

**Entwicklung organokatalysierter
Annelierungs- und Dominoreaktionen
zur Synthese
naturstoffinspirierter Substanzsammlungen**

Dissertation
zur Erlangung des akademischen Grades
eines Doktors der Naturwissenschaften
(Dr. rer. nat.)

der Fakultät Chemie
der Technischen Universität Dortmund
vorgelegt
von Diplom-Chemiker Heiko Dückert
aus Siegburg

Dortmund 2011

Von der Fakultät Chemie der Technischen Universität Dortmund als Dissertation angenommen am 03.03.2011

Dekan: Prof. Dr. Heinz Rehage

Erster Gutachter: Prof. Dr. Herbert Waldmann

Zweiter Gutachter: Prof. Dr. Mathias Christmann

Tag der mündlichen Prüfung: 03.03.2011

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von September 2006 bis Januar 2011 unter Anleitung von Prof. Dr. Herbert Waldmann an der Technischen Universität Dortmund und am Max-Planck-Institut für Molekulare Physiologie, Dortmund angefertigt

Meiner Familie

| | | |
|-------|---|----|
| 1 | Planung der Synthesen von Substanzsammlungen in der chemischen Biologie | 1 |
| 2 | Organokatalysierte Annelierungen zur Synthese einer naturstoffinspirierten Substanzsammlung | 5 |
| 2.1 | Einleitung | 5 |
| 2.2 | Zielsetzung | 7 |
| 2.3 | Phosphinkatalysierte [4+2]-Annelierungen | 7 |
| 2.4 | Stereoselektive [4+2]-Annelierungsreaktionen | 10 |
| 2.4.1 | Analytische Racematspaltung mittels HPLC | 11 |
| 2.4.2 | Katalyse mit chiralen Phosphinen | 12 |
| 2.4.3 | Katalyse mit chiralen Pyrrolidinen | 14 |
| 2.4.4 | Entwicklung von Katalysatoren auf Basis von Cinchona-Alkaloiden | 18 |
| 2.4.5 | Quenchen der Annelierungsreaktion | 30 |
| 2.4.6 | Test der β -iso-Cinchonine mit 6'-Aryl-Substituenten als Katalysatoren | 33 |
| 2.4.7 | Synthese einer Substanzsammlung durch stereoselektive [4+2]-Annelierung von elektronenarmen Alkinen und 3-Formylchromonen | 35 |
| 2.5 | Untersuchung des Substratspektrums | 37 |
| 2.5.1 | α,β -ungesättigte Dicarbonyle als Substrate für die Annelierungsreaktion mit DMAD | 38 |
| 2.5.2 | Elektronenarme Alkine als Substrate für die Annelierungsreaktion mit DMAD | 45 |
| 2.6 | Scale-up der [4+2]-Annelierungsreaktion | 48 |
| 3 | Dominoreaktionen zur Synthese einer indolalkaloid-inspirierten Substanzsammlung | 52 |
| 3.1 | Einleitung | 52 |
| 3.1.1 | Vorangehende Arbeiten | 53 |
| 3.2 | Zielsetzung | 55 |
| 3.3 | Erweiterung der Dominoreaktion | 55 |
| 3.3.1 | Optimierung der Dominoreaktion von der Stufe des Pyranochromanons | 55 |
| 3.3.2 | Anpassung der Annelierungsreaktion an die Erfordernisse der Dominosequenz | 58 |

| | | |
|-------|--|-----|
| 3.3.3 | Durchführung der Dominoreaktion ausgehend von 3-Formylchromon | 59 |
| 3.4 | Synthese einer Substanzsammlung von Tetrahydroindolochinolizinen..... | 60 |
| 3.4.1 | Dominoreaktion mit verschiedenen Arylethylaminen | 62 |
| 3.4.2 | Derivatisierung von Indolochinolizin 83 | 64 |
| 3.5 | Mechanismus der Dominoreaktion | 65 |
| 3.5.1 | Struktur des Intermediats und seine Bildung | 65 |
| 3.5.2 | Säurekatalysierte Umlagerung | 68 |
| 3.5.3 | Nebenprodukte | 70 |
| 3.6 | Stereochemische Aspekte..... | 71 |
| 3.6.1 | Stereoselektive Dominoreaktionen | 71 |
| 3.6.2 | Racematspaltung mittels präparativer HPLC..... | 74 |
| 3.6.3 | Aufklärung der absoluten Konfiguration | 76 |
| 3.7 | Molekulare Sonden zur Aufklärung der biologischen Aktivität der Indolochinolizine . | 80 |
| 3.7.1 | Molekulare Sonden für die Affinitätschromatographie | 80 |
| 3.7.2 | Molekulare Sonde für Fluoreszenzexperimente | 93 |
| 4 | Zusammenfassung | 96 |
| 5 | Diskussion | 102 |
| 6 | Experimenteller Teil..... | 106 |
| 6.1 | Allgemeine Informationen..... | 106 |
| 6.2 | Synthesen zu Kapitel 2..... | 107 |
| 6.2.1 | Generelle Arbeitsvorschriften für die Annelierung von 3-Formyl-chromonen und elektronenarmen Acetylenen | 107 |
| 6.2.2 | Synthese von Katalysatoren für die Annelierungsreaktion | 109 |
| 6.2.3 | Stereoselektive Synthese einer Substanzsammlung | 127 |
| 6.2.4 | Synthese von α,β -ungesättigten Dicarbonylen und deren Evaluation..... | 134 |
| 6.2.5 | Scale-up der Annelierung von 3-Formylchromon und DMAD..... | 145 |

| | | |
|-------|---|-----|
| 6.2.6 | Synthesen mit verschiedenen Alkinen..... | 148 |
| 6.3 | Synthesen zu Kapitel 3 | 152 |
| 6.3.2 | Optimierung der Reaktion | 152 |
| 6.3.3 | Synthese einer Substanzsammlung | 153 |
| 6.3.4 | Versuche zu Dominoreaktion mit verschiedenen Arylethylaminen..... | 175 |
| 6.3.5 | Versuche zur Aufklärung des Reaktionsmechanismus | 179 |
| 6.3.6 | Versuche zu stereoselektiven Dominoreaktionen..... | 181 |
| 6.3.7 | Synthese der Sonden mit Amin-Funktion zur Affinitätschromatographie | 182 |
| 6.3.8 | Synthese von Sonden mit Biotin-Funktion zur Affinitätschromatographie | 203 |
| 6.3.9 | Synthese molekularer Sonden für Fluoreszenzexperimente..... | 212 |
| | Abbildungsverzeichnis | 219 |
| | Abkürzungsverzeichnis | 223 |
| | Literaturverzeichnis | 225 |
| | Anhang | |

1 Planung der Synthesen von Substanzsammlungen in der chemischen Biologie

Die chemische Biologie untersucht biologische Systeme mit chemischen Methoden. Eine Methode zur Entwicklung niedermolekularer Substanzen zur Beeinflussung biologischer Systeme ist der vorwärts gerichtete chemisch-genetische Ansatz.^[1, 2] Hierbei werden Zellen mit niedermolekularen Verbindungen inkubiert und ihre Auswirkungen auf den Phänotyp betrachtet. Durch Identifizierung der Zielproteine, die durch eingesetzte Substanzen beeinflusst werden, können Modulatoren für die unterschiedlichsten zellulären Prozesse gefunden werden. Der rückwärts gerichtete chemisch-genetische Ansatz fußt auf dem Einsatz von Methoden zum Hochdurchsatzscreening großer chemischer Bibliotheken. Die Anzahl getesteter Substanzen in diesem Ansatz ist oft groß, doch die Ergebnisse der Methoden blieben weit hinter den Erwartungen zurück.^[3] Die beiden chemisch-genetischen Ansätze und ihre Verknüpfung mit chemischen Methoden zeigt Abbildung 1. Der größte Unterschied zwischen den beiden Ansätzen ist der Ausgangspunkt. Beim rückwärts gerichteten Ansatz ist der erste Schritt die Wahl eines Zielproteins. Dies erfolgt typischerweise mittels molekular-genetischer Methoden. Beim vorwärts gerichteten Ansatz hingegen stellt die Identifizierung des Zielproteins den zweiten Schritt dar. Beide Ansätze benötigen Substanzbibliotheken, an diese werden jedoch verschiedene Anforderungen gestellt. Daher ist eine abgestimmte Planung der Synthesen von großer Bedeutung.

Heute versucht man, den Schwerpunkt bei der Planung von Substanzbibliotheken nicht nur auf die Anzahl der Moleküle zu legen. Mit mehreren teilweise sehr unterschiedlichen Konzepten beschreitet die aktuelle Forschung dahingehend neue Wege. Den Naturstoffen wird dabei besondere Bedeutung zugemessen, da ihr Nutzen für den entsprechenden Organismus *in* einer Interaktion mit Biomolekülen liegt und ihre Biosynthese *aus* einer Interaktion mit Proteinen hervorgeht.^[4-6]

Da das Potenzial der Naturstoffe in der Erforschung biologisch wirksamer Substanzen bei weitem noch nicht ausgeschöpft ist,^[7-9] orientieren sich die im Folgenden beschriebenen Ansätze zur Planung von Synthesen auf die eine oder andere Weise an Naturstoffen.

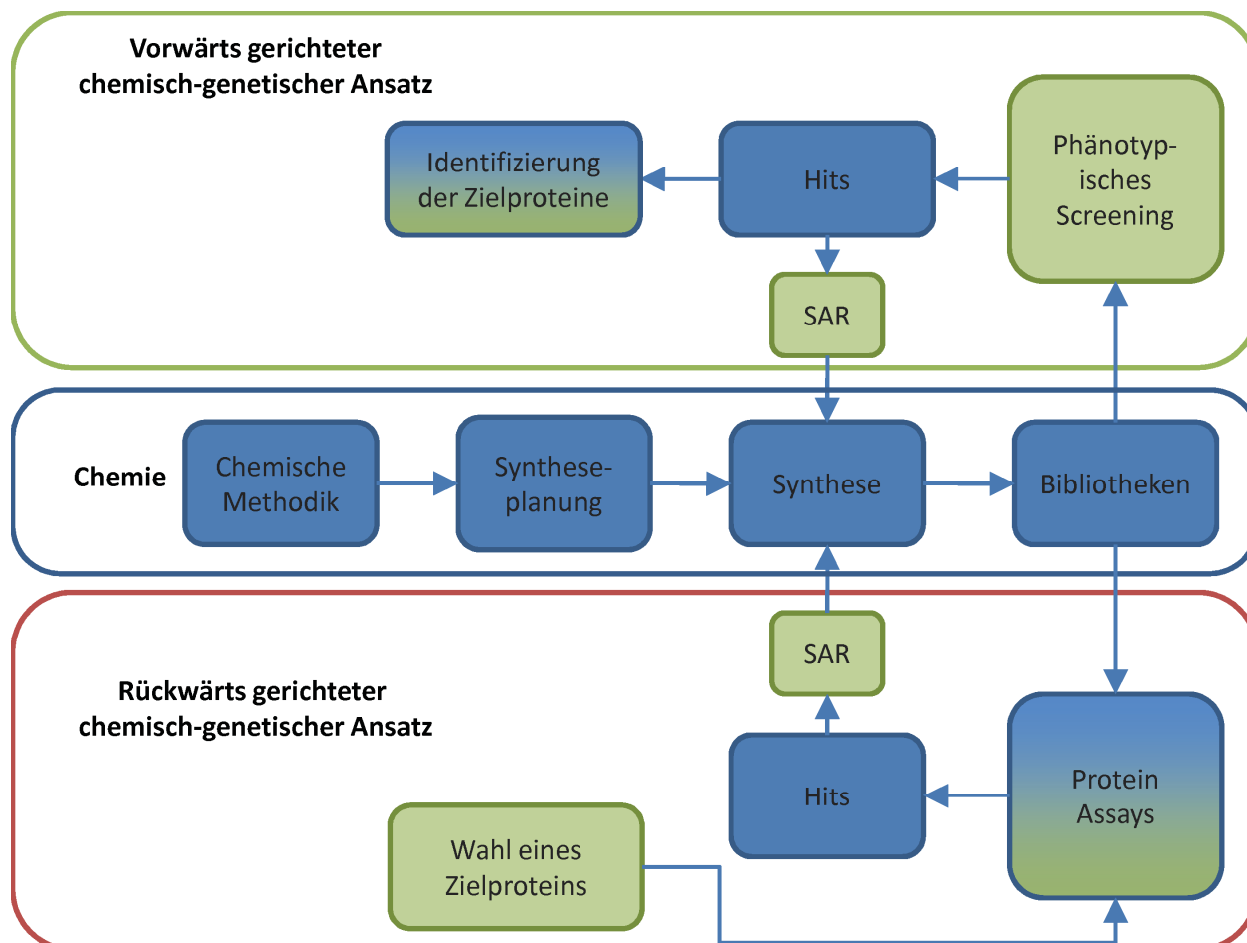


Abbildung 1: Die Einbindung von Substanzbibliotheken in die chemische Biologie
 Biologische Arbeitsschritte sind in grün, chemische Arbeitsschritte oder Substanzen in blau und chemisch-biologische Arbeitsschritte sind in blau-grün dargestellt. SAR: Struktur-Wirkungs-Beziehung

Das von *Danishefsky* eingeführte Konzept »Diverted Total Synthesis« stellt einen Ansatz zur Synthese biologisch relevanter Substanzbibliotheken dar. Wie auch in der klassischen Total-synthese ist dabei zunächst ein Naturstoff selbst das Ziel der Synthese. Entlang des Synthesewegs werden Schlüsselintermediate verändert, um Moleküle zu synthetisieren, die dem Naturstoff ähnlich sind. Ein Vorteil dieser Strategie ist der Zugang zu Analoga, die ausgehend vom eigentlichen Naturstoff nur schwer oder gar nicht herstellbar sind.^[10-13]

Einen Zugang zu großen Substanzbibliotheken liefert das von *Schreiber* eingeführte Konzept »Diversity-Oriented Synthesis.« Im Gegensatz zur Totalsynthese wird hier eine vorwärtsgerichtete Planung der Synthesen eingesetzt. Produkte eines Syntheseschritts haben strukturelle Merkmale gemeinsam, die sie als Edukte des nächsten Schritts qualifizieren. »Diversity-Oriented Synthesis« erzeugt in seinen Bibliotheken eine breitere chemische Diversität als klassische kombinatorische Chemie, da die Umwandlung eines Grundgerüsts in mehrere andere durch verschiedene Reagenzien explizit vorgesehen ist.^[14-16]

Das Konzept »Structural Classification Of Natural Products« (SCONP) wurde von *Waldmann* aufgestellt. Hierbei handelt es sich um eine Methode zur Auswahl, nicht aber zur Synthese von Substanzen. Das Prinzip hinter SCONP ist die Klassifizierung von Naturstoffen anhand ihrer Grundgerüste. In einer Baumstruktur erfolgt die Darstellung der komplexesten Grundgerüste als äußere Äste, die sich durch schrittweises Abtrennen von Ringen zum Stamm hin vereinfachen. Das Zentrum schließlich bilden einfache Hetero- und Carbocyclen. Das Ziel ist die Übertragung biologischer Aktivität von einem komplexen Naturstoff auf ein vereinfachtes Grundgerüst.^[17]

Das »Protein Structure Similarity Clustering« (PSSC) ist ein Ansatz, in dem man sich die strukturelle Ähnlichkeit verschiedener Proteinklassen zum Nutzen macht, um auf Ähnlichkeiten ihrer Inhibitoren zu schließen. Die Zahl der Proteinfaltungen ist – genau wie die Zahl der Grundgerüste der Naturstoffe – beschränkt, Proteine mit verschiedener Funktion und Ursprung ähneln sich oft in ihrer räumlichen Struktur. Dieser Ansatz zielt besonders auf sequenzunabhängige, weil nicht offensichtliche, strukturelle Ähnlichkeiten^[18]

»Biology Oriented Synthesis« (BIOS) ist ein übergreifender Ansatz zur Planung der Synthese von biologisch relevanten Substanzbibliotheken. BIOS beinhaltet SCONP und PSSC als chemo- und bioinformatische Konzepte, die entweder einzeln oder zusammen zur Planung der Synthesen dienen.^[5, 18-21] Die naturstoffinspirierte Synthese stellt einen weiteren Ansatz zur Planung der Synthesen von Substanzsammlungen im Rahmen von BIOS dar.^[22] Auch hier wird von Naturstoffen als biologisch relevanten Startpunkten ausgegangen. Bei der naturstoffinspirierten Synthese steht aber nicht, wie bei der Totalsynthese und »Diverted Total Synthesis« ein Naturstoff selbst im Mittelpunkt, sondern eine abgewandelte Struktur. Im Gegensatz zur »Diversity-Oriented Synthesis« ist nicht eine möglichst breite Abdeckung des

chemischen Strukturraumes das Ziel, sondern eine fokussierte Bibliothek. Die mittels naturstoffinspirierter Synthese hergestellte Substanzsammlung eignet sich, im Gegensatz zu SCONP und PSSC, zur Untersuchung in einem vorwärts gerichteten chemisch genetischen Ansatz. Die Variation des ursprünglichen Naturstoffs erfolgt dabei nach Gesichtspunkten der Erhaltung biologischer Aktivität und synthetischer Machbarkeit. Das Ziel ist die einfache Synthese einer Substanzsammlung, die durch strukturelle Gemeinsamkeiten mit dem Vorbildmolekül biologisch relevant ist.

Diese Arbeit zeigt die Synthese solcher naturstoffinspirierter Substanzsammlungen anhand zweier Beispiele. Kapitel 2 beschreibt die Synthese tricyclischer Naturstoffanaloge mittels neu entwickelter Annelierungsreaktionen. Kapitel 3 schildert eine darauf aufbauende Synthese von Indolalkaloid-Analoga durch Dominoreaktionen sowie weitergehende Synthesen zur Untersuchung der Substanzsammlung in einem vorwärts gerichteten chemisch genetischen Ansatz.

2 Organokatalysierte Annelierungen zur Synthese einer naturstoffinspirierten Substanzsammlung

2.1 Einleitung

Eine interessante Gruppe von Naturstoffen sind tricyclische Sauerstoffheterocyclen, abgeleitet vom Chromon oder 4-Chromanon (Abbildung 2). Diese Substanzen, meist isoliert aus Pilzen, zeigen vielfältige biologische Aktivität. Sie ähneln den im Pflanzenreich ubiquitären, therapeutisch bedeutsamen Flavonoiden.^[23]

Das Dihydroxanthon (-)-Nidulalin ist ein Metabolit, der aus dem Pilz *Emericella nidulans* extrahiert wurde^[24] und biologische Aktivität als DNA Topoisomerase II Inhibitor^[25] sowie als Immunomodulator zeigt.^[26] Nidulalin wurde erst kürzlich über eine elfstufige Totalsynthese hergestellt.^[27] Dem Nidulalin sehr ähnlich ist das Diversonol, welches bereits 1978 aus dem Pilz *Penicillium diversum* isoliert wurde.^[28, 29] Die Totalsynthesen von Diversonol und einigen verwandten Naturstoffen sind ebenfalls kürzlich publiziert worden.^[30-32] Ein weiterer Naturstoff mit ähnlichem Grundgerüst ist SB238569. Es wurde bei GlaxoSmithKline aus dem Pilz *C. funicola* TCF 6040 gewonnen. SB238569 und ähnliche Verbindungen inhibieren Metallo- β -Lactamasen und stellen eine neue Inhibitor-Klasse für diese in der Antibiotikaresistenz bedeutsamen Enzyme dar.^[33, 34]

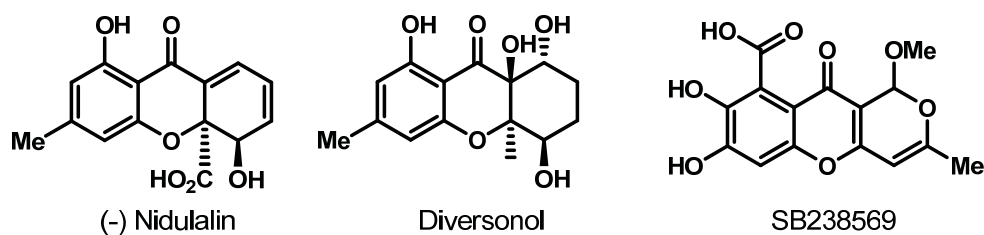


Abbildung 2: Tricyclische Naturstoffe

Zusätzlich zu den oben gezeigten Beispielen fanden ähnliche Verbindungen Eingang in die chemische Synthese. So reagieren Chromonderivate mit elektronenreichen Vinylethern im Sinne einer Hetero-Diels-Alder Reaktion zu substituierten Tetrahydro-pyranochromanonen

(Abbildung 3).^[35] Die Reaktion dieser elektronisch komplementären Substrate verläuft unkat-
 talysiert.

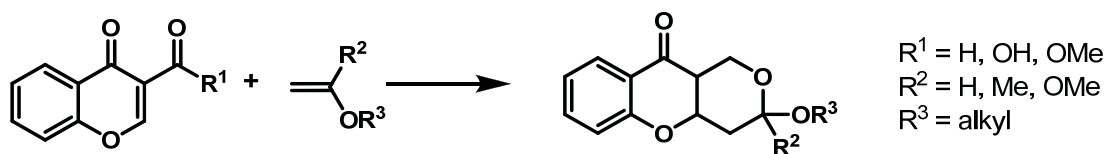


Abbildung 3: Reaktion von Chromonen mit elektronenreichen Alkenen

Ein weiteres Beispiel einer unkatalsierten Cycloaddition elektronisch komplementärer
 Reaktionspartner zeigt Abbildung 4. Das elektronenreiche Dimethylaminovinyl-chromon
 reagiert mit dem elektronenarmen Dimethyl-acetylendicarboxylat **1** (DMAD) zu einem Xan-
 thon.^[36]

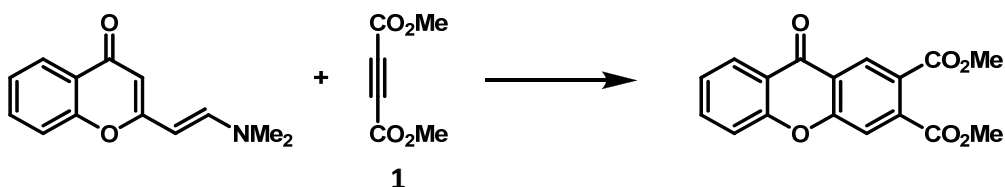


Abbildung 4: Reaktion eines elektronenreichen Chromons mit elektronenarmen Alkin

Die beiden voranstehenden Beispiele zeigen jeweils die Reaktion elektronisch komplemen-
 tärer Edukte. Eine Reaktion elektronisch ähnlicher Spezies hingegen erfordert die Aktivie-
 rung eines Reaktionspartners. Eine solche Aktivierung stellt beispielsweise die seit langem
 bekannte Reaktion von DMAD mit *Lewis*-Basen dar.^[37-39] Die Reaktion von DMAD mit Pyri-
 din führt zunächst zu einem zwitterionischen Intermediat. Dieses durch Umpolung elektro-
 nenreiche Zwitterion reagiert mit einem weiteren Molekül DMAD zu einem Chinolizin
 (Abbildung 5).

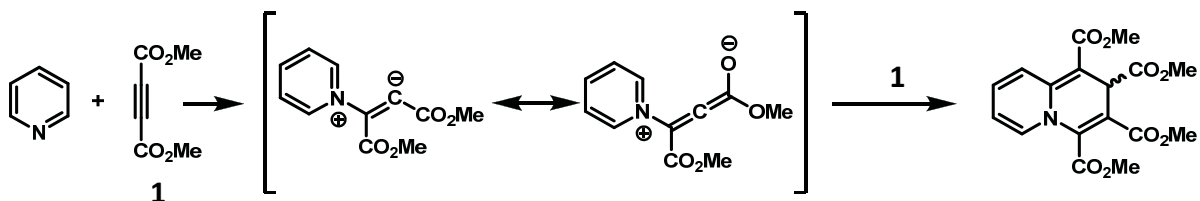


Abbildung 5: Umpolung von DMAD durch Pyridin

Dieses und ähnliche Systeme fanden viele nützliche Anwendungen in der chemischen Syn-
 these, wobei die Aktivierung von Alkinen meist mit Phosphinen geschieht.^[40-42] Besonders
 zur Synthese von Kumin-Derivaten wird diese Methode genutzt.^[43, 44]

2.2 Zielsetzung

In diesem Kapitel wird die Entwicklung einer organokatalysierten [4+2]-Annelierung elektro-
nenarmer Alkine an die ebenfalls elektronenarmen 3-Formylchromone beschrieben. Die
Reaktion basiert auf der Aktivierung des Alkyls durch Umpolung mit einer *Lewis*-Base als
Katalysator. Das mesomeriestabilisierte Zwitterion **2** bildet sich als aktivierte Form des Al-
kyls aus der *Lewis*-Base Triphenylphosphin (**3**) und DMAD (**1**). Dieses elektronenreiche, nuc-
leophile Intermediat soll mit dem elektrophilen 3-Formylchromon (**4**) zur Reaktion gebracht
werden (Abbildung 6).

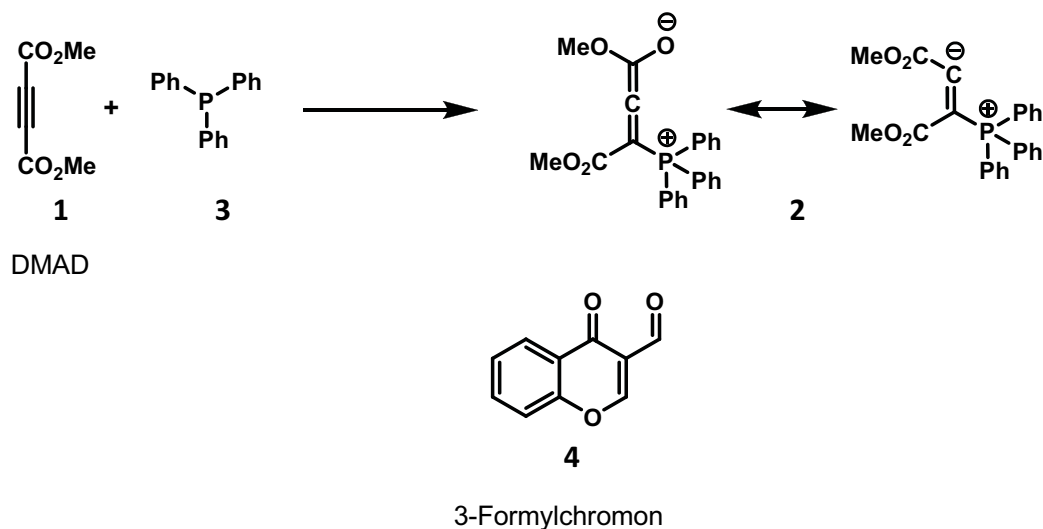


Abbildung 6: Bildung eines Zwitterions aus DMAD und Triphenylphosphin

Mit Hilfe dieser Reaktion erfolgt die Synthese einer naturstoffinspirierten Substanzsam-
mlung, die sich an den gezeigten tricyclischen Naturstoffen (Abbildung 2) orientiert. Die Ent-
wicklung der Reaktion beinhaltet eine stereoselektive Variante mit dafür synthetisierten
Katalysatoren und die Erfassung des Substratspektrums. Die Reaktionsprodukte stellen zum
einen eine naturstoffinspirierte Substanzsammlung dar, ihre Verwendung als Zwischenstu-
fen in weiteren Synthesen wird im darauf folgenden Kapitel beschrieben.

2.3 Phosphinkatalysierte [4+2]-Annelierungen

In einem ersten Experiment wurde 3-Formylchromon mit Dimethyl acetylendicarboxylat
(DMAD) und Triphenylphosphin bei 80°C in Toluol umgesetzt, und durch NMR-
Spektroskopie konnte nachgewiesen werden, dass eine Reaktion abgelaufen war. Jedoch

bietet das 3-Formylchromon mehrere elektrophile Positionen. Sieht man von der sterisch gehinderten 4-Position ab, bleiben zwei mögliche Stellen für einen nucleophilen Angriff des Zwitterions (Abbildung 7). Ein Angriff am Aldehyd würde über eine Abspaltung eines Methanolat-Anions und dessen erneuten Angriff mit Substitution von Triphenylphosphin zu Crotonsäurelacton **5** führen, wie es bei der Reaktion von Benzaldehyd mit **2** der Fall ist.^[39] Ein Angriff an der 2-Position des 3-Formylchromons hingegen bietet zwei Möglichkeiten.

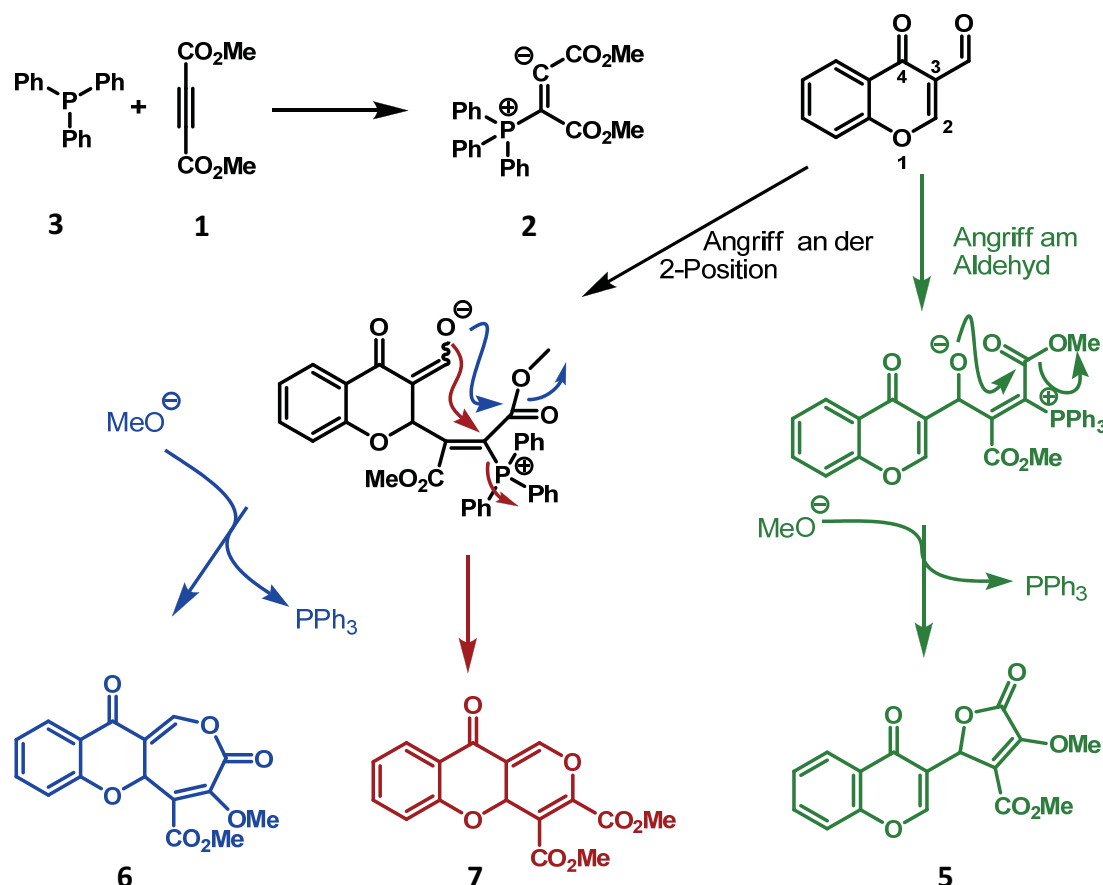


Abbildung 7: Mögliche Reaktionen von 3-Formylchromon und DMAD

Das gebildete Zwischenprodukt kann zum einen unter Abspaltung eines Methanolat-Anions und dessen erneuten Angriff, gefolgt von Abspaltung des Triphenylphosphins zum sieben-gliedrigen Lacton **6** reagieren. Zum anderen ist die direkte Substitution von Triphenylphosphin möglich, die zu Pyranochromanon **7** führt.

Die chromatographische Reinigung des Reaktionsprodukts führte zu einem farblosen Feststoff, dessen $^1\text{H-NMR}$ Spektrum neben den zwei Singulets der Methylesterprotonen und vier Signalen der Protonen am Aromaten zwei enge Dubletts mit einer Kopplungskonstante

von 1,3 Hz bei einer chemischen Verschiebung von 7,52 ppm und 5,90 ppm (Abbildung 8) aufweist.

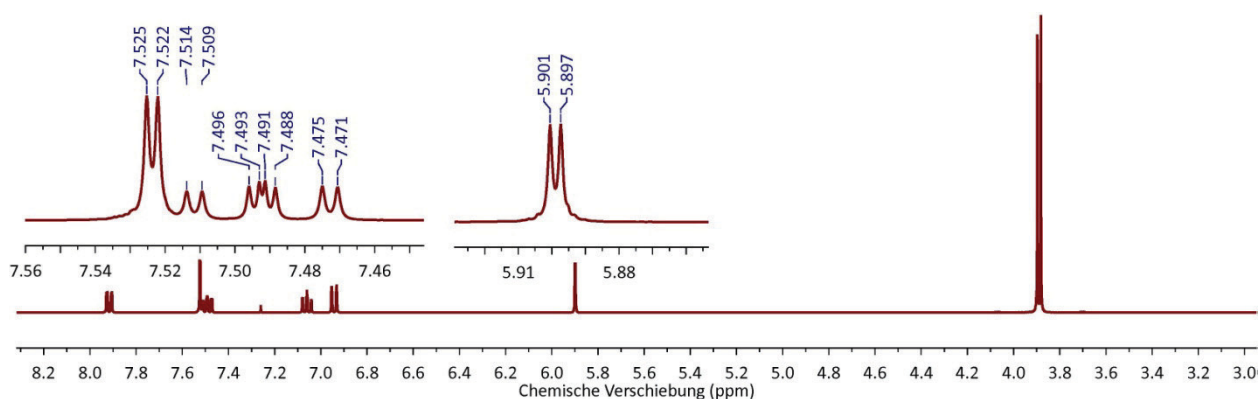


Abbildung 8: ^1H -NMR Spektrum des Reaktionsprodukts in CDCl_3 bei 400 MHz

Die Zuordnung der Struktur dieses Produkts zeigte sich als schwierig, da die erwarteten NMR-Spektren der isomeren Verbindungen **5** bis **7** sehr ähnlich sind und das gemessene Spektrum zu jeder der drei Verbindungen gehören könnte. Aufschluss brachte schließlich eine Röntgenstrukturanalyse,^a die die eindeutige Zuordnung von Struktur **7** zum Reaktionsprodukt ermöglichte (Abbildung 9).

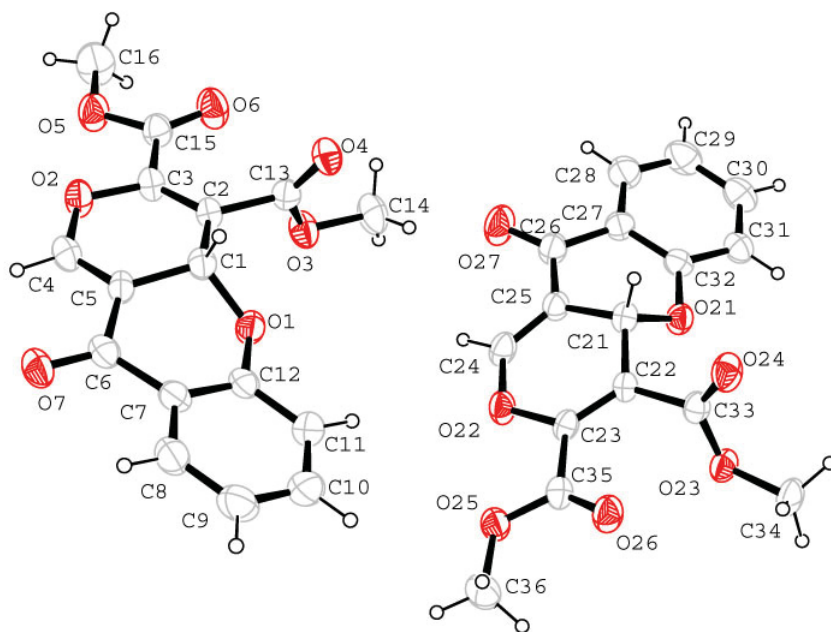
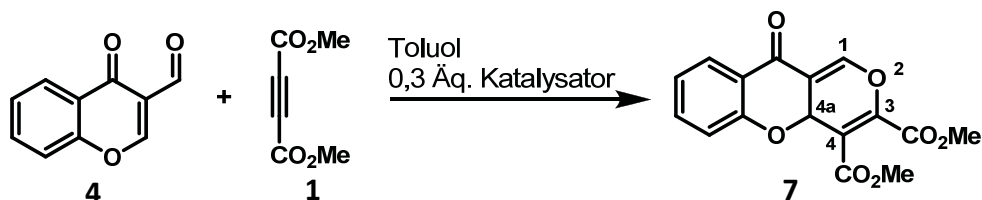


Abbildung 9: Kristallstruktur von **7**

^a Die Röntgenstrukturanalyse wurde von Dr. Markus Schürmann an der TU Dortmund durchgeführt.

In Tabelle 1 sind Experimente zur Optimierung der Reaktionsbedingungen zusammengefasst. Eintrag 1 gibt mit 92% Ausbeute das Experiment mit der höchsten Ausbeute wieder. Ein analoges Experiment, durchgeführt bei Zimmertemperatur (Eintrag 2) zeigte hingegen keinen Umsatz zu **7**.

Tabelle 1: Annelierungsreaktion von 3-Formylchromon und DMAD mit verschiedenen Katalysatoren bei verschiedenen Temperaturen



| Eintrag | Katalysator | Temperatur | Reaktionszeit | Ausbeute |
|---------|------------------|-------------|---------------|----------|
| 1 | PPh ₃ | 80°C | 20 Stunden | 92% |
| 2 | PPh ₃ | Zimmertemp. | 24 Stunden | — |
| 3 | — | 80°C | 20 Stunden | — |
| 4 | PBu ₃ | Zimmertemp. | 4 Stunden | 71% |

In einem Kontrollexperiment ohne Zugabe von Katalysator (Eintrag 3) konnte ebenfalls kein Produkt **7** festgestellt werden. Bei Zimmertemperatur konnte lediglich unter Verwendung des reaktiveren Tributylphosphins als Katalysator nach vier Stunden Reaktionszeit der komplette Umsatz des 3-Formylchromons beobachtet und Pyranochromanon **7** in 71% Ausbeute isoliert werden. Bei der Reaktion von 3-Formylchromon und DMAD entsteht Pyranochromanon **7** in racemischer Form. Da besonders im Hinblick auf biologische Aktivität die Unterschiede zwischen den Enantiomeren einer Verbindung immens sein können, wird im Folgenden die Entwicklung einer stereoselektiven Synthese des Pyranochromanons **7** beschrieben.

2.4 Stereoselektive [4+2]-Annelierungsreaktionen

Zur Entwicklung einer stereoselektiven Variante dieser Reaktion bieten sich zwei prinzipiell verschiedene Ansatzpunkte an, zum einen der Einsatz eines chiralen Katalysators und zum anderen der Einbau eines chiralen Auxiliars in eines der Edukte. Auxiliare haben zwei grundsätzliche Nachteile. Erstens muss das chirale Strukturelement aufgrund des Einbaus in ein Edukt in stöchiometrischer Menge vorliegen und zweitens verbleibt das Auxiliar nach voll-

endeter Reaktion im Produkt. Ein chiraler Katalysator hingegen verbleibt nicht im Produkt und muss auch nicht in stöchiometrischer Menge zugegeben werden. Allerdings liegt im Fall der hier untersuchten Reaktion ein großer Abstand zwischen dem stereogenen Zentrum des Katalysators und der 2-Position des 3-Formylchromons. Liegen bei der Methode mittels Auxiliar inhärente Nachteile vor, so sind es bei der Verwendung chiraler Katalysatoren lösliche Probleme. Im Rahmen dieser Arbeit wurde deshalb eine stereoselektive Annelierungsreaktion mit chiralen Katalysatoren untersucht. Ziel im Rahmen dieses Kapitels ist das Erreichen einer möglichst hohen Stereoselektivität. Dies stellt insbesondere für eine neue Reaktion eine große Herausforderung dar. Es werden verschiedene Katalysatorsysteme untersucht und die stereoselektive Synthese substituierter Pyranochromane beschrieben. Im Folgenden wird zunächst die Etablierung einer schnellen und zuverlässigen Methode zur analytischen Racematspaltung mittels HPLC beschrieben.

2.4.1 Analytische Racematspaltung mittels HPLC

Eine wichtige Voraussetzung für die Entwicklung einer stereoselektiven Synthese ist die einfache Bestimmung der Stereoselektivität, diese wird hier mit dem Enantiomerenüberschuss (%*ee*) wiedergegeben. Obwohl kontrovers diskutiert, wird der Begriff dennoch von einem Großteil der Chemiker verwendet.^[45]

$$\%ee = \frac{R - S}{R + S} \times 100$$

Zur Bestimmung des Enantiomerenüberschuss bietet sich die Racematspaltung mittels HPLC unter Verwendung chiraler, stationärer Phasen an. Diese kommerziell erhältlichen Säulen enthalten Kieselgel, welches mit Carbamaten der Amylose oder Cellulose modifiziert ist. Eine ältere Version dieser Säulen, die anfänglich verwendet wurde, besteht aus Kieselgel, das mit dem Polysaccharid überzogen ist (CHIRALPAK AD Säule von Chiral Technologies). Dies schränkt die Auswahl an Lösungsmitteln stark ein, da beispielsweise chlorierte Lösungsmittel das Säulenmaterial irreversibel zerstören. Als Lösungsmittelsystem für diese Säulen wird *n*-Hexan/Isopropanol empfohlen. Die Vermessung der hier untersuchten Produkte mittels chiraler HPLC auf der älteren CHIRALPAK AD Säule war aufgrund der geringen Löslichkeit der Analyten in Isopropanol problematisch. Eine neue, wesentlich leistungsfähige

gere Säulengeneration, die CHIRALPAK IA und IC Säulen von Chiral Technologies, verwendet die oben beschriebenen Carbamate kovalent gebunden an Kieselgel, wodurch das Spektrum der Verwendbaren Lösungsmittel stark erweitert wurde. Diese Säulen ermöglichten auch den Einsatz von Dichlormethan, ein sehr gutes Lösungsmittel der hier betrachteten Analyten, als Eluenten.

Im Zuge der Umstellung auf die neue Säulengeneration sollte ein Lösungsmittelsystem mit möglichst breiter Anwendbarkeit etabliert werden, um für alle Anwender eine einfache Möglichkeit zur Trennung von Stereoisomeren bereitzustellen. Ein solches Lösungsmittelgemisch muss im Wesentlichen drei Voraussetzungen erfüllen. Es sollte die meisten Analyten gut lösen, es muss in der Lage sein, die Analyten von der Säule zu eluieren und eine gute Trennleistung zeigen. Das zunächst verwendete Lösungsmittelsystem Isohexan/Dichlormethan zeigte gute Löslichkeit (Probenvorbereitung in reinem Dichlormethan), die meisten Substanzen konnten mit reinem Dichlormethan eluiert werden aber bei vielen Verbindungen zeigte sich eine schlechte Peakform (Tailing). Der Zusatz von zwei Prozent Ethanol zum Dichlormethan löste das Problem des Tailings in den meisten Fällen. Lediglich das Vorhandensein von Carbonsäuren oder primären (teilweise auch sekundären und tertiären) Aminen machte die Verwendung von Additiven (Trifluoressigsäure bzw. Ethanolamin) unumgänglich. Somit wurde ein Lösungsmittelgemisch mit einer breiten Anwendbarkeit zur Trennung von Racematen mittels HPLC ermittelt.

2.4.2 Katalyse mit chiralen Phosphinen

Eine stereoselektive Reaktion setzt eine Differenzierung der enantiotopen Halbräume des 3-Formylchromons voraus. Aufgrund der räumlichen Entfernung des chiralen Katalysators vom Reaktionszentrum sollte ein großer Substituent (Abbildung 10; R^1) am nucleophilen Zentrum des Katalysators vorhanden sein, um eine Differenzierung der Halbräume zu erreichen. In Abbildung 10 ist ein möglicher Übergangszustand abgebildet. Dabei wird ein Angriff des Zwitterions auf die *re*-Seite des 3-Formylchromons (unteres Molekül) durch den Substituenten R^1 verhindert, und es kann nur ein Angriff auf die *si*-Seite des 3-Formylchromons (oberes Molekül) erfolgen.

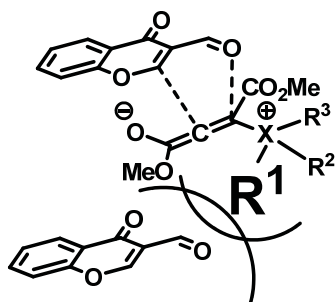


Abbildung 10: Differenzierung der Halbräume des 3-Formylchromons; $R^1 > R^2 \geq R^3$, mindestens einer der Reste R^1 bis R^3 enthält ein stereogenes Zentrum

Den Ergebnissen der phosphinkatalysierten racemischen Annelierungsreaktion folgend, wurden verschiedene chirale Arylphosphine als Katalysatoren getestet (Abbildung 11).

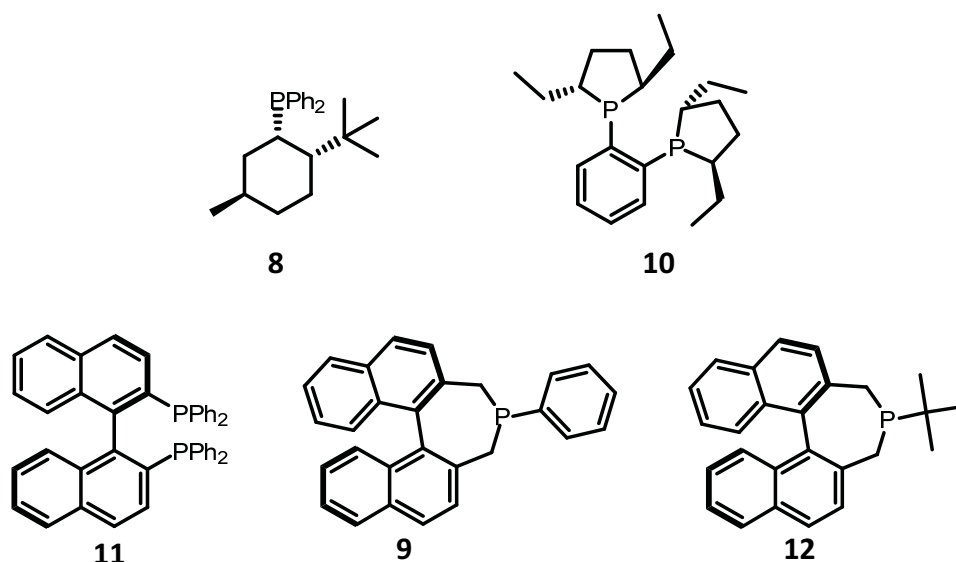
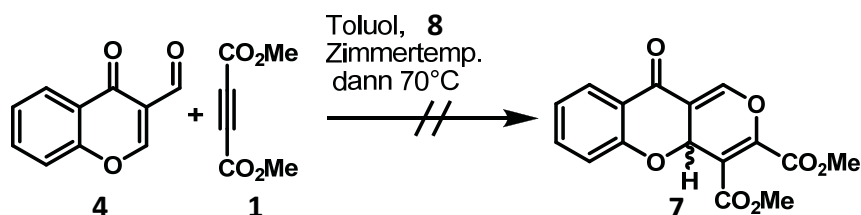


Abbildung 11: Chirale Phosphinkatalysatoren

Menthyldiphenylphosphin (**8**) wurde aufgrund seiner Ähnlichkeit zum Triphenylphosphin zunächst unter verschiedenen Reaktionsbedingungen getestet. Ein Screening von 16 verschiedenen Reaktionsbedingungen ergab keinen Umsatz. Selbst mit acht Äquivalenten **1** und einem Äquivalent des Katalysators **8** konnte kein Produkt detektiert werden (Tabelle 2). Aufgrund der negativen Resultate, mit Menthyldiphenylphosphin, wurden mit den anderen chiralen Phosphinkatalysatoren nur einfache Testreaktionen durchgeführt. Die Testreaktionen wurden mit zwei Äquivalenten Alkin und einem Äquivalent Katalysator bei 70°C durchgeführt und mittels Dünnschichtchromatographie auf Umsatz untersucht. Bei einem aktiven Katalysator sollte aufgrund dessen stöchiometrischen Einsatzes zumindest ein partieller Umsatz zu beobachten sein.

Tabelle 2: Test verschiedener Reaktionsbedingungen mit Phosphin **8**

| Eintrag | Äquivalente 1 | Äquivalente 8 | Umsatz |
|---------|----------------------|----------------------|--------|
| 1 | 1 | 0,4 | Kein |
| 2 | 2 | 0,6 | Kein |
| 3 | 4 | 0,8 | Kein |
| 4 | 8 | 1,0 | Kein |

Nach zehn Tagen Reaktionszeit konnten bei den Ansätzen mit **9** und **10** als Katalysatoren lediglich Spuren des Produktes nachgewiesen werden. Die Ansätze mit **11** und **12** zeigten gar keinen Umsatz. Aufgrund der schlechten Ergebnisse wurde die Untersuchung chiraler Phosphine als Katalysatoren für die Annelierungsreaktion an dieser Stelle abgebrochen. Neben den Phosphinen stellen tertiäre Amine eine der größten Gruppen an nucleophilen Katalysatoren dar. Im Folgenden wird die Untersuchung verschiedener tertiärer Amine auf ihre Eignung als Katalysatoren für die Annelierungsreaktion von 3-Formylchromonen und elektronenarmen Alkinen beschrieben.

2.4.3 Katalyse mit chiralen Pyrrolidinen

Tertiäre Amine finden in der organischen Synthese im Allgemeinen einen weit verbreiteten Einsatz als Basen. Ihr nucleophiler Charakter hängt jedoch stark von den Substituenten am Stickstoff ab.^[46] Diisopropylethylamin beispielsweise ist eine nicht-nucleophile Base, für einen Katalysator in der hier untersuchten Annelierungsreaktion ist aber eine hohe Nucleophilie erforderlich.

Ein Beispiel für ein nucleophiles, tertiäres Amin ist 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan **13** (DABCO). Eine Testreaktion mit DABCO als Katalysator zeigte vollständigen Umsatz zu Pyranochromanon **7**, das in 64% Ausbeute isoliert wurde (Abbildung 12). Im Gegensatz zu Triphenylphosphin katalysierte DABCO die Annelierungsreaktion bereits bei Zimmertemperatur.

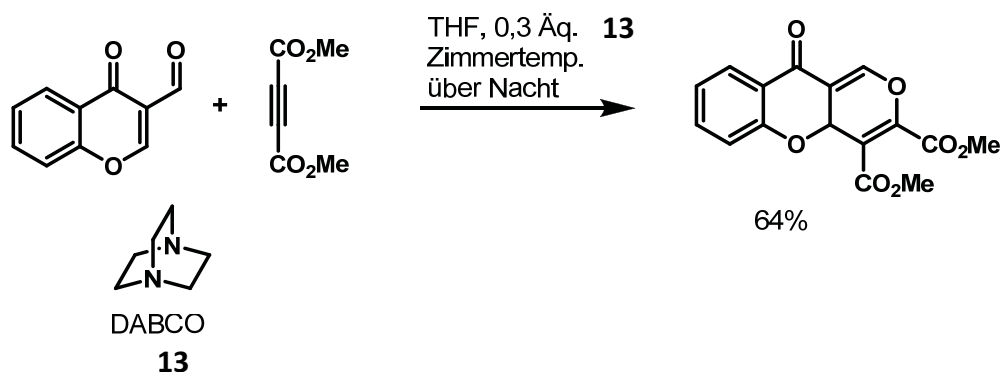


Abbildung 12: Mit DABCOkatalysierte Annelierungsreaktion von 3-Formylchromon und DMAD

Das literaturbekannte (2*S*,5*S*)-1-Methyl-2,5-diphenylpyrrolidin (**14**) ist ein chirales Beispiel für nucleophile, tertiäre Amine.^[47] Es wurde in Anlehnung an die bekannte Synthese des 1-Allyl-Derivats hergestellt (Abbildung 13).^[48]

Die Reduktion von Dibenzoyl-ethen mit Zinn(II)chlorid lieferte Dibenzoyl-ethan **15**, welches stereoselektiv zum Diol **16** reduziert wurde. Es konnte keine Ausbeute für die letzten beiden Schritte ermittelt werden, da *bis*-Methansulfonat **17** aufgrund seiner Instabilität als Suspension in Pentan dargestellt wurde und die Synthese von **14** nur mit einem Teil des Zwischenprodukts durchgeführt wurde. Bei Pyrrolidin **18**^a befindet sich die dirigierende Gruppe nicht am Pyrrolidin-Ring, sondern exocyclisch am Stickstoffatom. Jedoch konnte weder mit **14** noch mit **18** ein Umsatz in der Annelierungsreaktion erreicht werden (Tabelle 3, Einträge 1 und 2). Weiterhin wurde das chirale Alkaloid Nicotin (**19**) als Katalysator für die Annelierungsreaktion untersucht. Eine Testreihe mit 0,2 bis 1,0 Äquivalenten Nicotin (Tabelle 3, Einträge 3-7) ergab, dass ein kompletter Umsatz bei Raumtemperatur mit einem Äquivalent Nicotin zu erreichen war.

^a Freundlicherweise zur Verfügung gestellt von Dipl.-Chem. Marc Kühn

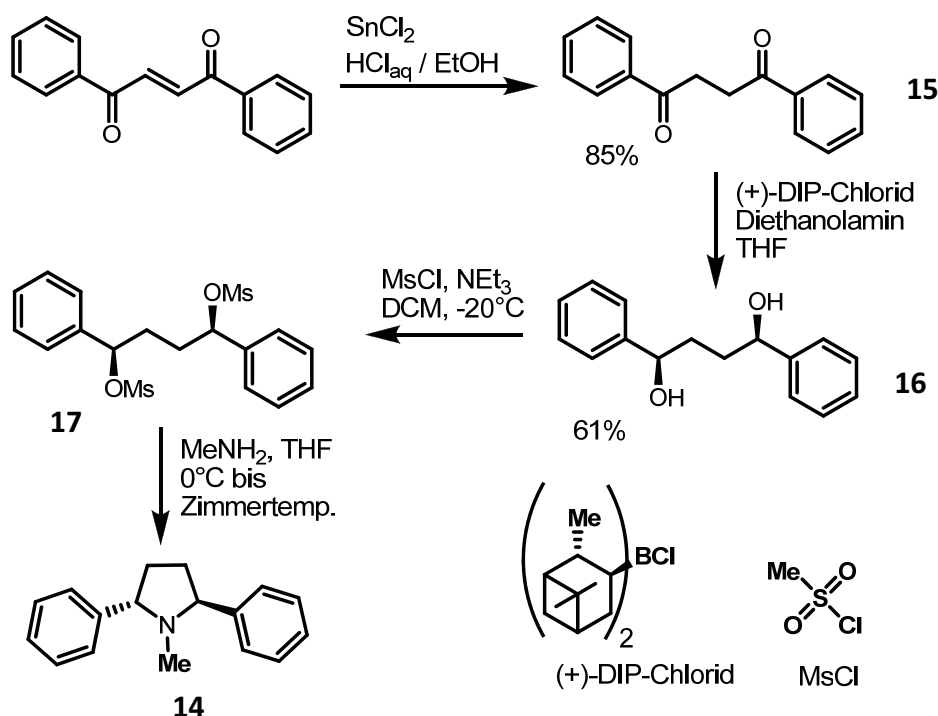
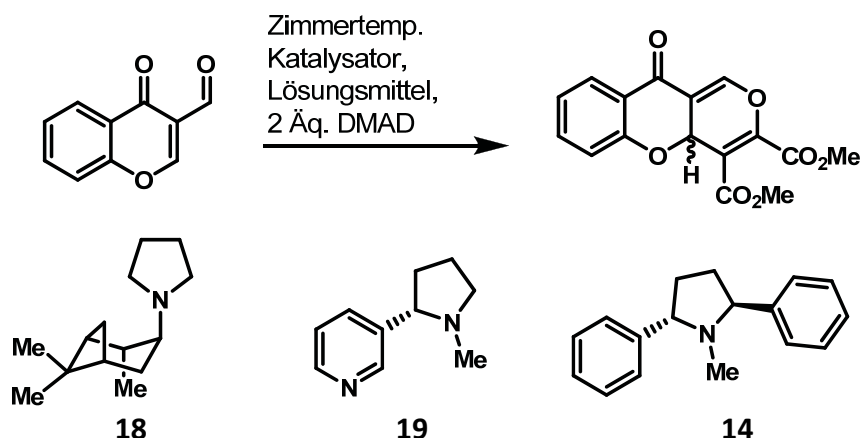


Abbildung 13: Synthese von (2S,5S)-1-Methyl-2,5-diphenylpyrrolidin (14)

Ein weiterer wichtiger Parameter bei der Optimierung einer Reaktion ist die Wahl des Lösungsmittels. Die voranstehend beschriebenen Experimente wurden in Toluol durchgeführt. Umsatz und Ausbeute waren zufriedenstellend, jedoch ist die Löslichkeit von 3-Formylchromon in Toluol stark temperaturabhängig. Schon bei Zimmertemperatur ist die Löslichkeit zur präparativen Nutzung nicht mehr hoch genug. Lösen von 3-Formylchromon in Toluol unter Erhitzen und anschließendes Abkühlen führt zu rascher Kristallisation. Meist zeigen Reaktionen eine steigende Stereoselektivität bei niedrigeren Temperaturen. Somit ist Toluol als Lösungsmittel für weitere Tests ungeeignet und es wurden verschiedene gängige Lösungsmittel auf ihre Eignung für die Annelierungsreaktion getestet. In Tabelle 3 sind in den Einträgen 5 bis 10 die Testergebnisse für verschiedene Lösungsmittel aufgeführt. In Ethylacetat und Chloroform zeigte sich einen Umsatz von etwa 50%, in Methanol lief die Reaktion gar nicht ab. Vollständiger Umsatz wurde nur bei Toluol, Aceton und Tetrahydrofuran (THF) beobachtet, wobei in Aceton auch Nebenprodukte entstanden.

Tabelle 3: Chirale Pyrrolidine als Katalysatoren für die Annelierungsreaktion

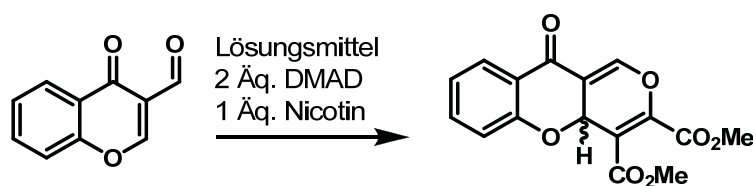


| Eintrag | Katalysator | Äquivalente Katalysator | Umsatz | Lösungsmittel | Reaktionszeit |
|---------|-------------|----------------------------|--------|---------------|-----------------------|
| 1 | 14 | 0,2 | Kein | THF | 2 Tage ^[b] |
| 2 | 18 | 0,4 | Kein | Toluol | 1 Tag ^[a] |
| 3 | 19 | 0,2 | 20% | Toluol | 10 Tage |
| 4 | 19 | 0,4 | 50% | Toluol | 10 Tage |
| 5 | 19 | 0,6 | 60% | Toluol | 10 Tage |
| 6 | 19 | 0,8 | 80% | Toluol | 10 Tage |
| 7 | 19 | 1,0 | Quant. | Toluol | 7 Tage |
| 8 | 19 | 1,0 | Quant. | THF | 7 Tage |
| 9 | 19 | 1,0 | Quant. | Aceton | 7 Tage ^[c] |
| 10 | 19 | 1,0 | 50% | Ethylacetat | 7 Tage |
| 11 | 19 | 1,0 | 50% | Chloroform | 7 Tage |
| 12 | 19 | 1,0 | Kein | Methanol | 7 Tage |

[a] Die Reaktion wurde mit 3-Formyl-6-isopropylchromon durchgeführt; [b] Die Reaktion wurde bei -70°C bis Zimmertemp. durchgeführt; [c] Die Bildung von Nebenprodukten wurde beobachtet

Die Stereoselektivitäten temperaturabhängiger Experimente mit Nicotin als Katalysator sind in Tabelle 4 aufgeführt, die Stereoselektivität wurde jeweils aus dem gereinigten Reaktionsprodukt mittels HPLC bestimmt. Bei Zimmertemperatur zeigte sich nur eine geringe Stereoselektivität. Aber auch die Reaktionen bei 0°C oder -10°C zeigten keine erhebliche Verbesserung. Die Wahl des Lösungsmittels, Aceton oder Tetrahydrofuran, zeigte dabei nur eine geringe Auswirkung.

Tabelle 4: Stereoselektivität der nicotinkatalysierten Annelierungsreaktionen



| Eintrag | Lösungsmittel | Temperatur | %ee |
|---------|---------------|-------------|-----|
| 1 | THF | Zimmertemp. | 7 |
| 2 | THF | 0°C | 10 |
| 3 | THF | -10°C | 14 |
| 4 | Aceton | 0°C | 17 |
| 5 | Aceton | -10°C | 13 |

Die nicotinkatalysierten Reaktionen verlangsamten sich bei niedrigen Temperaturen erheblich. Schon bei -10°C war eine Reaktionszeit von drei Tagen notwendig, um einen annähernd vollständigen Umsatz zu erreichen. Somit ist eine weitere Temperatursenkung zur Steigerung der Stereoselektivität nicht zielführend. Es konnte mittels Nicotin gezeigt werden, dass chirale, tertiäre, nucleophile Amine die Annelierung katalysieren, und in geringem Maße eine Stereoinduktion bewirken. Aufbauend auf diesem Ergebnis sollten weitere chirale tertiäre Amine als Katalysatoren getestet werden.

2.4.4 Entwicklung von Katalysatoren auf Basis von Cinchona-Alkaloiden

Das Chinuclidin-Grundgerüst der Cinchona-Alkaloide ähnelt der Struktur von DABCO. Weiterhin sind Cinchona-Alkaloide und ihre Derivate eine der meist verwendeten Klassen von nucleophilen Katalysatoren.^[49] Die vier, natürlich hauptsächlich vorkommenden, Cinchona-Alkaloide Chinin, Chinidin, Cinchonidin und Cinchonin^[50, 51] sind in Abbildung 14 zusammen mit den weniger bedeutsamen 6'-Hydroxy-Formen Cuprein und Cupreidin dargestellt. Die drei Substanzen auf der linken Seite sind jeweils pseudoenantiomer zu denen auf der rechten Seite. Die Stereozentren an den Positionen 1, 8 und 9 sind jeweils entgegengesetzt konfiguriert, wohingegen die Positionen 3 und 4 dieselbe Konfiguration aufweisen. Mit den Pseudoenantiomeren stehen prinzipiell Katalysatoren zur Verfügung, die in einer stereoselektiv katalysierten Reaktion Zugang zu beiden Enantiomeren des Produkts bieten.

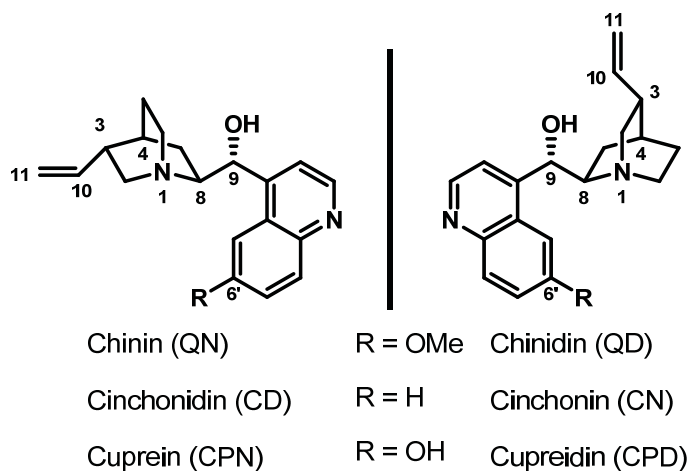


Abbildung 14: Die vier bedeutendsten Cinchona-Alkaloide sowie Cuprein und Cupreidin

Die in Abbildung 16 dargestellten Cinchona-Alkaloid-Derivate wurden zunächst synthetisiert und dann als Katalysatoren getestet. Mit Cinchonidin (**20**) wurde ein natives Alkaloid in die Testreihe aufgenommen. Aus Hydrochinidin (**21**) konnte durch Methylierung mit Iodmethan das *O*-Methyl-hydrochinidin (**22**) hergestellt werden. Quincorin-Amin **23** wurde durch Reaktion mit Phenylisocyanat in Quincorin-Harnstoff **24** überführt. In analoger Weise wurde Quincoridin-Amin **25** zu Quincoridin-Harnstoff **26** umgesetzt (Abbildung 15).

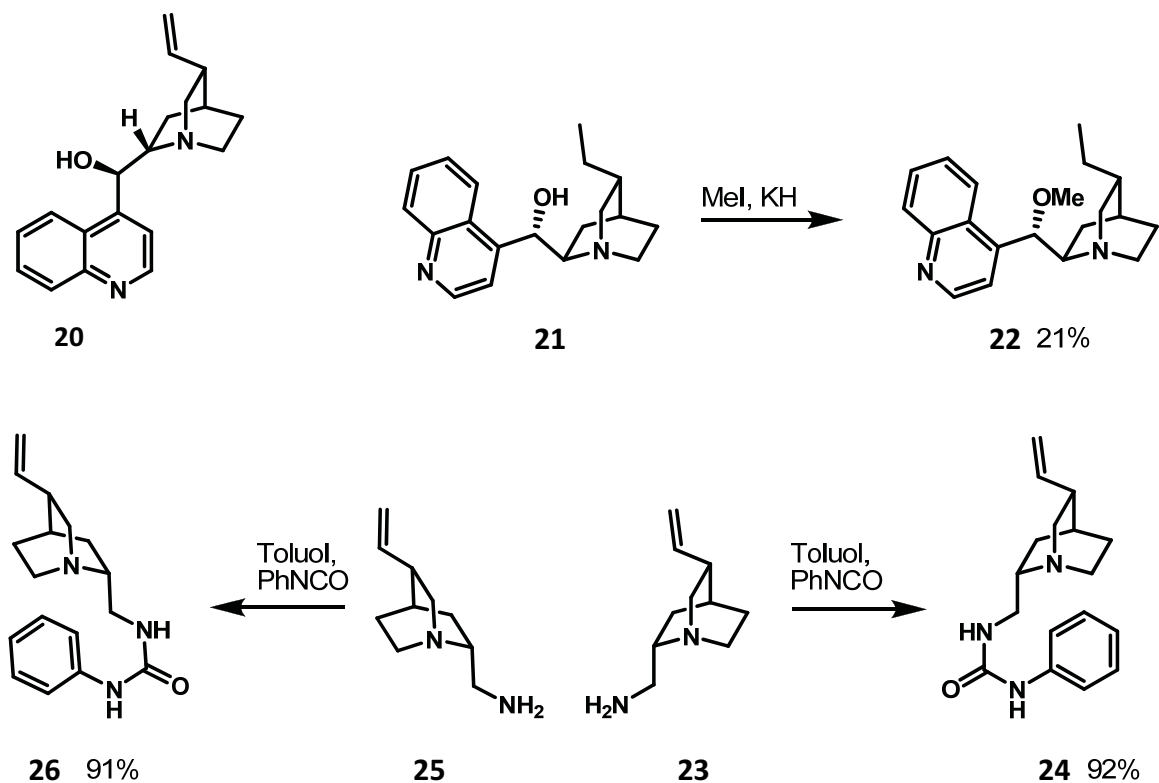


Abbildung 15: Synthese von Cinchona-Alkaloid-Derivaten

Die Tests mit den Cinchona-Alkaloid-Derivaten **20-26** als Katalysatoren wurden bei Zimmertemperatur in Toluol und in Tetrahydrofuran durchgeführt. Bei keinem der Experimente konnte ein Umsatz zu **7** festgestellt werden (Abbildung 16).

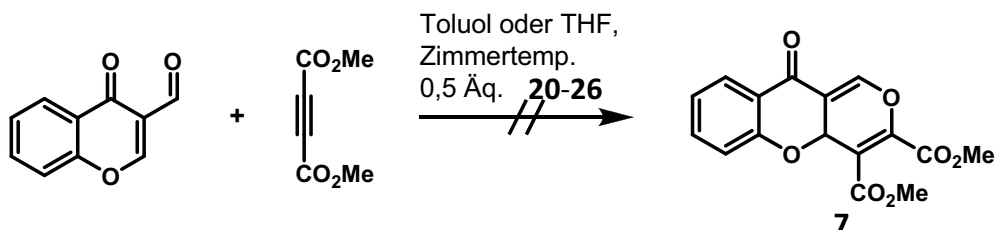


Abbildung 16: Testreaktionen mit Cinchona-Alkaloid-Derivaten als Katalysatoren für die Annelierungsreaktion von 3-Formylchromon und DMAD

Die fehlende katalytische Aktivität der vorgestellten Cinchona-Alkaloid-Derivate lässt sich durch mehrere mögliche Modelle erklären. Das aus Katalysator und DMAD gebildete Zwitterion könnte durch den Chinolinrest des Katalysators so abgeschirmt sein, dass ein Angriff am 3-Formylchromon ausbleibt (Abbildung 17 A). Eine weitere Erklärung beschränkt sich auf die Harnstoffe **24** und **26** (Abbildung 17 B). Die Ausbildung von Wasserstoffbrücken zwischen dem Carbonylsauerstoff und den Harnstoffprotonen könnte das Zwitterion so stabilisieren, dass eine weitere Reaktion nicht abläuft.

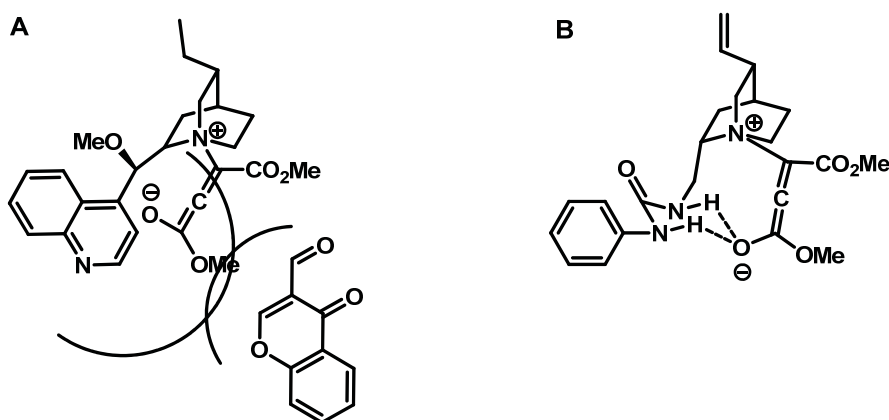


Abbildung 17: Mögliche Ursachen für die fehlende katalytische Aktivität der Cinchona-Alkaloid-Derivate; A: sterische Hinderung des Zwitterions, B: Stabilisierung des Zwitterions

Falls die katalytische Inaktivität der voranstehend beschriebenen Substanzen auf die Bildung von Wasserstoffbrücken und eine sterische Hinderung durch den Chinolinrest zurückzuführen ist, sollte eine Vermeidung dieser beiden Effekte zu katalytisch aktiven Verbindungen

führen. Eine geringere sterische Hinderung bei gleichzeitig höherer Nucleophilie des Stickstoffs zeigen die β -*iso*-Cinchona-Alkaloide, deren Synthese und Evaluation als Katalysatoren folgend beschrieben wird.

2.4.4.1 Katalyse mit Derivaten von β -*iso*-Cinchona-Alkaloiden

Die in Abbildung 18 dargestellten β -*iso*-Formen der Cinchona-Alkaloide sind jeweils nur von einem der Pseudoenantiomere bekannt.^[50, 51] Diese Verbindungen mit dem gespannten Twistan-Grundgerüst haben eine höhere Nucleophilie als die nativen Alkaloide.^[52, 53] Weiterhin ist bei diesem Typ der Cinchona-Alkaloide die Rotation des Chinolinrests gehindert.^[54] Somit stellen diese Verbindungen vielversprechende Katalysatoren für die hier betrachtete Reaktion dar.

Das β -*iso*-Chinidin (**27**) wurde 1998 von *Hoffmann* aus α -*iso*-Chinidin hergestellt.^[55] Eine einstufige Synthese des β -*iso*-Cupreidins (**28**) ausgehend von Chinidin und seine Verwendung als Katalysator für die Baylis-Hillman Reaktion wurden von *Hatakeyama* beschrieben.^[56] Das ebenfalls bekannte β -*iso*-Cinchonin^[57] (**29**) komplettiert die Reihe der β -*iso*-Cinchona-Alkaloide. Diese Verbindungen haben das rigide, gespannte Oxazatwistan-Grundgerüst gemeinsam. Diese Art der Darstellung ist in Abbildung 18, linke Seite gezeigt.

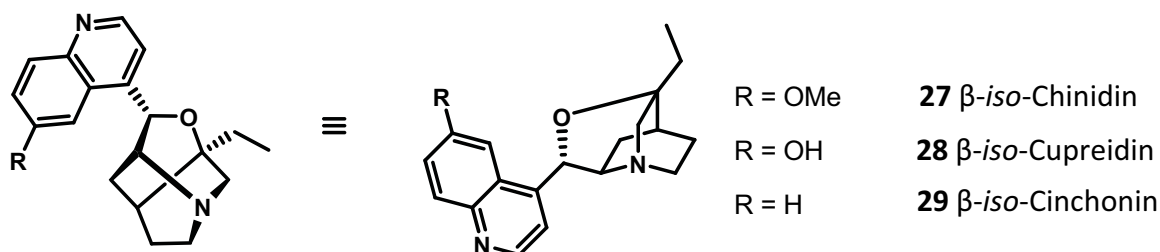
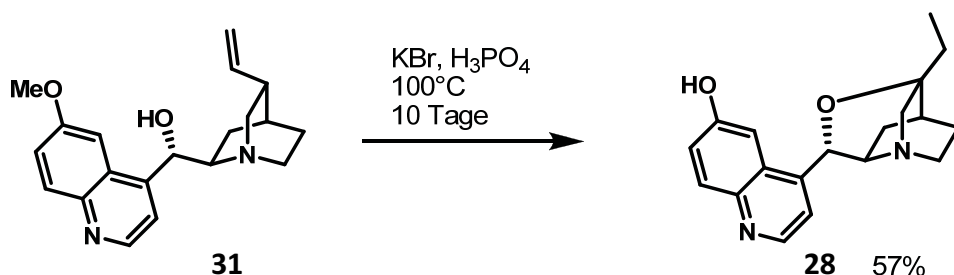
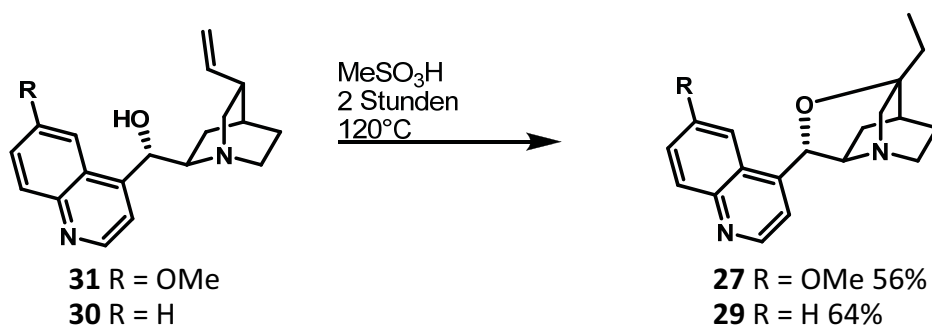


Abbildung 18: Die β -*iso*-Cinchona-Alkaloide

Die drei gezeigten *iso*-Alkaloide wurden im Rahmen dieser Arbeit hergestellt, um sie als Katalysatoren für die Annelierungsreaktion von 3-Formylchromon und DMAD zu testen. β -*iso*-Cupreidin (**28**) wurde nach Literaturvorschrift synthetisiert^[56] und in ähnlicher Ausbeute erhalten (Abbildung 19). Eine mechanistische Betrachtung dieser Reaktion führt die α -*iso*-Alkaloide als Zwischenprodukte auf.^[58]

Abbildung 19: Synthese von β -*iso*-Cupreidin

Die literaturbekannten Synthesen von **29** aus Cinchonin (**30**) haben mit acht^[57] bis zwanzig^[53] Prozent nur geringe Ausbeuten. Somit wurde die Synthese von β -*iso*-Cinchonin weiter entwickelt. Ein Wechsel des Lösungsmittels von Schwefelsäure zu Methansulfonsäure, Verkürzen der Reaktionsdauer von zwölf auf zwei Stunden und Erhöhen der Temperatur steigerte die Ausbeute um das Dreifache (Abbildung 20).

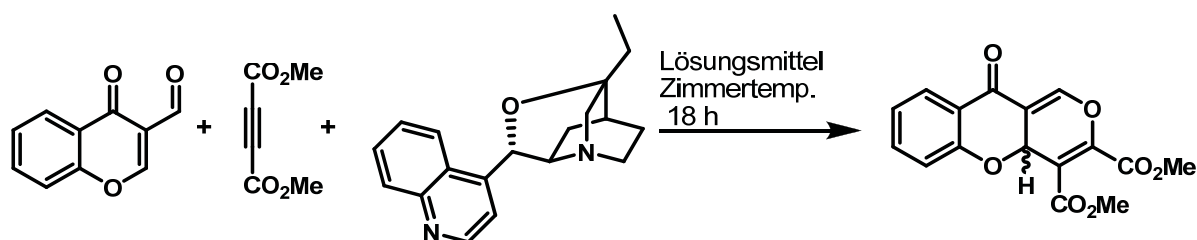
Abbildung 20: Synthese von β -*iso*-Chinidin und β -*iso*-Cinchonin

Unter den gleichen Bedingungen wurde auch **29** erfolgreich aus Chinidin (**31**) hergestellt. Durch die wesentlich kürzere Reaktionszeit verglichen mit der Synthese von β -*iso*-Cupreidin (**28**) und die Abwesenheit von Kaliumbromid wurde die Methylgruppe nicht abgespalten. Die Evaluation der erfolgreich hergestellten β -*iso*-Cinchona-Alkaloide als Katalysatoren für die Annelierungsreaktion von 3-Formylchromon und DMAD wird im Folgenden beschrieben.

Erste Testreaktionen mit β -*iso*-Cinchonin (**29**), dem einfachsten der β -*iso*-Cinchona-Alkaloide, wurden in verschiedenen Lösungsmitteln durchgeführt. Reaktionen in Tetrahydrofuran, Aceton und DMSO mit **29** als Katalysator zeigten vollständigen Umsatz (Tabelle 5).

In DMSO traten allerdings Nebenprodukte auf. Chloroform, Dichlormethan und Toluol zeigten jeweils einen geringen Umsatz. Der geringe Umsatz in Toluol lässt sich wahrscheinlich auf die schlechte Löslichkeit bei Zimmertemperatur zurückzuführen, die Edukte waren nicht vollständig gelöst. In Diethylether lösten sich die Edukte fast gar nicht und somit konnte auch kein Umsatz festgestellt werden. Mit Hexafluoroisopropanol wurde auch ein protisches Lösungsmittel in die Testreihe einbezogen. Wie auch bei voranstehenden Experimenten mit protischen Lösungsmitteln zeigte sich kein Umsatz.

Tabelle 5: Testreaktionen mit β -*iso*-Cinchonin



| Lösungsmittel | Umsatz |
|-----------------------|----------|
| THF | Komplett |
| Aceton | Komplett |
| DMSO | Komplett |
| Chloroform | Gering |
| Toluol | Gering |
| DCM | Gering |
| Diethylether | Kein |
| Hexafluoroisopropanol | Kein |

Für weitere Experimente wurden aufgrund der obigen Ergebnisse, wie auch bei den Versuchen mit Nicotin, Tetrahydrofuran und Aceton als Lösungsmittel verwendet. Zunächst wurde ein Experiment bei tiefer Temperatur durchgeführt. Eine Reaktion von 3-Formylchromon und DMAD, katalysiert von **27** in Tetrahydrofuran bei -50°C ergab Produkt **7** in 84% Ausbeute. Die Untersuchung des Produkts mittels HPLC an chiraler fester Phase ergab einen Enantiomerenüberschuss von 48% (Abbildung 21).

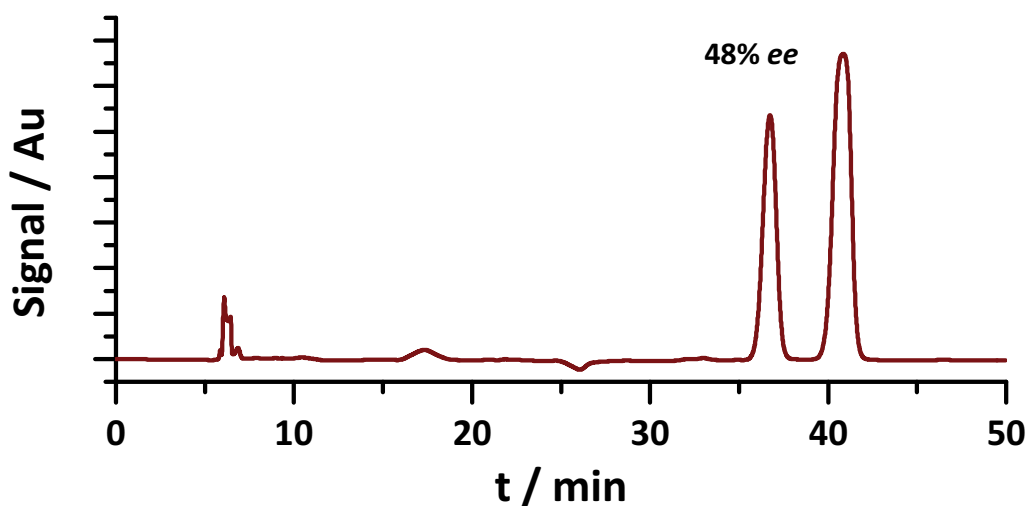


Abbildung 21: Chromatogramm des enantiomerenangereicherten Produkts 7

Aus dem voranstehend geschilderten Beispiel geht lediglich das Verhältnis der Enantiomere hervor, nicht jedoch die absolute Konfiguration des bevorzugt gebildeten Enantiomers. Zur Charakterisierung des Produkts ist aber die Bestimmung der absoluten Konfiguration von großer Bedeutung. Die Bestimmung von absoluten Konfigurationen ist mitunter sehr anspruchsvoll, doch wurden auf diesem Gebiet in neuerer Zeit viele Fortschritte erzielt.^[59] Die wichtigste Methode stellt die Einkristallröntgenstrukturanalyse dar.

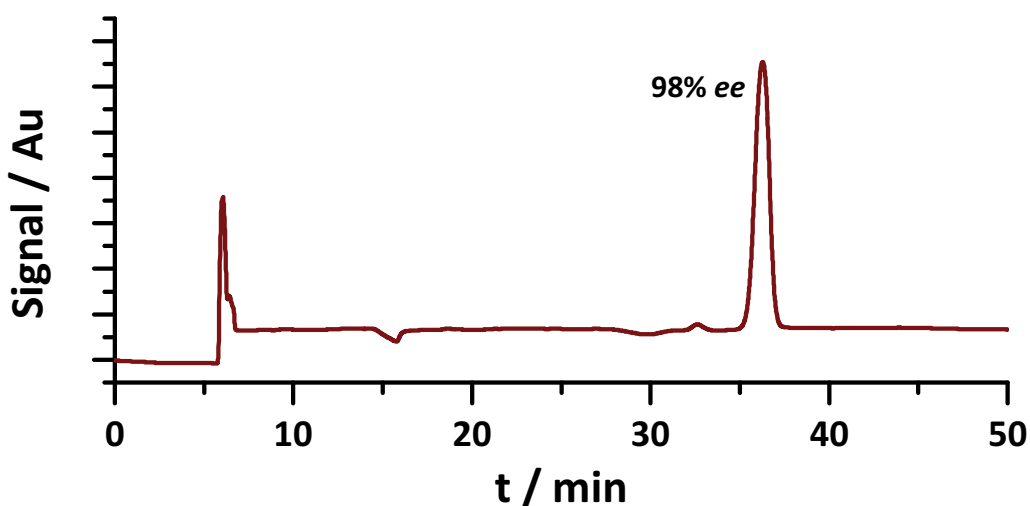


Abbildung 22: Chromatogramm des enantiomerenreinen Produkts 7 nach Umkristallisieren

Das Vorhandensein eines guten Einkristalls ist die wichtigste Voraussetzung dafür. Umkristallisieren des enantiomerenangereicherten Produkts 7 aus einer Mischung von Ethylacetat

und Cyclohexan ergab Einkristalle von guter Qualität. Eine Probe dieser Kristalle wurde ebenfalls mittels HPLC an chiraler fester Phase untersucht, es zeigte sich, dass die Kristalle nahezu enantiomerenrein waren (Abbildung 22).

Die kristallographische Bestimmung der absoluten Konfiguration ist jedoch, besonders bei Molekülen ohne Schweratome jenseits von Aluminium, nicht immer möglich.^[60, 61] Entscheidend bei der Analyse eines Kristalls ist die Wellenlänge der verwendeten Röntgenstrahlung, die am besten geeignete Röntgenquelle zur Bestimmung der absoluten Konfiguration ist die K_{α} -Strahlung von Kupfer mit einer Wellenlänge von 1,54 Å. Auf diese Weise konnte die Kristallstruktur bestimmt und dem Produkt die absolute Konfiguration (*S*) zugeordnet werden (Abbildung 23).^a Die Messung der Kristallstruktur ergab einen Flack-Parameter von 0,2 und ist somit aussagekräftig hinsichtlich der absoluten Konfiguration.^[60, 61] Es wird im Folgenden davon ausgegangen, dass mit Katalysator **27** Produkte bevorzugt in (*S*)-Konfiguration gebildet werden. Somit kann den Produkten der folgend geschilderten Experimente die absolute Konfiguration mittels einer HPLC Messung an chiraler fester Phase zugeordnet werden.

