, C-8'); 128.60 (CH, C-7'); 126.18 (C, C-9'); 125.95 (CH, C-6'); 124.08 (CH, C-5'); 119.18 (CH, C-3'); 87.90 (C, C-10); 71.50 (CH, C-11); 70.91 (CH, C-9); 60.43 (CH, C-8); 49.12 (CH₂, C-2); 48.46 (CH₂, C-6); 27.60 (CH, C-4); 27.37 (CH, C-3); 24.85 (CH₂, C-7); 27.72 (CH₂, C-5).

H, H-COSY und **HMQC** gemessen.

IR (Golden Gate ATR) ν 3295 w, 3034 w, 2706 w, 2361 m, 2342 m, 1738 w, 1591 w, 1505 w, 1445 w, 1234 w, 1205 w, 1112 m, 1015 w, 859 m, 829 m, 801 m, 761 s,

Ms-MAT (110 °C): *m/z* 293 (M⁺+1, 24.82); 292 (M⁺, 100); 276 (10.76); 261 (20.04); 251 (16.30); 232 (4.29); 220 (13.87); 192 (7.45); 184 (9.74); 167 (11.60); 159 (49.54); 143 (28.0); 134 (89.10); 119 (13.84); 106 (11.89); 91 (25.76); 77 (38.18); 67 (7.96).

HRMS (C₁₉H₂₀N₂)*calcd.*: 292.1576; *found*: 292.1576.

Methanesulfonic acid (5-ethynyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-2-yl)-quinolin-4-yl-methyl ester 228

Nach der allg. Arbeitsvorschrift I reagierte Cinchonidinalkin **227** (3g, 10.3 mmol) mit MsCl (3.3 ml, 41.2 mmol) und NEt₃ (7.9 ml, 56.7) zum Mesylat **228** (2.74 g, 72%).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.95 (d, *J* = 4.4 Hz, H-2'); 8.29-8.13 (m, H-5', H-8'); 7.80-7.79-7.73 (m, H-7'); 7.68-7.62 (m, H-6'); 7.59-7.42 (bs, H-3'); 6.56-6.60 (bs, H-9); 3.71-3.53 (bs, H-8); 3.15-3.05 (m, H-6); 3.0(dd, *J* = 9.9, 10.5 Hz, H-2); 2.74-2.64 (m, H-2); 2.59 (s, OMs, H-12); 2.57-2.44 (m, H-6, H-7); 2.43-2.30 (m, H-3); 2.12-2.03 (m, H-11, H-4); 1.78-.159 (m, H-7, H-5); 1.50-1.38 (m, H-5).

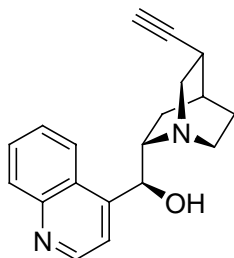
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 150.03 (CH, C-2'); 148.75 (C, C-10'); 143.19 (C, C-4'); 130.81 (CH, C-8'); 129.61 (CH, C-7'); 127.43 (CH, C-6'); 125.51 (C, C-9'); 122.85 (CH, C-5'); 87.50 (C, C-10); 68.86 (CH, C-11); 59.73 (CH, C-8); 57.55 (CH₂, C-2); 41.61 (CH₂, C-6); 39.14 (CH₃, Oms, C-12); 27.40 (CH, C-3); 26.96 (CH₂, C-5); 26.04 (CH, C-4); 26.04 (CH₂, C-7).

C3' und C9 aufgrund der Koaleszenz im ¹³C-NMR nicht zu erkennen.

IR (Golden Gate ATR) ν 3290w, 2955 w, 2361 m, 2342 m, 1590 w, 1509 w, 1351 s, 1169 s, 972 m, 925 s, 876 s, 843 m, 764 m.

Ms-MAT (120 °C): *m/z* 371 (M⁺+1, 12.16); 370 (M⁺, 41.46); 331 (3.83); 291 (16.65); 275 (88.18); 245 (4.51); 232 (4.63); 223 (6.10); 218 (6.38); 191 (6.19); 181 (11.71); 168 (25.65); 158 (32.19); 143 (15.70); 134 (100); 119 (50.0); 106 (13.31); 91 (12.0); 81 (18.82); 73 (17.21); 70 (19.61); 67 (5.29).

HRMS (C₁₉H₂₂N₂O₃S): calcd.: 370.1315; found: 370.1349.

(5-Ethynyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-2-yl)-quinolin-4-yl-methanol 229

Das Mesylat **228** (1 g, 2.78 mmol) wurde mit Weinsäure (1.96 g, 13.1 mmol) in dest. Wasser unter Rückfluß erhitzt. Ausbeute an *epi*-Alkohol **229** (438 mg, 54 %)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.92 (d, *J* = 4.5 Hz, H-2'); 8.32 (d, *J* = 8.4 Hz, H-5'); 8.13 (d, *J* = 9.5 Hz, H-8'); 7.74-7.68 (m, H-7'); 7.61-7.55 (m, H-6'); 7.53 (d, *J* = 4.5 Hz, H-3'); 5.15 (d, *J* = 10.0 Hz, H-9); 3.32 (dd, *J* = 10.0, 13.5 Hz, H-2); 3.29-3.19 (m, H-8); 3.193.12 (m, H-6); 3.05-2.97 (m, H-2); 2.79-2.69 (m, H-6); 2.58-2.49 (m, H-3); 1.91 (d, *J* = 2.5 Hz, H-11); 1.91-1.86 (m, H-4); 1.73-1.56 (m, H-5, H-7); 1.54-1.42 (m, H-7); 1.03-0.95 (m, H-5).

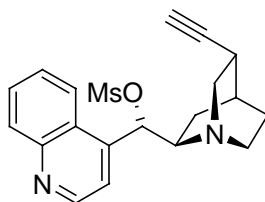
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 150.13 (CH, C-2'); 148.59 (C, C-10'); 146.04 (C, C-4'); 130.27 (CH, C-8'); 128.99 (CH, C-7'); 127.22 (C, C-9'); 126.39 (CH, C-6'); 123.79 (CH, C-5'); 119.63 (CH, C-3'); 87.19 (C, C-10); 70.16 (CH, C-9); 68.90 (CH, C-11); 61.50 (CH, C-8); 56.98 (CH₂, C-2); 40.25 (CH₂, C-6); 27.65 (CH, C-3); 26.47 (CH, C-4); 26.25 (CH₂, C-5); 25.15 (CH₂, C-7).