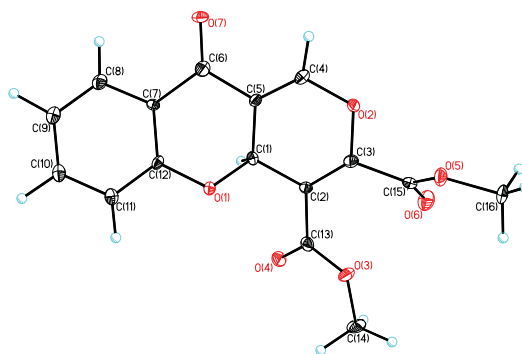


Abbildung 23: Kristallstruktur von (*S*)-7, Kristallstruktur: Orthorhombisch; Raumgruppe: P2(1)2(1)2(1); Anzahl der Reflexionen: 2056; Flack-Parameter: 0,2

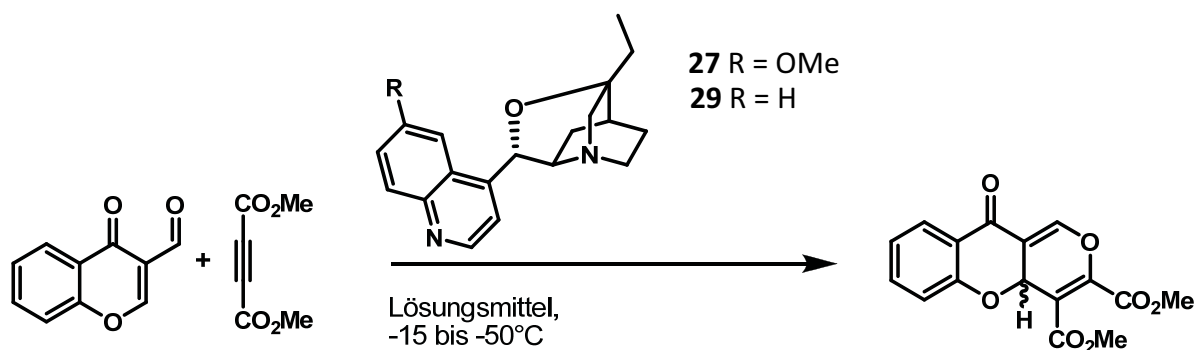
Die Bildung enantiomerenreiner Kristalle aus einem enantiomerenangereicherten Gemisch macht besondere Vorkehrungen bei der Probenvorbereitung für die HPLC erforderlich. Die Probenentnahme von Feststoff mittels Spatel führte dazu, dass oben aufliegendes, kristallines Material eher entnommen wurde als darunterliegendes amorphes. Dies führte zu nicht

^a Die Messung der Kristallstruktur wurde von PD Dr. Iris Oppel an der Ruhr-Universität Bochum durchgeführt.

reproduzierbaren Messwerten der Enantiomerenüberschüsse. Somit wurde das gesamte gereinigte Produkt zunächst in einem für die HPLC geeigneten Lösungsmittel gelöst werden. Eine Probe dieser Lösung wurde verdünnt und mittels HPLC analysiert.

Der Einfluss von Temperatur, Lösungsmittel und der Wahl des Katalysators auf den Enantiomerenüberschuss des Annelierungsprodukts von 3-Formylchromon DMAD wurde anhand einer Testreihe untersucht (Tabelle 6). Dabei zeigte sich eine Inversion der Stereoselektivität nach Wahl des Katalysators. β -*iso*-Cinchonin (**31**) wies dabei (*R*)-Selektivität auf, wohingegen β -*iso*-Chinidin (**29**) bevorzugt die Bildung des (*S*)-Enantiomers katalysierte. Dieses Ergebnis entspricht nicht den Erwartungen, da die Katalysatoren **27** und **29** dieselbe Konfiguration haben.

Tabelle 6: Enantiomerenüberschüsse der Annelierungsreaktion unter verschiedenen Bedingungen



| Katalysator | Lösungsmittel | Temperatur | %ee |
|-------------|---------------|------------|-----------------|
| 29 | THF | -20°C | 24 (<i>R</i>) |
| 29 | Aceton | -20°C | 45 (<i>R</i>) |
| 27 | THF | -20°C | 48 (<i>S</i>) |
| 27 | Aceton | -50°C | 16 (<i>S</i>) |

Im Hinblick auf die mühsame Synthese einer zu **29** enantiokomplementären Substanz, ist dieses Ergebnis positiv zu betrachten, da somit der Zugang zu beiden Enantiomeren des Produkts offen steht.

Eine mögliche Ursache für diesen Sachverhalt könnte in Unterschieden der bevorzugten Konformationen von β -*iso*-Chinidin und β -*iso*-Cinchonin liegen. So weist β -*iso*-Cinchonin bezüglich der Rotation des Chinolin-Rests zwei Energieminima auf.^[54] Bei einer der günstigen Konformationen zeigt der Chinolinrest in Richtung des nucleophilen Stickstoffs, bei der anderen ist er um 180° gedreht. Es liegt nahe, dass ein Substituent an der 6'-Position die Besetzung der konformereren Zustände gravierend beeinflusst und somit die umgekehrte Stereoselektivität erklärt. Einen eindeutigen Effekt auf die Stereoselektivität der Experimente in Tabelle 6 hat auch die Wahl des Lösungsmittels. Katalysator **27** zeigt in Tetrahydrofuran eine wesentlich höhere Stereoselektivität als in Aceton, genau entgegengesetzt verhält sich Katalysator **29**. Aufbauend auf diesen Ergebnissen wurde mit den Katalysatoren eine Testreihe zur Annelierung bei unterschiedlichen Temperaturen durchgeführt (Tabelle 7).

Tabelle 7: Testreihe mit den Katalysatoren **27** und **29** bei verschiedenen Temperaturen

| Katalysator | Lösungsmittel | Temperatur | %ee | Reaktionszeit |
|-------------|---------------|------------|----------------|---------------|
| 27 | THF | 20°C | 30(<i>S</i>) | 18 Stunden |
| 27 | THF | -20°C | 48(<i>S</i>) | 18 Stunden |
| 27 | THF | -50°C | 61(<i>S</i>) | 36 Stunden |
| 29 | Aceton | 20°C | 39(<i>R</i>) | 18 Stunden |
| 29 | Aceton | -20°C | 45(<i>R</i>) | 18 Stunden |
| 29 | Aceton | -50°C | 56(<i>R</i>) | 72 Stunden |

Bei beiden Katalysatoren zeigte die Stereoselektivität eine starke Temperaturabhängigkeit. Ergab die Reaktion mit β -*iso*-Chinidin (**27**) als Katalysator bei Zimmertemperatur einen Enantiomerenüberschuss von 30%, so verdoppelte sich der Wert bei -50°C auf 61%. Um einen nahezu vollständigen Umsatz zu erreichen, wurde die Reaktionszeit bei -50°C verdoppelt. Ein ähnliches Verhalten zeigten die Reaktionen mit β -*iso*-Cinchonin (**29**) als Katalysator. Der Enantiomerenüberschuss stieg von 39% bei Zimmertemperatur auf 56% bei -50°C. Hier wurde bei -50°C die Reaktionszeit vervierfacht. Diesen positiven ersten Ergebnissen mit β -*iso*-Cinchona-Alkaloid-Derivaten folgte die Optimierung des Katalysators.

Ein interessanter Weg wäre die Synthese weiterer Stereoisomere der β -*iso*-Cinchona-Alkaloide. Die isomeren Formen von Cinchonidin und Chinin sind nicht bekannt, da die räumliche Orientierung der Vinylgruppe eine Cyclisierung verhindert. Die Synthese eines

Derivats, das sich enantiokomplementär zu β -*iso*-Cinchonin verhält, ist zwar bekannt aber nicht praktikabel.^[62]

Allerdings sind keine Arbeiten bekannt, in denen die Isomerisierung der 9-Epimere beschrieben wird. Diese Verbindungen wären aber hinsichtlich ihres Verhaltens als Katalysatoren interessant. Bei ihnen sollte sich der Chinolinrest räumlich näher am nucleophilen Stickstoffatom befinden (Abbildung 24).

Als Edukt dafür wurde 9-*epi*-Cinchonin (**32**) nach der Literaturvorschrift ausgehend von Cinchonin in zwei Stufen hergestellt.^[63] Zunächst erfolgte die Reaktion mit Methansulfonylchlorid zum Methansulfonat **33** welches mit Weinsäure zum 9-*epi*-Cinchonin (**32**) umgesetzt wurde (Abbildung 24).

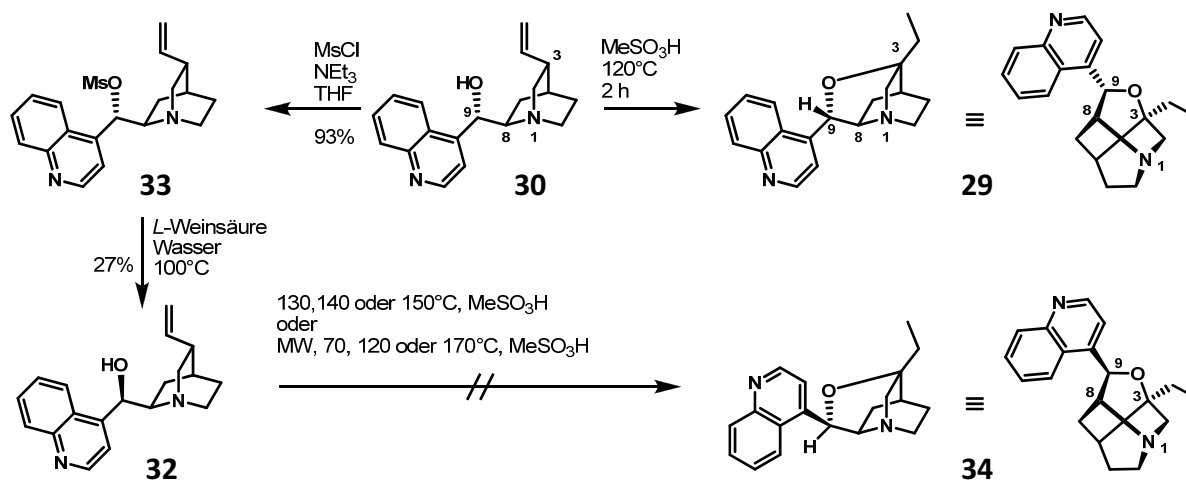


Abbildung 24: Versuche zur Synthese von 9-*epi*- β -*iso*-Cinchonin, Ms = Methansulfonyl

Da sich Cinchonin von seinem Epimer nur durch die Konfiguration an C9 unterscheidet und man eine – wenn auch gehinderte – Drehbarkeit um die Bindung C8-C9 voraussetzen kann, sollte die Bildung von **34** analog der von **29** verlaufen. Die Versuche zur Isomerisierung von **32** zu **34** unter ähnlichen oder härteren Bedingungen als voranstehend beschrieben blieben jedoch erfolglos. Selbst im Mikrowellenreaktor bei 170°C konnte keine Reaktion festgestellt werden.

Der Zweck der voranstehend beschriebenen – nicht erfolgreichen – Synthese war die Annäherung eines sterisch anspruchsvollen Rests an das nucleophile Stickstoffatom des Katalysators. Dahingehend interessante Möglichkeiten zur Derivatisierung bietet auch das β -*iso*-Cupreidin (**28**) mit seinem Phenol an der 6' Position. Einen vielversprechenden Ansatz

stellt die Umwandlung in ein Triflat und die nachfolgende Suzuki-Kupplung mit Arylboronsäuren dar.

Mit dieser Methode wurde eine Sammlung von Katalysatoren hergestellt. Die Umsetzung von β -*iso*-Cupreidin (**28**) mit *N*-Phenyl-*bis*-(trifluormethansulfonimid) ergab erwartungsgemäß Triflat **35**, welches nachfolgend mit sieben verschiedenen Boronsäuren gekuppelt wurde (Abbildung 25).

Mit Phenylboronsäure, der einfachsten hier verwendeten Boronsäure, wurde **36** in guter Ausbeute erhalten. Die Kupplung mit 1-Naphthylboronsäure lieferte **37** in ähnlicher Ausbeute. Mit 3,5-*bis*-(Trifluormethyl)-phenylboronsäure und 2,4,6-Triisopropyl-phenylboronsäure wurden zwei Boronsäuren mit substituierten Aromaten in die Synthese einbezogen.

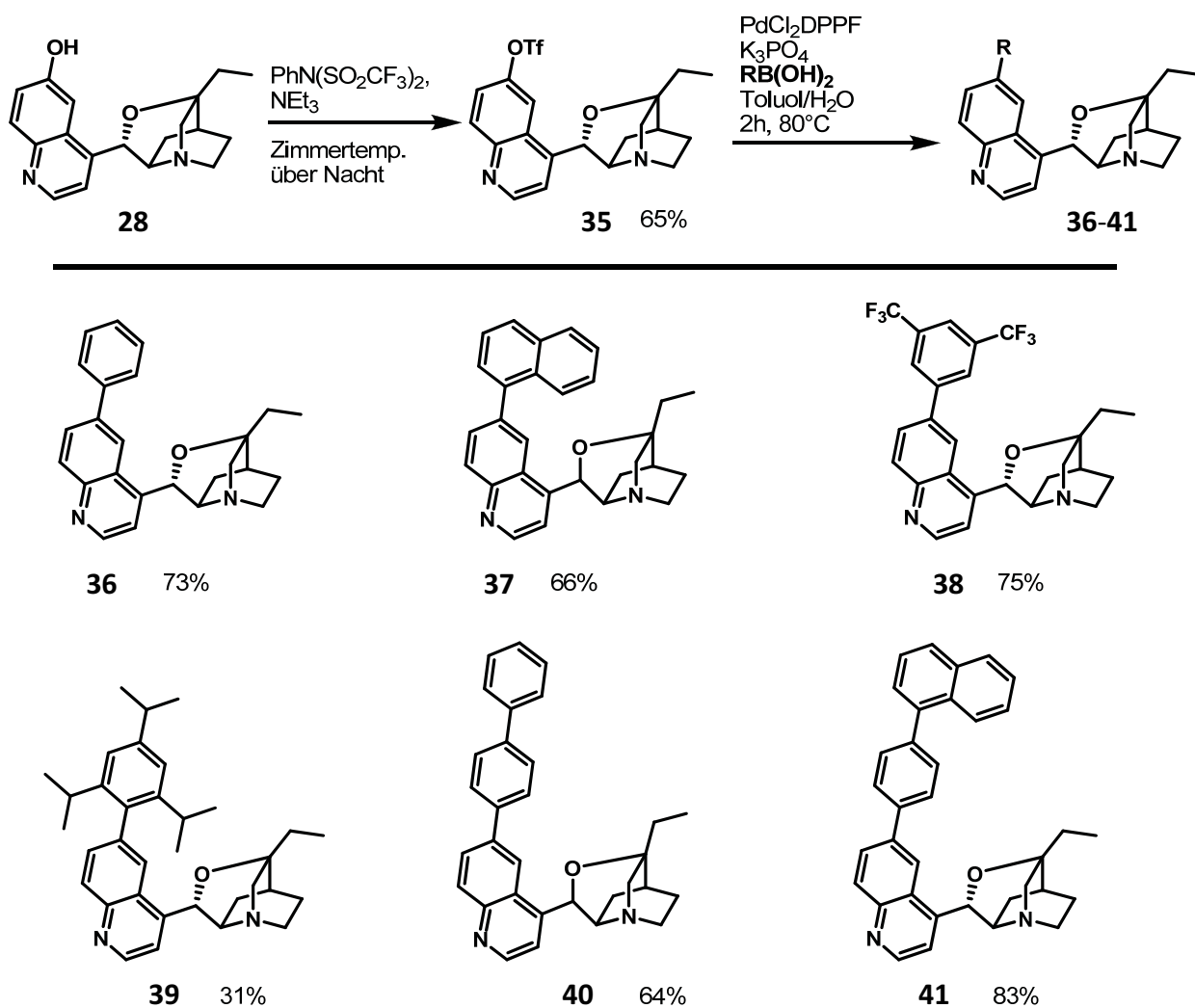


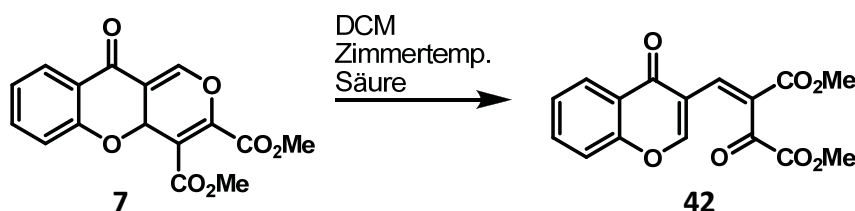
Abbildung 25: Synthese einer Katalysatorsammlung, DPPF = 1,1'-*bis*-(Diphenylphosphino)ferrocen

Deren Suzuki-Kupplung ergab die Produkte **38** und **39**. Die Ausbeute von **39** war jedoch aufgrund der sterischen Hinderung der Boronsäure drastisch niedriger als bei den voranstehend beschriebenen Synthesen. Die zwei letzten Verbindungen der Katalysatorsammlung enthalten jeweils einen Biarylrest. Durch Kupplung von 4-Biphenylboronsäure wurde **40** in guter Ausbeute erhalten. Die 4-(1-Naphthyl)-phenylboronsäure zur Synthese von **41** wurde in zwei Stufen aus Naphthylboronsäure und 1,4-Dibrombenzol hergestellt. Die erfolgreiche Kupplung mit **35** ergab **41** in sehr guter Ausbeute. Erste Testreaktionen mit dem naphthylsubstituierten Katalysator **37** zeigten einen unvollständigen Umsatz von 3-Formylchromon und DMAD zu Pyranochromanon **7**, somit wurde es notwendig, die Reaktion vor der Aufarbeitung zu quenchen.

2.4.5 Quenchen der Annelierungsreaktion

Die langen Reaktionszeiten bei tiefen Temperaturen sind aufgrund der starken Verlangsamung der Reaktion notwendig. Es verbleibt auch nach langen Reaktionszeiten teilweise noch Edukt im Reaktionsgemisch, beispielsweise bei den Reaktionen mit Katalysatoren verringerter Aktivität. Das Erwärmen und anschließende Aufarbeiten einer solchen Reaktionslösung führt zu einer Verminderung der Stereoselektivität im isolierten Endprodukt. Während des Erwärmens läuft die Reaktion mit erhöhter Geschwindigkeit und verminderter Stereoselektivität weiter. Somit würden schlechtere und schwer reproduzierbare Ergebnisse erzielt. Ein Lösungsansatz für dieses Problem ist das Quenchen der Reaktion bei tiefer Temperatur. Generell eignen sich Säuren als Quencher für basische Katalysatoren. Wird der nucleophile Stickstoff des Katalysators von einer Säure protoniert, kann kein Zwitterion mit dem Alkin entstehen. Im Hinblick auf das Reaktionsprodukt erwiesen sich Säuren jedoch als problematisch. Die Reaktion von Pyranochromanon **7** in einer einprozentigen Trifluoressigsäure-Lösung ergab nach ca. 30 Minuten Chromonketoester **42** in quantitativer Ausbeute (Tabelle 8). Somit können organische *Brønsted* Säuren nicht als Quencher verwendet werden. Die Reaktion mit Bortrifluorid, einer starken *Lewis* Säure, verlief noch wesentlich schneller und ergab ebenfalls Chromonketoester **42**. Die Zugabe von Ammoniumchlorid-Lösung zu einer Lösung von **7** in Tetrahydrofuran zeigte auch nach fünf Tagen keinen Umsatz zu **42**. Im Folgenden wird die Verwendung von Ammoniumchlorid als Quencher der Annelierungsreaktion untersucht. Die Synthese von **42** und Herstellung von Derivaten wurde von *M.Sc. Wei Liu* im Rahmen seiner Dissertation weitergeführt.^[64, 65]

Tabelle 8: Reaktion von 7 mit verschiedenen Säuren

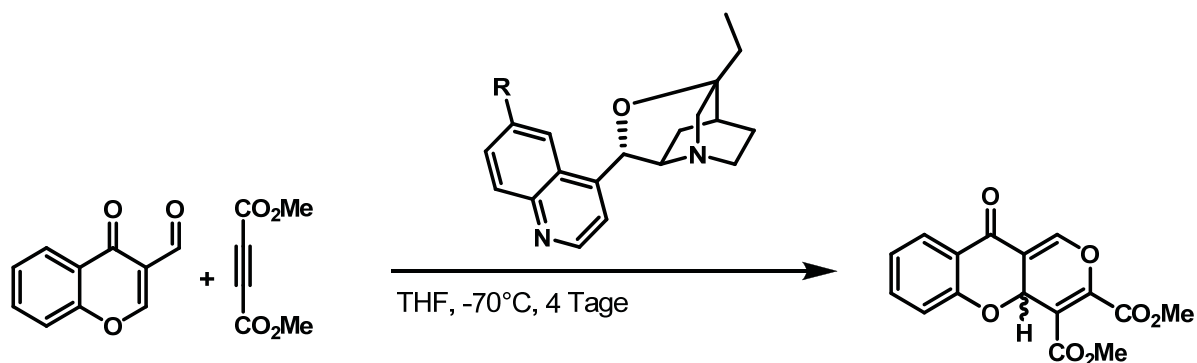


| Lösungsmittel | Säure | Reaktionszeit | Umsatz | Ausbeute |
|---------------|--|---------------|-------------|----------|
| DCM | TFA (1%) | 30 Minuten | Vollständig | Quant. |
| DCM | BF ₃ ·Et ₂ O (1%) | 5 Minuten | Vollständig | n.b. |
| THF | NH ₄ Cl _{ges} (1,3%) | 5 Tage | Kein | n.b. |

Die Testreihen in Tabelle 9 geben den Enantiomerenüberschuss der isolierten Produkte wieder. Dabei wurden die Methode des Quenchens und der Katalysator variiert. Die Methode des Quenchens wird durch die Angaben »Zusatz I« und »Zusatz II« beschrieben. Beide Substanzen wurden der kalten Reaktionslösung zugegeben. Das Sorbens, »Zusatz II«, diente zum Aufbringen der Reaktionslösung auf die Chromatographiesäule. Deshalb wurde in den Fällen ohne »Zusatz II« ebenfalls Sorbens verwendet, aber es wurde erst nach Erwärmen zugegeben. Die Untersuchung der Methoden des Quenchens wurde mit dem 1-naphthylsubstituierten Katalysator **37** begonnen, da dieser in der ersten Testreaktionen nur zu unvollständigem Umsatz führte. In Eintrag 1 ist die Reaktion ohne einen Quencher gezeigt, die mit 47%*ee* eine mittlere Stereoselektivität hatte. Die Zugabe von Wasser ergab bereits eine höhere Stereoselektivität von 69%*ee*. Mit Ammoniumchlorid-Lösung als Quencher konnte eine weitere Steigerung des Enantiomerenüberschusses auf 87%*ee* im isolierten Produkt erreicht werden. Somit lässt sich ein klarer Zusammenhang zwischen Verwendung eines sauren Quenchers und dem Enantiomerenüberschuss feststellen.

Eine weitere Testreihe wurde mit dem 4-biphenylsubstituierten Katalysator **40** durchgeführt. Diese Reaktionen zeigten nach vier Tagen Reaktionszeit mittels dünnschichtchromatographischer Kontrolle vollständigen Umsatz. Dennoch konnte eine Steigerung der Stereoselektivität durch den Einsatz von Ammoniumchlorid als Quencher beobachtet werden.

Tabelle 9: Auswirkung verschiedener Methoden des Quenchens auf den Enantiomerenüberschuss



| Eintrag | Katalysator (R) | Zusatz I | Zusatz II | %ee |
|---------|------------------------|--|------------------------|-----|
| 1 | 37 (1-Naphthyl) | — | Sorbens ^[a] | 47 |
| 2 | 37 (1-Naphthyl) | Wasser (1,3%) | Sorbens ^[a] | 69 |
| 3 | 37 (1-Naphthyl) | NH ₄ Cl _{ges} (1,3%) | Sorbens ^[a] | 87 |
| 4 | 40 (4-Biphenyl) | — | — | 73 |
| 5 | 40 (4-Biphenyl) | — | Sorbens ^[a] | 73 |
| 6 | 40 (4-Biphenyl) | Wasser (1,3%) | — | 74 |
| 7 | 40 (4-Biphenyl) | Wasser (1,3%) | Sorbens ^[a] | 76 |
| 8 | 40 (4-Biphenyl) | NH ₄ Cl _{ges} (1,3%) | — | 84 |
| 9 | 40 (4-Biphenyl) | NH ₄ Cl _{ges} (1,3%) | Sorbens ^[a] | 84 |

[a] Als Sorbens wurde Isolute HM-N, eine neutrale modifizierte Diatomeenerde, verwendet.

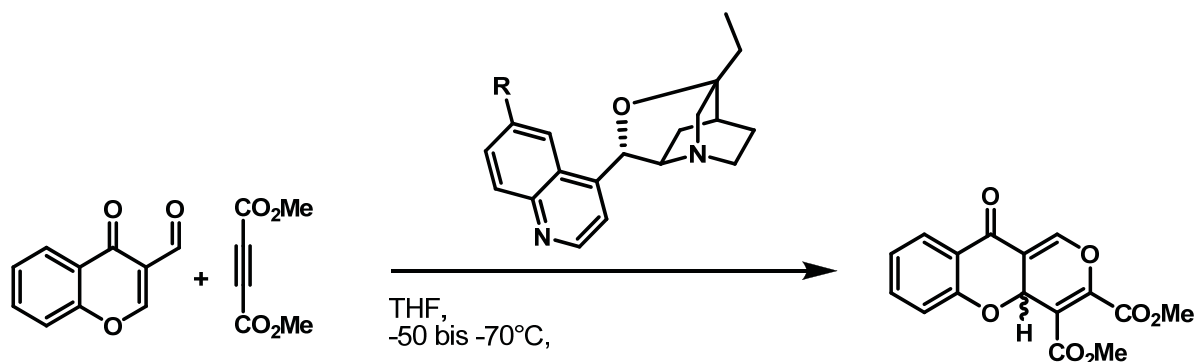
Der Anstieg ist hier weniger drastisch als bei Katalysator **37**, und die Zugabe von Wasser bewirkte nur einen minimalen Anstieg der Stereoselektivität. Die nicht gequenchten Reaktionen zeigten eine Stereoselektivität von 73%ee, die Zugabe von Wasser erhöhte diesen Wert auf 74 bis 76%ee. Durch Zugabe von Ammoniumchlorid konnte der Enantiomerenüberschuss auf 85% gesteigert werden. Im Rahmen dieser zweiten Testreihe wurde auch die Zugabe von Sorbens zur kalten Reaktionslösung und dessen Einfluss auf die Stereoselektivität untersucht. In allen drei Beispielen zeigte sich, dass die Zugabe von Sorbens zur kalten Reaktionslösung keinen Einfluss auf die Stereoselektivität des isolierten Endprodukts hat.

Die beste Methode zum Quenchen der mit β -*iso*-Cinchona-Alkaloiden katalysierten Annelierungsreaktion von 3-Formylchromon und DMAD ist somit die Zugabe von 1,3% gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung zur Reaktionslösung bei tiefer Temperatur.

2.4.6 Test der β -iso-Cinchonine mit 6'-Aryl-Substituenten als Katalysatoren

Mit einer guten Methode zum Quenchen der Reaktion wurden die voranstehend beschriebenen β -iso-Cinchonine mit 6'-Aryl-Substituenten als Katalysatoren für die Annelierungsreaktion von 3-Formylchromon und DMAD getestet (Tabelle 10). Aufbauend auf den Ergebnissen mit den einfachen β -iso-Cinchona-Alkaloiden und den Testreihen zum Quenchen, erfolgten die Reaktionen bei tiefer Temperatur. Der erste Eintrag zeigt die Reaktion mit dem bereits vorher getesteten β -iso-Chinidin (**27**) katalysiert, hier jedoch bei -70°C . Die Senkung der Temperatur von -50 auf -70°C ergab einen Anstieg der Stereoselektivität von 61%*ee* auf 70%*ee*. Die Reaktion mit dem phenylsubstituierten Katalysator **36** zeigte mit 85%*ee* eine wesentlich höhere Stereoselektivität. Sehr ähnliche Ergebnisse wurden auch mit Katalysator **40** erzielt. Bei ebenfalls ähnlichen Stereoselektivitäten konnte bei Reaktionen mit den Katalysatoren **37**, **38** und **41** nur unvollständiger Umsatz detektiert werden. Verbindung **39** zeigte keine erkennbare katalytische Aktivität.

Tabelle 10: Evaluation der β -iso-Cinchonine mit 6'-Aryl-Substituenten als Katalysatoren für die Annelierungsreaktionen



| Eintrag | Katalysator (R) | T | Reaktionszeit | % <i>ee</i> | Umsatz |
|---------|--|---------------------|---------------|-------------|---------------|
| 1 | 27 (OMe) | -70°C | 7 Tage | 70 (S) | Komplett |
| 2 | 36 (Phenyl) | -70°C | 5 Tage | 85 (S) | Komplett |
| 3 | 40 (4-Biphenyl) | -70°C | 3 Tage | 84 (S) | Komplett |
| 4 | 37 (1-Naphthyl) | -70°C | 3 Tage | 87 (S) | Unvollständig |
| 5 | 38 (3,5-bis(Trifluormethyl)-phenyl) | -70°C | 3 Tage | 84 (R) | Unvollständig |
| 6 | 39 (2,4,6-Triisopropylphenyl) | -50°C | 3 Tage | — | Kein |
| 7 | 41 (4-(1-Naphthyl)-phenyl) | -70°C | 3 Tage | 83 (S) | Unvollständig |

Die Kupplung eines Phenylrests an die C6' Position des Katalysators bedingte einen starken Anstieg der Stereoselektivität. Die lineare Erweiterung dieses Aromaten zeigte allerdings keinen zusätzlichen positiven Effekt auf die Stereoselektivität. Der zweite Phenylrest im biphenylsubstituierten Katalysator **40** ist zu weit entfernt vom nucleophilen Stickstoff, um Einfluss auf die Stereoselektivität nehmen zu können.

Mit dem naphthylsubstituierten Katalysator **37** wurde der sterische Anspruch des gekuppelten Aromaten erhöht. Dies führte jedoch nur zu einer verringerten katalytischen Aktivität und nicht zu einer erhöhten Stereoselektivität. Ein unvorhergesehenes Ergebnis erzielte Katalysator **38** mit dem 3,5-*bis*(Trifluormethyl)-phenyl-Substituenten. Die Reaktion wies, wie schon beim unsubstituierten β -*iso*-Cinchonin, eine entgegengesetzte Stereoselektivität auf. Aufgrund des unvollständigen Umsatzes ist die Verwendung von **38** als Katalysator der hier untersuchten Annelierungsreaktion jedoch nicht praktikabel. Eine weitere drastische Erhöhung des sterischen Anspruchs durch Kupplung des 2,4,6-Triisopropylphenyl-Rests ergab mit **39** eine katalytisch komplett inaktive Verbindung. Auch die Verlagerung des erhöhten sterischen Anspruchs in die zweite Sphäre ergab mit Katalysator **41** lediglich eine reduzierte katalytische Aktivität und keine erhöhte Stereoselektivität.

Die katalytische Inaktivität der β -*iso*-Cinchonine mit sterisch anspruchsvolleren Substituenten lässt einige Schlüsse auf deren Konformation zu. Würde der Chinolin-Rest und mit ihm auch die sterisch anspruchsvolle Gruppe vom katalytisch aktiven Stickstoffatom weg zeigen, wäre kein negativer Effekt auf die katalytische Aktivität zu erwarten. Zeigt der Chinolin-Rest jedoch zum katalytisch aktiven Stickstoffatom hin, kann es von einem großen Substituenten abgeschirmt werden. Somit ist eine Konformation, die den Substituenten an der 6'-Position in die Nähe des nucleophilen Stickstoffs bringt, wahrscheinlich. Diese Vermutung deckt sich auch mit einer in der Literatur beschriebenen Konformationsanalyse des β -*iso*-Cinchonins.^[54]

Mit den vorangehend synthetisierten Katalysatoren und den optimierten Bedingungen zur Aufarbeitung wurde nachfolgend eine Substanzsammlung enantiomerenangereicherter Pyranochromanone synthetisiert.

2.4.7 *Synthese einer Substanzsammlung durch stereoselektive [4+2]-Annelierung von elektronenarmen Alkinen und 3-Formylchromonen*

Durch die Synthese einer Substanzsammlung enantiomerenangereicherter Pyranochromone wurden auch die Auswirkungen der verwendeten Substituenten auf Ausbeute und Stereoselektivität deutlich. Es wurden fünf verschiedene 3-Formylchromon-Derivate und zwei elektronenarme Alkine verwendet, die Auswahl der Edukte für die folgend beschriebenen Synthesen beschränkte sich auf kommerziell erhältliche Substanzen. Neben dem unsubstituierten 3-Formylchromon (**4**) wurde mit 3-Formyl-6-isopropyl-chromon (**43**) ein alkylsubstituiertes, mit 6-Chlor-3-formyl-chromon (**44**) und 6-Brom-3-formyl-chromon (**45**) halogensubstituierte und mit 6-Chlor-3-formyl-7-methyl-chromon (**46**) ein zweifach substituiertes Derivat in die Synthese einer Substanzsammlung einbezogen. Auf der Seite der Alkine wurden DMAD (**1**) und Diethyl-acetylendicarboxylat (**47**) verwendet (Abbildung 26).

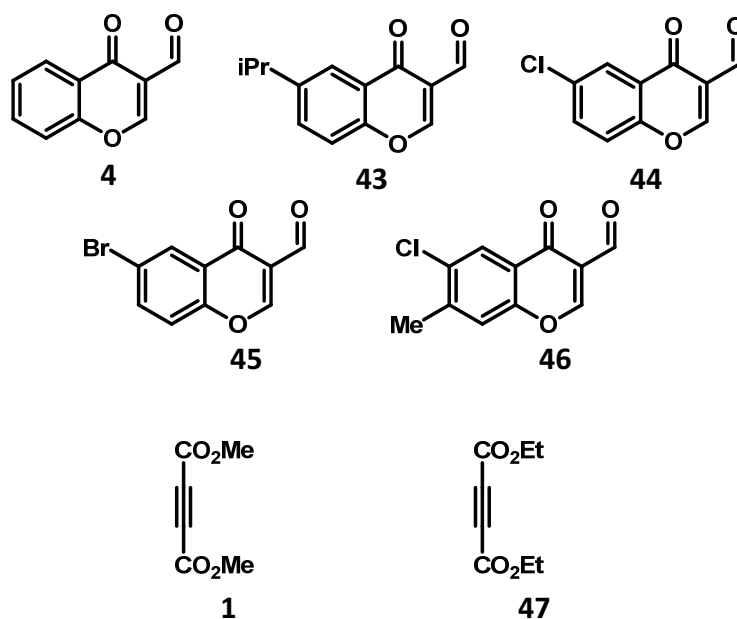
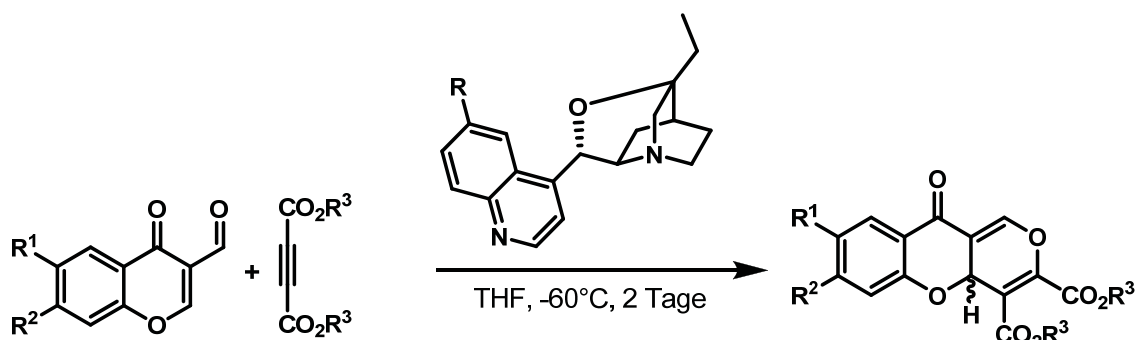


Abbildung 26: Edukte zur Synthese einer Substanzsammlung

Die Synthese der so erhaltenen Substanzsammlung ist in Tabelle 11 zusammengefasst. Mit dem *R*-selektiven Katalysator **29** wurde aufgrund der niedrigeren Stereoselektivität exemplarisch nur eine Reaktion durchgeführt. Das Produkt (*R*)-**7** konnte nach dreitägiger Reaktion von 3-Formylchromon mit DMAD mit 56%*ee* und einer Ausbeute von 66% erhalten werden.

Für die *S*-selektive Katalyse stehen mit den voranstehend beschriebenen prinzipiell mehrere Katalysatoren zur Verfügung. Generell kommt nur ein Katalysator in Frage, der in Testreaktionen einen vollständigen Umsatz ergab. Von diesen erzielten die substituierten β -*iso*-Cinchonine mit Phenyl- und 4-Biphenyl-Substituenten ähnliche Ergebnisse. Die Wahl fiel deshalb auf das einfachere 6'-Phenyl- β -*iso*-Cinchonin (**36**). Mit diesem Katalysator wurde unter den voranstehend geschilderten, optimierten Bedingungen die Synthese der Substanzsammlung durchgeführt.

Tabelle 11: Stereoselektive Synthese einer Substanzsammlung



| R ¹ | R ² | R ³ | Produkt | Katalysator (R) | % <i>ee</i> | % Ausbeute |
|----------------|----------------|----------------|-------------------------|------------------------------|-------------|------------|
| H | H | Me | (<i>R</i>)-7 | 29 (H) ^[a] | 56 | 66 |
| H | H | Me | (<i>S</i>)-7 | 36 (Phenyl) | 83 | 71 |
| <i>i</i> Pr | H | Me | (<i>S</i>)- 48 | 36 (Phenyl) | 81 | 52 |
| Cl | H | Me | (<i>S</i>)- 49 | 36 (Phenyl) | 82 | 78 |
| Br | H | Me | (<i>S</i>)- 50 | 36 (Phenyl) | 83 | 70 |
| Cl | Me | Me | (<i>S</i>)- 51 | 36 (Phenyl) | 81 | 81 |
| H | H | Et | (<i>S</i>)- 52 | 36 (Phenyl) | 87 | 52 |
| <i>i</i> Pr | H | Et | (<i>S</i>)- 53 | 36 (Phenyl) | 85 | 67 |
| Cl | H | Et | (<i>S</i>)- 54 | 36 (Phenyl) | 84 | 46 |
| Br | H | Et | (<i>S</i>)- 55 | 36 (Phenyl) | 84 | 46 |
| Cl | Me | Et | (<i>S</i>)- 56 | 36 (Phenyl) | 85 | 51 |

[a] Die Reaktion wurde in Aceton bei -50°C über drei Tage durchgeführt

Aus den Ergebnissen für Ausbeute und Stereoselektivität lassen sich zwei generelle Aussagen ableiten. Zum einen sind die Ausbeuten bei den Reaktionen von 3-Formylchromonen

und DMAD mit durchschnittlich 70% wesentlich höher als bei den Reaktionen mit Diethyl-acetylendicarboxylat, bei dem die durchschnittliche Ausbeute nur 52% beträgt. Im Gegensatz zu den Ausbeuten, die mit 46 bis 81% sehr stark schwanken, bewegen sich die Stereoselektivitäten mit 81 bis 87%*ee* in einen wesentlich kleineren Bereich. Trotzdem lässt sich eine leichte Tendenz erkennen: Die Reaktionen mit DMAD zeigen eine durchschnittliche Stereoselektivität von 82%*ee*, die Reaktionen mit Diethyl-acetylendicarboxylat zeigen mit 85%*ee* eine leicht höhere durchschnittliche Stereoselektivität. Eine mögliche Ursache dafür liegt im Vorhandensein verschiedener Konformere der Zwitterionen begründet. Das Zwitterion, das sich aus Diethyl-acetylendicarboxylat und dem Katalysator bildet, sollte konformativ stärker eingeschränkt sein als das Zwitterion, das sich aus DMAD und Katalysator bildet. Somit würde das Ethyl-Derivat einen größeren Anteil jenes Konformers aufweisen, welches mit der höheren Stereoselektivität abreagiert.

Die bis hierhin geschilderten Ergebnisse zeigen die erfolgreiche Entwicklung der [4+2]-Annelierungsreaktion von 3-Formylchromonen und Acetylendicarboxylaten sowie die Entwicklung eines stereoselektiven Katalysators und seine Anwendung in der Synthese einer kleinen Substanzsammlung. Im Folgenden wird die Untersuchung des Substratspektrums der Reaktion beschrieben.

2.5 Untersuchung des Substratspektrums

Für den präparativen Nutzen einer Reaktion ist ein möglichst breites Substratspektrum von großer Bedeutung. Die bis hierhin geschilderten Ergebnisse beschränken sich in diesem Sinne auf verschieden substituierte 3-Formylchromone als α,β -ungesättigte Systeme und Dialkyl-acetylendicarboxylate als elektronenarme Alkene. Die weitergehende Variation beider Reaktionspartner wird im Folgenden beschrieben. Zunächst wird die Synthese von α,β -ungesättigten Dicarboxylen als potenzielle Edukte diskutiert, gefolgt von deren Evaluation als Substrate für die Annelierungsreaktion. Der darauffolgende Abschnitt befasst sich in analoger Weise mit elektronenarmen Alkinen als Substrate.

2.5.1 α,β -ungesättigte Dicarboxyle als Substrate für die Annelierungsreaktion mit DMAD

Die α,β -ungesättigten Systeme lassen mehrere denkbare Veränderungen zu. In Abbildung 27 sind die im Rahmen dieser Arbeit untersuchten Variationen zusammengefasst. Zunächst erscheint der Austausch des Ringsauerstoffs (**X**) des 3-Formylchromons durch ein anderes Heteroatom oder Kohlenstoffatom vielversprechend. Auch ein Weglassen des aromatischen Rings (gestrichelt) könnte zu neuen Substraten für die Annelierungsreaktion führen. Die dritte denkbare Veränderung ist der Ersatz des Aldehyds (**Y**) durch eine andere Funktionalität unter Erhaltung des Carbonylsauerstoffs.

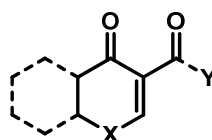


Abbildung 27: Mögliche Veränderungen an den α,β -ungesättigten Dicarboxylen, Austausch des Ringsauerstoffs (**X**), des Aldehydprotons (**Y**) oder Verkleinerung des Ringsystems (gestrichelte Linie)

Folgend wird die Herstellung von Verbindungen des oben genannten Typs und Evaluation als Substrate für die Annelierungsreaktion mit DMAD beschrieben. Die Verbindungen wurden mit den achiralen Katalysatoren Triphenylphosphin und Tributylphosphin sowie mit dem chiralen Katalysator β -*iso*-Cinchonin getestet. Lösungsmittel und Reaktionstemperaturen wurden nach den Ergebnissen der Annelierungsreaktion von 3-Formylchromon und DMAD gewählt und dem jeweiligen Katalysatorsystem angepasst.

2.5.1.1 Synthese und Evaluation von 3-Formyl-1-methyl-4-chinolon

Der Austausch des Ringsauerstoffs des 3-Formylchromons gegen ein Stickstoffatom führt zum 3-Formyl-1-methyl-4-chinolon (**57**). Dieses wurde als erstes abgewandeltes Substrat nach Literaturangaben^[66] ausgehend von Diethyl-ethoxymethylenmalonat und Anilin in einer siebenstufigen Synthese hergestellt (Abbildung 28). Die beiden Edukte wurden zunächst ohne Lösungsmittel unter Abspaltung von Ethanol in das Kondensationsprodukt überführt. Weiteres Erhitzen in Diphenylether ergab 4-Chinolon-3-carbonsäureethylester in niedriger Ausbeute. Verseifung und anschließende Decarboxylierung führte zu 4-Chinolon in guter Ausbeute. Hydroxymethylierung mit Formaldehyd und anschließende Methylierung mit Dimethylsulfat ergab 3-Hydroxymethyl-1-methyl-4-chinolon, welches mit Dess-Martin-

Periodinan (DMP) zum Aldehyd **57** oxidiert wurde. Die in der Literatur beschriebene Oxidation mit Mangan(IV)-oxid hingegen lieferte nur die entsprechende Carbonsäure.

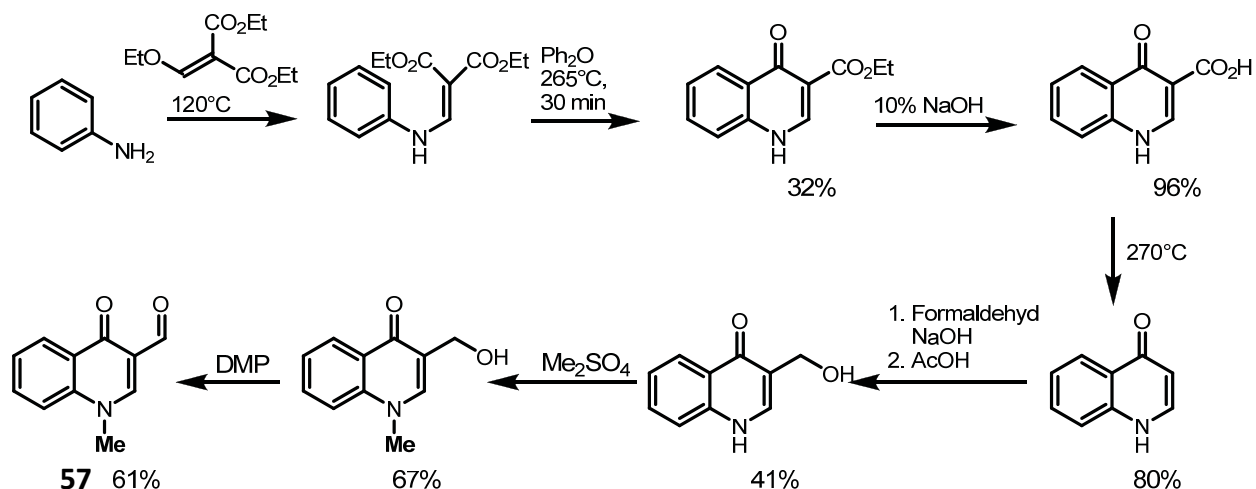
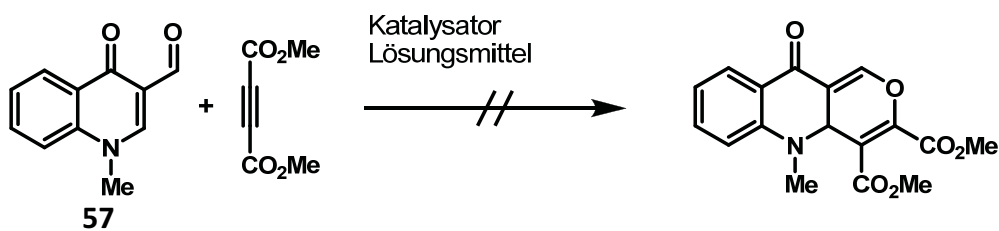


Abbildung 28: Synthese von 3-Formyl-1-methyl-4-quinolon

Die Testreihe mit 3-Formyl-1-methyl-4-quinolon (**57**) ist in Tabelle 12 dargestellt. Die Experimente wurden jeweils mit zwei Äquivalenten DMAD und 0,2 Äquivalenten Katalysator durchgeführt. Die Reaktion mit Triphenylphosphin als Katalysator wurde sowohl bei 80°C als auch bei Zimmertemperatur in Toluol durchgeführt. Bei keinem der beiden Ansätze konnte jedoch ein Umsatz festgestellt werden.

Tabelle 12: Evaluation von 3-Formyl-1-methyl-4-quinolon als Substrat für die Annelierungsreaktion



| Lösungsmittel | Katalysator | Temperatur | Umsatz |
|---------------|------------------|-------------|--------|
| Toluol | PPh ₃ | Zimmertemp. | Kein |
| Toluol | PPh ₃ | 80°C | Kein |
| Toluol | PBu ₃ | Zimmertemp. | Kein |
| THF | 27 | -20°C | Kein |
| Aceton | 29 | -20°C | Kein |
| THF | 29 | Zimmertemp. | Kein |

Mit Tributylphosphin als Katalysator verhielt es sich in einem Experiment bei Zimmertemperatur genauso. Auch mit den β -*iso*-Cinchona-Alkaloiden **27** und **29** als Katalysatoren konnte bei -20°C kein Umsatz beobachtet werden. Abschließend wurde eine Reaktion mit **29** bei Zimmertemperatur in Tetrahydrofuran durchgeführt.

Die Cinchona-Alkaloid-Derivate wurden voranstehend nur bei tiefer Temperatur als Katalysatoren verwendet, um die Stereoselektivität zu erhöhen. Aus dem gleichen Grund wurden Reaktionen mit **29** auch stets in Aceton durchgeführt, obwohl sie in Tetrahydrofuran schneller abliefen. In dieser Testreihe steht jedoch die Reaktivität im Vordergrund, aber auch bei Zimmertemperatur konnte mit Katalysator **29** kein erwünschtes Produkt erhalten werden. Somit lässt sich abschließend feststellen, dass 3-Formyl-1-methyl-4-chinolon nicht in einer [4+2]-Annelierungsreaktion mit DMAD reagiert. Anders als beim 3-Formyl-1-methyl-4-chinolon, welches eine Veränderung des Ringsystems aufweist, kann auch die Formylgruppe verändert werden. Ein Beispiel dafür sind die 3-Acetylchromone.

2.5.1.2 Synthese und Evaluation von 3-Acetylchromonen

Die 3-Acetylchromone stellen eine weitere Modifikation der voranstehend beschriebenen Substrate dar. Bei diesen Verbindungen ist kein Aldehyd sondern eine Ketogruppe an das Chromon Grundgerüst gebunden. Zwei solcher Verbindungen, 3-Acetylchromon **58** und 3-Trifluoroacetylchromon **59** wurden nach Literaturangaben hergestellt.^[67]

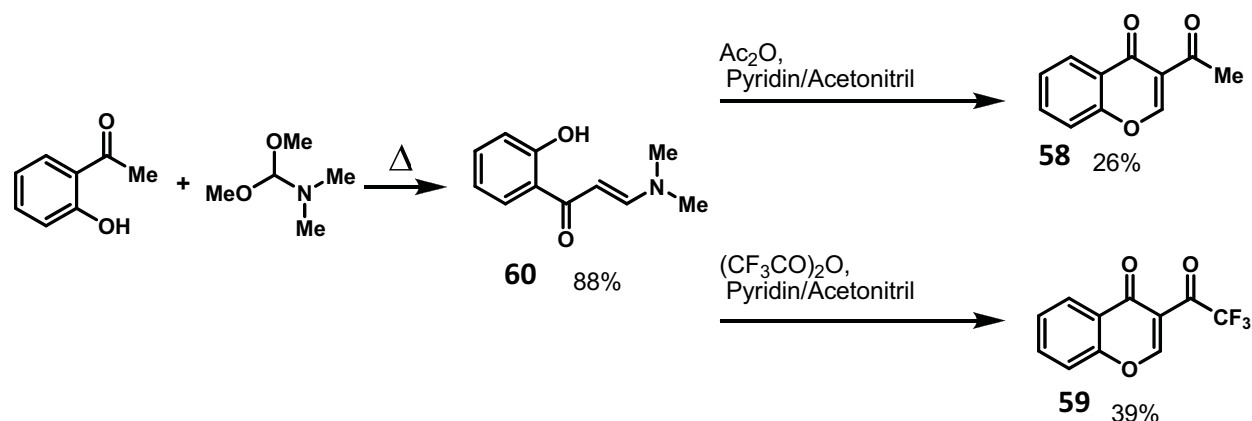


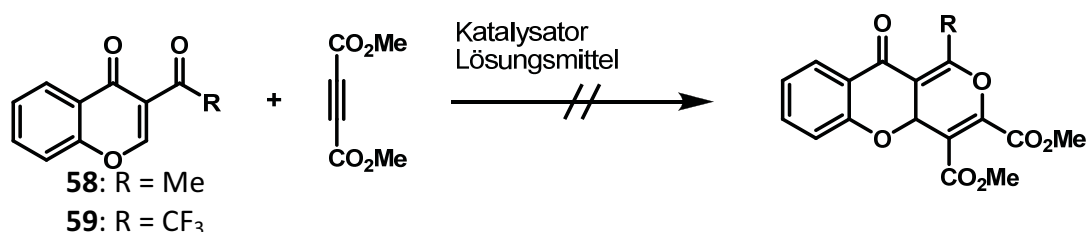
Abbildung 29: Synthese von 3-Acetylchromonen nach Literaturvorschrift

Die thermische, lösungsmittelfreie Kondensation von 2'-Hydroxy-acetophenon mit Dimethylformamid-dimethylacetal lieferte Enaminoketon **60** in sehr guter Ausbeute. Die Kondensation von **60** mit Essigsäureanhydrid oder Trifluoressigsäureanhydrid in Pyri-

din/Acetonitril ergab 3-Acetylchromon **58** beziehungsweise 3-Trifluoroacetylchromon **59** in niedrigen Ausbeuten.

Die Testreihe mit 3-Acetylchromon und 3-Trifluoroacetylchromon wurde analog der voranstehend beschriebenen mit 2 Äquivalenten DMAD und Katalysator durchgeführt. Die Reaktion mit Triphenylphosphin als Katalysator führte weder bei 80°C noch bei Raumtemperatur zum gewünschten Produkt. Selbst Tributylphosphin konnte die Reaktion bei 80°C nicht katalysieren. Mit β -*iso*-Cinchonin (**29**) wurden Testreaktionen sowohl in Tetrahydrofuran als auch in DMSO bei Raumtemperatur durchgeführt, keine davon führte zum Pyranochromanon (Tabelle 13).

Tabelle 13: Evaluation von 3-Acetylchromon und 3-Trifluoroacetylchromon als Substrate für die Annelierungsreaktion



| Edukt | Lösungsmittel | Katalysator | Temperatur | Umsatz |
|-----------|---------------|-------------------|-------------|--------|
| 58 | Toluol | PPh ₃ | 80°C | Kein |
| 58 | Toluol | PBu ₃ | Zimmertemp. | Kein |
| 58 | Toluol | PBu ₃ | 80°C | Kein |
| 58 | THF | 29 | Zimmertemp. | Kein |
| 58 | DMSO | 29 | Zimmertemp. | Kein |
| 59 | Toluol | PPh ₃ | 80°C | Kein |
| 59 | Toluol | Bu ₃ P | 80°C | Kein |
| 59 | DMSO | 29 | Zimmertemp. | Kein |

Die voranstehend beschriebenen α,β -ungesättigten Dicarbonylbeinhalten jeweils einen bicyclischen Heterocyclen, eine weitere Möglichkeit der Veränderung des Substrats ist die Verkleinerung des Ringsystems auf nur einen Ring und der Wechsel zu einem Carbocyclen.

2.5.1.3 Synthese und Evaluation von 3,3-Dimethyl-6-oxo-1-cyclohexen-1-carbaldehyd

Mit der Synthese von 3,3-Dimethyl-6-oxo-1-cyclohexen-1-carbaldehyd (**61**) nach Literaturangaben^[68] wurde sowohl eine Verkleinerung des Ringsystems, als auch der Austausch des

Ringsauerstoffs gegen ein Kohlenstoffatom erzielt, was auch die elektronische Struktur im Vergleich zum 3-Formylchromon erheblich verändert. Die Aldolreaktion von Dimethylcyclohexanon und Ethylformiat ergab das entsprechende Hydroxymethylen-cyclohexanon (**62**). Die Oxidation mit 2,3-Dichlor-5,6-dicyan-1,4-benzochinon (DDQ) führte zu Aldehyd **61** in 70% Ausbeute über zwei Stufen (Abbildung 30).

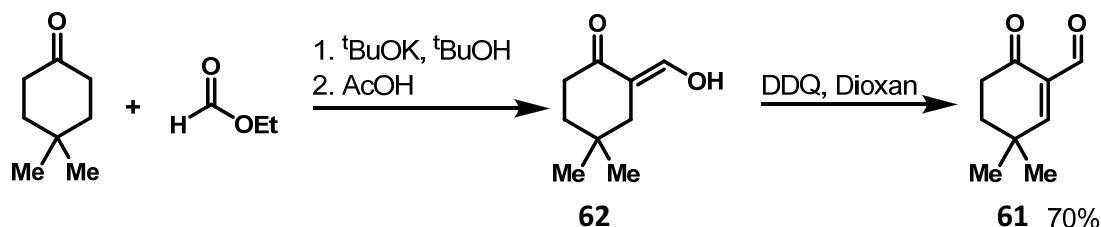
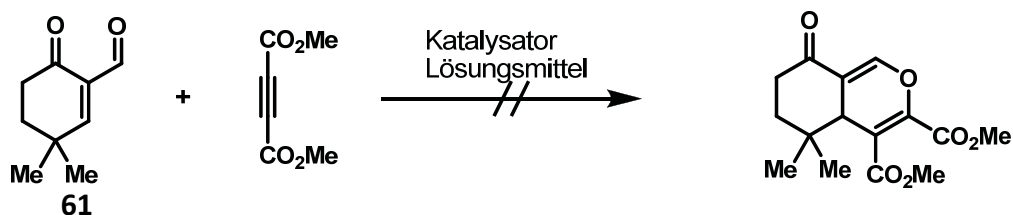


Abbildung 30: Synthese von 3,3-Dimethyl-6-oxo-1-cyclohexen-1-carbaldehyd

Denkbar wäre auch die Synthese des 6-Oxo-1-cyclohexen-1-carbaldehyds, welcher keine Substituenten an der 3-Position trägt. Diese Substanz ist jedoch sehr reaktiv und als Michael-Akzeptor ungeeignet, da sie im basischen Medium leicht deprotoniert wird.^[68]

Zur Evaluation von 3,3-Dimethyl-6-oxo-1-cyclohexen-1-carbaldehyd als Substrat wurde eine Testreaktion mit Triphenylphosphin in Toluol bei 80°C und eine mit β -*iso*-Cinchonin (**29**) in Tetrahydrofuran bei -20°C durchgeführt (Tabelle 14). Beide Versuche führten jedoch nicht zum gewünschten Produkt.

Tabelle 14: Evaluation von 3,3-Dimethyl-6-oxo-1-cyclohexen-1-carbaldehyd als Substrat für die Annelierungsreaktion



| Lösungsmittel | Katalysator | Temperatur | Umsatz |
|---------------|------------------|------------|--------|
| Toluol | PPh ₃ | 80°C | Kein |
| Aceton | 29 | -20°C | Kein |

2.5.1.4 Evaluation eines 3-Formyl-2-chinolons

Abschließend wurde das kommerziell erhältliche 3-Formyl-2-chinolon **63** als Substrat für die Annelierungsreaktion mit DMAD getestet. Weder die Reaktion mit Tributylphosphin in Toluol bei 80°C noch die Reaktion mit β -*iso*-Cinchonin (**29**) in Aceton bei -20°C konnten das gewünschte Produkt liefern (Tabelle 15).

Tabelle 15: Evaluation des 3-Formyl-2-chinolons **63** als Substrat für die Annelierungsreaktion

| Lösungsmittel | Katalysator | Temperatur | Umsatz |
|---------------|-------------------|------------|--------|
| Toluol | Bu ₃ P | 80°C | Kein |
| Aceton | 29 | -20°C | Kein |

Alle voranstehend vorgestellten Substrate für die Annelierungsreaktion weisen gravierende strukturelle und elektronische Unterschiede zum 3-Formylchromon auf. Da die Evaluation dieser Substanzen keinen Umsatz in der Annelierungsreaktion zeigte, wird im Folgenden auf die Synthese von substituierten 3-Formylchromonen als Substrate für die Annelierungsreaktion eingegangen.

2.5.1.5 Synthese und Evaluation weiterer substituierter 3-Formylchromone

Die 3-Formylchromone haben sich bis hierher als einzige Substrate für die durch Lewis-Basen katalysierte Annelierungsreaktion mit elektronenarmen Alkinen herausgestellt. Deshalb wurden im Rahmen dieser Arbeit weitere substituierte 3-Formylchromone hergestellt. Da in den bis hierher verwendeten Substraten meist die 6-Position substituiert ist, wurden zwei Zielverbindungen gewählt, in denen entweder die 5-Position oder die 7- und 8-Position substituiert ist. Die 3-Formylchromone sind synthetisch leicht über die Vilsmeier-Haack-Reaktion^[69] aus 2'-Hydroxy-acetophenonen zugänglich.^[70, 71] Die entsprechenden Edukte **64** und **65** wurden durch einfache Alkylierungen von Dihydroxyacetophenonen hergestellt und dann durch Vilsmeier-Haack-Reaktionen in die 3-Formylchromone **66** und **67** überführt (Abbildung 31).

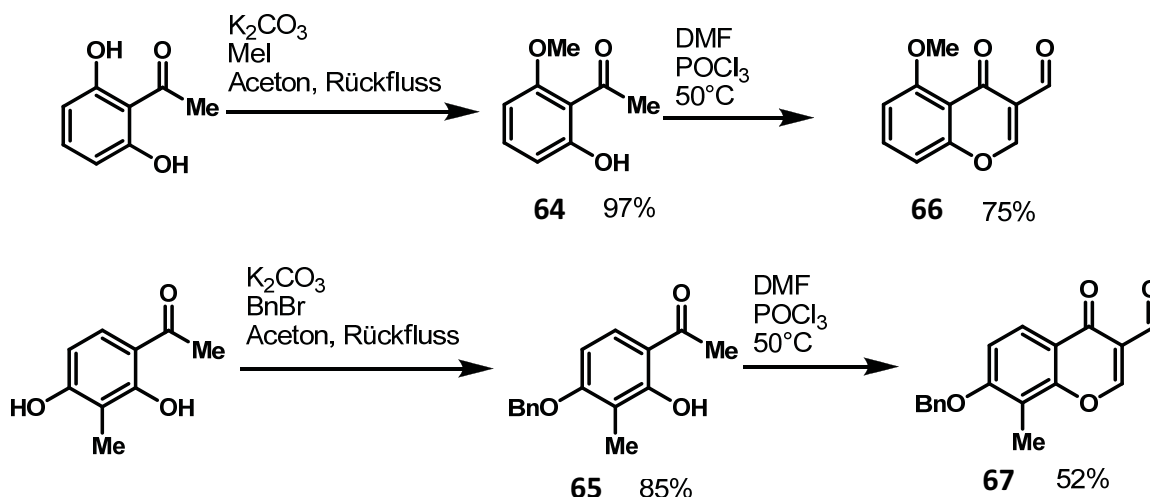
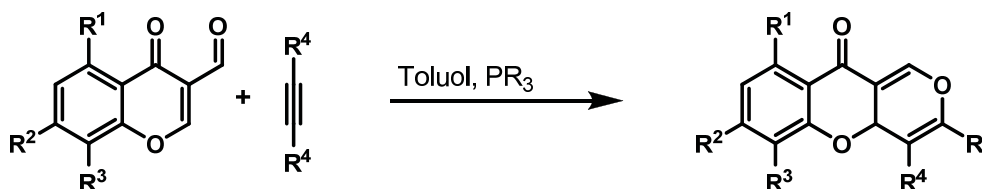


Abbildung 31: Synthese substituierter 3-Formylchromone, Bn = Benzyl

Die Evaluation der substituierten 3-Formylchromone zeigt, dass sich sowohl **66** als auch **67** als Substrate für die Annelierungsreaktion eignen (Tabelle 16). Mit **66** wurden die beiden voranstehend validierten elektronenarmen Alkine getestet und in allen Fällen wurde das erwartete Produkt erhalten. Die Reaktionen mit den Acetylendicarboxylaten ergaben **68**, **69** und **70** in guten Ausbeuten.

Tabelle 16: Evaluation der substituierten 3-Formylchromone **66** und **67** als Substrate für die Annelierungsreaktion

| Edukt | R ¹ | R ² | R ³ | R ⁴ | T | PR ₃ | Produkt | Ausbeute |
|-----------|----------------|----------------|----------------|--------------------|------|------------------|-----------|----------|
| 66 | OMe | H | H | CO ₂ Me | 80°C | PPh ₃ | 68 | 82% |
| 66 | OMe | H | H | CO ₂ Et | 30°C | PBu ₃ | 69 | 78% |
| 67 | H | OBn | H | CO ₂ Me | 80°C | PPh ₃ | 70 | 73% |

2.5.1.6 Arbeiten von Projektpartnern

Zusätzlich zu den oben genannten im Rahmen dieser Arbeit hergestellten und als Substrate der Annelierungsreaktion mit DMAD getesteten α,β -ungesättigten Dicarboxylaten wurden weitere Substanzen von Projektpartnern hergestellt und auch als Edukte für die Annelierungsreaktion getestet. Diese sind hier der Vollständigkeit halber erwähnt. So wurde bei-

spielsweise Chromon-Ketoester **71** von *Dipl.-Chem. Hanna Bruss* im Rahmen ihrer Diplomarbeit hergestellt.^[72] Dieser reagierte mit DMAD und Triphenylphosphin als Katalysator in Toluol bei 60°C in guter Ausbeute zum entsprechenden Annelierungsprodukt. Acrylaldehyd **72**, Ketoester **73** und Tosylimin **74** wurden von *Dr. Vivek Khedkar* hergestellt.

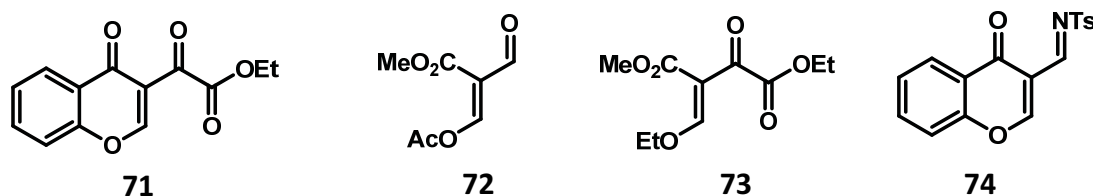


Abbildung 32: Von Projektpartnern hergestellte Substrate für die Annelierungsreaktion

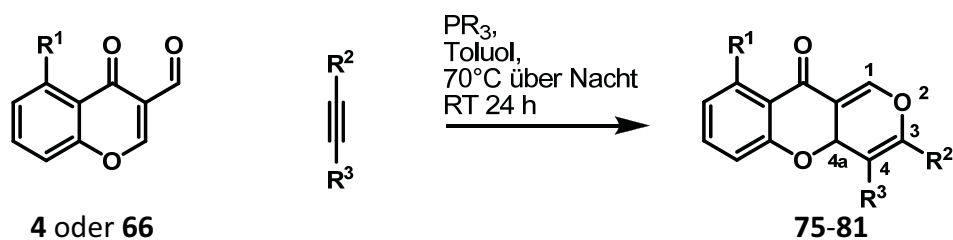
Bei der Reaktion von Acrylaldehyd **72** mit DMAD entstand zwar das erwartete 4*H*-Pyran, konnte aber nicht isoliert werden, da es im Sinne einer Claisen Umlagerung zu einem 2*H*-Pyran weiterreagierte. Mit Ketoester **73** als Substrat hingegen konnte das entsprechende 4*H*-Pyran dargestellt werden.^[73] Bei der Reaktion von Tosylimin **74** konnte ebenfalls eine Besonderheit festgestellt werden. Aus dem Reaktionsgemisch wurde neben dem erwünschten Dihydropyridin auch ein hochsubstituiertes Pyridin isoliert.^[74]

2.5.2 Elektronenarme Alkine als Substrate für die Annelierungsreaktion mit DMAD

Nach Synthese und Evaluation der α,β -ungesättigten Dicarboxyle im Rahmen der Annelierungsreaktion mit DMAD wird im Folgenden die Untersuchung des Substratspektrums bezüglich der elektronenarmen Alkine beschrieben. Bei den bis hierhin verwendeten elektronenarmen Alkinen handelt es sich lediglich um DMAD und Diethyl-acetylendicarboxylat. Um das Substratspektrum zu evaluieren, wurde eine Testreihe mit weiteren kommerziell erhältlichen Alkinen durchgeführt. Die Ergebnisse dieser Testreihe sind in Tabelle 17 dargestellt. Für die Reaktionen wurde Tributylphosphin als Katalysator verwendet, da Tributylphosphin in den voranstehend beschriebenen Reaktionen eine höhere katalytische Aktivität zeigte als Triphenylphosphin. Weiterhin wurden die Reaktionen bei 80°C durchgeführt um auch bei niedriger Reaktivität des Alkins einen Umsatz beobachten zu können. Die Ansätze wurden nach Erhitzen auf 70°C über Nacht für einen weiteren Tag bei Zimmertemperatur gerührt, dann wurde das Lösungsmittel verdampft und die Rohprodukte im Vakuum getrocknet. Durch diese Vorgehensweise wurden dem Rohprodukt flüchtige Verbindungen entzogen. Der Erfolg der Reaktionen wurde durch $^1\text{H-NMR}$ Spektroskopie des Rohprodukts ermittelt.

Das charakteristische Signal des 4a-Wasserstoffs bei fünf bis sechs ppm wurde als Erfolgskriterium gewählt, das Vorhandensein der Signale von 3-Formylchromon als Kriterium für Misserfolg. Die erste Reaktion wurde mit dem sterisch anspruchsvollen Di-*tert*-butylacetylendicarboxylat als elektronenarmem Alkin durchgeführt, welches vollständigen Umsatz zu Produkt **75** zeigte. Das zweite getestete Alkin, Phenylpropinnitril, trägt mit der Nitrilgruppe eine interessante Funktionalität, die bis hierher noch nicht in der der Annelierungsreaktion getestet wurde. Das entsprechende Produkt **76** konnte in niedriger Ausbeute isoliert werden, die Wahl des Katalysators machte dabei keinen Unterschied. Die Reaktion von 3-Formylchromon mit Phenylpropargylaldehyd verlief mit Tributylphosphin als Katalysator nur unvollständig, ein Wechsel zu Triphenylphosphin lieferte Aldehyd **77** in guter Ausbeute. Die Reaktion mit Oct-2-in-al hingegen führte nicht zum erwarteten Pyranochromanon, nach Trocknen des Rohprodukts wurde größtenteils 3-Formylchromon detektiert. Die Reaktion von Phenylpropionsäuremethylester und 3-Formylchromon ergab Pyranochromanon **78**, wenn auch in niedriger Ausbeute. Bei der Reaktion mit Phenylpropionsäure konnte hingegen kein Umsatz beobachtet werden. Diese Beobachtung steht in Einklang mit voranstehend geschilderten Experimenten, die zeigten, dass die Reaktion unter Anwesenheit protischer Funktionalitäten nicht abläuft. Weiterhin wurde Ethinyl-*para*-toluylsulfon als Substrat getestet. Dieses trägt, wie auch Propionsäuremethylester, ein Proton am Alkinkohlensstoff. Da die Annelierungsreaktion mit Propionsäuremethylester nur mit Triphenylphosphin nicht aber mit Tributylphosphin erfolgreich katalysiert wurde, wurde Ethinyl-*para*-toluylsulfon mit beiden Katalysatoren getestet.^[73]

Tabelle 17: Test verschiedener elektronenarmer Alkine als Substrate der Annelierungsreaktion



| R ¹ | R ² | R ³ | PR ₃ | Produkt | Ausbeute |
|----------------|--|---------------------------------|------------------|-----------|----------|
| H | CO ₂ ^t Bu | CO ₂ ^t Bu | PBu ₃ | 75 | 67% |
| H | Ph | CN | PBu ₃ | 76 | 28% |
| H | Ph | CN | PPh ₃ | 76 | 28% |
| H | Ph | CHO | PBu ₃ | 77 | 17% |
| H | Ph | CHO | PPh ₃ | 77 | 78% |
| H | <i>n</i> -C ₅ H ₁₁ | CHO | PBu ₃ | — | — |
| H | Ph | CO ₂ Me | PBu ₃ | 78 | 29% |
| H | Ph | CO ₂ H | PBu ₃ | — | — |
| H | H | Ts | PBu ₃ | — | — |
| H | H | Ts | PPh ₃ | — | — |
| OMe | CO ₂ ^t Bu | CO ₂ ^t Bu | PBu ₃ | 79 | 74% |
| OMe | Ph | CHO | PPh ₃ | 80 | 58% |
| OMe | H | CO ₂ Me | PPh ₃ | 81 | 42% |

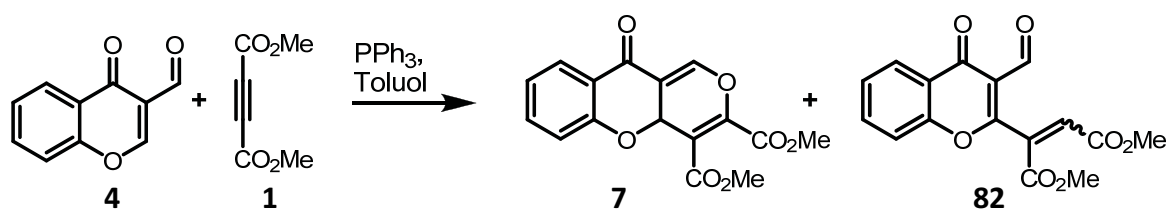
Die Reaktion mit Triphenylphosphin zeigte kein Pyranochromanon, auch mit Tributylphosphin konnte das erwünschte Produkt nicht detektiert werden. Die zwei Alkine, die voranstehend die besten Resultate zeigten, wurden auch mit 5-Methoxy-3-formylchromon **66** als Edukt getestet. In beiden Fällen verlief die Reaktion erfolgreich und **79** sowie **80** wurden isoliert. Die Ausbeuten ähnelten denen der entsprechenden Reaktionen mit 3-Formylchromon als Edukt. Die Reaktion von **66** mit dem einfach substituierten Propiolsäuremethylester ergab **81** in mäßiger Ausbeute. Demnach sind auch Produkte zugänglich, die in der 3-Position unsubstituiert sind.

2.6 Scale-up der [4+2]-Annelierungsreaktion

Für eine präparativ nützliche Reaktion ist nicht nur ein breites Substratspektrum notwendig, sondern auch ihre Durchführbarkeit in großem Maßstab. Während der Arbeiten an der [4+2]-Annelierungsreaktion wurde deutlich, dass ein lineares Scale-up der Reaktion mit den voranstehend erarbeiteten Parametern oberhalb einer Ansatzgröße von 2 mmol nicht durchführbar ist. Ein Experiment mit einer Ansatzgröße von 10 mmol beispielsweise lieferte bei einer Reaktionstemperatur von 80°C nicht das erwartete Produkt, sondern einen schwarzen unlöslichen Feststoff. Für weitergehende Tests wurde ein ¹H-NMR-basiertes Auswertesystem wie in Kapitel 2.5.2 verwendet. Für 3-Formylchromon wurde das Signal des Aldehydprotons und für das Pyranochromanon das Signal des 4a-Protons verwendet, da diese beiden Signale bezüglich chemischer Verschiebung charakteristisch sind und isoliert liegen. Die gleiche Reaktion wurde bei 30°C wiederholt (Tabelle 18, Eintrag 1), aber auch in diesem Fall lag der Anteil an Pyranochromanon **7** nur bei 13%. In diesem Fall wurde ein isomeres Produkt beobachtet. Diesem wurde mittels zweidimensionaler NMR Spektroskopie die Struktur **82** zugeordnet. Auch dieses Produkt wurde in die NMR-basierte Auswertung einbezogen, es wurde ebenfalls das Signal des Aldehydprotons verwendet, das sich klar vom Aldehydsignal des 3-Formylchromons differenzieren ließ. Produkt **82** entstand demnach mit einem Anteil von 16%, der Hauptteil von 71% war jedoch unreaktiertes 3-Formylchromon. In einem vorsichtigeren Ansatz wurde folgend die langsame Zugabe der Reagenzien untersucht.

Es ist bekannt, dass die Reaktion von DMAD und Triphenylphosphin^[38, 39] oder Pyridin^[75] in Abwesenheit eines Elektrophils zu mehreren Produkten führt. Zunächst kann Addukt **2** aus einem Molekül DMAD und einem Molekül Triphenylphosphin entstehen, dieses kann mit 3-Formylchromon zum Produkt führen. Weiterhin kann ein Addukt aus einem Molekül Triphenylphosphin und zwei Molekülen DMAD entstehen.

Tabelle 18: Scale-up der [4+2]-Annelierungsreaktion mit Triphenylphosphin als Katalysator



| Eintrag | Äq. PPh ₃ | Äq. DMAD | T | Reaktionsbedingungen | x(4) ^[a] | x(7) ^[a] | x(82) ^[a] |
|---------|-------------------------|-------------|------|---|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| 1 | 0,2 | 1,2 | 30°C | Schnelle Zugabe von 1 und PPh ₃ , Reaktionszeit: 3 Tage | 71 | 13 | 16 |
| 2 | 0,2 | 1,2 | 70°C | Zugabe von 1 über eine Stunde Reaktionszeit: 3 Stunden | 43 | 14 | 43 |
| 3 | 0,2 | 1,2 | 90°C | Zugabe von 1 über eine Stunde Reaktionszeit: 3 Stunden | 30 | 21 | 48 |
| 4 | 0,2 | 1,6 | 90°C | Zugabe von 1 über eine Stunde Reaktionszeit: 3 Stunden | 10 | 56 | 35 |
| 5 | 0,4 | 1,6 | 90°C | Zugabe von PPh ₃ über eine Stunde, Reaktionszeit: 3 Stunden | 15 | 57 | 28 |
| 6 | 0,4 | 1,6 | 90°C | Zugabe von 1 und PPh ₃ über eine Stunde, Reaktionszeit: 3 Stunden | 10 | 57 | 33 |
| 7 | 0,4 | 1,6 | 65°C | Zugabe von PPh ₃ über zwei Stunden, Reaktionszeit: 2 Stunden | 36 | 13 | 52 |
| 8 | 0,4 | 1,6 | 65°C | Zugabe von PPh ₃ über zwei Stunden, Reaktionszeit: 30 Stunden | 30 22% ^[b] | 17 10% ^[b] | 52 29% ^[b] |

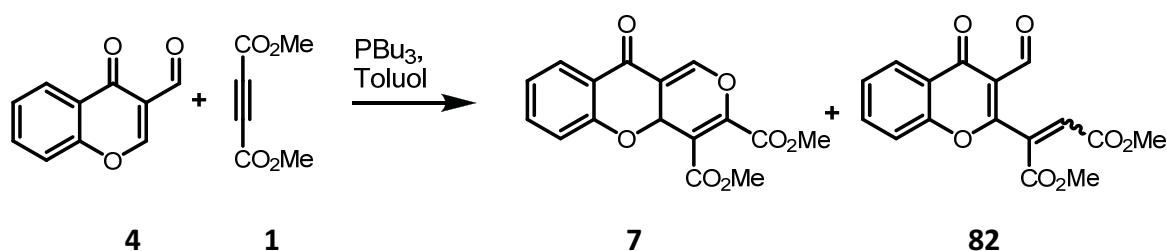
[a] Die Verhältnisse von **1**, **3** und **14** wurden durch Integration der ¹H-NMR Spektren bestimmt

[b] Isolierte Ausbeute

Dies spricht für die langsame Zugabe von DMAD zu der Reaktionslösung. Andererseits kann auch ein Addukt im umgekehrten Verhältnis aus einem Molekül DMAD und zwei Molekülen Triphenylphosphin entstehen. Dies spricht hingegen für die langsame Zugabe von Triphenylphosphin. Um der Möglichkeit der Bildung beider unerwünschter Addukte Rechnung zu tragen, wurde sowohl eine langsame Zugabe von DMAD als auch von Triphenylphosphin untersucht. Weiterhin wurde versucht, beide Substanzen zugleich langsam zum Reaktionsgemisch zu tropfen. In den Einträgen 2 bis 4 ist die langsame Zugabe von DMAD beschrieben. Es wurden die Temperatur und Menge an DMAD variiert. In Eintrag 4 konnte der Anteil

an **7** auf 56% gesteigert werden. Vergleicht man die Einträge 4, 5 und 6, so zeigen sich sehr ähnliche Ergebnisse für die langsame Zugabe von DMAD oder Triphenylphosphin oder bei der Zugabe beider Reagenzien. Eine Verringerung der Temperatur von 90°C auf 65°C hat einen drastischen Rückgang des Anteils an **7** und einen Anstieg des Anteils an **82** zur Folge. Jedoch konnte mit 52% der höchste Gehalt an **82** erreicht werden. Da mit Triphenylphosphin als Katalysator kein Anteil an **7** von mehr als 56% erreicht werden konnte, wurde die Optimierung mit Tributylphosphin fortgesetzt.

Tabelle 19: Scale-up der [4+2]-Annelierungsreaktion mit Tributylphosphin als Katalysator



| Eintrag | Äq. PBu ₃ | Äq. DMAD | T | Reaktionsbedingungen | x(4) ^[a] | x(7) ^[a] | x(82) ^[a] |
|---------|----------------------|----------|------|---|---------------------|--------------------------|----------------------|
| 1 | 0,2 | 1,2 | 30°C | Zugabe von 1 über eine Stunde Reaktionszeit: 3 Stunden | 79 | 21 | 0 |
| 2 | 0,4 | 1,6 | 30°C | Zugabe von PBu ₃ über vier Stunden, Reaktionszeit: 18 Stunden | 3 | 97 77% ^[b] | 0 |
| 3 | 0,4 | 1,6 | 30°C | Schnelle Zugabe von PBu ₃ Reaktionszeit: 5 Minuten | 0 | 99 79% ^[b] | 1 |
| 4 | 0,2 | 1,6 | 30°C | Schnelle Zugabe von PBu ₃ Reaktionszeit: 20 Minuten | 28 | 72 63% ^[b] | 0 |

[a] Die Verhältnisse von **1**, **3** und **14** wurden durch Integration der ¹H-NMR Spektren bestimmt

[b] Isolierte Ausbeute

Die voranstehend geschilderten Experimente ergaben, dass die Annelierungsreaktion von Tributylphosphin bereits bei Zimmertemperatur katalysiert wird. Somit wurde auch Tributylphosphin als Katalysator für eine Reaktion in größerem Maßstab getestet. Sämtliche Reaktionen mit Tributylphosphin wurden bei 30°C durchgeführt, da die Löslichkeit von 3-Formylchromon bei niedrigeren Temperaturen zu gering ist ($c < 0,5 \text{ mol/L}$)^a.

^a Experimentelle Beobachtung

Die langsame Zugabe von DMAD ergab größtenteils unreaktiertes 3-Formylchromon, aber auch die Reaktion zum unerwünschten Produkt **82** fand nicht statt (Tabelle 19, Eintrag 1). Hier zeigte die langsame Zugabe von Tributylphosphin eine drastische Verbesserung gegenüber dem voranstehenden Experiment, Pyranochromanon **7** entstand mit einem Anteil von 97% (Eintrag 2). Auch die schnelle Zugabe von Tributylphosphin führte hier zu einem Anteil des gewünschten Produkts von 99% (Eintrag 3). Mit 0,2 statt 0,4 Äquivalenten Tributylphosphin lief die Reaktion nicht vollständig ab (Eintrag 4).

Die isolierten Ausbeuten liegen in allen Fällen um ungefähr 20 Prozent unter den mittels NMR berechneten. Dies lässt sich auf zwei verschiedene Ursachen zurückführen. In den ^1H -NMR Spektren der Rohprodukte finden sich im aromatischen Bereich weitere Signale, die keiner der drei betrachteten Verbindungen **4**, **7**, oder **82** zugeordnet werden können. Im Experiment zu Tabelle 19 (Eintrag 3) zeigen diese einen Wert von ca. 10% relativ zu den Signalen von **7**. Es lag also ein weiteres, unidentifiziertes Nebenprodukt vor. Der zweite Faktor, der die Ausbeute reduziert, ist die Säulenchromatographie.

In einem Versuch zur Bestimmung der Ausbeute der chromatographischen Reinigung, durchgeführt mit einer bekannten Menge reinen Produkts, wurden nur 94% der Ausgangsmenge zurückgewonnen. Somit erklärt sich die reduzierte Ausbeute des isolierten Produkts. Zusammenfassend konnte die Ansatzgröße der Reaktion mit dem Katalysator Tributylphosphin auf 10 mmol erhöht und das Produkt in einer Ausbeute von 79% isoliert werden.

Während der Arbeiten zum Quenchen der Annelierungsreaktion wurde die säurekatalysierte, quantitative Umlagerung der Produkte zu einem Chromon-Ketoester beobachtet. Diese Umlagerung findet auch in Gegenwart von Spuren von Säure allmählich statt. Aufgrund der geringen Stabilität gegenüber Säuren sollten die hergestellten Pyranochromane weniger als Substanzsammlung im Sinne der chemischen Biologie gesehen werden, sondern eher als reaktive Zwischenstufen für weitere Synthesen. Im folgenden Kapitel wird ein Projekt zur Einbindung der voranstehend geschilderten Ergebnisse in die Synthese indolalkaloidinspirierter Substanzen beschrieben.

3 Dominoreaktionen zur Synthese einer indolalkaloid- inspirierten Substanzsammlung

3.1 Einleitung

Die Indolalkaloide stellen mit über 4000 isolierten Substanzen eine große Naturstoffklasse dar. Mit einer immensen strukturellen Diversität, reichend von Dimethyltryptamin bis hin zu komplexen *bis*-Indolalkaloiden wie Vincristin, finden sich unter den Indolalkaloiden die unterschiedlichsten biologischen Aktivitäten sowie viele therapeutisch eingesetzte Verbindungen.^[76] In Abbildung 33 sind die therapeutisch bedeutsame Indolalkaloide Reserpin und Yohimbin neben den ebenfalls biologisch aktiven Alkaloiden (Iso)-Sitsirikin und Corynanthein gezeigt. Das Indolochinolizidin-Grundgerüst ist das gemeinsame Strukturmerkmal dieser vier Verbindungen. Reserpin wurde als Blutdrucksenker in der Humanmedizin verwendet,^[77, 78] auch aktuell bleibt es Gegenstand klinischer Forschung.^[79]

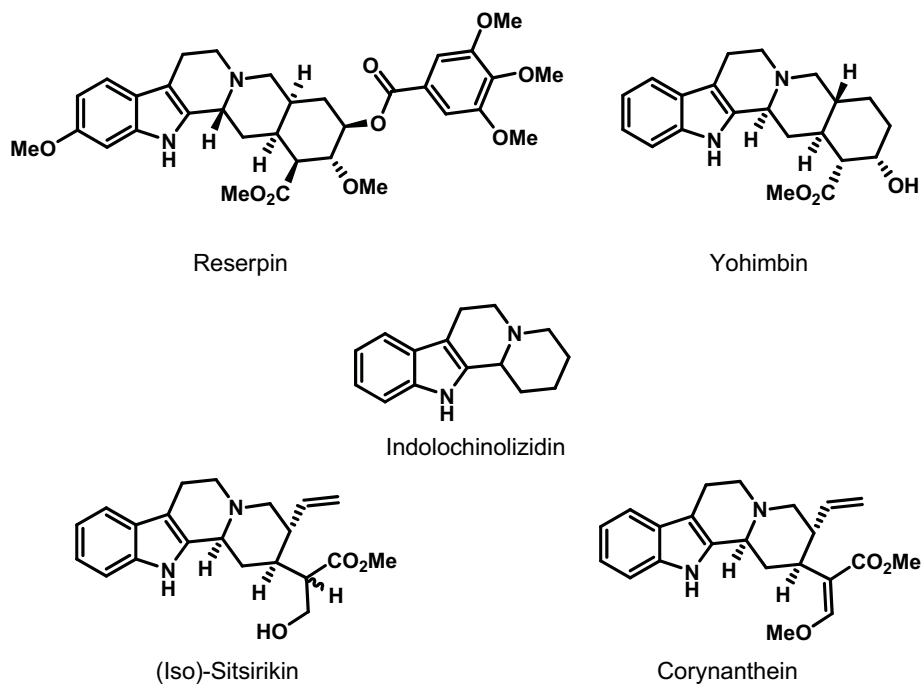


Abbildung 33: Indolalkaloide mit Indolochinolizidin Grundgerüst

Neben Reserpin wirken viele andere Indolalkaloide ähnlicher Struktur ebenfalls antihypertensiv. Das Indolalkaloid Yohimbin wirkt als α_2 -Adrenoceptor-Antagonist, es wird als Aphrodisiakum und als Blutdrucksenker verwendet.^[80] (Iso)-Sitsirikin und Corynanthein haben

ähnliche Wirkungen auf das Zentralnervensystem und wirken blutgefäßerweiternd.^[76] Mit ihren vielfältigen biologischen Aktivitäten stellen diese Naturstoffe und somit auch von ihnen inspirierte Substanzen ein wichtiges Werkzeug im Sinne der chemischen Genetik oder zur Entwicklung von Medikamenten dar, was ihre Synthese generell interessant macht. Das große Interesse wird durch die immense Zahl an Totalsynthesen von Indolalkaloiden deutlich.^[81] Auch auf dem Gebiet der naturstoffinspirierten Indolalkaloid-Analoga werden viele Arbeiten veröffentlicht.

Insbesondere zur Synthese von Naturstoff-Analoga kommen innovative Methoden zur Entwicklung einfacher Synthesen zum Einsatz. Hier steht nicht mehr nur die Frage im Vordergrund, ob man ein Molekül synthetisieren kann, sondern auch wie man es besonders elegant und einfach herstellt. Dazu kann der Einsatz von Dominoreaktionen eine effiziente Vorgehensweise sein.^[82-85] Die Verwendung von Dominoreaktionen findet stetig wachsend Eingang in organische Synthesen. So vervierfachte sich die Anzahl der jährlichen Publikationen auf dem Gebiet der Dominoreaktionen von 307 in 1999 auf 1211 in 2009.^a

Besonders die Arbeiten von *Tietze* und *Enders* enthalten Ansätze zur Klassifizierung nach Reaktionstypen und zur systematischen Erforschung von Dominoreaktionen.^[82, 84] Viele Dominoreaktionen verwenden auch einen biomimetischen Ansatz, da ähnliche Vorläufer, wie in der Biosynthese, verwendet werden.^[83] Nicht nur klassische chemische, sondern auch enzymatische Methoden fanden Verwendung in Dominoreaktionen.^[86] Auch in der Synthese von Indolalkaloiden^[87, 88] und indolalkaloid-inspirierten Substanzen^[89-91] wurden Dominoreaktionen eingesetzt. Ein solches Beispiel schildert das folgende Kapitel

3.1.1 Vorangehende Arbeiten

Die Arbeit an einer Dominosynthese von Indolalkaloid-Analoga wurde von *Dr. Vivek Khedkar* begonnen. Diese Arbeit gründete auf Verwendung der vorangehend eingeführten Verbindung **42** (Abbildung 34). Unter Zugabe von Dimethylorthoformiat entstand aus **42** und Tryptamin vermutlich zunächst Imin **A**. Mit Trifluoressigsäure reagierte **A** im Sinne einer Pictet-

^a Suchanfrage in CAS SciFinder nach »domino reaction«, »tandem reaction« oder »cascade reaction«; es wurden nur die Ergebnisse mit dem Schlagwort »synthesis« berücksichtigt. Durchgeführt am 01.12.2010 um 16 Uhr

Spengler-Reaktion. Das gebildete Intermediat **B** lagert sich durch konjugierte Addition des sekundären Amins an die Doppelbindung des Chromon-Teils zu Aminal **C** um. Eine erneute Umlagerung führte zu einer Chromon-Ringöffnung und somit zum Endprodukt **83**.

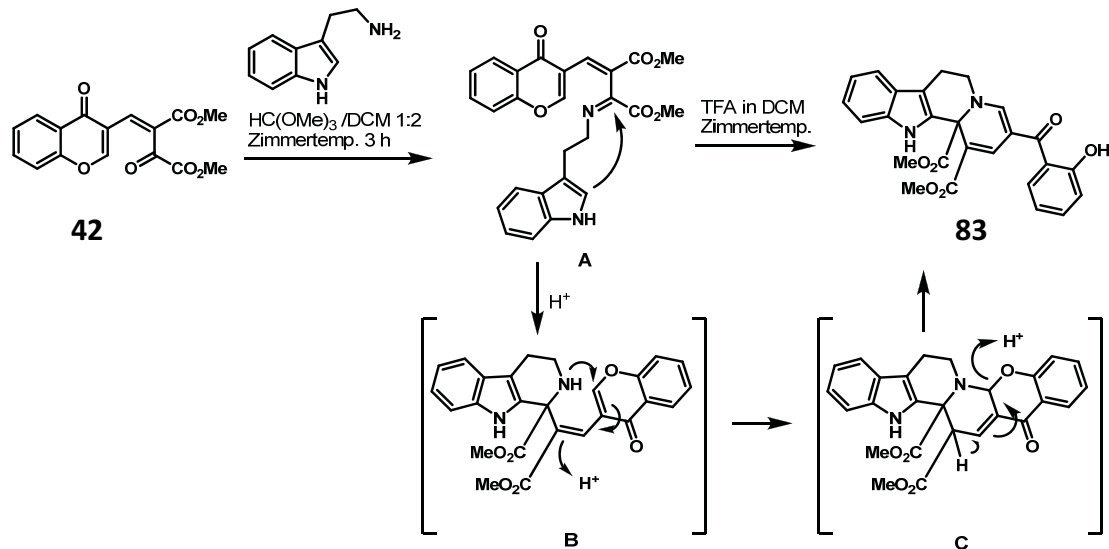


Abbildung 34: Vorangehende Arbeiten

Indolochinolin **83** zeigte in Experimenten mit verschiedenen Krebszelllinien die Bildung von interessanten Phänotypen. Diese Arbeiten wurden von *Dr. Sascha Menninger* und *M.Sc. Verena Pries* durchgeführt.

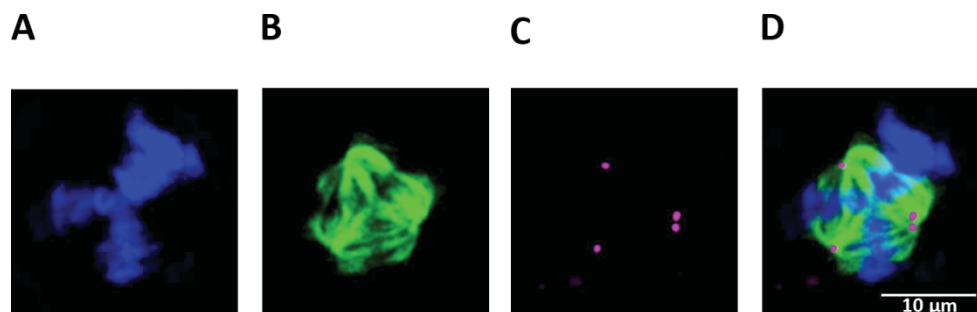


Abbildung 35: HeLa Zelle, behandelt mit 25 μM **83**, die A) DNA, B) Tubulin und C) Zentriolen sind unterschiedlich gefärbt, D) ist die Überlagerung von A-C.

Mit **83** behandelte HeLa-Zellen wiesen starke Beeinträchtigungen bei der Zellteilung auf. Es kam zu einer Fehlausrichtung der Chromosomen und Bildung eines multipolaren Spindelapparats. Abbildung 35 zeigt die Aufnahme einer in der Mitose befindlichen HeLa Zelle, die mit **83** behandelt wurde. Die Teilung in drei Tochterzellen ist durch die unterschiedliche Färbung von DNA, Tubulin und Zentriolen erkennbar.

3.2 Zielsetzung

Im Rahmen dieses Kapitels wird die Weiterführung des Projekts zur Synthese von **83** beschrieben. Die oben gezeigten Reaktionsbedingungen werden aufgegriffen, optimiert und vereinfacht, der Einbau obiger Reaktion in eine längere Dominoreaktion wird untersucht. Unter Verwendung der optimierten Reaktionsbedingungen wird eine naturstoffinspirierte Substanzsammlung synthetisiert. Anhand eines isolierten Intermediats wird ein Mechanismus vorgeschlagen und es wird eine stereoselektive Variante der Reaktion erprobt. Abschließend wird die Synthese von molekularen Sonden zur Untersuchung der biologischen Aktivität von **83** beschrieben.

3.3 Erweiterung der Dominoreaktion

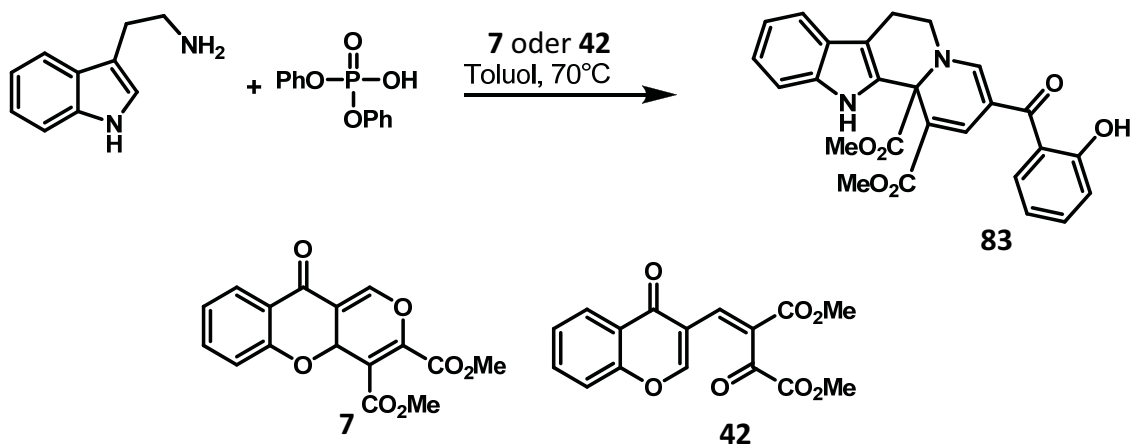
Zunächst wurde die Erweiterung der Dominoreaktion hin zur Verwendung von **7** anstelle von **42** als Edukt untersucht. Damit läge zunächst eine Reaktionssequenz vor, die um einen Schritt verlängert ist. Danach wird die Untersuchung der Reaktion von der Stufe des 3-Formylchromns beschrieben.

3.3.1 *Optimierung der Dominoreaktion von der Stufe des Pyranochromanons*

Eine Optimierung der Dominoreaktion, ausgehend von der Stufe des Pyranochromanons, soll Aufschluss über die zu verwendenden Reaktionsparameter geben. Es wurde dieser schrittweise Ansatz gewählt, damit zunächst frei von Nebenprodukten und verbleibendem Edukten der Annelierungsreaktion gearbeitet werden konnte.

In einer Versuchsreihe wurde Tryptamin mit der Säure, hier Diphenylphosphat, zuerst gemischt und dann entweder Pyranochromanon **7** oder der vorher aus **7** hergestellte Ketoester **42** zugegeben. Außerdem wurde die Menge des Katalysators variiert. Tabelle 20 zeigt ähnliche Ergebnisse für die Zugabe von **7** oder **42**. Bei niedrigen Mengen an Katalysator war nur ein geringer Umsatz festzustellen, erst ab 25 Äquivalenten konnte eine komplette Reaktion beobachtet werden.

Tabelle 20: Versuchsreihe zur schrittweisen Durchführung der Dominoreaktion

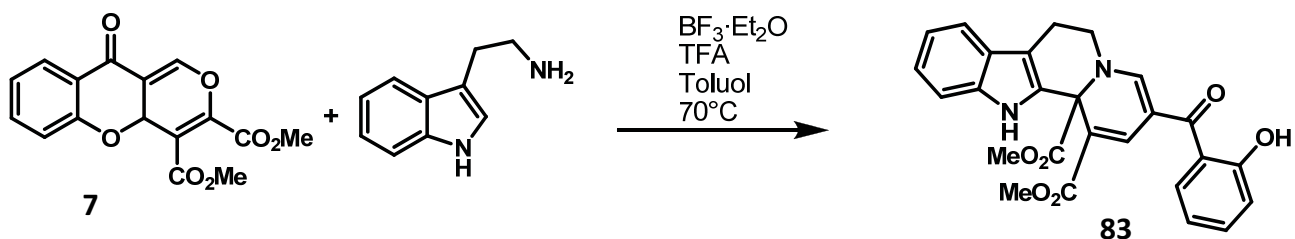


| Eintrag | Zugabe von | Äq. Diphenylphosphat | Umsatz |
|---------|------------|----------------------|----------|
| 1 | 7 | 6,25 | Gering |
| 2 | 7 | 12,5 | Gering |
| 3 | 7 | 25 | Komplett |
| 4 | 7 | 50 | Komplett |
| 5 | 42 | 6,25 | Gering |
| 6 | 42 | 12,5 | Gering |
| 7 | 42 | 25 | Halb |
| 8 | 42 | 50 | Komplett |

Die hohe Menge an Katalysator macht diese Art der Reaktionsführung impraktikabel. Wahrscheinlich findet eine Protonierung des Tryptamins statt, welches sich daraufhin schlechter in Toluol löst und somit nur langsam reagiert. Durch Verwendung großer Mengen an Katalysator findet möglicherweise eine Kosolvatisierung des protonierten Tryptamins statt, wodurch es dann doch zur Reaktion gebracht wird.

Das Vorhandensein von Säure hat sich für die Kondensation von Tryptamin und dem Ketoester **42** als hinderlich erwiesen. Die Herstellung von **42** erfordert aber eine Säure als Katalysator. Da sich auch *Lewis*-Säuren zur Herstellung von **42** eignen, wurde eine Versuchsreihe mit Bortrifluorid als *Lewis* Säure durchgeführt (Tabelle 21).

Tabelle 21: Versuchsreihe zur schrittweisen Durchführung der Dominoreaktion mit Trifluoressigsäure und Bortrifluorid



| Eintrag | Reihenfolge der Zugabe | Äq. TFA | Äq. BF_3 | Umsatz |
|---------|---|---------|-------------------|----------|
| 1 | 7 , Tryptamin, BF_3 | — | 1,00 | Kein |
| 2 | 7 , Tryptamin, TFA, BF_3 | 0,25 | 0,75 | Komplett |
| 3 | 7 , Tryptamin, TFA, BF_3 | 0,50 | 0,50 | Komplett |
| 4 | 7 , Tryptamin, TFA, BF_3 | 0,75 | 0,25 | Komplett |
| 5 | 7 , Tryptamin, TFA | 1,00 | — | Komplett |
| 6 | 7 , BF_3 , Tryptamin | — | 1,00 | Kein |
| 7 | 7 , TFA, BF_3 , Tryptamin | 0,25 | 0,75 | Gering |
| 8 | 7 , TFA, BF_3 , Tryptamin | 0,50 | 0,50 | Gering |
| 9 | 7 , TFA, BF_3 , Tryptamin | 0,75 | 0,25 | Gering |
| 10 | 7 , TFA, Tryptamin | 1,00 | — | Gering |

Es wurde jeweils eine Mischung von Trifluoressigsäure und Bortrifluorid zugegeben, so dass die beiden Säuren in Summe ein Äquivalent ergaben. In dieser Versuchsreihe wurde auch die Reihenfolge der Zugabe der Reagenzien verändert. In den Einträgen 1 bis 5 wurden zunächst **7** und Tryptamin gemischt und dann die Säure zugegeben. In den Einträgen 6-10 wurde die Mischung von **7** und Säure vorgelegt und später Tryptamin zugegeben. Es zeigte sich, dass in den Ansätzen ohne Trifluoressigsäure kein Produkt entstanden ist (Einträge 1 und 6). Auch zeigte sich, dass die Reihenfolge der Zugabe eine wichtige Rolle spielt. Die Ansätze, in denen zuerst die Säure und dann Tryptamin zugegeben wurden, zeigten nur geringen Umsatz. Die Reaktion in den Ansätzen 2 bis 5 hingegen war nach 10 Minuten vollständig abgelaufen.

Bei der Zugabe von Tryptamin zu **7** in den Einträgen 1 bis 5 färbte sich die Reaktionslösung direkt kräftig gelb. Eine Analyse mittels Dünnschichtchromatographie zeigte aber, dass es sich dabei nicht um das Endprodukt **83** handelt, welches ebenfalls eine stark gelbe Färbung aufweist. Es bildete sich also ein Intermediat aus Tryptamin und **7**, welches unter Einwirkung von Trifluoressigsäure zum Endprodukt reagierte.

Die voranstehend geschilderten Ergebnisse bieten gute Voraussetzungen für die Durchführung der Dominoreaktion vom 3-Formylchromon aus:

- Die Annelierungsreaktion und die folgende Reaktionssequenz lassen sich in Toluol durchführen.
- Das Produkt der Annelierungsreaktion reagiert mit Tryptamin zu einem Intermediat.
- Durch Zugabe von Säure reagiert das Intermediat zum Endprodukt.

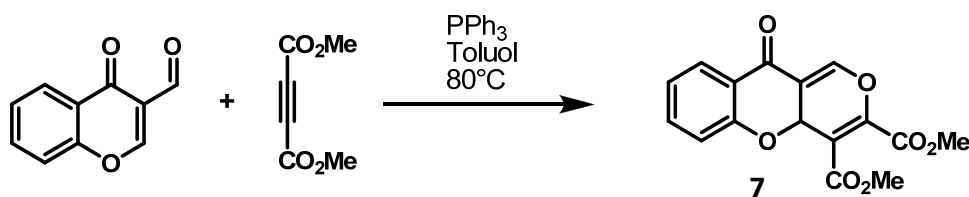
Im Folgenden werden die Anpassung der Annelierungsreaktion und die Erweiterung der oben gezeigten Reaktionssequenz beschrieben.

3.3.2 Anpassung der Annelierungsreaktion an die Erfordernisse der Dominosequenz

Um die Synthese von **83** möglichst schnell und effizient durchzuführen, wurden die Reaktionsparameter der Annelierungsreaktion an diese Anforderungen angepasst. Es wurden Bedingungen gesucht, unter denen die Reaktion zuverlässig und vollständig innerhalb kurzer Zeit abläuft. Es wurde bewusst mehr Katalysator als das erforderliche Minimum verwendet, um die Unempfindlichkeit der Reaktion zu erhöhen.

Tabelle 22 zeigt, dass 0,5 Äquivalente Triphenylphosphin zu wenig sind, um die Reaktion bei 80°C in 5 Minuten komplett ablaufen zu lassen, weder mit 1,1 noch mit 1,3 Äquivalenten DMAD wurde nach dieser Zeit ein kompletter Umsatz beobachtet. Mit 0,7 Äquivalenten Triphenylphosphin zeigte sich in Kombination mit 1,1 Äquivalenten DMAD kein kompletter Umsatz, aber mit 1,3 Äquivalenten DMAD wurde eine vollständige Reaktion beobachtet. Die Reduktion auf 0,6 Äquivalente Triphenylphosphin und Verwendung von 1,3 Äquivalenten DMAD ergab ebenfalls einen vollständigen Umsatz.

Tabelle 22: Optimierung der Annelierungsreaktion auf Geschwindigkeit und Zuverlässigkeit



| Äq. DMAD | Äq. PPh ₃ | Vollständiger Umsatz nach 5 Minuten? |
|----------|----------------------|--------------------------------------|
| 1,3 | 0,5 | Nein |
| 1,1 | 0,5 | Nein |
| 1,1 | 0,7 | Nein |
| 1,3 | 0,7 | Ja |
| 1,3 | 0,6 | Ja |

Somit wurden Reaktionsbedingungen gefunden, die eine schnelle effiziente Umsetzung zum Pyranochromanon erlauben. Mit diesen Ausgangsbedingungen wird im Folgenden die Durchführung der Dominoreaktion optimiert.

3.3.3 Durchführung der Dominoreaktion ausgehend von 3-Formylchromon

Die voranstehend erarbeiteten Reaktionsbedingungen für die erste und zweite Stufe sollten kombiniert werden, um eine Durchführung der gesamten Reaktionssequenz in einem Reaktionsgefäß, nur durch Zugabe von weiteren Reagenzien, zu ermöglichen. Die Annelierungsreaktion von 3-Formylchromon und DMAD wurde unter den oben gezeigten Bedingungen durchgeführt. Nach vollständigem Umsatz wurde Tryptamin zu der Reaktionslösung gegeben. Es zeigte sich, dass die Bildung des Intermediats auch hier innerhalb weniger Minuten erfolgt. Zu dieser Lösung wurde dann die *Brønsted* Säure gegeben. Es hat sich herausgestellt, dass die Ausbeuten bei Verwendung von Camphersulfonsäure (CSA) leicht über den mit Trifluoressigsäure (TFA) erzielten liegen (Abbildung 36).

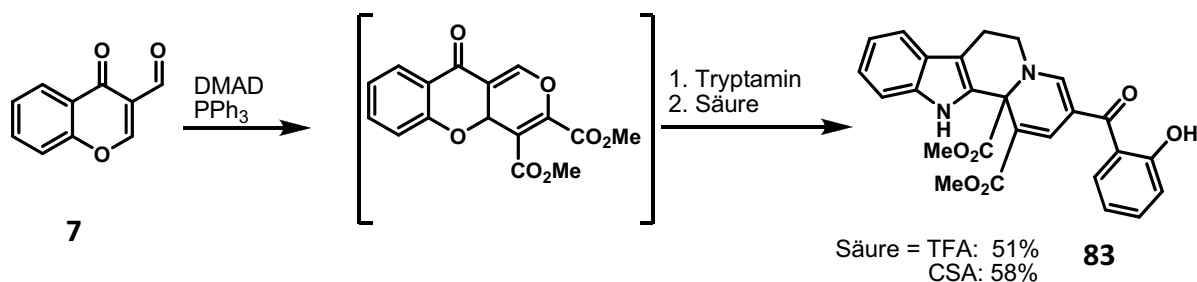


Abbildung 36: Dominoreaktion von 3-Formylchromon mit DMAD und Tryptamin

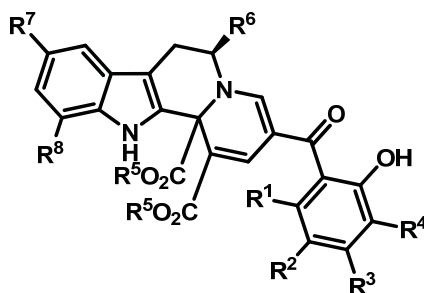
Mit dieser unerwartet einfachen Durchführung wird im Folgenden zunächst die Synthese einer Substanzsammlung beschrieben. Mechanistischen Betrachtungen und stereochemischen Aspekten wird in den darauffolgenden Unterkapiteln Rechnung getragen.

3.4 Synthese einer Substanzsammlung von Tetrahydroindolochinolizinen

Im Folgenden wird die Synthese einer Substanzsammlung von Tetrahydroindolochinolizinen unter Verwendung der zuvor erarbeiteten Reaktionsbedingungen beschrieben. Die Durchführung der Dominoreaktion mit verschiedenen Eduktkombinationen aus elektronenarmen Alkinen, 3-Formylchromonen und Tryptamin-Derivaten führt zu den in Tabelle 23 dargestellten Produkten.

Einige der Tryptaminderivate lagen als Hydrochloride vor. Da sich diese Moleküle nicht in Toluol lösen, ist damit die voranstehend beschriebene Reaktionssequenz nicht nutzbar. Um eine wässrige Aufarbeitung der Hydrochloride zu den freien Aminen zu vermeiden, wurde die Prozedur der Dominoreaktion angepasst. Eine Durchführung der Reaktion in DMF gewährleistet die Löslichkeit der Hydrochloride. Da aber die erste Stufe der Dominoreaktion in DMF nicht abläuft, musste die Reaktionssequenz von der Stufe des Pyranochromans gestartet werden. Es zeigte sich, dass die Hydrochloride in DMF nur langsam mit den Pyranochromanen reagierten. Diese Beobachtung steht in Einklang mit voranstehend geschilderten Experimenten, in denen die Pyranochromane schlecht mit einer Mischung aus Katalysator (Säure) und Tryptamin reagierten. Auch dort bildet sich ein Ammoniumsalz des Tryptamins. Um die Reaktivität zu steigern, wurden das Hydrochlorid und Pyranochromanon zusammen mit einem Äquivalent Triethylamin vorgelegt. Nach vollständigem Umsatz zum Intermediat wurde auch hier der Katalysator zugegeben. Diese Art der Reaktionsführung verringert natürlich die Anzahl der Schritte der betreffenden Reaktionssequenzen.

Tabelle 23: Substanzsammlung hergestellt durch die Dominoreaktion von 3-Formylchromonen, Dialkyl-acetylendicarboxylaten und Tryptamin-Derivaten



| Eintrag | Verbindung Nummer | R ¹ | R ² | R ³ | R ⁴ | R ⁵ | R ⁶ | R ⁷ | R ⁸ | % Ausbeute |
|---------|-------------------|----------------|-----------------|----------------|----------------|-----------------|---------------------------------|----------------|----------------|----------------------|
| 1 | 83 | H | H | H | H | Me | H | H | H | 58 |
| 2 | 84 | H | H | H | H | Et | H | H | H | 88 |
| 3 | 85 | H | Me | H | H | Et | H | H | H | 65 |
| 4 | 86 | H | H | H | H | Me | H | Br | H | 73 |
| 5 | 87 | H | H | H | H | Me | H | OMe | H | 76 |
| 6 | 88 | H | Br | H | H | Me | H | OMe | H | 62 |
| 7 | 89 | H | Cl | H | H | Me | H | H | H | 39 |
| 8 | 90 | H | Br | H | H | Me | H | H | H | 39 |
| 9 | 91 | H | Me | H | H | Me | H | H | H | 56 |
| 10 | 92 | H | ⁱ Pr | H | H | Me | H | H | H | 66 |
| 11 | 93 | H | Cl | H | Cl | Me | H | H | H | 20 |
| 12 | 94 | H | Br | H | Br | Me | H | H | H | 20 |
| 13 | 95 | H | Cl | Me | H | Me | H | H | H | 60 |
| 14 | 96 | H | H | H | H | Me | CO ₂ Me | H | H | 69 ^{[a][b]} |
| 15 | 97 | H | H | H | H | Me | H | Me | H | 74 ^[b] |
| 16 | 98 | H | H | H | H | ^t Bu | H | H | H | 42 |
| 17 | 99 | H | H | OBn | Me | Me | H | H | H | 59 |
| 18 | 100 | OMe | H | H | H | Me | H | H | H | 26 |
| 19 | 101 | H | H | H | H | Me | H | H | Me | 78 ^[b] |
| 20 | 102 | H | H | H | H | Me | CO ₂ ^t Bu | H | H | 91 ^{[a][b]} |
| 21 | 103 | H | H | H | H | Me | H | OH | H | 67 ^[b] |

[a] Produkt wurde als Mischung von Isomeren erhalten [b] Reaktionsdurchführung ausgehend vom Pyranochromanon

Die Verbindungen in Tabelle 23 tragen Substituenten an insgesamt acht verschiedenen Positionen. Zum einen wurden die 3-Formylchromone aus dem obigen Kapitel verwendet, wodurch die Substitution an den Positionen R¹ bis R⁴ zustande kommen. Ebenfalls aus dem voranstehenden Kapitel übernommen wurden die Dialkyl-acetylendicarboxylate, welche die

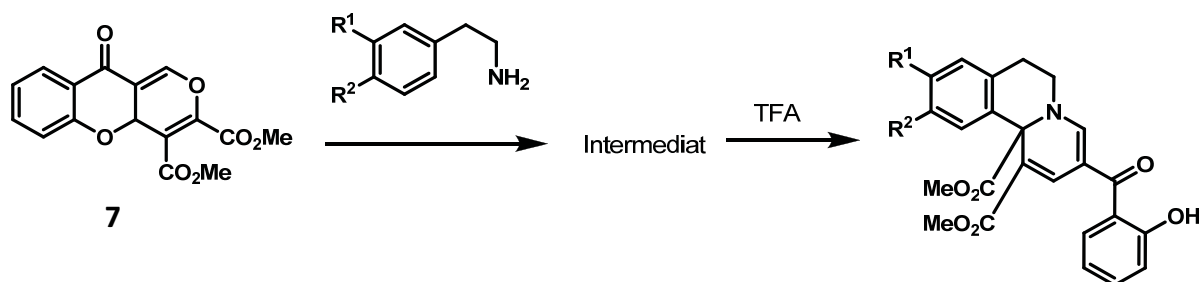
Substituenten an den Positionen R⁵ bestimmen. Durch die Wahl eines Tryptamin-Derivats werden die Substituenten an den Positionen R⁶ bis R⁸ festgelegt. Die Ausbeuten der Reaktion liegen für 12 der 21 Verbindungen über 60 Prozent. Die zwei Verbindungen mit den niedrigsten Ausbeuten, **93** und **94**, wurden aus dem 6,8-Dichlor- und 6,8-Dibrom-3-formylchromon hergestellt. Diese Substrate erwiesen sich schon im ersten Schritt der Dominoreaktion als problematisch, es kam zur Bildung von Nebenprodukten.

Die höchsten Ausbeuten wurden bei Verbindung **102**, die allerdings als Isomerengemisch vorlag, und Verbindung **84** erreicht. Generell liefen Reaktionen mit Diethylacetylendicarboxylat in sehr guten Ausbeuten ab, außer bei sehr niedriger Temperatur (siehe Seite 36). Außer den Indolochinolizinen **96** und **102**, die als Mischung von Enantiomeren vorlagen, konnten alle Substanzen in Reinform als Racemate erhalten werden. Zusätzlich zum breiten Substitutionsmuster der Substanzen in Tabelle 23 wird im Folgenden die Verwendung anderer Substrate statt der Tryptamin-Derivate beschrieben.

3.4.1 Dominoreaktion mit verschiedenen Arylethylaminen

Da im säurekatalysierten zweiten Schritt der Dominoreaktion vermutlich auch eine Pictet-Spengler Reaktion beteiligt ist, wurden mit verschiedenen Phenylethylaminen typische Substrate für die Pictet-Spengler Reaktion^[92, 93] verwendet. Mit Phenylethylamin, dem einfachsten denkbaren Substrat, konnte die Bildung eines Intermediats mit Pyranochromanon **7** beobachtet werden, eine weitere Reaktion unter sauren Bedingungen fand jedoch nicht statt. Bevorzugte Substrate für die Pictet-Spengler Reaktion sind generell elektronenreiche Aromaten. So wurde das elektronenreichere (3,4-Dimethoxy-phenyl)-ethylamin ebenfalls als Substrat getestet. Auch hier konnte kein Umsatz zum entsprechenden Isochinolin beobachtet werden.

Tabelle 24: Evaluation von Phenylethylaminen als Edukte für die Dominoreaktion



| R ¹ | R ² | Umsatz zum Intermediat | Umsatz zum Produkt |
|----------------|----------------|------------------------|--------------------|
| H | H | Vollständig | Kein |
| OMe | OMe | Vollständig | Kein |
| OH | OH | Vollständig | Vollständig |

Noch elektronenreicher ist (3,4-Dihydroxy-phenyl)-ethylamin (Dopamin). Mit Dopamin-Hydrochlorid schließlich lief die Reaktion bis zum entsprechenden Isochinolin ab. Das Produkt erwies sich jedoch als instabil und zeigte schon nach kurzer Zeit bei Zimmertemperatur Anzeichen für Zersetzung.

Um dennoch ein stabiles Produkt zur Verwendung in biochemischen Experimenten zu erhalten, wurde das Rohprodukt direkt nach der Aufarbeitung methyliert. Die Reaktion mit Dimethylsulfat im Mikrowellenreaktor ergab das dreifach methylierte Isochinolin **104** in 35% Ausbeute über die Stufen der Dominoreaktion und nachfolgender Methylierung.

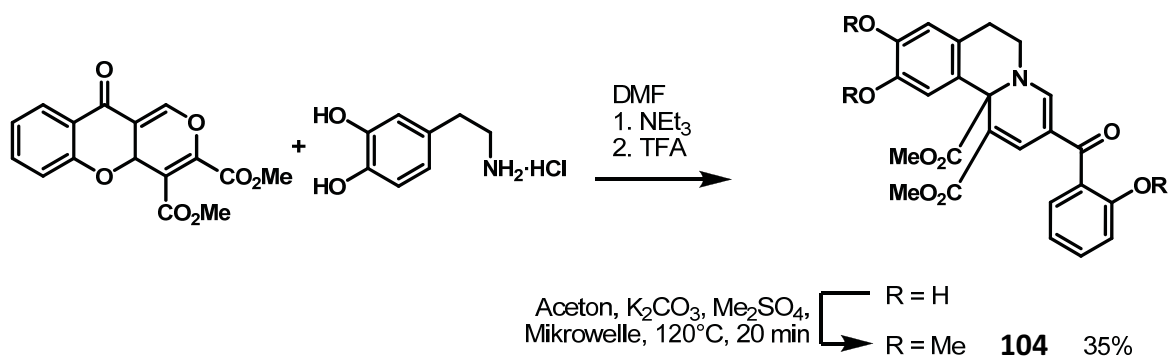


Abbildung 37: Umsetzung von Dopamin Hydrochlorid in der Dominoreaktion und anschließende Methylierung

Die Methylierung der phenolischen Hydroxylgruppe stellt auch für die Indolochinolizine eine interessante Modifikation dar. Im Folgenden werden Versuche zur Derivatisierung der Indolochinolizine beschrieben.

3.4.2 Derivatisierung von Indolochinolizin 83

Zur Derivatisierung der Indolochinolizine wurden exemplarisch zwei Methoden angewandt. Bei beiden Methoden wird die phenolische Hydroxylgruppe zur Reaktion gebracht. Analog zum voranstehenden Abschnitt wurde eine Methylierung durchgeführt. Die Reaktion von **83** mit Iodmethan lieferte **105** in guter Ausbeute (Abbildung 38). In einem zweiten Ansatz wurde **83** in das Trifluormethylsulfonat **106** überführt, welches in einer Suzuki Kupplung mit Phenylboronsäure zum 2'-Phenyl-Indolochinolizin **107** umgesetzt wurde.

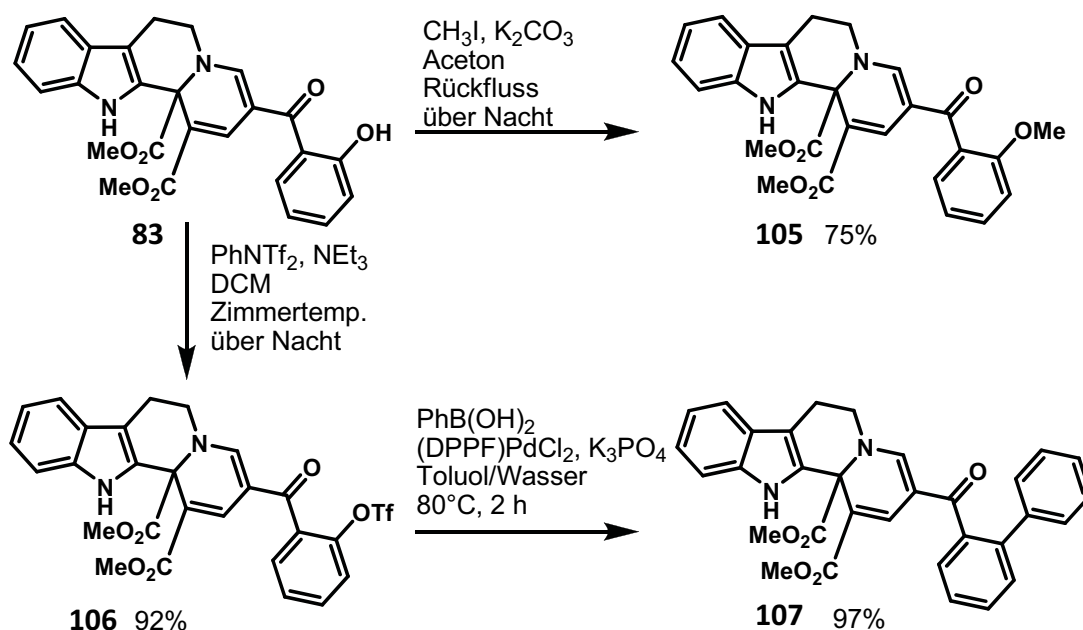


Abbildung 38: Derivatisierung von Indolochinolizin 83

Mit den Verbindungen **105** und **107** wurden zwei wertvolle Erweiterungen für die Substanzsammlung von Indolochinolizinen geschaffen. Somit erweitert sich das Produktspektrum der Dominoreaktion auf die in Abbildung 39 dargestellten Formeln.

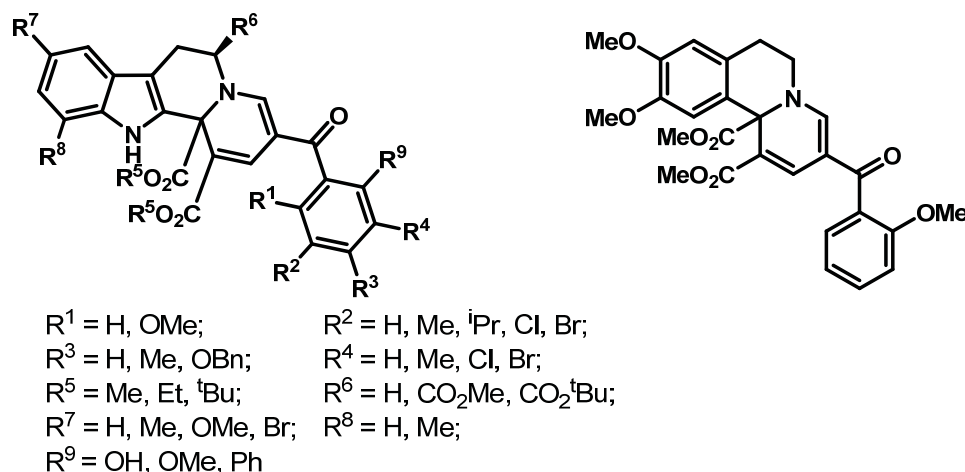


Abbildung 39: Produktspektrum der Dominoreaktion

Nach Synthese einer Substanzsammlung für biochemische Experimente wird im Folgenden die Untersuchung des Mechanismus der Dominoreaktion beschrieben.

3.5 Mechanismus der Dominoreaktion

Bei der Durchführung der Dominoreaktion, wie im Kapitel 3.3 beschrieben, entsteht aus Ketoester **42** mit Tryptamin wahrscheinlich zunächst ein Imin, welches dann in einer Pictet-Spengler Reaktion weiterreagiert. Durch eine Aza-Michael-Addition und Chromon-Ringöffnung wird das Endprodukt gebildet. Pyranochromanon **7** bietet aber nicht die einfache Möglichkeit der Bildung eines Imins. Auch zeigten dünnschichtchromatographische Experimente, dass die Intermediate in den beiden Versionen der Dominoreaktion nicht identisch sind. Somit steht bei einer mechanistischen Betrachtung zunächst die Strukturaufklärung des Intermediats im Vordergrund.

3.5.1 Struktur des Intermediats und seine Bildung

Das Intermediat wurde durch Reaktion von Pyranochromanon **7** mit Tryptamin hergestellt und gereinigt. Die Untersuchung mittels NMR Spektroskopie erwies sich aber als schwierig, da kein klares Spektrum gemessen werden konnte. In den ^1H -NMR Spektren zeigten sich erheblich verbreiterte Signale. Die mittels hochauflösender Massenspektrometrie ermittelte Summenformel $\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_6$ des Intermediats ist dieselbe wie die des Produkts. Die ^{13}C -NMR Spektren jedoch zeigten deutlich weniger Signale als erwartet. Die besten Spektren wurden in DMSO bei 60°C gemessen, aber auch hier waren von 26 erwarteten Kohlenstoffatomen nur 21 detektierbar. Im ^1H -NMR konnte nur eine der beiden Methylengruppen beobachtet werden und darüber hinaus zeigte sich ein weiteres Signal weniger als erwartet. Auch durch

C-H Korrelationsspektren (gHSQC für Kopplungen direkt gebundener Atome und gHMBC für Kopplungen über mehrere Bindungen) konnten nicht alle chemischen Verschiebungen ermittelt werden. Das Intermediat ließ sich zwar zur Reinigung aus Methanol ausfällen, es gelang jedoch nicht, es für eine Röntgenstrukturanalyse zu kristallisieren. Jedoch gelang *Dipl.-Chem. Hanna Bruss* im Rahmen ihrer Diplomarbeit^[72] die Synthese von **108** (Abbildung 40) und die eindeutige Strukturaufklärung mittels Röntgenstrukturanalyse.

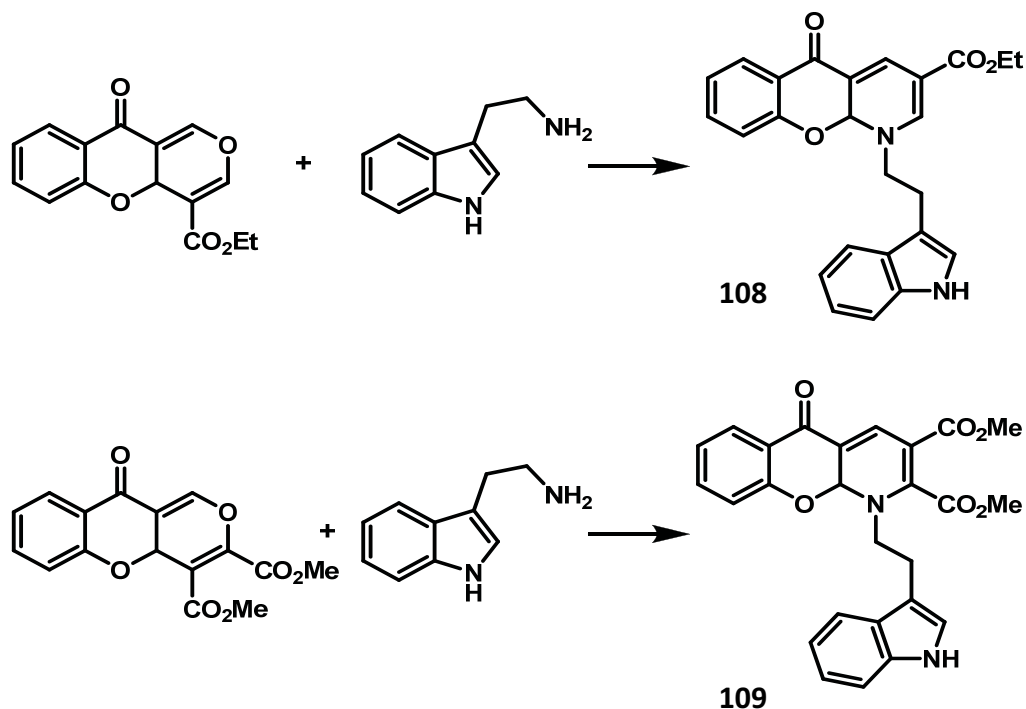


Abbildung 40: Strukturen von **108** und **109**

Die NMR-Spektren von **108** und dem Intermediat, dessen Struktur noch immer unklar ist, wiesen viele Parallelen auf, bei beiden Substanzen konnten nicht alle Signale im ¹³C-NMR beobachtet werden und beide ergaben nur in DMSO bei erhöhter Temperatur lediglich gute ¹H-NMR Spektren. Aufgrund ähnlicher Spektren und ähnlichen Verhaltens der Substanzen wurde eine analoge Struktur in Betracht gezogen. Untermuert wird diese Vermutung von der fast vollständigen Übereinstimmung der gHSQC Korrelationsspektren (Abbildung 41).

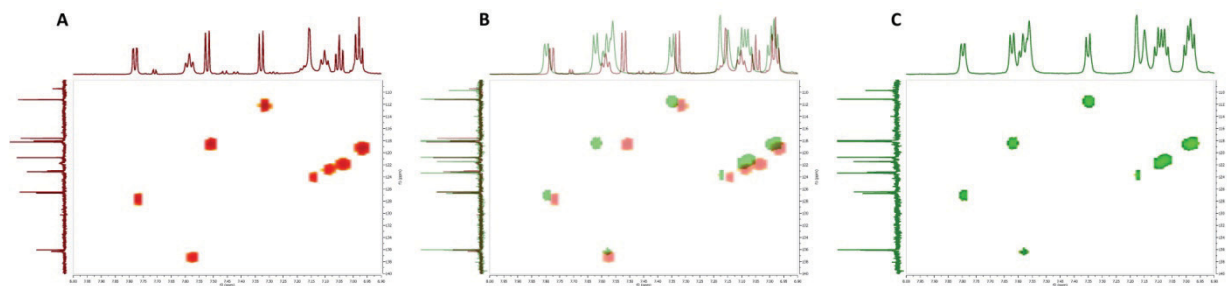


Abbildung 41: Aromatenbereich der gHSQC Spektren von A) Intermediat 109, B) Überlagerung von A und C, C) Intermediat 108

In der Abbildung ist jeweils der aromatische Bereich gezeigt. Außerhalb dieses Bereichs liegen jeweils nur die Signale der Ethyl- bzw. Methylgruppen. Somit wird im Folgenden für das Intermediat, das sich aus dem Pyranochromanon und Tryptamin bildet, die Struktur **109** angenommen (Abbildung 40).

Ein plausibler Mechanismus, der zur Bildung von **109** führt, ist in Abbildung 42 dargestellt. Die S_N2' -Reaktion von Tryptamin und Pyranochromanon **7** führt zu *N,O*-Acetal **A**. Dieses geht durch eine weitere Reaktion vom S_N2' -Typ durch Öffnung des Pyranrings in Enamin **B** über.

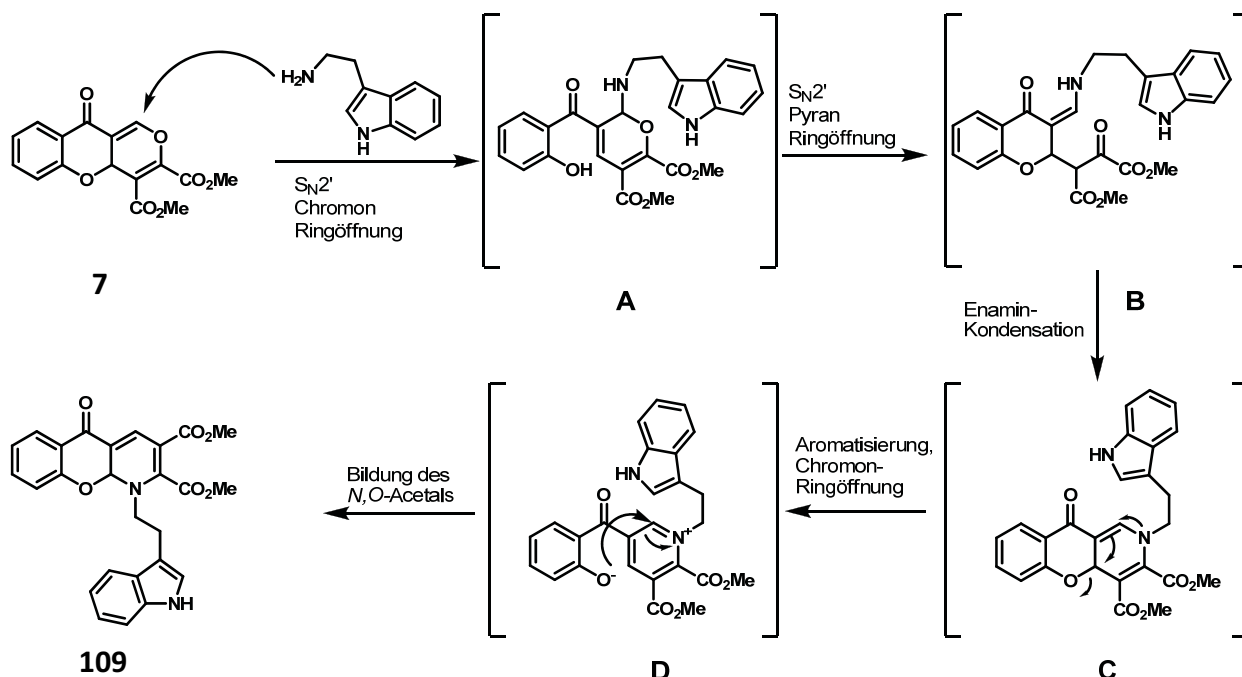


Abbildung 42: Vorgeschlagener Mechanismus zur Bildung von **109**

Eine Enaminkondensation mit der Ketoester-Carbonylgruppe führt zu Dihydropyridin **C**. Unter Öffnung des Chromonrings aromatisiert dieses, und das zwitterionische Pyridinium-

Intermediat **D** wird gebildet. Eine Drehung der Benzoylgruppe und nachfolgender Angriff des Phenolats am Pyridinring führt schließlich zu *N,O*-Acetal **109**.

Obwohl sich Intermediat **109** isolieren lässt, schließt sich in der praktischen Durchführung der Dominoreaktion direkt die säurekatalysierte Umlagerung zum Indolochinolizin an. Dieser Teil der Reaktionssequenz wird im Folgenden mechanistisch betrachtet.

3.5.2 Säurekatalysierte Umlagerung

Der vorgeschlagene Mechanismus der weiteren Reaktion von **109** zu **83** ist in Abbildung 43 dargestellt. Im ersten Schritt bildet sich durch eine Aza-Claisen-Umlagerung Imin **A**. Möglicherweise findet diese Umlagerung aber auch schon in Abwesenheit der katalytischen Säure statt, vielleicht ist sogar ein Gleichgewicht zwischen **109** und **A** Ursache der schwierigen NMR-Spektren. Für die nächste Reaktion in der Kaskade ist die katalytische Säure auf jeden Fall notwendig. Die Pictet-Spengler Reaktion von **A** führt zu Tetrahydro- β -carbolin **B**. Dieses kann sich durch eine Aza-Michael-Addition in eines der *N,O*-Acetale **C** oder **D** oder **E** umlagern. **B** oder **C** können im Sinne einer Retro-Michael-Addition durch Ringöffnung des Chromons das *N,O*-Acetal spalten und somit Indolochinolizin **83** bilden. Intermediat **E** kann durch Abspaltung eines Protons ebenfalls das *N,O*-Acetal spalten, was ebenfalls zu **83** führt. Weiterhin ist ein Gleichgewicht zwischen **C**, **D** und **E** möglich. Intermediat **D** weist dabei das größte konjugierte System auf, da geladene Grenzformeln unter Einbeziehung der Carbonylgruppe des Esters und des Benzolrings denkbar sind.

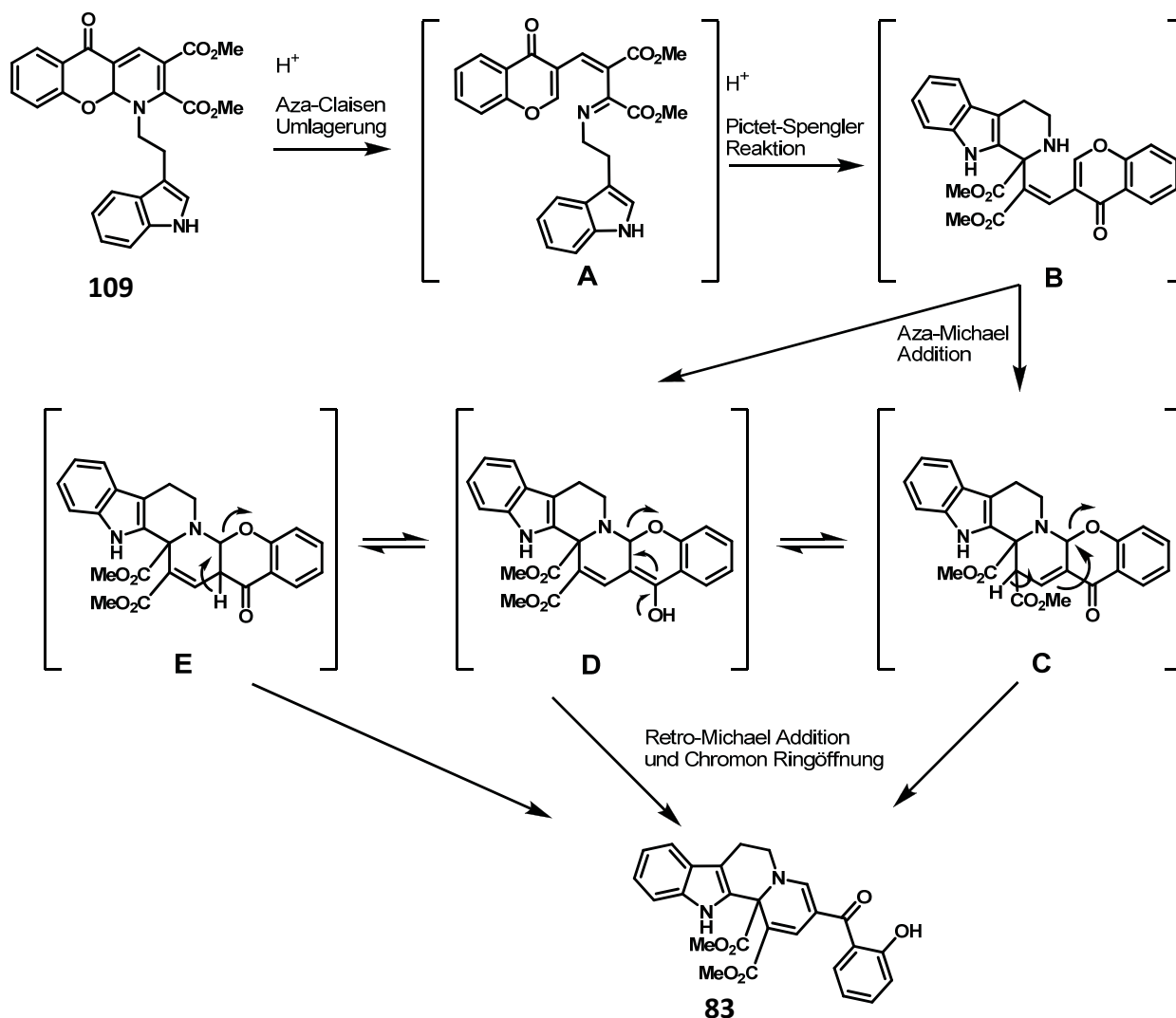


Abbildung 43: Mechanismus der Reaktion von 109 zu 83

Mit dem Schritt der Annelierungsreaktion, den fünf Schritten in Abbildung 42, die zur Bildung des Intermediats führen, und den vier abschließenden Schritten in Abbildung 43 ergibt sich eine Summe von insgesamt zehn Reaktionsschritten für die komplette Dominoreaktion. Damit handelt es sich bei dieser Reaktionssequenz unseres Wissens nach um die längste bekannte Dominoreaktion.

Weiter untermauert wird der vorgeschlagene Mechanismus durch Isolierung und Charakterisierung von zwei Nebenprodukten, deren Struktur und Vorschläge zu deren mechanistischer Bildung im Folgenden beschrieben werden.

3.5.3 Nebenprodukte

In der Reaktionsmischung der Dominoreaktion wurde in einigen Fällen ein orangefarbenes Nebenprodukt beobachtet, das sich farblich klar vom gelben Indolochinolizin unterschied. In den meisten Fällen fiel es nur in geringen Mengen an. Das Nebenprodukt war chromatographisch meist schwer abtrennbar, ließ sich aber durch Fällung des Indolochinolizins aus Methanol vollständig entfernen. Die Reinigung und Charakterisierung des Nebenprodukts wurde in zwei Fällen erfolgreich durchgeführt und seine Struktur mittels 2D-NMR Spektren zugeordnet. Bei der Dominoreaktion von Di-*tert*-butyl-acetylendicarboxylat wurde neben **98** auch Verbindung **110** isoliert, die Reaktion von L-Tryptophan-*tert*-butylester lieferte insgesamt drei Produkte: die beiden Diastereomere des erwarteten Indolochinolizins und **111** (Abbildung 44). Das Diastereomer von **111** wurde nicht beobachtet, auch wurde die relative Konfiguration nicht aufgeklärt.

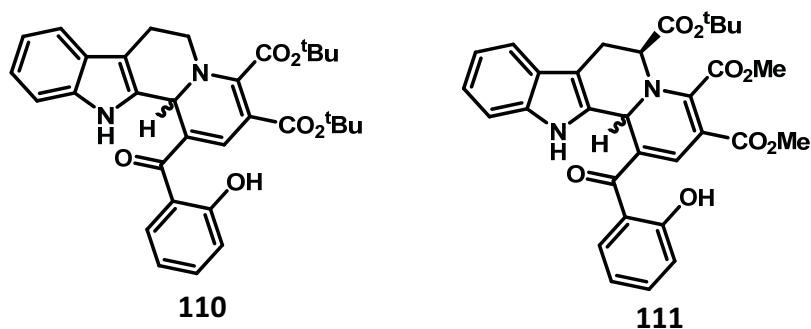


Abbildung 44: Nebenprodukte der Dominoreaktion

Der vorgeschlagene Mechanismus liefert eine plausible Erklärung auch für die Bildung der Nebenprodukte **110** und **111**. Das isolierbare Intermediat **112** reagiert wahrscheinlich direkt im Sinne einer Pictet-Spengler Reaktion, wobei das Indol am *N,O*-Acetal angreift und somit über Intermediat **A** Nebenprodukt **110** gebildet wird.

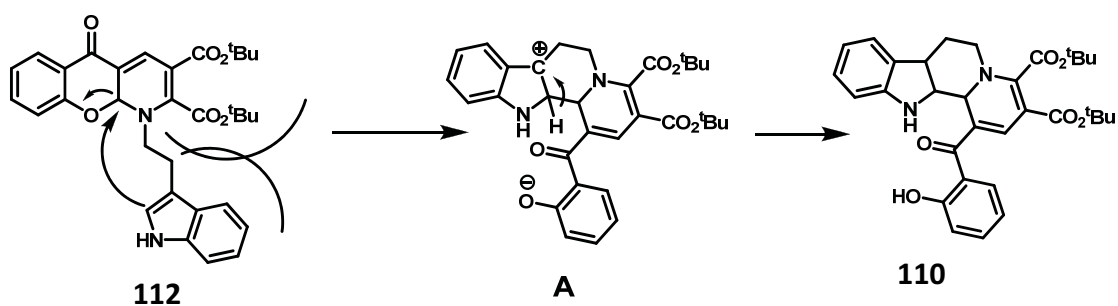


Abbildung 45: Bildung von **110** durch Pictet-Spengler Reaktion von *N,O*-Acetal **112**

Besonders der sterische Anspruch der *tert*-Butylestergruppen in den hier betrachteten Fällen könnte die Bildung des Nebenprodukts begünstigen. In der Literatur sind einige Beispiele für Pictet-Spengler-artige Reaktionen von *N,O*-Acetalen^[94] und ähnlichen Substituenten beschrieben, wie Oxylactamen,^[95] Oxysulfonamiden,^[96] vor allem aber Hydroxylactamen.^[97, 98] Somit kann der für die Bildung von **110** und **111** vorgeschlagene Reaktionsmechanismus als wahrscheinlich angesehen werden.

Die Komplexität des vorgeschlagenen Mechanismus liegt in der großen Anzahl von Schritten begründet. Bei näherer Betrachtung folgt der Mechanismus jedoch einem relativ einfachen Schema. Dreimal wird in diesem Mechanismus ein *N,O*-Acetal gebildet, das sich folgend wieder öffnet, wobei das Sauerstoffatom stets als Abgangsgruppe fungiert. Besonders im Falle des Chromons ist diese Ringöffnung bekannt.

3.6 Stereochemische Aspekte

Aus der vorangehend beschriebenen Dominoreaktion werden die Indolochinolizine jeweils als Racemat erhalten. Im Folgenden werden Arbeiten zu einer enantioselektiven Variante der Dominoreaktion, zur Racematspaltung mittels HPLC an chiraler fester Phase und zur Bestimmung der absoluten Konfiguration der Indolochinolizine beschrieben.

3.6.1 Stereoselektive Dominoreaktionen

Im Vergleich zur Racematspaltung ist die enantioselektive Synthese eine wesentlich elegantere Methode. Es fällt kein Ausschuss von 50 Prozent des unerwünschten Enantiomers an und es werden auch keine teuren Geräte (HPLC mit chiraler Säule) benötigt. Jedoch stellt die Entwicklung einer enantioselektiven Variante einer Reaktion eine große Herausforderung dar.

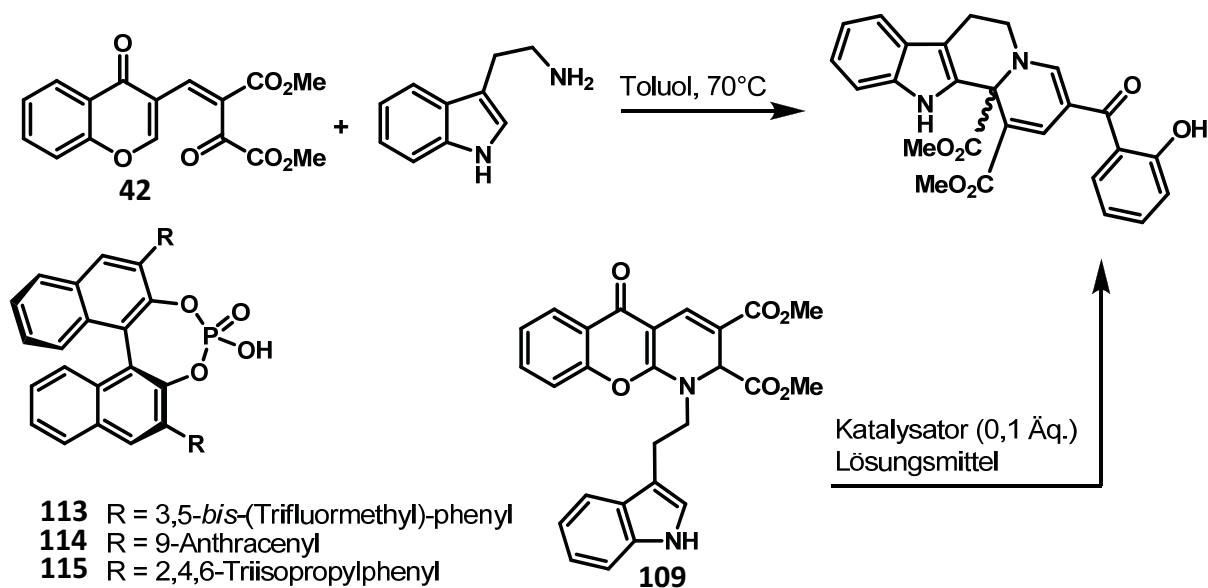
Die voranstehend geschilderten mechanistischen Betrachtungen legen nahe, dass der Ringchluss der Dominoreaktionen im Sinne einer Pictet-Spengler-Reaktion stattfindet. Aus diesem Grund wurde nach chiralen Katalysatoren gesucht, die bereits für Pictet-Spengler-Reaktionen etabliert sind. Jedoch stellt die enantioselektive Durchführung von Pictet-Spengler-Reaktionen nach wie vor eine Herausforderung dar, da kein generell gültiges Protokoll für ihre Durchführung existiert. Eine allgemeine Eigenschaft organokatalysierter Reaktionen ist ihr kleineres Substratspektrum im Vergleich zu metallkatalysierten Reaktionen.^[99] In verschiedenen Teilbereichen der Pictet-Spengler Reaktion wurden bereits stereoselektive

Transformationen erfolgreich durchgeführt, die jeweils auf ein schmales Substratspektrum limitiert sind. Oft handelt es sich zusätzlich lediglich um diastereoselektive Reaktionen, wie die Pictet-Spengler Reaktion von Tryptamin mit α -Aminoaldehyden^[100] oder mit chiralen Halbacetalen.^[90] Auch sind enantioselektive Ansätze bekannt, die aber speziell substituierte Tryptamin-Derivate erfordern. Die enantioselektive Pictet-Spengler Reaktion mit verschiedenen Aldehyden erfordert beispielsweise zwei Estergruppen in α -Position zur Aminogruppe des Tryptamins.^[101] Auch sind Ansätze bekannt, in denen die Aminogruppe des Tryptamins substituiert ist, wie bei der Reaktion von Sulfenyl-Iminium-^[102] oder N-Acyl-Iminium-Spezies.^[103] Im Falle der Reaktion von Tryptamin mit α -Ketoamiden werden zwar keine strukturellen Anforderungen an das Tryptamin gestellt, aber an den Reaktionspartner.^[104] Da in allen genannten Methoden Anforderungen gestellt werden, die Intermediat **109** nicht erfüllt, scheint keine der literaturbekannten Methoden für seine stereoselektive Umsetzung im Sinne einer Pictet-Spengler Reaktion geeignet zu sein.

Für die Durchführung von enantioselektiven Dominoreaktionen wurden schließlich substituierte Binol-Phosphorsäureester wie **113** gewählt. Diese wurden in der Literatur in zwei sehr verschiedenen Ansätzen der Pictet-Spengler Reaktionen mit substituierten Tryptaminen erfolgreich genutzt.^[101]

Im Folgenden wird die Testreihe mit den chiralen Binol-Phosphorsäureestern beschrieben. Aufgrund der schwierigen Verfügbarkeit der Katalysatoren werden diese nicht wie in den voranstehend geschilderten Versuchen stöchiometrisch eingesetzt. Das setzt eine Verkürzung der Dominoreaktion voraus. Somit wurden zunächst **42** und Tryptamin als Edukte verwendet (Einträge 1 bis 3). Da deren Kondensation ein Äquivalent Wasser freisetzt, wurde teilweise Molekularsieb (4Å) zugesetzt. Dadurch wird dem System Wasser entzogen und die Reaktion beschleunigt, außerdem kann ein störender Einfluss von Wasser auf die Stereoselektivität untersucht werden.^[105-107] In Eintrag 1 wurde **42** mit Tryptamin in der Gegenwart von 0,1 Äquivalenten **113** und Molekularsieb ein partieller Umsatz zu **83** beobachtet und ein Enantiomerenüberschuss von 59% gemessen, ohne Molekularsieb betrug der Enantiomerenüberschuss 46%. Es wurde auch eine Testreaktion ohne Katalysator, nur mit Molekularsieb durchgeführt, hier war kein Umsatz zu beobachten. Somit führt die Gegenwart von Molekularsieb zu einer besseren Stereoselektivität aber durch Molekularsieb alleine kommt keine Reaktion zustande.

Tabelle 25: Dominoreaktionen mit chiralen Phosphorsäurekatalysatoren



| Eintrag | Edukt | Katalysator | Molekularsieb (Å) | Lösungsmittel | Umsatz | T | t | %ee |
|---------|-------|-------------|-------------------|-----------------|-------------|------|------|-----|
| 1 | 42 | 113 | Ja | Toluol | Partiell | 70°C | 18 h | 59 |
| 2 | 42 | 113 | Nein | Toluol | Partiell | 70°C | 18 h | 46 |
| 3 | 42 | — | Ja | Toluol | Kein | 70°C | 48 h | — |
| 4 | 109 | 113 | Nein | Toluol | Vollständig | 40°C | 48 h | 63 |
| 5 | 109 | 113 | Ja | Toluol | Vollständig | 40°C | 72 h | 56 |
| 6 | 109 | 114 | Nein | Toluol | Vollständig | 40°C | 72 h | 50 |
| 7 | 109 | 114 | Ja | Toluol | Vollständig | 40°C | 72 h | 39 |
| 8 | 109 | 115 | Nein | Toluol | Partiell | 40°C | 72 h | 48 |
| 9 | 109 | 115 | Ja | Toluol | Partiell | 40°C | 72 h | 50 |
| 10 | 109 | 113 | Nein | Dichlormethan | Vollständig | 70°C | 24 h | 9 |
| 11 | 109 | 113 | Nein | Chloroform | Vollständig | 70°C | 24 h | 39 |
| 12 | 109 | 113 | Nein | Ethylacetat | Vollständig | 70°C | 24 h | 21 |
| 13 | 109 | 113 | Nein | Acetonitril | Vollständig | 70°C | 24 h | 15 |
| 14 | 109 | 113 | Nein | 1,4-Dioxan | Kein | 70°C | 24 h | — |
| 15 | 109 | 113 | Nein | Aceton | Kein | 70°C | 24 h | — |
| 16 | 109 | 113 | Nein | Tetrahydrofuran | Kein | 70°C | 24 h | — |
| 17 | 109 | 113 | Nein | Methanol | Kein | 70°C | 24 h | — |

Für die folgend beschriebenen Tests wurde Intermediat **109** als Edukt verwendet und mit verschiedenen Katalysatoren umgesetzt. Obwohl bei dieser Reaktion kein Wasser freigesetzt wird, wurden die Testreaktionen jeweils mit und ohne Molekularsieb durchgeführt (Einträge 4 bis 9). Bei zwei von drei getesteten Katalysatoren war die Stereoselektivität ohne Molekularsieb höher als mit, beim dritten Katalysator leicht niedriger. Katalysator **113** führte von Intermediat **109** ausgehend mit 63%*ee* zu der höchsten Stereoselektivität der ganzen Versuchsreihe, bei Verwendung der anderen Katalysatoren war sie deutlich niedriger. Abschließend wurde die Reaktion von **109** katalysiert von **113** in verschiedenen Lösungsmitteln untersucht (Einträge 10 bis 17). In polar aprotischen Lösungsmitteln mit Wasserstoffbrückenakzeptor-Eigenschaften, Dioxan, Aceton und Tetrahydrofuran, läuft die Reaktion nicht ab. Möglicherweise wird die Acidität des Katalysators durch stabilisierende Wasserstoffbrücken herabgesetzt. Auch in Methanol lief die Reaktion nicht ab, was ähnliche Gründe haben kann. In Dichlormethan, Chloroform, Ethylacetat und Acetonitril hingegen lief die Reaktion vollständig ab, jedoch wurden nur wesentlich niedrigere Stereoselektivitäten erreicht.

Mit den in Tabelle 25, Eintrag 4 gefundenen Bedingungen konnte die Dominoreaktion mit mittlerer Stereoselektivität durchgeführt werden. Nach Evaluation verschiedener Katalysatoren und Lösungsmittel kann behauptet werden, dass mit den Binol-Phosphorsäureestern keine wesentlich höheren Stereoselektivitäten als 63%*ee* erreicht werden können. Zumal eine weitere Verringerung der Temperatur zu sehr langen Reaktionszeiten führen würde.

Jedoch ist ein Enantiomerenüberschuss von 63% für einen präparativen Nutzen nicht ausreichend. Somit wird im Folgenden auf die Racematspaltung mittels präparativer HPLC beschrieben.

3.6.2 Racematspaltung mittels präparativer HPLC

Bei der Entwicklung einer Methode zur präparativen Racematspaltung mittels HPLC wurde zu großen Teilen auf die standardisierten Methoden der analytischen Racematspaltung zurückgegriffen. Es wurde eine präparative IC-Säule von Chiral Technologies verwendet. Das Lösungsmittelsystem ließ sich problemlos vom analytischen Maßstab übertragen und führte bei fast allen im Rahmen dieser Arbeit präparativ getrennten Racematen zum Erfolg. Die Lösungsmittelstärke wurde zuvor jeweils im analytischen Maßstab ermittelt.

Zunächst wurden zwei der voranstehend beschriebenen racemischen Indolochinolizine der Racematspaltung unterzogen (Abbildung 46). Diese Substanzen zeigten in Zellexperimenten eine starke Aktivität und somit sollte ermittelt werden, ob nur eines oder beide Enantiomere biologisch aktiv sind.

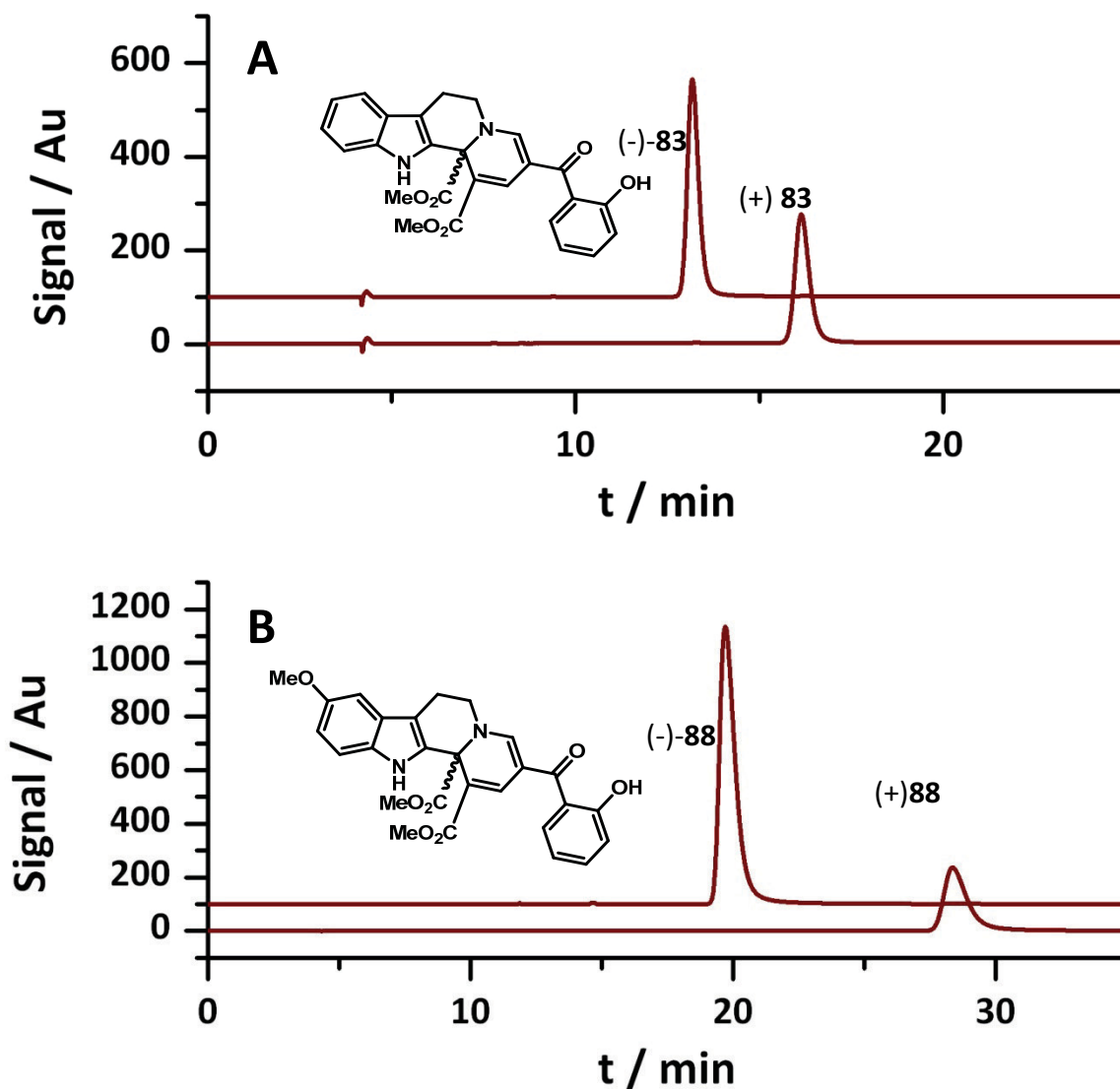


Abbildung 46: Racematspaltung von 83 und 88

Nach erfolgreicher Trennung wurden die reinen Enantiomere erneut in Zellexperimenten getestet. Bei beiden Substanzen stellte sich heraus, dass das (-)-Enantiomer biologisch aktiv und das (+)-Enantiomer inaktiv war. Mit dieser Erkenntnis gewinnt auch die Aufklärung der absoluten Konfiguration der enantiomerenreinen Indolochinolizine an Bedeutung.

3.6.3 Aufklärung der absoluten Konfiguration

Seit der Entdeckung der Chiralität ist die Aufklärung der absoluten Konfiguration eine wichtige Fragestellung.^[59] Obwohl es heute viele Methoden zur Bestimmung absoluter Konfigurationen gibt, ist keine davon allgemein anwendbar. Die bekannteste Methode ist wohl die Röntgenstrukturanalyse, mit der auch im Rahmen dieser Arbeit die absolute Konfiguration von (*S*)-**7** bestimmt wurde (Abbildung 23, Seite 25). Der Nachteil dieser Methode ist allerdings das Erfordernis von Kristallen guter Qualität. Die racemische Verbindung **83** ließ sich, wie auch die meisten anderen hier synthetisierten Indolochinolizine, leicht aus Methanol kristallisieren. Es wurde eine Röntgenstrukturanalyse durchgeführt, Abbildung 47 zeigt die Struktur des Racemats (hier ist nur das *S*-Enantiomer dargestellt).^a

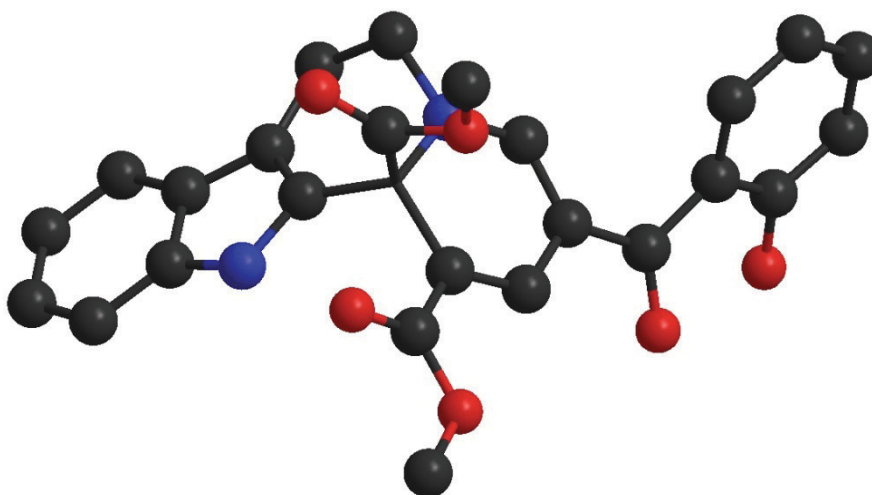


Abbildung 47: Kristallstruktur von *rac*-**83**, Kristallstruktur: Monoklin; Raumgruppe: P2(1)/c; Anzahl der Reflektionen: 2494; Goodness-of-fit: 0,863

Die enantiomerenreinen Substanzen hingegen konnten jedoch weder aus Methanol noch aus anderen gängigen Lösungsmitteln kristallisiert werden, es bildete sich nach Verdampfen des Lösungsmittels stets ein amorpher Feststoff (Abbildung 48 A). Nach den Misserfolgen mit den Verbindungen **83**, **87** und **86** wurde das allylgeschützte Indolochinolizin **116** mit in die Testreihe aufgenommen. Diese Verbindung erwies sich als Racemat als unlöslich in allen gängigen Lösungsmitteln mit Ausnahme von DMSO, DMF und Chloroform/Methanol (9:1). Die reinen Enantiomere hingegen lösten sich in nahezu allen Lösungsmitteln und ihre Kristallisation gelang nicht.

^a Die Röntgenstrukturanalyse wurde von Dr. Markus Schürmann an der TU Dortmund durchgeführt.

In einem anderen Experiment wurde versucht, (-)-**83** und (+)-**86** zu kokristallisieren, um mit den Kokristallen eine Röntgenstrukturanalyse durchzuführen.^[108] Das Vorhandensein eines Schweratoms (Brom) wäre auch aus kristallographischer Sichtweise positiv.^[109] Es bildeten sich aber lediglich kleine, dünne Blättchen, die leider nicht die nötige Qualität für kristallographische Untersuchungen hatten (Abbildung 48 B).

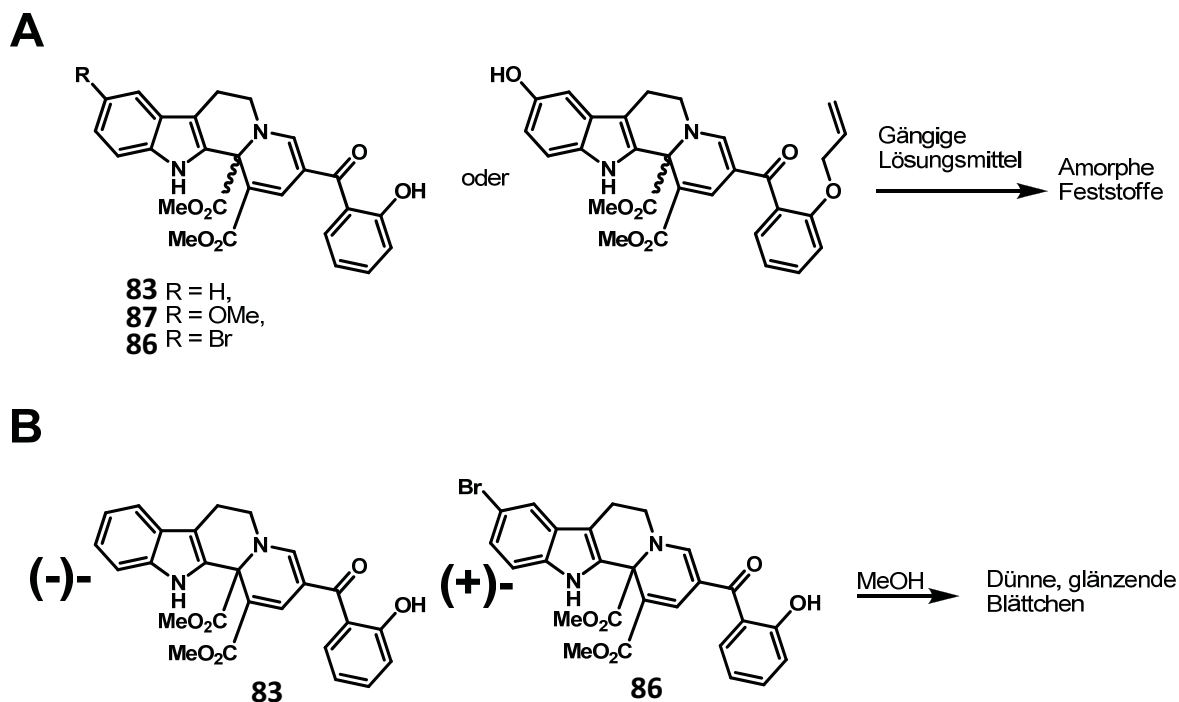


Abbildung 48: Versuche zur Kristallisation enantiomerenreiner Indolochinolizine

Eine weitere Möglichkeit zur Bestimmung der absoluten Konfiguration stellen NMR-basierte Methoden dar. Durch Derivatisierung mit einem chiralen Reagenz werden Enantiomere in Diastereomere überführt. Über die unterschiedliche Verschiebung von Signalen im ^1H -NMR können Rückschlüsse auf die absolute Konfiguration gemacht werden.^[110, 111] Die einzige in Frage kommende funktionelle Gruppe für eine solche Derivatisierung ist die phenolische Hydroxylgruppe, diese ist jedoch zu weit vom stereogenen Zentrum entfernt. Generell ist die Unterscheidung von Diastereomeren mittels NMR möglich, durch NOE Messungen kann die räumliche Nähe von Wasserstoffatomen untereinander bestimmt werden. Dieser Ansatz wurde für *tert*-Butylester **102** durchgeführt. Mit beiden Diastereomeren wurden NOE Messungen durchgeführt. Ein anfängliches Experiment, in dem die *tert*-Butyl-Gruppe beobachtet wurde, zeigte lediglich sehr schwache NOE Signale. Die Beobachtung des Protons H^1 hingegen ergab eine räumliche Nähe sowohl zu den Protonen H^2 und H^3 als auch zu H^4 (Abbildung 49). Jedoch wurden entsprechende NOE Signale bei beiden Diastereomeren beobachtet,

was eine Zuordnung nicht zweifelsfrei ermöglichte. Die Kristallstruktur von **83** (Abbildung 47) ließ aufgrund der stark aus der Ringebene stehenden Stellung der Methylestergruppe für **102** ein NOE Signal mit entweder H¹ oder der *tert*-Butyl-Gruppe wahrscheinlich erscheinen. Bei keinem der untersuchten Diastereomere wurde ein solches Signal beobachtet.

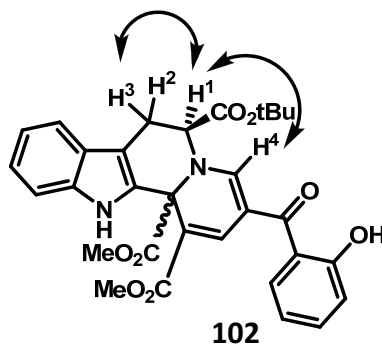


Abbildung 49: Beobachtete NOEs bei **102**

Mittels Röntgenstrukturanalyse und NMR konnte somit keine absolute Konfiguration bestimmt werden. Neben diesen zwei Techniken gewinnen auch chiroptische Methoden immer mehr Bedeutung bei der Bestimmung absoluter Konfigurationen. Diesen Methoden liegt die unterschiedliche Wechselwirkung chiraler Moleküle mit polarisiertem Licht zugrunde. Besonders die Messung von Cirkulardichroismus (CD)-Spektren in Kombination mit deren Berechnung hat sich als vielseitige Methode zur Bestimmung der absoluten Konfiguration erwiesen.^[112] Eine wichtige Voraussetzung für den Einsatz dieser Methode ist die Kenntnis der Konformation des Moleküls, respektive die relative räumliche Orientierung der Chromophore. Im Hinblick auf die hier betrachteten Indolochinolizine ergeben sich zwei Vorteile. Zum einen ist die Kristallstruktur des Racemats bekannt und zum anderen ist die Struktur sehr rigide.

Die Bestimmung der absoluten Konfiguration mittels CD besteht aus zwei Teilen, der Messung eines Spektrums und quantenchemischen Berechnungen. Von (+)-**83** wurden CD-Spektren in verschiedenen Lösungsmitteln aufgenommen (Abbildung 50). Zwischen den Spektren zeigte sich eine gute Übereinstimmung, die Cotton Effekte der verschiedenen Banden haben jeweils das gleiche Vorzeichen. Das CD-Spektrum wird somit nicht von der Polarität des Lösungsmittels beeinflusst, was auf ähnliche Konformationen von (+)-**83** in polaren und unpolaren Lösungsmitteln schließen lässt.