HMQC gemessen.

IR (Golden Gate ATR) ν 3290 w, 2932 m, 2867 w, 2360 w, 1590 w, 1510 m, 1322 m, 1084 w, 1047 m, 1020 m, 992 m, 814 m, 762 s, 748 s.

Ms-MAT (130 °C): *m/z* 291 (M⁺+1, 19.16); 290 (M⁺, 10.31); 275 (23.02); 261 (17.23); 253 (15.67); 235 (6.78); 218 (6.16); 206 (5.36); 198 (6.09); 184 (17.91); 167 (27.44); 154 (17.52); 143 (28.55); 134 (100); 128 (28.24); 119 (23.75); 115 (18.21); 106 (30.96); 101 (19.77); 91 (28.35); 81 (38.98); 67 (17.97).

Methanesulfonic acid (5-ethynyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-2-yl)-quinolin-4-yl-methyl ester 189



Nach der allg. Versuchsvorschrift I wurde Cinchoninalkin (2.54 g, 8.7 mmol) mit MsCl (3.15 ml, 40 mmol) und NEt_3 (7 ml, 50 mmol) zum Mesylat **189** (1.09 g, 46 %) umgesetzt.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8.89 (d, $J = 4.3$ Hz, H-2'); 8.29-8.14 (m, H-5', H-8'); 7.81-7.72 (m, H-7'); 7.69-7.61 (m, H-6'); 7.58-7.47 (bs, H-3'); 6.65-6.10 (bs, H-9); 3.64-3.31 (bs, H-8); 3.09-2.93 (m, H-2, H-2); 2.75-2.48 (m, H-12, H-6, H-6, H-3); 2.29 (d, $J = 2.5$ Hz, H-11); 2.28-2.21 (m, H-5); 2.13-2.05 (m, H-4); 1.93-1.72 (bs, H-5); 1.62-1.42 (m, H-7, H-7).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 149.97 (CH, C-2'); 148.68 (C, C-10'); 142.93 (C, C-4'); 130.73 (CH, C-8'); 129.51 (CH, C-7'); 127.35 (CH, C-6'); 122.35 (CH, C-5'); 116.15 (CH, C-3'); 86.80 (C, C-10); 69.90 (CH, C-11); 60.01 (CH, C-8); 49.92 (CH_2 , C-2); 49.32 (CH_2 , C-6); 39.05 (CH_3 , C-12); 27.96 (CH, C-3); 27.54 (CH, C-4); 24.89 (CH_2 , C-7).

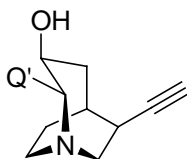
Aufgrund der Koaleszenz keine Signale für C-9', C-5; C-9 und nur schwache Signale für C-8; C-2; C-4', C-5', C-3'

H, H-COSY, HMQC gemessen.

IR (Golden Gate ATR) ν 3284 w, 2940 w, 2874 w, 2110 w, 1668 w, 1593 w, 1511 w, 1355 m, 1172 s, 971 w, 926 s, 873 m, 858 m, 765 m.

Ms-MAT (170 °C): m/z 371 ($\text{M}^+ + 1$, 60.90); 370 (M^+ , 6.47); 332 (27.84); 291 (61.47); 275 (100); 259 (11.99); 245 (23.14); 235 (15.45); 233 (23.38); 223 (18.69); 204 (30.57); 195 (18.97); 181 (43.56); 167 (46.53); 154 (36.09); 142 (38.51); 134 (74.35); 115 (24.89); 106 (34.42); 91 (32.27); 79 (43.38); 77 (51.14); 65 (13.07).

HRMS ($\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$) calcd.: 370.1351; found: 370.1350.

6-Ethynyl-2-quinolin-4-yl-1-aza-bicyclo[3.2.2]nonan-3-ol 231

Nach der allg. Arbeitsvorschrift II reagierte das Mesylat **189** (400 mg, 1.07 mmol) in dest H₂O zu Verbindung **231** (120 mg, 38%).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.82 (d, *J* = 4.5 Hz, H-2'); 8.09-8.01 (m, H-8', H-5'); 7.68-7.64 (m, H-7'); 7.58-7.53 (m, H-6'); 7.42 (d, *J* = 4.5 Hz, H-3'); 4.70-4.61 (m, H-3); 4.41 (d, *J* = 10.0 Hz, H-2); 3.69 (dd, *J* = 9.8, 14.3 Hz, H-7); 3.42 (ddd, *J* = 2.6, 6.9, 14.3 Hz, H-7); 2.91-2.79 (m, H-8); 2.72-2.64 (m, H-6); 2.53-2.46 (m, H-4); 2.45-2.33 (m, H-4, H-8); 2.32-2.26 (m, H-11, H-5); 1.97-1.81 (m, H-9); 1.62-1.53 (m, H-9).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 149.63 (CH, C-2'); 148.95 (C, C-10'); 146.48 (C, C-4'); 130.18 (CH, C-8'); 128.69 (CH, C-7'); 128.07 (C, C-9'); 126.69 (CH, C-6'); 123.98 (CH, C-5'); 117.17 (CH, C-3'); 87.53 (C, C-10); 70.90 (CH, C-11); 69.88 (CH, C-3); 67.95 (CH, C-2); 57.84 (CH₂, C-7); 39.54 (CH₂, C-8); 35.67 (CH₂, C-4); 31.45 (CH, C-6); 29.37 (CH, C-5); 26.50 (CH₂, C-9).

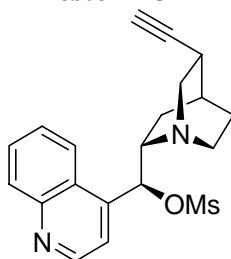
H,H-COSY angefertigt.