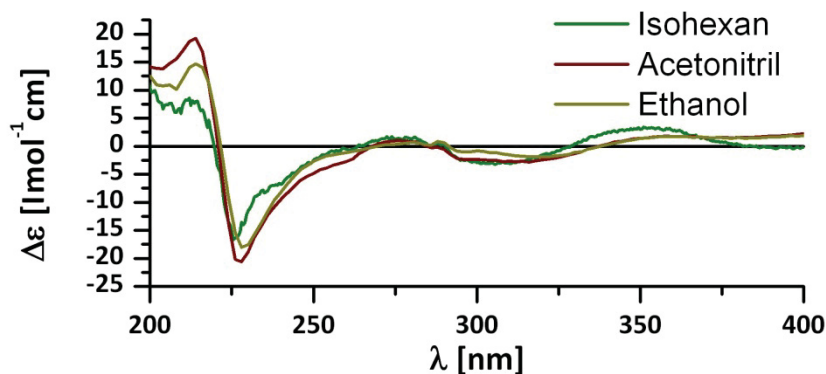


Abbildung 50: CD-Spektren von (+)-83 in verschiedenen Lösungsmitteln

Sowohl die Berechnungen von Konformationen und CD-Spektren, als auch die Auswertung und Beurteilung der Ergebnisse wurden von *Prof. Dr. Stefan Grimme* an der Universität Münster durchgeführt. Dabei wurden zunächst mittels DFT-Rechnungen die relevanten Konformere ermittelt.^[113-115] Es zeigte sich, dass das Konformer aus der Kristallstruktur auch in Lösung dominiert. Auf dieser Basis wurde das CD-Spektrum dieses Konformers für (S)-83 simuliert. Das experimentelle Spektrum von (+)-83 und das berechnete Spektrum für (S)-83 sind in Abbildung 51 dargestellt.

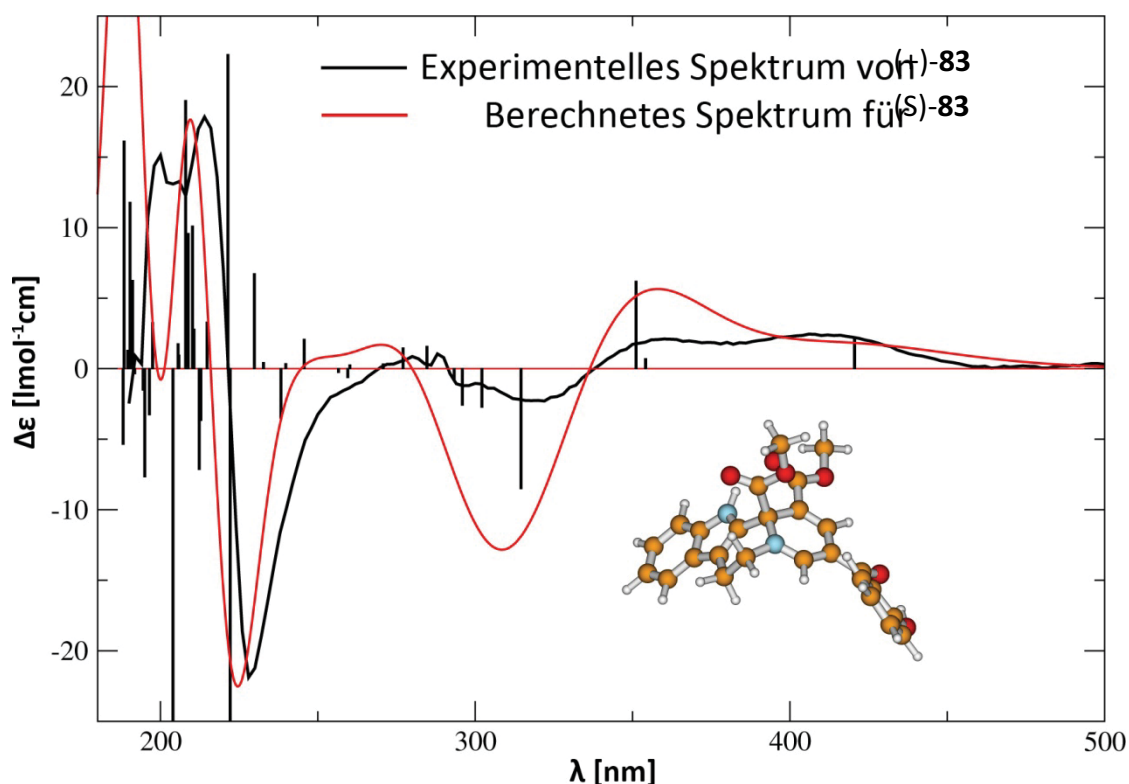


Abbildung 51: Experimentelles CD-Spektrum von (+)-83 und berechnetes CD-Spektrum für (S)-83

Die experimentellen und berechneten Daten stimmen außergewöhnlich gut überein. Die Cotton Effekte aller Banden oberhalb einer Wellenlänge von 200 nm haben das gleiche Vorzeichen. Auch wurden insgesamt CD-Spektren von drei Konformeren berechnet, in allen Spektren waren die Vorzeichen der Cotton-Effekte oberhalb einer Wellenlänge von 250 nm gleich (Daten nicht gezeigt). Somit konnte (+)-**83** eindeutig als das *S*-Enantiomer identifiziert werden.

3.7 Molekulare Sonden zur Aufklärung der biologischen Aktivität der Indolochinolizine

Nachdem die Indolochinolizine in Zellexperimenten mit der Bildung von interessanten Phänotypen eine biologische Aktivität zeigten, rückte die Aufklärung ihrer Wirkweise in den Mittelpunkt des Interesses. Die Identifizierung des Zielproteins ist ein erheblicher Teilprozess des vorwärtsgerichteten chemisch-genetischen Ansatzes. Neben affinitätschromatographischen Methoden existieren hierfür verschiedene andere Verfahren, wie zum Beispiel Phage-Display.^[116, 117] Bei allen Methoden wird auf die eine oder andere Weise die Affinität des untersuchten Moleküls zum Zielprotein ausgenutzt.

Im folgenden Kapitel wird die Entwicklung von molekularen Sonden für affinitätschromatographische Experimente und fluoreszenzbasierte Experimente beschrieben. Die Sonden wurden von *M.Sc. Verena Pries* im Rahmen ihrer Dissertation für die genannten Experimente genutzt.

3.7.1 Molekulare Sonden für die Affinitätschromatographie

Die affinitätschromatographischen Methoden zur Identifizierung von Zielproteinen basieren auf der Immobilisierung von molekularen Sonden auf einem festen Träger. Dieser wird folgend mit einem Zelllysat inkubiert. Durch verschiedene Techniken können die Proteine gewaschen werden, die nicht spezifisch an die Sonde binden. Danach wird die Bindung zwischen Sonde und Protein aufgebrochen, das Protein eluiert und analysiert. Da meist nicht wie im Idealfall nur ein Protein erhalten wird, geht der massenspektrometrischen Analyse eine Reinigung mittels SDS-PAGE voraus. Da die Zahl der auf diese Weise ermittelten Proteine in den meisten Fällen noch zu groß für Folgeexperimente ist, wird eine Negativkontrolle in einem parallel laufenden Experiment untersucht. Somit werden unspezifisch bindende Proteine, die auch mit der Negativkontrolle wechselwirken, ausgeschlossen.

Die molekularen Sonden müssen also prinzipiell zwei Voraussetzungen erfüllen. Zum einen darf die Bindung an das Zielprotein nicht gestört sein und zum anderen ist eine Funktionalität erforderlich, über die an eine feste Phase gebunden werden kann. Das ursprüngliche Molekül und die Funktionalität zur Bindung der festen Phase werden über einen Spacer verbunden.

Die Sonde für die Negativkontrolle darf das Zielprotein nicht binden, muss aber ebenfalls an die feste Phase gebunden werden. Um ähnliche unspezifische Bindungen wie die Affinitäts-sonde hervorzurufen, sollte sie dieser strukturell möglichst ähnlich sein.

Die gängigsten festen Phasen haben auf ihrer Oberfläche Streptavidin gebunden. Zur Bindung an eine Streptavidin-Oberfläche werden molekulare Sonden mit einem Biotinrest verwendet, da die Wechselwirkung von Biotin und Streptavidin eine der stärksten bekannten nicht-kovalenten Wechselwirkungen ist. An zweiter Stelle der gängigen festen Phasen stehen die *N*-Hydroxysuccinimid-ester (NHS-Ester). Hier wird die hohe Reaktivität der NHS-Ester mit Nucleophilen genutzt, zur Kupplung werden molekulare Sonden mit einem primären Amin verwendet. Im Folgenden wird die Synthese von aminfunktionalisierten und biotinfunktionalisierten Indolochinolizin-Sonden zur Verwendung in der Affinitätschromatographie beschrieben. Die zweite Voraussetzung für eine Sonde ist mit dem Einbau eines solchen Strukturelements erfüllt. Die erste Voraussetzung, der Erhalt der Affinität zum Zielprotein, erfordert Kenntnis der Struktur-Wirkungs-Beziehung (SAR) der untersuchten Moleküle. Schwächen Substituenten an einer Position die biologische Aktivität ab, so ist diese Position ungeeignet zur Anbringung des Linkers. Die Untersuchung der hergestellten Substanzen in qualitativen Zellexperimenten wurde von *M.Sc. Verena Pries* durchgeführt, ein qualitatives Ergebnis ist in Abbildung 52 dargestellt. Substituenten an der Benzoylgruppe, insbesondere die Methylierung des Phenols in der 2'-Position verringerten die biologische Aktivität. Auch der Wechsel von Methyl- zu Ethylestern in den Positionen 1 und 12b oder der Einbau eines Methylesters in der 6-Position führte zu einem Verlust der Aktivität.

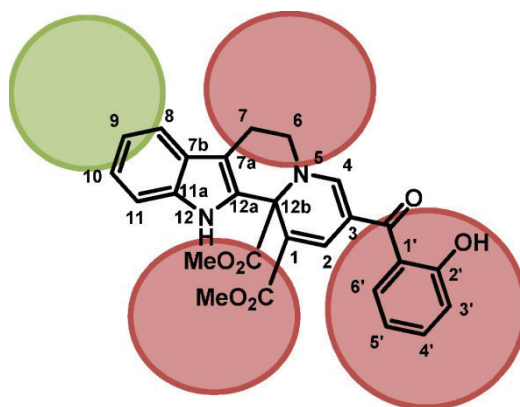


Abbildung 52: SAR der Indolochinolinone; rote Kreise: Substituenten schwächen Aktivität; grüner Kreis: Aktivität bleibt bei Substitution bestehen

Lediglich Moleküle mit Substituenten in der 9-Position behielten eine hohe Wirksamkeit. Aus diesem Grund wurde die 9-Position für die Verknüpfung mit dem Linker gewählt. Im Folgenden wird die Synthese mehrerer verschiedener molekularer Sonden und Negativkontrollen beschrieben. Die Affinitätschromatographische Identifizierung eines Zielproteins ist keinesfalls trivial und benötigt mitunter viele Anläufe zum Erfolg. Ein Grund hierfür ist die Unwissenheit über Affinität der Sonde zum Zielprotein. Diese kann häufig nicht durch phenotypische Assays bestimmt werden, da die Sonden eine geringe Membranpermeabilität aufweisen können. Somit wird im Folgenden die Synthese mehrerer Sätze Sonden beschrieben

3.7.1.1 Synthese von Sonden mit Amin-Funktion

Ein kommerziell erhältliches, in der 5-Position (im Produkt 9-Position) substituiertes Tryptamin-Derivat ist Serotonin. Da Serotonin eine phenolische Hydroxylgruppe trägt, musste diese vor Durchführung der Dominoreaktion geschützt werden. Hierfür wurde die Triisopropylsilyl-Schutzgruppe (TIPS) gewählt, da diese selektiv einföhrbar und stabil gegenüber Säuren und Basen ist. Die Reaktion von Serotonin-Hydrochlorid (**117**) mit TIPS-Cl ergab das geschützte Tryptamin-Derivat **118** in guter Ausbeute. Dessen Dominoreaktion mit 3-Formylchromon und DMAD führte zum einfach geschützten Indolochinolin **119** in 44% Ausbeute. Im nächsten Schritt wurde eine Allylgruppe in der 2'-Position eingeföhrt. Die Allyl-Schutzgruppe wurde wegen ihrer Orthogonalität zur TIPS-Gruppe gewählt. Die Schützung mit Allylbromid und Cäsiumcarbonat ergab das zweifach geschützte **120** in sehr guter Ausbeute. Die Abspaltung der TIPS-Gruppe schließlich erfolgte mit Tetrabutylammoniumfluorid und führte zu **121** in ebenfalls sehr guter Ausbeute. Eine alternative Synthese von **121**, mit-

tels verkürzter Dominoreaktion ausgehend von Pyranochromanon **7** und dem geschützten Serotonin **117** lieferte das einfach geschützte **121** in einer wesentlich höheren Gesamtausbeute von 81%. Dabei wurden für die Allyl-Schätzung und die TIPS-Entschätzung ähnliche Bedingungen verwendet, die Reaktion wurde jedoch ohne Reinigung der Zwischenprodukte durchgeführt.

Mit Baustein **121** steht die eine Hälfte der molekularen Sonde zur Verfügung. Da eine enantioselektive Syntheseroute für **121** nicht zur Verfügung steht (siehe voranstehendes Kapitel) wurde der Baustein in racemischer Form hergestellt. In Zellexperimenten hat sich jedoch herausgestellt, dass von einer Verbindung jeweils nur das *R*-Enantiomer biologische Aktivität zeigt. Würde man nun das racemische **121** mit einem Linker versehen, wäre nur die Hälfte der Moleküle tatsächlich aktiv, die andere Hälfte würde im besten Falle mit keinem Protein wechselwirken.

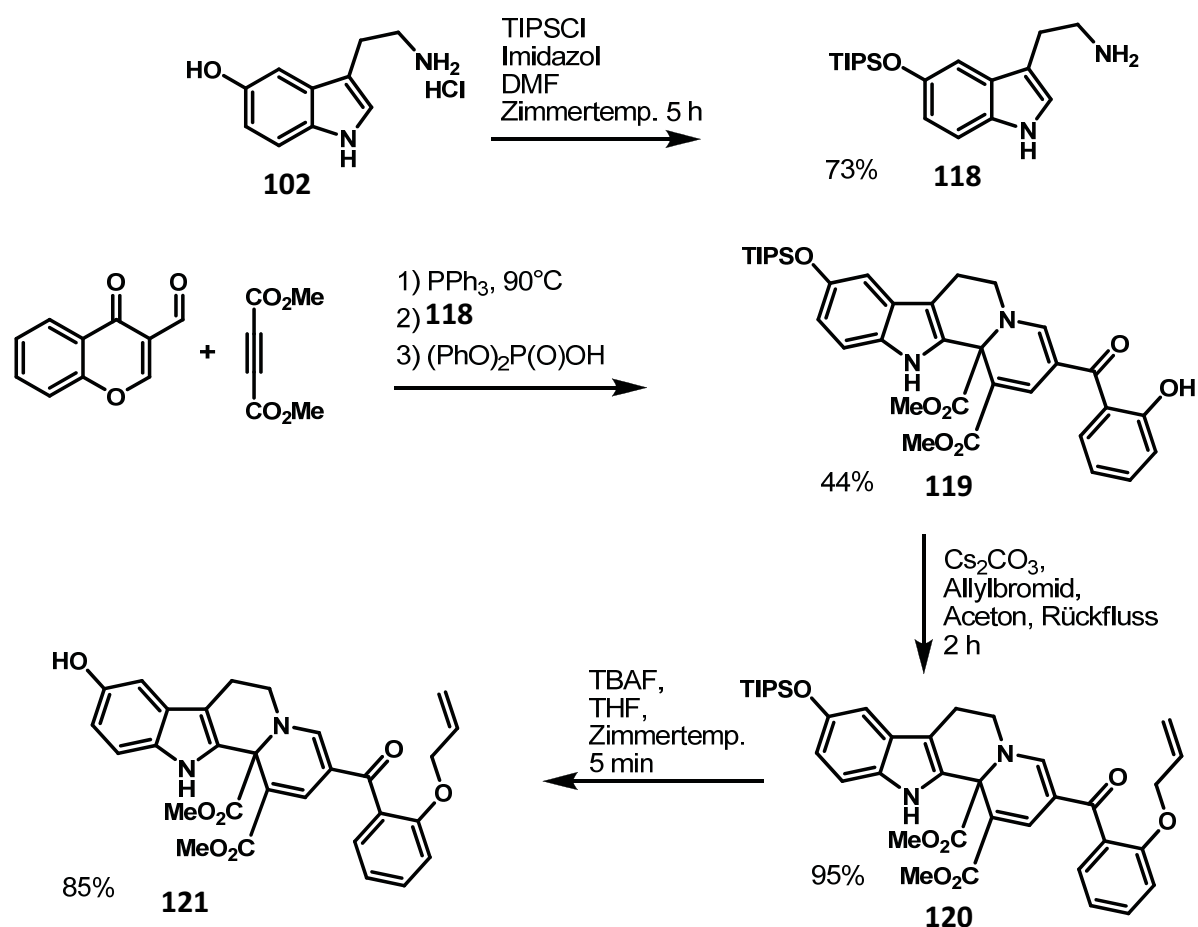


Abbildung 53: Synthese des Indolochinolin Bausteins zur Kupplung an der 9-Position

Um diesem Problem zu begegnen, wurde mit **121** eine Racematspaltung mittels präparativer HPLC an chiraler stationärer Phase durchgeführt. Die Evaluation von (-)-**121** und (+)-**121** in Zellexperimenten stellte jedoch heraus, dass keines der Enantiomere eine biologische Aktivität aufweist. Somit ist nicht ohne weiteres ersichtlich, welches der beiden Enantiomere die für biologische Aktivität notwendige *R*-Konfiguration innehat.

Zur Bestimmung der absoluten Konfiguration der Enantiomere von **121** wurde zunächst eine enantiomerenreine Probe von (-)-**121** durch Methylierung und nachfolgende Spaltung des Allylethers in die entsprechende Form von **87** überführt (Abbildung 54). In Zellexperimenten zeigte *R*-(-)-**87** zuvor biologische Aktivität. Dann wurde mittels HPLC-Experimenten gezeigt, dass (-)-**121** eindeutig die *R*-Konfiguration hat (Abbildung 54, zweiter Teil). Die unterschiedlichen Retentionszeiten von *S*-(+)-**87** (A) und *R*-(-)-**87** (B) sind deutlich zu erkennen, ferner zeigen Koinjektionen die Gleichheit von *R*-(-)-**87** und derivatisiertem (-)-**121** (D) als auch die Verschiedenheit von *S*-(+)-**87** und derivatisiertem (-)-**121** (E).

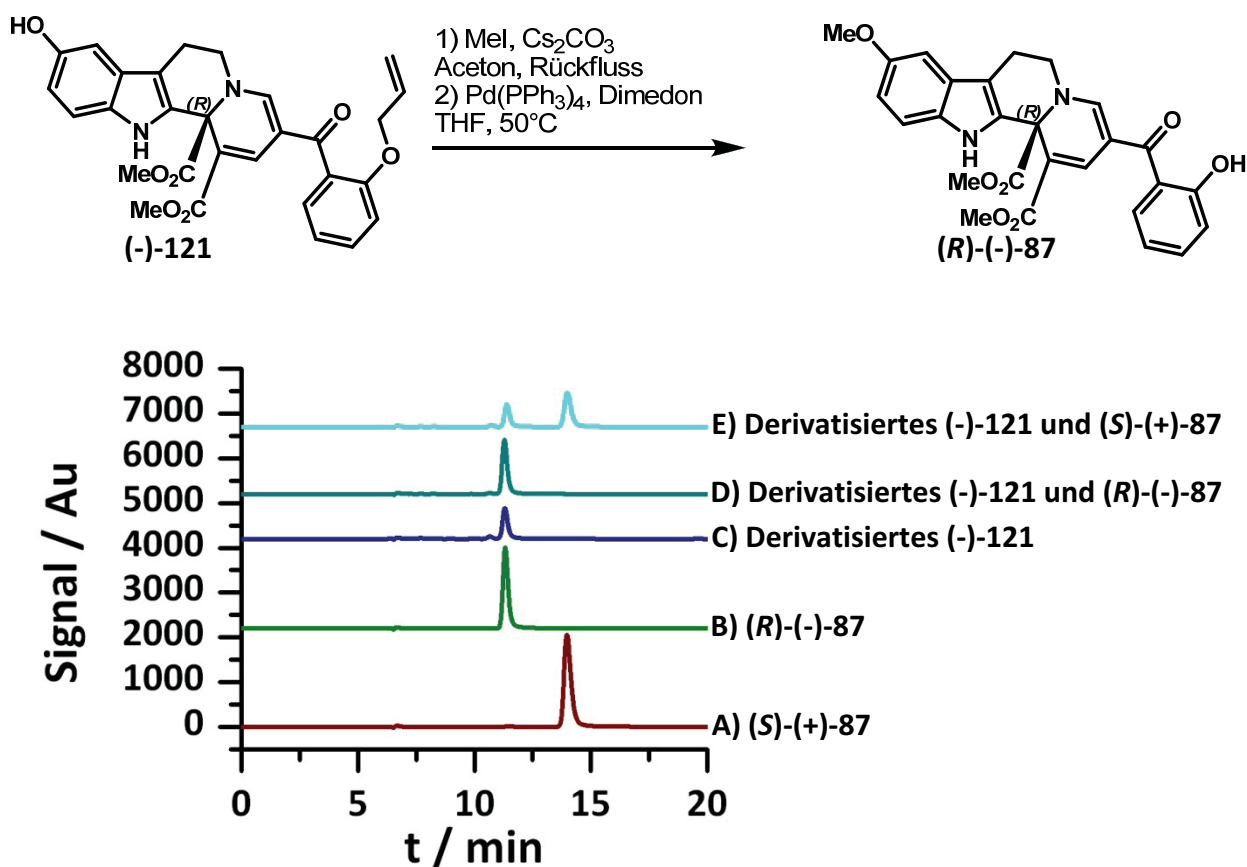


Abbildung 54: Aufklärung der Konfiguration von **121**

Nach der Racematspaltung kann (*R*)-(-)-**121** zur Synthese einer molekularen Sonde mit Affinität zum Zielprotein verwendet werden. Der Vorteil dieses Ansatzes liegt in der Verwendung von (*S*)-(+)-**121** zur Synthese einer molekularen Sonde ohne Affinität zum Zielprotein als Negativkontrolle.

Der nächste Schritt in der Synthese der molekularen Sonden ist die Herstellung eines Linkers. Dieser setzt sich aus einem Spacer, einer Funktionalität zur Bindung des untersuchten Moleküls und einer Funktionalität zur Bindung der festen Phase zusammen. Zunächst wurde ein kurzer (C_4) Alkylspacer zur Synthese eines Linkers gewählt. Zur Bindung an eine, mit NHS-Ester substituierte, feste Phase ist ein primäres Amin erforderlich. Für die Bindung an Baustein **121** wurde eine Bromacetylgruppe gewählt, mit der die phenolische Hydroxylgruppe von **121** in einer nucleophilen Substitution reagieren soll.

Als Edukt wurde das symmetrische 1,4-Diaminobutan gewählt. Die einfache Schützung ergab durch Einsatz von 1,4-Diaminobutan im Überschuss Carbamat **122** in mittlerer Ausbeute. Die nachfolgende Acylierung mit Bromacetylbromid lieferte den fertigen Linker **123** in sehr guter Ausbeute.

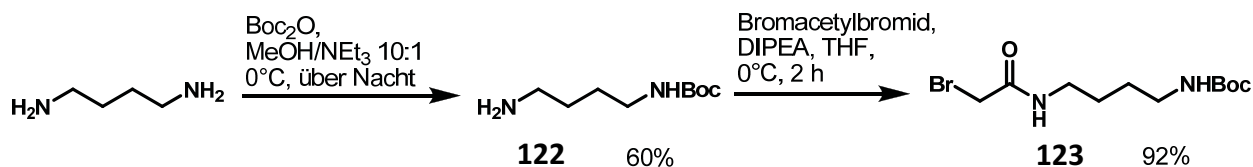


Abbildung 55: Synthese eines bifunktionalen Linkers

Die Synthese der molekularen Sonde wurde zunächst mit racemischem **121** durchgeführt, da dieses leicht zugänglich ist. Die Kupplung von **123** und **121** ließ sich am besten in einem Mikrowellenreaktor durchführen. Vorversuche unter Verwendung konventioneller Heizung mittels Ölbad ergaben stets geringere Ausbeuten bei wesentlich längeren Reaktionszeiten. Die Reaktion mittels Mikrowellen bietet einen weiteren Vorteil, die Reaktionstemperatur kann aufgrund der Druckfestigkeit der Reaktionsgefäße wesentlich über dem Siedepunkt des Lösungsmittels liegen. Die Kupplung von **123** und **121** wurde im Mikrowellenreaktor bei 130°C in Aceton mit Kaliumcarbonat als Base durchgeführt (Abbildung 56) und das vollständig geschützte Produkt **124** in sehr guter Ausbeute erhalten.

Die nachfolgende Spaltung des Allylethers mit Palladium-*tetrakis*-triphenylphosphin und Anilin ergab das einfach geschützte Produkt **125** in mittlerer Ausbeute. Die Spaltung der Boc-Schutzgruppe verlief quantitativ und ergab die racemische molekulare Sonde **126**.

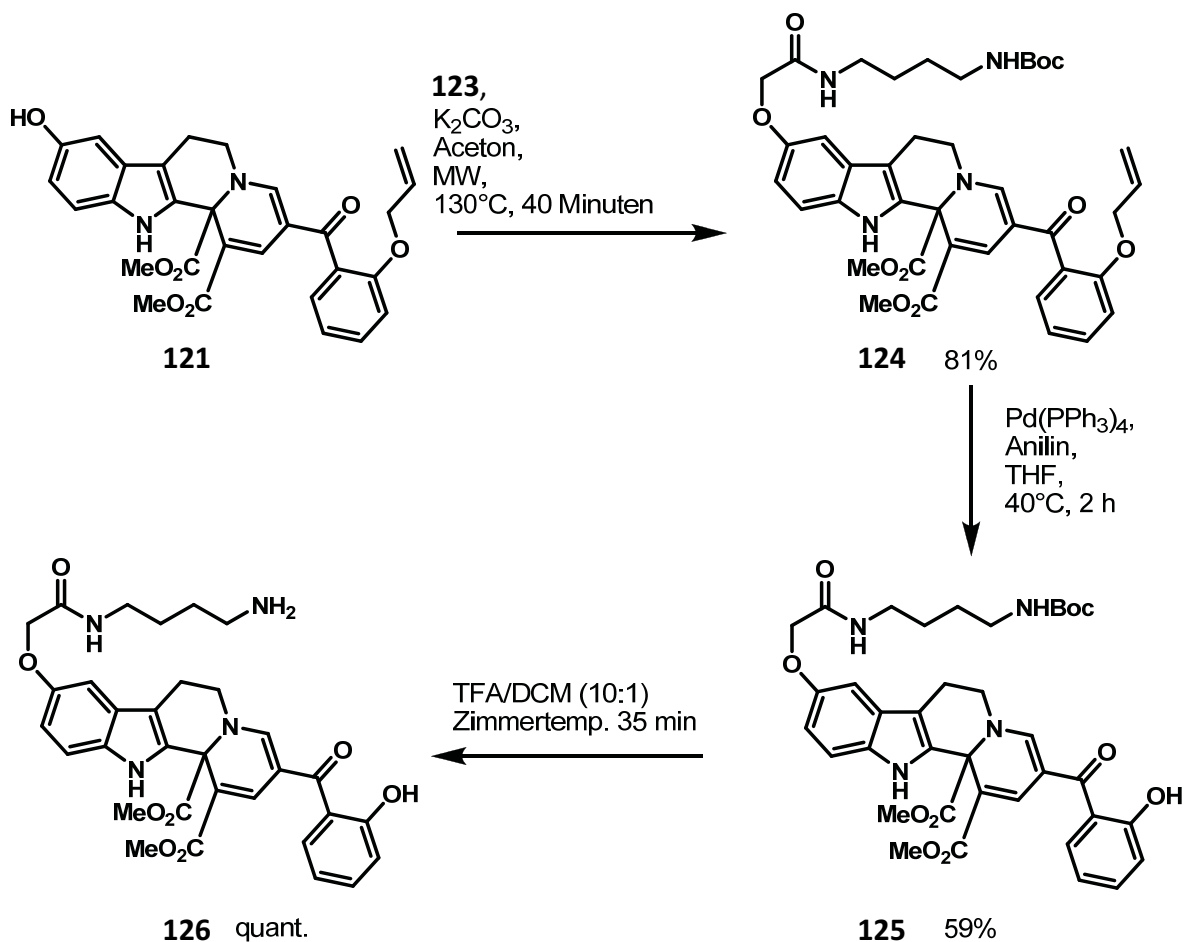
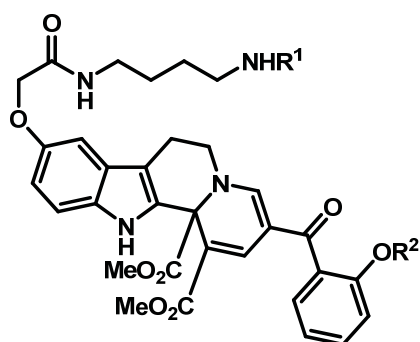


Abbildung 56: Synthese der racemischen molekularen Sonde **126**

Die Synthese der enantiomerenreinen Sonden wurde analog zur racemischen Synthese mit (*R*)-(-)-**121** respektive (*S*)-(+)-**121** durchgeführt. In nahezu identischen Ausbeuten wurden mit dem *R*-Enantiomer die Verbindungen **127**, **128** und **129** und mit dem *S*-Enantiomer die Verbindungen **130**, **131** und **132** erhalten (Abbildung 57).



R-Konfiguration:

127 R¹ = Boc; R² = Allyl; 80%

128 R¹ = Boc; R² = H; 56%

129 R¹ = H; R² = H; 100%

S-Konfiguration:

130 R¹ = Boc; R² = Allyl; 81%

131 R¹ = Boc; R² = H; 56%

132 R¹ = H; R² = H; 100%

133 R¹ = H; R² = Allyl; 100%

Abbildung 57: Synthese enantiomerenreiner molekularer Sonden

Aus dem *S*-konfigurierten Carbamat **130** wurde außerdem durch direkte Abspaltung der Boc-Schutzgruppe Amin **133** hergestellt, das in der 2'-Position noch die Allylgruppe trägt. Somit wurde eine zusätzliche Sonde als Negativkontrolle geschaffen. Dieses Moleküls sollte aufgrund der Konfiguration *und* der Substitution keine Affinität zum Zielprotein aufweisen.

Nachdem mit den molekularen Sonden **134** und **135** in Affinitätschromatographie-Experimenten inkonsistente Ergebnisse erhalten wurden, erfolgte eine Prüfung der Substanzen. In einem HPLC-Experiment mit chiraler stationärer Phase zeigte sich eine partielle Racemisierung der Moleküle. Jedes Enantiomer war mit ungefähr fünf Prozent des anderen Enantiomers verunreinigt. Dies kann Ursachen unterschiedlicher Natur haben. Zum einen ist eine Kreuzkontamination während der Herstellung denkbar. Zum anderen ist auch eine Racemisierung während der Synthese möglich. Außerdem war in geringem Maße auch ein nicht identifiziertes Zersetzungsprodukt oder Nebenprodukt vorhanden. Dieses konnte vor der Spaltung der Boc-Schutzgruppe nicht identifiziert werden, somit wurden diese Reaktionsbedingungen näher betrachtet.

Zur Überprüfung der Reaktionsbedingungen wurde reines (*R*)-(-)-**83** den Bedingungen der säurekatalysierten Spaltung der Boc-Schutzgruppe unterworfen und danach mittels HPLC untersucht (Abbildung 58). Die mit Trifluoressigsäure versetzte Probe (A) zeigt deutliche Racemisierung im Vergleich mit den reinen Enantiomeren (B und C). Weiterhin zeigte sich die Bildung nicht näher charakterisierter Zersetzungsprodukte.

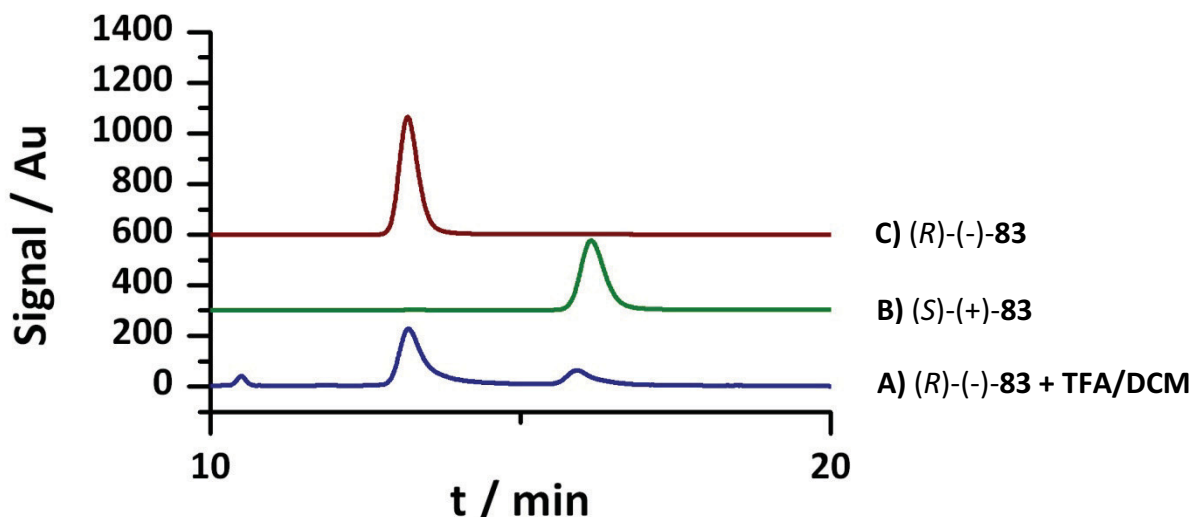


Abbildung 58: HPLC Experiment zur Racemisierung von (R)-(-)-83

Um ähnliche molekulare Sonden unter Vermeidung stark saurer Bedingungen herzustellen, wurde die Schutzgruppe des Linkers variiert. Neben der häufig verwendeten Boc-Schutzgruppe ist die Alloc-Schutzgruppe eine weitere Carbamat-Schutzgruppe für Amine, auch lässt sie sich unter den gleichen Bedingungen wie Allylether spalten, was die Synthese der Sonden um einen Schritt verkürzt. Allerdings fällt somit auch die Möglichkeit einer 2'-O-geschützten zusätzlichen Negativkontrolle weg.

Die Synthese des Linkers mit der Alloc-Schutzgruppe war in einem Schritt von Allyl-4-aminobutylcarbammat^a möglich. Die Umsetzung mit Bromacetylbromid ergab Linker **136** in sehr guter Ausbeute.

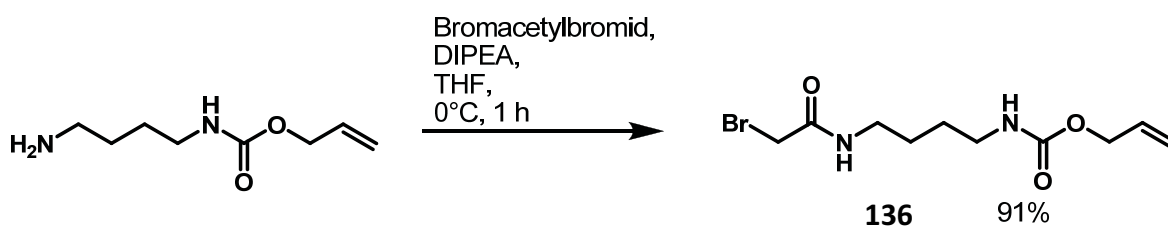


Abbildung 59: Synthese eines Linkers mit Alloc-Schutzgruppe

Im zweiten Ansatz zur Synthese einer molekularen Sonde wurde auch auf Racemate umgestiegen, um eine höhere Robustheit zu erreichen. Für die Sonde mit Affinität zum Zielprotein wurde also wieder **121**, diesmal in racemischer Form, als Edukt verwendet. Für die Synthese einer Sonde zur Negativkontrolle wurde ein neuer Baustein hergestellt. Als Grundlage zur

^a Freundlicherweise zur Verfügung gestellt von Dipl.-Chem. Kristina Görmer.

Synthese dieser Sonde wurde Indolochinolizin **99** verwendet. Diese Substanz verursachte in Zellexperimenten, durchgeführt von *M.Sc. Verena Pries*, keine Veränderung des Phänotyps. Analog zur voranstehend beschriebenen Synthese wurde das substituierte 3-Formylchromon **67** mit dem geschützten Serotonin **114** in einer Dominoreaktion zu Indolochinolizin **137** umgesetzt. Die folgende Allyl-Schätzung und TIPS-Entschätzung wurden ohne Isolierung des Zwischenprodukts durchgeführt. Das allylgeschützte substituierte Indolochinolizin **138** wurde in 78% Ausbeute über zwei Stufen erhalten (Abbildung 60).

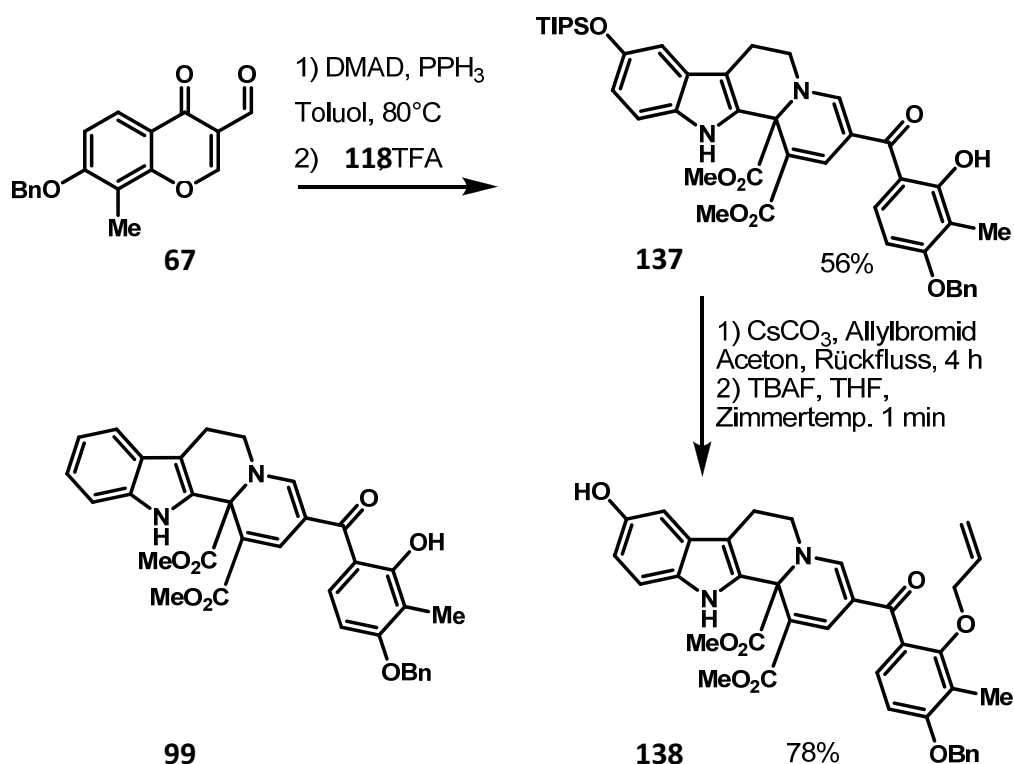


Abbildung 60: Synthese von Baustein 138

Die Kupplung von **121** und **138** mit dem Alloc-geschützten Linker **136** wurde analog der Kupplung des Linkers mit Boc-Schutzgruppe mittels Mikrowellen durchgeführt. Dabei wurden das unsubstituierte **139** und das methyl, benzyloxy-substituierte **140** in sehr guten Ausbeuten erhalten. Die palladiumkatalysierte Entschätzung ergab die unsubstituierte Sonde **126** und die methyl, benzyloxy-substituierte Sonde **141** in guten Ausbeuten.

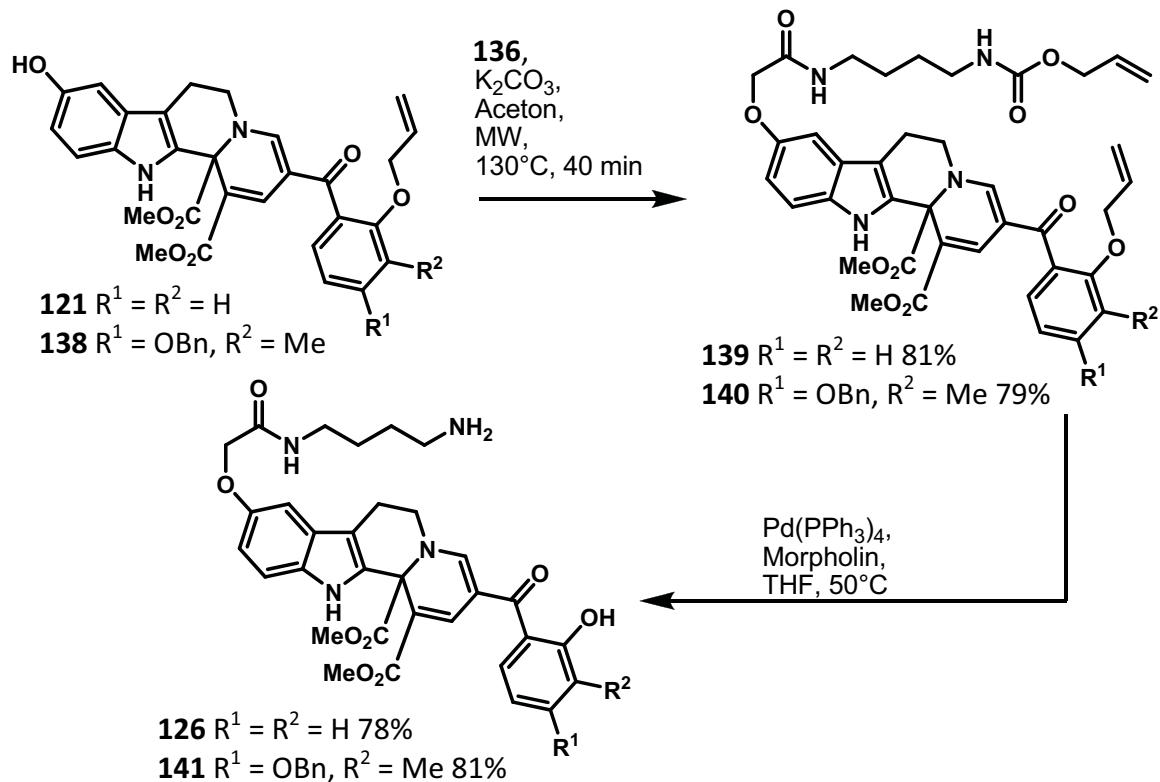


Abbildung 61: Synthese der racemischen aminfunktionalisierten Sonden

Mit diesen Molekülen stehen nun molekulare Sonden für die Affinitätschromatographie an NHS-Ester substituierten festen Phasen zur Verfügung. Im Folgenden Abschnitt wird die Synthese von biotinfunktionalisierten Sonden beschrieben.

3.7.1.2 Synthese von Sonden mit Biotin-Funktion

Der Einsatz der voranstehend beschriebenen aminfunktionalisierten Sonden beschränkt sich auf Affinitätschromatographie Experimente mit NHS-Ester funktionalisierten festen Phasen. Um auch die streptavidinfunktionalisierten festen Phasen abzudecken, wurden auch biotinfunktionalisierte molekulare Sonden Synthetisiert. Dabei konnte auf die Indolochinolizin Bausteine **121** und **138** zurückgegriffen werden.

Somit steht die Synthese eines Linkers, dessen Kupplung mit den Indolochinolizin Bausteinen und die Entschützung aus. Für die Synthese des Linkers wurde eine ähnliche Strategie wie zuvor gewählt. Den ersten Schritt stellt auch hier eine einfache Schützung eines symmetrischen Diamins dar. Hier wurde von 4,7,10-Trioxatridecan-1,13-diamin (**142**) ausgegangen, woraus ein längerer und hydrophilerer Linker entsteht. Die Reaktion mit Di-*tert*-butyldicarbonat ergab Carbamat **143** in sehr guter Ausbeute. Durch Knüpfung einer Amid-

bindung wurde im nächsten Schritt das Biotin an die verbleibende Aminogruppe gekuppelt. Das Amid **144** wurde in sehr guter Ausbeute erhalten. Die letzten beiden Schritte, die Abspaltung der Boc-Schutzgruppe und Kupplung von Chloressigsäure wurden in einer Eintopfreaktion durchgeführt. Die Reaktion mit Chlorwasserstoff in Diethylether ergab zunächst das freie Amin, welches direkt mit Chloressigsäure und EDC umgesetzt wurde. Nach chromatographischer Reinigung wurde der fertige Linker **145** in nur geringer Ausbeute erhalten.

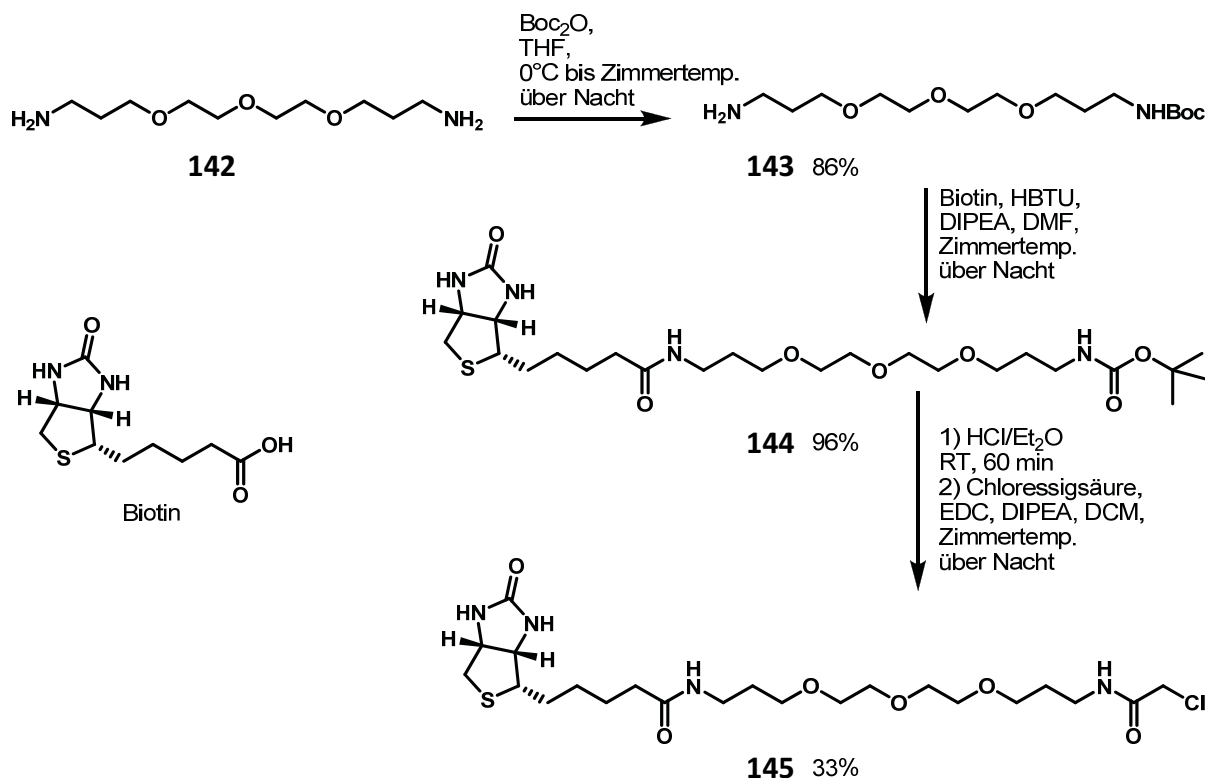


Abbildung 62: Synthese des biotinfunktionalisierten Linkers **145**

Mit Linker **145** und den Indolochinolizin Bausteinen stehen nun die benötigten Verbindungen zur Synthese der biotinfunktionalisierten molekularen Sonden zur Verfügung. Die Kupplung von Linker und Indolochinolizinen wurde in diesem Fall unter milderer Reaktionsbedingungen durchgeführt, um eine Zersetzung des biotinfunktionalisierten Linkers auszuschließen. Die Kupplung wurde auf konventionelle Weise ohne Einsatz von Mikrowellen durchgeführt, was selbst nach zwei Tagen Reaktionszeit nur zu unvollständigem Umsatz führte. Das unsubstituierte biotinylierte Indolochinolizin **146** wurde in 31% (96% basiert auf zurückgewonnenem Edukt) und das methyl-, benzyloxy-substituierte **147** in 39% (96% basiert auf zu-

rückgewonnenem Edukt) Ausbeute erhalten. Die palladiumkatalysierte Spaltung des Allyl-ethers ergab die Endprodukte **148** und **149** in niedriger bis mittlerer Ausbeute.

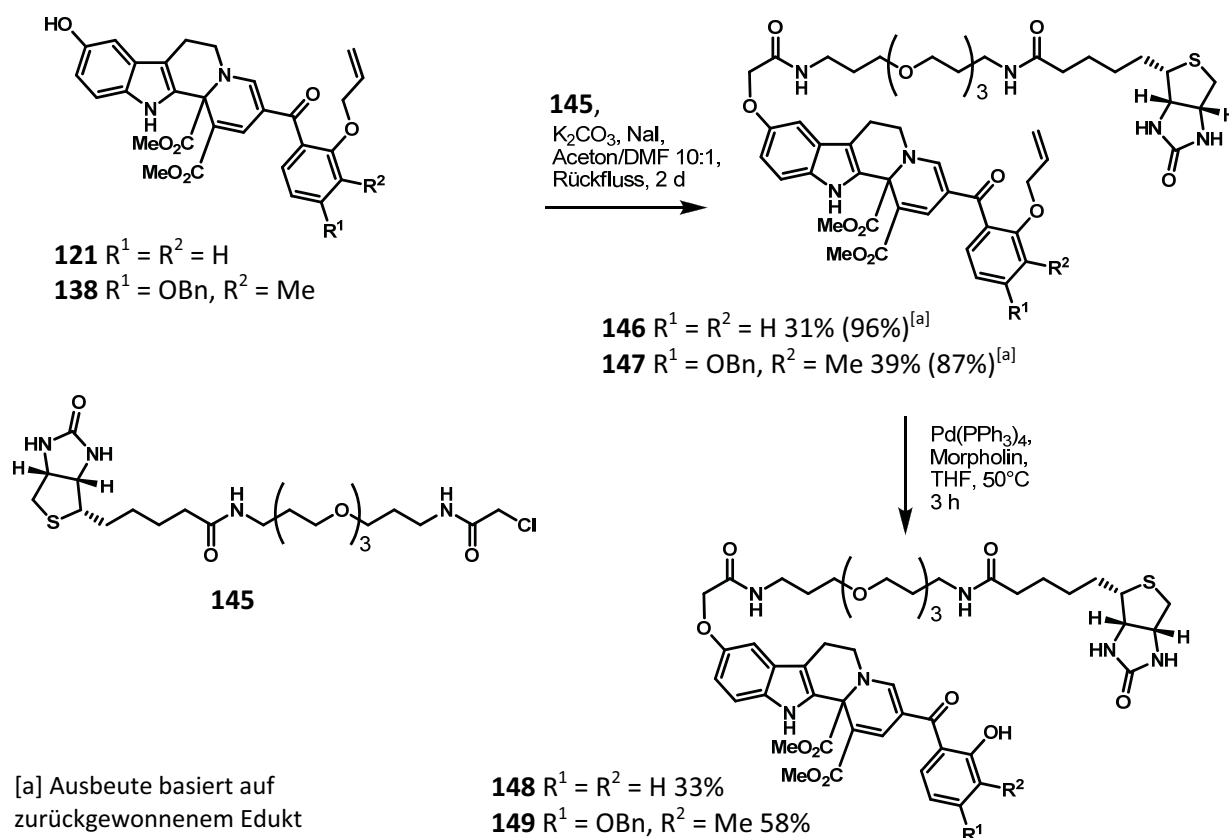


Abbildung 63: Synthese der biotinfunktionalisierten Sonden

Mit den Verbindungen **148** und **149** stehen die fertigen biotinfunktionalisierten Sonden für Affinitätschromatographie Experimente an festen Phasen, funktionalisiert mit Streptavidin, zur Verfügung. Zusätzlich zu **149** wurde aber noch eine weitere Sonde zur Negativkontrolle hergestellt. Dabei wurde der Punkt zur Anknüpfung des Linkers geändert. In Zellexperimenten zeigte sich, dass **105**, welches in der 2'-Position eine Methoxygruppe trägt, keine biologische Aktivität hat. Mit dieser Erkenntnis und Indolochinolizin **99**, welches bereits aufgrund seines Substitutionsmusters biologisch inaktiv war, wurde die Sonde **150** zur Negativkontrolle synthetisiert. Die Kupplung von **99** und **145** ergab **150** in lediglich 15% Ausbeute (60% basiert auf zurückgewonnenem Edukt). Mit den in diesem Kapitel beschriebenen Molekülen wurden Sonden zur Affinitätschromatographie an festen Phasen, funktionalisiert mit Streptavidin und NHS-Estern hergestellt. Zu den Molekülen, die eine Affinität zum Zielprotein aufweisen sollen, wurden auch Moleküle für Negativkontrollen hergestellt, die keine Affini-

tät zum Zielprotein haben sollten. Im Fall der biotinfunktionalisierten Sonden wurde ein zusätzliches Molekül für Negativkontrollen hergestellt.

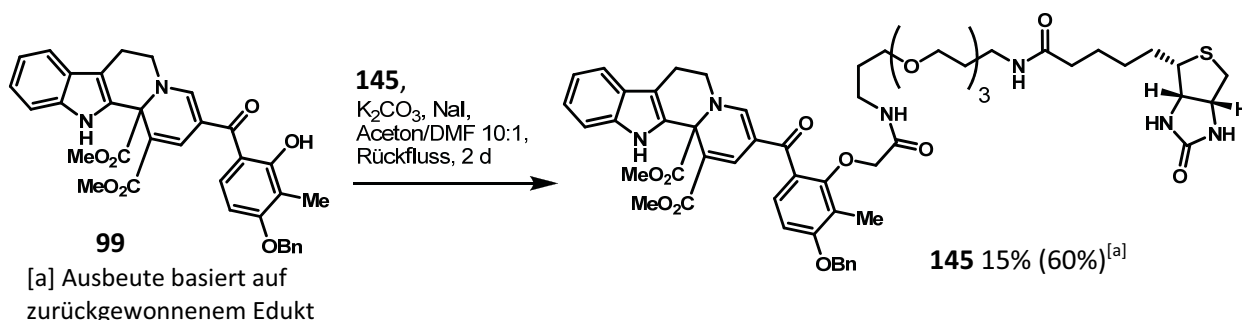


Abbildung 64: Synthese einer 2'-verknüpften Sonde zur Negativkontrolle

In einigen Fällen der Moleküle in denen Biotin enthalten ist, wurden in Massenspektren Peaks detektiert, die auf die Bildung des α -Sulfoxids des Biotins hindeuteten.^[118] Die Ursache einer möglichen Oxidation könnte das verwendete Tetrahydrofuran sein, welches potenziell peroxidhaltig ist oder auch Luftsauerstoff. Mittels hochaufgelöster Massenspektren konnten den betreffenden Peaks aber eindeutig die Ammonium-Addukte zugeordnet, und somit eine Oxidation ausgeschlossen werden. Nach der voranstehend beschriebenen Synthese molekularer Sonden zur Identifizierung des Zielproteins mittels Affinitätschromatographie folgt die Beschreibung der Synthese einer Sonde, markiert mit einem Fluorophor, zur Validierung des Zielproteins.

3.7.2 Molekulare Sonde für Fluoreszenzexperimente

Molekulare Sonden, die mit einem Fluorophor markiert sind, können in vielschichtiger Weise zur Identifizierung des Zielproteins einer biologisch aktiven Verbindung beitragen. Experimente in Zellen beispielsweise zeigen die Kolokalisation der markierten Verbindung mit Zellkompartimenten, in denen ein Zielprotein angereichert ist. Mit solchen Substanzen können auch – in Verbindung mit ebenfalls fluoreszierend markierten Proteinen – Experimente zum Fluoreszenz-Resonanz-Energietransfer (FRET) oder Fluoreszenzlebensdauer (FLIM) durchgeführt werden. Mit gereinigten Proteinen können in der Phase der Validierung beispielsweise Fluoreszenzpolarisationsexperimente durchgeführt werden.

Für die Synthese eines Indolochinolizins, das mit einem Fluorophor markiert ist, wurde hier auf die voranstehend beschriebenen Sonden zur Affinitätschromatographie zurückgegriffen. Diese wurden dann mit einem Fluorophor gekuppelt. Als Fluorophor wurde CY3 gewählt, da

es die passenden Absorptions- und Emissionseigenschaften für im Haus verfügbare Laser zur Anregung hat. Weiterhin ist CY3 geeignet für FLIM-Experimente mit den gebräuchlichen fluoreszierenden Proteinen »Green fluorescent protein« (GFP) und Citrin, einer mutierten Variante des »Yellow fluorescent protein« (YFP). Diese Proteine können mittels molekularbiologischer Methoden an eventuelle Zielproteine angehängt werden.

Für das Fluorophor CY3 ist eine einfache Syntheseroute publiziert.^[119] Die Synthese des Farbstoffs wurde hier in enge Anlehnung an diese Literatursynthese durchgeführt, lediglich wurden die Alkylierungsschritte in einem Mikrowellenreaktor durchgeführt. Darüber hinaus wurde auf eine Reinigung vor der letzten Stufe verzichtet. Die Alkylierung von Trimethylindol **151** mit 6-Brom-hexansäure ergab das Methylyndoliumsalz **152** in mittlerer Ausbeute, die Alkylierung mit Brompropan führte zu Methylenindolin **153** ebenfalls in mittlerer Ausbeute (Abbildung 65).

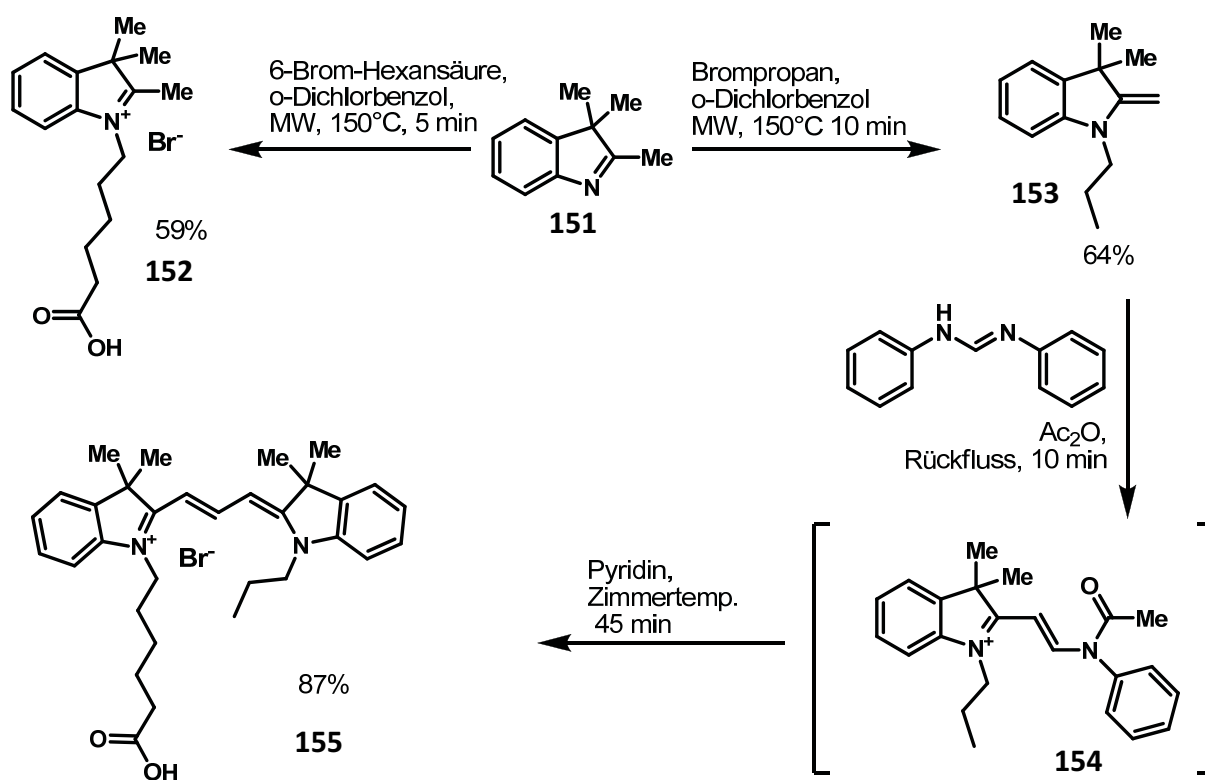


Abbildung 65: Synthese von CY3

Im nächsten Schritt erfolgte die Umsetzung von **153** mit Diphenylformamidin zum Zwischenprodukt **154**, welches direkt mit **152** zu CY3 (**155**) umgesetzt wurde. Der Farbstoff wurde als schwarz glänzender Feststoff erhalten.

Die molekulare Sonde für Fluoreszenzexperimente wurde durch Peptidkupplung von CY3 und dem zuvor hergestellten Carbamat **128** synthetisiert. Obwohl bei Fluoreszenzexperimenten generell keine Negativkontrollen durchgeführt werden, wurde auch eine Sonde basierend auf der biologisch inaktiven Carbamat **131** hergestellt. Die Synthese der fluoreszierenden Sonden basiert somit auf den enantiomerenrein hergestellten Substanzen. Das geringe, zu erwartende, Maß an Racemisierung bei der Entschützung spielt jedoch bei der Verwendung des Endprodukts in Fluoreszenzexperimenten keine Rolle. Die Entschützung und Kupplung der Enantiomere **128** und **131** wurde in einer Eintopfreaktion durchgeführt. Nach Entschützung mit Trifluoressigsäure wurden Lösungsmittel und Reagenz durch mehrfaches Koevaprieren mit Toluol entfernt. Die Kupplung mit CY3 verlief nach einem Standardprotokoll, das *R*-konfigurierte **156** und das *S*-konfigurierte **157** wurden in niedrigen Ausbeuten erhalten. Die niedrigen Ausbeuten der Reaktionen sind dabei auf die zweifache Reinigung mittels HPLC zurückzuführen, die notwendig war, um Nebenprodukte vollständig zu entfernen.

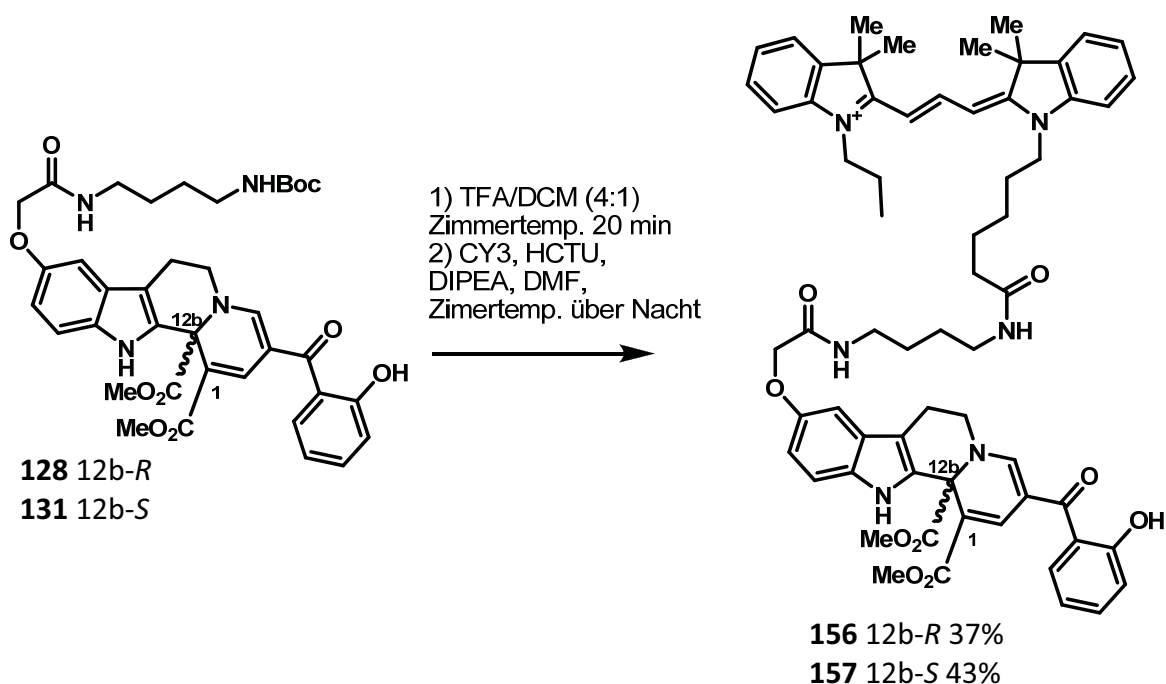


Abbildung 66: Synthese der Cy3-markierten Indolochinolizine

Mit der erfolgreichen Synthese der CY3-markierten molekularen Sonden schließt auch die Beschreibung der im Rahmen dieser Arbeit gewonnenen Ergebnisse ab. Im Folgenden werden die Ergebnisse der letzten Kapitel zusammengefasst und anschließend diskutiert.

4 Zusammenfassung

Die naturstoffinspierte Synthese ist ein Werkzeug zur Planung der Synthese von Naturstoffanaloga. Ziel dieser Methode ist es, auf einfachem Wege Substanzsammlungen zu synthetisieren, die eine strukturelle Ähnlichkeit mit dem zugrundeliegenden Naturstoff aufweisen.^[22] Dieser und ähnliche Ansätze zur Synthese biologisch relevanter Substanzsammlungen basiert auf der inhärenten biologischen Aktivität der Naturstoffe. Diese kommt dadurch zustande, dass ihr Nutzen für den entsprechenden Organismus *in* einer Interaktion mit Biomolekülen liegt und ihre Biosynthese *aus* einer Interaktion mit Proteinen hervorgeht.^[4-6]

Dem Prinzip der naturstoffinspierten Synthese folgend, wurde eine Substanzsammlung synthetisiert, die sich strukturell an einer interessanten Gruppe tricyclischer Naturstoffe orientiert. Die dazu entwickelte chemische Methodik nutzt mit der Organokatalyse ein modernes chemisches Verfahren. Die Umpolung elektronenarmer Alkine mit *Lewis*-Basen als Katalysatoren führte zu dem nucleophilen Zwitterion **2**, welches mit dem ebenfalls elektronenarmen 3-Formylchromon **4** im Sinne einer [4+2] Annelierungsreaktion zu Pyranochromanone **7** reagiert (Abbildung 67).

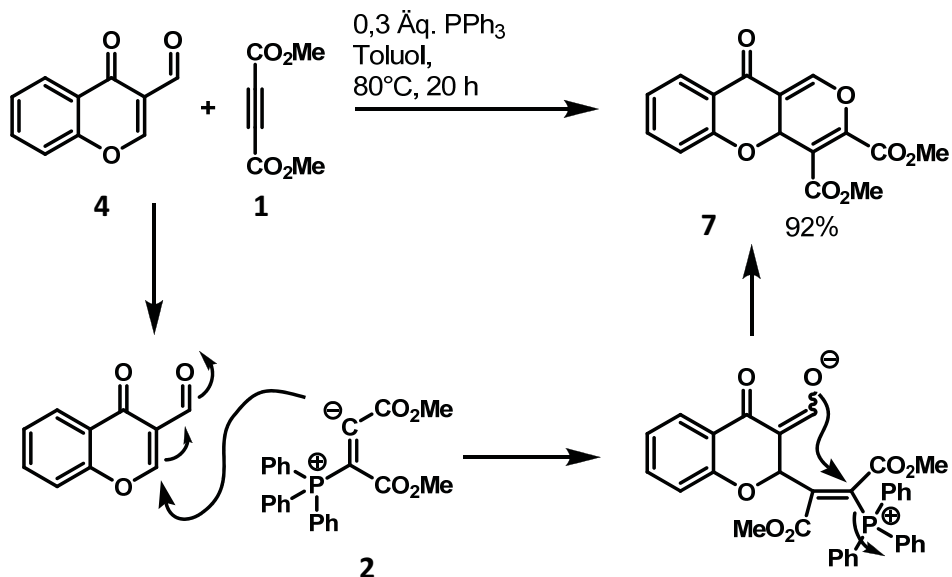


Abbildung 67: Synthese von Pyranochromanon **7**. Das nucleophile Zwitterion (**2**), gebildet aus DMAD (**1**) und Triphenylphosphin, greift am 3-Formylchromon (**4**) an. Substitution des Phosphins durch den Enolat-Sauerstoff führt zum Produkt **7**.

Die Entwicklung eines stereoselektiven Katalysators für die oben gezeigte, racemische Synthese verlief über erfolglose Versuche mit chiralen Phosphinen bis hin zu geringfügig stereoselektiven Versuchen mit chiralen Pyrrolidinen. Die weitere Entwicklung führte über die nativen Cinchona-Alkaloide, die keine katalytische Aktivität zeigten, zu den stärker nucleophilen β -*iso*-Cinchona-Alkaloiden. Die besten Ergebnisse hinsichtlich Stereoselektivität wurden mit neuartigen, arylsubstituierten Derivaten der β -*iso*-Cinchona-Alkaloide erzielt. Nach weiterer Optimierung der Reaktionsbedingungen wurde eine kleine Substanzsammlung mit 10 Verbindungen in mittleren bis guten Ausbeuten und Stereoselektivitäten zwischen 81 und 87%*ee* synthetisiert (Abbildung 68).

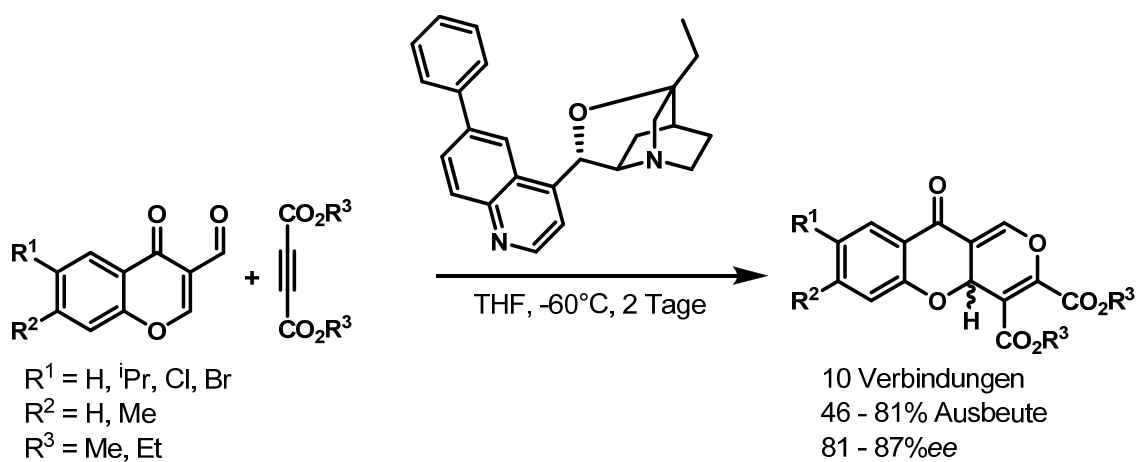


Abbildung 68: Stereoselektive [4+2]-Annelierung zur Synthese einer Substanzsammlung

Untersuchungen zur Erweiterung des Substratspektrums der Annelierungsreaktion wurden sowohl für die α,β -ungesättigten Dicarboxyle als auch für die elektronenarmen Alkine durchgeführt. Hinsichtlich der α,β -ungesättigten Dicarboxyle konnten die substituierten 3-Formylchromone als Substrate bestätigt werden, jedoch ließ sich die Reaktion im Rahmen dieser Arbeit nicht auf andere α,β -ungesättigte Dicarboxylverbindungen übertragen. Die Untersuchungen bezüglich der elektronenarmen Alkine allerdings ergaben eine Erweiterung des Substratspektrums. So wurden neben den Acetyldicarbonsäurediestern auch Propiolsäureester und Phenylacetylene, die als elektronenziehende Gruppe einen Aldehyd, eine Nitrilgruppe oder einen Carbonsäureester tragen, erfolgreich umgesetzt.

Untersuchungen zum Scale-up der Reaktion zeigten, dass ein lineares Erhöhen der Ansatzgröße nicht zum Erfolg führte, auch die langsame Zugabe von Reagenzien führte nur zu un-

vollständigem Umsatz. Erst die Umstellung des Katalysators ergab einen vollständigen Umsatz der Annelierungsreaktion in größerem Maßstab.

Während der Arbeiten zum Quenchen dieser Reaktion wurde die säurekatalysierte, quantitative Umlagerung der Produkte zu einem Chromon-Ketoester beobachtet. Diese Umlagerung findet auch in Gegenwart von Spuren von Säure allmählich statt. Aufgrund der geringen Stabilität gegenüber Säuren sollten die hergestellten Pyranochromane weniger als Substanzsammlung im Sinne der chemischen Biologie gesehen werden, sondern eher als reaktive Zwischenstufen für weitere Synthesen.

Ein Einsatz der Pyranochromanone in diesem Sinne erfolgte in der Entwicklung einer Dominoreaktion zur Synthese indolalkaloidinspirierter Indolochinolizine. Diese Produkte ähneln den natürlich vorkommenden, in der Humanmedizin eingesetzten, Indolalkaloiden Reserpin und Yohimbin. Verbindung **83** zeigte in zellulären Assays eine starke Beeinträchtigung der Zellteilung von HeLa-Zellen, es wurden eine Fehlausrichtung der Chromosomen und die Bildung eines multipolaren Spindelapparates beobachtet.

Dominoreaktionen stellen eine einfache und schnelle Methode zur Generierung molekularer Komplexität dar. Im Vergleich zu schrittweise durchgeführten Synthesen entfallen Aufarbeitungs- und Reinigungsschritte der Zwischenprodukte, somit ist also eine möglichst große Zahl an Einzelreaktionen in einer Dominoreaktion erstrebenswert. Durch Einbau der voranstehend geschilderten [4+2]-Annelierung in eine vorher bekannte Synthese von Indolochinolizin **83**, konnte eine Dominoreaktion mit insgesamt 10 Stufen entwickelt werden (Abbildung 69). Die Formulierung eines plausiblen Reaktionsmechanismus wurde erst durch die Strukturaufklärung des intermediären *N,O*-Acetals **109** ermöglicht. Mit dieser Dominoreaktion erfolgte die Synthese einer fokussierten Substanzsammlung unter Verwendung verschiedener Tryptamin-, Acetylendicarboxylat- und 3-Formylchromon-Derivate in Ausbeuten meist zwischen 50 und 80 Prozent.

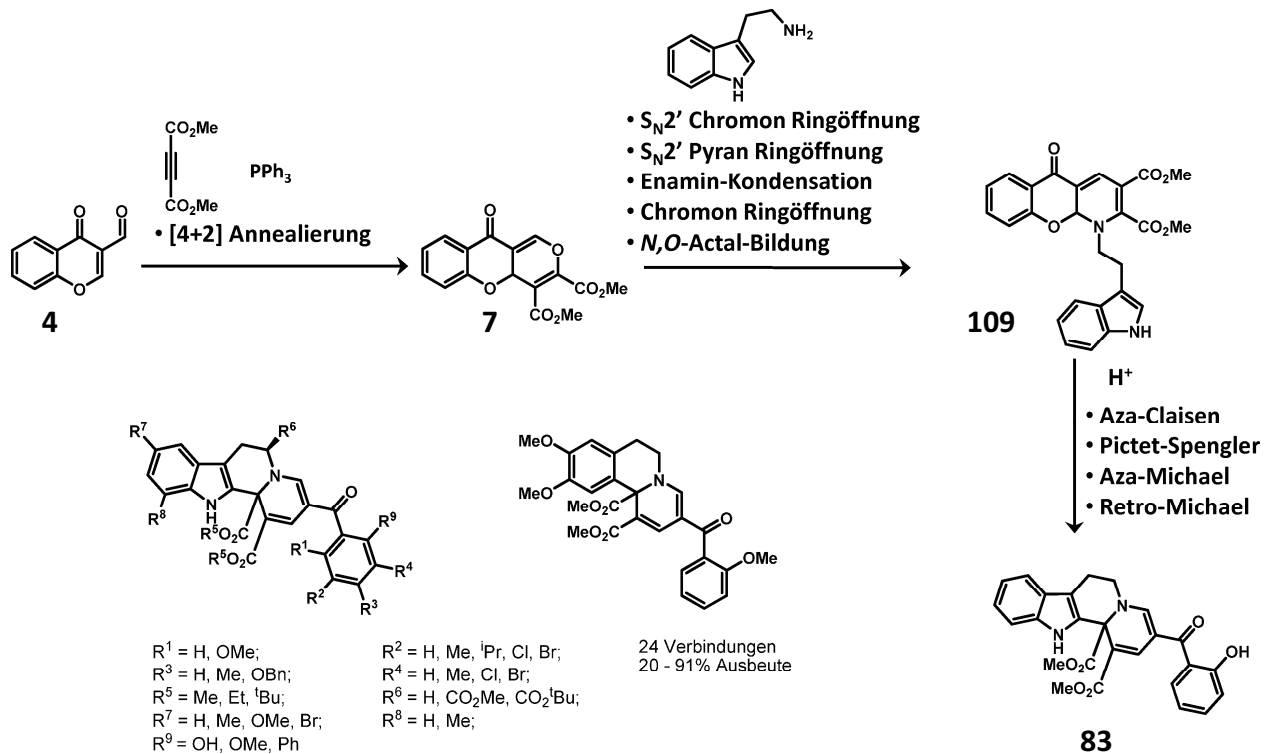


Abbildung 69: Zusammenfassung der mechanistischen Schritte der Dominoreaktion; Zusammenfassende strukturelle Darstellung der Substanzsammlung

Durch die Verwendung von Dopamin als Edukt der Dominoreaktion konnte deren Substratspektrum auf interessante Weise erweitert werden und die Synthese einiger Derivate, ausgehend von **83**, zeigen die Möglichkeit der weiteren Veränderung der Indolochinolizine. Eine stereoselektive Variante ergab lediglich mittlere Enantiomerenüberschüsse, der Zugang zu reinen Enantiomeren der Indolochinolizine wurde schließlich durch die Etablierung einer Racematspaltung mittels präparativer HPLC ermöglicht. Aufgrund der stark unterschiedlich ausgeprägten biologischen Aktivität der reinen Enantiomere, wurde eine Bestimmung der absoluten Konfiguration mittels CD-Spektroskopie durchgeführt. Diese ergab das *R*-Enantiomer als das biologisch aktivere.

Zur Aufklärung der biologischen Aktivität mittels Affinitätschromatographie wurden verschiedene molekulare Sonden synthetisiert. Diese Technik erfordert die Anbringung der molekularen Sonde an eine feste Phase, was hier durch Biotin- und Aminlinker bewirkt wurde (Abbildung 70). Durch die zwei verschiedenen Linker wird die Verwendung zweier verschiedener fester Phasen ermöglicht. Der Punkt der Anknüpfung des Linkers an das Molekül ist dabei von großer Bedeutung, da die Affinität zum Zielprotein erhalten bleiben muss. Der

Struktur-Wirkungs-Beziehungen der Substanzsammlung folgend, wurden die Linker am Indol angeknüpft. Die affinitätschromatographischen Experimente erfordern zudem eine Negativkontrolle, diese sollte der molekularen Sonde möglichst ähnlich sein, ohne jedoch Affinität zum Zielprotein aufzuweisen. Dazu wurden ein enantiomerenreiner und ein racemischer Ansatz verfolgt. Beim enantiomerenreinen Ansatz wird jeweils ein reines Enantiomer an den Linker gekuppelt, aus dem aktiven *R*-Enantiomer wurde die molekulare Sonde **129** gewonnen, das biologisch weit weniger aktive *S*-Enantiomer führte zur Negativkontrolle **132**.

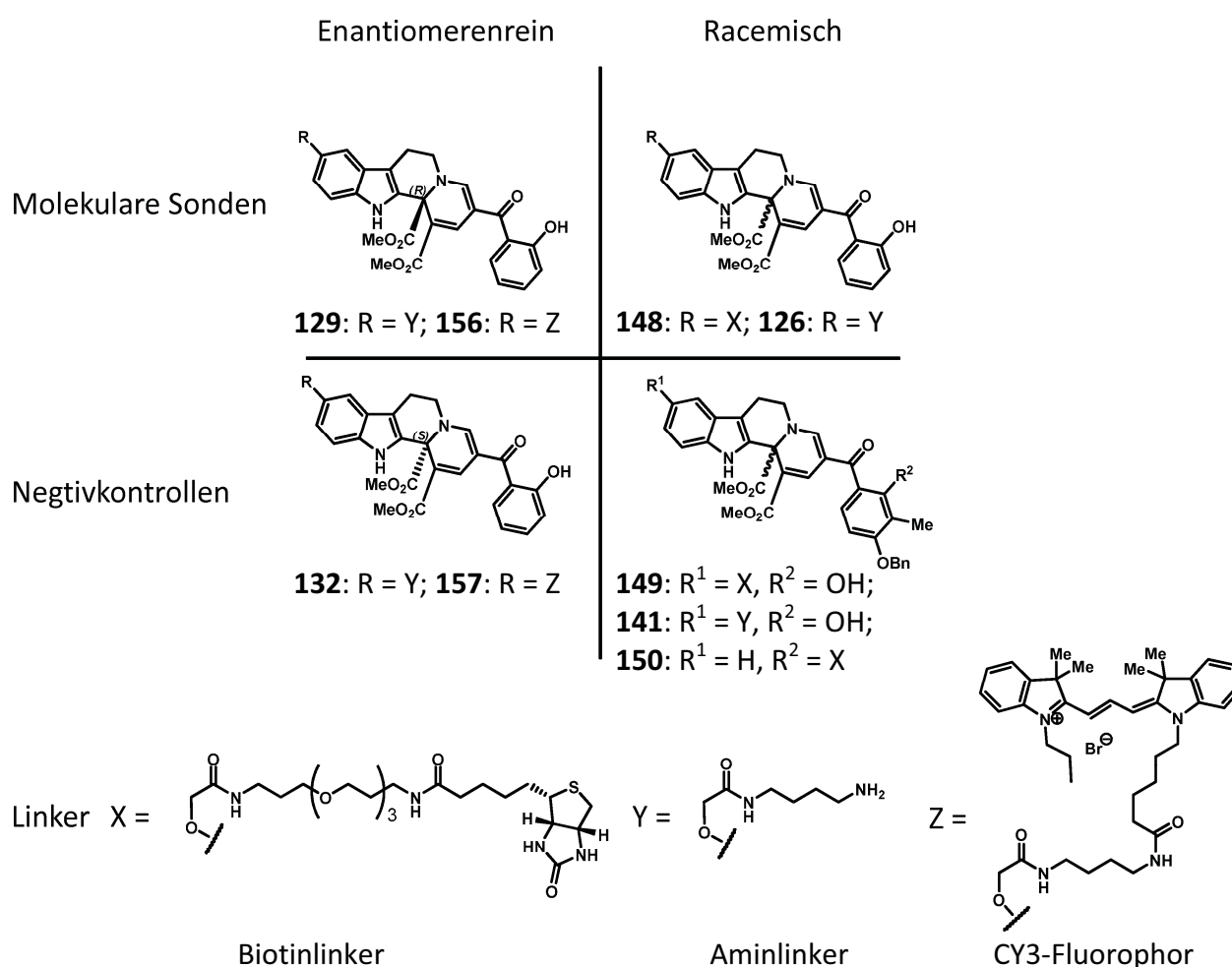


Abbildung 70: Enantiomerenreine und racemische molekulare Sonden und Negativkontrollen; Biotin- und Aminolinker sowie Linker mit CY3-Fluorophor

Im letzten Reaktionsschritt, einer Boc-Entschützung unter sauren Bedingungen, kam es jedoch zu einer geringfügigen Racemisierung der Produkte **129** und **132**. Um daraus resultierende Probleme in biologischen Experimenten zu umgehen, wurde ein robusterer, racemischer Ansatz verfolgt. Auch kam hier neben dem Amin- auch ein Biotinlinker zum Einsatz. Die biologische Inaktivität der Negativkontrollen (**149**, **141** und **150**) wurde bei diesem An-

satz durch das Substitutionsmuster erreicht. Ein gleichermaßen substituiertes Indolochinolizin ohne Linker zeigte in zellulären Assays keinerlei biologische Aktivität. Eine Besonderheit zeigt dabei Negativkontrolle **150** mit Anknüpfung des Linkers am Benzolring, woraus zusätzlich biologische Inaktivität folgt. Molekularer Sonden, die mit Fluorophoren verknüpft sind, bieten Möglichkeiten für vielfältige Experimente zur Validierung von Zielproteinen. Ausgehend von der Sonde **129** und der dazugehörigen Negativkontrolle **132** wurden die fluoreszierenden Sonden **156** und **157** durch Anknüpfung des CY3-Fluorophors hergestellt. Somit wurde, aufbauend auf der Struktur-Wirkungs-Beziehung, ein kompletter Satz molekularer Sonden sowohl für die Identifizierung als auch für die Validierung des Zielproteins der Indolochinolizine synthetisiert.

5 Diskussion

In Kapitel 2 wurde die Entwicklung einer neuartigen, organokatalysierten [4+2]-Annelierung beschrieben. Mit Hilfe modifizierter Cinchona-Alkaloide erfolgte die Synthese einer kleinen Substanzsammlung mit Stereoselektivitäten zwischen 81 und 87 %*ee*. Jedoch wurden gute Stereoselektivitäten nur bei niedrigen Temperaturen und somit langen Reaktionszeiten beobachtet. Die hier hergestellten Katalysatoren könnten auch für andere von *Lewis*-Basen katalysierte chemische Reaktionen verwendet werden, da die Cinchona-Alkaloide generell als privilegierte Katalysatorklasse angesehen werden.

Die Reaktionsprodukte zeigten als Feststoffe einerseits eine gute Stabilität bei Raumtemperatur, andererseits eine hohe Empfindlichkeit gegenüber *Lewis*- und *Brønsted*-Säuren sowie eine hohe Reaktivität mit Aminen (Kapitel 3). Mit diesen Einschränkungen ist ihr Einsatz als Modulatoren biologischer Systeme im Sinne der chemischen Biologie eher kritisch zu betrachten.