IR (Golden Gate ATR) ν 3222 m, 2927 m, 2869 m, 2360 w, 2341 w, 1593 w, 1511 w, 1451 w, 1218 w, 1139 m, 1053 s, 1033 s, 911 w, 788 w.

Ms-MAT (110 °C): *m/z* 293 (M⁺+1, 23.43); 292 (M⁺, 100); 275 (27.67); 249 (25.30); 247 (64.22); 233 (13.91); 221 (47.08); 207 (13.26); 195 (20.03); 182 (24.25); 169 (73.51); 154 (26.86); 143 (30.59); 134 (9.67); 115 (29.29); 105 (12.85); 91 (15.07); 78 (27.25); 69 (10.64); 65 (10.23).

HRMS (C₁₉H₂₀N₂O) calcd.: 292.1575; found: 292.1567.

Methanesulfonic acid (5-ethynyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-2-yl)-quinolin-4-yl-methyl ester 232



Gemäß Versuchsvorschrift I reagierte das *epi*-Alkin (310 mg, 1.06 mmol) mit MsCl (0.35 ml, 4.48 mmol) und NEt₃ (0.86 ml, 6.16 mmol) zu *epi*-Mesylat 232 (212 mg, 54%).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.08-8.95 (bs, H-2'); 8.38-8.23 (m, H-5'); 8.28 (d, *J* = 7.8 Hz, H-8'); 7.84-7.76 (m, H-7'); 7.72-7.65 (m, H-6'); 7.64-7.50 (bs, H-3'); 6.62-6.23 (bs, H-9); 3.83-3.55 (bs, H-8); 3.41-3.24 (m, H-2, H-2); 3.09-2.93 (m, H-6, H-12, OMs); 2.88-2.77 (m, H-6); 2.58-2.51 (m, H-3); 2.08-1.96 (m, H-4); 1.85 (bs, H-11); 1.67-1.41 (m, H-5, H-7, H-7); 0.85-0.74 (m, H-5).

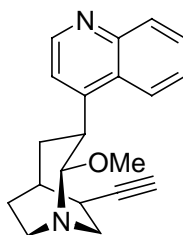
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 150.07 (CH, C-2'); 149.85 (C, C-10'); 148.64 (C, C-4'); 130.70 (CH, C-8'); 129.64 (CH, C-7'); 127.58 (CH, C-6'); 125.89 (C, C-9'); 122.54 (CH, C-5'); 119.75 (CH, C-3'); 87.25 (C, C-10); 68.84 (CH, C-11); 56.92 (CH₂, C-2); 40.66 (CH₂, C-6); 39.14 (CH₃, C-12, OMs); 27.27 (CH, C-3); 26.54 (CH, C-4); 26.02 (CH₂, C-5); 24.98 (CH₂, C-7).

Keine Signale für C9, C8.

IR (Golden Gate ATR) ν 3290 w, 2927 m, 2360 w, 2107 w, 1590 m, 1509 m, 1352 s, 1167 vs, 1081 m, 1029 m, 993 s, 854 m, 766 m, 754 m, 734 m.

LC-MS (ESI) calcd. (C₂₀H₂₂N₂O₃S, M⁺+1): calcd.:371.1429; found: 371.1421.

6-Ethynyl-2-methoxy-3-quinolin-4-yl-1-aza-bicyclo[3.2.2]nonane 235



Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift V wurde das *epi*-Mesylat des Cinchoninalkins (140 mg, 0.378 mmol) mit Natriumbenzoat (109mg, 0.76 mmol) in abs. MEOH zum α-aminoether x (85 mg, 74%) umgesetzt.

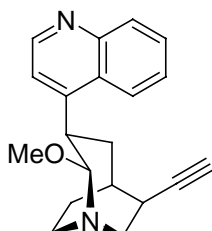
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.88 (d, *J* = 4.3 Hz, H-2'); 8.44 (d, *J* = 8.4 Hz, H-5'); 8.11 (d, *J* = 8.3 Hz, H-8'); 7.73-7.66 (m, H-7'); 7.58-7.49 (m, H-6'); 7.28 (d, *J* = 4.6 Hz, H-3'); 4.31-4.21 (m, H-2); 4.20-4.07 (m, H-3); 3.43 (ddd, *J* = 2.3, 5.7, 14.8 Hz, H-7); 3.28-3.21 (m, H-7); 3.20-3.13 (m, H-8); 3.12-3.04 (m, H-8, H-12-OMe); 2.80-2.72 (m, H-6); 2.53-2.44 (m, H-4); 2.42 (d, *J* = 2.5 Hz, H-11); 2.24-2.18 (m, H-5); 1.83-1.73 (m, H-4, H-9); 1.54-1.42 (m, H-9).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 150.59 (C, C-10'); 150.01 (CH, C-2'); 148.61 (C, C-4'); 130.06 (CH, C-8'); 128.91 (CH, C-7'); 127.91 (C, C-9'); 126.11 (CH, C-6'); 123.93 (CH, C-5'); 117.56 (CH, C-3'); 99.34 (CH, C-2); 87.36 (C, C-10); 70.24 (CH, C-11); 54.41 (CH₃, C-12, OMe); 46.63 (CH₂, C-7); 45.74 (CH₂, C-8); 40.80 (CH, C-3); 37.45 (CH₂, C-4); 31.89 (CH, C-6); 31.09 (CH₂, C-9); 28.49 (CH, C-5).

IR (Golden Gate ATR) ν 3289 w, 2922 m, 2360 m, 2341 w, 1588 m, 1567 w, 1509 w, 1450 m, 1354 m, 1148 m, 1106 m, 1075 vs, 1018 m, 959 m, 836 m, 775 s, 764 m.

LC-MS (ESI): calcd. (C₂₀H₂₂N₂O, M⁺+1): 307.1810; found: 307.1798.

6-Ethynyl-2-methoxy-3-quinolin-4-yl-1-aza-bicyclo[3.2.2]nonane **234**



Gemäß der Versuchsvorschrift V reagierte *epi*-Mesylat **232** (140 mg, 0.36 mmol) mit NaOBz (110 mg, 0.72 mmol) zu **234** (56 mg, 51%).

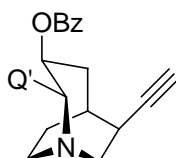
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.84 (d, *J* = 4.5 Hz, H-2'); 8.19 (d, *J* = 8.2 Hz, H-8'); 8.05 (d, *J* = 8.4 Hz, H-5'); 7.766-7.63 (m, H-7'); 7.60-7.56 (m, H-6'); 7.38 (d, *J* = 4.6 Hz, H-3'); 4.26-4.13 (m, H-2); 3.90-3.75 (m, H-3); 3.67 (dd, *J* = 9.8, 14.7 Hz, H-7); 3.41-3.29 (m, H-8); 3.15-3.02 (m, H-7, OMe, H-12); 2.83-2.65 (m, H-8, H-6); 2.41-2.24 (m, H-11, H-5); 2.23-2.16 (m, H-4); 2.03-1.93 (m, H-9); 1.92-1.82 (m, H-4); 1.73-1.61 (m, H-9).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 150.10 (CH, C-2'); 149.95 (C, C-10'); 148.54 (C, C-4'); 130.22 (CH, C-8'); 128.83 (CH, C-7'); 127.63 (C, C-9'); 126.12 (CH, C-6'); 123.30 (CH, C-5'); 118.04 (CH, C-3'); 100.73 (CH, C-2); 87.73 (C, C-10); 71.00 (CH, C-11); 54.63 (CH₃, C-12, OMe); 53.91 (CH₂, C-7); 41.32 (CH, C-3); 37.72 (CH₂, C-8); 32.63 (CH₂, C-4); 32.60 (CH, C-6); 31.70 (CH, C-5); 25.88 (CH₂, C-9).

IR (Golden Gate ATR) ν 3292 w, 2916 m, 2868 m, 2358 w, 2108 w, 1588 m, 1569 m, 1508 m, 1449 m, 1353 m, 1142 m, 1107 m, 1079 vs, 1027 m, 963 m, 795 m, 756 s, 734 m.

LC-MS (ESI) calcd. ($C_{20}H_{22}N_2O$, M^{+1}): calcd.:307.1810; found: 307.1810.

Benzoic acid 6-ethynyl-2-quinolin-4-yl-1-aza-bicyclo[3.2.2]non-3-yl ester



Cinchoninalkinmesylat (400 mg, 1.08 mmol) reagierte mit NaOBz (480 mg, 3.3 mmol) in TFE zum Benzoat **237** (111 mg ,26%).

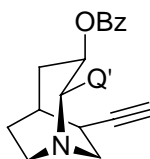
1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.87 (d, $J = 4.2$ Hz, H-2'); 8.18-8.05 (m, H-8', H-5'); 7.83-7.77 (m, H-Ar, H-Ar); 7.73-7.68 (m, H-7'); 7.65-7.60 (m, H-6'); 7.49-7.42 (m, H-Ar); 7.35 (d, $J = 4.5$ Hz, H-3'); 7.32-7.26 (m, H-Ar, H-Ar); 6.14-6.04 (m, H-3); 4.85 (d, $J = 10.7$ Hz, H-2); 3.79 (dd, $J = 9.8, 14.3$ Hz, H-7); 3.51 (ddd, $J = 2.6, 7.1, 14.4$ Hz, H-7); 2.96-2.83 (m, H-8); 2.77-2.71 (m, H-6); 2.61-2.42 (m, H-8, H-4, H-4); 2.41-2.33 (m, H-5); 2.31 (d, $J = 2.4$ Hz, H-11); 2.12-2.03 (m, H-9); 1.69-1.59 (m, H-9).

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 165.74 (C, C-12); 149.88 (CH, C-2'); 149.07 (C, C-10'); 145.24 (C, C-4'); 133.03 (CH, C-16); 130.44 (CH, C-8'); 129.74 (C, C-13); 129.52 (CH, C-14/18); 128.85 (CH, C-7'); 128.23 (CH, C-15/17); 126.65 (CH, C-6'); 123.97 (CH, C-5'); 116.93 (CH, C-3'); 87.32 (C, C-10); 71.01 (CH, C-11); 69.79 (CH, C-3); 67.62 (CH, C-2); 57.69 (CH_2 , C-7); 39.20 (CH_2 , C-8); 31.96 (CH_2 , C-4); 31.61 (CH, C-6); 29.38 (CH, C-5); 26.24 (CH_2 , C-9).

H,H -COSY, HMQC, HMBC

Ms-MAT (150 °C): m/z 397 (M^{+1} , 56.81); 396 (M^+ , 71.40); 374 (4.88); 352 (53.41); 325 (40.25); 292 (52.64); 291 (73.70); 275 (81.59); 259 (23.80); 247 (65.02); 233 (61.61); 220 (45.47); 204 (19.81); 182 (31.22); 168 (62.19); 154 (33.64); 132 (14.52); 120 (32.13); 115 (27.42); 105 (100); 91 (21.73); 77 (62.13); 65 (8.33).

HRMS ($C_{26}H_{24}N_2O_2$) calcd.: 396.1837; found: 396.1825.

Benzoic acid 6-ethynyl-2-quinolin-4-yl-1-aza-bicyclo[3.2.2]non-3-yl ester 239

Cinchonidinalkinmesylat (500 mg, 1.35 mmol) reagierte mit NaOBz (600 mg, 4.17mmol) in TFE zu den Benzoaten **239** (138 mg ,26%) und **238** (80 mg, 15%).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.83 (d, *J* = 4.5 Hz, H-2'); 8.15-8.08 (m, H-5', H-8'); 7.79-7.73 (m, H-Ar, H-Ar); 7.72-7.66 (m, H-7'); 7.65-7.57 (m, H-6'); 7.47 (d, *J* = 4.6 Hz, H-3'); 7.45-7.40 (m, H-Ar); 7.30-7.24 (m, H-Ar, H-Ar); 6.55-6.43 (m, H-3); 4.84 (d, *J* = 10.7 Hz, H-2); 3.58-3.48 (m, H-8); 3.26-3.15 (m, H-8); 3.11-3.0 (m, H-7, H-7, H-4); 2.78-2.70 (m, H-6); 2.53 (d, *J* = 2.6 Hz, H-11); 2.42-2.35 (m, H-5); 2.09-1.94 (m, H-9); 1.90-1.74 (m, H-4, H-9).