Als sehr nützlich aber erwies sich ihre Verwendung als Zwischenstufen in der Synthese komplexerer Moleküle. Zum einen wurde die Verwendung des, durch Säureeinwirkung entstandenen, Ketoesters **42** im Rahmen der Dissertation von *M.Sc. Wei Liu* aufgegriffen, zum anderen führte die Verwendung von **42** zur ersten Synthese von Tetrahydroindolochinolizin **83**.

Der Einbau der Synthese von Pyranochromanon **7** in eine Dominoreaktion führte ebenfalls zu Tetrahydroindolochinolizin **83**. Diese Reaktionssequenz mit insgesamt 10 Schritten ist nach Stand der Literatur die längste bekannte Dominoreaktion, auch wenn sie der von *Tietze* aufgestellten,^[84] sehr strengen Definition nicht komplett entspricht, da im Reaktionsverlauf zweimal weitere Reagenzien zugegeben werden. Hervorzuheben ist hier aber die Praktikabilität der experimentellen Durchführung. In Hinblick auf die Komplexität der Reaktion und die somit generierte Komplexität der Edukte ist die Einfachheit der Durchführung in diesem Fall kaum zu unterbieten.

Trotz der stetig wachsenden Anzahl an Publikationen auf dem Gebiet der Dominoreaktionen stellen diese meist isoliert genutzte spezialisierte Ansätze dar. Es gibt nur wenige Beispiele zur systematischen Nutzung des generellen Konzepts einer Dominoreaktion, wie die von *Enders* entwickelten Imin/Enamin Dominoreaktionen.^[120-123] Bei der im Rahmen dieser Arbeit erforschten Dominoreaktion handelt es sich zunächst auch nur um ein isoliert betrachtetes und genutztes Beispiel. Jedoch könnte daraus möglicherweise ein generell nutzbarer Ansatz für Dominoreaktionen abgeleitet werden. Bei genauerer Betrachtung des Reaktionsmechanismus zeigt sich das wiederkehrende Motiv der Bildung und Spaltung von *N,O*-Acetalen. Insgesamt sechs der zehn Reaktionsschritte stellen entweder die Bildung oder die Spaltung eines *N,O*-Acetals dar. Zweimal entsteht das *N,O*-Acetal dabei durch Addition einesamins an einen Vinylether. Das Tryptamin durchläuft dabei vom primären Amin über sekundäre Intermediate hin zum Produkt, einem tertiären Amin, drei Substitutionsstufen (Abbildung 71). Gelingt es, dieses Schema auf andere Systeme zu übertragen, wäre ein weiterer systematischer Ansatz auf dem Gebiet der Dominoreaktionen geschaffen.

Die mittels Dominoreaktion im Rahmen dieser Arbeit hergestellten Tetrahydroindolochinolizine stellen eine naturstoffinspirierte Substanzsammlung dar. Trotz der großen Anzahl bekannter, natürlich vorkommender Indolalkaloide und synthetischer Analoga bieten die hier hergestellten Substanzen ein nahezu einzigartiges strukturelles Merkmal. Eine Substruktursuche in der Datenbank von CAS SciFinder^a ergab für das Indolochinolizidin über 13.000 Ergebnisse, für das Hexahydroindolochinolizin (mit variabler Position der Doppelbindung) über 2000 Ergebnisse. Für das Tetrahydroindolochinolizin mit exakt der gleichen Position der Doppelbindungen, wie bei den hier vorgestellten Substanzen, wurden nur zwei Substanzen gefunden (Abbildung 71). Eine davon wurde durch Derivatisierung von Corynanthein zu dessen Strukturaufklärung hergestellt,^[124] die andere als Nebenprodukt einer Reaktion isoliert.^[125]

^a SciFinder Suche am 24.11.2010 mittels Substruktursuche. Für das Tetrahydroindolochinolizin wurden die Suchergebnisse von Hand nach dem gezeigten Muster der Doppelbindungen durchsucht.

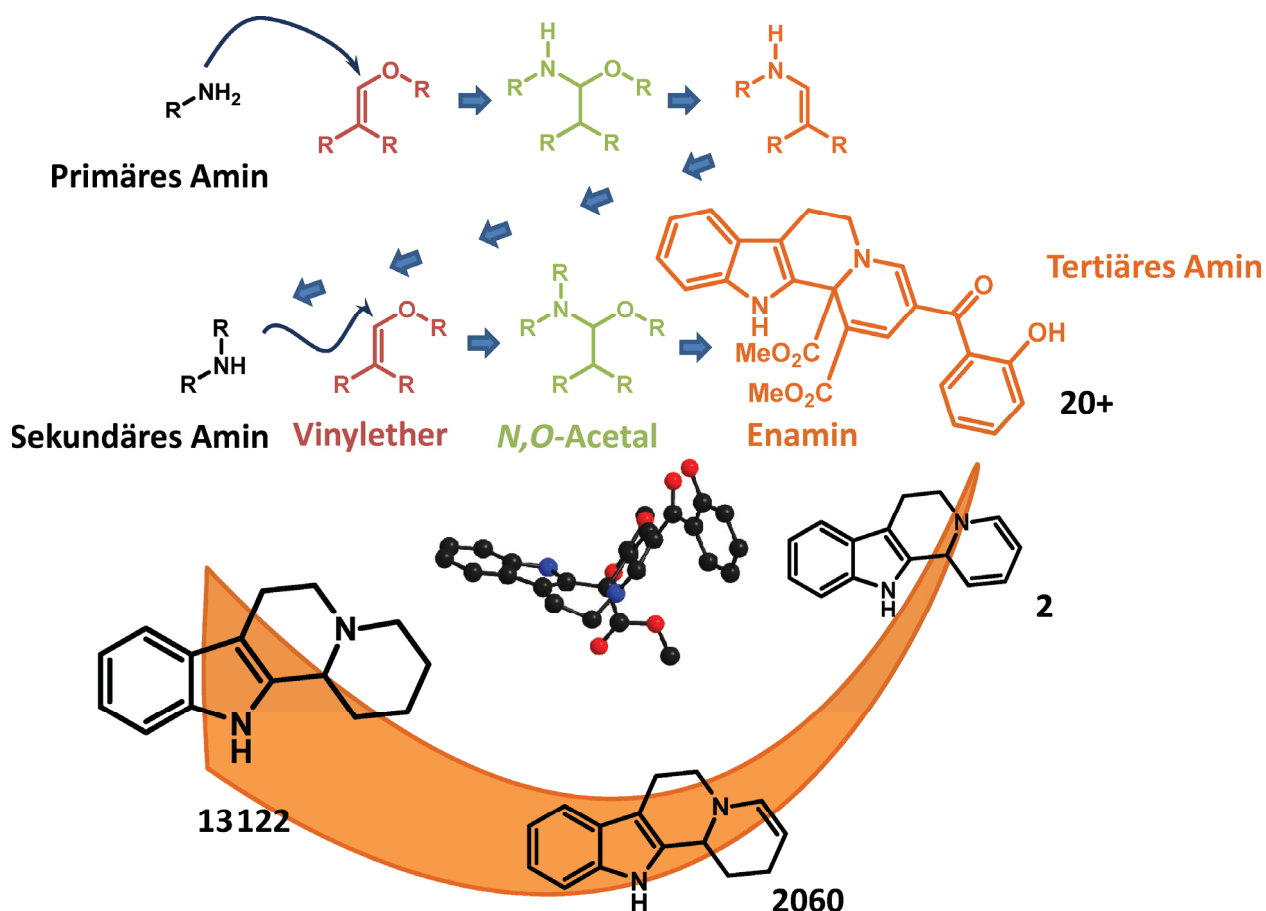


Abbildung 71: Die Bildung von N,O-Acetalen und Enaminen als wiederkehrende Motive des Reaktionsmechanismus; Kristallstruktur des Dimethyl-indolochinolizins zur Verdeutlichung der winkelförmigen Struktur und Ergebnisse der Substruktursuche nach Indolochinolizinen

Somit liegen keine biochemisch getesteten Substanzen dieses Strukturtyps vor. Das rigide Grundgerüst (Siehe Konformationsanalyse in 3.6.3) hat der Kristallstruktur zufolge (Abbildung 47 und Abbildung 71) einen Winkel von ca. 65° zwischen dem Dihydropyridinring und den restlichen drei Ringen. Diese starre Struktur mit starker dreidimensionaler Ausprägung könnte einen weiteren Grund für die interessante biologische Aktivität darstellen.

Neue, innovative chemische Methoden finden meist nur langsam Eingang in die Synthese von Substanzsammlungen. Zu deren Herstellung werden meist etablierte und nur wenige verschiedene Reaktionstypen verwendet, wie eine Studie bei GlaxoSmithKline zeigt.^[126] Im Rahmen dieser Arbeit wurde eine komplett neue Methode zur Synthese einer Substanzsammlung entworfen, entwickelt und angewandt. Es wurde somit ein die industrielle Forschung komplementierender Ansatz verfolgt. Es ist aber fraglich, ob die zeitaufwendige Entwicklung und Planung von Dominoreaktionen auf das industrielle Umfeld übertragbar ist, da dort aufgrund hohen Zeitdrucks die schnelle Synthese von Substanzen im Vordergrund

steht. Einmal etabliert stellen Dominoreaktionen indes eine schnelle und effiziente Methode zur Generierung molekularer Komplexität dar. Da mit den hier hergestellten Molekülen wahrscheinlich nur ein kleiner Teil des Substratspektrums der Dominoreaktion abgedeckt wurde, ist eine Vielzahl weiterer Substanzen mit dieser Methode zugänglich.

Im Rahmen dieser Arbeit erfolgte neben der Entwicklung neuer Methodik auch der Einsatz etablierter Reaktionen in der Synthese von Bausteinen oder Katalysatoren sowie zur Derivatisierung der Endprodukte und zur Herstellung molekularer Sonden. Zusammenfassend wurde die Diversität durch käufliche und konventionell hergestellte Substanzen erreicht, die Komplexität hingegen durch innovative Methoden erzeugt. Durch die Entwicklung neuer chemischer Methodik, Synthese einer Substanzsammlung, deren biologische Evaluation und Identifizierung von Zielproteinen wurde eine interdisziplinäre Zusammenarbeit im Sinne der chemischen Biologie, erweitert um außergewöhnliche chemisch-methodische Aspekte, erfolgreich abgeschlossen.

6 Experimenteller Teil

6.1 Allgemeine Informationen

Kommerziell erhältliche Substanzen wurden von Sigma-Aldrich, Acros, TCI, Alfa oder Buchler bezogen. Lösungsmittel wurden wenn nicht anders angegeben ohne vorherige Reinigung verwendet. Trockenes Dichlormethan wurde über CaH_2 destilliert, trockenes Aceton wurde über Molsieben getrocknet und darauffolgend destilliert. Andere trockene Lösungsmittel wurden von Sigma-Aldrich, über Molsieben gelagert, bezogen. Analytische HPLC zur Trennung von Enantiomeren wurde mittels einer Agilent 1100 HPLC unter Verwendung einer Daicel AD, IC oder IA Säule durchgeführt. Analytische Umkehrphasen HPLC wurde an einer Agilent 1100 HPLC unter Verwendung einer C4 oder C18 Gravity-Säule der Firma Macherey-Nagel durchgeführt. Hochaufgelöste Massenspektren wurden auf einem Accela HPLC-System (HPLC Säule 50/1 Hypersil GOLD 1.9 μm) mit einem LTQ Orbitrap Massenspektrometer der Firma Thermo Scientific mittels Elektrospray-Ionisierung gemessen. NMR-Spektren wurden mit einem Varian Mercury VX 400, Varian 500-inova500, Bruker avance x400, Varian unity inova, oder Bruker Avance DAX 500 Spektrometer gemessen. Die Messung fand, falls nicht anders angegeben, bei Zimmertemperatur statt. Die Spektren wurden auf die Lösungsmittelsignale kalibriert. Zur Messung der Schmelzpunkte diente ein B-540 der Firma Büchi, die Schmelzpunkte sind unkorrigiert. Drehwerte wurde an einem Schmidt & Hänsch Polartronic Polarimeter in Küvetten mit einer Pfadlänge von 10 cm gemessen. Konzentration (in g/100 ml) und Lösungsmittel sind mit den Messwerten angegeben. CD-Spektren wurden mit einem J-815 CD-Spektrometer der Firma Jasco aufgenommen. Für von Hand durchgeführte Säulenchromatographie wurde Kieselgel der Firma Baker (40-70 μm) verwendet. Es wurde bei einem Überdruck von 0,1 bis 1,0 bar gearbeitet. MPLC-Reinigung wurde an einer ISCO sq16 unter Verwendung von entweder selbst gepackten oder vorgepackten Säulen (30 μm sphärisches Kieselgel, Interchim) durchgeführt. Dünnschichtchromatographie wurde mit Kieselgel auf Aluminiumfolie (Merck »Silica gel 60 F₂₅₄«) durchgeführt. Reaktionen wurden in Standard Glasgeräten oder in einem Carousel 12 Parralelreaktor der Firma Radleys durch-

geführt. Reaktionen unter Mikrowellenbestrahlung wurden in einem CEM Discoverer durchgeführt.

6.2 Synthesen zu Kapitel 2

6.2.1 *Generelle Arbeitsvorschriften für die Annelierung von 3-Formylchromonen und elektronenarmen Acetylenen*

6.2.1.1 Reaktionen bei erhöhter Temperatur

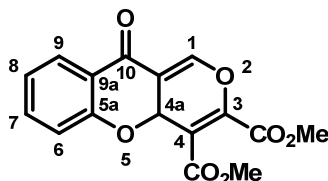
Das 3-Formylchromon-Derivat wird in Toluol (5-10 ml·mmol⁻¹) unter Erwärmen gelöst und das elektronenarme Alkin wird hinzugegeben. Die Lösung wird auf die gewünschte Temperatur gebracht, entgast und Katalysator hinzugegeben. Der Reaktionsverlauf wird dünn-schichtchromatographisch (Dichlormethan/Methanol 100:1) kontrolliert. Nach beendeter Reaktion wird die Reaktionsmischung direkt chromatographisch gereinigt (Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat (4:1) oder Dichlormethan/ Ethylacetat (100:2)).

6.2.1.2 Reaktionen bei tiefer Temperatur

Das 3-Formylchromon-Derivat wird in einem geeigneten Lösungsmittel gelöst und der Katalysator dazugegeben. Die Lösung wird mittels Kryostat auf die gewünschte Temperatur gebracht. Das Alkin wird zugegeben. Die Reaktionslösung wird bei der obigen Temperatur gehalten. Der Reaktionsverlauf wird dünn-schichtchromatographisch (Dichlormethan/Methanol 100:1) kontrolliert. Die fertig getüpfelte Dünnschichtchromatographie-Platte wird kurz im Vakuum getrocknet, um Reste des Lösungsmittels zu entfernen. Nach beendeter Reaktion wird das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Die chromatographische Reinigung erfolgt mit Kieselgel und Cyclohexan/Ethylacetat (4:1) oder Dichlormethan/ Ethylacetat (100:2).

6.2.1.3 Dimethyl pyrano[4,3-*b*]chromanon-3,4-dicarboxylat (7)

Im Folgenden wird auf diese Verbindung als Pyranochromanon Bezug genommen. Derivate werden dementsprechend benannt, die Nummerierung erfolgt wie unten gezeigt.



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz,) δ 7.92 (ddd, $J = 7.9, 1.7, 0.4$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 7.49 (ddd, $J = 8.3, 7.1, 1.8$ Hz, 1H), 7.06 (ddd, $J = 7.9, 7.1, 1.1$ Hz, 1H), 6.94 (ddd, $J = 8.2, 1.0, 0.4$ Hz, 1H), 5.90 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.88 (s, 3H).

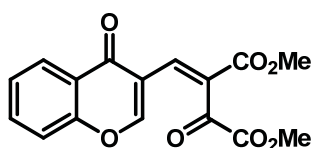
$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 180.95, 164.63, 160.78, 159.05, 146.47, 144.87, 136.79, 127.48, 122.70, 122.54, 118.55, 113.06, 111.23, 67.29, 53.51, 52.94.

HRMS: Erwartet für $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{O}_7$): 317,06558 gefunden: 317,06565.

Schmelzpunkt: 117°C.

$R_f = 0,35$ (Dichlormethan/Methanol 100:1).

6.2.1.4 Chromonyl-Ketoester (42)



Pyranochromanon (79 mg; 0,25 mmol) wurde in Dichlormethan/Trifluoressigsäure (5 ml; 100:1) über Nacht gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter reduziertem Druck entfernt und der Rückstand im Vakuum getrocknet. Das Produkt (79 mg; 0,25 mmol; quant.) wurde als farbloser Feststoff erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.32 (s, 1H), 8.19 (dd, $J = 8.0, 1.7$ Hz, 1H), 7.70 (ddd, $J = 8.5, 7.2, 1.7$ Hz, 1H), 7.49 (d, $J = 0.6$ Hz, 1H), 7.47 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.44 – 7.40 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.81 (s, 3H).

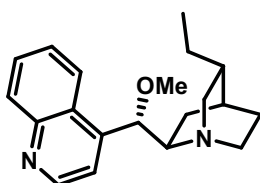
^{13}C -NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 181.10, 174.33, 165.08, 161.36, 159.97, 155.94, 134.87, 133.20, 131.82, 126.99, 126.48, 123.52, 118.56, 118.33.

HRMS: Erwartet für $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{O}_7$): 317,06558 gefunden: 317,06523.

R_f = 0,35 (Cyclohexan/Ethylacetat 3:2).

6.2.2 Synthese von Katalysatoren für die Annelierungsreaktion

6.2.2.1 *O*-Methylhydrochinidin (22)

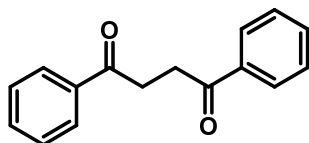


Eine Suspension von Kaliumhydrid (30% in Mineralöl; 1,31 g; 9,8 mmol; 1,6 Äq.) in Tetrahydrofuran (25 ml) wurde auf 0°C gekühlt. Hydrochinidin (2,0 g; 6,1 mmol; 1,0 Äq.) wurde einmal zugegeben und die Suspension wurde eine Stunde bei 0°C gerührt. Die Mischung wurde auf 50°C erwärmt und weitere 30 Minuten gerührt. Dann erfolgte bei 0°C die Zugabe von Iodmethan (1,63 g; 11,6 mmol; 1,9 Äq.). Die Mischung wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt, dann wurde gesättigte Ammoniumacetat-Lösung (10 ml) zugegeben und mit Chloroform extrahiert. Die organische Phase wurde eingeeengt und chromatographisch gereinigt (Kieselgel, (Essigsäure/Ethylacetat/Methanol/Wasser 3:3:3:2)/Ethylacetat 1:2 bis 1:1). Die Produkt enthaltenden Fraktionen wurden eingeeengt und in Aceton gelöst. Dann wurde Wasser zugegeben, bis sich ein Niederschlag bildete. Es wurde erneut Aceton zugegeben bis sich der Niederschlag wieder löste. Langsam wurde Natronlauge (1 N) zugegeben, bis sich kein weiterer Niederschlag bildete. Das Aceton wurde verdampft und der Rückstand mit Chloroform extrahiert, die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel verdampft. Das Produkt (440 mg; 1,28 mmol; 21%) wurde als farbloser, amorpher Feststoff erhalten. Das ^1H -NMR Spektrum stimmt mit der Literatur überein.^[127]

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz,) δ 8.75 (d, $J = 4.5$ Hz), 8.03 (d, $J = 9.2$ Hz), 7.42 (d, $J = 4.5$ Hz), 7.39 – 7.34 (m), 7.31 (s), 5.01 (d, $J = 3.6$ Hz), 3.93 (s), 3.31 (s), 3.05 – 2.88 (m), 2.75 (t, $J = 8.8$ Hz), 1.97 (dd, $J = 13.1, 9.0$ Hz), 1.86 (s), 1.68 (s), 1.55 – 1.37 (m), 1.13 (ddd, $J = 13.2, 9.6, 3.9$ Hz), 0.91 (t, $J = 7.3$ Hz).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 158.02, 147.73, 144.81, 144.72, 131.95, 127.65, 121.93, 118.85, 101.44, 83.23, 60.04, 57.46, 56.00, 51.26, 50.42, 37.55, 29.50, 27.33, 26.37, 25.38, 21.36, 12.23$.

6.2.2.2 1,4-Diphenylbutan-1,4-dion (15)

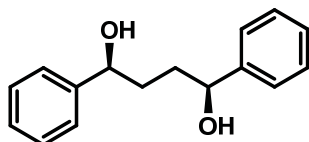


Zu einer heißen Lösung von Zinn(II)chlorid (2,89 g; 15,2 mmol; 1,2 Äq.) in HCl (4,5 ml; 8 M) und Ethanol (1,5 ml) wurde eine Lösung von *trans*-Dibenzoylthylen (3,0 g; 12,7 mmol; 1,0 Äq.) in Ethanol (15 ml) gegeben. Die Mischung wurde mit Wasser (3 ml) verdünnt und filtriert. Umkristallisieren des farblosen Präzipitats aus Methanol (69 ml) ergab das literaturbekannte Produkt (2,57 g; 10,8 mmol; 85%) als weiße Nadeln.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.06 – 7.97 (m, 4H), 7.59 – 7.52 (m, 2H), 7.46 (ddd, $J = 8.1, 4.4, 0.7$ Hz, 4H), 3.44 (s, 4H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 198.85, 136.98, 133.33, 128.79, 128.31, 32.78$.

6.2.2.3 (1*S*,4*S*)-1,4-Diphenylbutan-1,4-diol (16)

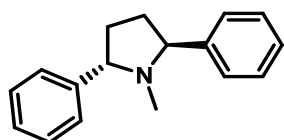


Zu einer Mischung von 1,4-Diphenylbutan-1,4-dion (2,00 g; 8,4 mmol; 1,0 Äq.) und (+)-Chlor-diisopinocampheylboran (5,65 g; 17,6 mol; 2,1 Äq.) wurde bei -79°C Tetrahydrofuran (39 ml) getropft. Die Lösung wurde langsam auf Zimmertemperatur erwärmt, das Lösungs-

mittel unter reduziertem Druck entfernt und die Mischung am Rotationsverdampfer über Nacht bei 1 mbar weiter getrocknet. Dann wurden Diethylether (60 ml) und Diethanolamin (1,76 g; 19,3 mmol; 2,3 Äq.) bei 0°C zugegeben und die Mischung wurde 30 min bei 0°C gerührt, über Celite filtriert, das Filtrat wurde eingeeengt und chromatographisch gereinigt (60 g Kieselgel, Pentan/Diethylether 1:1 bis 1:3). Entfernen des Lösungsmittels ergab das literaturbekannte^[48] Produkt (1,25 g; 5,16 mmol; 62%) als farbloses Öl.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.35 – 7.22 (m, 10H), 4.69 (dd, *J* = 7.2, 4.9 Hz, 2H), 2.32 (brs, 2H), 2.01 – 1.75 (m, 4H).

6.2.2.4 (2*S*,5*S*)-1-Methyl-2,5-diphenylpyrrolidin (14)



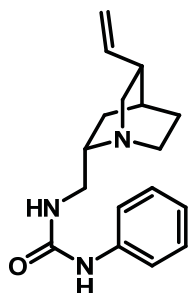
Zu einer Lösung von Methansulfonylchlorid (1,03 g; 9,0 mmol; 2,6 Äq.) in Dichlormethan (30 ml) wurde bei -20°C eine Lösung von (1*S*,4*S*)-1,4-Diphenylbutan-1,4-diol (0,84 g; 3,5 mmol; 1,0 Äq.) und Triethylamin (1,09 g; 10,8 mmol; 3,1 Äq.) in Dichlormethan (30 ml) gegeben. Die Mischung wurde bei -20°C für zwei Stunden gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung (3 ml) gequencht, auf Zimmertemperatur erwärmen gelassen und bei Zimmertemperatur auf 30 ml eingeeengt, mit Ethylacetat (145 ml) verdünnt, mit einer Mischung aus Wasser, Natriumchlorid-Lösung (ges.) und Natriumhydrogencarbonat-Lösung (ges.) (1:2:1; 4x30 ml) und dann Natriumhydrogencarbonat-Lösung (ges.) (2x50 ml) gewaschen. Die Lösung wurde über Magnesiumsulfat getrocknet, über Celite filtriert und bis auf 20 ml eingeeengt. Die Lösung wurde auf 0°C gekühlt und das Produkt durch langsame Zugabe von Pentan(145 ml) ausgefällt. Das Lösungsmittel wurde dekantiert und die feuchten Kristalle nochmals in der minimalen Menge Ethylacetat gelöst und nochmals durch Zugabe von Pentan (145 ml) ausgefällt. Da das *bis*-Methansulfonat sehr empfindlich ist, wurde es als Suspension in Pentan bei -18°C aufbewahrt.

Eine kleine Menge der Suspension des *bis*-Methansulfonats in Pentan wurde bei 0°C vorgelegt, eine Lösung von Methylamin in Tetrahydrofuran (5 ml; 10 mmol) wurde langsam zuge tropft und auf Zimmertemperatur erwärmen gelassen. Die Lösung wurde für zwei Tage bei Zimmertemperatur gerührt. Das Rohprodukt wurde chromatographisch gereinigt (10 g Kies-

legel; Cyclohexan/Ethylacetat 95:5) und das Produkt (14,9 mg; 0,06 mmol) als farbloses Öl erhalten. Das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum stimmt mit der Literatur überein^[47, 128]

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.39 – 7.23 (m, 10H), 4.20 – 4.10 (m, 2H), 2.59 – 2.47 (m, 2H), 2.10 – 1.94 (m, 2H), 1.92 (s, 3H).

6.2.2.5 Quincorin-Harnstoff (24)



Zu einer Lösung von QCl-Amin (120 mg; 0,72 mmol; 1,0 Äq.) in trockenem Toluol wurde Phenylisocyanat (78 μl ; 0,72 mmol; 1,0 Äq) gegeben und bei Zimmertemperatur über Nacht gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter reduziertem Druck entfernt und das Rohprodukt chromatographisch gereinigt (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/Triethylamin 400:100:1). Das Produkt (194 mg; 0,68 mmol; 95%) wurde als farbloser Feststoff erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.26 – 7.13 (m, 4H), 6.95 – 6.88 (m, 1H), 5.89 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 5.84 – 5.72 (m, 1H), 4.97 (dt, $J = 5.0, 1.5$ Hz, 1H), 4.95 – 4.91 (m, 1H), 3.24 (brs, 1H), 3.12 – 2.98 (m, 2H), 2.97 – 2.87 (m, 1H), 2.87 – 2.76 (m, 1H), 2.63 – 2.49 (m, 2H), 2.34 (s, 1H), 2.22 (brs, 1H), 1.82 (t, $J = 11.5$ Hz, 1H), 1.67 (dd, $J = 5.9, 3.0$ Hz, 1H), 1.49 – 1.38 (m, 2H), 0.89 – 0.79 (m, 1H).

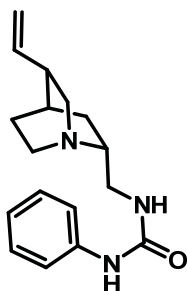
$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 156.82, 141.64, 139.66, 129.08, 122.84, 120.07, 114.72, 56.66, 55.59, 43.23, 40.31, 39.78, 27.84, 27.58, 26.44.$

HRMS: Erwartet für $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{ON}_3$): 286,19139 gefunden: 286,19110; Erwartet für $[\text{M}+\text{Na}]^+$ $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{ON}_3\text{Na}$: 308,17333 gefunden: 308,17340.

$R_f = 0,52$ (Ethylacetat/Methanol/Ammoniakwasser (25%) 50:50:4).

$[\alpha]_{20}^{\text{D}}$ 6,4° ($c = 1,25$ g/100ml).

6.2.2.6 Quincoridin-Harnstoff (26)



Zu einer Lösung von QCD-Amin (100 mg; 0,60 mmol; 1,0 Äq.) in trockenem Toluol wurde Phenylisocyanat (66 μ l; 0,60 mmol; 1,0 Äq) gegeben und bei Zimmertemperatur über Nacht gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter reduziertem Druck entfernt und das Rohprodukt chromatographisch gereinigt (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/Triethylamin 400:100:1). Das Produkt (157 mg; 0,55 mmol; 92%) wurde als amorpher farbloser Feststoff erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.33 – 7.19 (m, 4H), 6.98 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 6.08 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 5.83 (ddd, $J = 17.2, 10.5, 7.0$ Hz, 1H), 5.07 – 4.97 (m, 2H), 3.32 – 3.06 (m, 2H), 2.96 – 2.67 (m, 6H), 2.26 (dd, $J = 16.4, 8.1$ Hz, 1H), 1.74 (s, 1H), 1.64 – 1.49 (m, 3H), 1.32 – 1.21 (m, 1H).

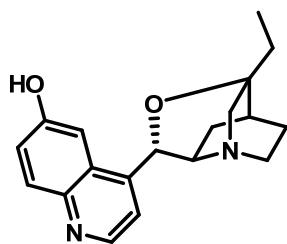
$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 157.13, 140.02, 139.88, 129.02, 122.64, 119.86, 115.01, 56.98, 48.90, 46.61, 42.55, 39.80, 27.75, 26.62, 25.59$.

HRMS: Erwartet für $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{ON}_3$): 286,19139 gefunden: 286,19118; Erwartet für $[\text{M}+\text{Na}]^+$ $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{ON}_3\text{Na}$: 308,17333 gefunden: 308,17341.

$R_f = 0,47$ (Ethylacetat/Methanol/Ammoniakwasser (25%) 50:50:4).

$[\alpha]_{20}^{\text{D}}$ 126° ($c = 0.866$ g/100ml).

6.2.2.7 β -Iso-Cupreidin (28)



Eine Lösung von Chinidin (10,0 g; 30,8 mmol; 1,0 Äq.) und Kaliumbromid (36,7 g; 308 mmol, 10 Äq.) in Phosphorsäure (85%; 150 ml) wurde für 10 Tage auf 100°C erhitzt. Nach Abkühlen auf Zimmertemperatur wurde die Lösung langsam in eine eisgekühlte Kaliumhydroxid-Lösung (25%; 1,0 l) getropft. Die Lösung wurde mit konzentrierter Salzsäure bis auf pH 5 angesäuert und anschließend mit Ammoniak auf pH 8 gebracht. Die Lösung wurde mit Chloroform extrahiert und die kombinierten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet. Chromatographische Reinigung (Kieselgel, Ethylacetat/Methanol/Ammoniakwasser (25%) 94:5:1 bis 74:25:1) ergab das Produkt (5,44 g; 15,5 mmol; 57%) als farblosen amorphen Feststoff. Umkristallisieren aus Methanol (6 ml) und Wasser (6,5 ml) ergab das Produkt (1,27 g; 4,1 mmol; 13%) als farblose Nadeln. Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[56]

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.68 (d, $J = 4.5$, 1H), 7.95 (d, $J = 9.0$, 1H), 7.80 (d, $J = 2.5$, 1H), 7.62 (d, $J = 4.5$, 1H), 7.23 (dd, $J = 2.8, 9.3$, 1H), 5.93 (s, 1H), 3.61 (d, $J = 13.5$, 1H), 3.43 (d, $J = 6.2$, 1H), 3.14 – 2.96 (m, $J = 18.4, 26.5$, 2H), 2.71 (d, $J = 13.5$, 1H), 2.20 – 2.11 (m, 1H), 1.82 (d, $J = 12.8$, 1H), 1.65 (dd, $J = 4.4, 11.8$, 3H), 1.61 – 1.52 (m, 1H), 1.21 (dd, $J = 6.3, 12.8$, 1H), 1.00 (t, $J = 7.5$, 3H);

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 156.6, 147.0, 143.3, 142.4, 131.5, 127.3, 122.4, 119.2, 105.9, 72.9, 56.3, 54.2, 50.6, 46.7, 33.0, 27.6, 23.7, 23.5, 7.5.

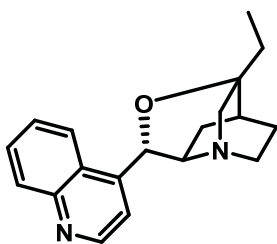
HRMS: Erwartet für $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_2$): 311.17540 gefunden: 311.17556.

Schmelzpunkt: 239°C (Zersetzung).

$R_f = 0,30$ (Ethylacetat/Methanol/Essigsäure/Wasser 14:3:3:2).

$[\alpha]_{20}^D -33^\circ$ ($c = 0,77$ g/100ml).

6.2.2.8 β -Iso-Cinchonin (29)



Eine Lösung von Cinchonin (2,0 g; 6,8 mmol) in Methansulfonsäure (40 ml) wurde für zwei Stunden auf 120°C erhitzt. Die warme Lösung wurde langsam in eine eisgekühlte Kaliumhydroxid-Lösung (25%) getropft. Die entstehende Suspension wurde mit Chloroform extrahiert und die organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet. Chromatographische Reinigung (Kieselgel, Chloroform/Methanol 92:8) ergab das Produkt (1,28 g; 4,4 mmol, 64%) als farblosen Feststoff.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.90 (d, $J = 4.4$, 1H), 8.09 (dd, $J = 0.8$, 8.5, 1H), 7.96 (d, $J = 7.7$, 1H), 7.72 (dd, $J = 1.1$, 4.5, 1H), 7.65 (ddd, $J = 1.3$, 6.9, 8.4, 1H), 7.50 (ddd, $J = 1.3$, 6.9, 8.3, 1H), 6.01 (s, 1H), 3.54 (d, $J = 13.6$, 1H), 3.46 (d, $J = 6.2$, 1H), 2.97 (dd, $J = 4.0$, 8.7, 2H), 2.65 (d, $J = 13.6$, 1H), 2.14 – 2.06 (m, 1H), 1.73 (ddd, $J = 2.4$, 6.6, 12.5, 1H), 1.66 – 1.58 (m, $J = 1.9$, 7.4, 14.6, 3H), 1.52 – 1.42 (m, $J = 4.5$, 13.0, 1H), 1.22 (dd, $J = 6.3$, 12.6, 1H), 1.00 (t, $J = 7.5$, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 150.5, 148.2, 144.8, 130.6, 129.1, 126.8, 125.6, 122.8, 122.1, 119.2, 77.5, 73.3, 57.1, 55.1, 47.0, 33.1, 27.6, 24.4, 23.8, 7.5$.

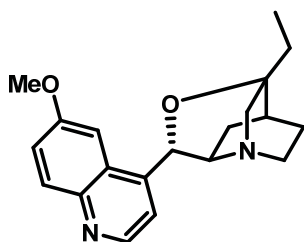
HRMS: Erwartet für $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}$): 295.18049 gefunden: 295.18059.

$R_f = 0,27$ (Ethylacetat/Methanol/Essigsäure/Wasser 14:3:3:2).

$[\alpha]_{20}^D -47^\circ$ ($c = 1,15$ g/100ml).

Schmelzpunkt: 124°C.

6.2.2.9 β -Iso-Chinidin (27)



Eine Lösung von Chinidin (2,0 g; 6,2 mmol) in Methansulfonsäure (20 ml) wurde für eine Stunde auf 120°C erhitzt. Nach Abkühlen auf Zimmertemperatur wurde die Lösung langsam in eine eisgekühlte Kaliumhydroxid-Lösung (20%; 80 ml) getropft. Während der Zugabe entstand ein Niederschlag, der sich nach kompletter Zugabe wieder löste. Zu der sauren Lösung wurde nun Kaliumhydroxid-Lösung (20%) getropft, bis der pH-Wert 10 erreichte. Erneut bildete sich ein farbloser Niederschlag. Die Mischung wurde dreimal mit Chloroform extrahiert, die organische Phase über Magnesiumsulfat getrocknet, eingeeengt und chromatographisch gereinigt (120g Kieselgel, (Essigsäure/Ethylacetat/Methanol/Wasser 3:3:3:2)/Ethylacetat 4:1 bis 7:3). Koevaprieren mit Toluol (2x) und Chloroform (2x) ergab das Essigsäuresalz des Produkts. Der farblose Feststoff wurde in einer kleinen Menge Methanol gelöst und mit methanolischer Ammoniak-Lösung (7 N) versetzt bis der pH-Wert 8 erreichte. Die Lösung wurde eingeeengt, mit Chloroform versetzt und mit Wasser, Natriumhydrogencarbonat-Lösung (ges.) und Natriumchlorid-Lösung (ges.) gewaschen. Die vereinten wässrigen Phasen wurden mit einer kleinen Menge Chloroform extrahiert. Trocknen der vereinten organischen Phasen über Magnesiumsulfat und Entfernen des Lösungsmittels unter reduziertem Druck ergab das Produkt (1,1 g; 3,45 mol; 56%) als farblosen Schaum.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.76 (d, $J = 4.5$, 1H), 7.99 (d, $J = 9.2$, 1H), 7.69 (dd, $J = 1.1$, 4.5, 1H), 7.31 (dd, $J = 2.7$, 9.2, 1H), 7.11 (d, $J = 2.7$, 1H), 5.90 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.51 (d, $J = 13.5$, 1H), 3.44 (d, $J = 6.2$, 1H), 2.97 (dd, $J = 3.9$, 8.7, 2H), 2.64 (d, $J = 13.6$, 1H), 2.10 (t, $J = 5.0$, 1H), 1.73 (ddd, $J = 2.4$, 6.6, 12.5, 1H), 1.68 – 1.57 (m, 3H), 1.51 – 1.43 (m, $J = 4.5$, 13.0, 1H), 1.22 (dd, $J = 6.2$, 12.5, 1H), 1.00 (t, $J = 7.5$, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 158.0, 147.9, 144.3, 143.4, 132.0, 126.7, 121.6, 119.6, 100.8, 77.4, 73.5, 56.4, 56.0, 55.2, 47.1, 33.1, 27.6, 24.7, 23.9, 7.6.

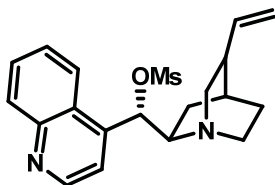
HRMS: Erwartet für $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_2$): 325,19105 gefunden: 325,19115.

Schmelzpunkt: 144°C.

$R_f = 0,36$ (Ethylacetat/Methanol/Essigsäure/Wasser 14:3:3:2).

$[\alpha]_{20}^D -18^\circ$ ($c = 0,97$ g/100ml).

6.2.2.10 O-Methansulfonyl-Cinchonin (33)

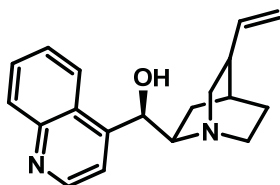


Zu einer Suspension von Cinchonin (1,0 g; 3,4 mmol; 1,0 Äq.) in Tetrahydrofuran (20 ml) wurde Methansulfonylchlorid (1,5 ml; 6,8 mmol; 2,0 Äq.) und Triethylamin (1,1 ml; 7,9 mmol; 2,3 Äq.) gegeben. Die Suspension wurde vier Stunden bei Zimmertemperatur gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von Natriumhydrogencarbonat-Lösung (ges.) gequenchet, Extraktion mit Dichlormethan und Trocknen über Magnesiumsulfat ergab einen braunen Schaum (1,4 g). Nach chromatographischer Reinigung wurde das Produkt (1,18 g; 3,2 mmol; 93%) als farbloser Schaum erhalten. Das $^1\text{H-NMR}$ Spektrum stimmt mit der Literatur überein.^[129]

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz,) δ 8.96 (d, $J = 4.4$ Hz), 8.17 (dd, $J = 8.3, 1.1$ Hz), 7.76 (ddd, $J = 8.4, 6.9, 1.3$ Hz), 7.64 (ddd, $J = 8.3, 6.9, 1.3$ Hz), 7.55 – 7.42 (m), 6.24 (s), 6.03 (ddd, $J = 17.4, 10.4, 7.3$ Hz), 5.17 – 5.09 (m), 3.37 (s), 2.87 (d, $J = 9.2$ Hz), 2.76 – 2.57 (m), 2.28 (td, $J = 9.2, 0.9$ Hz), 1.96 (dd, $J = 13.4, 9.0$ Hz), 1.87 (s), 1.74 (brs), 1.62 – 1.51 (m).

$R_f = 0,84$ (Dichlormethan/Methanol 3:1).

6.2.2.11 9-*epi*-Cinchonin (32)



O-Methansulfonyl-Cinchonidin (1,14 g; 3,06 mmol; 1,0 Äq.) wurde mit *L*-Weinsäure (505 mg; 3,37 mmol; 1,1 Äq.) in Wasser (50 ml) für 30 min unter Rückfluss erhitzt. Nach Quenchen der Reaktion mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung (ges.) und Extraktion mit Dichlormethan

zeigte sich, dass der Umsatz nicht komplett war. Es wurde nochmals mit *L*-Weinsäure (505 mg; 3,37 mmol; 1,1 Äq.) in Wasser (30 ml) für eine Stunde unter Rückfluss erhitzt. Nach Quenchen der Reaktion mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung (ges.) und Extraktion mit Dichlormethan zeigte sich erneut, dass der Umsatz nicht komplett war. Das Reaktionsgemisch wurde eingeeengt und chromatographisch gereinigt (Kieselgel, Methanol/Dichlormethan 3:1). Das Produkt (242 mg; 0,82 mmol; 27%) wurde als leicht gelber amorpher Feststoff erhalten. Das $^1\text{H-NMR}$ stimmt mit der Literatur überein.^[63]

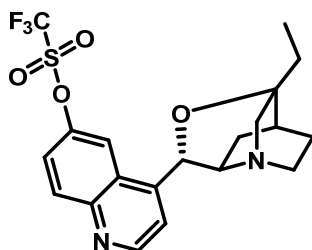
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz,) δ 8.90 (d, $J = 4.5$ Hz), 8.33 (dd, $J = 8.6, 0.9$ Hz), 8.14 (dd, $J = 8.5, 0.9$ Hz), 7.72 (ddd, $J = 8.4, 6.8, 1.4$ Hz), 7.57 (ddd, $J = 8.3, 6.8, 1.3$ Hz), 7.52 (d, $J = 4.5$ Hz), 5.92 (ddd, $J = 17.1, 10.5, 6.6$ Hz), 5.20 – 5.06 (m), 3.09 – 2.90 (m), 2.40 – 2.30 (m), 1.70 (ddt, $J = 5.6, 3.5, 1.8$ Hz), 1.66 – 1.47 (m), 1.33 (ddt, $J = 12.7, 8.7, 1.9$ Hz), 1.01 (dddd, $J = 13.7, 9.2, 4.7, 1.7$ Hz).

6.2.2.12 Versuche zur Isomerisierung von 9-*epi*-Cinchonin (32)

Eine Lösung von 9-*epi*-Cinchonin in Methansulfonsäure wurde bei Zimmertemperatur über Nacht, dann über Nacht bei 130°C, bei 140°C für 8 Stunden und bei 150°C über Nacht gerührt. Basische Aufarbeitung und chromatographische Reinigung (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/Triethylamin 1:0:0,1 bis 96:6:0,1) lieferte kein erwartetes Produkt.

Eine Lösung von 9-*epi*-Cinchonin in Methansulfonsäure wurde in einem Mikrowellenreaktor auf 70°C, 120°C und 170°C erhitzt. In keinem Fall konnte das erwünschte Produkt nachgewiesen werden.

6.2.2.13 β -*iso*-Cinchonin-6'-trifluormethansulfonat (35)



Eine Mischung von β -*iso*-Cupreidin (3,00 g; 9,67 mmol; 1,0 Äq.) und *N*-Phenyl-bis-(trifluormethansulfonimid) (4,83 g; 13,53 mmol, 1,4 Äq.) wurde unter Vakuum für eine Stunde getrocknet. Es wurde Dichlormethan (75 ml) gefolgt von Triethylamin (2,74 g; 27,06 mmol; 2,8 Äq.) zugegeben. Die Lösung wurde zwei Tage bei Zimmertemperatur gerührt. Die Mischung wurde mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung (ges.) und Natriumchlorid-Lösung

(ges.) gewaschen. Die wässrigen Phasen wurden nochmals mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel wurde unter reduziertem Druck entfernt und das Rohprodukt chromatographisch gereinigt (Kieselgel, Ethylacetat/Methanol/Essigsäure 97:2:1). Die Produkt enthaltenden Fraktionen wurden eingeeengt, in der minimalen Menge Methanol aufgenommen und mit Ammoniak versetzt bis Erreichen von pH 11. Die Mischung wurde mit Dichlormethan extrahiert, die organische Phase über Magnesiumsulfat getrocknet. Entfernen des Lösungsmittels unter reduziertem Druck ergab das Produkt (3,12 g; 7,06 mmol; 73%) als leicht braunen Schaum.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.96 (d, $J = 4.5$, 1H), 8.19 (d, $J = 9.3$, 1H), 7.95 (d, $J = 2.7$, 1H), 7.76 (d, $J = 3.6$, 1H), 7.57 (dd, $J = 2.7, 9.3$, 1H), 5.92 (s, 1H), 3.58 (d, $J = 13.7$, 1H), 3.48 (d, $J = 6.2$, 1H), 3.02 (dd, $J = 4.3, 8.7$, 2H), 2.71 (d, $J = 13.6$, 1H), 2.19 – 2.09 (m, 1H), 1.75 – 1.58 (m, 4H), 1.57 – 1.47 (m, 1H), 1.31 (dd, $J = 6.2, 12.6$, 1H), 1.00 (t, $J = 7.5$, 3H).

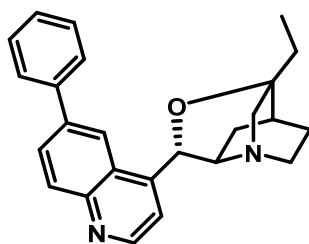
$^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, CDCl_3) δ 151.7, 147.3, 147.1, 145.6, 135.3, 133.4, 126.2, 120.7, 120.7, 115.5, 77.8, 73.4, 73.3, 57.0, 47.0, 33.2, 27.6, 24.6, 23.8, 7.6.

$R_f = 0.41$ (Ethylacetat/Methanol/Essigsäure/Wasser 14:3:3:2); Schmelzpunkt 68°C .

$[\alpha]_{20}^D -29^\circ$ ($c = 1.27$ g/100ml).

HRMS: Erwartet für $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4\text{F}_3\text{S}$): 443,12469, gefunden: 443,12416.

6.2.2.14 6'-Phenyl- β -iso-cinchonin (36)



Eine Suspension von β -iso-Cinchonin-6'-trifluormethansulfonat (1,00 g; 2,26 mmol; 1,0 Äq.), Benzolboronsäure (0,41 g; 3,39 mmol, 1.5 Äq.) und Kaliumphosphat (1,20 g; 5,65 mmol; 2,5 Äq.) in Toluol/Wasser (34 ml; 3:1) wurde durch wiederholtes Evakuieren und Belüften mit Argon entgast. Nach Zugabe von Dichlor[1,1'-bis-(diphenylphosphino)ferrocen]palladium(II) (0,08 g; 0,11 mmol; 0,05 Äq.) wurde für zwei Stunden bei 80°C gerührt, die Reaktionslösung

wurde in Natriumhydroxyidlösung (1M) gegeben, mit Chloroform extrahiert. Das Lösungsmittel wurde entfernt und das Rohprodukt chromatographisch gereinigt (30 g Kieselgel, Ethylacetat/Methanol/Ammoniakwasser (25%) 98:1:1 bis 96:3:1). Entfernen des Lösungsmittels und Trocknen im Vakuum ergab das Produkt (0,61 g; 1,65 mmol; 73%) als hellbraunen Schaum.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.91 (d, $J = 4.1$, 1H), 8.17 (d, $J = 8.8$, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.93 (d, $J = 9.0$, 1H), 7.78 (d, $J = 3.5$, 1H), 7.69 (d, $J = 7.0$, 2H), 7.46 (t, $J = 7.4$, 2H), 7.38 (d, $J = 6.7$, 1H), 6.08 (s, 1H), 3.61 – 3.47 (m, 2H), 2.98 (s, 2H), 2.66 (d, $J = 13.5$, 1H), 2.13 (s, 1H), 1.82 – 1.41 (m, 5H), 1.25 (d, $J = 15.8$, 1H), 1.10 – 1.07 (m, 1H), 1.02 (t, $J = 7.5$, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 150.3, 147.6, 145.0, 140.6, 139.9, 131.0, 129.2, 129.1, 128.0, 127.9, 126.0, 120.4, 119.8, 77.5, 73.3, 57.0, 55.1, 47.0, 33.2, 27.6, 24.5, 23.8, 7.6.

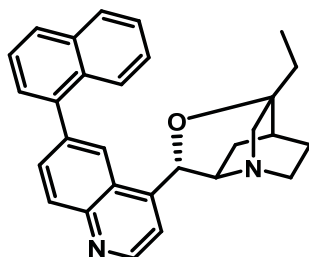
HRMS: Erwartet für $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}$): 371,2118 gefunden: 371,2119.

$R_f = 0.43$ (Ethylacetat/Methanol/Essigsäure/Wasser 14:3:3:2).

$[\alpha]_{20}^{\text{D}} +34^\circ$ ($c = 0.89$ g/100ml).

Schmelzpunkt: 67°C .

6.2.2.15 (1-Naphthyl)- β -*iso*-cinchonin (37)



Eine Suspension von β -*iso*-Cinchonin-6'-trifluormethansulfonat (120 mg; 0,27 mmol; 1,0 Äq.), 1-Naphthyl-boronsäure (71 mg; 0,41 mmol, 1,5 Äq.) und Kaliumphosphat (144 mg; 0,68 mmol; 2,5 Äq.) in Toluol/Wasser (4 ml; 3:1) wurde durch wiederholtes Evakuieren und Belüften mit Argon entgast. Nach Zugabe von Dichlor[1,1'-bis-(diphenylphosphino)ferrocen]palladium(II) (30 mg; 41 μmol ; 0,15 Äq.) wurde für zwei Stunden bei 80°C gerührt, die Reaktionslösung wurde in Natriumhydroxid-Lösung (1M) gegeben und mit Chloroform extrahiert. Das Lösungsmittel wurde entfernt und das Rohprodukt

chromatographisch gereinigt (30 g Kieselgel, Ethylacetat/Methanol/Ammoniakwasser (25%) 98:1:1 bis 96:3:1). Entfernen des Lösungsmittels und Trocknen im Vakuum ergab das Produkt (75 mg; 0,18 mmol; 66%) als hellbraunen Schaum.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz,) δ 8.99 (d, $J = 4.5$, 1H), 8.23 (d, $J = 8.7$, 1H), 8.03 (d, $J = 1.7$, 1H), 7.92 (dd, $J = 8.7, 9.9$, 2H), 7.86 – 7.82 (m, 2H), 7.79 (d, $J = 8.8$, 1H), 7.58 – 7.47 (m, 3H), 7.41 (ddd, $J = 1.4, 6.8, 8.3$, 1H), 6.04 (s, 1H), 3.53 – 3.42 (m, 2H), 2.91 (dd, $J = 1.7, 8.5$, 2H), 2.60 (d, $J = 13.6$, 1H), 2.18 – 2.09 (m, 1H), 1.84 – 1.77 (m, 1H), 1.69 – 1.61 (m, 3H), 1.53 – 1.44 (m, 1H), 1.27 (dd, $J = 6.0, 12.5$, 2H), 1.02 (t, $J = 7.5$, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz,) δ 150.3, 147.3, 144.9, 139.5, 139.4, 133.8, 131.8, 131.7, 130.0, 128.4, 128.1, 127.5, 126.2, 125.9, 125.7, 125.6, 125.4, 123.1, 119.6, 73.1, 56.8, 54.8, 46.7, 33.0, 27.4, 24.3, 23.6, 7.4.

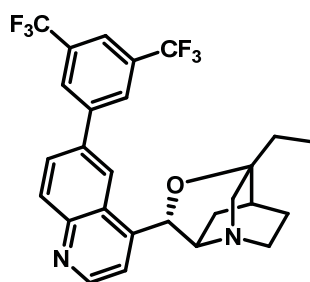
HRMS: Erwartet für $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{29}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}$): 421.22744, gefunden: 421.22716.

$R_f = 0,45$ (Ethylacetat/Methanol/Essigsäure/Wasser 14:3:3:2).

$[\alpha]_{20}^{\text{D}} +27^\circ$ ($c = 0.36 \text{ g}/100\text{ml}$).

Schmelzpunkt: 109°C (Zersetzung).

6.2.2.16 6'-(3,5-bis(Trifluormethyl)-phenyl)- β -iso-cinchonin (38)



Eine Suspension von β -Iso-Cinchonin-6'-trifluormethansulfonat (300 mg; 0,68 mmol; 1,0 Äq.), 3,5-bis-Trifluormethyl-phenylboronsäure (262 mg; 1,02 mmol; 1,5 Äq.) und Kaliumphosphat (360 mg; 1,7 mmol; 2,5 Äq.) in Toluol/Wasser (3:1; 44 ml) wurde durch Evakuieren und Belüften mit Argon (3x) entgast. Dann wurde Dichlor[1,1'-bis-(diphenylphosphino)ferrocen]palladium(II) (25 mg; 0,03 mmol; 0,05 Äq.) zugegeben und zwei Stunden bei 80°C gerührt. Die Reaktionslösung wurde in Natriumhydroxid-Lösung (1 M)

geschüttet, mit Dichlormethan extrahiert, über Magnesiumsulfat getrocknet und chromatographisch gereinigt (Ethylacetat/Methanol/Ammoniakwasser (25%) 96:3:1). Das Produkt (256 mg; 0,51 mmol; 75%) wurde als brauner amorpher Feststoff erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.98 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 8.25 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 8.10 (s, 2H), 7.90 (s, 1H), 7.87 (dd, $J = 8.8, 1.6$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 6.10 (s, 1H), 3.60 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H), 3.51 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 2.99 (dd, $J = 8.5, 4.2$ Hz, 2H), 2.69 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H), 2.20 – 2.12 (m, 1H), 1.81 (ddd, $J = 12.5, 6.6, 1.9$ Hz, 1H), 1.76 – 1.62 (m, 3H), 1.54 (dt, $J = 13.5, 4.6$ Hz, 1H), 1.31 (dd, $J = 12.7, 6.2$ Hz, 1H), 1.04 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H).

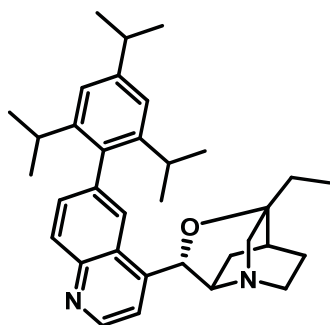
$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 151.18, 148.07, 145.20, 143.19, 137.33, 132.37$ (q, $J = 33.3$ Hz), 131.73, 128.85, 128.41, 126.12, 124.90, 122.19, 121.75, 121.68, 121.64, 120.29, 77.62, 73.15, 57.00, 54.84, 46.80, 33.21, 27.65, 24.38, 23.68, 7.57.

HRMS: Erwartet für $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{ON}_2\text{F}_6$): 507,18656 gefunden: 507,18563.

$R_f = 0,30$ (Ethylacetat/Methanol/Essigsäure/Wasser 36:3:3:2).

$[\alpha]_{20}^{\text{D}} +14^\circ$ ($c = 0,87$ g/100ml).

6.2.2.17 6'-(2,4,6-Triisopropyl-phenyl)- β -*iso*-cinchonin (38)



Eine Suspension von β -*iso*-Cinchonin-6'-trifluormethansulfonat (100 mg; 0,23 mmol; 1,0 Äq.), 2,4,6-Triisopropyl-phenylboronsäure (84 mg; 0,34 mmol; 1,5 Äq.) und Kaliumphosphat (120 mg; 0,57 mmol; 2,5 Äq.) in Toluol/Wasser (3:1; 4 ml) wurde durch Evakuieren und Belüften mit Argon (3x) entgast. Dann wurde Dichlor[1,1'-bis-(diphenylphosphino)ferrocen]palladium(II) (8,3 mg; 12 μmol ; 0,05 Äq.) zugegeben und zwei Stunden bei 90°C gerührt. Die Reaktionslösung wurde in Natriumhydroxid-Lösung (1 M) geschüttet, mit Chloroform extrahiert, über Magnesiumsulfat getrocknet und chromatographisch gereinigt (11 g Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat/Ammoniakwasser (25%) 50:50:1,

dann Ethylacetat/Methanol/Ammoniakwasser (25%) 98:1:1). Das Produkt (50 mg; 0,07 mmol; 31%) wurde als farbloser Feststoff erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.95 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 8.15 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J = 4.1$ Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.55 (dd, $J = 8.6, 1.7$ Hz, 1H), 7.06 (s, 2H), 5.97 (s, 1H), 3.49 (d, $J = 13.5$ Hz, 1H), 3.38 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 3.02 – 2.82 (m, 3H), 2.62 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H), 2.52 (dq, $J = 13.8, 6.9$ Hz, 2H), 2.13 (s, 1H), 1.78 (dd, $J = 11.6, 5.7$ Hz, 1H), 1.70 – 1.54 (m, 3H), 1.54 – 1.45 (m, 1H), 1.32 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H), 1.28 – 1.16 (m, 1H), 1.11 – 1.00 (m, 15H).

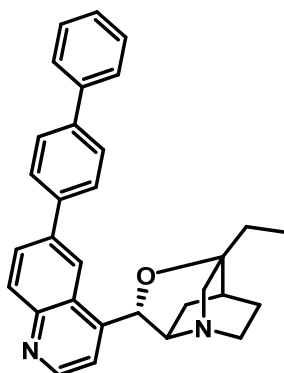
$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 150.14, 148.50, 147.04, 146.56, 146.43, 144.69, 139.93, 136.31, 131.77, 130.01, 125.32, 122.88, 120.81, 120.78, 119.44, 73.30, 57.09, 54.95, 46.82, 34.56, 33.02, 30.62, 30.54, 27.55, 24.57, 24.42, 24.30, 24.26, 24.18, 24.05, 23.75, 7.49$.

HRMS: Erwartet für $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{34}\text{H}_{45}\text{ON}_2$): 497,35264 gefunden: 497,35182.

$R_f = 0,66$ (Ethylacetat/Methanol/Essigsäure/Wasser 14:3:3:2).

$[\alpha]_{20}^D +2^\circ$ ($c = 2$ g/100ml).

6.2.2.18 6'-(4-Biphenyl)- β -*iso*-cinchonin (40)



Eine Suspension von β -*iso*-Cinchonin-6'-trifluormethansulfonat (302 mg; 0,68 mmol; 1,0 Äq.), 4-Biphenylboronsäure (203 mg; 1,03 mmol; 1,5 Äq.) und Kaliumphosphat (363 mg; 1,71 mmol; 2,5 Äq.) in Toluol/Wasser (3:1; 8 ml) wurde durch evakuieren und belüften mit Argon (3x) entgast. Dann wurde Dichlor[1,1'-*bis*-(diphenylphosphino)ferrocen]palladium(II) (50 mg; 68 μmol ; 0,10 Äq.) zugegeben und 90 Minuten bei 90°C gerührt. Die Reaktionslösung wurde in Natriumhydroxid-Lösung (1 M) geschüttelt, mit Chloroform extrahiert, mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung (ges.) und Natriumchlorid-Lösung (ges.) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und chromatographisch gereinigt (Kieselgel, Ethylace-

tat/Methanol/Ammoniakwasser (25%) 96:3:1). Das Produkt (258 mg; 0,58 mmol; 84%) wurde als farbloser Feststoff erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.92 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H), 8.20 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.97 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.84 – 7.67 (m, 5H), 7.63 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.45 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.35 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.08 (s, 1H), 3.65 – 3.40 (m, 2H), 2.97 (dd, $J = 7.9, 3.9$ Hz, 2H), 2.65 (d, $J = 13.4$ Hz, 1H), 2.19 – 2.05 (m, 1H), 1.76 (dd, $J = 12.3, 6.5$ Hz, 1H), 1.71 – 1.55 (m, 3H), 1.54 – 1.40 (m, 1H), 1.24 (dd, $J = 11.4, 6.4$ Hz, 1H), 1.03 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H).

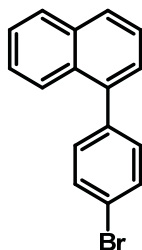
$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 150.28, 147.54, 145.07, 140.67, 140.64, 139.40, 139.12, 131.03, 128.93, 128.77, 128.18, 127.80, 127.53, 127.14, 125.94, 120.15, 119.73, 77.39, 73.32, 56.93, 55.15, 46.99, 33.05, 27.52, 24.52, 23.82, 7.49$.

HRMS: Erwartet für $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{31}\text{H}_{31}\text{ON}_2$): 447,24309 gefunden: 447,24260.

$R_f = 0,33$ (Ethylacetat/Methanol/Essigsäure/Wasser 36:3:3:2).

$[\alpha]_{20}^{\text{D}} +50^\circ$ ($c = 1,08$ g/100ml).

6.2.2.19 1-(4-Bromphenyl)-naphthalin

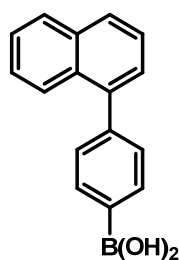


1-Naphthyl-boronsäure (300 mg; 1,74 mmol; 1,0 Äq.), 1,4-Dibrombenzol (823 mg; 3,49 mmol; 2,0 Äq) und Kaliumphosphat (1,11 g; 5,23 mmol; 3,0 Äq.) wurden mit einem Gemisch aus Toluol und Wasser (3:1, 20 ml) vermengt. Die Mischung wurde durch wiederholtes Evakuieren und Belüften mit Argon entgast. Dann wurde Dichlor[1,1'-bis-(diphenylphosphino) ferrocen]palladium(II) (64 mg; 0,09 mmol; 0,05 Äq.) Zugegeben und 100 Minuten auf 80°C erhitzt. Die Reaktionslösung wurde in 1 Natronlauge (1 M) geschüttet, mit Dichlormethan extrahiert, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt. Trocknen im Vakuum über Nacht ergab das Produkt (297 mg; 1,05 mmol; 60%). Das $^1\text{H-NMR}$ Spektrum stimmt mit der Literatur überein.^[130]

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.93 – 7.82 (m, 3H), 7.65 – 7.59 (m, 2H), 7.54 – 7.48 (m, 2H), 7.44 (ddd, $J = 8.3, 6.8, 1.4$ Hz, 1H), 7.40 – 7.35 (m, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 139.80, 139.06, 133.94, 131.83, 131.57, 131.51, 128.50, 128.16, 127.00, 126.40, 126.06, 125.78, 125.49, 121.62$.

6.2.2.20 4-(1-Naphthyl)-phenylboronsäure



n-Butyllithium (1,6 M in Hexan; 628 μl ; 2,51 mmol; 3,0 Äq.) wurde bei -78°C zu einer Lösung von 1-(4-Bromphenyl)-naphthalin (237 mg; 0,84 mmol; 1,0 Äq.) in Diethylether getropft. Die Reaktionsmischung wurde langsam auf Zimmertemperatur erwärmt und eine Stunde gerührt. Nach erneutem Abkühlen auf -78°C wurde Trimethylborat (280 μl ; 2,51 mmol; 3,0 Äq.) langsam zugetropft. Die Mischung wurde 24 h bei Zimmertemperatur gerührt, auf 0°C gekühlt und mit Salzsäure (2 N) gequencht. Nach weiteren 24 h Rühren bei Zimmertemperatur wurde die Mischung mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wurde über Na_2SO_4 getrocknet und eingengt, der Rückstand in Toluol aufgenommen und mit Pentan versetzt, bis das Produkt ausfiel. Die Mischung wurde für 72 h auf 4°C gekühlt, filtriert und das Produkt (80 mg; 0,32 mmol; 39%) als farbloser Feststoff erhalten.

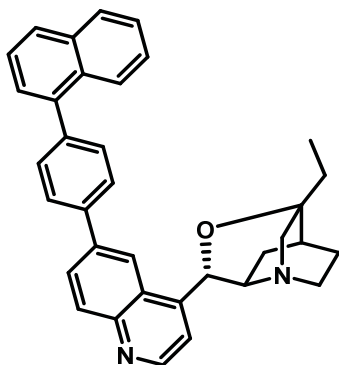
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 8.00 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.95 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.82 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.61 – 7.54 (m, 2H), 7.54 – 7.48 (m, 2H), 7.48 – 7.42 (m, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, DMSO) $\delta = 142.28, 140.27, 134.91, 134.11, 131.43, 129.50, 129.03, 128.33, 127.48, 127.03, 126.60, 126.24, 125.92$.

HRMS: Erwartet für $[\text{M-H}]^-$ $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{O}_2\text{B}$: 247,09358 gefunden: 247,09405; Erwartet für $[\text{M}+\text{HCO}_2]^-$ ($\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{O}_4\text{B}$): 293,09906 gefunden: 293,09929.

$R_f = 0,43$ (Cyclohexan/Ethylacetat 3:2).

6.2.2.21 4-(1-Naphthyl)-phenyl- β -*iso*-cinchonin (41)



Eine Suspension von β -*iso*-Cinchonin-6'-trifluormethansulfonat (60 mg; 136 μ mol; 1,0 Äq.), 4-(1-Naphthyl)-phenylboronsäure (50 mg; 203 μ mol; 1,5 Äq.) und Kaliumphosphat 73 mg; 339 μ mol; 2,5 Äq.) in Toluol/Wasser (2 ml; 3:1) wurde durch wiederholtes Evakuieren und Belüften mit Argon entgast. Nach Zugabe von Dichlor[1,1'-bis-(diphenylphosphino)ferrocen]palladium(II) (5.0 mg; 6,8 μ mol; 0,05 Äq.) wurde für zwei Stunden bei 80°C gerührt, die Reaktionslösung wurde in Natriumhydroxyidlösung (1M) gegeben, mit Chloroform extrahiert. Das Lösungsmittel wurde entfernt und das Rohprodukt chromatographisch gereinigt (7 g Kieselgel, Ethylacetat/Methanol/Ammoniakwasser (25%) 96:3:1). Entfernen des Lösungsmittel und Trocknen im Vakuum ergab das Produkt (56 mg; 110 μ mol; 83%) als braunen amorphen Feststoff.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.97 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 8.26 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 8.24 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 8.06 (dd, $J = 8.7, 1.9$ Hz, 1H), 8.01 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.96 – 7.83 (m, 5H), 7.63 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 7.57 – 7.46 (m, 4H), 6.17 (s, 1H), 3.65 – 3.58 (m, 2H), 3.04 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 2.72 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H), 2.23 – 2.15 (m, 1H), 1.83 (ddd, $J = 12.0, 6.4, 1.9$ Hz, 1H), 1.73 – 1.66 (m, 3H), 1.61 – 1.47 (m, 1H), 1.31 (dd, $J = 12.6, 6.3$ Hz, 1H), 1.07 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H).

HRMS: Erwartet für $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{35}\text{H}_{33}\text{ON}_2$): 497,25874 gefunden: 497,25806.

$R_f = 0,45$ (Ethylacetat/Methanol/Essigsäure/Wasser 36:3:3:2).

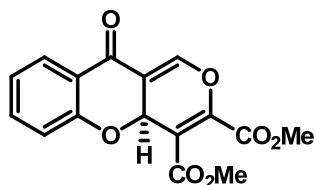
$[\alpha]_{20}^D +51^\circ$ ($c = 0,1$ g/100 ml).

6.2.3 Stereoselektive Synthese einer Substanzsammlung

6.2.3.1 Generelle Arbeitsvorschrift für die stereoselektive Synthese von Pyranochromanonen

Eine Lösung von 3-Formylchromon (0,10 mmol; 1,0 Äq.) und 6'-Phenyl- β -*iso*-cinchonin (7,4 mg; 20 μ mol; 0,2 Äq.) in trockenem Toluol (4 ml) wurde auf -60°C gekühlt. Dann wurde Dialkyl Acetylendicarboxylat (0,2 mmol; 2,0 Äq.) dazugegeben. Die Lösung wurde zwei Tage bei -60°C gerührt. Dünnschichtchromatographische Reaktionskontrolle (Dichlormethan/Methanol 100:1) zeigte kompletten Umsatz. Zu der Reaktionslösung wurde Ammoniumchlorid-Lösung (ges, 10 μ l) gegeben und dann auf Zimmertemperatur erwärmt, filtriert und das Lösungsmittel wurde unter reduziertem Druck entfernt. Chromatographische Reinigung des Rohprodukts (5 g Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat 87:13) ergab die reinen Pyranochromanone.

6.2.3.2 S-Pyranochromanon (7)



Ausbeute: 71% (gelber Feststoff)

Stereoselektivität: 83%*ee*

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.96 (dd, $J = 8.0, 1.6$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.54-7.50 (ddd, $J = 8.0, 6.8, 1.2$ Hz, 1H), 7.11-7.07 (ddd, $J = 8.4, 7.2, 1.2$ Hz, 1H), 6.96 (dd, $J = 8.4, 1.0$ Hz, 1H), 5.93 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.91 (s, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 180.8, 164.4, 160.6, 158.9, 146.3, 144.7, 136.6, 127.3, 122.5, 122.3, 118.4, 112.9, 111.0, 67.1, 53.3, 52.7.

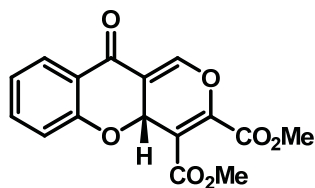
HRMS: Erwartet für $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{O}_7$): 317,06558 gefunden: 317,06565.

$R_f = 0,35$ (Dichlormethan/Methanol 100:1).

Schmelzpunkt: 113°C .

$[\alpha]_{20}^{\text{D}} +449^{\circ}$ ($c = 1,00$ g/100 ml).

6.2.3.3 R-Pyranochromanon (7)



Ausbeute: 66% (gelber Feststoff).

Stereoselektivität: 56%*ee*.

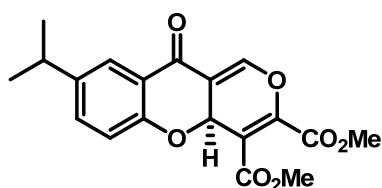
HRMS: Erwartet für $[M+H]^+$ ($C_{16}H_{13}O_7$): 317,06558 gefunden: 317.06566.

$R_f = 0.35$ (Dichlormethan/Methanol 100:1).

Schmelzpunkt 112°C.

$[\alpha]_{D20} -277^\circ$ ($c = 0.81$).

6.2.3.4 S-8-Isopropyl-pyranochromanon (48)



Ausbeute: 52% (gelber Feststoff).

Stereoselektivität: 81%*ee*.

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.78 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.42-7.38 (m, 1H), 6.90 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 5.87 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 2.89 (m, 1H), 1.23 (dd, $J = 6.9, 0.8$ Hz, 6H).

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 181.3, 164.6, 160.7, 157.2, 146.3, 144.8, 143.1, 135.6, 124.4, 122.2, 118.3, 113.1, 111.2, 67.1, 53.4, 52.8, 33.3, 23.8.

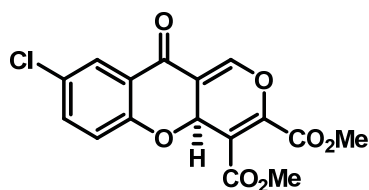
HRMS: Erwartet für $[M+H]^+$ ($C_{19}H_{19}O_7$): 359,11253 gefunden: 359,11254.

$R_f = 0,37$ (Dichlormethan/Methanol 100:1).

Schmelzpunkt: 114°C.

$[\alpha]_{D20}^{+440^\circ}$ ($c = 1,00$ g/100 ml).

6.2.3.5 S-8-Chlor-pyranochromanon (49)



Ausbeute: 78% (gelber Feststoff).

Stereoselektivität: 82%*ee*.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.88 (d, $J = 2.43$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J = 1.24$ Hz, 1H), 7.47-7.42 (m, 1H), 6.93 (d, $J = 8.87$ Hz, 1H), 5.90 (d, $J = 1.23$ Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.91 (s, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 179.9, 164.3, 160.5, 157.3, 146.5, 145.3, 136.5, 128.0, 126.7, 123.3, 120.2, 112.3, 110.9, 67.4, 53.5, 52.9.

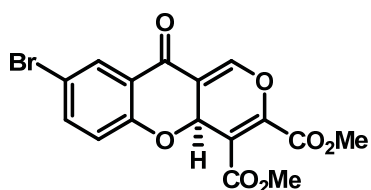
HRMS: Erwartet für $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{O}_7\text{Cl}$): 351,02661 gefunden: 351,02667.

$R_f = 0,39$ (Dichlormethan/Methanol 100:1).

Schmelzpunkt: 90°C.

$[\alpha]_{20}^D +182^\circ$ ($c = 1,00$ g/100 ml).

6.2.3.6 S-8-Brom-pyranochromanon (50)



Ausbeute: 70% (gelber Feststoff).

Stereoselektivität: 83%*ee*.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8.04 (d, $J = 2.53$ Hz, 1H), 7.59 (dd, $J = 8.82, 2.55$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J = 1.24$ Hz, 1H), 6.88 (d, $J = 8.81$ Hz, 1H), 5.91 (t, $J = 1.42, 1.42$ Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.89 (s, 3H).

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 179.7, 164.3, 160.5, 157.8, 146.5, 145.3, 139.3, 129.8, 123.8, 120.5, 115.2, 112.2, 110.9, 67.4, 53.5, 52.9.

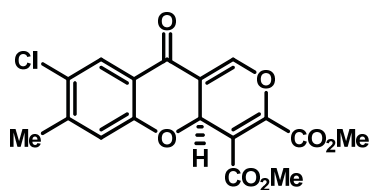
HRMS: Erwartet für $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{O}_7$ ^{79}Br): 394,97609 gefunden: 394,97562.

$R_f = 0,41$ (Dichlormethan/Methanol 100:1).

Schmelzpunkt: 138°C.

$[\alpha]_{20}^{\text{D}} +338^\circ$ ($c = 1,00$ g/100 ml).

6.2.3.7 *S*-8-Chlor-9-methyl-pyranochromanon (51)



Ausbeute: 81% (gelber Feststoff).

Stereoselektivität: 81%*ee*.

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.82 (s, 1H), 7.48 (d, $J = 1.16$ Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 5.82 (d, $J = 1.16$ Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 2.31 (s, 3H).

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 179.7, 164.4, 160.6, 157.2, 146.5, 146.0, 145.0, 128.7, 127.1, 121.5, 120.5, 112.5, 111.0, 67.4, 53.5, 52.9, 20.9.

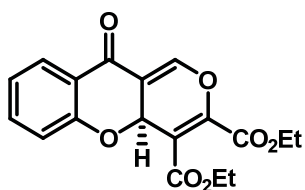
HRMS: Erwartet für $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{O}_7$): 365,04226 gefunden: 365,04234.

$R_f = 0,36$ (Dichlormethan/Methanol 100:1).

Schmelzpunkt: 128°C.

$[\alpha]_{20}^{\text{D}} +409^\circ$ ($c = 1,00$ g/100 ml).

6.2.3.8 Diethyl-*S*-pyranochromanon (52)



Ausbeute: 52% (gelber Feststoff).

Stereoselektivität: 87%*ee*.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.94 (dd, $J = 1.7, 7.9$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.54-7.48 (m, 1H), 7.11-7.05 (m, 1H), 6.95 (dd, $J = 0.8, 8.4$ Hz, 1H), 5.92 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 4.46-4.30 (m, 4H), 1.39-1.33 (m, 6H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 181.1, 164.0, 160.3, 159.0, 146.5, 144.9, 136.7, 127.4, 122.6, 122.4, 118.4, 112.9, 110.9, 67.3, 62.9, 62.0, 14.0, 13.8.

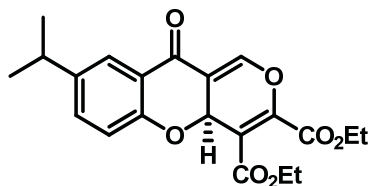
HRMS: Erwartet für $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{O}_7$): 345,09688 gefunden: 345,09700.

$R_f = 0,43$ (Dichlormethan/Methanol 100:1).

Schmelzpunkt: 71°C.

$[\alpha]_{20}^{\text{D}} +119^\circ$ ($c = 1,00$ g/100 ml).

6.2.3.9 Diethyl-8-isopropyl-*S*-pyranochromanon (53)



Ausbeute: 67% (amorpher gelber Feststoff).

Stereoselektivität: 85%*ee*.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.77 (s, 1H), 7.52 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.38 (dd, $J = 2.4, 8.5$ Hz, 1H), 6.87 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 5.87 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 4.39 – 4.29 (m, 4H), 2.88 (sept., $J = 6.9$ Hz, 1H), 1.34 (m, 6H), 1.22 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.21 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H).

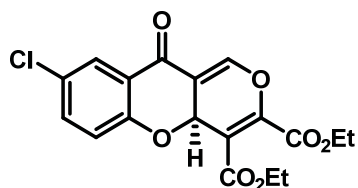
^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 181.4, 164.2, 160.5, 157.5, 146.7, 144.9, 143.2, 135.6, 124.5, 122.5, 118.4, 113.3, 111.2, 67.4, 63.0, 62.1, 33.5, 24.0, 14.1, 14.0.

HRMS: Erwartet für $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{O}_7$): 386,1360 gefunden: 386,1353.

$R_f = 0,47$ (Dichlormethan/Methanol 100:1).

$[\alpha]_{20}^{\text{D}} +150^\circ$ ($c = 1,00$ g/100 ml).

6.2.3.10 Diethyl-8-chlor-S-pyranochromanon (54)



Ausbeute: 46% (amorpher gelber Feststoff).

Stereoselektivität: 84%*ee*.

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.89 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.44 (dd, $J = 2.7$, 8.8 Hz, 1H), 6.91 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 5.90 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 4.47-4.24 (m, 4H), 1.38-1.32 (m, 6H).

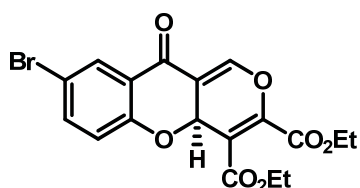
^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 180.2, 164.1, 160.4, 157.7, 147.0, 145.7, 136.8, 128.3, 127.0, 123.6, 120.4, 112.5, 111.0, 67.9, 63.2, 62.3, 14.2, 14.1.

HRMS: Erwartet für $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{O}_7\text{Cl}$): 378,0501 gefunden: 378,0498.

$R_f = 0,51$ (Dichlormethan/Methanol 100:1).

$[\alpha]_{20}^{\text{D}} +256^\circ$ ($c = 1,00$ g/100 ml).

6.2.3.11 Diethyl-8-brom-S-pyranochromanon (55)



Ausbeute: 46% (gelber Feststoff).

Stereoselektivität: 84%*ee*.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8.02 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.56 (dd, $J = 2.6, 8.8$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 6.84 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 5.89 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 4.37 – 4.32 (m, 4H), 1.34 (m, 6H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 180.0, 164.0, 160.3, 158.1, 146.9, 145.6, 139.5, 130.1, 124.1, 120.7, 115.4, 112.4, 110.9, 67.8, 63.2, 62.3, 14.2, 14.1.

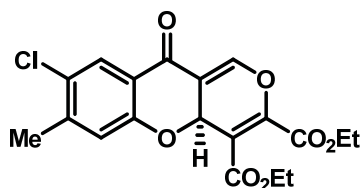
HRMS: Erwartet für $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{O}_7^{79}\text{B}$)*r*: 421,9996 gefunden: 421,9995.

$R_f = 0,51$ (Dichlormethan/Methanol 100:1).

Schmelzpunkt: 93°C.

$[\alpha]_{20}^{\text{D}} +107^\circ$ ($c = 1,00$ g/100 ml).

6.2.3.12 Diethyl-8-chlor-9-methyl-S-pyranochromanon (56)



Ausbeute: 51% (amorpher gelber Feststoff).

Stereoselektivität: 85%*ee*.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.88 (s, 1H), 7.54 (t, $J = 1.1$ Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 5.88 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H), 4.36 (m, 4H), 2.37 (s, 3H), 1.36 (m, 6H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 179.99, 164.04, 160.36, 157.40, 146.78, 146.15, 145.28, 128.86, 127.23, 121.72, 120.59, 112.62, 110.97, 67.67, 63.11, 62.17, 21.04, 14.15, 14.01.

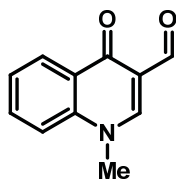
HRMS: Erwartet für $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{O}_7\text{Cl}$): 365,04226 gefunden: 365,04221.

$R_f = 0,67$ (Dichlormethan/Methanol 100:1).

$[\alpha]_{20}^{\text{D}} +393^\circ$ ($c = 1,00$ g/100 ml)

6.2.4 Synthese von α,β -ungesättigten Dicarboxylen und deren Evaluation

6.2.4.1 3-Formyl-1-methyl-4-chinolon (57)



Eine Mischung von 2-(Ethoxymethylen)malonsäurediethylester (5 g; 53,8 mmol; 1,0 Äq.) und Anilin (11,6 g; 53,8 mmol; 1,0 Äq.) wurde für zwei Stunden auf 120°C erhitzt. Das entstandene Ethanol wurde im Vakuum entfernt, Diphenylether (80 ml) zugegeben und für 30 Minuten auf 260°C erhitzt. Nach Abkühlen wurde die Mischung in *n*-Hexan (80 ml) geschüttet und für 30 Minuten gerührt. Die Mischung wurde filtriert und der farblose Niederschlag in DMF/Wasser (70:30) aufgeschlämmt, nochmals filtriert und mit Wasser gewaschen. Trocknen im Vakuum ergab 4-Chinolon-3-carbonsäureethylester (3,71 g; 17,1 mmol; 32%) als farbloses Pulver.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 14.81 – 14.53 (m), 10.91 (s), 10.52 (dd, $J = 8.1, 1.1$ Hz), 10.07 (ddd, $J = 8.4, 7.0, 1.5$ Hz), 10.01 – 9.95 (m), 9.78 (ddd, $J = 8.1, 7.0, 1.2$ Hz), 6.59 (q, $J = 7.1$ Hz), 3.65 (t, $J = 7.1$ Hz).

4-Chinolon-3-carbonsäureethylester (3,71 g; 17,1 mmol) wurde in Natronlauge (10%) gelöst und für zwei Stunden unter Rückfluss erhitzt. Nach Zugabe von Aktivkohle wurde für weitere 5 Minuten gerührt und die Mischung über Celite filtriert. Das Filtrat wurde bis pH 2 mit Salzsäure (konz.) angesäuert. Der farblose Niederschlag wurde über eine Glasfritte filtriert, mit Wasser gewaschen und im Vakuum getrocknet. 4-Chinolon-3-carbonsäure (3,11 g; 16,5 mmol; 96%) wurde als farbloser Feststoff erhalten.

4-Chinolon-3-carbonsäure (3,11 g; 16,4 mmol; 1,0 Äq.) wurde unter Argonatmosphäre auf 270°C erhitzt bis die Gasentwicklung stoppte. Die abgekühlte Substanz wurde in Ethanol (22 ml) aufgenommen und Aktivkohle zugegeben. Nach Filtration über Celite wurde die Lösung bis zur Trockene eingedampft und in *tert*-Butanol (25 ml) und Ethanol (3 ml) aufgenommen. Nach Zugabe von Diethylether (60 ml) wurde die Mischung filtriert und der entstandene Niederschlag im Vakuum getrocknet. 4-Chinolon (1,9 g; 13,1 mmol; 80%) wurde als blass gelber Feststoff erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.27 (ddd, $J = 8.3, 1.5, 0.6$ Hz), 8.01 (d, $J = 7.3$ Hz), 7.73 (ddd, $J = 8.5, 7.0, 1.5$ Hz), 7.60 (ddd, $J = 8.4, 1.1, 0.6$ Hz), 7.44 (ddd, $J = 8.2, 7.0, 1.1$ Hz), 6.38 (d, $J = 7.3$ Hz).

4-Chinolon (1.9 g; 13,1 mol; 1,0 q.) wurde in einer Mischung von Natronlauge (15,6 ml; 1 M) und Formaldehyd-Lösung (2,6 ml; 40% in Wasser) gelöst und drei Tage bei 35°C gerührt. Nach Zugabe von Essigsäure (845 mg; 14 mmol; 1,08 Äq.) wurde die Mischung mit Ethylacetat und Dichlormethan extrahiert. 3-Hydroxymethyl-4-chinolon (951 mg; 5,4 mmol; 41%) wurde als blass gelber Feststoff erhalten.

Zu einer Lösung von 3-Hydroxymethyl-4-chinolon (950 mg; 5,4 mmol; 1,0 Äq.) und Natriumhydroxid (260 mg; 6,5 mmol; 1,2 Äq.) in Wasser (2,7 ml) wurde Dimethylsulfat (619 μl ; 6,5 mmol; 1,2 Äq.) gegeben. Nach kurzer Zeit bildete sich ein voluminöser farbloser Niederschlag. Nach Zugabe von Wasser (2 ml) wurde für 2 Stunden bei Zimmertemperatur gerührt. Die Suspension wurde über eine Glasfritte filtriert, mit Wasser gewaschen und unter Vakuum getrocknet. 3-Hydroxymethyl-1-methyl-4-chinolon (617 mg; 3,3 mmol; 62%) wurde als farbloser Feststoff erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.21 (dd, $J = 8.0, 1.6$ Hz), 7.96 (s), 7.72 (dd, $J = 6.9, 1.7$ Hz), 7.66 (d, $J = 8.5$ Hz), 7.39 (ddd, $J = 8.0, 6.9, 1.1$ Hz), 4.93 (s), 4.41 (d, $J = 2.9$ Hz), 3.86 (s).

Zu einer Suspension von 3-Hydroxymethyl-1-methyl-4-chinolon (22 mg; 0.12 mmol) in trockenem Dichlormethan (4 ml) wurde DMP als Lösung in Dichlormethan (150 $\text{mg}\cdot\text{ml}^{-1}$; 331 μl ; 0.12 mmol; 1.0 Äq.) gegeben. Nach einer Stunde war die Lösung klar und eine dünnschichtchromatographische Kontrolle zeigte kompletten Umsatz. Die Reaktionslösung wurde in Natriumthiosulfatlösung (5%) gegeben, die organische Phase abgetrennt und die wässrige Phase mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden eingeeengt und unter Vakuum getrocknet. Das Rohprodukt wurde chromatographisch gereinigt (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol 100:1 bis 100:3). Das Produkt (13 mg; 0,07 mmol; 61%) wurde als farbloser Feststoff erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 10.37 (s, 1H), 8.49 (ddd, $J = 8.0, 1.6, 0.5$ Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.82 – 7.66 (m, 1H), 7.55 – 7.42 (m, 2H), 3.91 (s, 3H).

^{13}C -NMR (101 MHz, CDCl_3) δ = 189.26, 176.95, 146.74, 140.22, 133.35, 129.24, 127.22, 125.91, 117.10, 116.30, 41.62.

HRMS: Erwartet für $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{O}_2\text{N}$): 188,07061 gefunden: 188,07051; Erwartet für $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ($\text{C}_{11}\text{H}_9\text{O}_2\text{NNa}$): 210,05255 gefunden: 210,05247.

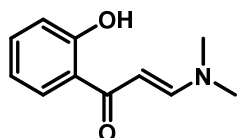
R_f = 0,67 (Dichlormethan/Methanol 9:1).

6.2.4.2 Testreaktionen mit 3-Formyl-1-methyl-4-chinolon (57)

Die Testreaktionen wurden nach den generellen Arbeitsvorschriften für die Annelierungsreaktion von 3-Formylchromonen und elektronenarmen Acetylenen »Reaktionen bei erhöhter Temperatur« oder »Reaktionen bei tiefer Temperatur« mit den Ansatzgrößen aus der unten stehenden Tabelle durchgeführt. Die dünnschichtchromatographische Reaktionskontrolle erfolgte mit Dichlormethan/Methanol 9:1.

| Lösungsmittel | Ansatzgröße (mmol) | Katalysator | Äquivalente Katalysator | Äquivalente DMAD | Temperatur | Umsatz |
|---------------|-----------------------|---------------------------------|----------------------------|---------------------|-------------|--------|
| Toluol | 0,1 | PPh_3 | 0,2 | 2,0 | Zimmertemp. | Kein |
| Toluol | 0,05 | PPh_3 | 0,2 | 2,0 | 80°C | Kein |
| Toluol | 0,05 | PBu_3 | 0,2 | 2,0 | Zimmertemp. | Kein |
| THF | 0,013 | β - <i>iso</i> -Chinidin | 0,2 | 2,0 | -20°C | Kein |
| Aceton | 0,013 | β - <i>iso</i> -Cinchonin | 0,2 | 2,0 | -20°C | Kein |
| THF | 0,05 | β - <i>iso</i> -Cinchonin | 0,2 | 2,0 | Zimmertemp. | Kein |

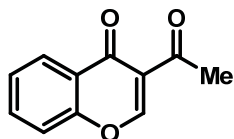
6.2.4.3 3-Dimethylamino-1-(2-hydroxyphenyl)propenon (60)



Eine Mischung von 2'-Hydroxy-Acetophenon (10 g; 73 mmol; 1,0 Äq.) und DMFDMA (13,1 g; 110 mmol; 1,5 Äq.) wurde für 20 Minuten auf 100°C erhitzt und dann auf 0°C abgekühlt, wobei grüne Kristalle entstanden. Die Mischung wurde filtriert und der Filterkuchen mit Methanol gewaschen. Das Filtrat wurde eingeeengt, erneut gekühlt und wiederum filtriert und gewaschen. Das Produkt (9,9 g; 51,8 mmol; 70%) wurde als grüner kristalliner Feststoff erhalten. Das ^1H -NMR stimmt mit der Literatur überein.^[131]

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.89 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H), 7.69 (dd, $J = 8.0, 1.6$ Hz, 1H), 7.40 – 7.31 (m, 1H), 6.93 (dd, $J = 8.3, 1.2$ Hz, 1H), 6.81 (ddd, $J = 8.3, 7.2, 1.2$ Hz, 1H), 5.78 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H), 3.19 (s, 3H), 2.97 (s, 3H).

6.2.4.4 3-Acetylchromon (58)



Eine Lösung von 3-Dimethylamino-1-(2-hydroxyphenyl)propenon (5,0 g; 26 mmol; 1,0 Äq.) und Essigsäureanhydrid (10,6 g; 104 mmol; 4 Äq.) in Acetonitril/Pyridin (120 ml; 5:1) wurde über Nacht unter Rückfluss erhitzt. Die abgekühlte Mischung wurde in HCl (1 M) gegeben und mit Chloroform extrahiert. Die organische Phase wurde mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung (ges.) und Natriumchlorid-Lösung (ges.) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet. Entfernen des Lösungsmittels unter reduziertem Druck und anschließende chromatographische Reinigung (Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat 1:0 bis 0:1) ergab das reine Produkt (1,3 g; 6,9 mmol; 26%). Das $^1\text{H-NMR}$ Spektrum stimmt mit der Literatur überein.^[132]

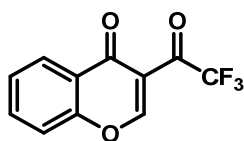
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.60 (s, 1H), 8.29 (dd, $J = 8.0, 1.7$ Hz, 1H), 7.72 (ddd, $J = 8.7, 7.2, 1.7$ Hz, 1H), 7.54 – 7.44 (m, 2H), 2.75 (s, 3H).

6.2.4.5 Testreaktionen mit 3-Acetylchromon (58)

Die Testreaktionen wurden nach den generellen Arbeitsvorschriften für die Annelierungsreaktion von 3-Formylchromonen und elektronenarmen Acetylenen »Reaktionen bei erhöhter Temperatur« oder »Reaktionen bei tiefer Temperatur« mit den Ansatzgrößen aus der unten stehenden Tabelle durchgeführt.

| Lösungsmittel | Ansatzgröße (mmol) | Katalysator | Äquivalente Katalysator | Äquivalente DMAD | Temperatur | Umsatz |
|---------------|-----------------------|------------------------|----------------------------|---------------------|-------------|--------|
| Toluol | 0,10 | PPh_3 | 0,2 | 2,0 | 80°C | Kein |
| Toluol | 0,053 | PBu_3 | 0,4 | 2,0 | Zimmertemp. | Kein |
| Toluol | 0,057 | PBu_3 | 0,4 | 2,0 | 80°C | Kein |
| THF | 0,053 | β -iso-Cinchonin | 0,4 | 2,0 | Zimmertemp. | Kein |
| DMSO | 0,050 | β -iso-Cinchonin | 0,4 | 2,0 | Zimmertemp. | Kein |

6.2.4.6 3-Trifluoracetylchromon (59)



Eine Lösung von 3-Dimethylamino-1-(2-hydroxyphenyl)propenon (3,0 g; 15,7 mmol; 1,0 Äq.) und Trifluoressigsäureanhydrid (13,2 g; 63 mmol; 4 Äq.) in Acetonitril/Pyridin (72 ml; 5:1) wurde über Nacht bei Zimmertemperatur gerührt. Die Mischung wurde in HCl (1 M) gegeben und mit Chloroform extrahiert. Die organische Phase wurde mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung (ges.) und Natriumchlorid-Lösung (ges.) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet. Entfernen des Lösungsmittels unter reduziertem Druck und anschließende chromatographische Reinigung (Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat 1:0 bis 0:1) ergab das reine Produkt (1,5 g; 6,2 mmol; 39%). Das $^1\text{H-NMR}$ Spektrum stimmt mit der Literatur überein.^[133]

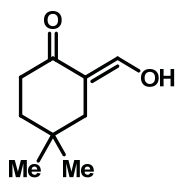
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.51 – 8.47 (m, 1H), 8.21 (ddd, $J = 8.0, 1.7, 0.5$ Hz, 1H), 7.86 (ddd, $J = 8.7, 7.2, 1.7$ Hz, 1H), 7.70 – 7.61 (m, 1H), 7.56 (ddd, $J = 8.1, 7.2, 1.1$ Hz, 1H).

6.2.4.7 Testreaktionen mit 3-Trifluoracetylchromon (59)

Die Testreaktionen wurden nach den generellen Arbeitsvorschriften für die Annelierungsreaktion von 3-Formylchromonen und elektronenarmen Acetylenen »Reaktionen bei erhöhter Temperatur« oder »Reaktionen bei tiefer Temperatur« mit den Ansatzgrößen aus der unten stehenden Tabelle durchgeführt.

| Lösungsmittel | Ansatzgröße (mmol) | Katalysator | Äquivalente Katalysator | Äquivalente DMAD | Temperatur | Umsatz |
|---------------|-----------------------|---------------------------------|----------------------------|---------------------|-------------|--------|
| Toluol | 0,10 | PPh ₃ | 0,2 | 2,0 | 80°C | Kein |
| Toluol | 0,057 | Bu ₃ P | 0,4 | 2,0 | 80°C | Kein |
| DMSO | 0,050 | β - <i>iso</i> -Cinchonin | 0,4 | 2,0 | Zimmertemp. | Kein |

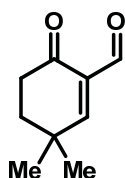
6.2.4.8 4,4-Dimethyl-2-hydroxymethylen-cyclohexanon (62)



4,4-Dimethyl-cyclohexanon (1,00 g; 7,9 mmol; 1,0 Äq.) wurde in eine Lösung von Kalium-*tert*-butanolat (3,2 g; 28,4 mmol; 3,6 Äq.) in *tert*-Butanol (30 ml) gegeben. Dann wurde Ethylformiat (2,1 g; 28,4 mmol; 3,6 Äq.) als Lösung in *tert*-Butanol (2 ml) dazugegeben. Die Lösung wurde für 4,5 Stunden bei 50°C gerührt und die Reaktion durch Zugabe von Essigsäure (4,9 ml) gequencht. Die Reaktionsmischung wurde in Wasser gegeben und mit Chloroform extrahiert, die organische Phase mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung (ges.) gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter reduziertem Druck entfernt. Um den Verlust von Produkt zu vermeiden, wurde eine kleine Menge verbleibendes Lösungsmittel toleriert. Das Rohprodukt (1,3 g) wurde ohne weitere Reinigung in der nächsten Stufe verwendet. Das $^1\text{H-NMR}$ stimmt mit Literaturangaben überein.^[68]

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.56 (s, 1H), 2.37 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.11 (s, 2H), 1.47 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 0.98 (s, 6H).

6.2.4.9 3,3-Dimethyl-6-oxo-1-cyclohexen-1-carbaldehyd (61)



Einer Lösung von 4,4-Dimethyl-2-(hydroxymethylen)-cyclohexanon (1,3 g; 7,9 mmol; 1,0 Äq.) in Dioxan (24 ml) wurde bei Zimmertemperatur DDQ (1,79 g; 7,9 mmol; 1,0 Äq.) zugegeben. Die Lösung wurde 5 Minuten gerührt und dann mit Pentan (75 ml) verdünnt. Die Mischung wurde filtriert, das Filtrat eingeeengt und schnell chromatographisch gereinigt (Al_2O_3 (Akt. IV), Chloroform). Nach Entfernen des Lösungsmittels enthält das Produkt (3,05 g) 6 Äquivalente Dioxan (Bestimmung durch NMR) (Berechnete Ausbeute: 460 mg; 3,0 mmol; 70%). Das $^1\text{H-NMR}$ stimmt mit Literaturangaben überein.^[68]

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 10.06 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 2.55 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 1.90 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 1.25 (s, 6H).

6.2.4.10 Testreaktionen mit 3,3-Dimethyl-6-oxo-1-cyclohexen-1-carbaldehyd (61)

Die Testreaktionen wurden nach den generellen Arbeitsvorschriften für die Annelierungsreaktion von 3-Formylchromonen und elektronenarmen Acetylenen »Reaktionen bei erhöhter Temperatur« oder »Reaktionen bei tiefer Temperatur« mit den Ansatzgrößen aus der unten stehenden Tabelle durchgeführt.

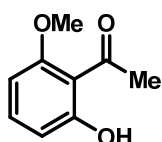
| Lösungsmittel | Ansatzgröße (mmol) | Katalysator | Äquivalente Katalysator | Äquivalente DMAD | Temperatur | Umsatz |
|---------------|--------------------|---------------------------------|-------------------------|------------------|------------|--------|
| Toluol | 0,10 | PPh ₃ | 0,2 | 2,0 | 80°C | Kein |
| Aceton | 0,13 | β - <i>iso</i> -Cinchonin | 0,2 | 2,0 | -20°C | Kein |

6.2.4.11 Testreaktionen mit 3-Oxo-3,5,6,7-tetrahydropyrido[3,2,1-ij]chinolin-2-carbaldehyd (63)

Die Testreaktionen wurden nach den generellen Arbeitsvorschriften für die Annelierungsreaktion von 3-Formylchromonen und elektronenarmen Acetylenen »Reaktionen bei erhöhter Temperatur« oder »Reaktionen bei tiefer Temperatur« mit den Ansatzgrößen aus der unten stehenden Tabelle durchgeführt.

| Lösungsmittel | Ansatzgröße (mmol) | Katalysator | Äquivalente Katalysator | Äquivalente DMAD | Temperatur | Umsatz |
|---------------|--------------------|---------------------------------|-------------------------|------------------|------------|--------|
| Toluol | 1,00 | Bu ₃ P | 0,3 | 1,3 | 80°C | Kein |
| Aceton | 0,094 | β - <i>iso</i> -Cinchonin | 0,2 | 2,0 | -20°C | Kein |

6.2.4.12 2'-Hydroxy-6'-methoxy-acetophenon (64)



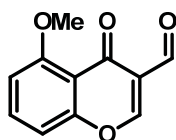
Eine Lösung von 2',6'-Dihydroxy-acetophenon (10,0 g; 65,5 mmol; 1,03 Äq.), Kaliumcarbonat (9,1 g; 65,9 mmol; 1,03 Äq.) und Iodmethan (4 ml; 64,25 mmol; 1,0 Äq.) in Aceton (70 ml) wurde für 8 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Dann wurde das Lösungsmittel unter reduzier-

tem Druck entfernt, der Rückstand in Wasser (500 ml) aufgenommen und mit Dichlormethan (2x 250 ml) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit Natriumchlorid-Lösung (ges.) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Trocknen im Vakuum ergab das Produkt (10,4 g; 62,5 mmol; 97%) als wachsartigen gelblichen Feststoff. das $^1\text{H-NMR}$ Spektrum stimmt mit der Literatur überein.^[134]

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 13.25 (s, 1H), 7.32 (t, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.54 (dd, $J = 8.4, 0.9$ Hz, 1H), 6.37 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.65 (s, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 205.30, 164.66, 161.61, 136.19, 111.33, 110.69, 101.25, 55.68, 33.70$.

6.2.4.13 3-Formyl-5-methoxychromon (66)



Eine Mischung aus trockenem DMF (60 ml) und Phosphoroxychlorid (18,45 g, 120 mmol, 4,0 Äq.) wurde zwei Stunden bei 50°C gerührt. Dann wurde eine Lösung von 6-Hydroxy-2-methoxy-acetophenon (5,00 g, 30,1 mmol, 1,0 Äq.) in DMF (10 ml) langsam zugegeben und weitere zwei Stunden bei 50°C gerührt. Die Mischung wurde auf Zimmertemperatur abkühlen gelassen, über Nacht weiter gerührt und dann vorsichtig in Eiswasser (750 ml) geschüttelt und für vier Stunden kräftig gerührt. Der Niederschlag wurde über eine Glasfritte filtriert, mit Wasser gewaschen und im Vakuum getrocknet. Das Produkt (4,61 g; 22,6 mmol; 75%) wurde als gelblicher Feststoff erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 10.31 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.60 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.04 (dd, $J = 8.4, 0.9$ Hz, 1H), 6.88 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 3.98 (s, 3H).

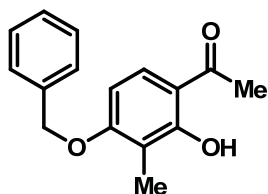
$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 189.16, 175.82, 160.44, 158.77, 158.15, 135.00, 121.32, 115.64, 110.49, 108.05, 56.67$.

HRMS: Berechnet für $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{11}\text{H}_9\text{O}_4$): 205,04954, gefunden 205,04954.

$R_f = 0,14$ (Cyclohexan/Ethylacetat 1:2).

Schmelzpunkt: 128°C.

6.2.4.14 1-(4-(Benzyloxy)-2-hydroxy-3-methylphenyl)ethanon (65)

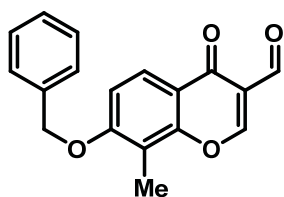


Zu einer Lösung von 1-(2,4-Dihydroxy-3-methylphenyl)ethanon (10 g; 60,18 mmol; 1,0 Äq.) und Benzylbromid (8 ml; 67,21 mmol 1,12 Äq.) in Aceton (50 ml) wurde Kaliumcarbonat (8,32 g; 60,18 mmol; 1,0 Äq.) hinzugefügt. Die Suspension wurde 5 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Eine dünnschichtchromatographische Kontrolle (Cyclohexan/Ethylacetat 3:2) zeigte kein Edukt mehr. Die Mischung wurde filtriert und bis auf 20 g eingeeengt. Nach Zugabe von Methanol (100 ml) bildete sich ein voluminöser gelblicher Niederschlag, Erhitzen der Lösung lieferte eine klare Lösung. Bei 4°C bildeten sich über Nacht farblose Kristalle (11,6 g). Aus der Mutterlauge wurde nochmals kristallisiert (1,6 g). Das ¹H-NMR der vereinten Produkte (13,2 g; 51 mmol; 85%) entspricht der Literatur.^[135]

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 12.79 (s, 1H), 7.57 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.46 – 7.30 (m, 5H), 6.50 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 5.17 (s, 2H), 2.56 (s, 3H), 2.18 (s, 3H).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 203.07, 162.65, 162.23, 136.67, 129.85, 128.76, 128.17, 127.12, 114.37, 114.16, 103.23, 70.21, 26.41, 7.90.

6.2.4.15 7-Benzyloxy-3-formyl-8-methyl-chromon (67)



Zu trockenem DMF (95 ml) wurde bei 50°C Phosphoroxychlorid (29,17 g, 190 mmol, 4,0 Äq.) gegeben. Nach zwei Stunden bei 50°C wurde 1-Hydroxy-2-methoxy-acetophenon (12,2 g, 47,6 mmol, 1,0 Äq.) als Lösung in DMF (20 ml) langsam zugegeben und weitere zwei Stunden bei 50°C und vier Stunden bei 70°C gerührt. Die Lösung wurde auf Zimmertemperatur abkühlen gelassen und vorsichtig in Eiswasser (1500 ml) geschüttet und über Nacht gerührt. Die Mischung wurde über eine Glasfritte filtriert, der Filterkuchen mit Wasser gewaschen,

im Vakuum getrocknet und das Rohprodukt (13,3 g) als brauner Feststoff in 90% Reinheit erhalten. Zur weiteren Reinigung wurde das Rohprodukt in Toluol (250 ml) unter Rückfluss gelöst, mit Aktivkohle versetzt und nach 5 Minuten filtriert. Das Filtrat wurde auf Zimmertemperatur abkühlen gelassen und über eine Glasfritte filtriert. Trocknen des Rückstands im Vakuum und ergab das Produkt (7,25 g; 24,6 mmol; 52%) als leicht gelben Feststoff.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 10.37 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.12 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.42 (d, $J = 7.1$ Hz, 5H), 7.09 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 5.23 (s, 2H), 2.38 (s, 3H).

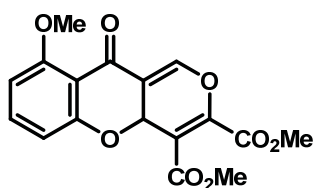
$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 189.09, 176.03, 161.52, 160.56, 155.48, 136.02, 128.87, 128.45, 127.29, 124.78, 119.70, 118.99, 115.77, 110.94, 70.85, 8.54$.

HRMS: Erwartet für $[\text{M}]^+$ ($\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{O}_4$): 294,08866 gefunden: 294,08822.

Schmelzpunkt: 203°C.

$R_f = 0,51$ (Cyclohexan/Ethylacetat 3:2).

6.2.4.16 Dimethyl-9-methoxy-pyranochromanon (68)



Eine Lösung von 3-Formyl-5-methoxychromon (204 mg; 1,00 mmol; 1,0 Äq.) und DMAD (284 mg; 2,00 mmol; 2,0 Äq.) in Toluol (10 ml) wurde auf 80°C erwärmt und durch Evakuieren und Belüften mit Argon (3x) entgast. Zu dieser Lösung wurde Triphenylphosphin (157 mg; 0,6 mmol; 0,6 Äq.) gegeben und weiter bei 80°C gerührt, bis eine dünnschichtchromatographische Kontrolle (Dichlormethan/Methanol 100:1) kein Edukt mehr anzeigte. Die Reaktionslösung wurde direkt mittels MPLC (12 g Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat 0:1 bis1:0) gereinigt. Das Produkt (284 mg; 0,82 mmol; 82%) wurde als gelblicher Feststoff erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.53 (s, 1H), 7.43 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.59 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 5.83 (s, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 3.90 (s, 3H).

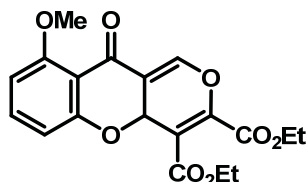
$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 179.72, 164.76, 161.38, 161.02, 160.76, 147.14, 144.62, 136.84, 114.00, 113.18, 110.58, 110.53, 105.24, 66.93, 56.40, 53.56, 52.96$.

HRMS: Berechnet für $[M+H]^+$ ($C_{17}H_{15}O_8$): 347,07614, gefunden 347,07619.

$R_f = 0,22$ (Cyclohexan/Ethylacetat 2:3).

Schmelzpunkt: 154°C.

6.2.4.17 Diethyl-9-methoxy-pyranochromanon (69)



Eine Lösung von 3-Formyl-5-methoxychromon (204 mg; 1,00 mmol; 1,0 Äq.) und Diethylacetylendicarboxylat (272 mg; 1,6 mmol; 1,6 Äq.) in Toluol (10 ml) wurde auf 80°C erwärmt und durch Evakuieren und Belüften mit Argon (3x) entgast. Die Lösung wurde auf 30°C abgekühlt, Tributylphosphin (121 mg; 0,6 mmol; 0,6 Äq.) wurde zugegeben und die Lösung bei Zimmertemperatur über Nacht gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter reduziertem Druck entfernt und die das Rohprodukt mittels MPLC (12 g Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat 1:0 bis 0:1) gereinigt. Das Produkt (291 mg; 0,78 mmol; 78%) wurde als amorpher brauner Feststoff erhalten.

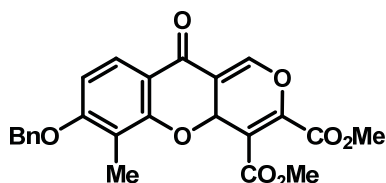
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.51 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.40 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.58 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.55 (dd, $J = 8.3, 0.9$ Hz, 1H), 5.81 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 4.38 – 4.32 (m, 4H), 3.93 (s, 3H), 1.40 – 1.31 (m, 6H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 179.82, 164.20, 161.43, 160.90, 160.60, 147.35, 144.71, 136.79, 114.02, 113.27, 110.54, 110.38, 105.23, 67.10, 62.99, 62.01, 56.40, 14.13, 13.99$.

HRMS: Berechnet für $[M+H]^+$ ($C_{19}H_{19}O_8$): 375,10744, gefunden 375,10741.

$R_f = 0.31$ (Cyclohexan/Ethylacetat 3:2).

6.2.4.18 Dimethyl-7-benzyloxy-6-methyl-pyranochromanon (70)



Eine Lösung von 7-Benzyloxy-3-formyl-8-methyl-chromon (294 mg; 1,0 mmol; 1,0 Äq.) und DMAD (156 mg; 1,1 mmol; 1,1 Äq.) in Toluol (7,5 ml) wurde auf 80°C erwärmt und entgast. Zu dieser Lösung wurde Triphenylphosphin (157 mg; 0,6 mmol; 0,6 Äq.) gegeben und für 30 Minuten bei 80°C gerührt, eingeeengt und mittels MPLC (12g Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat 1:0 bis 0:1) gereinigt. Das Produkt (319 mg; 0,73 mmol; 73%) wurde als blass gelber Feststoff erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.82 (dd, $J = 8.8, 0.5$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 7.40 (dd, $J = 5.0, 1.5$ Hz, 5H), 6.71 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 5.86 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 5.16 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 2.09 (s, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 180.48, 164.86, 163.37, 161.03, 158.09, 146.76, 144.32, 136.44, 128.79, 128.26, 127.21, 126.58, 116.98, 115.06, 113.35, 111.03, 106.87, 70.48, 67.37, 53.55, 52.84, 8.23.

HRMS: Berechnet für $[\text{M}+\text{H}^+]$ ($\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{O}_8$): 437,12309, gefunden 437,12265.

$R_f = 0,77$ (Cyclohexan/Ethylacetat 3:2).

6.2.5 Scale-up der Annelierung von 3-Formylchromon und DMAD

6.2.5.1 Langsame Zugabe von DMAD

3-Formylchromon (1,74 g; 10,0 mmol; 1,0 Äq.) wurde durch Erwärmen in Toluol (50 ml) gelöst. Die Lösung wurde durch wiederholtes Evakuieren und Belüften mit Argon (3x) entgast. Dann wurde die Lösung auf die beschriebene Temperatur gebracht und die beschriebene Menge Triphenylphosphin zugegeben. Eine Lösung von DMAD in Toluol (10 ml) wurde ebenfalls entgast, in eine Spritze überführt und mittels Spritzenpumpe über den angegebenen Zeitraum zu der obigen Lösung gegeben. Nach beendeter Zugabe wurde für weitere zwei

Stunden bei derselben Temperatur gerührt. Eine Probe (1 ml) der Reaktionsmischung wurde eingengt und das Lösungsmittel durch Koevaprieren mit Dichlormethan entfernt. Ein ^1H -NMR Spektrum wurde aufgenommen.

6.2.5.2 Langsame Zugabe des Phosphins

3-Formylchromon (1,74 g; 10,0 mmol; 1,0 Äq.) wurde durch Erwärmen in Toluol (50 ml) gelöst. Die Lösung wurde durch wiederholtes Evakuieren und Belüften mit Argon (3x) entgast. Dann wurde die Lösung auf die beschriebene Temperatur gebracht und die beschriebene Menge DMAD zugegeben. Eine Lösung des Phosphins in Toluol (10 ml) wurde ebenfalls entgast, in eine Spritze überführt und mittels Spritzenpumpe über den angegebenen Zeitraum zu der obigen Lösung gegeben. Nach beendeter Zugabe wurde für weitere zwei Stunden bei derselben Temperatur gerührt. Eine Probe (1 ml) der Reaktionsmischung wurde eingengt und das Lösungsmittel durch Koevaprieren mit Dichlormethan entfernt. Ein ^1H -NMR Spektrum wurde aufgenommen.

6.2.5.3 Langsame simultane Zugabe von DMAD und Phosphin

3-Formylchromon (1,74 g; 10,0 mmol; 1,0 Äq.) wurde durch Erwärmen in Toluol (50 ml) gelöst. Die Lösung wurde durch wiederholtes Evakuieren und Belüften mit Argon (3x) entgast. Dann wurde die Lösung auf die beschriebene Temperatur gebracht. Eine Lösung des Phosphins in Toluol (10 ml) wurde entgast und in eine Spritze überführt. Eine Lösung von DMAD in Toluol (10 ml) wurde ebenfalls entgast und in eine separate Spritze überführt. Beide Lösungen wurden parallel mittels Spritzenpumpe über den angegebenen Zeitraum zu der ersten Lösung gegeben. Nach beendeter Zugabe wurde für weitere zwei Stunden bei derselben Temperatur gerührt. Eine Probe (1 ml) der Reaktionsmischung wurde eingengt und das Lösungsmittel durch Koevaprieren mit Dichlormethan entfernt. Ein ^1H -NMR Spektrum wurde aufgenommen.

6.2.5.4 Schnelle Zugabe von Tributylphosphin

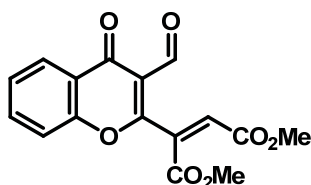
3-Formylchromon (1,74 g; 10,0 mmol; 1,0 Äq.) wurde durch Erwärmen in Toluol (50 ml) gelöst. Die Lösung wurde durch wiederholtes Evakuieren und Belüften mit Argon (3x) entgast. Dann wurde die Lösung auf Zimmertemperatur abkühlen gelassen und die beschriebene Menge DMAD zugegeben. Tributylphosphin wurde auf einmal zu der Lösung gegeben. Nach

20 Minuten wurde eine Probe (1 ml) der Reaktionsmischung eingeengt und das Lösungsmittel durch Koevaprieren mit Dichlormethan entfernt. Ein $^1\text{H-NMR}$ Spektrum wurde aufgenommen.

6.2.5.5 Reinigung

Die Reaktionslösung wurde auf eine mit Dichlormethan equilibrierte Kieselgelsäule gegeben und mit Dichlormethan gefolgt von Dichlormethan/Ethylacetat (100:2) eluiert. Die reinen Fraktionen des Pyranochromanons und des Maleats wurden unter reduziertem Druck eingeengt und im Vakuum über Nacht getrocknet.

6.2.5.6 Dimethyl 2-(3-formyl-chromonyl)maleat (82)



Aus einer Reaktionsmischung nach der Prozedur »6.2.5.2 Langsame Zugabe des Phosphins« und Reinigung nach der Prozedur »6.2.5.5 Reinigung« wurde das Maleat (925 mg; 2,92 mmol; 29%) als wachsartiger Feststoff erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 10.42 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 8.30 (dd, $J = 8.0, 1.3$ Hz, 1H), 7.79 – 7.70 (m, 1H), 7.53 – 7.45 (m, 2H), 7.17 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 3.81 (s, $J = 0.8$ Hz, 3H), 3.67 (s, $J = 0.9$ Hz, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) $\delta = 189.70, 176.87, 165.27, 163.79, 162.51, 156.27, 139.20, 134.97, 131.94, 126.64, 126.09, 124.80, 118.49, 118.38, 53.39, 52.63$.

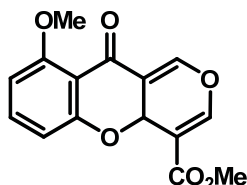
HRMS: Berechnet für $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{O}_7$): 317,06558, gefunden 317,06570.

$R_f = 0,42$ (Cyclohexan/Ethylacetat 3:2)

Schmelzpunkt 90°C .

6.2.6 Synthesen mit verschiedenen Alkinen

6.2.6.1 Methyl-9-methoxy-pyranochromanon (81)



Zu einer entgasten Lösung von 3-Formyl-5-methoxychromon (204 mg; 1,00 mmol; 1,0 Äq.) und Propiolsäuremethylester (168 mg; 2,00 mmol; 2,0 Äq.) in Toluol (10 ml) wurde bei 80°C Triphenylphosphin (79 mg; 0,30 mmol; 0,3 Äq.) gegeben und für zwei Stunden gerührt. Direkte Reinigung der Reaktionslösung mittels MPLC (12 g Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat 0:1 bis 1:0) ergab das Produkt (120 mg; 0,42 mmol; 42%) als gelblichen Feststoff.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.73 (s, 1H), 7.49 – 7.46 (m, 1H), 7.40 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.59 (dd, $J = 8.3, 0.9$ Hz, 1H), 6.56 (dd, $J = 8.4, 0.6$ Hz, 1H), 5.73 (d, $J = 0.4$ Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.85 (s, 3H).

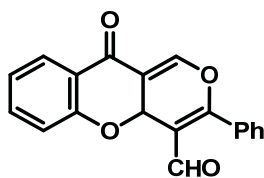
$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 180.71, 165.14, 161.38, 161.11, 152.11, 144.92, 136.76, 115.29, 113.23, 110.68, 108.41, 104.85, 65.49, 56.37, 52.21$.

HRMS: Berechnet für $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{O}_6$): 289,07066, gefunden 289,07070.

$R_f = 0.28$ (Cyclohexan/Ethylacetat 1:2).

Schmelzpunkt 155°C.

6.2.6.2 4-Formyl-3-phenyl-pyranochromanon (77)



Zu einer entgasten Lösung von 3-Formylchromon (348 mg, 2,0 mmol, 1,0 Äq.) und Phenylpropargylaldehyd (390 mg, 3,0 mmol, 1,5 Äq.) in Toluol (10 ml) wurde Triphenylphosphin (262 mg, 1,0 mmol, 0,5 Äq.) gegeben und 18 Stunden bei 80°C gerührt. Nach chromatographischer Reinigung der Reaktionslösung (Kieselgel, Petrolether/Ethylacetat 85:15 bis 80:20) wurde das Produkt (480 mg; 1,58 mmol; 79%) als hellbrauner Feststoff erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 9.79 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.20 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.94 – 7.80 (m, 3H), 7.67 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.56 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.49 – 7.34 (m, 4H).

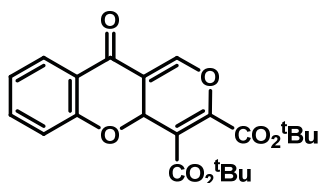
$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) $\delta = 195.31, 191.19, 175.09, 157.32, 155.96, 141.48, 140.47, 135.69, 134.67, 134.51, 129.37, 129.09, 126.42, 126.32, 123.59, 118.77, 118.41.$

HRMS: Berechnet für $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{O}_4$): 305,08084, gefunden 305,08087.

$R_f = 0,64$ (Cyclohexan/Ethylacetat 3:2).

Schmelzpunkt 146°C.

6.2.6.3 Di-*tert*-butyl-Pyranochromanon (75)



Zu einer entgasten Lösung von 3-Formylchromon (174 mg; 1,0 mmol; 1,0 Äq.) und Di-*tert*-butyl-acetylendicarboxylat (294 mg; 1,3 mmol; 1,3 Äq.) in Toluol (10 ml) wurde Tributylphosphin (61 mg; 0,3 mmol; 0,3 Äq.) gegeben und 18 Stunden bei 80°C gerührt. Nach chromatographischer Reinigung (Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat 1:0 bis 0:1) wurde das Produkt (269 mg, 0,67 mmol; 67%) als hellbrauner Feststoff erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.95 (dd, $J = 7.9, 1.8$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 7.53 – 7.47 (m, 1H), 7.08 (ddd, $J = 8.2, 7.2, 1.1$ Hz, 1H), 6.95 – 6.88 (m, 1H), 5.86 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 1.57 (s, 9H), 1.56 (s, 9H).

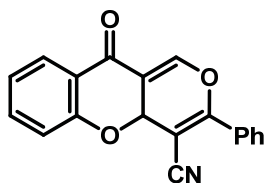
$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 181.42, 163.19, 159.52, 159.37, 146.87, 145.24, 136.73, 127.59, 122.88, 122.41, 118.37, 112.96, 111.68, 84.70, 83.06, 68.10, 28.19, 27.96.$

HRMS: Berechnet für $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{O}_7$): 401,15948, gefunden 401,15939.

$R_f = 0,74$ (Cyclohexan/Ethylacetat 6:4).

Schmelzpunkt 145°C.

6.2.6.4 4-Cyano-3-phenyl-pyranochromanon (76)



Zu einer entgasten Lösung von 3-Formylchromon (174 mg; 1,0 mmol; 1,0 Äq.) und 3-Phenyl-2-propinnitril (165 mg; 1,3 mmol; 1,3 Äq.) in Toluol (10 ml) wurde Tributylphosphin (61 mg; 0,3 mmol; 0,3 Äq.) gegeben und 18 Stunden bei 80°C gerührt. Nach chromatographischer Reinigung der Reaktionslösung (Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat 1:0 bis 0:1) wurde das Produkt (84 mg; 0,28 mmol; 28%) als gelber amorpher Feststoff erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.96 (dt, $J = 4.0, 2.0$ Hz, 1H), 7.89 – 7.85 (m, 2H), 7.64 (dd, $J = 2.7, 1.2$ Hz, 1H), 7.60 – 7.46 (m, 5H), 7.15 – 7.07 (m, 1H), 5.76 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H).

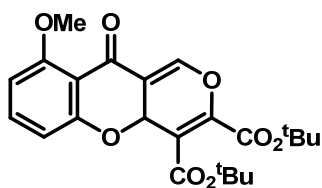
$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 180.95, 162.60, 159.03, 145.27, 137.21, 132.56, 129.91, 129.07, 128.33, 127.63, 122.95, 122.80, 118.84, 116.40, 112.17, 87.18, 68.00$.

HRMS: Berechnet für $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{19}\text{H}_{12}\text{O}_3\text{N}$): 302,08117, gefunden 302,08132.

$R_f = 0,67$ (Cyclohexan/Ethylacetat 6:4).

Schmelzpunkt 107°C.

6.2.6.5 Di-*tert*-butyl-9-methoxy-pyranochromanon (79)



Eine Lösung von 3-Formyl-5-methoxychromon (204 mg; 1,00 mmol; 1,0 Äq.) und Di-*tert*-butyl-Acetylendicarboxylat (294 mg; 1,3 mmol; 1,3 Äq.) in Toluol (10 ml) wurde auf 80°C erwärmt und entgast. Die Lösung wurde auf 60°C abgekühlt, Tributylphosphin (121 mg; 0,6 mmol; 0,6 Äq.) zugegeben und für drei Stunden bei 60°C gerührt. Direkte Reinigung der Reaktionslösung mittels MPLC (12 g Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat 0:1 bis 1:0) ergab das Produkt (317 mg; 0,74 mmol; 74%) als gelben amorphen Feststoff.

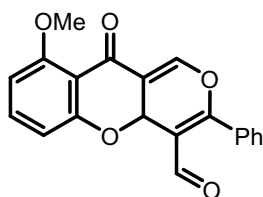
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.50 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.39 (t, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.57 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.52 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 5.75 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 1.55 (s, 9H), 1.55 (s, 9H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 180.09, 163.27, 161.43, 161.07, 159.64, 147.34, 144.96, 136.65, 113.85, 113.34, 111.10, 110.38, 105.12, 84.57, 82.90, 67.76, 56.37, 28.17, 27.94$.

HRMS: Berechnet für $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{O}_8$): 431,17004, gefunden 431,16978.

$R_f = 0,46$ (Cyclohexan/Ethylacetat 1:2).

6.2.6.6 4-Formyl-9-methoxy-3-phenyl-pyranochromanon (80)



Zu einer entgasten Lösung von 3-Formyl-5-methoxychromon (204 mg; 1,00 mmol; 1,0 Äq.) und Phenyl-propargylaldehyd (159 μl ; 1,3 mmol; 1,3 Äq.) in Toluol (10 ml) wurde bei 80°C Triphenylphosphin (131 mg; 0,50 mmol; 0,5 Äq.) gegeben und über Nacht bei 80°C gerührt. Die Reaktionslösung wurde eingeeengt und mittels MPLC (25 g Kiesegel, Cyclohexan/Ethylacetat 0:1 bis 1:0) gereinigt. Das Produkt (193 mg; 0,58 mmol; 58%) wurde als brauner amorpher Feststoff erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9.76 (s, $J = 0.5$ Hz, 1H), 7.62 (d, $J = 0.9$ Hz, 1H), 7.61 – 7.57 (m, 3H), 7.55 – 7.50 (m, 2H), 7.43 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.64 (dd, $J = 8.3, 0.9$ Hz, 1H), 6.59 (dd, $J = 8.4, 0.6$ Hz, 1H), 5.96 – 5.87 (m, 1H), 3.95 (s, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 190.15, 180.74, 167.57, 161.44, 144.64, 136.87, 132.06, 130.14, 129.71, 128.93, 115.86, 113.33, 112.95, 110.85, 104.92, 65.21, 56.39$.

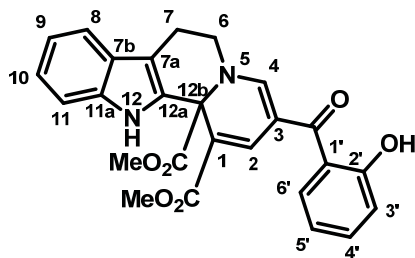
HRMS: Berechnet für $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{O}_5$): 335,09140, gefunden 335,09147.

$R_f = 0.30$ (Cyclohexan/Ethylacetat 1:2).

6.3 Synthesen zu Kapitel 3

6.3.1.1 Dimethyl 3-(2-hydroxybenzoyl)-6,7,12,12b-tetrahydroindolo[2,3-a]chinolizin-1,12b-dicarbonsäureester (83)

Im Folgenden wird auf diese Verbindung als Dimethyl-indolochinolizin Bezug genommen. Derivate werden dementsprechend benannt, die Nummerierung erfolgt wie unten gezeigt. Die analytischen Daten finden sich auf Seite 154.



6.3.2 Optimierung der Reaktion

6.3.2.1 Optimierung der Annelierungsreaktion auf Geschwindigkeit und Zuverlässigkeit

Eine Lösung von 3-Formylchromon (75 mg; 0,43 mmol; 1,0 Äq.) in Toluol (5 ml) wurde bei 80°C mit DMAD (79 µl; 0,65 mmol; 1,5 Äq.) versetzt und Triphenylphosphin (0,3; 0,5 0,6 oder 0,7 Äq.) wurde zugegeben. Die Lösungen wurden bei 80°C gerührt und der Reaktionsfortschritt wurde mittels Dünnschichtchromatographie verfolgt.

6.3.2.2 Versuchsreihe zur schrittweisen Durchführung der Dominoreaktion

In einem Parallelreaktor wurden 8 Reaktionsgefäße jeweils mit Tryptamin (2,5 mg; 16 µmol) und Diphenylphosphat (6,25; 12,5; 25 oder 50 Äq.) wie in der Tabelle beschrieben beladen und auf 80°C erwärmt. Dann wurde Pyranochromanon oder Ketoester (5 mg; 16 µmol; 1,0 Äq.) als Lösung in Toluol zugegeben. Die Lösungen wurden über Nacht bei 80°C gerührt und der Reaktionsfortschritt mittels Dünnschichtchromatographie verfolgt.

6.3.2.3 Versuchsreihe zur schrittweisen Durchführung der Dominoreaktion mit Trifluoressigsäure und Bortrifluorid

In einem Parallelreaktor wurden 10 Reaktionsgefäße jeweils mit Pyranochromanon (10 mg; 32 µmol; 1,0 Äq.) in Toluol (2,5 ml) beladen und auf 80°C erwärmt. Zu diesen Lösungen wurden die Reagenzien in der Reihenfolge und Menge wie in der Tabelle beschrieben zugege-

ben. Der Reaktionsfortschritt wurde nach 10 Minuten mittels Dünnschichtchromatographie ermittelt.

6.3.2.4 Test verschiedener Pyranochromanone in der Dominoreaktion

Das Pyranochromanon (100 mg; 1,0 Äq.) wurde in Toluol (5 ml) bei 80°C vorgelegt. Tryptamin (1,1 Äq.) wurde zugegeben und der Reaktionsfortschritt wurde mittels Dünnschichtchromatographie verfolgt. Die Lösung wurde gerührt, bis kein Edukt mehr detektiert werden konnte. Dann wurde Trifluoressigsäure (0,5 bis 1,5 Äq.) zugegeben. Der Reaktionsfortschritt wurde mittels Dünnschichtchromatographie verfolgt.

6.3.3 Synthese einer Substanzsammlung

6.3.3.1 Allgemeine Arbeitsvorschrift I

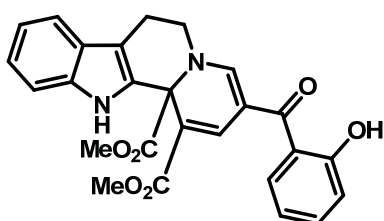
Ein 3-Formylchromon-Derivat (0,5 bis 1,0 mmol) wurde bei 80°C in Toluol (5-10 ml) gelöst, Acetylendicarboxylat (1,3 bis 1,4 Äq.) wurde zugegeben und die Lösung wurde entgast. Dann wurde Triphenylphosphin (0,6 Äq.) zugegeben und der Reaktionsfortschritt mittels Dünnschichtchromatographie (Dichlormethan/Methanol 100:1 oder 100:2) verfolgt. Typischerweise war nach 20 Minuten kein Edukt mehr nachweisbar. Dann wurde das Tryptamin-Derivat (1,05 bis 1,1 Äq.) zugegeben und der Reaktionsfortschritt erneut mittels Dünnschichtchromatographie (Cyclohexan/Ethylacetat 3:2) verfolgt. Typischerweise war nach 10 Minuten kein Intermediat mehr detektierbar. Nach Zugabe von Camphersulfonsäure oder Trifluoressigsäure (1 bis 2 Äq.) erfolgte eine erneute Reaktionskontrolle mittels Dünnschichtchromatographie (Cyclohexan/Ethylacetat 3:2). Die Bildung des Produkts war nach 5 bis 30 Minuten vollständig. Die Reaktionslösung wurde direkt mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat 80:20) gereinigt. Das Produkt wurde als amorpher gelber Feststoff erhalten und in wenig Methanol gelöst, worauf es wenig später als gelbes Pulver ausfiel. Waschen mit wenig Methanol und Trocknen im Vakuum ergaben das reine Produkt.

6.3.3.2 Allgemeine Arbeitsvorschrift II

Das Pyranochromanon (1,0 Äq.) wurde zusammen mit dem Arylethylamin-Hydrochlorid (1,05 Äq.) in DMF (5 ml/mmol) vorgelegt. Dann wurde Triethylamin (1,1 Äq.) zugegeben. Nach 30 Minuten war typischerweise mittels Dünnschichtchromatographie (Entfernen von DMF im Vakuum vor Eluieren; Cyclohexan/Ethylacetat 3:2) kein Edukt mehr detektierbar.

Nach Zugabe von Trifluoressigsäure (4 Äq.) und 30 Minuten Rührens war typischerweise kein Intermediat mehr detektierbar (Dünnschichtchromatographie; Entfernen von DMF im Vakuum vor Eluieren; Cyclohexan/Ethylacetat 3:2). Die Reaktionslösung wurde mit Ethylacetat (30 ml) verdünnt und mit Wasser (100 ml), Natriumhydrogencarbonat-Lösung (ges. 50 ml) und Natriumchlorid-Lösung (ges. 50 ml) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt.

6.3.3.3 Dimethyl-indolochinolizin (83)



Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift I wurde 3-Formylchromon (174 mg; 1,0 mmol; 1,0 Äq.) mit Dimethyl-acetylendicarboxylat (184 mg; 1,3 mmol; 1,3 Äq.), Triphenylphosphin (157 mg; 0,6 mmol; 0,6 Äq.), Tryptamin (176 mg; 1,1 mmol; 1,1 Äq.) und (*R*)-(-)-Camphersulfonsäure (255 mg; 1,1 mmol; 1,1 Äq.) in Toluol (5 ml) bei 90°C umgesetzt. Nach Reinigung wurde das Produkt (263 mg; 0,58 mmol; 58%) als gelber Feststoff erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 11.25 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 7.92 (d, $J = 1.5$, 1H), 7.59 (d, $J = 1.5$, 1H), 7.45 (d, $J = 7.9$, 1H), 7.45 (dd, $J = 7.9$, 1.6, 1H), 7.42 – 7.37 (m, 1H), 7.32 (d, $J = 8.2$, 1H), 7.16 (ddd, $J = 8.2$, 7.1, 1.1, 1H), 7.05 (dd, $J = 11.0$, 3.9, 1H), 6.97 (dd, $J = 8.3$, 1.0, 1H), 6.89 – 6.81 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.82 (s, 4H), 3.73 (dd, $J = 13.2$, 5.0, 2H), 3.09 (ddd, $J = 15.6$, 12.0, 5.7, 1H), 2.98 (dd, $J = 15.5$, 3.4, 1H).

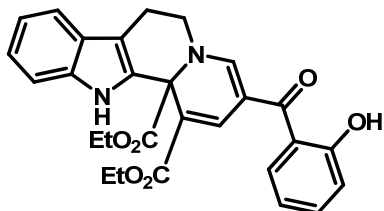
$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 192.0, 170.0, 168.7, 161.3, 153.5, 136.3, 136.1, 134.5, 131.8, 130.4, 126.1, 123.0, 119.9, 119.9, 118.6, 118.4, 118.3, 113.4, 112.0, 108.2, 106.0, 68.0, 53.9, 52.6, 52.5, 23.2.

HRMS: Berechnet für $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{O}_6\text{N}_2$): 459,15506, Gefunden: 459,15454.

$R_f = 0,43$ (Cyclohexan/Ethylacetat 3:2).

Schmelzpunkt 237°C (Zersetzung).

6.3.3.4 Diethyl-indolochinolizin (84)



Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift I wurde 3-Formylchromon (174 mg; 1,0 mmol; 1,0 Äq.) mit Diethyl-acetylendicarboxylat (221 mg; 1,3 mmol; 1,3 Äq.), Triphenylphosphin (157 mg; 0,6 mmol; 0,6 Äq.), Tryptamin (176 mg; 1,1 mmol; 1,1 Äq.) und (*R*)-(-)-Camphersulfonsäure (255 mg; 1,1 mmol; 1,1Äq.) in Toluol (10 ml) bei 90°C umgesetzt. Nach Reinigung wurde das Produkt (428 mg; 0,88 mmol; 88%) als gelber amorpher Feststoff erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 11.26 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 7.93 (d, $J = 1.5$, 1H), 7.59 (d, $J = 1.5$, 1H), 7.50 – 7.37 (m, $J = 15.6, 9.9, 7.4, 1.2$, 3H), 7.33 (dt, $J = 8.2, 0.9$, 1H), 7.18 (ddd, $J = 8.2, 7.1, 1.2$, 1H), 7.09 (ddd, $J = 8.0, 7.1, 1.0$, 1H), 7.00 (dd, $J = 8.3, 0.9$, 1H), 6.85 (ddd, $J = 7.8, 7.3, 1.2$, 1H), 4.38 – 4.19 (m, 4H), 3.93 – 3.78 (m, 1H), 3.71 (dd, $J = 13.2, 4.9$, 1H), 3.15 (ddd, $J = 15.5, 12.0, 5.6$, 1H), 2.93 (dd, $J = 15.5, 3.5$, 1H), 1.34 (t, $J = 7.1$, 3H), 1.25 (t, $J = 7.1$, 3H).

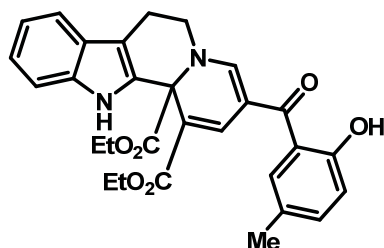
$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 192.07, 169.28, 168.39, 161.36, 153.62, 136.14, 135.83, 134.56, 131.98, 130.42, 126.11, 122.97, 120.03, 119.87, 118.61, 118.43, 118.33, 114.19, 111.99, 108.19, 106.12, 68.22, 63.24, 61.77, 52.41, 23.33, 14.48, 14.28.

HRMS: Berechnet für $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{28}\text{H}_{27}\text{O}_6\text{N}_2$): 487,18636 gefunden: 487,18574.

$R_f = 0,44$ (Cyclohexan/Ethylacetat 3:2).

Schmelzpunkt 209°C.

6.3.3.5 Diethyl-5'-methyl-indolochinolizin (85)



Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift I wurde 3-Formyl-6-methylchromon (188 mg; 1,0 mmol; 1,0 Äq.) mit Diethyl-acetylendicarboxylat (221 mg; 1,3 mmol; 1,3 Äq.), Triphenylphosphin (157 mg; 0,6 mmol; 0,6 Äq.), Tryptamin (176 mg; 1,1 mmol; 1,1 Äq.) und (*R*)-(-)-Camphersulfonsäure (348 mg; 1,5 mmol; 1,5Äq.) in Toluol (10 ml) bei 90°C umgesetzt. Nach Reinigung wurde das Produkt (327 mg; 0,65 mmol; 65%) als gelber Feststoff erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 11.02 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 7.93 (d, $J = 1.5$, 1H), 7.61 (d, $J = 1.5$, 1H), 7.47 (dd, $J = 7.9$, 0.5, 1H), 7.38 – 7.29 (m, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.21 – 7.15 (m, 2H), 7.09 (ddd, $J = 7.9$, 7.1, 1.0, 1H), 6.90 (d, $J = 8.5$, 1H), 4.38 – 4.21 (m, 4H), 3.92 – 3.81 (m, 1H), 3.72 (dd, $J = 13.2$, 5.3, 1H), 3.15 (ddd, $J = 15.5$, 12.0, 5.6, 1H), 2.93 (dd, $J = 15.5$, 3.7, 1H), 2.28 (s, 3H), 1.34 (t, $J = 7.1$, 3H), 1.25 (t, $J = 7.1$, 3H).

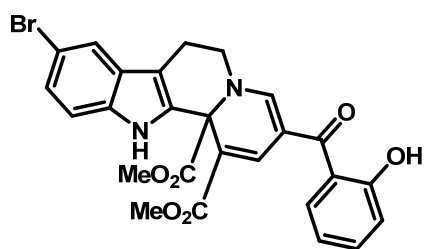
$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 192.1, 169.3, 168.4, 159.1, 153.6, 136.1, 136.0, 135.4, 132.1, 130.4, 127.7, 126.1, 123.0, 119.9, 119.7, 118.3, 118.2, 113.9, 112.0, 108.1, 106.1, 68.2, 63.2, 61.7, 52.4, 23.4, 20.8, 14.5, 14.3.

HRMS: Berechnet für $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{29}\text{H}_{29}\text{O}_6\text{N}_2$): 501,20201 gefunden: 501,20133.

$R_f = 0,45$ (Cyclohexan/Ethylacetat 3:2).

Schmelzpunkt 208°C.

6.3.3.6 Dimethyl-9-brom-indolochinolizin (86)



Eine Lösung von Pyranochromanon (150 mg; 0,47 mmol; 1,0 Äq.) in Toluol (5 ml) wurde bei 90°C mit 5-Bromtryptamin Hydrochlorid (137 mg; 0,5 mmol; 1,05 Äq.) und DIPEA (67 mg; 0,52 mmol; 1,1 Äq.) versetzt. Nach Rühren über Nacht zeigte die dünnschichtchromatographische Kontrolle (Cyclohexan/Ethylacetat 3:2) noch verbleibendes Edukt. Nach erneuter Zugabe von DIPEA (67 mg; 0,52 mmol; 1,1 Äq.) wurde für weitere vier Stunden bei 90°C gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter reduziertem Druck entfernt und der Rückstand in Dichlormethan aufgenommen und chromatographisch (Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat 3:1 bis 1:1) gereinigt. Das Intermediat wurde in Toluol (10 ml) gelöst und bei 90°C Diphenylphosphat (59 mg; 0,24 mmol; 0,5 Äq.) zugegeben. Nach einer Stunde zeigte die dünnschichtchromatographische Kontrolle vollständigen Umsatz. Das Lösungsmittel wurde unter reduziertem Druck entfernt und der Rückstand chromatographisch gereinigt (Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat 8:2 bis 7:3). Das Produkt (187 mg; 0,35mmol; 73%) wurde als gelbes Pulver erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 11.22 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 7.96 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.63 – 7.58 (m, 2H), 7.47 – 7.38 (m, 2H), 7.30 – 7.25 (m, 1H), 7.22 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.06 – 6.98 (m, 1H), 6.94 – 6.81 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.83 (s, $J = 4.4$ Hz, 3H), 3.85 – 3.69 (m, 2H), 3.11 (ddd, $J = 15.5, 11.8, 5.8$ Hz, 1H), 2.87 (dd, $J = 15.4, 3.9$ Hz, 1H).

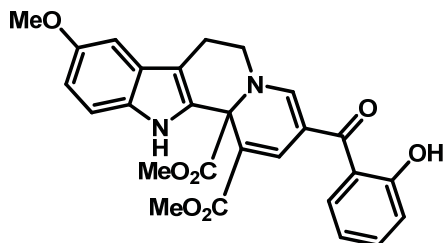
$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 192.03, 169.72, 168.78, 161.36, 153.43, 136.57, 134.69, 134.62, 133.11, 130.33, 127.77, 125.83, 121.01, 119.85, 118.62, 118.45, 113.42, 113.26, 113.11, 107.86, 106.12, 67.95, 54.01, 52.69, 52.31, 23.02.

HRMS: Berechnet für $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{O}_6\text{N}_2\text{Br}$): 537,06558 gefunden: 537,06438.

$R_f = 0,59$ (Cyclohexan/Ethylacetat 3:2).

Schmelzpunkt 182°C.

6.3.3.7 Dimethyl-9-methoxy-indolochinolizin (87)



Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift I wurde 3-Formylchromon (87 mg; 0,5 mmol; 1,0 Äq.) mit Dimethyl-acetylendicarboxylat (101 mg; 0,71 mmol; 1,4 Äq.), Triphenylphosphin (79 mg; 0,3 mmol; 0,6 Äq.), 5-Methoxy-tryptamin (105 mg; 0,55 mmol; 1,1 Äq.) und (*R*)-(-)-Camphersulfonsäure (174 mg; 0,75 mmol; 1,5Äq.) in Toluol (5 ml) bei 90°C umgesetzt. Nach Reinigung wurde das Produkt (186 mg; 0,38 mmol; 76%) als gelber Feststoff erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 11.25 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 7.93 – 7.92 (m, 1H), 7.61 (d, $J = 1.4$, 1H), 7.46 – 7.36 (m, 2H), 7.22 (s, 1H), 7.03 – 6.98 (m, 1H), 6.89 (d, $J = 2.4$, 1H), 6.88 – 6.81 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.80 – 3.67 (m, 2H), 3.12 (ddd, $J = 15.6, 12.0, 5.7$, 1H), 2.88 (dd, $J = 15.4, 4.0$, 1H).

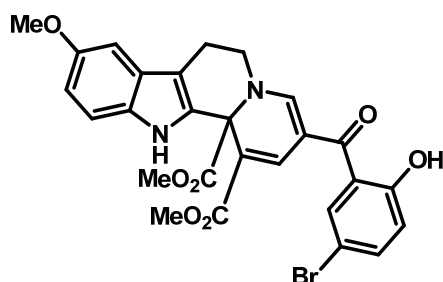
$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 192.1, 170.1, 168.8, 161.5, 154.5, 153.5, 136.3, 134.6, 132.5, 131.4, 130.4, 126.5, 120.0, 118.6, 118.5, 113.6, 113.3, 112.8, 107.9, 106.1, 100.4, 68.1, 56.2, 54.0, 52.7, 52.6, 23.3.

HRMS: Berechnet für $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{O}_7\text{N}_2$): 489,16563 gefunden: 489,16500.

$R_f = 0,26$ (Cyclohexan/Ethylacetat 3:2).

Schmelzpunkt 163°C (Zersetzung).

6.3.3.8 Dimethyl-9-methoxy-5'-brom-indolochinolizin (88)



Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift I wurde 6-Brom-3-formylchromon (127 mg; 0,5 mmol; 1,0 Äq.) mit Dimethyl-acetylendicarboxylat (101 mg; 0,71 mmol; 1,4 Äq.), Triphenylphosphin (79 mg; 0,3 mmol; 0,6 Äq.), 5-Methoxy-tryptamin (105 mg; 0,55 mmol; 1,1 Äq.) und (*R*)-(-)-Camphersulfonsäure (174 mg; 0,75 mmol; 1,5Äq.) in Toluol (5 ml) bei 90°C umgesetzt. Nach Reinigung wurde das Produkt (176 mg; 0,31 mmol; 62%) als gelber Feststoff erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 11.11 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 7.89 (d, $J = 1.5$, 1H), 7.60 (d, $J = 1.5$, 1H), 7.53 (d, $J = 2.4$, 1H), 7.46 (dd, $J = 8.8, 2.5$, 1H), 7.24 (d, $J = 8.8$, 1H), 6.88 (ddd, $J = 11.2, 6.3, 1.9$, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.81 – 3.72 (m, 2H), 3.13 (ddd, $J = 15.5, 11.8, 5.8$, 1H), 2.91 (dd, $J = 15.5, 3.4$, 1H).

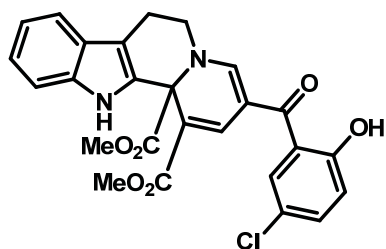
$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 190.4, 170.0, 168.7, 160.2, 154.5, 153.6, 137.1, 135.6, 132.4, 132.4, 131.3, 126.4, 121.4, 120.4, 114.1, 113.4, 112.8, 110.3, 107.8, 105.8, 100.2, 68.2, 56.1, 54.1, 52.8, 52.7, 23.4.

HRMS: Berechnet für $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{O}_7\text{N}_2\text{Br}$): 567,07614 gefunden: 567,07611.

$R_f = 0,28$ (Cyclohexan/Ethylacetat 3:2).

Schmelzpunkt 197°C (Zersetzung).

6.3.3.9 Dimethyl-5'-chlor-indolochinolizin (89)



Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift I wurde 6-Chlor-3-formylchromon (208 mg; 1,0 mmol; 1,0 Äq.) mit Dimethyl-acetylendicarboxylat (184 mg; 1,3 mmol; 1,3 Äq.), Triphenylphosphin (157 mg; 0,6 mmol; 0,6 Äq.), Tryptamin (176 mg; 1,1 mmol; 1,1 Äq.) und (*R*)-(-)-Camphersulfonsäure (255 mg; 1,1 mmol; 1,1 Äq.) in Toluol (5 ml) bei 90°C umgesetzt. Nach Reinigung wurde das Produkt (190 mg; 0,39 mmol; 39%) als gelber Feststoff erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 11.09 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 7.90 (d, $J = 1.5$, 1H), 7.61 (d, $J = 1.5$, 1H), 7.47 (d, $J = 7.9$, 1H), 7.39 (d, $J = 2.5$, 1H), 7.37 – 7.30 (m, 2H), 7.21 – 7.17 (m, 1H), 7.17 – 7.05 (m, 1H), 6.94 (d, $J = 8.8$, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.81 – 3.73 (m, 2H), 3.16 (ddd, $J = 15.6$, 11.9, 5.8, 1H), 2.95 (dd, $J = 15.6$, 3.4, 1H).

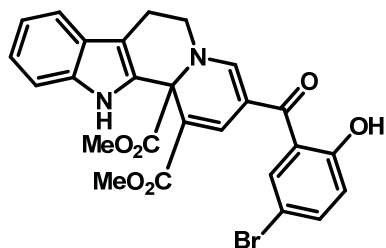
$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 190.6, 170.0, 168.7, 159.8, 153.6, 136.2, 135.8, 134.3, 131.7, 129.5, 126.0, 123.4, 123.2, 120.8, 120.0, 120.0, 118.4, 114.0, 112.0, 108.2, 105.8, 68.2, 54.1, 52.8, 52.7, 23.4.

HRMS: Berechnet für $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{O}_6\text{N}_2\text{Cl}$): 493,11609 gefunden: 493,11565.

$R_f = 0,38$ (Cyclohexan/Ethylacetat 3:2).

Schmelzpunkt 232°C (Zersetzung).

6.3.3.10 Dimethyl-5'-brom-indolochinolizin (90)



Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift I wurde 6-Brom-3-formylchromon (252 mg; 1,0 mmol; 1,0 Äq.) mit Dimethyl-acetylendicarboxylat (184 mg; 1,3 mmol; 1,3 Äq.), Triphenyl-

phosphin (157 mg; 0,6 mmol; 0,6 Äq.), Tryptamin (176 mg; 1,1 mmol; 1,1 Äq.) und (R)-(-)-Camphersulfonsäure (255 mg; 1,1 mmol; 1,1Äq.) in Toluol (5 ml) bei 90°C umgesetzt. Nach Reinigung wurde das Produkt (210 mg; 0,39 mmol; 39%) als gelber Feststoff erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 11.11 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 7.90 (d, $J = 1.4$, 1H), 7.60 (d, $J = 1.4$, 1H), 7.53 (d, $J = 2.4$, 1H), 7.50 – 7.42 (m, 2H), 7.35 (d, $J = 8.1$, 1H), 7.22 – 7.15 (m, 1H), 7.10 (t, $J = 7.5$, 1H), 6.89 (d, $J = 8.8$, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.81 – 3.72 (m, 2H), 3.25 – 3.08 (m, 1H), 2.95 (dd, $J = 15.5, 3.6$, 1H).

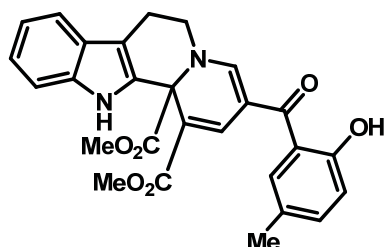
$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 190.4, 170.0, 168.7, 160.2, 153.7, 137.1, 136.2, 135.7, 132.4, 131.7, 126.0, 123.2, 121.4, 120.4, 120.0, 118.4, 114.0, 112.0, 110.3, 108.2, 105.8, 68.2, 54.1, 52.8, 52.7, 23.4.

HRMS: Berechnet für $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{O}_6\text{N}_2\text{Br}$): 537,06558 gefunden: 537,06542.

$R_f = 0,37$ (Cyclohexan/Ethylacetat 3:2).

Schmelzpunkt 220°C (Zersetzung).

6.3.3.11 Dimethyl-5'-methyl-indolochinolizin (91)



Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift I wurde 3-Formyl-6-methyl-chromon (188 mg; 1,0 mmol; 1,0 Äq.) mit Dimethyl-acetylendicarboxylat (184 mg; 1,3 mmol; 1,3 Äq.), Triphenylphosphin (157 mg; 0,6 mmol; 0,6 Äq.), Tryptamin (176 mg; 1,1 mmol; 1,1 Äq.) und (R)-(-)-Camphersulfonsäure (255 mg; 1,1 mmol; 1,1Äq.) in Toluol (5 ml) bei 90°C umgesetzt. Nach Reinigung wurde das Produkt (264 mg; 0,56 mmol; 56%) als gelber Feststoff erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 10.99 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 7.93 (d, $J = 1.4$, 1H), 7.60 (d, $J = 1.3$, 1H), 7.47 (d, $J = 7.8$, 1H), 7.35 (d, $J = 8.1$, 1H), 7.23 – 7.17 (m, 3H), 7.10 (dd, $J = 11.0, 3.9$, 1H),

6.94 – 6.85 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.79 – 3.68 (m, 2H), 3.15 (ddd, $J = 15.7, 11.9, 5.7, 1\text{H}$), 2.93 (dd, $J = 15.5, 3.6, 1\text{H}$), 2.28 (s, 3H).

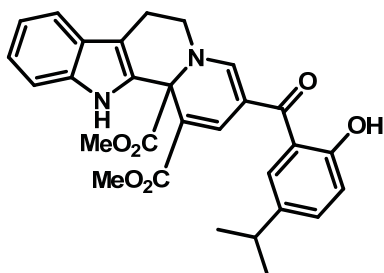
^{13}C -NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 192.1, 170.2, 168.9, 159.1, 153.5, 136.5, 136.2, 135.5, 132.0, 130.4, 127.8, 126.1, 123.1, 120.0, 119.7, 118.4, 118.2, 113.4, 112.0, 108.2, 106.1, 68.1, 54.0, 52.7, 52.5, 23.4, 20.8.

HRMS: Berechnet für $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{O}_6\text{N}_2$): 473,17071 gefunden: 473,17010.

$R_f = 0,36$ (Cyclohexan/Ethylacetat 3:2).

Schmelzpunkt 197°C.

6.3.3.12 Dimethyl-5'-isopropyl-indolochinolizin (92)



Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift I wurde 3-Formyl-6-isopropyl-chromon (252 mg; 1,0 mmol; 1,0 Äq.) mit Dimethyl-acetylendicarboxylat (184 mg; 1,3 mmol; 1,3 Äq.), Triphenylphosphin (157 mg; 0,6 mmol; 0,6 Äq.), Tryptamin (176 mg; 1,1 mmol; 1,1 Äq.) und (*R*)-(-)-Camphersulfonsäure (255 mg; 1,1 mmol; 1,1Äq.) in Toluol (5 ml) bei 90°C umgesetzt. Nach Reinigung wurde das Produkt (330 mg; 0,66 mmol; 6%) als amorpher gelber Feststoff erhalten.

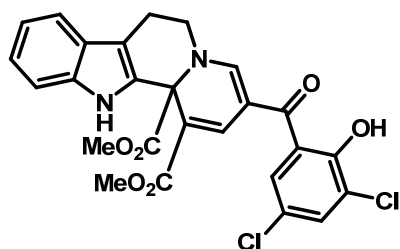
^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10.99 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 7.94 (d, $J = 1.3, 1\text{H}$), 7.66 (d, $J = 1.2, 1\text{H}$), 7.46 (d, $J = 7.8, 1\text{H}$), 7.33 (d, $J = 8.1, 1\text{H}$), 7.27 – 7.21 (m, $J = 14.6, 2\text{H}$), 7.20 – 7.15 (m, 1H), 7.09 (dd, $J = 11.1, 3.8, 1\text{H}$), 6.90 (d, $J = 9.1, 1\text{H}$), 3.82 (s, 3H), 3.85 – 3.76 (m, $J = 13.2, 1\text{H}$), 3.79 (s, 3H), 3.70 (dd, $J = 13.1, 5.3, 1\text{H}$), 3.15 (ddd, $J = 17.5, 12.0, 5.6, 1\text{H}$), 2.93 (dd, $J = 15.5, 3.8, 1\text{H}$), 2.89 – 2.77 (m, 1H), 1.20 (d, $J = 6.9, 7\text{H}$).

^{13}C -NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 192.1, 170.1, 168.8, 159.2, 153.7, 138.9, 136.9, 136.1, 133.1, 132.0, 127.9, 126.1, 123.1, 120.0, 119.6, 118.4, 118.1, 112.9, 112.0, 108.2, 105.9, 68.1, 54.0, 52.6, 33.4, 27.1, 24.3, 24.3, 23.4.

HRMS: Berechnet für $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{29}\text{H}_{29}\text{O}_6\text{N}_2$): 501,20201 Gefunden: 501,20134.

R_f = 0,41 (Cyclohexan/Ethylacetat 3:2).

6.3.3.13 Dimethyl-3',5'-dichlor-indolochinolizin (93)



Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift I wurde 6,8-Dichlor-3-formyl-chromon (242 mg; 1,0 mmol; 1,0 Äq.) mit Dimethyl-acetylendicarboxylat (184 mg; 1,3 mmol; 1,3 Äq.), Triphenylphosphin (157 mg; 0,6 mmol; 0,6 Äq.), Tryptamin (176 mg; 1,1 mmol; 1,1 Äq.) und (*R*)-(-)-Camphersulfonsäure (255 mg; 1,1 mmol; 1,1Äq.) in Toluol (5 ml) bei 90°C umgesetzt. Nach Reinigung wurde das Produkt (105 mg; 0,20 mmol; 20%) als gelber Feststoff erhalten.

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 11.59 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 7.88 (d, J = 1.5, 1H), 7.63 (d, J = 1.5, 1H), 7.53 – 7.43 (m, J = 7.1, 1.5, 2H), 7.34 (d, J = 8.1, 1H), 7.32 (d, J = 2.5, 1H), 7.20 (ddd, J = 8.2, 7.1, 1.2, 1H), 7.10 (ddd, J = 7.9, 7.1, 1.0, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.83 (d, J = 2.6, 3H), 3.81 (dd, J = 13.2, 5.2, 2H), 3.16 (ddd, J = 15.6, 11.9, 5.8, 1H), 2.96 (dd, J = 15.6, 3.6, 1H).

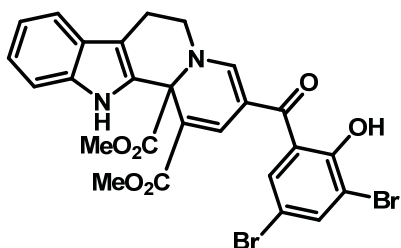
^{13}C -NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 189.8, 169.9, 168.6, 155.7, 153.9, 136.2, 135.4, 134.0, 131.5, 128.0, 126.0, 124.0, 123.3, 123.2, 121.5, 120.1, 118.4, 114.2, 112.0, 108.2, 105.6, 68.3, 54.2, 52.9, 52.9, 23.4.

HRMS: Berechnet für $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{26}\text{H}_{21}\text{O}_7\text{N}_2$): 527,07712 Gefunden: 527,07684.

R_f = 0,40 (Cyclohexan/Ethylacetat 3:2).

Schmelzpunkt 238°C (Zersetzung).

6.3.3.14 Dimethyl-3',5'-dibrom-indolochinolizin (94)



Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift I wurde 6,8-Dibrom-3-formyl-chromon (331 mg; 1,0 mmol; 1,0 Äq.) mit Dimethyl-acetylendicarboxylat (184 mg; 1,3 mmol; 1,3 Äq.), Triphenylphosphin (157 mg; 0,6 mmol; 0,6 Äq.), Tryptamin (176 mg; 1,1 mmol; 1,1 Äq.) und (*R*)-(-)-Camphersulfonsäure (255 mg; 1,1 mmol; 1,1Äq.) in Toluol (5 ml) bei 90°C umgesetzt. Nach Reinigung wurde das Produkt (123 mg; 0,20 mmol; 20%) als gelber Feststoff erhalten.

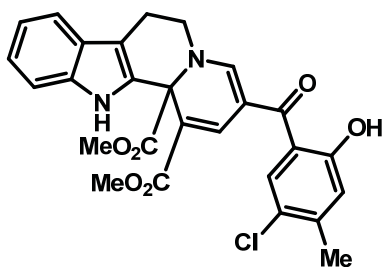
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 11.75 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 7.88 (d, $J = 1.6$, 1H), 7.77 (d, $J = 2.3$, 1H), 7.63 (d, $J = 1.5$, 1H), 7.49 (d, $J = 2.3$, 1H), 7.47 (dd, $J = 7.9$, 0.6, 1H), 7.34 (d, $J = 8.1$, 1H), 7.20 (ddd, $J = 8.2$, 7.1, 1.2, 1H), 7.10 (ddd, $J = 8.0$, 7.1, 1.0, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.82 (d, $J = 2.8$, 3H), 3.80 – 3.70 (m, 2H), 3.16 (ddd, $J = 15.6$, 11.8, 5.8, 1H), 2.96 (dd, $J = 15.6$, 3.5, 1H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 189.7, 169.9, 168.6, 157.0, 153.9, 139.5, 136.2, 135.4, 131.6, 131.5, 126.0, 123.3, 121.9, 120.1, 118.4, 114.2, 113.2, 112.0, 110.3, 108.2, 105.5, 68.3, 54.2, 52.9, 52.9, 23.4.

HRMS: Berechnet für $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{26}\text{H}_{21}\text{O}_6\text{N}_2\text{Br}_2$): 614,97609 Gefunden: 614,97638.

$R_f = 0,40$ (Cyclohexan/Ethylacetat 3:2).

Schmelzpunkt 131°C.

6.3.3.15 Dimethyl-5'-chlor-,4'-methyl-indolochinolizin (95)

Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift I wurde 6-Chlor-3-formyl-7-methyl-chromon (222 mg; 1,0 mmol; 1,0 Äq.) mit Dimethyl-acetylendicarboxylat (184 mg; 1,3 mmol; 1,3 Äq.), Triphenylphosphin (157 mg; 0,6 mmol; 0,6 Äq.), Tryptamin (176 mg; 1,1 mmol; 1,1 Äq.) und (*R*)-(-)-Camphersulfonsäure (255 mg; 1,1 mmol; 1,1Äq.) in Toluol (5 ml) bei 90°C umgesetzt. Nach Reinigung wurde das Produkt (305 mg; 0,60 mmol; 60%) als gelber Feststoff erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 11.24 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 7.94 (d, $J = 1.4$, 1H), 7.63 (d, $J = 1.3$, 1H), 7.52 (d, $J = 7.8$, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.39 (d, $J = 8.1$, 1H), 7.27 – 7.19 (m, 1H), 7.18 – 7.10 (m, 1H), 6.92 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.85 – 3.75 (m, 2H), 3.20 (ddd, $J = 15.8$, 11.9, 5.8, 1H), 2.98 (dd, $J = 15.5$, 3.6, 1H), 2.39 (s, 3H).

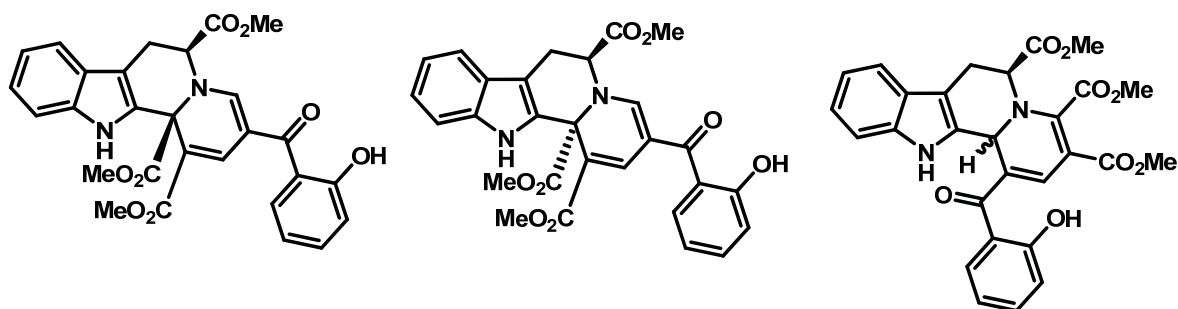
$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 190.6, 170.1, 168.8, 159.9, 153.4, 143.4, 136.2, 135.9, 131.8, 130.0, 126.1, 123.9, 123.1, 120.5, 120.0, 118.8, 118.4, 113.8, 112.0, 108.2, 105.8, 68.1, 54.1, 52.8, 52.6, 23.4, 20.8.

HRMS: Berechnet für $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{O}_6\text{N}_2\text{Cl}$): 507,13174 Gefunden: 507,13130.

$R_f = 0,35$ (Cyclohexan/Ethylacetat 3:2).

Schmelzpunkt 245°C (Zersetzung).

6.3.3.16 Dimethyl-indolochinolizin-6-methylester (96)



Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift II wurde Pyranochromanon (316 mg; 1,0 mmol; 1,0 Äq.) mit L-Tryptophanmethylester Hydrochlorid (267 mg; 1,05 mmol; 1,05 Äq.), Triethylamin (111 mg; 1,1 mmol; 1,1 Äq.) und Trifluoressigsäure (316 μ l; 4,1 mmol; 4,1 Äq.) in DMF (5 ml) bei 80°C umgesetzt. Nach wässriger Aufarbeitung wurde das Produkt (358 mg; 0,69 mmol; 69%) als Mischung von Isomeren erhalten. Die Trennung erwies sich sowohl durch Ausfällen als auch mittels HPLC oder Säulenchromatographie als nicht möglich.

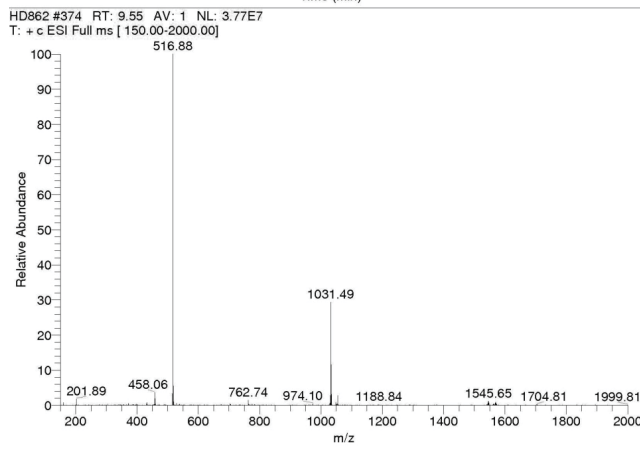
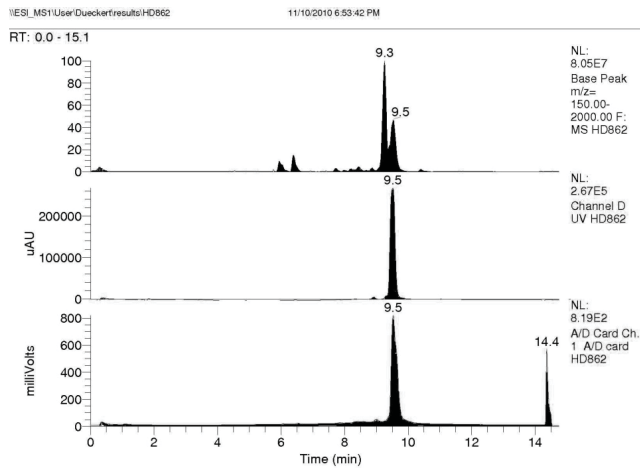
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 11.38 (s, 1H, Isomer A), 11.27 (s, 1H, Isomer B), 11.08 (s, 1H, Isomer C), 9.32 (s, 1H, Isomer A), 8.93 (s, 1H, Isomer B), 8.44 (s, 1H, Isomer C), 7.95 – 6.66 (m, 10H, Isomer A, 10H, Isomer B, 10 H, Isomer C), 4.62 – 4.55 (m), 4.02 (s, 3H, Isomer C), 3.91 (s), 3.86 (s), 3.85 (s), 3.82 (s), 3.80 (s), 3.76 (s, 3H, Isomer C), 3.67 (s, 3H, Isomer C), 3.58 – 3.40 (m), 3.34 – 3.25 (m), 2.94 (s), 2.88 (s).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 198.47, 192.63, 170.27, 168.78, 168.71, 168.43, 168.34, 167.76, 164.65, 164.09, 162.03, 161.63, 155.46, 153.99, 150.86, 139.51, 136.54, 136.35, 136.19, 136.08, 135.59, 135.02, 134.97, 134.77, 132.13, 131.87, 131.63, 130.87, 130.71, 128.47, 126.41, 126.07, 125.69, 123.29, 122.83, 120.17, 120.07, 120.02, 119.85, 119.67, 119.21, 118.82, 118.66, 118.56, 118.53, 118.46, 118.39, 118.23, 116.90, 115.18, 112.09, 111.97, 111.86, 108.51, 108.18, 107.29, 105.59, 97.49, 65.58, 60.69, 60.61, 58.63, 54.25, 54.07, 54.01, 53.62, 53.53, 53.28, 52.87, 52.58, 51.97, 26.82, 24.57, 23.12, 18.63.

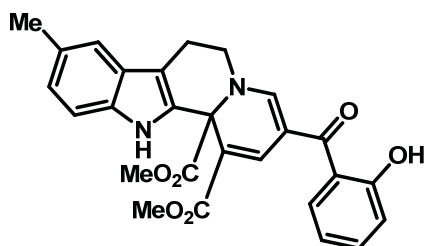
HRMS: Berechnet für $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{28}\text{H}_{25}\text{O}_8\text{N}_2$): 517,16054 gefunden: 517,15961.

R_f = 0,32 (Cyclohexan/Ethylacetat 3:2).

LC/MS(C18, Acetonitril/Wasser 1:9 bis 0:1 +0,1% Trifluoressigsäure):



6.3.3.17 Dimethyl-9-methyl-indolochinolizin (97)



Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift II wurde Pyranochromanon (316 mg; 1,0 mmol; 1,0 Äq.) mit 5-Methyl-tryptamin Hydrochlorid (221 mg; 1,05 mmol; 1,05 Äq.), Triethylamin (111 mg; 1,1 mmol; 1,1 Äq.) und Trifluoressigsäure (171 μ l; 1,5 mmol; 1,5 Äq.) in DMF (5 ml) bei 80°C umgesetzt. Nach wässriger Aufarbeitung wurde das Produkt im Vakuum getrocknet und Methanol (5 ml) zugegeben. Nachdem das Produkt ausgefallen war, wurde das Methanol dekantiert, das Produkt mit wenig Methanol gewaschen und im Vakuum getrocknet. Das Produkt (350 mg; 0,74 mmol; 74%) wurde als gelbes Pulver erhalten.

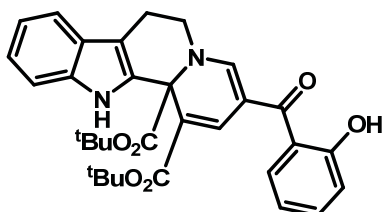
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 11.14 (brs, 1H), 8.94 (s, 1H), 7.95 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.63 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.45 (dd, $J = 7.8, 1.6$ Hz, 1H), 7.41 (ddd, $J = 8.7, 7.4, 1.7$ Hz, 1H), 7.28 – 7.22 (m, 2H), 7.06 – 6.99 (m, 2H), 6.90 – 6.84 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.85 – 3.70 (m, 2H), 3.14 (ddd, $J = 15.5, 11.9, 5.8$ Hz, 1H), 2.91 (dd, $J = 15.4, 3.8$ Hz, 1H), 2.44 (s, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 192.01, 170.15, 168.70, 161.35, 153.49, 136.26, 134.51, 131.81, 130.37, 129.20, 126.28, 124.64, 119.96, 118.58, 118.40, 117.94, 113.53, 111.59, 109.91, 107.66, 106.03, 68.08, 53.87, 52.59, 52.55, 23.23, 21.60.

HRMS: Erwartet für $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{O}_6\text{N}_2$): 473,17071 gefunden: 473,17013.

$R_f = 0,59$ (Cyclohexan/Ethylacetat 3:2).

Schmelzpunkt 175°C.

6.3.3.18 Di-*tert*-butyl-indolochinolizin (98)

Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift I wurde 3-Formylchromon (174 mg; 1,0 mmol; 1,0 Äq.) mit Di-*tert*-butyl-acetylendicarboxylat (293 mg; 1,3 mmol; 1,3 Äq.), Tributylphosphin (121 mg; 0,6 mmol; 0,6 Äq.), Tryptamin (176 mg; 1,1 mmol; 1,1 Äq.) und (*R*)-(-)-Camphersulfonsäure (255 mg; 1,1 mmol; 1,1Äq.) in Toluol (5 ml) bei 80°C umgesetzt. Nach Reinigung wurde das Produkt (226 mg; 0,42 mmol; 42%) als amorpher gelber Feststoff erhalten.

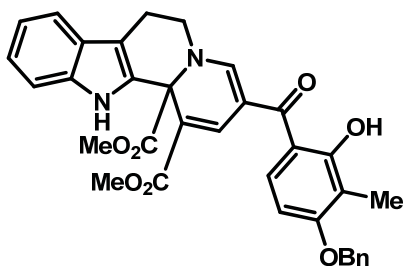
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 11.31 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 7.81 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.49 – 7.37 (m, 3H), 7.32 (dt, $J = 8.2, 0.9$ Hz, 1H), 7.18 (ddd, $J = 8.2, 7.1, 1.2$ Hz, 1H), 7.09 (ddd, $J = 8.0, 7.1, 1.0$ Hz, 1H), 7.01 (dd, $J = 8.3, 0.8$ Hz, 1H), 6.86 (ddd, $J = 8.5, 7.6, 1.2$ Hz, 1H), 3.88 (ddd, $J = 16.5, 12.2, 4.4$ Hz, 1H), 3.72 (dd, $J = 13.1, 5.1$ Hz, 1H), 3.15 (ddd, $J = 15.4, 12.0, 5.6$ Hz, 1H), 2.94 (dd, $J = 15.5, 3.6$ Hz, 1H), 1.58 (s, 9H), 1.48 (s, 9H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 191.92, 167.92, 161.27, 153.43, 136.06, 134.75, 134.35, 132.48, 130.28, 126.14, 122.69, 120.16, 119.67, 118.39, 118.33, 118.21, 116.07, 111.86, 107.83, 105.88, 83.76, 82.26, 69.07, 52.01, 28.35, 27.83, 23.35$.