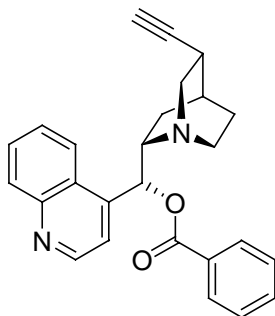
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 165.49 (C, C-12); 150.15 (CH, C-2'); 149.00 (C, C-10'); 145.93 (C, C-4'); 132.89 (CH, C-16); 130.89 (CH, C-8'); 129.87 (C, C-13); 129.43 (CH, C-14/18); 128.77 (CH, C-7'); 128.18 (CH, C-15/17); 127.52 (C, C-9'); 126.57 (CH, C-6'); 123.72 (CH, C-5'); 116.91 (CH, C-3'); 85.88 (C, C-10); 71.21 (CH, C-11); 69.09 (CH, C-3); 65.72 (CH, C-2); 48.87 (CH₂, C-8); 48.36 (CH₂, C-7); 36.45 (CH₂, C-4); 29.69 (CH₂, C-9); 29.21 (CH, C-5); 29.02 (CH, C-6).

H,H-COSY, HMQC

IR (Golden Gate ATR) ν 3295 w, 2931 w, 2867 w, 2360 w, 1713 s, 1592 w, 1509 w, 1451 w, 1267 vs, 1146 m, 1110 s, 1070 m, 1026 m, 973 m, 711s.

Ms-MAT (150 °C): m/z 397 (M⁺+1, 100); 396 (M⁺, 95.06); 374 (89.74); 353 (32.49); 291 (95.16); 275 (95.70); 259 (10.18); 247 (65.08); 233 (41.51); 218 (21.35); 204 (16.97); 193 (13.09); 182 (22.17); 169 (51.85); 154 (24.08); 142 (26.16); 134 (6.28); 120 (10.96); 115 (19.0); 105 (98.06); 91 (14.14); 77 (76.70); 73 (40.40).

HRMS (C₂₆H₂₄N₂O₂) calcd.: 396.1837; found: 396.1833.

Benzoic acid (5-ethynyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-2-yl)-quinolin-4-yl-methyl ester 238

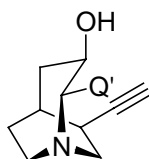
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.88 (d, *J* = 4.4 Hz, H-2'); 8.32 (d, *J* = 8.3 Hz, H-5'); 8.13 (d, *J* = 6.8 Hz, H-8'); 8.12-8.08 (m, H-Ar, H-Ar), 7.76-7.68 (m, H-7'); 7.65-7.55 (m, H-6', H-Ar); 7.49-7.43 (m, H-3', H-Ar); 6.79 (d, *J* = 7.2 Hz, H-9); 3.72-3.63 (m, H-8), 3.26-3.10 (m, H-6, H-2); 2.85-2.78 (m, H-2); 2.66-2.54 (m, H-6), 2.55 (m, H-3); 2.28-2.21 (m, H-7); 2.09-2.04 (m, H-11, H-4); 1.80-1.69 (m, H-7, H-5); 1.52-1.41 (m, H-5).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 165.55 (C, C-12); 149.93 (CH, C-2'); 148.56 (C, C-10'); 145.31 (C, C-4'); 133.41 (CH, C-16); 130.44 (CH, C-8'); 129.64 (CH, C-14/18); 129.17 (CH, C-7'); 128.57 (CH, C-15/17); 126.90 (CH, C-6'); 125.99 (C, C-9'); 123.28 (CH, C-5'); 118.56 (CH, C-3'); 87.60 (C, C-10); 74.26 (CH, C-9); 68.84 (CH, C-11); 59.49 (CH, C-8); 57.66 (CH₂, C-2); 41.94 (CH₂, C-8); 40.96 (CH, C-3); 27.45 (CH, C-4); 26.23 (CH₂, C-5); 24.68 (CH₂, C-7).

H,H-COSY, HMQC gemessen.

Ms-MAT (150 °C): *m/z* 397 (M⁺+1, 40.98) 396 (M⁺, 9.83) 375 (10.97); 358 (22.51), 291 (31.38), 276 (28.76), 273 (28.76), 245 (10.18); 233 (8.70); 195 (7.10); 181 (15.48); 168 (24.54), 158 (42.79), 154 (11.60); 142 (20.17), 134 (100), 122 (17.38); 115 (8.42); 105 (45.51), 91 (23.74), 78 (40.25), 73 (27.46); 65(8.15).

HRMS calcd.: (C₂₆H₂₄N₂O₂) calcd.: 396.1837 ; found:396.1833.

6-Ethynyl-2-quinolin-4-yl-1-aza-bicyclo[3.2.2]nonan-3-ol 240

Cinchonidinmesylat **228** (500 mg, 1.35 mmol) reagierte in reinem Wasser zum Alkohol 240 (46 mg, 11%).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8.80 (d, $J = 4.5$ Hz, H-2'); 8.09-8.04 (m, H-5'); 8.0 (dd, $J = 1.0, 8.4$ Hz, H-8'); 7.65-7.58 (m, H-7'); 7.57-7.52 (m, H-6'); 7.50 (d, $J = 4.6$ Hz, H-3'); 5.02-4.92 (m, H-3); 4.43 (d, $J = 10.2$ Hz, H-2); 3.45-3.35 (m, H-8); 3.13-3.01 (m, H-7, H-7, H-8); 2.97-2.86 (m, H-4); 2.73-2.68 (m, H-6); 2.35-2.28 (m, H-11, H-5); 2.03-1.92 (m, H-9); 1.87-1.74 (m, H-4, H-9).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 149.83 (CH, C-2'); 148.68 (C, C-10'); 147.62 (C, C-4'); 130.11 (CH, C-8'); 128.88 (CH, C-7'); 127.81 (C, C-9'); 126.57 (CH, C-6'); 123.76 (CH, C-5'); 116.98 (CH, C-3'); 86.54 (C, C-10); 70.57 (CH, C-11); 67.25 (CH, C-2); 66.97 (CH, C-3); 48.97 (CH_2 , C-7); 48.90 (CH_2 , C-8); 40.39 (CH_2 , C-4); 29.58 (CH_2 , C-9); 29.07 (CH, C-5); 28.91 (CH, C-6).

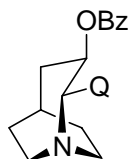
H-COSY, HMQC und HMBC gemessen

IR (Golden Gate ATR) ν 3262 w, 2901 w, 2360 m, 2342 m, 1718 w, 1588 w, 1511 w, 1441 m, 1343 m, 1130 m, 1045 s, 1007 m, 823 m, 761 m.

LC-MS (ESI) calcd. ($\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}$, $\text{M}^+ + 1$): calcd.: 293.1654; found: 293.1668..

15.8 Versuche zu Kapitel 12

Benzoic acid 2-(6-methoxy-quinolin-4-yl)-6-vinyl-1-aza-bicyclo[3.2.2]non-3-yl-ester 241



Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift III wurde Chininmesylat (956 mg, 2 mmol) mit Natriumbenzoat (576 mg, 4 mmol) in Methanol (6 ml) zum α -aminobenzoat **241** (48 mg, 6%), **242** (20 mg, 3%), **245** (74 mg, 11%) umgesetzt.

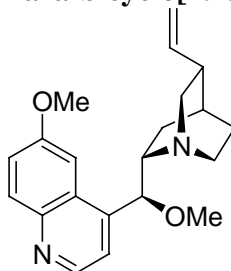
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8.64 (d, $J = 4.6$ Hz, H-2'); 8.05-8.02 (m, H-8'); 7.77-7.72 (m, H-7'); 7.47-7.42 (m, H-6', H-Ar, H-Ar); 7.40-7.34 (m, H-5', H-Ar); 7.32 (d, $J = 4.6$ Hz, H-3'); 7.30-7.25 (m, H-Ar, H-Ar); 6.23 (ddd, $J = 7.0, 10.4, 17.2$ Hz, H-10); 6.10-6.0 (m, H-3); 5.29-5.16 (m, H-11, H-11); 4.69 (d, $J = 10.8$ Hz, H-2); 4.02 (s, OCH_3 , H-11'); 3.54-3.46 (m, H-8); 3.30-3.19 (m, H-8); 2.99-2.82 (m, H-7, H-4, H-7); 2.58-2.46 (m, H-6); 2.11-1.93 (m, H-9, H-9); 1.87-1.75 (m, H-4).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 165.74 (C, C-12); 157.96 (C, C6'); 147.58 (C, C-10'); 147.17 (CH, C-2'); 144.96 (C, C-4'); 139.83 (CH_2 , C-10); 133.03 (CH, C-Ar); 131.13 (CH, C-8'); 129.68 (C, C-13); 129.43 (CH, C-Ar, C-Ar); 128.65 (C, C-9); 128.24 (CH, C-Ar, C-Ar); 121.45 (CH, C-7'); 116.73 (CH, C-3'); 115.54 (CH_2 , C-11); 102.59 (CH, C-5'); 69.07 (CH, C-3); 65.16 (CH, C-2); 55.58 (CH_3 , C-11'); 49.43 (CH_2 , C-7); 47.30 (CH_2 , C-8); 41.10 (CH, C-6); 36.69 (CH_2 , C-4); 31.35 (CH_2 , C-9); 30.03 (CH, C-5).

MS-MAT (100 °C): m/z 429 ($\text{M}^+ + 1$, 11.77); 428 (M^+ , 34.33); 397 (2.83); 343 (4.63); 324 (25.84); 308 (39.35); 292 (11.02); 281 (3.83); 278 (10.47); 262 (36.84); 251 (4.20); 237 (8.23); 218 (20.20); 211 (6.02); 198 (11.50); 188 (37.51); 172 (22.06); 167 (13.66); 150 (3.20); 138 (31.31); 136 (100); 123 (98.40); 105 (60.58); 91 (59.91); 81 (22.97); 77 (42.43); 73 (43.06); 65 (10.66).

HRMS: calcd.: 428.2099; found: 428.2100.

6-Methoxy-4-[methoxy-(5-vinyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-2-yl)-methyl]-quinoline 245



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8.73 (d, $J = 4.4$ Hz, H-2'); 8.04 (d, $J = 9.3$ Hz, H-8'); 7.79-7.70 (bs, H-5'); 7.38 (dd, $J = 2.8, 9.2$ Hz, H-7'); 7.34 (d, $J = 4.1$ Hz, H-3'); 5.68 (ddd, $J = 7.5, 10.3, 17.4$ Hz, H-10); 4.98-4.87 (m, H-11, H-11); 4.61 (d, $J = 9.0$ Hz, H-9); 3.92 (s, H-11', OCH_3); 3.42-3.3. (m, H-8); 3.31 (d, $J = 10.0, 13.8$ Hz, H-2); 3.22-3.14 (m, H-6, H-12, OMe); 2.90-2.81 (m, H-6); 2.78-2.71 (m, H-2); 2.29-2.20 (m, H-3); 1.66-1.51 (m, H-4, H-5, H-5); 1.25, 1.13 (m, H-7); 0.84-0.76 (m, H-7).

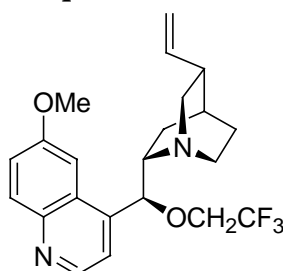
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 157.67 (C, C-6'); 147.24 (CH, C-2'); 144.87 (C, C-10'); 142.83 (C, C-4'); 141.61 (CH, C-10); 131.72 (CH, C-8'); 128.10 (C, C-9'); 121.93 (CH, C-3'); 121.79 (CH, C-7'); 114.22 (CH_2 , C-11); 102.14 (CH, C-5'); 59.59 (CH, C-8); 56.81 (CH_3 , C-12); 56.08 (CH_2 , C-2); 55.59 (CH_3 , C-11'); 41.05 (CH_2 , C-6); 39.71 (CH, C-3); 28.13 (CH_2 , C-5); 27.44 (CH, C-4); 25.32 (CH_2 , C-7).