HRMS: Erwartet für $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{32}\text{H}_{35}\text{O}_6\text{N}_2$): 543,24896 gefunden: 543,24858.

$R_f = 0,77$ (Cyclohexan/Ethylacetat 3:2).

6.3.3.19 Dimethyl- 4'-benzyloxy-3-methyl-indolochinolizin (99)



Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift I wurde 7-Benzyloxy-3-formyl-8-methylchromon (40 mg; 0,14 mmol; 1,0 Äq.) mit Dimethyl-acetylendicarboxylat (25 mg; 0,18 mmol; 1,3 Äq.), Triphenylphosphin (21 mg; 0,08 mmol; 0,6 Äq.), Tryptamin (24 mg; 0,15 mmol; 1,1 Äq.) und Camphersulfonsäure (35 mg; 0,15 mmol; 1,1Äq.) in Toluol (5ml) bei 80°C umgesetzt. Nach Reinigung wurde das Produkt (46 mg; 0,08 mmol; 59%) als gelber Feststoff erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 12.05 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 7.92 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.49 – 7.31 (m, 8H), 7.21 (s, 1H), 7.12 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 6.47 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 5.15 (s, 2H), 3.86 (d, $J = 5.6$ Hz, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.85 – 3.67 (m, 2H), 3.15 (ddd, $J = 17.7, 12.1, 5.7$ Hz, 1H), 2.93 (dd, $J = 15.3, 3.7$ Hz, 1H), 2.20 (s, 3H).

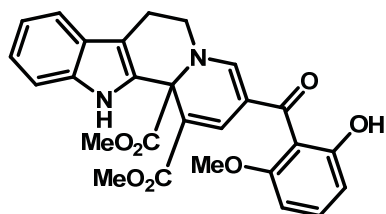
$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 191.98, 170.19, 168.79, 161.60, 161.35, 152.83, 136.90, 136.85, 136.13, 131.89, 129.36, 128.76, 128.13, 127.19, 126.08, 122.97, 119.86, 118.28, 114.66, 113.72, 112.97, 111.93, 108.25, 106.24, 102.49, 70.22, 67.97, 53.84, 52.53, 52.31, 23.17, 8.20.

HRMS: Erwartet für $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{34}\text{H}_{31}\text{O}_7\text{N}_2$): 579,21258 gefunden: 579,21214.

$R_f = 0,59$ (Cyclohexan/Ethylacetat 3:2).

Schmelzpunkt 230-235°C (Zersetzung).

6.3.3.20 Dimethyl- 6'-methoxy-indolochinolizin (100)



Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift I wurde 3-Formyl-5-methoxychromon (204 mg; 1,0 mmol; 1,0 Äq.) mit Dimethyl-acetylendicarboxylat (185 mg; 1,3 mmol; 1,3 Äq.), Triphenylphosphin (157 mg; 0,6 mmol; 0,6 Äq.), Tryptamin (168 mg; 1,05 mmol; 1,05 Äq.) und (*R*)-(-)-Camphersulfonsäure (255 mg; 1,1 mmol; 1,1Äq.) in Toluol (10ml) bei 90°C umgesetzt. Nach Reinigung wurde das Produkt (128 mg; 0,26 mmol; 26%) als gelber Feststoff erhalten.

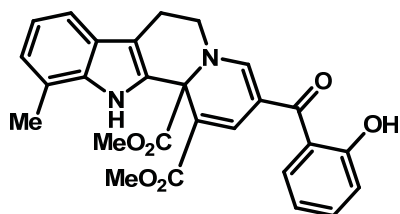
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9.11 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.49 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.35 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.31 – 7.25 (m, 1H), 7.20 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.11 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.63 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.45 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.83 – 3.68 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.24 – 3.06 (m, 1H), 2.94 (dd, $J = 15.4, 4.1$ Hz, 1H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 189.25, 169.96, 168.98, 160.25, 158.18, 153.98, 137.33, 136.09, 133.47, 132.05, 126.05, 122.91, 119.82, 118.26, 112.44, 112.13, 111.91, 110.67, 108.10, 107.67, 102.75, 68.10, 55.84, 53.82, 52.50, 52.47, 23.28.

HRMS: Erwartet für $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{O}_7\text{N}_2$): 489,16563 gefunden: 489,16490.

$R_f = 0,29$ (Cyclohexan/Ethylacetat 3:2).

6.3.3.21 Dimethyl-11-methyl-indolochinolizin (101)



Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift II wurde Pyranochromanon (142 mg; 0,42 mmol; 1,0 Äq.) mit 7-Methyl-tryptamin Hydrochlorid (100 mg; 0,47 mmol; 1,05 Äq.), Triethylamin (50 mg; 0,5 mmol; 1,1 Äq.) und Trifluoressigsäure (69 μ l; 0,9 mmol; 2 Äq.) in DMF (3 ml) bei 80°C umgesetzt. Nach wässriger Aufarbeitung wurde das Produkt im Vakuum getrocknet und Methanol (2 ml) zugegeben. Nachdem das Produkt ausgefallen war, wurde das Methanol dekantiert, das Produkt mit wenig Methanol gewaschen und im Vakuum getrocknet. Das Produkt (166 mg; 0,35 mmol; 78%) wurde als gelbes Pulver erhalten.

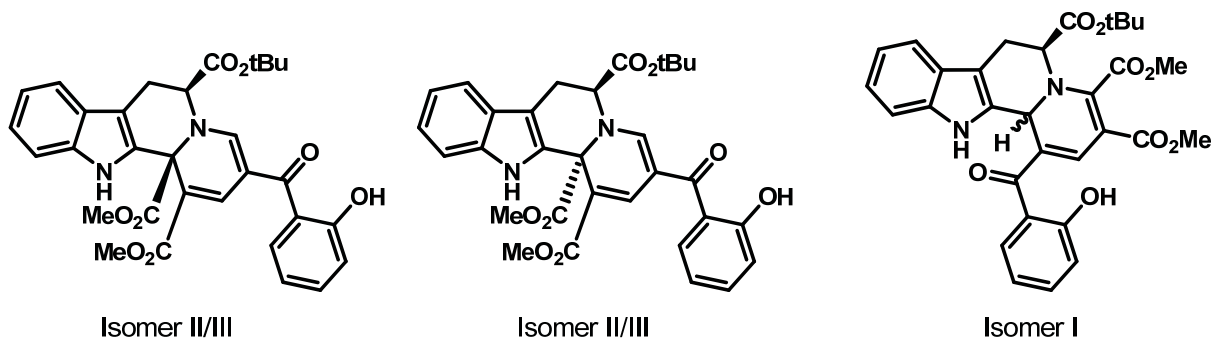
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 11.14 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 7.96 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.63 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 7.46 (dd, $J = 7.8, 1.5$ Hz, 1H), 7.42 (ddd, $J = 8.4, 7.3, 1.6$ Hz, 1H), 7.33 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.07 – 6.98 (m, 3H), 6.91 – 6.84 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.90 – 3.82 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.79 – 3.68 (m, 1H), 3.16 (ddd, $J = 15.8, 12.1, 5.6$ Hz, 1H), 2.93 (dd, $J = 15.4, 4.1$ Hz, 1H), 2.47 (s, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 192.00, 170.00, 168.87, 161.36, 153.52, 136.33, 135.79, 134.52, 131.41, 130.36, 125.55, 123.50, 121.08, 120.15, 119.95, 118.58, 118.40, 115.95, 113.57, 108.69, 106.03, 68.07, 53.91, 52.62, 52.58, 23.31, 16.61.

HRMS: Erwartet für $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{O}_6\text{N}_2$): 473,17071 gefunden: 473,17003.

$R_f = 0,58$ (Cyclohexan/Ethylacetat 3:2).

6.3.3.22 Di-methyl-indolochinolizin-6-*tert*-butylester (102)



Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift II wurde Pyranochromanon (300 mg; 0,95 mmol; 1,0 Äq.) mit L-Tryptophan-Methylester Hydrochlorid (269 mg; 1,00 mmol; 1,05 Äq.), Triethylamin (125 mg; 1,23 mmol; 1,3 Äq.) und Trifluoressigsäure (73 mg; 0,95 mmol; 1,0 Äq.) in DMF (5 ml) bei 70°C umgesetzt. Nach wässriger Aufarbeitung wurde das Produkt im Vakuum getrocknet. Das Produkt (480 mg; 0,86 mmol; 91%) wurde als Mischung von Enantiomeren erhalten.

Eine Probe des Produkts wurde mittel präparativer HPLC an chiraler stationärer Phase (Daicel IC Säule, Dichlormethan/Isohexan/Ethanol 30:70:0,6) aufgetrennt. Drei Isomere wurden in Reinform erhalten.

Isomer I

Orangefarbener, amorpher Feststoff

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ 11.19 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.67 (dd, $J = 8.0, 1.6$ Hz, 1H), 7.53 – 7.44 (m, 2H), 7.37 (d, $J = 0.9$ Hz, 1H), 7.30 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.20 – 7.13 (m, 1H), 7.14 – 7.04 (m, 2H), 6.94 – 6.88 (m, 1H), 6.72 (s, 1H), 4.47 (dd, $J = 6.0, 1.6$ Hz, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 3.46 – 3.33 (m, 2H), 1.35 (s, 9H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, CDCl_3) δ 198.27, 166.88, 164.66, 164.06, 162.17, 154.14, 139.26, 136.11, 136.03, 132.13, 131.18, 126.40, 122.63, 119.91, 119.81, 119.63, 119.06, 118.53, 118.05, 111.66, 106.00, 97.51, 83.82, 61.25, 54.19, 53.78, 51.81, 27.95, 24.64.

$R_f = 0,77$ (Cyclohexan/Ethylacetat 3:2).

Isomer II

Gelber amorpher Feststoff

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ 11.21 (d, $J = 41.5$ Hz, 1H), 8.95 (s, 1H), 7.92 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 7.68 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.45 (dd, $J = 7.8, 1.6$ Hz, 1H), 7.40 (ddd, $J = 8.4, 7.3, 1.7$ Hz, 1H), 7.35 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.21 (ddd, $J = 8.2, 7.1, 1.1$ Hz, 1H), 7.12 (ddd, $J = 7.9, 7.1, 0.9$ Hz, 1H), 6.99 (dd, $J = 8.3, 1.0$ Hz, 1H), 6.86 (td, $J = 7.9, 1.1$ Hz, 1H), 4.45 (dd, $J = 10.6, 4.5$ Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.33 – 3.18 (m, 2H), 1.46 (d, $J = 12.2$ Hz, 9H).

$R_f = 0,77$ (Cyclohexan/Ethylacetat 3:2).

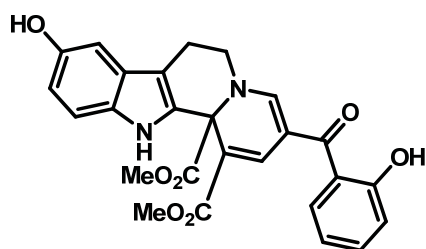
Isomer III

Gelber amorpher Feststoff

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ 11.43 (brs, 1H), 9.38 (s, 1H), 7.92 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 7.60 (dd, $J = 7.8, 1.6$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 7.50 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.44 (ddd, $J = 8.7, 7.3, 1.6$ Hz, 1H), 7.38 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.24 – 7.19 (m, 1H), 7.11 (dd, $J = 11.0, 3.9$ Hz, 1H), 7.03 (dd, $J = 8.3, 0.9$ Hz, 1H), 6.93 – 6.89 (m, 1H), 4.42 (dd, $J = 6.0, 1.5$ Hz, 1H), 3.84 (d, $J = 3.1$ Hz, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.51 – 3.45 (m, 1H), 3.23 (dd, $J = 15.5, 6.1$ Hz, 1H), 1.26 (s, 9H).

$R_f = 0,77$ (Cyclohexan/Ethylacetat 3:2).

6.3.3.23 Dimethyl-9-hydroxy-indolochinolizin (103)



Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift II wurde Pyranochromanon (439 mg; 1,39 mmol; 1,0 Äq.) mit Serotonin Hydrochlorid (310 mg; 1,46 mmol; 1,05 Äq.), Triethylamin (155 mg; 1,53 mmol; 1,1 Äq.) und Trifluoressigsäure (438 μl ; 5,7 mmol; 4,1 Äq.) in DMF (5 ml) bei 70°C umgesetzt. Nach wässriger Aufarbeitung wurde das Produkt im Vakuum getrocknet. Das Produkt (441 mg; 0,93 mmol; 67%) wurde als gelber Feststoff erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.87 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.50 – 7.35 (m, 2H), 7.16 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.01 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.91 – 6.81 (m, 2H), 6.80 – 6.70 (m, 1H), 3.86 (d, $J = 1.9$ Hz, 3H), 3.82 (d, $J = 1.9$ Hz, 3H), 3.72 (ddd, $J = 18.3, 12.4, 4.7$ Hz, 2H), 3.09 – 2.94 (m, 1H), 2.78 (dd, $J = 15.4, 3.7$ Hz, 1H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 192.06, 170.08, 168.73, 161.25, 153.55, 149.88, 136.31, 134.57, 132.70, 131.38, 130.40, 126.76, 119.94, 118.65, 118.39, 113.37, 112.85, 112.62, 107.59, 105.96, 102.90, 68.04, 53.97, 52.64, 52.45, 23.14.

HRMS: Erwartet für $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{O}_7\text{N}_2$): 475,14998 gefunden: 475,14940.

$R_f = 0,252$ (Cyclohexan/Ethylacetat 3:2).

Schmelzpunkt 180°C (Zersetzung).

6.3.4 Versuche zu Dominoreaktion mit verschiedenen Arylethylaminen

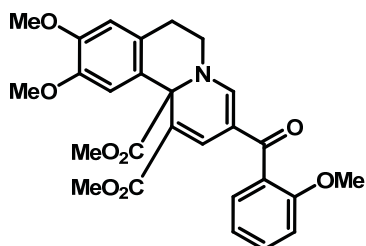
6.3.4.1 Dominoreaktion mit Phenylethylamin

Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift I wurde 3-Formylchromon (174 mg; 1,0 mmol; 1,0 Äq.) mit Dimethyl-acetylendicarboxylat (185 mg; 1,3 mmol; 1,3 Äq.), Triphenylphosphin (157 mg; 0,6 mmol; 0,6 Äq.), und Phenylethylamin (121 mg; 1,0 mmol; 1,0 Äq.) bei 80°C umgesetzt. Dann wurde Trifluoressigsäure (154; 1,35 mmol; 1,35Äq.) zugegeben. Das erwartete Produkt konnte nicht isoliert werden.

6.3.4.2 Dominoreaktion mit (3,4-Dimethoxy-phenyl)-ethylamin

Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift I wurde 3-Formylchromon (174 mg; 1,0 mmol; 1,0 Äq.) mit Dimethyl-acetylendicarboxylat (185 mg; 1,3 mmol; 1,3 Äq.), Triphenylphosphin (157 mg; 0,6 mmol; 0,6 Äq.), und (3,4-Dimethoxy-phenyl)-ethylamin (199 mg; 1,1 mmol; 1,1 Äq.) bei 80°C umgesetzt. Dann wurde Trifluoressigsäure (182mg; 1,6 mmol; 1,6Äq.) zugegeben. Eine dünnschichtchromatographische Reaktionskontrolle (Cyclohexan/Ethylacetat 6:4) zeigte keine Veränderung nach Zugabe der Säure.

6.3.4.3 Trimethyl-dihydro-pyrido-isochinolin-dimethylester (104)



Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift II wurde Dopamin Hydrochlorid (63 mg; 0,33 mol; 1,05 Äq.) mit Pyranochromanon (100 mg; 0,32 mmol; 1,00 Äq.), DIPEA (204 mg; 1,58 mmol; 5,00 Äq.) und Trifluoressigsäure (36 mg; 0,32 mmol; 1,05 Äq.) in DMF (3 ml) umgesetzt.

Nach wässriger Aufarbeitung, Extraktion mit Ethylacetat und Trocknen über Magnesiumsulfat wurde das Rohprodukt in Aceton (3 ml) aufgenommen und mit Kaliumcarbonat (219 mg; 1,58 mmol; 5,00 Äq.) und Dimethylsulfat (199 mg; 1,58 mmol; 5,00 Äq.) in einem Mikrowellenreaktor bei 120°C für 20 Minuten umgesetzt. Nach Waschen mit Ammoniumacetat-Lösung und Kochsalz-Lösung mit anschließender Trocknung über Magnesiumsulfat wurde das Rohprodukt mittels HPLC gereinigt (Nucleosil np Säule, Isohexan/(Dichlormethan/Ethanol 100:2) 9:1 bis 0:1). Das Produkt (52 mg; 0,11 mmol; 35%) wurde als amorpher gelber Feststoff erhalten.

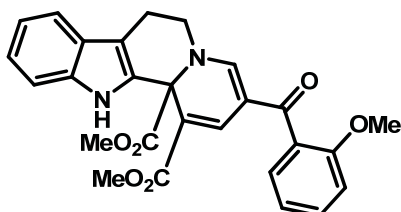
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.93 (s, 1H), 7.42 – 7.32 (m, 2H), 7.22 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 6.98 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 6.95 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.56 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.80 (d, $J = 0.7$ Hz, 6H), 3.78 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.69 – 3.58 (m, 2H), 3.16 – 3.03 (m, 1H), 2.86 (dd, $J = 16.5, 3.3$ Hz, 1H).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.93, 7.40, 7.38, 7.37, 7.36, 7.23, 7.21, 7.00, 6.98, 6.97, 6.95, 6.94, 6.68, 6.56, 3.85, 3.80, 3.80, 3.78, 3.75, 3.11, 3.09, 3.08, 3.06, 2.88, 2.87, 2.85, 2.84.

HRMS: Erwartet für $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{O}_8\text{N}$): 494,18094 gefunden: 494,18028.

$R_f = 0,58$ (Dichlormethan/Methanol 95:5).

6.3.4.4 Dimethyl-2'-methoxy-indolochinolizin (105)



Eine Lösung von Dimethyl-indolochinolizin (94 mg; 0,21 mmol; 1,0 Äq.), Iodmethan (175 mg; 1,23 mmol; 6,30 Äq.) und Kaliumcarbonat (560 mg; 4,05 mmol; 20 Äq.) in Aceton (5 ml) wurde über Nacht unter Rückfluss erhitzt. Die Reaktionslösung wurde dann in Ammoniumacetat-Lösung gegeben und mit Ethylacetat extrahiert, die organische Phase über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Chromatographische Reinigung des Rückstands durch MPLC (Kieselgel; Cyclohexan/Ethylacetat 0:1 bis 1:0) ergab das Produkt (32 mg; 0,07 mmol; 33%) als gelben Feststoff.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9.05 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.45 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H), 7.40 – 7.30 (m, 3H), 7.22 (dd, $J = 7.5, 1.7$ Hz, 1H), 7.17 (ddd, $J = 8.2, 7.1, 1.2$ Hz, 1H), 7.11 – 7.05 (m, 1H), 6.98 (td, $J = 7.4, 0.9$ Hz, 1H), 6.93 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.71 (dd, $J = 12.0, 4.3$ Hz, 1H), 3.60 (dd, $J = 13.1, 5.1$ Hz, 1H), 3.08 (ddd, $J = 17.6, 12.0, 5.6$ Hz, 1H), 2.86 (dd, $J = 15.4, 3.6$ Hz, 1H).

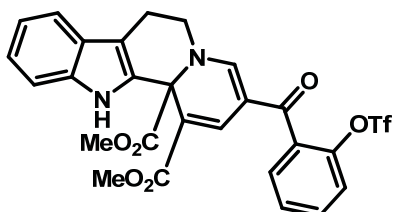
$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 188.87, 170.27, 169.15, 156.63, 153.92, 136.07, 132.27, 131.16, 129.25, 128.82, 126.08, 122.92, 120.81, 119.83, 118.26, 111.98, 111.65, 108.04, 107.75, 68.10, 55.89, 53.87, 52.55, 52.16, 23.30.

HRMS: Erwartet für $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{O}_6\text{N}_2$): 473,17071 gefunden: 473,17036.

$R_f = 0,28$ (Cyclohexan/Ethylacetat 3:2).

Schmelzpunkt: 216°C (Zersetzung).

6.3.4.5 Dimethyl-indolochinolizin -2'-trifluormethansulfonat (106)



Eine Lösung von Dimethyl-indolochinolizin (500 mg; 1,09 mmol; 1,0 Äq.), *N*-Phenyl-bis-(trifluormethansulfonimid) (468 mg; 1,31 mmol; 1,2 Äq.) und Triethylamin (276 mg; 2,73 mmol; 2,5 Äq.) in trockenem Dichlormethan (20 ml) wurde bei Zimmertemperatur für zwei Tage gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter reduziertem Druck entfernt und chromatographisch gereinigt (Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat 8:2 bis 7:3). Das Produkt (592 mg; 1,00 mmol; 92%) wurde als gelber amorpher Feststoff erhalten.

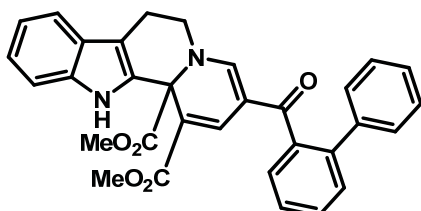
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9.06 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.54 (ddd, $J = 8.3, 5.3, 3.9$ Hz, 1H), 7.49 – 7.44 (m, 3H), 7.39 – 7.32 (m, 3H), 7.20 (ddd, $J = 8.2, 7.1, 1.2$ Hz, 1H), 7.13 – 7.07 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.85 – 3.75 (m, 1H), 3.65 (dd, $J = 12.9, 5.1$ Hz, 1H), 3.12 (ddd, $J = 17.4, 12.0, 5.5$ Hz, 1H), 2.89 (dd, $J = 15.4, 4.0$ Hz, 1H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 184.68, 169.70, 168.77, 154.22, 146.17, 136.12, 134.89, 133.09, 131.67, 131.55, 130.28, 129.63, 128.45, 127.34, 126.02, 123.56, 123.00, 122.41, 120.16, 119.85, 118.30, 116.98, 111.94, 108.24, 107.02, 68.23, 53.90, 52.60, 23.12.

HRMS: Erwartet für $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{27}\text{H}_{22}\text{O}_8\text{N}_2\text{F}_3\text{S}$): 591,10435 gefunden: 591,10410.

$R_f = 0,38$ (Cyclohexan/Ethylacetat 3:2).

6.3.4.6 Dimethyl-2'-phenyl-indolochinolizin (107)



Zu einer Lösung von Dimethyl-indolochinolizin -2'-trifluormethansulfonat (100 mg; 0,17 mmol; 1,0 Äq.) und Benzolboronsäure (31 mg; 0,25 mmol; 1,5 Äq.) in Toluol (33 ml) wurden

Wasser (11 ml) und Kaliumcarbonat (90 mg; 0,42 mmol; 2,5 Äq.) gegeben, und die Lösung wurde entgast. Dann wurde Dichlor[1,1'-bis-(diphenylphosphino)ferrocen]palladium(II) (6 mg; 9 μ mol; 0,05 Äq.) zugegeben und bei 80°C gerührt, bis kein Edukt mehr vorhanden war. Die Reaktionsmischung wurde in Wasser geschüttelt und mit Ethylacetat extrahiert, die organische Phase wurde mit Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter reduziertem Druck entfernt und der Rückstand chromatographisch gereinigt (12 g Kieselgel; Cyclohexan/Ethylacetat 0:1 bis 1:0). Das Produkt (85 mg; 0,16 mmol; 97%) wurde als gelber Feststoff erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.92 (s, 1H), 7.54 – 7.49 (m, 1H), 7.47 – 7.41 (m, 5H), 7.34 – 7.27 (m, 4H), 7.19 (dd, $J = 11.1, 4.0$ Hz, 3H), 7.10 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.68 – 3.55 (m, 1H), 3.46 (s, 1H), 2.92 (s, 1H), 2.77 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H).

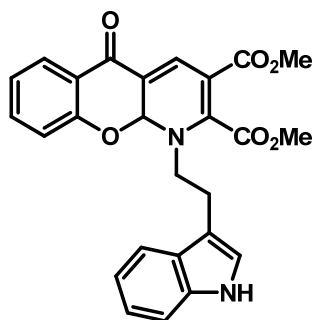
$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 169.78, 168.83, 140.27, 138.74, 135.98, 131.88, 129.99, 129.89, 128.86, 128.81, 128.53, 128.51, 128.50, 128.47, 127.65, 127.58, 126.08, 122.81, 119.72, 118.16, 111.86, 109.91, 107.90, 67.81, 53.68, 52.40, 51.95, 22.92.

HRMS: Erwartet für $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{32}\text{H}_{27}\text{O}_5\text{N}_2$): 519,19145 gefunden: 519,19082.

$R_f = 0,41$ (Cyclohexan/Ethylacetat 3:2).

6.3.5 Versuche zur Aufklärung des Reaktionsmechanismus

6.3.5.1 Intermediat der Dominoreaktion (109)



Eine Lösung von Pyranochromanon (1,0 g; 3,16 mmol; 1,0 Äq.) und Tryptamin (557 mg; 3,48 mmol; 1,1 Äq.) in Toluol wurde für 10 Minuten auf 90°C erhitzt, die dünnschichtchromatographische Kontrolle (Cyclohexan/Ethylacetat 3:2) zeigte vollständigen Umsatz. Die Reakti-

onlösung wurde chromatographisch gereinigt (Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat 7:3). Das erhaltene Produkt wurde mit Dichlormethan koevaporiert und mit Methanol bei 0°C ausgefällt. Das Produkt (1,40 g; 3,06 mmol; 97%) wurde als orangegelber, amorpher Feststoff erhalten.

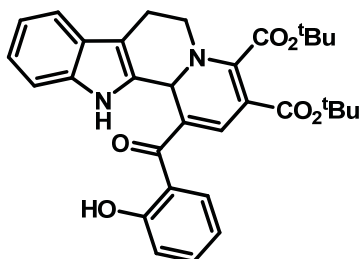
$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, DMSO, 60°C) δ 10.79 (s, 1H), 7.80 (dd, $J = 7.8, 1.6$ Hz, 1H), 7.61 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.55 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.35 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.22 – 7.16 (m, 2H), 7.13 (dd, $J = 9.9, 4.9$ Hz, 1H), 7.10 – 7.04 (m, 1H), 7.03 – 6.98 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.14 (brs, $J = 38.6$ Hz, 2H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, DMSO, 60°C) δ 180.62, 162.97, 136.33, 136.07, 126.68, 126.51, 123.15, 122.98, 121.77, 120.81, 118.22, 118.04, 117.62, 111.23, 109.41, 53.01, 52.24, 52.22, 51.51, 25.09, 25.03.

$R_f = 0,28$ (Cyclohexan/Ethylacetat 3:2).

HRMS: Berechnet für $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{O}_6\text{N}_2$): 459,15506 gefunden: 459,15458.

6.3.5.2 Di-*tert*-butyl-indolochinolizin Nebenprodukt (110)



Die Verbindung wurde bei der Synthese von Di-*tert*-butyl-indolochinolizin aus der Reaktionsmischung isoliert.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 11.07 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.67 (dd, $J = 7.9, 1.6$ Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.55 – 7.42 (m, 2H), 7.33 – 7.28 (m, 1H), 7.19 – 7.13 (m, 1H), 7.13 – 7.07 (m, 2H), 6.93 – 6.87 (m, 1H), 6.50 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 4.11 (dd, $J = 13.5, 5.2$ Hz, 1H), 3.57 – 3.47 (m, 1H), 3.33 (t, $J = 12.7$ Hz, 1H), 2.89 (dd, $J = 15.0, 3.2$ Hz, 1H), 1.65 (d, $J = 5.4$ Hz, 9H), 1.39 (s, 9H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 197.45, 163.12, 161.38, 154.44, 143.50, 136.00, 135.30, 134.02, 131.75, 126.73, 122.52, 120.48, 119.99, 118.63, 118.55, 118.09, 115.82, 111.82, 107.32, 85.48, 80.32, 57.55, 50.00, 28.42, 28.22, 27.14.

HRMS: Erwartet für $[M+H]^+$ ($C_{32}H_{34}N_2O_6$): 543,24896 gefunden: 543,24719.

$R_f = 0,83$ (Cyclohexan/Ethylacetat 3:2).

6.3.6 Versuche zu stereoselektiven Dominoreaktionen

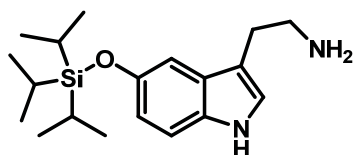
6.3.6.1 Allgemeine Arbeitsvorschrift für die stereoselektive Dominoreaktion

Zu einer Lösung des angegebenen Edukts (16-22 μmol) im angegebenen Lösungsmittel (0,3 ml/ μmol Edukt) wurden bei der angegebenen Temperatur der angegebene Katalysator (0,1 Äq.) und Molekularsiebe (4Å, 80 mg) zugegeben. Die Ansätze wurden über die angegebene Zeit gerührt, filtriert, eingeeengt und chromatographisch gereinigt (Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat 4:1). Der Enantiomerenüberschuss der einzelnen Produkte wurden mittels HPLC (IC-Säule, Hexan/(Dichlormethan/Ethanol 100:2) 3:2) ermittelt.

| Eintrag | Edukt | Katalysator | Molekularsieb (4Å) | Lösungsmittel | Umsatz | T | t | %ee |
|---------|------------|-------------|--------------------|-----------------|-------------|------|------|-----|
| 1 | 42 | 113 | Ja | Toluol | Partiell | 70°C | 18 h | 59 |
| 2 | 42 | 113 | Nein | Toluol | Partiell | 70°C | 18 h | 46 |
| 3 | 42 | — | Ja | Toluol | Kein | 70°C | 48 h | — |
| 4 | 109 | 113 | Nein | Toluol | Vollständig | 40°C | 48 h | 63 |
| 5 | 109 | 113 | Ja | Toluol | Vollständig | 40°C | 72 h | 56 |
| 6 | 109 | 114 | Nein | Toluol | Vollständig | 40°C | 72 h | 50 |
| 7 | 109 | 114 | Ja | Toluol | Vollständig | 40°C | 72 h | 39 |
| 8 | 109 | 115 | Nein | Toluol | Partiell | 40°C | 72 h | 48 |
| 9 | 109 | 115 | Ja | Toluol | Partiell | 40°C | 72 h | 50 |
| 10 | 109 | 113 | Nein | Dichlormethan | Vollständig | 70°C | 24 h | 9 |
| 11 | 109 | 113 | Nein | Chloroform | Vollständig | 70°C | 24 h | 39 |
| 12 | 109 | 113 | Nein | Ethylacetat | Vollständig | 70°C | 24 h | 21 |
| 13 | 109 | 113 | Nein | Acetonitril | Vollständig | 70°C | 24 h | 15 |
| 14 | 109 | 113 | Nein | 1,4-Dioxan | Kein | 70°C | 24 h | — |
| 15 | 109 | 113 | Nein | Aceton | Kein | 70°C | 24 h | — |
| 16 | 109 | 113 | Nein | Tetrahydrofuran | Kein | 70°C | 24 h | — |
| 17 | 109 | 113 | Nein | Methanol | Kein | 70°C | 24 h | — |

6.3.7 Synthese der Sonden mit Amin-Funktion zur Affinitätschromatographie

6.3.7.1 *O*-TIPS-Serotonin (118)



Eine Lösung von Serotonin-Hydrochlorid (1,10 g; 5,17 mmol; 1,0 Äq.), TIPSCI (1,33 ml; 6,21 mmol; 1,2 Äq.) und Imidazol (2,82 g; 41,4 mmol; 8Äq.) in DMF (10 ml) wurde bei Zimmertemperatur 5 Stunden gerührt. Das Gemisch wurde mit Ethylacetat (50 ml) verdünnt und mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung (50 ml gesättigte Lösung und 50 ml Wasser) gewaschen. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und direkt chromatographisch gereinigt (110g Kieselgel, Ethylacetat/Methanol/Ammoniakwasser (25%) 94:5:1 bis 84:15:1). Nach Trocknen im Vakuum über Nacht wurde das Produkt (1,26 g; 3,8 mmol; 73%) als wachsartiger Feststoff isoliert.

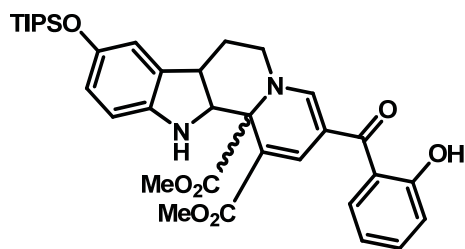
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.88 (s, 1H), 7.18 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.05 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.80 (dd, $J = 8.7, 2.3$ Hz, 1H), 3.00 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 2.84 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 1.51 (s, 4H), 1.35 – 1.21 (m, 3H), 1.12 (d, $J = 7.3$ Hz, 18H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 149.74, 132.05, 128.35, 122.92, 116.31, 113.66, 111.48, 108.26, 42.53, 29.83, 18.26, 12.95$.

HRMS: Erwartet für $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{19}\text{H}_{33}\text{ON}_2\text{Si}$): 333.23567 gefunden: 333.23583.

$R_f = 0,36$ (Ethylacetat/Methanol/Ammoniakwasser (25%) 80:20:2).

6.3.7.2 Dimethyl-9-*O*-TIPS-indolochinolizin (119)



Eine Mischung von 3-Formylchromon (252 mg; 1,45 mmol; 1,0 Äq.) und Toluol (5 ml) wurde auf 90°C erhitzt. Zu der Lösung wurde DMAD (232 mg; 1,89 mmol; 1,3 Äq.) gefolgt von Triphenylphosphin (228 mg; 0,87 mmol; 0,6 Äq.) gegeben. Eine dünnschichtchromatographische Kontrolle (Dichlormethan/Methanol 100:1) zeigte nach 5 Minuten den kompletten Umsatz des 3-Formylchromons. Danach wurde eine Lösung von *O*-TIPS-Serotonin (530 mg; 1,6 mmol; 1,1 Äq.) in Toluol zugegeben. Eine dünnschichtchromatographische Kontrolle (Cyclohexan/Ethylacetat 3:2) zeigte nach 5 Minuten den kompletten Umsatz des Zwischenprodukts. Nach Zugabe von Diphenylphosphat (399 mg; 1,6 mmol; 1,1 Äq.) wurde für weitere 15 Minuten gerührt. Eine dünnschichtchromatographische Kontrolle (Cyclohexan/Ethylacetat 3:2) zeigte den vollständigen Umsatz zum Produkt. Die Reaktionsmischung wurde direkt chromatographisch gereinigt (Cyclohexan/Ethylacetat 85:15) und das Produkt (406 mg; 0,64 mmol; 44%) als gelber, amorpher Feststoff erhalten.

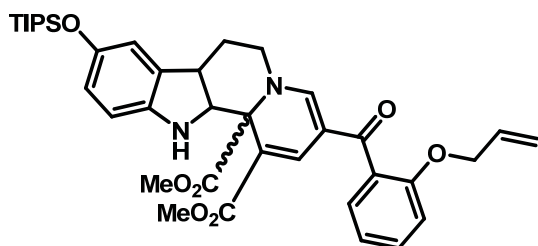
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 11.26 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 7.94 (dd, $J = 5.3, 1.9$ Hz, 1H), 7.62 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.45 (dt, $J = 4.9, 2.4$ Hz, 1H), 7.44 – 7.36 (m, 1H), 7.17 (dt, $J = 8.5, 4.2$ Hz, 1H), 7.01 (dt, $J = 4.4, 2.1$ Hz, 1H), 6.90 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 6.87 (ddd, $J = 8.4, 6.0, 1.2$ Hz, 1H), 6.81 (dd, $J = 8.7, 2.3$ Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.81 – 3.69 (m, 2H), 3.11 (ddd, $J = 15.4, 12.0, 5.8$ Hz, 1H), 2.86 (dd, $J = 15.4, 3.5$ Hz, 1H), 1.34 – 1.21 (m, 3H), 1.11 (d, $J = 7.0$ Hz, 18H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) $\delta = 191.99, 170.02, 168.67, 161.38, 153.47, 150.02, 136.24, 134.49, 132.33, 131.56, 130.36, 126.72, 119.98, 118.56, 118.41, 117.06, 113.55, 112.22, 107.72, 107.34, 106.04, 68.08, 53.89, 52.56, 23.27, 18.18, 12.87$.

HRMS: Erwartet für $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{35}\text{H}_{45}\text{N}_2\text{O}_7\text{Si}$): 631,28340 gefunden: 631,28270.

$R_f = 0,64$ (Cyclohexan/Ethylacetat 3:2).

6.3.7.3 Dimethyl-2'-allyl-9-O-TIPS-indolochinolizin (120)



Eine Suspension von Cäsiumcarbonat (530 mg; 1,63 mmol; 3,0 Äq.), Dimethyl-9-O-TIPS-indolochinolizin (342 mg; 0,542 mmol; 1,0 Äq.) und Allylbromid (94 μ l; 1,0 mmol; 2,0 Äq.) in Aceton (8 ml) wurde zwei Stunden unter Rückfluss erhitzt. Die Reaktionsmischung wurde mit Wasser verdünnt und mit Dichlormethan extrahiert. Trocknen der organischen Phase über Magnesiumsulfat und Entfernen des Lösungsmittels lieferte das Rohprodukt. Nach chromatographischer Reinigung (Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat 85:15 bis 75:25) wurde das Produkt (346 mg; 0,52 mmol; 95%) als gelber amorpher Feststoff erhalten.

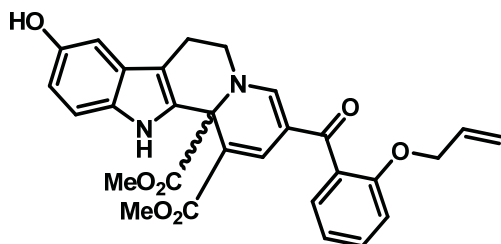
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 8.82 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.43 – 7.30 (m, 2H), 7.28 (dd, $J = 7.5$, 1.6 Hz, 1H), 7.14 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.00 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 6.91 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.86 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 6.78 (dd, $J = 8.7$, 2.3 Hz, 1H), 5.85 (ddd, $J = 15.6$, 10.4, 5.1 Hz, 1H), 5.25 (dd, $J = 17.3$, 1.1 Hz, 1H), 4.98 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 4.56 – 4.41 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.75 – 3.66 (m, 1H), 3.58 (dd, $J = 12.9$, 5.1 Hz, 1H), 3.03 (ddd, $J = 17.4$, 12.2, 5.6 Hz, 1H), 2.77 (dd, $J = 15.3$, 3.8 Hz, 1H), 1.25 (se, $J = 7.4$ Hz, 3H), 1.10 (d, $J = 7.4$ Hz, 18H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) $\delta = 188.65$, 170.11, 169.04, 155.51, 153.84, 149.88, 136.15, 132.86, 132.74, 131.52, 131.14, 129.74, 129.46, 126.79, 121.31, 117.31, 116.83, 113.16, 112.15, 107.69, 107.54, 107.29, 69.48, 68.10, 53.73, 52.37, 52.08, 23.33, 18.17, 12.85.

HRMS: Erwartet für $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{38}\text{H}_{49}\text{N}_2\text{O}_7\text{Si}$): 671,31470 gefunden: 671,31401.

$R_f = 0,46$ (Cyclohexan/Ethylacetat 3:2).

6.3.7.4 Dimethyl-2'-allyl-indolochinolizin (121)



Methode I

Zu einer Lösung von Dimethyl-2'-allyl-9-O-TIPS-indolochinolizin (410 mg; 611 μmol ; 1,0 Äq.) in Tetrahydrofuran (10 ml) wurde Tetrabutylammoniumfluorid (208 mg; 794 μmol ; 1,3 Äq.) gegeben. Nach einer Minute zeigte eine dünnschichtchromatographische Kontrolle (Cyclohexan/Ethylacetat 30:70) kein Edukt mehr. Die Reaktionslösung wurde in gesättigte Natriumhydrogencarbonat-Lösung (20 ml) gegeben und mit Ethylacetat extrahiert, die organische Phase mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung, gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung und Wasser gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter reduziertem Druck entfernt. Nach Zugabe von Methanol (20 ml) fiel das Produkt als gelber Feststoff aus. Die Mischung wurde auf 0°C gekühlt, filtriert und mit wenig Methanol gewaschen. Trocknen unter Vakuum ergab das Produkt (266 mg; 517 μmol ; 85%) als gelbes Pulver.

Methode II

Eine Lösung von Pyranochromanon (1,83 g; 5,79 mmol; 1,0 Äq.) und *O*-TIPS-Serotonin (2,02 g; 6,08 mmol; 1,05 Äq.) in Toluol (40 ml) wurde auf 70°C erhitzt. Nach 30 Minuten zeigte eine dünnschichtchromatographische Reaktionskontrolle (Cyclohexan/Ethylacetat 3:2) den vollständigen Umsatz der Edukte. Nach Zugabe von Trifluoressigsäure (89 μl ; 1,16 mmol; 0,2 Äq.) wurde für weitere 20 Minuten bei 70°C gerührt, eine erneute dünnschichtchromatographische Kontrolle (Cyclohexan/Ethylacetat 3:2) zeigte vollständigen Umsatz des Zwischenprodukts. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und das Rohprodukt eine Stunde bei 23 mbar gehalten. Das Produkt, ein gelber Schaum, wurde ohne weitere Reinigung in der nächsten Stufe eingesetzt.

Zu einer Lösung des Dimethyl-9-O-TIPS-indolochinolizins in Aceton (12 ml) wurde Cäsiumcarbonat (2,83 g; 8,69 mmol; 1,5 Äq.) und Allylbromid (651 μ l; 7,53 mmol; 1,3 Äq.) gegeben. Nach 30 Minuten Rühren unter Rückfluss erfolgte die wässrige Aufarbeitung. Die Reaktionsmischung wurde in 100 ml Wasser geschüttet und mit 50 ml Ethylacetat extrahiert. Nach Waschen der organischen Phase mit Wasser (50 ml) und Natriumchlorid-Lösung (ges, 50 ml) und Trocknen über Magnesiumsulfat wurde das Lösungsmittel im Vakuum verdampft. Nachfolgendes Koevaporieren mit Dichlormethan ergab das Rohprodukt als gelben Schaum. Das Rohprodukt wurde ohne weitere Reinigung in der nächsten Stufe eingesetzt.

Eine Lösung des Dimethyl-2'allyl-9-O-TIPS-indolochinolizins in Tetrahydrofuran (40 ml) wurde mit Tetrabutylammoniumfluorid (1,97 g; 7,53 mmol; 1,3 Äq.) versetzt. Nach einer Minute zeigte die dünnschichtchromatographische Kontrolle (Cyclohexan/Ethylacetat 30:70) vollständigen Umsatz. Die Reaktionslösung wurde in Natriumhydrogencarbonat-Lösung (ges, 100 ml) gegeben und mit Ethylacetat extrahiert, die organische Phase mit Wasser und Natriumchlorid-Lösung (ges.) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum verdampft. Das kristalline Rohprodukt wurde mit 20 ml Methanol versetzt. Nach 20 Minuten im Ultraschallbad bei Raumtemperatur wurde die Mischung auf 0°C gekühlt und über eine Glasfritte (Porengröße 3) filtriert. Das Produkt wurde mit kaltem Methanol (3x15 ml) gewaschen, im Vakuum getrocknet und als gelbes Pulver (2,40 g; 4,67 mmol; 81%) erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO) δ 9.37 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.41 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.01 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.64 (dd, J = 8.7, 2.0 Hz, 1H), 5.82 (ddd, J = 15.2, 9.4, 4.2 Hz, 1H), 5.21 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 4.91 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 4.53 (d, J = 4.5 Hz, 2H), 4.13 – 3.99 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.43 (dd, J = 12.0, 8.2 Hz, 1H), 2.98 – 2.84 (m, 1H), 2.70 (dd, J = 15.5, 4.6 Hz, 1H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, DMSO) δ = 187.42, 170.03, 166.57, 154.78, 153.82, 150.72, 133.87, 133.07, 132.44, 130.94, 130.65, 128.96, 126.55, 120.79, 116.70, 112.97, 112.76, 112.14, 111.80, 106.29, 105.86, 101.75, 68.31, 67.22, 53.42, 52.30, 49.76, 48.64, 22.46.

HRMS: Erwartet für $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{29}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_7$): 515,18128 gefunden: 515,18027.

$R_f = 0,50$ (Ethylacetat).

Schmelzpunkt: 244°C (Zersetzung).

6.3.7.5 Racematspaltung des Dimethyl-2'-allyl-indolochinolizins (121)

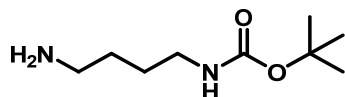
Die Racematspaltung wurde mit einer Daicel Chiralpak IC Säule (10x260 mm) auf einer Dionex UltiMate3000 HPLC und Isohexan/Dichlormethan/Ethanol (20:80:1.6) als Eluenten bei 4 ml/min durchgeführt.

Das Racemat (60 mg) wurde in einen Rundkolben eingewogen und in Chloroform/Methanol (20 ml, 9:1) im Ultraschallbad gelöst. Die Lösung wurde auf 1 ml eingeeengt und Dichlormethan (6 ml) dazugegeben. Die Lösung wurde wieder auf 1 ml reduziert und Dichlormethan (3 ml) zugegeben. Die Lösung wurde filtriert und sofort in die HPLC injiziert. Das (*R*)-Enantiomer eluierte nach 10,5 Minuten, das (*S*)-Enantiomer nach 16 Minuten. Die reinen Enantiomere wurden als amorphe Feststoffe erhalten.

(*R*)-Enantiomer : $[\alpha]_{20}^D: -160^\circ$ ($c = 1,8$ g/100 ml).

(*S*)-Enantiomer : $[\alpha]_{20}^D: +165^\circ$ ($c = 1,7$ g/100 ml).

6.3.7.6 *tert*-Butyl 4-aminobutylcarbammat (122)

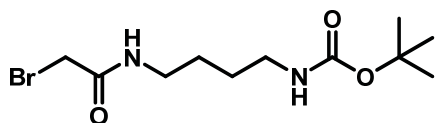


Eine Lösung von 1,4-Diaminobutan (4,99 g; 56,6 mmol; 3Äq.) in einer Mischung aus trockenem Methanol (110 ml) und Triethylamin (11 ml) wurde auf 0°C gekühlt und eine Lösung von Di-*tert*-butyldicarbonat (4,12 g; 18,9 mmol; 1 Äq.) in trockenem Methanol (20 ml) über 10 min zugetropft. Die Reaktionsmischung wurde für zwei Stunden bei Zimmertemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde filtriert und das Filtrat eingeeengt. Chromatographische Reinigung (Kieselgel, Ethylacetat/Methanol/Ammoniakwasser (25%) 94:5:1 bis 80:20:1) lieferte das Produkt (2,14 g; 11,4 mmol; 60%) als viskoses, leicht gelbes Öl. Das $^1\text{H-NMR}$ Spektrum stimmt mit der Literatur überein.^[136]

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 4.76 (s, 1H), 3.08 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.67 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 1.55 – 1.32 (m, 15H).

^{13}C -NMR (101 MHz, CDCl_3) δ = 156.10, 79.07, 41.84, 40.48, 30.84, 28.50, 27.55.

6.3.7.7 *tert*-butyl 4-(2-bromacetamido)butylcarbamat (123)



Eine Lösung von Bromacetyl bromid (652 μl ; 7,49 mmol; 2,0 Äq.) in Tetrahydrofuran (50 ml) wurde bei 0°C vorgelegt und eine Lösung von *tert*-Butyl 4-aminobutylcarbamat (705 mg; 3,74 mmol; 1,0 Äq.) und DIPEA (981 μl ; 5,62 mmol; 1,5 Äq.) in Tetrahydrofuran (20 ml) mittels Spritzenpumpe über eine Stunde zugetropft. Es wurde eine weitere Stunde bei Zimmertemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Ethylacetat (50 ml) verdünnt und mit Ammoniumchlorid-Lösung (halbgesättigt, 100 ml), Natriumhydrogencarbonat-Lösung (halbgesättigt, 100 ml) und Natriumchlorid-Lösung (ges, 2x50 ml) gewaschen. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Zweimaliges Koevaprieren mit Dichlormethan lieferte ein leicht braunes Öl, das sich unter Vakuum verfestigte. Das Produkt (1,06 g; 3,43 mmol; 92%) wurde als hellbrauner, wachsartiger Feststoff erhalten.

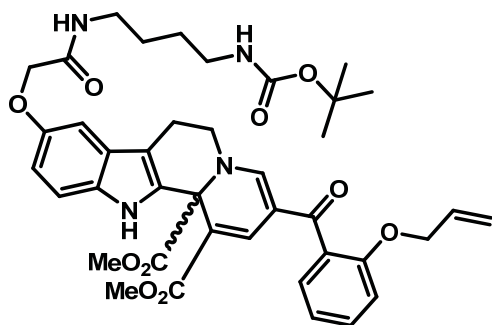
^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6.66 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 4.61 (s, J = 52.3 Hz, 1H), 3.84 (s, J = 15.4 Hz, 2H), 3.28 (dd, J = 6.6 Hz, 2H), 3.12 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 1.59 – 1.44 (m, 4H), 1.41 (s, J = 4.6 Hz, 9H).

^{13}C -NMR (101 MHz, CDCl_3) δ = 165.67, 156.27, 79.52, 40.03, 29.47, 28.60, 27.70, 26.64.

HRMS: Erwartet für $[\text{M}+\text{H}]^+(\text{C}_{11}\text{H}_{22}\text{O}_3\text{N}_2\text{Br})$: 309,08083 gefunden: 309,08104; Erwartet für $[\text{M}+\text{H}]^+(\text{C}_{11}\text{H}_{22}\text{O}_3\text{N}_2^{81}\text{Br})$: 311,07879 gefunden: 311,07886; Erwartet für $[\text{M}+\text{Na}]^+(\text{C}_{11}\text{H}_{22}\text{O}_3\text{N}_2\text{BrNa})$: 331,06278 gefunden: 331,06287; Erwartet für $[\text{M}+\text{Na}]^+(\text{C}_{11}\text{H}_{22}\text{O}_3\text{N}_2^{81}\text{BrNa})$: 333,06073 gefunden: 333,06082.

R_f = 0,38 (Cyclohexan/Ethylacetat 30:70).

6.3.7.8 Zweifach geschützte Sonde mit Amin-Funktion (124)



Eine Mischung von Dimethyl-2'-allyl-indolochinolizin (250 mg; 0,49 mmol; 1,0 Äq.), *tert*-Butyl 4-(2-bromacetamido)-butylcarbammat (225 mg; 0,73 mmol; 1,5 Äq.), Kaliumcarbonat (101 mg; 0,73 mmol; 1,5 Äq.) und Aceton (3 ml) in einem Mikrowellenreaktionsgefäß wurde 40 Minuten bei 130°C mit Mikrowellen bestrahlt. Das Reaktionsgemisch wurde dann in Natriumchlorid-Lösung (halbkonzentriert; 50 ml) aufgenommen und mit Ethylacetat (2x 30 ml) extrahiert. Waschen der vereinigten organischen Phasen mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung und Trocknen über Magnesiumsulfat lieferte das Rohprodukt, welches durch MPLC gereinigt wurde (25 g Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat 1:0 bis 0:1). Entfernen des Lösungsmittels unter Vakuum ergab das Produkt (281 mg; 0,38 mmol; 81%) als gelben Schaum

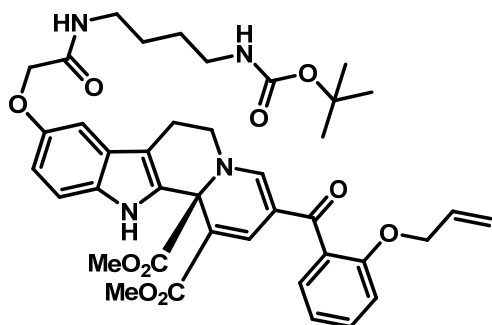
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 9.02 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.42 – 7.32 (m, $J = 6.8$ Hz, 2H), 7.32 – 7.23 (m, $J = 15.5, 7.7$ Hz, 2H), 7.06 – 6.98 (m, 1H), 6.98 – 6.92 (m, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.92 – 6.84 (m, $J = 15.2, 7.9$ Hz, 2H), 6.75 (brs, 1H), 5.88 (dd, $J = 10.2, 5.2$ Hz, 1H), 5.28 (dd, $J = 17.0, 5.4$ Hz, 1H), 5.01 (s, 1H), 4.63 (s, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.51 (s, 2H), 3.85 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 3.80 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 3.68 (dd, $J = 46.6, 6.2$ Hz, 2H), 3.35 (d, $J = 5.8$ Hz, 2H), 3.10 (s, 2H), 3.07 – 2.98 (m, 1H), 2.89 – 2.72 (m, 1H), 1.64 – 1.53 (m, $J = 6.7$ Hz, 2H), 1.53 – 1.46 (m, $J = 6.6$ Hz, 2H), 1.44 (d, $J = 7.0$ Hz, 9H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) $\delta = 188.93, 170.17, 169.36, 169.27, 156.39, 155.72, 154.13, 152.20, 136.50, 133.87, 133.06, 132.13, 131.46, 129.96, 129.61, 126.75, 121.57, 117.51, 113.42, 113.26, 113.24, 108.16, 108.00, 102.07, 79.54, 69.68, 68.82, 68.28, 54.03, 52.68, 52.16, 40.57, 39.02, 28.79, 27.83, 27.29, 23.47$.

HRMS: Erwartet für $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{40}\text{H}_{47}\text{N}_4\text{O}_{10}$): 743,32867 gefunden: 743,32837.

$R_f = 0,36$ (Cyclohexan/Aceton 1:1).

6.3.7.9 Zweifach geschützte Sonde mit Amin-Funktion, (*R*)-Enantiomer (127)

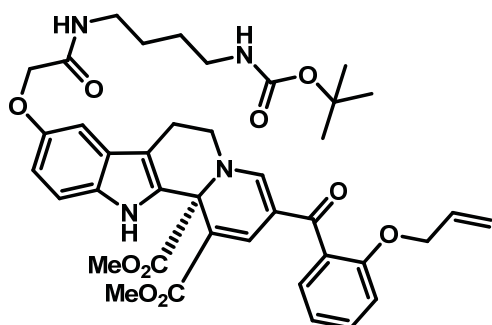


Die Synthese wurde analog der für das Racemat beschriebenen mit (*R*)-Dimethyl-2'-allyl-indolochinolizin (177 mg; 0,34 mmol) durchgeführt. Das Produkt (204 mg; 0,27 mmol; 80%) wurde als gelber Schaum isoliert.

HRMS: Erwartet für $[M+H]^+$ ($C_{40}H_{47}N_4O_{10}$): 743,32867 gefunden: 743,32871.

$[\alpha]_{20}^D$: -126° (c = 3,9 g/100 ml).

6.3.7.10 Zweifach geschützte Sonde mit Amin-Funktion, (*S*)-Enantiomer (130)

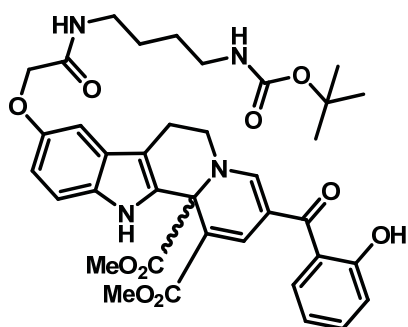


Die Synthese wurde analog der für das Racemat beschriebenen mit (*S*)-Dimethyl-2'-allyl-indolochinolizin 165 mg (0,32 mmol) durchgeführt. Das Produkt (193 mg; 0,26 mmol; 81%) wurde als gelber Schaum isoliert.

HRMS: Erwartet für $[M+H]^+$ ($C_{40}H_{47}N_4O_{10}$): 743,32867 gefunden: 743,32870.

$[\alpha]_{20}^D$: +129° (c = 5,4 g/100 ml).

6.3.7.11 Boc-geschützte Sonde mit Amin-Funktion (125)



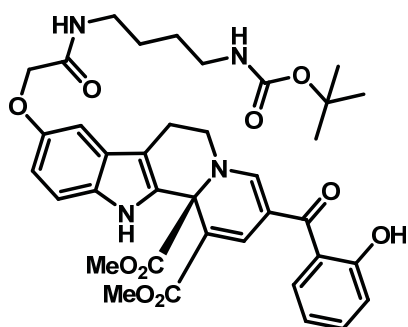
Zu einer entgasten Lösung der zweifach geschützten, aminfunktionalisierten Sonde (290 mg; 0,39 mmol; 1,0 Äq.) und Anilin (163 µl; 1,8 mmol; 4,6 Äq.) in Tetrahydrofuran (10 ml) wurde bei 40°C Palladium-*tetrakis*-triphenylphosphin (50 mg; 43,3 µmol; 0,11Äq.) gegeben und Stunden gerührt. Nach Einengen des Reaktionsgemisches auf 2 ml, Aufnehmen mit Isolute HMN Sorbens und Trocknen unter Vakuum erfolgte die Reinigung mittels MPLC (25 g Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat 1:0 bis 0:1). Das Produkt (163 mg; 0,23 mmol; 59%) wurde als gelber, amorpher Feststoff erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 9.06 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.46 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.43 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.29 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.02 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.95 – 6.84 (m, 3H), 6.74 (t, $J = 5.4$ Hz, 1H), 4.60 (br, $J = 14.5$ Hz, 1H), 4.53 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.80 (dd, $J = 16.3, 4.7$ Hz, 2H), 3.37 (q, $J = 6.7$ Hz, 2H), 3.21 – 3.07 (m, $J = 11.9, 5.5$ Hz, 3H), 2.89 (dd, $J = 15.3, 3.7$ Hz, 1H), 1.63 – 1.54 (m, 2H), 1.54 – 1.48 (m, 2H), 1.45 (s, 9H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) $\delta =$ 191.95, 169.80, 168.95, 168.71, 161.29, 156.11, 153.43, 152.00, 136.34, 134.52, 133.08, 131.89, 130.29, 126.41, 119.91, 118.58, 118.39, 113.39, 113.19, 113.01, 108.04, 106.07, 101.88, 79.31, 68.56, 67.98, 53.91, 52.59, 52.33, 40.35, 38.75, 28.52, 27.57, 27.02, 23.15.

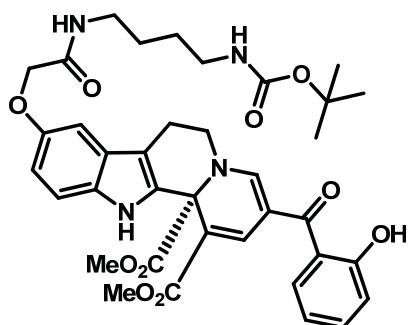
HRMS: Erwartet für $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{37}\text{H}_{43}\text{O}_{10}\text{N}_4$): 703,29737 gefunden: 703,29688.

$R_f = 0,58$ (Ethylacetat).

6.3.7.12 Boc-geschützte Sonde mit Amin-Funktion, (*R*)-Enantiomer (128)

Die Synthese wurde analog der für das Racemat beschriebenen mit dem (*R*)-Enantiomer der zweifach geschützten, Amin funktionalisierten Sonde (60 mg; 80,8 μmol ; 1,0 Äq.) durchgeführt. Das Produkt (31,6 mg; 45,0 μmol ; 56%) wurde als gelber, amorpher Feststoff erhalten.

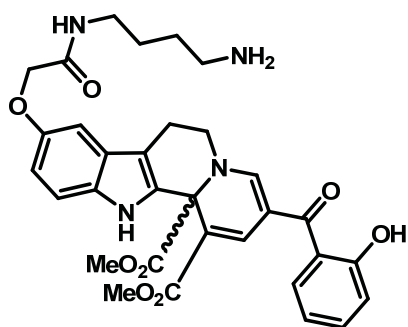
$[\alpha]_{20}^{\text{D}}: -85^{\circ}$ ($c = 1,24 \text{ g}/100 \text{ ml}$).

6.3.7.13 Boc-geschützte Sonde mit Amin-Funktion, (*S*)-Enantiomer (131)

Die Synthese wurde analog der für das Racemat beschriebenen mit dem (*S*)-Enantiomer der zweifach geschützten, Amin funktionalisierten Sonde (75 mg; 101 μmol ; 1,0 Äq.) durchgeführt. Das Produkt (39,8 mg; 56,6 μmol ; 56%) wurde als gelber, amorpher Feststoff erhalten.

$[\alpha]_{20}^{\text{D}}: +90^{\circ}$ ($c = 1,23 \text{ g}/100 \text{ ml}$).

6.3.7.14 Sonde mit Amin-Funktion (126)



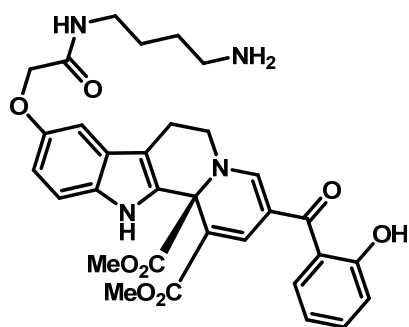
Eine Lösung der Boc-geschützten, aminfunktionalisierten Sonde (45,5 mg; 64,8 μmol in Dichlormethan/Trifluoressigsäure (10:1; 1 ml) wurde 35 Minuten bei Zimmertemperatur gerührt. Eine dünnschichtchromatographische Kontrolle (Ethylacetat) zeigte vollständigen Umsatz zum freien Amin. Nach Zugabe von Toluol (5 ml) wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde in wenig Dichlormethan aufgenommen, erneut Toluol (5 ml) zugegeben und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Koevaprieren mit Dichlormethan lieferte das freie Amin als gelborangen amorphen Feststoff in quantitativer Ausbeute.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, MeOD) δ 7.89 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.38 – 7.28 (m, 3H), 6.98 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.93 – 6.86 (m, 3H), 4.51 (s, 2H), 3.98 – 3.89 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.73 – 3.64 (m, 1H), 3.35 – 3.32 (m, 2H), 3.10 – 3.01 (m, 1H), 2.96 – 2.87 (m, 2H), 2.83 (dd, J = 15.5, 4.2 Hz, 1H), 1.72 – 1.55 (m, 4H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, MeOD) δ = 192.49, 171.98, 171.56, 169.40, 158.69, 155.84, 153.44, 136.04, 134.03, 133.88, 133.58, 131.02, 127.70, 124.78, 120.29, 118.03, 114.58, 113.96, 113.90, 108.92, 107.57, 102.71, 69.28, 69.11, 54.18, 52.92, 52.48, 40.33, 39.13, 27.43, 25.75, 23.84.

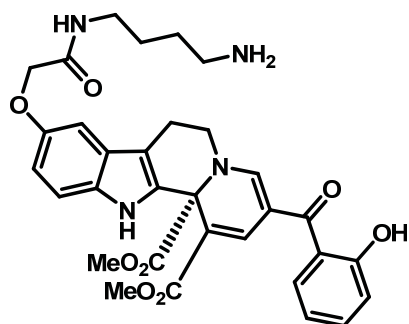
HRMS: Erwartet für $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{32}\text{H}_{35}\text{N}_4\text{O}_8$): 603,24494 gefunden: 603,24494.

R_f = 0,38 (Chloroform/Methanol 7:3).

6.3.7.15 Sonde mit Amin-Funktion, (*R*)-Enantiomer (129)

Die Synthese wurde analog zum Racemat mit dem (*R*)-Enantiomer der Boc-geschützten, amin-funktionalisierten Sonde (7,9 mg; 11,2 μmol) durchgeführt. Das freie Amin wurde als gelboranger amorpher Feststoff in quantitativer Ausbeute erhalten.

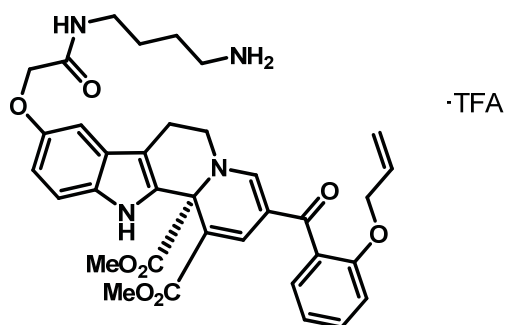
$[\alpha]_{20}^D$: -103° ($c = 0,43 \text{ g}/100 \text{ ml}$).

6.3.7.16 Sonde mit Amin-Funktion, (*S*)-Enantiomer (132)

Die Synthese wurde analog zum Racemat mit dem (*S*)-Enantiomer der Boc-geschützten, amin-funktionalisierten Sonde (7,0 mg; 9,96 μmol) durchgeführt. Das freie Amin wurde als gelboranger amorpher Feststoff in quantitativer Ausbeute erhalten.

$[\alpha]_{20}^D$: $+95^\circ$ ($c = 0,43 \text{ g}/100 \text{ ml}$).

6.3.7.17 Allyl-geschützte, Amin funktionalisierte Sonde (S)-Enantiomer (133)



Eine Lösung des (S)-Enantiomers der zweifach geschützten aminfunktionalisierten Sonde (103 mg; 0,14 mmol; 1,0 Äq.) in Dichlormethan/Trifluoressigsäure (10:2; 3 ml) wurde 5 Minuten bei Zimmertemperatur gerührt. Eine dünnschichtchromatographische Kontrolle (Ethylacetat) zeigte vollständigen Umsatz zum freien Amin. Nach Zugabe von Toluol (5 ml) wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde in wenig Dichlormethan aufgenommen, erneut wurde Toluol (5 ml) zugegeben und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Koevaprieren mit Dichlormethan lieferte das Trifluoressigsäuresalz desamins als gelborangen amorphen Feststoff in quantitativer Ausbeute.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 11.31 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.83 (s, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.39 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.32 – 7.15 (m, 3H), 7.01 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 6.94 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.84 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 5.87 (ddd, $J = 15.5, 9.9, 4.6$ Hz, 1H), 5.26 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 5.00 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H), 4.51 (s, 2H), 4.50 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.75 – 3.57 (m, 2H), 3.27 (s, 2H), 3.02 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H), 2.89 (s, 2H), 2.79 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H), 1.70 – 1.46 (m, 4H).

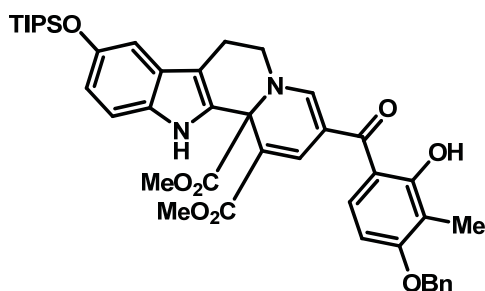
$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 189.43, 170.41, 169.82, 168.90, 160.82$ (q, $J = 37.8$ Hz), 155.42, 154.48, 151.68, 135.92, 133.30, 132.61, 131.87, 131.63, 129.60, 128.36, 126.39, 121.21, 117.26, 114.40, 113.01, 112.95, 107.98, 107.29, 102.04, 69.24, 68.04, 67.99, 53.95, 52.52, 51.97, 39.63, 38.25, 26.28, 24.41, 23.04.

HRMS: Erwartet für $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{35}\text{H}_{39}\text{N}_4\text{O}_8$): 643,27624 gefunden: 643,27531.

$R_f = 0,50$ (Chloroform/Methanol 7:3).

$[\alpha]_{20}^{\text{D}} +105^\circ$ ($c = 2,22$ g/100 ml).

6.3.7.18 Dimethyl-4'-benzyloxy-3'-methyl-9-*O*-TIPS-indolochinolizin (137)



7-Benzyloxy-8-methyl-3-formylchromon (294 mg; 1,0 mmol; 1,0 Äq.) wurde durch kurzes Erhitzen in Toluol (10 ml) gelöst. Die Lösung wurde auf 70°C abgekühlt und DMAD 160 µl; 1,3 mmol; 1,3 Äq.) gefolgt von Triphenylphosphin (157 mg; 0,6 mmol; 0,6 Äq.) zugefügt. Nach 5 Minuten zeigte die dünnschichtchromatographische Kontrolle (Dichlormethan/Methanol 100:1) vollständigen Umsatz. Eine Lösung von *O*-TIPS-Serotonin in Toluol (4 ml) wurde zugegeben und nach 10 Minuten zeigte die dünnschichtchromatographische Kontrolle (Cyclohexan/Ethylacetat 3:2) vollständigen Umsatz. Nach Zugabe von Trifluoressigsäure (87 µl; 1,1 mmol; 1,1 Äq.) wurde weitere 15 Minuten gerührt. Die dünnschichtchromatographische Kontrolle (Cyclohexan/Ethylacetat 3:2) zeigte vollständigen Umsatz. Die Reaktionslösung wurde eingeeengt und chromatographisch gereinigt (Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat 0:1 bis 1:1). Entfernen des Lösungsmittels unter reduziertem Druck lieferte das Produkt (422 mg; 0,56 mmol; 56%) als gelben, kristallinen Feststoff.

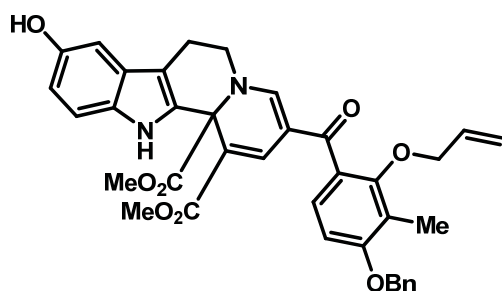
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.89 (s, 1H), 7.90 (d, $J = 0.9$ Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.47 – 7.37 (m, 5H), 7.37 – 7.29 (m, 2H), 7.18 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 6.91 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 6.82 (dd, $J = 8.7, 2.2$ Hz, 1H), 6.47 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 5.15 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.82 – 3.76 (m, 1H), 3.75 – 3.67 (m, 1H), 3.10 (ddd, $J = 17.3, 12.0, 5.6$ Hz, 1H), 2.85 (dd, $J = 15.3, 3.7$ Hz, 1H), 2.20 (s, 3H), 1.35 – 1.22 (m, 3H), 1.12 (d, $J = 7.3$ Hz, 18H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 191.93, 170.17, 168.71, 161.54, 161.28, 152.82, 149.92, 136.86, 136.70, 132.47, 131.49, 129.36, 128.73, 128.11, 127.17, 126.70, 116.96, 114.57, 113.68, 112.98, 112.17, 107.71, 107.32, 106.09, 102.44, 70.17, 67.95, 53.84, 52.49, 52.30, 23.21, 18.17, 12.82, 8.20$.

HRMS: Erwartet für $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{43}\text{H}_{51}\text{O}_8\text{N}_2\text{Si}$): 751.34092 gefunden: 751.34013.

Schmelzpunkt: 215°C (Zersetzung).

$R_f = 0,75$ (Cyclohexan/Ethylacetat 3:2).

6.3.7.19 Dimethyl-2'-allyl-4'-benzyloxy-3'-methyl-indolochinolizin (138)

Zu einer Lösung von Dimethyl-4'-benzyloxy-3'-methyl-9-O-TIPS-indolochinolizin (356 mg; 0,47 mmol; 1,0 Äq.) in Aceton (8 ml) wurde Cäsiumcarbonat (232 mg; 0,71 mmol; 1,5 Äq.) und Allylbromid (53 μ l; 0,62 mmol; 1,3 Äq.) gegeben. Nach 90 Minuten Rühren unter Rückfluss wurde weiteres Allylbromid (10 μ l; 0,12 mmol; 0,25 Äq.) zugegeben und weitere 3 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Die Reaktionsmischung wurde in Wasser (50 ml) geschüttelt und mit Ethylacetat (20 ml) extrahiert. Waschen der organischen Phase mit Wasser (30 ml) und Natriumchlorid-Lösung (ges, 30 ml), Trocknen über Magnesiumsulfat, entfernen des Lösungsmittels im Vakuum und nachfolgendes Koevaprieren mit Dichlormethan ergab das Rohprodukt als gelben Schaum. Das Rohprodukt wurde ohne weitere Reinigung in der nächsten Stufe eingesetzt.

Das Dimethyl-2'-allyl-4'-benzyloxy-3'-methyl-9-O-TIPS-indolochinolizin wurde in Tetrahydrofuran (4 ml) gelöst und mit Tetrabutylammoniumfluorid (160 mg; 0,61 mmol; 1,3 Äq.) versetzt. Die Farbe schlug direkt von gelb nach braun um. Nach einer Minute zeigte die dünn-schichtchromatographische Kontrolle (Cyclohexan/Ethylacetat 30:70) vollständigen Umsatz an. Die Reaktionslösung wurde in gesättigte Natriumhydrogencarbonat-Lösung (50 ml) gegeben und mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wurde mit Wasser und gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde mit 5 ml Methanol versetzt, 30 Minuten auf 0°C und dann für 2 Stunden auf -18°C gekühlt. Das Präzipitat wurde zweimal umkristallisiert und mit Methanol gewaschen. Das Produkt (232 mg; 0,337 mmol; 78%) wurde als gelbes Pulvers erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 8.82 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.47 – 7.38 (m, 5H), 7.35 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.13 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.84 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 6.77 – 6.69 (m, 2H), 5.82 (s, 1H), 5.54 (s, 1H), 5.13 (d, $J = 14.9$ Hz, 1H), 5.11 (s, 2H), 4.88 (s, 1H), 4.22 (d, $J =$

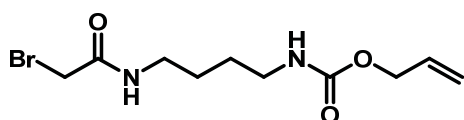
5.3 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.67 (dd, $J = 12.4, 4.1$ Hz, 1H), 3.56 (dd, $J = 13.1, 5.4$ Hz, 1H), 2.95 (dd, $J = 13.3, 8.3$ Hz, 1H), 2.71 (dd, $J = 15.2, 3.9$ Hz, 1H), 2.23 (s, 3H).

^{13}C -NMR (126 MHz, CDCl_3) $\delta = 188.68, 170.17, 169.16, 159.50, 155.43, 154.76, 149.95, 136.98, 136.15, 133.42, 133.16, 131.31, 128.72, 128.18, 128.10, 127.28, 127.18, 126.87, 125.93, 120.71, 118.03, 112.71, 112.49, 107.63, 107.47, 107.07, 102.86, 75.58, 70.38, 68.03, 53.78, 52.46, 52.07, 23.28, 9.59$.

HRMS: Erwartet für $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{37}\text{H}_{35}\text{O}_8\text{N}_2$): 635,23879, gefunden: 635,23823.

$R_f = 0,75$ (Cyclohexan/Ethylacetat 1:4).

6.3.7.20 Allyl 4-(2-bromacetamido)butylcarbamat (136)



Zu einer Lösung von Bromoacetylchlorid (686 μl ; 7,89 mmol; 2 Äq.) in Tetrahydrofuran (50 ml) wurde bei 0°C eine Lösung von *N*-Alloc-diaminobutan (679 mg; 3,94 mmol; 1,0 Äq.) und DIPEA (1,033 ml; 5,91 mmol; 1,5 Äq.) in Tetrahydrofuran (20 ml) über eine Stunde mittels Spritzenpumpe zugegeben. Während der Reaktion bildete sich ein farbloser Niederschlag. Die Reaktionslösung wurde mit Ethylacetat (50 ml verdünnt und mit Ammoniumchlorid-Lösung (halbgesättigt; 100 ml), Natriumhydrogencarbonat-Lösung (halbgesättigt; 100 ml) und Natriumchlorid-Lösung (gesättigt; 2x50 ml) gewaschen. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Produkt wurde mit Dichlormethan koevaporiert und im Vakuum getrocknet und als hellbrauner wachartiger Feststoff (1,05 g; 3,60 mmol; 91%) erhalten.

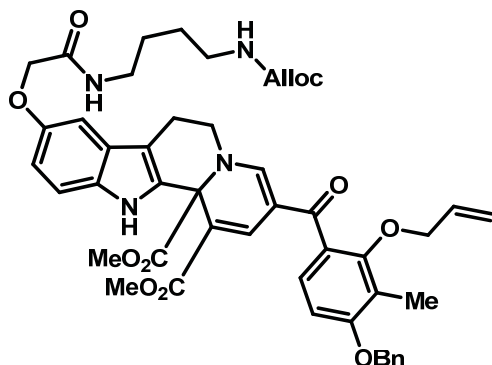
^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6.69 (s, 1H), 5.90 (ddd, $J = 22.6, 10.8, 5.6$ Hz, 1H), 5.28 (dd, $J = 17.2, 1.4$ Hz, 1H), 5.19 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H), 4.94 (s, 1H), 4.54 (d, $J = 4.8$ Hz, 2H), 3.86 (s, 2H), 3.29 (q, $J = 6.5$ Hz, 2H), 3.19 (s, 2H), 1.65 – 1.46 (m, 4H).

^{13}C -NMR (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 165.71, 156.51, 132.97, 117.75, 65.63, 40.58, 39.89, 29.35, 27.44, 26.55$.

HRMS: Erwartet für $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ($\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{O}_3\text{N}_2\text{BrNa}$): 315,03148 gefunden: 315,03152; Erwartet für $[\text{M}+\text{Na}]^+$: ($\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{O}_3\text{N}_2^{81}\text{BrNa}$): 317,02943 gefunden: 317,02938.

$R_f = 0,61$ (Ethylacetat).

6.3.7.21 Allyl- und Alloc-geschützte, 4'-benzyloxy-3'-methyl-substituierte Sonde mit Amin-Funktion (140)



Eine Mischung des zweifach substituierten, geschützten Indolochinolinolizins **138** (138 mg; 0,217 mmol; 1,0 Äq.), Allyl 4-(2-bromacetamido)-butylcarbammat (96 mg; 0,33 mmol; 1,5 Äq.), Kaliumcarbonat (45 mg; 0,33 mmol; 1,5 Äq.) und Aceton (1,5 ml) in einem Mikrowellenreaktionsgefäß wurde für 60 Minuten bei 130°C mit Mikrowellen bestrahlt. Das Reaktionsgemisch wurde in Natriumchlorid-Lösung (halbkonzentriert, 20 ml) aufgenommen und mit Ethylacetat (20 ml) extrahiert. Waschen der organischen Phase mit konzentrierter Natriumchlorid-Lösung und Trocknen über Magnesiumsulfat lieferte das Rohprodukt, welches durch MPLC gereinigt wurde (4 g Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat 1:0 bis 0:1). Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum ergab das Produkt (122 mg; 0,14 mmol; 66%) als gelben Schaum. Die Ausbeute bezogen auf zurückgewonnenes Edukt (22 mg; 35 µmol) beträgt 79%.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 9.04 (d, $J = 22.0$ Hz, 1H), 7.98 (d, $J = 57.6$ Hz, 1H), 7.51 – 7.33 (m, 5H), 7.32 – 7.17 (m, 1H), 6.91 (dd, $J = 6.8, 2.2$ Hz, 1H), 6.89 (dd, $J = 8.7, 2.4$ Hz, 1H), 6.80 – 6.62 (m, 2H), 6.00 – 5.69 (m, 2H), 5.39 – 5.27 (m, 2H), 5.26 – 5.18 (m, 2H), 5.14 (s, 2H), 5.01 – 4.85 (m, $J = 40.3$ Hz, 2H), 4.60 (d, $J = 35.4$ Hz, 2H), 4.54 (s, 2H), 4.28 – 4.18 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.80 – 3.62 (m, 2H), 3.42 – 3.29 (m, 2H), 3.21 (td, $J = 12.7, 6.1$ Hz, 2H), 3.09 (ddd, $J = 15.3, 12.2, 5.7$ Hz, 1H), 2.83 (dd, $J = 15.2, 3.7$ Hz, 1H), 2.25 (s, 3H), 1.94 (d, $J = 65.0$ Hz, 1H), 1.67 – 1.46 (m, 4H).

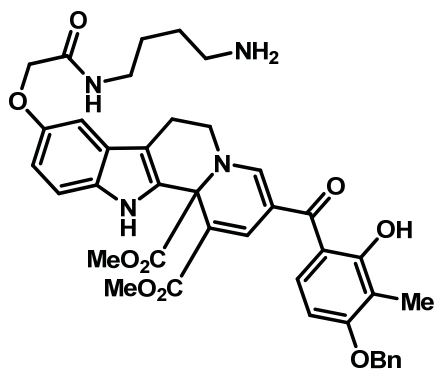
$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) $\delta = 188.38, 169.95, 169.16, 169.07, 165.66, 159.45, 156.50, 156.43, 155.39, 151.87, 136.95, 133.65, 133.47, 133.03, 131.85, 128.69, 128.08, 127.25, 126.50, 125.90, 120.71, 117.89, 117.72, 112.96, 107.95, 107.60, 107.18, 101.79, 75.51,$

70.36, 68.52, 67.95, 65.56, 53.79, 52.44, 51.90, 40.59, 39.88, 38.68, 29.32, 27.45, 26.98, 26.57, 23.29, 9.56.

HRMS: Erwartet für $[M+H]^+$ ($C_{47}H_{51}O_{11}N_4$): 847,35488 gefunden: 847,35441.

$R_f = 0,43$ (Cyclohexan/Ethylacetat 1:4).

6.3.7.22 4'-Benzyloxy-3'-methyl-substituierte Sonde mit Amin-Funktion (141)



Zu einer entgasten Lösung des Allyl- und Alloc-geschützten Vorläufers **140** (120 mg; 142 μmol ; 1,0 Äq.) und Morpholin (174 μl ; 1,98 mmol; 14 Äq.) in Tetrahydrofuran (4 ml) wurde Palladium-*tetrakis*-triphenylphosphin (24 mg; 21 μmol ; 0,15 Äq.) gegeben und für 20 Minuten bei 50°C gerührt. Eine dünnschichtchromatographische Kontrolle (Dichlormethan/Methanol/Triethylamin 90:10:1) zeigte kein verbleibendes Edukt. Die Lösung wurde eingengt und mittels MPLC (12 g Kieselgel; Dichlormethan/Methanol/Triethylamin 100:0:0.1 bis 80:20:0.1) gereinigt. Die Produkt enthaltenden Fraktionen wurden eingengt und mit Toluol (3x) und Dichlormethan (2x) ko-evaporiert. Das Produkt wurde in Methanol (5 ml) gelöst und in Wasser (150 ml) geschüttet. Es wurden Ethylacetat (100 ml) und gesättigte Natriumchlorid-Lösung (150 ml) zugegeben, die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel entfernt, der Rückstand mit Dichlormethan ko-evaporiert und im Vakuum getrocknet. Das Produkt (83 mg; 114 μmol ; 81%) wurde als gelber Schaum erhalten.

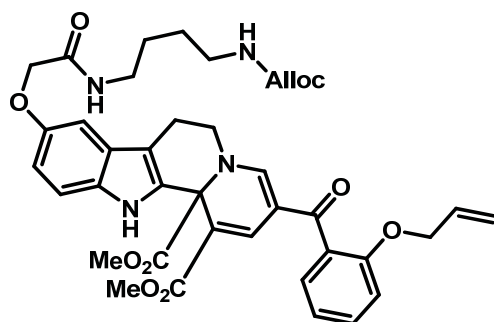
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 7.82 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 7.43 – 7.24 (m, 7H), 6.96 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.89 (dd, $J = 8.8, 2.4$ Hz, 1H), 6.51 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 5.07 (s, 2H), 4.50 (s, $J = 9.5$ Hz, 2H), 3.89 – 3.80 (m, 4H), 3.78 (s, 3H), 3.66 (td, $J = 12.8, 4.2$ Hz, 1H), 3.33 (t, $J = 4.5$ Hz, 2H), 3.02 (ddd, $J = 17.5, 11.8, 5.8$ Hz, 1H), 2.91 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.78 (dd, $J = 15.6, 4.3$ Hz, 1H), 2.08 (s, $J = 8.1$ Hz, 3H), 1.68 – 1.58 (m, 4H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CD_3OD) $\delta = 192.05, 170.73, 170.53, 168.12, 161.64, 160.51, 153.32, 152.23, 137.19, 135.60, 132.83, 132.36, 129.59, 128.39, 127.78, 127.12, 126.52, 113.77, 113.66, 112.92, 112.73, 107.81, 105.75, 102.70, 101.51, 69.99, 68.04, 67.76, 53.00, 51.74, 51.14, 39.17, 37.98, 29.58, 26.26, 24.59, 22.56, 7.06$.

HRMS: Erwartet für $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{40}\text{H}_{43}\text{O}_9\text{N}_4$): 723,30246 gefunden: 723,30224.

$R_f = 0,44$ (Dichlormethan/Methanol/Triethylamin 80:10:10).

6.3.7.23 Allyl- und Alloc-geschützte Sonde mit Amin-Funktion (139)



Eine Mischung von Dimethyl-2'-allyl-indolochinolizin (300 mg; 0,58 mmol; 1,0 Äq.), Allyl 4-(2-bromacetamido)-butylcarbammat (256 mg; 0,87 mmol; 1,5 Äq.), Kaliumcarbonat (121 mg; 0,87 mmol; 1,5 Äq.) und Aceton (3,5 ml) in einem Mirowellenreaktionsgefäß wurde für 40 Minuten bei 130°C mit Mikrowellen bestrahlt. Das Reaktionsgemisch wurde in Natriumchlorid-Lösung (halbkonzentriert; 50 ml) aufgenommen und mit Ethylacetat (50 ml) extrahiert. Waschen der organischen Phase mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung und Trocknen über Magnesiumsulfat lieferte das Rohprodukt, welches durch MPLC gereinigt wurde (25 g Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat 1:0 bis 0:1). Entfernen des Lösungsmittels unter Vakuum ergab das Produkt (342 mg; 0,47 mmol; 81%) als gelben Schaum.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, MeOD) δ 7.82 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.46 – 7.37 (m, 1H), 7.32 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.23 (dd, $J = 7.4, 1.5$ Hz, 1H), 7.07 – 6.99 (m, $J = 17.4, 8.0$ Hz, 2H), 6.95 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H),

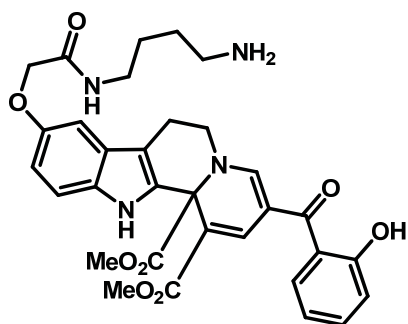
6.90 (dd, $J = 8.8, 2.4$ Hz, 1H), 5.90 (ddd, $J = 22.4, 10.6, 5.4$ Hz, 1H), 5.86 – 5.75 (m, 1H), 5.26 (dd, $J = 17.2, 1.5$ Hz, 1H), 5.20 (d, $J = 17.3$ Hz, 1H), 5.15 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H), 4.49 (br, 6H, $3 \times \text{CH}_2$), 3.86 (s, 3H), 3.84 – 3.80 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.64 (td, $J = 12.8, 4.5$ Hz, 1H), 3.28 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 3.06 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 3.04 – 2.95 (m, 1H), 2.79 (dd, $J = 15.5, 4.4$ Hz, 1H), 1.60 – 1.49 (m, 2H), 1.48 – 1.38 (m, 2H).