$^1\text{H-NMR}$, $^2\text{D-NMR}$, $^3\text{D-NMR}$

Ms-MAT (100 °C): m/z 338 (M^+ , 3.34); 307 (3.01); 279 (2.64); 225 (3.50); 211 (3.95); 198 (4.90); 188 (11.78); 172 (10.48); 155 (4.36); 136 (100); 108 (5.98); 94 (5.24); 81 (16.40); 67 (4.86).

HRMS ($C_{21}H_{26}N_2O_2$): calcd.: 338.1994; found: 338.1994.

6-Methoxy-4-[(2,2,2-trifluoro-ethoxy)-(5-vinyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-2-yl)-methyl]-quinoline 248



Chininmesylat (445 mg, 1.1 mmol) wurde in TFE mit KCN (5.7 mmol) zu Verbindung **248** (40.2 mg, 9%).

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.78 (d, $J = 4.3$ Hz, H-2'); 8.07 (d, $J = 9.3$ Hz, H-8'); 7.65-7.50 (bs, H-5'); 7.42 (dd, $J = 2.7, 9.2$ Hz, H-7'); 7.40-7.32 (bs, H-3'); 5.71 (ddd, $J = 7.4, 10.3, 17.4$ Hz, H-10); 5.00-4.90 (m, H-11, H-11); 3.93 (s, H-11', OCH_3); 3.86-3.64 (m, H-12, H-13, CH_2CF_3); 3.52-3.34 (bs, H-8); 3.32-3.20 (m, H-2, H-6); 2.90-2.79 (m, H-6); 2.76-2.69 (m, H-2); 2.31-2.20 (m, H-3); 1.67-1.63 (m, H-5); 1.62-1.54 (m, H-5, H-4); 1.38-1.23 (m, H-7); 0.91-0.81 (m, H-7).

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 185.19 (C, C-6'); 147.73 (C, C-10'); 147.32 (CH, C-2'); 145.0 (C, C-4'); 140.90 (CH, C-10); 132.08 (CH, C-8'); 128.70/125.88 (C (F), $J = 282$ Hz, C-13); 125.43 (C, C-9'); 122.64 (CH, C-7'); 120.17 (CH, C-3'); 114.75 (CH_2 , C-11); 101.52 (CH, C-5'); 77.21 (CH, C-9); 66.15/65.85/65.52/65.17 (CH_2 , $J = 34$ Hz, C-12); 55.82 (CH_2 , C-2); 55.68 (CH_3 , C-11', OCH_3); 41.17 (CH_2 , C-6); 39.17 (CH, C-3); 27.70 (CH_2 , C-5); 27.60 (CH, C-4); 25.02 (CH_2 , C-7).

HMQC, H,H-COSY

Ms-MAT (80 °C): m/z 407 ($M^+ + 1$, 2.82); 406 (M^+ , 10.22); 387 (1.91); 307 (8.47); 279 (2.34); 257 (2.79); 239 (2.45); 223 (4.94); 211 (3.46); 196 (2.71); 188 (23.37); 172 (13.71); 149 (30.34); 136 (97.50); 109 (3.48); 95 (9.06); 80 (25.66); 73 (100).

HRMS ($C_{22}H_{25}N_2O_2F_3$) calcd.: 406.1868; found: 406.1870.

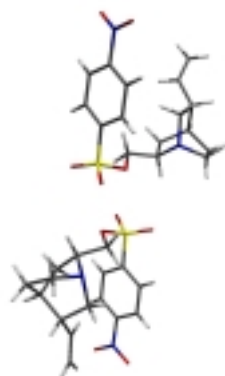
16 Anhang

16.1 Röntgenstrukturen

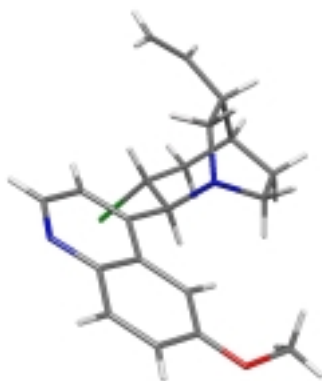
Neben den im Rahmen dieser Arbeit angegebenen Kristalldaten sind zusätzliche Informationen zu den Röntgenstrukturen verfügbar:

- Details der Strukturbestimmung
- Koordinatin und äquivalente isotrope thermische Parameter der Atome (C, N, O, Cl, Br)
- Atomposition und isotrope Parameter der Wasserstoffatome
- Bindungslängen, Bindungswinkel und Torsionswinkel

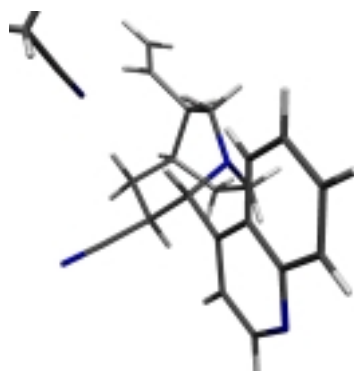
Nosylat 90



Summenformel	$C_{16}H_{20}N_2O_5S$
Molekulargewicht	352.40
Temperatur [K]	300(2)
Einkristallmaße [mm]	3.7 x 0.43 x 0.05 mm
Kristallsystem	Orthorhombic
Raumgruppe	P 21 21 21
a, b, c, [Å]	6.894(1) 9.064(2) 54.238(11)
α, β, γ [deg]	90.0 90.0 90.0
V [Å ³]	3389.2(11)
Formeleinheiten Z	8
Berechnete Dichte D [g/cm ³]	1.381
F (000) (Elektronen)	1488
Bestrahlung [Å] MoK α	0.71073

Chlorid 135

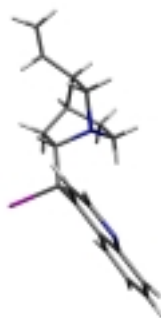
Summenformel	$C_{20}H_{23}ClN_2O_1$
Molekulargewicht	342.85
Temperatur [K]	300(2)
Einkristallmaße [mm]	0.41 x 0.30 x 0.28
Kristallsystem	Monoklin
Raumgruppe	P 21
a, b, c, [Å]	8.271(2) 7.096(2) 15.278(3)
α , β , γ [deg]	90.0 94.74(3) 90.0
V [Å ³]	893.6(4)
Formeleinheiten Z	2
Berechnete Dichte D [g/cm ³]	1.274
F (000) (Elektronen)	364
Bestrahlung [Å] MoK α	0.71073

Nitril 169

Summenformel	$C_{20}H_{21}N_3$
Molekulargewicht	303.40

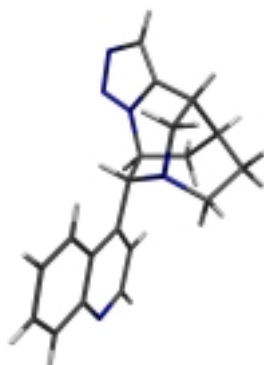
Temperatur [K]	300(2)
Einkristallmaße [mm]	2.6 x 1.6 x 1.0
Kristallsystem	Monoklin
Raumgruppe	P 21
a, b, c, [Å]	10.129(3) 11.252(3) 14.788(4)
α , β , γ [deg]	90.0 100.22(3) 90.0
V [Å ³]	1658.7(8)
Formeleinheiten Z	4
Berechnete Dichte D [g/cm ³]	1.215
F (000) (Elektronen)	648
Bestrahlung [Å] MoK _{α}	0.71073

Cinchonidinbromid 172

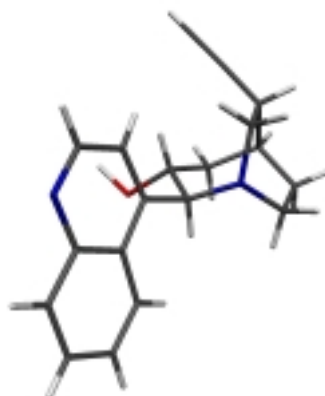


Summenformel	C ₁₉ H ₂₁ BrN ₂
Molekulargewicht	357.29
Temperatur [K]	300(2)
Einkristallmaße [mm]	0.48 x 0.22 x 0.22
Kristallsystem	Orthorhombisch
Raumgruppe	P 21 21 21
a, b, c, [Å]	7.871(2) 10.716(3) 20.540(4)
α , β , γ [deg]	90.0 90.0 90.0
V [Å ³]	1732.5(7)
Formeleinheiten Z	4
Berechnete Dichte D [g/cm ³]	1.370
F (000) (Elektronen)	736
Bestrahlung [Å] MoK _{α}	0.71073

Triazol 190



Summenformel	C ₁₉ H ₁₉ N ₅
Molekulargewicht	317.39
Temperatur [K]	300(2)
Einkristallmaße [mm]	59 x 1.7 x 0.28 mm
Kristallsystem	Monoclin
Raumgruppe	P 21
a, b, c, [Å]	9.940(2) 6.552(2) 11.817(3)
α, β, γ [deg]	90.0 102.28(3) 90.0
V [Å ³]	752.0(3)
Formeleinheiten Z	2
Berechnete Dichte D [g/cm ³]	1.402
F (000) (Elektronen)	336
Bestrahlung [Å] MoK _α	0.71073

[3.2.2]-Alkohol 240

Summenformel	C ₁₉ H ₂₀ N ₂ O
Molekulargewicht	292.37
Temperatur [K]	300(2)
Einkristallmaße [mm]	0.57 x 0.26 x 0.26 mm
Kristallsystem	Orthorhombisch
Raumgruppe	P 21 21 21
a, b, c, [Å]	10.235(2) 11.689(3) 13.017(3)
α, β, γ [deg]	90.0 90.0 90.0
V [Å ³]	1557.3(6)
Formeleinheiten Z	4
Berechnete Dichte D [g/cm ³]	1.247
F (000) (Elektronen)	624
Bestrahlung [Å] MoK _α	0.71073

Curriculum vitae

Persönliche Daten

Name	Franz
Vornamen	Martin Heiko
Geburtsdatum	27.09.1969
Geburtsort	Peine
Familienstand	ledig

Schulbildung

1976 -1988	Grundschule Kurt-Schumacher-Schule
1978 -1980	Grundschule Grimselweg
1980 -1982	Orientierungsstufe Gartenheim
1982 -1989	Gymnasium Käthe-Kollwitz-Schule/Hannover

Wehrdienst

1989 -1990	Grundwehrdienst
------------	-----------------

Studium

Oktober 1990	Immatrikulation an der Universität Hannover, für das Studienfach Chemie (Diplom)
September 1992	Erwerb des Vordiploms
Juni 1998	Hauptdiplomprüfung
	Juni 1998 - Dezember 1998 Diplomarbeit unter Leitung von H. M. R. Hoffmann, PhD, DSc, am Institut für Organische Chemie der Universität Hannover, Thema: Neuartige enantiomerenreine vicinale Diamine und enantiomerenreine 2,5-disubstituierte Chinuclidine aus den Fragmenten der <i>Cinchona</i> Alkaloide.

Promotion

seit Januar 1999	Anfertigung der Promotion unter Leitung von H. M. R. Hoffmann, PhD, DSc, am Institut für Organische Chemie der Universität Hannover
------------------	---

Poster/ Veröffentlichungen

O. Schrake, M. H. Franz, R. Wartchow, H. M. R. Hoffmann „Recalcitrant S_N2 Displacements at Carbon C9 of Quincorine and Quincoridine: 1,2-Amino Halides and Mesylates with Configurationally Rigid Nitrogen”, *Tetrahedron* **2000**, 56, 4453.

Poster: „Recent Advances in Cinchona Alkaloids Chemistry”, H. M. R. Hoffmann, W. M. Braje, J. Frackenpohl, M. H. Franz, J. Holzgrefe, V. Rahn, S. Röper, O. Schrake, (37th IUPAC-Congress 1999)