^{13}C -NMR (126 MHz, MeOD) $\delta = 188.75, 169.29, 169.06, 166.98, 156.27, 154.29, 151.04, 132.10, 131.71, 131.52, 131.10, 130.11, 127.88, 127.67, 125.27, 119.72, 114.90, 114.80, 111.62, 111.54, 111.42, 106.28, 105.88, 100.22, 67.63, 66.90, 66.76, 63.75, 51.67, 50.43, 49.85, 38.88, 37.22, 25.72, 25.25, 21.51$.

HRMS: Erwartet für $\text{C}_{39}\text{H}_{43}\text{O}_{10}\text{N}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 727.29737 gefunden: 727.29702.

$R_f = 0,54$ (Ethylacetat).

6.3.7.24 Sonde mit Amin-Funktion (126)



Eine entgaste Lösung des zweifach geschützten Vorläufers **139** (100 mg; 138 μmol ; 1,0 Äq.), Morpholin (80 μl ; 0,91 mmol; 6,7 Äq.) und Palladium-*tetrakis*-triphenylphosphin (13 mg; 11,3 μmol ; 0,08 Äq.) in Tetrahydrofuran (5 ml) wurde für 120 Minuten bei 45°C gerührt. Eine dünnschichtchromatographische Kontrolle (Dichlormethan/Methanol/Triethylamin 90:10:1) zeigte kein verbleibendes Edukt. Die Lösung wurde eingeeengt und zweimal über MPLC (12 g Kieselgel; Dichlormethan/Methanol/Triethylamin 100:0:0.1 bis 80:20:0.1) gereinigt. Die Produkt enthaltenden Fraktionen wurden eingeeengt und mit Toluol (3x) und Dichlormethan (2x) koevaporiert. Das Produkt wurde in Methanol (5 ml) gelöst, und in Wasser (150 ml) geschüttelt, dann wurden Ethylacetat (100 ml) und gesättigte Natriumchlorid-Lösung (150 ml) zugegeben. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel ent-

fernt und der Rückstand mit Dichlormethan koevaporiert. Das Produkt (65 mg; 108 μ mol; 78%) wurde als gelber Schaum erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 7.88 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.38 – 7.27 (m, 3H), 6.97 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 6.89 (dd, $J = 11.8, 5.3$ Hz, 3H), 4.50 (s, 2H), 3.93 – 3.88 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.81 – 3.74 (m, 3H), 3.68 (td, $J = 12.8, 4.6$ Hz, 1H), 3.33 – 3.28 (m, 2H), 3.12 – 2.96 (m, 1H), 2.89 – 2.73 (m, 3H), 1.56 (tt, $J = 10.5, 5.2$ Hz, 2H), 1.31 (dd, $J = 34.0, 18.0$ Hz, 2H).

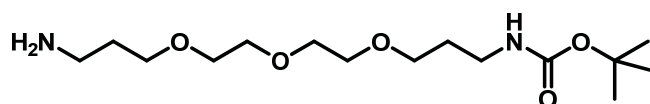
$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CD_3OD) $\delta = 191.30, 170.71, 170.37, 168.21, 157.58, 154.68, 152.25, 134.84, 132.85, 132.67, 132.38, 129.84, 126.49, 123.68, 119.03, 116.88, 113.38, 112.80, 112.73, 107.70, 106.38, 101.44, 68.06, 67.91, 52.99, 51.73, 51.27, 39.70, 38.15, 26.38, 26.19, 22.68.$

HRMS: Erwartet für $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{32}\text{H}_{35}\text{O}_8\text{N}_4$): 603,24494 gefunden: 603,24425.

$R_f = 0,27$ (Dichlormethan/Methanol/Triethylamin 80:10:10).

6.3.8 Synthese von Sonden mit Biotin-Funktion zur Affinitätschromatographie

6.3.8.1 Monoboc-trioxatridecandiamin (143)



Zu einer Lösung von 4,7,10-Trioxa-1,13-tridecadiamin (20,2 g; 92 mmol; 4,0 Äq.) in Tetrahydrofuran (100 ml) wurde bei 0°C eine Lösung von Di-*tert*-butyldicarbonat (5,0 g; 23 mmol; 1,0 Äq.) in Tetrahydrofuran (40 ml) über eine Stunde zugegeben. Die Lösung wurde über Nacht auf Zimmertemperatur erwärmen gelassen, es bildete sich ein farbloser schmieriger Niederschlag. Das Lösungsmittel wurde unter reduziertem Druck entfernt, nach Zugabe von Ethylacetat (100 ml) wurde die Mischung filtriert und das Filtrat chromatographisch gereinigt (500 g Kieselgel, Ethylacetat/Methanol/Ammoniakwasser (25%) 90:10:3 bis 80:20:4). Das Produkt (6,3 g; 19,7 mmol; 86%) wurde als leicht gelbes Öl erhalten.

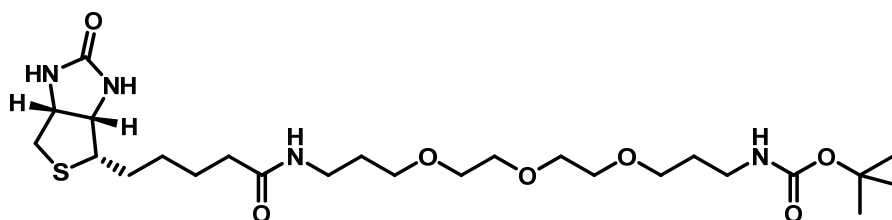
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 5.09 (s, 1H), 3.66 – 3.50 (m, 12H), 3.26 – 3.15 (m, 2H), 2.79 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 1.81 – 1.64 (m, 4H), 1.49 (s, 2H), 1.43 (s, 9H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 156.21, 79.00, 70.77, 70.73, 70.39, 70.35, 69.69, 69.62, 39.78, 38.65, 33.49, 29.78, 28.60.

HRMS: Erwartet für $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{15}\text{H}_{33}\text{O}_5\text{N}_2$): 321,23840 gefunden: 321,23845.

R_f = 0,20 (Ethylacetat/Methanol/Ammoniakwasser (25%) 50:50:4).

6.3.8.2 1-Biotinyl-13-Boc-trioxatridecandiamin (144)



Eine Lösung von Biotin (5,7 g; 23,4 mmol; 1,5 Äq), HBTU (7,7 g; 20,3 mmol; 1,3 Äq.) und DIPEA (3,2 g; 25,0 mmol; 1,6 Äq) in DMF (50 ml) wurde bei Zimmertemperatur für 10 Minuten gerührt. Dann wurde Monoboc-trioxatridecandiamin (5,0 g; 15,6 mmol; 1,0 Äq) als Lösung in DMF (15 ml) zugeben. Die Lösung wurde über Nacht bei Zimmertemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wurde unter reduziertem Druck eingengt (Rotationsverdampfer, Ölpumpe) und chromatographisch gereinigt (Kieselgel; Ethylacetat, dann Dichlormethan/Methanol 1:0 bis 8:2). Das Produkt (8,2 g; 15,0 mmol; 96%) wurde als wachsartiger farbloser Feststoff erhalten.

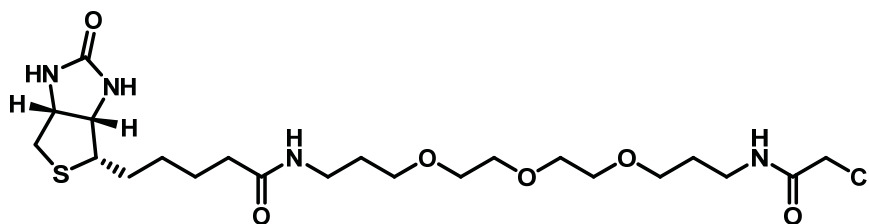
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 6.54 (s, 1H), 5.97 (s, 1H), 5.23 (s, 1H), 5.03 (s, 1H), 4.55 – 4.48 (m, 1H), 4.35 – 4.29 (m, 1H), 3.68 – 3.51 (m, 12H), 3.38 – 3.32 (m, 2H), 3.25 – 3.12 (m, 3H), 2.95 – 2.89 (m, 1H), 2.78 – 2.70 (m, 1H), 2.19 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 1.82 – 1.61 (m, 8H), 1.46 – 1.41 (m, 9H), 1.37 (d, J = 6.7 Hz, 2H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 173.26, 163.85, 79.09, 70.64, 70.60, 70.32, 70.19, 70.09, 69.60, 61.97, 60.32, 55.69, 54.68, 40.65, 38.58, 37.90, 36.09, 29.86, 29.09, 28.60, 28.28, 28.20, 25.77.

HRMS: Erwartet für $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{25}\text{H}_{47}\text{O}_7\text{N}_4\text{S}$): 547,31600 gefunden: 547,31549.

R_f = 0,48 (Ethylacetat/Methanol/Ammoniakwasser (25%) 75:25:2).

6.3.8.3 1-Biotinyl-13-chloracteyl-trioxatridecandiamin (145)



Zu einer Lösung von 1-Biotinyl-13-Boc-trioxatridecandiamin (6,4 g; 11,7 mmol; 1,0 Äq.) in Dichlormethan (80 ml) wurde unter Rühren HCl (17,6 ml; 35 mmol; 3,0 Äq; 2M Lösung in Diethylether) getropft, es bildete sich ein farbloser Niederschlag. Nach 30 Minuten wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Eine dünnschichtchromatographische Kontrolle (Ethylacetat/Methanol/Ammoniakwasser (25%) 75:25:2) zeigte fast vollständigen Umsatz. Die Entschützung wurde mit HCl (11,7 ml; 23,5 mmol; 2,0 Äq; 2M Lösung in Diethylether) wiederholt. Das Lösungsmittel wurde unter reduziertem Druck entfernt, mit Dichlormethan koevaporiert und das Zwischenprodukt im Vakuum getrocknet und wieder in Dichlormethan (75 ml) gelöst. Dann wurde Chloressigsäure (1,33 g; 14 mmol; 1,2 Äq.), EDC·HCl (2,7 g; 14 mmol; 1,2 Äq.) und DIPEA (6,1 g; 47 mmol; 4,0 Äq.) zugegeben. Die Lösung wurde über Nacht bei Zimmertemperatur gerührt. Eine dünnschichtchromatographische Kontrolle zeigte unvollständigen Umsatz, es wurde weiteres DIPEA (3,0 g; 23,5 mmol; 2,0 Äq.) zugegeben. Nachdem die dünnschichtchromatographische Kontrolle kein Edukt mehr anzeigte, wurde die Reaktionslösung eingeeengt und chromatographisch gereinigt (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol 9:1). Das gereinigte Produkt wurde in Dichlormethan gelöst und mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung (ges.) gewaschen. Nach wiederholter Extraktion mit Chloroform wurde das Produkt (2,01 g; 33,7 mmol; 33%) als amorpher farbloser Feststoff erhalten.

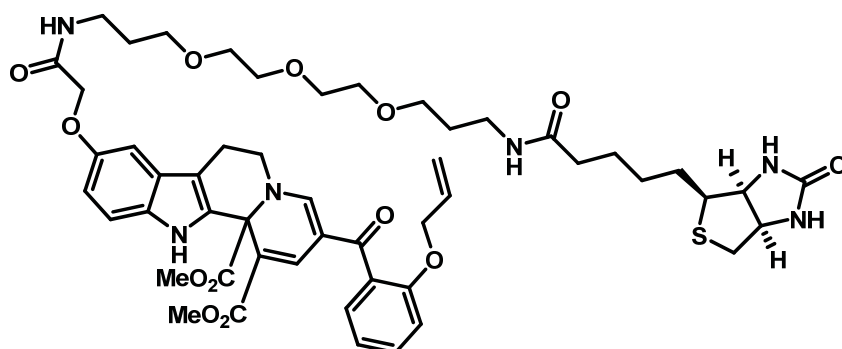
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.29 (s, 1H), 6.49 (s, 1H), 6.02 (s, 1H), 5.21 (s, 1H), 4.55 – 4.42 (m, 1H), 4.35 – 4.24 (m, 1H), 4.02 (s, 2H), 3.67 – 3.50 (m, 12H), 3.44 – 3.37 (m, 2H), 3.35 – 3.28 (m, 2H), 3.18 – 3.07 (m, 1H), 2.89 (dd, $J = 12.8, 5.0$ Hz, 1H), 2.71 (d, $J = 12.7$ Hz, 1H), 2.17 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 1.86 – 1.59 (m, 8H), 1.43 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H).

^{13}C -NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 173.25, 166.18, 163.93, 70.63, 70.57, 70.48, 70.33, 70.16, 70.07, 61.95, 60.30, 55.73, 42.87, 40.67, 38.66, 37.84, 36.14, 29.15, 28.85, 28.34, 28.24, 25.78.

HRMS: Erwartet für $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{22}\text{H}_{40}\text{O}_6\text{N}_4\text{ClS}$): 523,23516 gefunden: 523,23471.

R_f = 0,75 (Ethylacetat/Methanol/Ammoniakwasser (25%) 50:50:4).

6.3.8.4 Allyl-geschützte Sonde mit Biotin-Funktion (146)



Eine Suspension von Dimethyl-2'-allyl-indolochinolizin (200 mg; 379 μmol ; 1,0 Äq.), 1-Biotinyl-13-chloracteyl-trioxatridecandiamin (203 mg; 379; 1,0 Äq.) Kaliumcarbonat (81 mg; 580 μmol ; 1,5 Äq.) und Natriumiodid (87 mg; 580 μmol ; 1,5 q.) in Aceton/DMF (10 ml; 10:1) wurde zwei Tage unter Rückfluss erhitzt. Dünnschichtchromatographische Reaktionskontrolle zeigte verbleibendes Edukt. Die Reaktionsmischung wurde eingengt, in Dichlormethan aufgenommen, filtriert und chromatographisch gereinigt (Kieselgel; Dichlormethan/Methanol 1:0 bis 9:1). Das Indolochinolizin-Edukt wurde zurückgewonnen (130 mg; 253 μmol ; 65%) und das Produkt (122 mg; 122 μmol ; 31%) wurde als amorpher gelber Feststoff erhalten.

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.00 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.41 – 7.33 (m, 2H), 7.28 – 7.23 (m, 2H), 7.17 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 7.00 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.86 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 6.77 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 6.24 (s, 1H), 5.87 (ddd, J = 22.1, 10.2, 4.9 Hz, 1H), 5.26 (dd, J = 17.2, 1.2 Hz, 1H), 5.00 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 4.51 (d, J = 4.8 Hz, 4H), 4.48 – 4.40 (m, 1H), 4.24 (dd, J = 7.7, 4.5 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.76 – 3.63 (m, 2H), 3.61 – 3.48 (m, 13H), 3.44 (dd, J = 12.6, 6.4 Hz, 2H), 3.29 (dd, J = 12.0, 6.1 Hz, 2H), 3.13 – 2.98 (m, 2H), 2.82 (td, J = 13.9, 4.8 Hz, 2H), 2.68 (dd, J = 12.8, 2.6 Hz, 1H), 2.17 (t, J =

7.3 Hz, 2H), 1.86 – 1.78 (m, 2H), 1.74 (dt, $J = 12.4, 6.1$ Hz, 2H), 1.70 – 1.54 (m, 4H), 1.39 (dd, $J = 14.7, 7.3$ Hz, 2H).

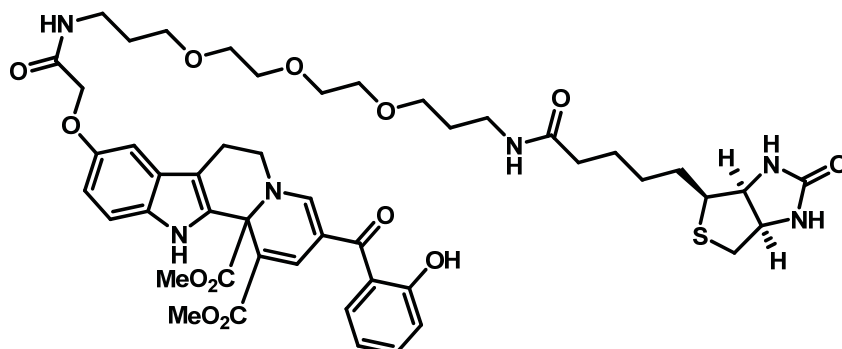
^{13}C -NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 188.73, 173.47, 169.87, 169.09, 169.04, 163.89, 155.41, 153.95, 152.05, 136.15, 133.52, 132.77, 131.82, 131.24, 129.65, 129.22, 126.47, 121.29, 117.27, 113.12, 112.95, 107.92, 107.63, 70.51, 70.47, 70.31, 70.04, 69.88, 69.70, 69.38, 68.69, 67.99, 61.92, 60.32, 55.64, 53.82, 52.47, 51.89, 40.60, 37.73, 37.23, 35.96, 29.28, 29.06, 28.23, 28.16, 25.73, 23.24.

HRMS: Erwartet für $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{51}\text{H}_{65}\text{O}_{13}\text{N}_6\text{S}$): 1001,43248 gefunden: 1001,43262; Erwartet für $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ ($\text{C}_{51}\text{H}_{68}\text{O}_{13}\text{N}_7\text{S}$): 1018,45946 gefunden: 1018,45946.

$R_f = 0,37$ (Ethylacetat/Methanol/Ammoniakwasser (25%) 80:20:2).

$[\alpha]_{20}^D 13^\circ$ ($c = 2,17$ g/100 ml).

6.3.8.5 Sonde mit Biotin-Funktion(148)



Zu einer entgasten Lösung der Allyl-geschützten, biotinfunktionalisierten Sonde (83 mg; 83 μmol ; 1,0 Äq.) und Morpholin (102 μl ; 1,16 mmol; 14 Äq.) in Tetrahydrofuran (4 ml) wurde bei 50°C Palladium-*tetrakis*-triphenylphosphin (154 mg; 12 μmol ; 0,15 Äq.) gegeben und für zwei Stunden bei 50°C gerührt. Eine LC/MS Analyse zeigte unvollständigen Umsatz, es wurde erneut Palladium-*tetrakis*-triphenylphosphin (154 mg; 12 μmol ; 0,15 Äq.) zugegeben. Nach weiteren zwei Stunden bei 50°C wurde die Reaktionslösung eingengt und chromatographisch gereinigt (Dichlormethan/Methanol 1:0 bis 8:2). Das Produkt enthielt Morpholin und wurde mittels präparativer HPLC (C_{18} ; Acetonitril/Wasser/Ammoniakwasser (25%) 10:90:0,1 bis 100:0:0,1) gereinigt. Das Produkt (26 mg; 27 μmol ; 33%) wurde als amorpher gelber Feststoff erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 11.20 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 7.93 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 7.63 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.43 (dd, $J = 7.9, 1.5$ Hz, 1H), 7.42 – 7.36 (m, 1H), 7.26 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.16 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.02 – 6.96 (m, 1H), 6.93 – 6.83 (m, 3H), 6.60 (t, $J = 5.5$ Hz, 1H), 6.22 (s, 1H), 5.48 (s, 1H), 4.50 (s, 2H), 4.45 – 4.37 (m, 1H), 4.26 – 4.17 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.78 (dd, $J = 6.9, 3.1$ Hz, 2H), 3.61 – 3.48 (m, 12H), 3.48 – 3.39 (m, 2H), 3.29 (dd, $J = 12.0, 6.0$ Hz, 2H), 3.18 – 3.02 (m, 2H), 2.91 – 2.78 (m, 2H), 2.65 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 2.14 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 1.86 – 1.77 (m, 2H), 1.73 (dt, $J = 12.4, 6.1$ Hz, 2H), 1.69 – 1.52 (m, 4H), 1.39 (dd, $J = 15.0, 7.6$ Hz, 2H).

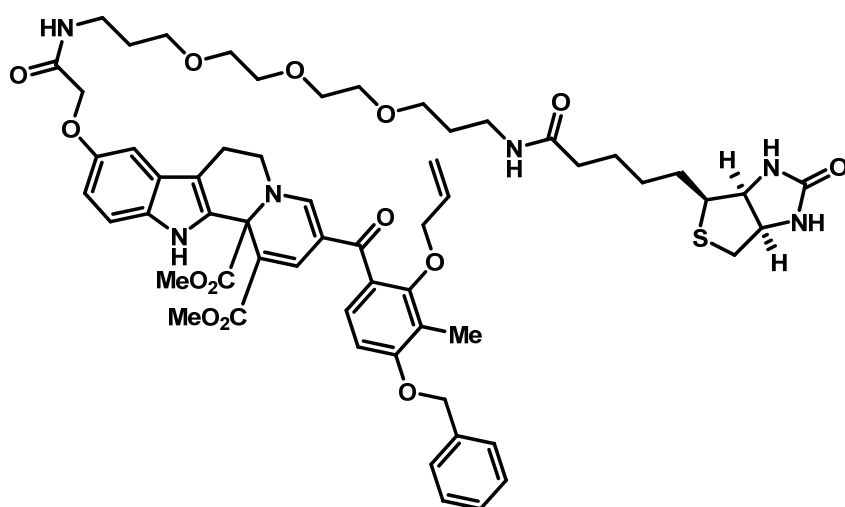
$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 191.90, 173.19, 169.79, 169.00, 168.68, 163.86, 161.09, 153.56, 152.14, 136.27, 134.47, 133.05, 131.87, 130.31, 126.41, 120.05, 118.65, 118.33, 113.34, 112.99, 108.07, 106.01, 102.00, 70.54, 70.51, 70.34, 70.06, 70.00, 69.77, 68.72, 67.97, 61.89, 60.22, 55.69, 53.95, 52.63, 52.28, 40.61, 37.78, 37.29, 36.05, 29.28, 29.06, 28.28, 28.14, 25.70, 23.16.

HRMS: Erwartet für $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{48}\text{H}_{61}\text{O}_{13}\text{N}_6\text{S}$): 961,40118 gefunden: 961,40138; Erwartet für $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ ($\text{C}_{48}\text{H}_{64}\text{O}_{13}\text{N}_7\text{S}$): 978,42773 gefunden: 978,42761.

$R_f = 0,79$ (Dichlormethan/Methanol 4:1).

$[\alpha]_{20}^{\text{D}} +18^\circ$ ($c = 1,3$ g/100 ml).

6.3.8.6 Allyl-geschützte, 4'-benzyloxy-3'-methyl-substituierte Sonde mit Biotin-Funktion (147)



Eine Suspension von Dimethyl-2'-allyl-4'-benzyloxy-3'-methyl-indolochinolin (190 mg; 299 μmol ; 1,0 Äq.), 1-Biotinyl-13-chloracteyl-trioxatridecandiamin (157 mg; 299; 1,0 Äq.),

Kaliumcarbonat (207 mg; 1,50 mmol; 5 Äq.) und Natriumiodid (67 mg; 449 μ mol; 1,5 q.) in Aceton/DMF (11 ml; 10:1) wurde vier Tage unter Rückfluss erhitzt. Dünnschichtchromatographische Reaktionskontrolle zeigte verbleibendes Edukt. Die Reaktionsmischung wurde eingeeengt, in Dichlormethan aufgenommen, filtriert und chromatographisch gereinigt (Kieselgel; Dichlormethan/Methanol 1:0 bis 9:1). Das Indolochinolizin Edukt wurde zurückgewonnen (92 mg; 0,14 mmol; 48%) und das Produkt (131 mg; 0,12 mmol; 39%) wurde als amorpher gelbbrauner Feststoff erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.98 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.44 – 7.26 (m, 6H), 7.22 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.18 (t, $J = 5.7$ Hz, 1H), 7.14 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.88 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 6.83 (dd, $J = 8.8, 2.4$ Hz, 1H), 6.77 (t, $J = 5.3$ Hz, 1H), 6.71 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.32 (s, 1H), 5.83 (s, 2H), 5.15 – 5.08 (m, 1H), 5.07 (s, 2H), 4.85 (s, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.40 (s, 1H), 4.18 (t, $J = 9.3$ Hz, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.64 (d, $J = 6.6$ Hz, 2H), 3.60 – 3.44 (m, 12H), 3.41 (dd, $J = 12.2, 6.1$ Hz, 2H), 3.29 – 3.19 (m, 2H), 3.10 – 2.97 (m, 2H), 2.81 – 2.73 (m, 2H), 2.66 (d, $J = 12.4$ Hz, 1H), 2.22 – 2.16 (m, 3H), 2.16 – 2.08 (m, 2H), 1.82 – 1.74 (m, 2H), 1.74 – 1.66 (m, 2H), 1.58 (d, $J = 7.1$ Hz, 4H), 1.35 (dd, $J = 10.0, 6.3$ Hz, 2H).

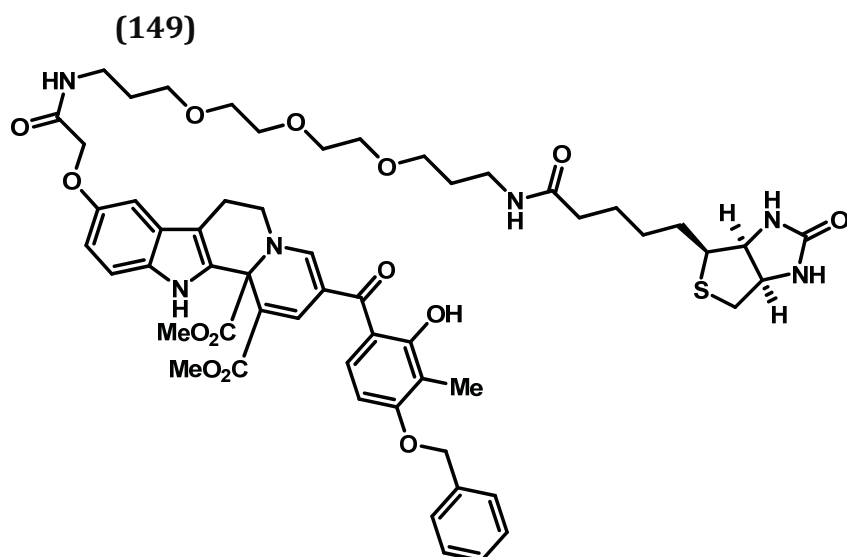
$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 188.23, 173.28, 169.77, 168.94, 164.01, 162.52, 159.30, 155.26, 154.55, 151.90, 136.80, 135.90, 133.40, 133.34, 131.70, 128.54, 127.93, 127.11, 126.35, 125.71, 120.56, 117.74, 112.98, 112.80, 107.82, 107.45, 106.98, 101.79, 75.35, 70.37, 70.33, 70.20, 70.16, 69.90, 69.63, 69.56, 68.55, 67.79, 61.81, 60.22, 55.61, 53.67, 52.34, 51.74, 40.47, 37.38, 37.09, 36.45, 35.94, 31.40, 29.28, 29.14, 29.05, 28.25, 28.12, 25.62, 23.16, 9.44.

HRMS: Erwartet für $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{59}\text{H}_{73}\text{O}_{14}\text{N}_6\text{S}$): 1121,49000 gefunden: 1121,49032; Erwartet für $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ ($\text{C}_{59}\text{H}_{76}\text{O}_{14}\text{N}_7\text{S}$): 1138,51655 gefunden: 1138,51610.

$R_f = 0,74$ (Dichlormethan/Methanol 4:1).

$[\alpha]_{20}^{\text{D}} +11^\circ$ ($c = 1,7$ g/100 ml).

6.3.8.7 4'-Benzyloxy-3'-methyl-substituierte, Biotin funktionalisierte Sonde



Zu einer entgasten Lösung des allylgeschützten Edukts **147** (100 mg; 89 μmol ; 1,0 Äq.) und Morpholin (109 μl ; 1,25 mmol; 14 Äq.) in Tetrahydrofuran (5 ml) wurde bei 50°C Palladium-*tetrakis*-triphenylphosphin (15 mg; 13 μmol ; 0,15 Äq.) gegeben und es wurde für drei Stunden bei 50°C gerührt. Die Reaktionslösung wurde in Natriumhydrogencarbonat-Lösung (ges.) geschüttelt und mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wurde mit Natriumchlorid-Lösung (ges.) gewaschen und das Lösungsmittel wurde unter reduziertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde mittels HPLC (C_{18} ; Wasser/Acetonitril 100:0 bis 0:100 +0,13% Ammoniakwasser (25%)) gereinigt. Entfernen des Lösungsmittels unter reduziertem Druck ergab das Produkt (55,5 mg; 51 μmol ; 58%) als gelborangen amorphen Feststoff.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 12.03 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 7.88 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.39 (dt, $J = 14.9, 7.5$ Hz, 4H), 7.34 – 7.28 (m, 2H), 7.28 – 7.22 (m, 1H), 7.16 (s, 1H), 6.91 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 6.87 (dd, $J = 8.8, 2.4$ Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.46 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 6.31 (s, 1H), 5.58 (s, 1H), 5.13 (s, $J = 6.1$ Hz, 2H), 4.50 (s, 2H), 4.43 – 4.34 (m, 1H), 4.24 – 4.18 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.76 (dd, $J = 10.8, 3.8$ Hz, 2H), 3.63 – 3.46 (m, 12H), 3.43 (dd, $J = 12.5, 6.3$ Hz, 2H), 3.28 (dd, $J = 12.1, 6.1$ Hz, 2H), 3.14 – 3.02 (m, 2H), 2.88 – 2.78 (m, 2H), 2.65 (d, $J = 12.6$ Hz, 1H), 2.20 – 2.07 (m, 5H), 1.86 – 1.76 (m, 2H), 1.71 (td, $J = 12.2, 6.0$ Hz, 2H), 1.67 – 1.52 (m, 4H), 1.43 – 1.31 (m, 2H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 192.03, 173.34, 170.06, 169.13, 168.83, 164.06, 161.70, 161.35, 152.97, 152.22, 136.94, 136.85, 133.30, 131.97, 129.46, 128.82, 128.20, 127.26, 126.54, 114.68, 113.73, 113.37, 113.08, 112.98, 108.21, 108.20, 106.22, 102.65, 102.09, 70.66,

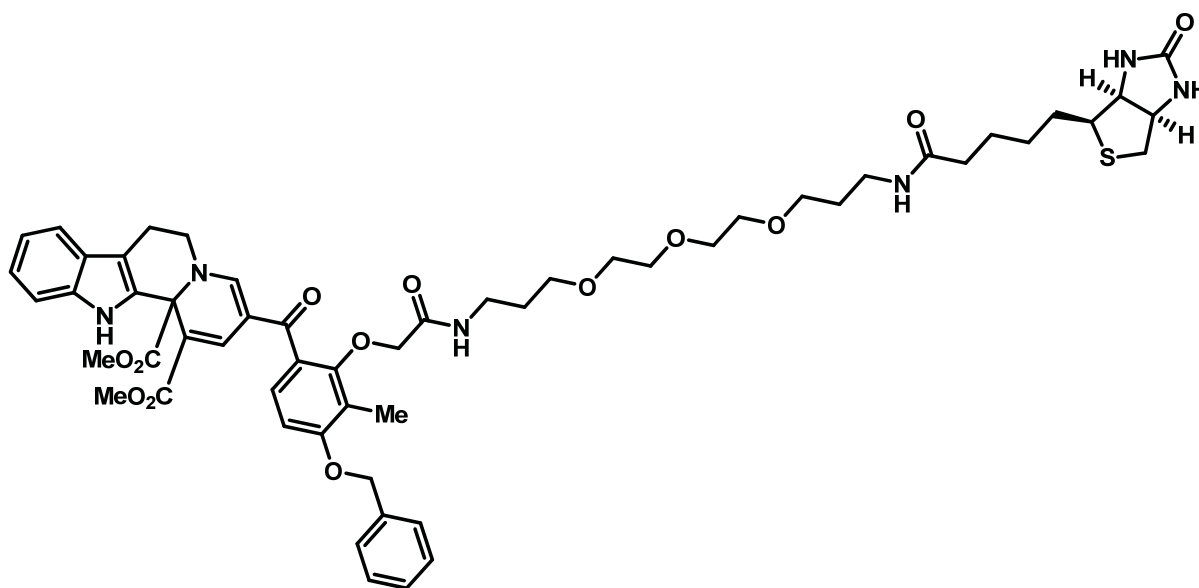
70.63, 70.47, 70.30, 70.20, 70.06, 69.87, 68.82, 67.99, 61.99, 60.34, 55.82, 54.00, 52.66, 52.18, 40.72, 37.86, 37.41, 36.21, 29.39, 29.21, 28.44, 28.28, 25.85, 23.22, 8.29.

HRMS: Erwartet für $[M+H]^+$ ($C_{56}H_{69}O_{14}N_6S$): 1081,45870 gefunden: 1081,45902.

$R_f = 0,71$ (Dichlormethan/Methanol 4:1).

$[\alpha]_{20}^D +15^\circ$ ($c = 4,2$ g/100 ml).

6.3.8.8 4'-Benzyloxy-3'-methyl-substituierte Sonde mit 2'-Biotin-Funktion (150)



Zu einer Lösung von Dimethyl-2'-allyl-4'-benzyloxy-3'-methyl-indolochinolizin (150 mg; 259 μ mol; 1,0 Äq.) und 1-Biotinyl-13-chloracteyl-trioxatridecandiamin (136 mg; 259 μ mol; 1,0 Äq.) in Aceton (10 ml) wurden Kaliumcarbonat (179mg; 1,3 mmol; 5,0 Äq.) und Natriumiodid (58 mg 389 μ mol; 1,5 Äq.) gegeben. Die Suspension wurde über Nacht unter Rückfluss erhitzt. Die Mischung wurde eingengt, in wenig Dichlormethan aufgenommen und die Salze durch Filtration abgetrennt. Das Rohprodukt wurde mittels präparativer HPLC (C_{18} ; Wasser/Acetonitril 100:0 bis 0:100 +0,13% Ammoniakwasser (25%)) gereinigt. Neben dem Kupplungsprodukt (43 mg; 40 μ mol; 15%) wurde das Indolochinolizin-Edukt (67 mg; 0,12 mmol; 45%) zurückgewonnen.

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.05 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.46 – 7.37 (m, 5H), 7.36 – 7.30 (m, 2H), 7.20 – 7.14 (m, 2H), 7.07 (dd, $J = 7.8, 4.7$ Hz, 2H), 6.73 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.64 (s, 1H), 6.20 (s, 1H), 5.51 (s, 1H), 5.11 (s, 2H), 4.44 – 4.35 (m, 1H), 4.32 (d, $J = 4.5$ Hz, 2H), 4.20 (dd, J

= 12.4, 4.9 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.77 – 3.64 (m, 2H), 3.59 – 3.46 (m, 10H), 3.41 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.33 – 3.24 (m, 4H), 3.09 (ddd, $J = 16.9, 10.3, 5.2$ Hz, 2H), 2.90 (dd, $J = 15.6, 12.5$ Hz, 1H), 2.81 (dd, $J = 12.8, 4.8$ Hz, 1H), 2.64 (d, $J = 12.6$ Hz, 1H), 2.37 (s, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.13 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 1.71 (dq, $J = 12.8, 6.3$ Hz, 4H), 1.66 – 1.53 (m, 4H), 1.39 (dd, $J = 14.9, 7.5$ Hz, 2H).

^{13}C -NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 188.40, 173.34, 170.21, 168.87, 168.61, 163.95, 159.61, 155.38, 153.96, 136.79, 136.23, 135.78, 131.98, 128.86, 128.31, 127.61, 127.39, 126.13, 125.23, 123.06, 121.08, 119.97, 118.36, 113.60, 112.09, 108.17, 107.59, 107.49, 73.31, 70.65, 70.60, 70.36, 70.20, 70.02, 69.22, 68.17, 61.96, 60.33, 55.77, 53.98, 52.70, 52.28, 40.69, 37.81, 36.76, 36.15, 29.55, 29.18, 28.39, 28.26, 25.82, 23.28, 9.87.

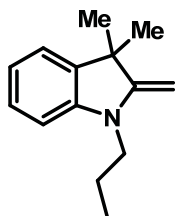
HRMS: Erwartet für $[\text{M}+\text{H}]^+(\text{C}_{56}\text{H}_{69}\text{N}_6\text{O}_{13}\text{S})$: 1065,46378 gefunden: 1065,46434.

$R_f = 0,72$ (Dichlormethan/Methanol 4:1).

$[\alpha]_{20}^{\text{D}} +14^\circ$ ($c = 3,0$ g/100 ml).

6.3.9 Synthese molekularer Sonden für Fluoreszenzexperimente

6.3.9.1 3,3-Dimethyl-2-methylen-1-propylindolin (153)



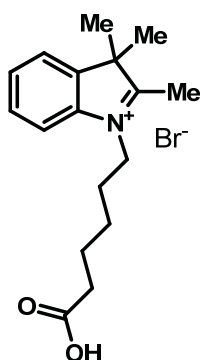
Eine Suspension von 2,3,3-Trimethyl-3H-indol (1 g; 6,3 mmol; 1,55 g; 1,0 Äq.), 1-Brompropan (1,55 g; 12,6 mmol; 2Äq) und 1,2-Dichlorbenzol (2 ml) in einem Mikrowellenreaktionsgefäß wurde für 10 Minuten bei 150°C mit Mikrowellen bestrahlt. Nach Überführen in einen Rundkolben mit Methanol (3 ml) und Zugabe von Ethylacetat (50 ml) gefolgt von Diethylether (50 ml) bildete sich ein schleimiger roter Feststoff. Durch Einengen der Mischung auf 1/3 des Volumens und kräftiges Rühren bei 0°C bildete sich ein farbloser Niederschlag. Die Mischung wurde über eine Glasfritte (Porengröße 3) filtriert, das Präzipitat mit Ethylacetat gewaschen und im Vakuum getrocknet. Das Produkt (0,81 g 4,0 mmol; 64%)

wurde als blass lila Feststoff erhalten. Die NMR-Daten stimmen mit der Literatur überein.^[119]

¹H-NMR (400 MHz, D₂O) δ 7.68 (dd, *J* = 5.7, 3.3 Hz, 1H), 7.61 (dd, *J* = 5.8, 3.0 Hz, 1H), 7.48 (dd, *J* = 5.8, 3.1 Hz, 2H), 4.64 (s, 3H), 4.34 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 1.87 (dd, *J* = 14.9, 7.4 Hz, 2H), 1.43 (s, 6H), 0.90 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H).

¹³C-NMR (101 MHz, D₂O) δ = 196.21, 141.77, 140.86, 129.81, 129.07, 123.34, 115.24, 54.36, 49.29, 21.84, 20.94, 13.51, 10.30.

6.3.9.2 1-(5-Carboxypentyl)-2,3,3-trimethyl-3*H*-indoliumbromid (152)

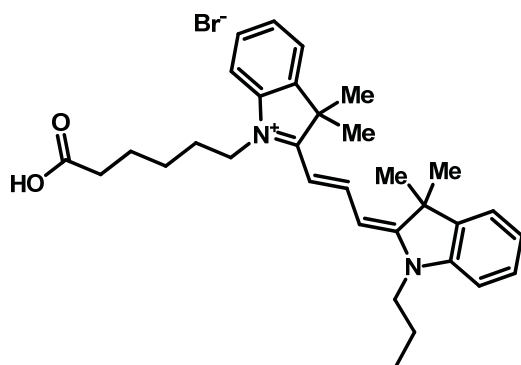


Eine Suspension von 2,3,3-Trimethyl-3*H*-indol (1 g; 6,3 mmol; 1,0 Äq.), 6-Bromhexansäure (1,35 g; 6,91 mmol; 1,1Äq) und 1,2-Dichlorbenzol (2 ml) in einem Mikrowellenreaktionsgefäß wurde für 5 Minuten bei 150°C mit Mikrowellen bestrahlt. Nach Überführen in einen Rundkolben mit Methanol (5 ml) und Zugabe von Ethylacetat (100 ml) wurde bei 0°C für 30 Minuten kräftig gerührt. Die Mischung wurde über eine Glasfritte (Porengröße 3) filtriert, das Präzipitat mit Ethylacetat gewaschen und im Vakuum getrocknet. Das Produkt (1,32 g; 3,73 mmol; 59%) wurde als blass rosa Feststoff erhalten. Die NMR-Daten stimmen mit der Literatur überein.^[119]

¹H-NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.65 (br, 1H), 8.00 (dd, *J* = 6.2, 2.7 Hz, 1H), 7.85 (dd, *J* = 5.8, 2.8 Hz, 1H), 7.59 (dd, *J* = 5.2, 3.5 Hz, 2H), 4.47 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.87 (s, 3H), 2.20 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.90 – 1.78 (m, 2H), 1.59 – 1.48 (m, 8H), 1.47 – 1.38 (m, *J* = 7.0 Hz, 2H).

¹³C-NMR (101 MHz, DMSO) δ = 196.51, 174.23, 141.85, 141.01, 129.33, 128.88, 123.52, 115.53, 54.16, 47.53, 33.37, 26.93, 25.38, 24.01, 22.01, 14.30.

6.3.9.3 Propyl-CY3 (155)

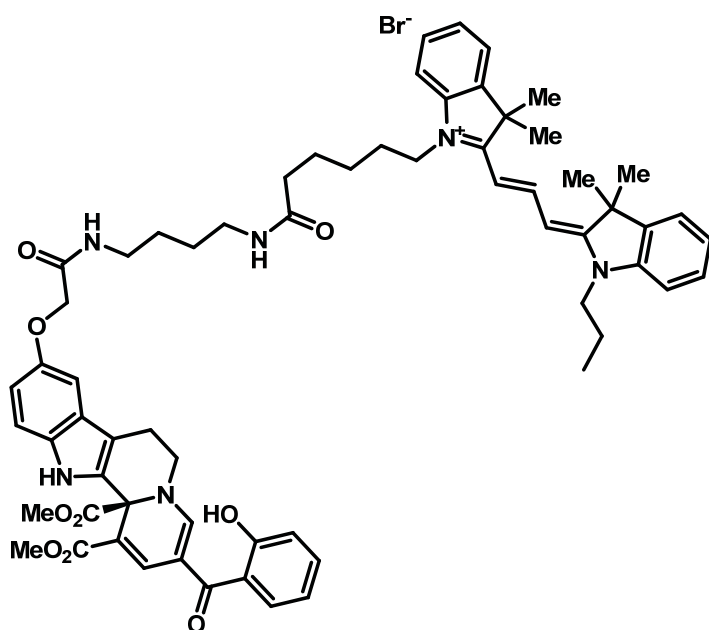


Eine Lösung von 3,3-Dimethyl-2-methylen-1-propylindolin (751 mg; 3,73 mmol; 1,18 Äq.) und *N,N*-Diphenylformamidin (877 mg; 4,47 mmol; 1,4 Äq.) in Essigsäureanhydrid (12 ml) wurde im vorgeheizten Ölbad für 10 Minuten unter Rückfluss erhitzt. Eine dünnschichtchromatographische Kontrolle (Ethylacetat/Methanol/Essigsäure/Wasser 11:3:3:2) zeigte den vollständigen Umsatz des Edukts. Die tiefrote Lösung wurde auf Zimmertemperatur abgekühlt und das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt (80°C; 15 mbar; Ölpumpenvakuum; Vorlagekühlung mit flüssigem Stickstoff). Die Reaktionsmischung wurde bei 0,2 mbar für 30 Minuten getrocknet. Das Zwischenprodukt wurde in Pyridin (10 ml) gelöst und nach Zugabe von 1-(5-Carboxypentyl)-2,3,3-trimethyl-3*H*-Indoliumbromid (1,12 g; 3,17 mmol; 1,0 Äq.) für 45 Minuten am Rotationsverdampfer bei Normaldruck und Zimmertemperatur gedreht. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt (80°C; 20 mbar; Ölpumpenvakuum; Vorlagekühlung mit flüssigem Stickstoff). Eine dünnschichtchromatographische Kontrolle (Chloroform/Methanol 9:1) zeigte zwei pinkfarbene Produkte. Die chromatographische Reinigung (Kieselgel; 75x60 mm; Dichlormethan/Methanol/Petrolether 5:1:1) ergab nach Entfernen des Lösungsmittels das Produkt (1,55 g; 2,74 mmol; 87%) als schwarzen, schillernden Schaum. Das ¹H-NMR Spektrum stimmt mit der Literatur überein.^[137]

¹H-NMR (500 MHz, DMSO) δ 11.96 (s, 1H), 8.36 (t, *J* = 13.4 Hz, 1H), 7.64 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.46 (ddd, *J* = 15.6, 11.7, 4.4 Hz, 4H), 7.30 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 6.62 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.59 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 4.17 – 4.07 (m, 4H), 2.22 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 1.85 – 1.73 (m, 4H), 1.70 (s, 6H), 1.70 (s, 6H), 1.62 – 1.54 (m, 2H), 1.49 – 1.40 (m, 2H), 1.00 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H).

^{13}C -NMR (126 MHz, DMSO) δ = 174.29, 173.93, 173.74, 149.88, 141.94, 141.83, 140.58, 128.58, 125.13, 122.46, 111.59, 111.50, 102.70, 102.57, 48.86, 45.05, 43.70, 33.51, 27.46, 27.42, 26.75, 25.64, 24.22, 20.40, 10.95.

6.3.9.4 CY3-markierte Sonde, (*R*)-Enantiomer (156)



Eine Lösung des (*R*)-Enantiomers der Boc-geschützten, aminfunktionalisierten Sonde (23,5 mg; 33,4 μmol ; 1,0 Äq.) in Dichlormethan/Trifluoressigsäure (1 ml; 4:1) wurde 20 Minuten bei Zimmertemperatur gerührt. Eine dünnschichtchromatographische Kontrolle (Ethylacetat) zeigte vollständigen Umsatz zum freien Amin. Zweimaliges Koevaprieren mit Toluol (2 ml) lieferte das freie Amin als gelbbraunen amorphen Feststoff. Das freie Amin wurde in DMF (1 ml) gelöst und nach Zugabe von Propyl-CY3 (37,8 mg; 66,9 μmol ; 2 Äq.), DIPEA (11,4 μl ; 66,9 μmol ; 2 Äq) und HCTU (27,7 mg; 66,9 μmol ; 2 Äq) über Nacht bei Zimmertemperatur gerührt. Verdampfen des Lösungsmittels im Ölpumpenvakuum ergab ein tiefrotes Öl. Reinigung durch HPLC (C_{18} ; (Methanol/Tetrahydrofuran/Trifluoressigsäure(100:5:0,1)) / (Wasser/Trifluoressigsäure (100:0,1)) 1:9 bis 1:0) ergab das reine Produkt (14,2 mg; 12,4 μmol ; 37%) als tiefroten amorphen Feststoff.

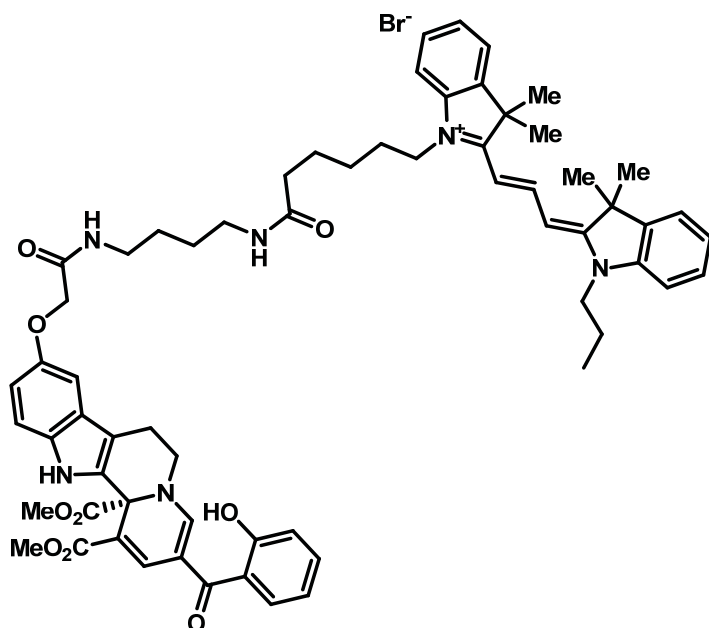
$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ 8.98 (s, 1H), 8.39 (t, $J = 13.4$ Hz, 1H), 7.98 – 7.91 (m, 1H), 7.79 (br, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.44 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.42 – 7.34 (m, $J = 19.0, 11.2, 7.5$ Hz, 5H), 7.29 – 7.24 (m, $J = 7.7, 4.9$ Hz, 2H), 7.23 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.12 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.10 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.00 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.92 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 6.91 – 6.85 (m, 2H), 6.49 (d, $J = 13.4$ Hz, 1H), 6.41 (d, $J = 13.4$ Hz, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.10 – 3.96 (m, 4H), 3.86 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.80 – 3.72 (m, 2H), 3.35 (d, $J = 6.3$ Hz, 2H), 3.25 (d, $J = 5.4$ Hz, 2H), 3.14 – 3.06 (m, 1H), 2.88 (dd, $J = 15.3, 3.9$ Hz, 1H), 2.36 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 1.86 (dd, $J = 14.8, 7.4$ Hz, 2H), 1.84 – 1.77 (m, 2H), 1.72 (d, $J = 7.6$ Hz, 14H), 1.58 (dd, $J = 13.7, 7.4$ Hz, 4H), 1.49 (s, 2H), 1.04 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, CDCl_3) $\delta = 191.95, 175.45, 174.29, 174.11, 169.96, 169.50, 168.73, 161.17, 160.32, 160.07, 153.58, 152.09, 150.70, 142.19, 141.92, 140.66, 140.56, 136.31, 134.48, 132.92, 131.91, 130.36, 129.22, 129.06, 126.41, 125.80, 125.70, 122.29, 122.22, 120.04, 118.68, 118.34, 116.89, 114.97, 113.47, 113.32, 112.92, 111.26, 111.20, 108.14, 106.02, 103.47, 103.24, 102.11, 68.41, 68.03, 53.93, 52.60, 52.44, 49.34, 45.98, 44.54, 39.47, 38.91, 35.62, 28.24, 28.19, 27.02, 26.85, 26.40, 26.33, 25.55, 23.17, 20.94, 11.31.$

HRMS: Erwartet für $[\text{M}]^+$ ($\text{C}_{64}\text{H}_{73}\text{O}_9\text{N}_6$): 1069,54335 gefunden: 1069,54333.

$R_f = 0,54$ (Ethylacetat/Methanol/Essigsäure/Wasser 14:3:3:2).

Ein Drehwert wurde nicht ermittelt, da die Absorption bei geeigneten Konzentrationen zu hoch war.

6.3.9.5 CY3-markierte Sonde, (*S*)-Enantiomer (157)

Die Synthese wurde analog zum Enantiomer mit dem (*S*)-Enantiomer der Boc-geschützten, aminfunktionalisierten Sonde (16,3 mg; 23,2 μmol) durchgeführt. Das Produkt (11,5 mg; 10,0 μmol ; 43%) wurde als tiefroter amorpher Feststoff erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ 8.98 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.44 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.42 – 7.33 (m, 5H), 7.29 – 7.25 (m, $J = 11.1, 7.2$ Hz, 2H), 7.23 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.13 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.10 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 7.00 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.91 – 6.84 (m, 2H), 6.52 (d, $J = 13.4$ Hz, 1H), 6.44 (d, $J = 13.4$ Hz, 1H), 4.54 (d, $J = 6.2$ Hz, 2H), 4.01 (dt, $J = 19.3, 9.4$ Hz, 4H), 3.87 (d, $J = 3.5$ Hz, 3H), 3.82 (d, $J = 5.2$ Hz, 3H), 3.80 – 3.63 (m, 2H), 3.42 – 3.32 (m, 2H), 3.27 (d, $J = 5.0$ Hz, 2H), 3.16 – 3.05 (m, 1H), 2.88 (dd, $J = 15.3, 3.8$ Hz, 1H), 2.39 (dd, $J = 18.7, 11.4$ Hz, 2H), 1.87 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H), 1.81 (d, $J = 6.5$ Hz, 2H), 1.72 (d, $J = 7.3$ Hz, 14H), 1.59 (s, 4H), 1.51 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 1.04 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, CDCl_3) $\delta = 175.98, 174.28, 174.12, 169.98, 169.81, 168.76, 161.21, 160.14, 159.88, 153.60, 152.05, 150.72, 142.22, 141.93, 140.67, 140.56, 136.34, 134.52, 132.92, 131.95, 130.38, 129.26, 129.08, 126.42, 125.81, 125.70, 122.29, 122.22, 120.03, 118.69, 118.37, 116.71, 115.65, 114.80, 113.49, 113.35, 112.94, 111.29, 111.22, 108.17, 106.04, 103.56, 103.31, 102.15, 77.37, 77.16, 76.95, 68.33, 68.04, 53.95, 52.62, 52.48,$

49.33, 46.01, 44.56, 39.59, 38.98, 35.47, 28.26, 28.21, 26.99, 26.78, 26.30, 26.30, 25.57, 23.17, 20.97, 11.33.

HRMS: Erwartet für $[M]^+$ ($C_{64}H_{73}O_9N_6$): 1069,54335 gefunden: 1069,54321.

$R_f = 0,54$ (Ethylacetat/Methanol/Essigsäure/Wasser 14:3:3:2).

Ein Drehwert wurde nicht ermittelt, da die Absorption bei geeigneten Konzentrationen zu hoch war.

Abbildungsverzeichnis

| | |
|--|----|
| Abbildung 1: Die Einbindung von Substanzbibliotheken in die chemische Biologie Biologische Arbeitsschritte sind in grün, chemische Arbeitsschritte oder Substanzen in blau und chemisch-biologische Arbeitsschritte sind in blau-grün dargestellt. SAR: Struktur-Wirkungs-Beziehung..... | 2 |
| Abbildung 2: Tricyclische Naturstoffe..... | 5 |
| Abbildung 3: Reaktion von Chromonen mit elektronenreichen Alkenen | 6 |
| Abbildung 4: Reaktion eines elektronenreichen Chromons mit elektronenarmen Alkin | 6 |
| Abbildung 5: Umpolung von DMAD durch Pyridin | 6 |
| Abbildung 6: Bildung eines Zwitterions aus DMAD und Triphenylphosphin..... | 7 |
| Abbildung 7: Mögliche Reaktionen von 3-Formylchromon und DMAD..... | 8 |
| Abbildung 8: $^1\text{H-NMR}$ Spektrum des Reaktionsprodukts in CDCl_3 bei 400 MHz | 9 |
| Abbildung 9: Kristallstruktur von 7 | 9 |
| Abbildung 10: Differenzierung der Halbräume des 3-Formylchromons; $\text{R}^1 > \text{R}^2 \geq \text{R}^3$, mindestens einer der Reste R^1 bis R^3 enthält ein stereogenes Zentrum | 13 |
| Abbildung 11: Chirale Phosphinkatalysatoren..... | 13 |
| Abbildung 12: Mit DABCOKatalysierte Annelierungsreaktion von 3-Formylchromon und DMAD | 15 |
| Abbildung 13: Synthese von (2 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-1-Methyl-2,5-diphenylpyrrolidin (14)..... | 16 |
| Abbildung 14: Die vier bedeutendsten Cinchona-Alkaloide sowie Cuprein und Cupreidin | 19 |
| Abbildung 15: Synthese von Cinchona-Alkaloid-Derivaten | 19 |
| Abbildung 16: Testreaktionen mit Cinchona-Alkaloid-Derivaten als Katalysatoren für die Annelierungsreaktion von 3-Formylchromon und DMAD..... | 20 |
| Abbildung 17: Mögliche Ursachen für die fehlende katalytische Aktivität der Cinchona-Alkaloid-Derivate; A: sterische Hinderung des Zwitterions, B: Stabilisierung des Zwitterions | 20 |
| Abbildung 18: Die β - <i>iso</i> -Cinchona-Alkaloide | 21 |
| Abbildung 19: Synthese von β - <i>iso</i> -Cupreidin..... | 22 |
| Abbildung 20: Synthese von β - <i>iso</i> -Chinidin und β - <i>iso</i> -Cinchonin..... | 22 |
| Abbildung 21: Chromatogramm des enantiomerenangereicherten Produkts 7 | 24 |

| | |
|--|----|
| Abbildung 22: Chromatogramm des enantiomerenreinen Produkts 7 nach Umkristallisieren... | 24 |
| Abbildung 23: Kristallstruktur von (S)-7, Kristallstruktur: Orthorhombisch; Raumgruppe: P2(1)2(1)2(1); Anzahl der Reflektionen: 2056; Flack-Parameter: 0,2 | 25 |
| Abbildung 24: Versuche zur Synthese von 9- <i>epi</i> - β - <i>iso</i> -Cinchonin, Ms = Methansulfonyl..... | 28 |
| Abbildung 25: Synthese einer Katalysatorsammlung, DPPF = 1,1'- <i>bis</i> -(Diphenylphosphino)ferrocen..... | 29 |
| Abbildung 26: Edukte zur Synthese einer Substanzsammlung | 35 |
| Abbildung 27: Mögliche Veränderungen an den α,β -ungesättigten Dicarboxylen, Austausch des Ringsauerstoffs (X), des Aldehydprotons (Y) oder Verkleinerung des Ringsystems (gestrichelte Linie)..... | 38 |
| Abbildung 28: Synthese von 3-Formyl-1-methyl-4-chinolon..... | 39 |
| Abbildung 29: Synthese von 3-Acetylchromonen nach Literaturvorschrift | 40 |
| Abbildung 30: Synthese von 3,3-Dimethyl-6-oxo-1-cyclohexen-1-carbaldehyd | 42 |
| Abbildung 31: Synthese substituierter 3-Formylchromone, Bn = Benzyl..... | 44 |
| Abbildung 32: Von Projektpartnern hergestellte Substrate für die Annelierungsreaktion | 45 |
| Abbildung 33: Indolalkaloide mit Indolochinolizin Grundgerüst..... | 52 |
| Abbildung 34: Vorgehende Arbeiten | 54 |
| Abbildung 35: HeLa Zelle, behandelt mit 25 μ M 83, die A) DNA, B) Tubulin und C) Zentriolen sind unterschiedlich gefärbt, D) ist die Überlagerung von A-C. | 54 |
| Abbildung 36: Dominoreaktion von 3-Formylchromon mit DMAD und Tryptamin..... | 60 |
| Abbildung 37: Umsetzung von Dopamin Hydrochlorid in der Dominoreaktion und anschließende Methylierung | 63 |
| Abbildung 38: Derivatisierung von Indolochinolizin 83..... | 64 |
| Abbildung 39: Produktspektrum der Dominoreaktion | 65 |
| Abbildung 40: Strukturen von 108 und 109..... | 66 |
| Abbildung 41: Aromatenbereich der gHSQC Spektren von A) Intermediat 109, B) Überlagerung von A und C, C) Intermediat 108..... | 67 |
| Abbildung 42: Vorgeschlagener Mechanismus zur Bildung von 109 | 67 |
| Abbildung 43: Mechanismus der Reaktion von 109 zu 83 | 69 |
| Abbildung 44: Nebenprodukte der Dominoreaktion..... | 70 |
| Abbildung 45: Bildung von 110 durch Pictet-Spengler Reaktion von <i>N,O</i> -Acetal 112 | 70 |
| Abbildung 46: Racematspaltung von 83 und 88..... | 75 |

| | |
|--|-----|
| Abbildung 47: Kristallstruktur von <i>rac</i> -83, Kristallstruktur: Monoklin; Raumgruppe: P2(1)/c; Anzahl der Reflektionen: 2494; Goodness-of-fit: 0,863 | 76 |
| Abbildung 48: Versuche zur Kristallisation enantiomerenreiner Indolochinolizine..... | 77 |
| Abbildung 49: Beobachtete NOEs bei 102..... | 78 |
| Abbildung 50: CD-Spektren von (+)-83 in verschiedenen Lösungsmitteln..... | 79 |
| Abbildung 51: Experimentelles CD-Spektrum von (+)-83 und berechnetes CD-Spektrum für (S)-83 | 79 |
| Abbildung 52: SAR der Indolochinolizine; rote Kreise: Substituenten schwächen Aktivität; grüner Kreis: Aktivität bleibt bei Substitution bestehen | 82 |
| Abbildung 53: Synthese des Indolochinolizin Bausteins zur Kupplung an der 9-Position..... | 83 |
| Abbildung 54: Aufklärung der Konfiguration von 121..... | 84 |
| Abbildung 55: Synthese eines bifunktionalen Linkers..... | 85 |
| Abbildung 56: Synthese der racemischen molekularen Sonde 126..... | 86 |
| Abbildung 57: Synthese enantiomerenreiner molekularer Sonden..... | 87 |
| Abbildung 58: HPLC Experiment zur Racemisierung von (<i>R</i>)-(-)-83..... | 88 |
| Abbildung 59: Synthese eines Linkers mit Alloc-Schutzgruppe..... | 88 |
| Abbildung 60: Synthese von Baustein 138 | 89 |
| Abbildung 61: Synthese der racemischen aminfunktionalisierten Sonden..... | 90 |
| Abbildung 62: Synthese des biotinfunktionalisierten Linkers 145 | 91 |
| Abbildung 63: Synthese der biotinfunktionalisierten Sonden..... | 92 |
| Abbildung 64: Synthese einer 2'-verknüpften Sonde zur Negativkontrolle..... | 93 |
| Abbildung 65: Synthese von CY3 | 94 |
| Abbildung 66: Synthese der Cy3-markierten Indolochinolizine | 95 |
| Abbildung 67: Synthese von Pyranochromanon 7. Das nucleophile Zwitterion (2), gebildet aus DMAD (1) und Triphenylphosphin, greift am 3-Formylchromon (4) an. Substitution des Phosphins durch den Enolat-Sauerstoff führt zum Produkt 7..... | 96 |
| Abbildung 68: Stereoselektive [4+2]-Annelierung zur Synthese einer Substanzsammlung | 97 |
| Abbildung 69: Zusammenfassung der mechanistischen Schritte der Dominoreaktion; Zusammenfassende strukturelle Darstellung der Substanzsammlung..... | 99 |
| Abbildung 70: Enantiomerenreine und racemische molekulare Sonden und Negativkontrollen; Biotin- und Aminlinker sowie Linker mit CY3-Fluorophor | 100 |

Abbildung 71: Die Bildung von N,O-Acetalen und Enaminen als wiederkehrende Motive des Reaktionsmechanismus; Kristallstruktur des Dimethyl-indolochinolizins zur Verdeutlichung der winkelförmigen Struktur und Ergebnisse der Substruktursuche nach Indolochinolizinen 104

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|----------------------|--|
| Ac..... | Acetyl |
| Äq..... | Äquivalente |
| Au..... | Arbitrary units (willkürliche Einheiten) |
| BIOS..... | Biology Oriented Synthesis |
| Bn..... | Benzyl |
| Boc..... | <i>tert</i> -Butoxycarbonyl |
| brs..... | breites Singulett |
| CD..... | Circular Dichroismus |
| CH..... | Cyclohexan |
| CN..... | Cinchonin |
| CPD..... | Cupreidin |
| CPN..... | Cuprein |
| CSA..... | Camphersulfonsäure |
| d..... | Dublett |
| DABCO..... | 1,3-Diaza[2,2,2]bicyclooctan |
| DC..... | Dünnschichtchromatographie |
| DCM..... | Dichlormethan |
| dd..... | Dublett vom Dublett |
| ddd..... | Dublett vom Dublett vom Dublett |
| DDQ..... | 2,3-Dichlor-5,6-dicyan-1,4-benzochinon |
| DFT..... | Dichtefunktionaltheorie |
| DIP..... | Chlor-diisopinocampheylboran |
| DIPEA..... | Diisopropylethylamin |
| DMAD..... | Dimethyl-acetylendicarboxylat (Dimethylbutindioat) |
| DMF..... | <i>N,N</i> -Dimethylformamid |
| DMFDMA..... | <i>N,N</i> -Dimethylformamid-dimethylacetal |
| DMP..... | <i>Dess Martin</i> Periodinan |
| DMSO..... | Dimethylsulfoxid |
| DPPF..... | 1,1'-Ferrocenylbis(diphenylphosphin) |
| EDC·HCl..... | <i>N</i> -(Dimethylaminopropyl)- <i>N'</i> -ethyl-carbodiimid Hydrochlorid |
| EA..... | Ethylacetat |
| ee..... | Enantiomeric excess (Enantiomerenüberschuss) |
| Et..... | Ethyl |
| GFP..... | Green fluorescent protein |
| gHMBC..... | gradient selected Heteronuclear Multiple Quantum Coherence |
| gHSQC..... | gradient selected Heteronuclear Single Quantum Coherence |
| HBTU..... | <i>N,N,N',N'</i> -Tetramethyl- <i>O</i> -(1 <i>H</i> -benzotriazol-1-yl)uronium hexafluorophosphat |
| HPLC..... | High Performance Liquid Chromatography (Hochleistungsflüssigchromatographie) |
| HRMS..... | High Resolution Mass Spectrometry (Hochaufgelöste Massenspektrometrie) |
| ⁱ Pr..... | Isopropyl |
| <i>J</i> | Kopplungskontante [Hz] |

| | |
|-----------------|---|
| m | Multiplett |
| Me | Methyl |
| Ms | Methansulfonyl |
| MW | Mikrowelle |
| NHS | <i>N</i> -Hydroxysuccinimid |
| NMR | Nuclear Magnetic Resonance |
| Ph | Phenyl |
| PSSC | Protein Structure Similarity Clustering |
| q | Quartett |
| QD | Chinidin |
| QN | Chinin |
| R _f | Retardationsfaktor |
| s | Singulett |
| SAR | Structure Activity Relationship (Struktur Wirkungs Beziehung) |
| SCONP | Structural Classification Of Natural Products |
| SDS-PAGE | Sodium Dodecyl Sulfate Polyacrylamide Gel Electrophoresis |
| t | Triplett |
| TBAF | Tetrabutylammoniumfluorid |
| ^t Bu | <i>tert</i> -Butyl |
| td | Triplett vom Dublett |
| Tf | Trifluormethansulfonat |
| TFA | Trifluoressigsäure |
| THF | Tetrahydrofuran |
| TIPS | Triisopropylsilyl |
| TIPSCI | Triisopropylsilylchlorid |
| Ts | 4-Toluylsulfonyl |
| YFP | Yellow fluorescent protein |

Literaturverzeichnis

- [1] E. C. Butcher, *Nat Rev Drug Discov* **2005**, *4*, 461.
- [2] R. L. Strausberg, S. L. Schreiber, *Science* **2003**, *300*, 294.
- [3] F. Sams-Dodd, *Drug Discovery Today* **2005**, *10*, 139.
- [4] J. Clardy, C. Walsh, *Nature* **2004**, *432*, 829.
- [5] K. Hübel, T. Leßmann, H. Waldmann, *Chemical Society Reviews* **2008**, *37*, 1361.
- [6] C. M. Dobson, *Nature* **2004**, *432*, 824.
- [7] D. J. Newman, G. M. Cragg, *Future Medicinal Chemistry* **2009**, *1*, 1415.
- [8] D. J. Newman, G. M. Cragg, *Journal of Natural Products* **2007**, *70*, 461.
- [9] G. M. Cragg, P. G. Grothaus, D. J. Newman, *Chemical Reviews* **2009**, *109*, 3012.
- [10] R. M. Wilson, S. J. Danishefsky, *Accounts of Chemical Research* **2006**, *39*, 539.
- [11] R. M. Wilson, S. J. Danishefsky, *The Journal of Organic Chemistry* **2006**, *71*, 8329.
- [12] C. Gaul, J. T. Njardarson, S. J. Danishefsky, *Journal of the American Chemical Society* **2003**, *125*, 6042.
- [13] S. Danishefsky, *Natural Product Reports* **2010**, *27*, 1114.
- [14] S. L. Schreiber, *Science* **2000**, *287*, 1964.
- [15] M. D. Burke, S. L. Schreiber, *Angewandte Chemie International Edition* **2004**, *43*, 46.
- [16] D. S. Tan, M. A. Foley, M. D. Shair, S. L. Schreiber, *Journal of the American Chemical Society* **1998**, *120*, 8565.
- [17] M. A. Koch, A. Schuffenhauer, M. Scheck, S. Wetzel, M. Casaulta, A. Odermatt, P. Ertl, H. Waldmann, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **2005**, *102*, 17272.
- [18] M. A. Koch, L.-O. Wittenberg, S. Basu, D. A. Jeyaraj, E. Gourzoulidou, K. Reinecke, A. Odermatt, H. Waldmann, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **2004**, *101*, 16721.
- [19] A. Nören-Müller, I. Reis-Corrêa, H. Prinz, C. Rosenbaum, K. Saxena, H. J. Schwalbe, D. Vestweber, G. Cagna, S. Schunk, O. Schwarz, H. Schiewe, H. Waldmann, *Proceedings of the National Academy of Sciences* **2006**, *103*, 10606.
- [20] R. Breinbauer, I. R. Vetter, H. Waldmann, *Angewandte Chemie-International Edition* **2002**, *41*, 2879.
- [21] R. S. Bon, H. Waldmann, *Accounts of Chemical Research*, *43*, 1103.
- [22] K. Kumar, H. Waldmann, *Angewandte Chemie* **2009**, *121*, 3272.
- [23] B. H. Havsteen, *Pharmacology & Therapeutics* **2002**, *96*, 67.
- [24] N. Kawahara, S. Sekita, M. Satake, S.-i. Udagawa, K.-i. Kawai, *Chemical & Pharmaceutical Bulletin* **194**, *42*, 3.
- [25] S. Sato, Y. Suga, T. Yoshimura, R. Nakagawa, T. Tsuji, K. Umemura, T. Andoh, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **1999**, *9*, 2653.
- [26] H. Fujimoto, T. Asai, Y.-P. Kim, M. Ishibashi, *Chemical & Pharmaceutical Bulletin* **2006**, *54*, 550.
- [27] K. Tatsuta, S. Yoshihara, N. Hattori, S. Yoshida, S. Hosokawa, *J Antibiot* **2009**, *62*, 469.
- [28] W. B. Turner, *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1* **1978**.
- [29] J. S. E. Holker, E. Brien, T. J. Simpson, *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1* **1983**.

- [30] L. Tietze, F., D. Spiegl, A., F. Stecker, J. Major, C. Raith, C. Große, *Chemistry - A European Journal* **2008**, *14*, 8956.
- [31] K. C. Nicolaou, L. Ang, *Angewandte Chemie International Edition* **2008**, *47*, 6579.
- [32] N. Volz, M. C. Bröhmer, J. Toräng, M. Nieger, S. Bräse, *Indian Journal of Chemistry - Section B* **2009**, *48B*, 1699.
- [33] D. J. Payne, J. A. Hueso-Rodriguez, H. Boyd, N. O. Concha, C. A. Janson, M. Gilpin, J. H. Bateson, C. Cheever, N. L. Niconovich, S. Pearson, S. Rittenhouse, D. Tew, E. Diez, P. Perez, J. de la Fuente, M. Rees, A. Rivera-Sagredo, *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* **2002**, *46*, 1880.
- [34] S. M. Drawz, R. A. Bonomo, *Clinical microbiology reviews* **2010**, *23*.
- [35] S. J. Coutts, T. W. Wallace, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 11755.
- [36] C. K. Ghosh, S. Bhattacharyya, A. Partra, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1997**, 2167.
- [37] O. Diels, K. Alder, *Justus Liebig's Annalen der Chemie* **1932**, *498*, 16.
- [38] A. W. Johnson, J. C. Tebby, *Journal of the Chemical Society (Resumed)* **1961**, 2126.
- [39] E. Winterfeldt, H. J. Dillinger, *Chemische Berichte* **1966**, *99*, 1558.
- [40] V. Nair, R. S. Menon, A. R. Sreekanth, N. Abhilash, A. T. Biju, *Accounts of Chemical Research* **2006**, *39*, 520.
- [41] I. Yavari, M. Adib, L. Hojabri, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 7537.
- [42] S. Denmark, G. Beutner, *Angewandte Chemie International Edition* **2008**, *47*, 1560.
- [43] K. E. Litinas, T. S. Symeonidis, *Tetrahedron*, *66*, 1289.
- [44] M. Tasior, D. T. Gryko, D. J. Pielacińska, A. Zanelli, L. Flamigni, *Chemistry – An Asian Journal*, *5*, 130.
- [45] R. E. Gawley, *The Journal of Organic Chemistry* **2006**, *71*, 2411.
- [46] H. Mayr, A. R. Ofial, *Journal of Physical Organic Chemistry* **2008**, *21*, 584.
- [47] E. Breuer, D. Melumad, *The Journal of Organic Chemistry* **1972**, *37*, 3949.
- [48] J. Michael Chong, I. S. Clarke, I. Koch, P. C. Olbach, N. J. Taylor, *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 409.
- [49] T. P. Yoon, E. N. Jacobsen, *Science* **2003**, *299*, 1691.
- [50] T. Marcelli, J. H. van Maarseveen, H. Hiemstra, *Angewandte Chemie International Edition* **2006**, *45*, 7496.
- [51] T. Marcelli, J. H. van Maarseveen, H. Hiemstra, *Angewandte Chemie* **2006**, *118*, 7658.
- [52] H. Hoffmann, J. Frackenhohl, *European Journal of Organic Chemistry* **2004**, *2004*, 4293.
- [53] F. Hoxha, T. Mallat, A. Baiker, *Journal of Catalysis* **2007**, *248*, 11.
- [54] S. Kristyan, *The Journal of Physical Chemistry C* **2009**, *113*, 21700.
- [55] W. Braje, J. Frackenhohl, P. Langer, H. M. R. Hoffmann, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 3495.
- [56] Y. Iwabuchi, M. Nakatani, N. Yokoyama, S. Hatakeyama, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 10219.
- [57] M. Bartók, M. Sutyinszki, K. Felföldi, *Journal of Catalysis* **2003**, *220*, 207.
- [58] A. Nakano, S. Kawahara, S. Akamatsu, K. Morokuma, M. Nakatani, Y. Iwabuchi, K. Takahashi, J. Ishihara, S. Hatakeyama, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 381.
- [59] S. Allenmark, J. Gawronski, *Chirality* **2008**, *20*, 606.
- [60] H. D. Flack, G. Bernardinelli, *Journal of Applied Crystallography* **2000**, *33*, 1143.
- [61] H. D. Flack, *Acta Crystallographica Section A: Foundations* **1983**, *A39*, 876.
- [62] A. Nakano, M. Ushiyama, Y. Iwabuchi, S. Hatakeyama, *Advanced Synthesis & Catalysis* **2005**, *347*, 1790.

- [63] M. H. Franz, S. Röper, R. Wartchow, H. M. R. Hoffmann, *The Journal of Organic Chemistry* **2004**, *69*, 2983.
- [64] V. Khedkar, W. Liu, H. Dückert, K. Kumar, *Synlett* **2010**, *2010*, 1576.
- [65] V. Khedkar, W. Liu, H. Dückert, K. Kumar, *Synlett* **2010**, *2010*, 403.
- [66] J. Goldsworthy, W. J. Ross, J. P. Verge, *EP 0055068* **1982**.
- [67] I. Yokoe, K. Maruyama, Y. Sugita, T. Harashida, Y. Shirataki, *Chemical & pharmaceutical bulletin* **1994**, *42*.
- [68] W. L. Meyer, M. J. Brannon, C. d. G. Burgos, T. E. Goodwin, R. W. Howard, *The Journal of Organic Chemistry* **1985**, *50*, 438.
- [69] A. Vilsmeier, A. Haack, *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft (A and B Series)* **1927**, *60*, 119.
- [70] G. Sabitha, *Aldrichimica acta* **1996**, *29*.
- [71] A. Nohara, T. Umetani, Y. Sanno, *Tetrahedron Letters* **1973**, *14*, 1995.
- [72] H. Bruss, *Diplomarbeit, Technische Universität Dortmund* **2009**.
- [73] H. Waldmann, V. Khedkar, H. Dückert, M. Schürmann, Iris M. Oppel, K. Kumar, *Angewandte Chemie International Edition* **2008**, *47*, 6869.
- [74] H. Dückert, V. Khedkar, H. Bruss, K. Kumar, H. Waldmann, *Manuskript in Vorbereitung* **2010**.
- [75] L. M. Jackman, A. W. Johnson, J. C. Tebby, *Journal of the Chemical Society (Resumed)* **1960**, 1579.
- [76] Y. Ban, Y. Murakami, Y. Iwasawa, M. Tsuchiya, N. Takano, *Medicinal Research Reviews* **1988**, *8*, 231.
- [77] R. Collins, R. Peto, S. MacMahon, J. Godwin, N. Qizilbash, P. Hebert, K. A. Eberlein, J. O. Taylor, C. H. Hennekens, N. H. Fiebach, *The Lancet* **1990**, *335*, 827.
- [78] A. Veterans Administration Cooperative Study On Antihypertensive, *Arch Intern Med* **1960**, *106*, 81.
- [79] J. Barzilay, R. Grimm, W. Cushman, A. G. Bertoni, J. Basile, *The Journal of Clinical Hypertension* **2007**, *9*, 591.
- [80] S. W. Tam, M. Worcel, M. Wyllie, *Pharmacology & Therapeutics* **2001**, *91*, 215.
- [81] M. Ishikura, K. Yamada, *Natural Product Reports* **2009**, *26*, 803.
- [82] C. Grondal, M. Jeanty, D. Enders, *Nat Chem* **2010**, *2*, 167.
- [83] K. C. Nicolaou, J. S. Chen, *Chemical Society Reviews* **2009**, *38*, 2993.
- [84] L. F. Tietze, *Chemical Reviews* **1996**, *96*, 115.
- [85] L. F. Tietze, U. Beifuss, *Angewandte Chemie International Edition in English* **1993**, *32*, 131.
- [86] A. Bruggink, R. Schoevaart, T. Kieboom, *Organic Process Research & Development* **2003**, *7*, 622.
- [87] L. F. Tietze, J. Wichmann, *Angew. Chem., Int. Ed.* **1992**, *31*.
- [88] L. F. Tietze, J. Bachmann, J. Wichmann, O. Burkhardt, *Synthesis* **1994**.
- [89] H. Fang, X. Wu, L. Nie, X. Dai, J. Chen, W. Cao, G. Zhao, *Organic Letters*, *12*, 5366.
- [90] X. Wu, X. Dai, L. Nie, H. Fang, J. Chen, Z. Ren, W. Cao, G. Zhao, *Chemical Communications*, *46*, 2733.
- [91] M. E. Muratore, C. A. Holloway, A. W. Pilling, R. I. Storer, G. Trevitt, D. J. Dixon, *Journal of the American Chemical Society* **2009**, *131*, 10796.
- [92] A. Pictet, T. Spengler, *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft* **1911**, *44*, 2030.
- [93] E. D. Cox, J. M. Cook, *Chemical Reviews* **1995**, *95*, 1797.

- [94] R. T. Brown, B. E. N. Dauda, S. B. Jameson, C. A. M. Santos, *Tetrahedron Letters* **2000**, *41*, 8861.
- [95] B. E. Maryanoff, D. F. McComsey, B. A. Duhl-Emswiler, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*.
- [96] S. S. Kinderman, M. M. T. Wekking, J. H. van Maarseveen, H. E. Schoemaker, H. Hiemstra, F. P. J. T. Rutjes, *The Journal of Organic Chemistry* **2005**, *70*, 5519.
- [97] I. T. Raheem, P. S. Thiara, E. A. Peterson, E. N. Jacobsen, *Journal of the American Chemical Society* **2007**, *129*, 13404.
- [98] A. G. H. Wee, Q. Yu, *The Journal of Organic Chemistry* **2001**, *66*, 8935.
- [99] M. Raj, V. K. Singh, *Chemical Communications* **2009**, 6687.
- [100] P. Ducrot, C. Rabhi, C. Thal, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 2683.
- [101] J. Seayad, A. M. Seayad, B. List, *Journal of the American Chemical Society* **2006**, *128*, 1086.
- [102] M. J. Wanner, R. N. S. van der Haas, K. R. de Cuba, J. H. van Maarseveen, H. Hiemstra, *Angewandte Chemie International Edition* **2007**, *46*, 7485.
- [103] M. S. Taylor, E. N. Jacobsen, *Journal of the American Chemical Society* **2004**, *126*, 10558.
- [104] F. R. Bou-Hamdan, J. L. Leighton, *Angewandte Chemie International Edition* **2009**, *48*, 2403.
- [105] M. Rueping, T. Theissmann, *Chemical Science*, 473.
- [106] J. Itoh, K. Fuchibe, T. Akiyama, *Angewandte Chemie International Edition* **2008**, *47*, 4016.
- [107] J. K. Thomas, *Chemical Reviews* **1993**, *93*, 301.
- [108] P. M. Bhatt, G. R. Desiraju, *CrystEngComm* **2008**, *10*, 1747.
- [109] J. M. Bijvoet, A. F. Peerdeman, A. J. van Bommel, *Nature* **1951**, *168*, 271.
- [110] Y. Kasai, H. Taji, T. Fujita, Y. Yamamoto, M. Akagi, A. Sugio, S. Kuwahara, M. Watanabe, N. Harada, A. Ichikawa, V. Schurig, *Chirality* **2004**, *16*, 569.
- [111] J. A. Dale, H. S. Mosher, *Journal of the American Chemical Society* **1973**, *95*, 512.
- [112] S. G. Allenmark, *Natural Product Reports* **2000**, *17*, 145.
- [113] P. L. Polavarapu, *Chirality* **2002**, 768.
- [114] D. Crawford, *Theor. Chem. Acc.* **2006**, 227.
- [115] S. Grimme, *Rev. Comput. Chem.* **2004**, 153.
- [116] G. C. Terstappen, C. Schlupen, R. Raggiaschi, G. Gaviraghi, *Nat Rev Drug Discov* **2007**, *6*, 891.
- [117] S.-E. Ong, M. Schenone, A. A. Margolin, X. Li, K. Do, M. K. Doud, D. R. Mani, L. Kuai, X. Wang, J. L. Wood, N. J. Tolliday, A. N. Koehler, L. A. Marcaurette, T. R. Golub, R. J. Gould, S. L. Schreiber, S. A. Carr, *Proceedings of the National Academy of Sciences* **2009**, *106*, 4617.
- [118] C. Herforth, P. Heidler, S. Franke, A. Link, *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2004**, *12*, 2895.
- [119] M. E. Jung, W.-J. Kim, *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2006**, *14*, 92.
- [120] D. Enders, M. R. M. Hüttl, C. Grondal, G. Raabe, *Nature* **2006**, *441*, 861.
- [121] B. Westermann, M. Ayaz, S. S. van Berkel, *Angewandte Chemie International Edition*, *49*, 846.
- [122] S. Bertelsen, K. A. Jorgensen, *Chemical Society Reviews* **2009**, *38*, 2178.
- [123] S. Mukherjee, J. W. Yang, S. Hoffmann, B. List, *Chemical Reviews* **2007**, *107*, 5471.
- [124] P. Karrer, P. Enslin, *Helvetica Chimica Acta* **1950**, *33*, 100.
- [125] E. Winterfeldt, H. Radunz, *Chemische Berichte* **1967**, *100*, 1680.

- [126] T. W. J. Cooper, I. B. Campbell, S. J. F. Macdonald, *Angewandte Chemie* **2010**, *122*, 8258.
- [127] G. D. H. Dijkstra, R. M. Kellogg, H. Wynberg, J. S. Svendsen, I. Marko, K. B. Sharpless, *Journal of the American Chemical Society* **1989**, *111*, 8069.
- [128] E. Breuer, D. Melumad, *The Journal of Organic Chemistry* **1973**, *38*, 1601.
- [129] S. Röper, M. H. Franz, R. Wartchow, H. M. R. Hoffmann, *The Journal of Organic Chemistry* **2003**, *68*, 4944.
- [130] G. S. Viswanathan, M. Wang, C. J. Li, *Angewandte Chemie International Edition* **2002**, *41*, 2138.
- [131] D. A. Vasselin, A. D. Westwell, C. S. Matthews, T. D. Bradshaw, M. F. G. Stevens, *Journal of Medicinal Chemistry* **2006**, *49*, 3973.
- [132] G. J. P. Becket, G. P. Ellis, *Tetrahedron Letters* **1976**, *17*, 719.
- [133] V. Y. Sosnovskikh, R. A. Irgashev, M. A. Barabanov, *Synthesis* **2006**, 2707.
- [134] M. Y. Cha, K. C. Bang, e. al., *WO 2005/033101 A1* **2005**.
- [135] P. R. Ralph A. Raphael, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1988**, 1823
- [136] J. F. Callahan, D. Ashton-Shue, H. G. Bryan, W. M. Bryan, G. D. Heckman, L. B. Kinter, J. E. McDonald, M. L. Moore, D. B. Schmidt, *Journal of Medicinal Chemistry* **1989**, *32*, 391.
- [137] P. Jackson, W. J. Cummins, R. West, J. A. Smith, M. S. J. Briggs, **1998**, *WO9815829*.

Anhang

Mein Dank gilt zunächst Prof. Dr. Herbert Waldmann für die Möglichkeit der Bearbeitung interessanter Themen in einer exzellenten Arbeitsumgebung, sowie für seine fortwährende Unterstützung und inspirierende Art. Ich danke Dr. Kamal Kumar, seine ständige Diskussionsbereitschaft, Geduld und Weisheit trugen wesentlich zum Entstehen dieser Arbeit bei. Prof. Dr. Matthias Christmann möchte ich für die freundliche Bereitschaft zur Übernahme des Zweitgutachtens danken. Dr. Gabriele Trötscher-Kaus danke ich vielmals für die Annahme der Aufgabe der Prüfungsbeisitzerin.

Bei meinen Kollegen bedanke ich mich für die gute Arbeitsatmosphäre. Dr. Christian Hedberg danke ich für viele gute Ideen. Besonders der Besetzung von A3.15, Hanna Bruss, Kristina Görmer, Dr. Gemma Triola, Marc Kühn und Dr. Thilo Walther danke ich für eine unvergessliche Zeit. Anna Jurytko danke ich für ihre fleißige Mitarbeit während ihrer Ausbildung.

Meinen Projektpartnerinnen Verena Pries und Hann Bruss danke ich die gute Zusammenarbeit. Für konstruktive Diskussionen danke ich Dr. Julien Bachmann, Anno Dederichs, Kristina Görmer, Gregor Polcyn und Verena Pries.

Im Bereich der Analytik danke ich Andreas Brockmeyer, Dr. Petra Janning, Evelyne Merten und Chantale Sevenich für zahllose Messungen sowie unbürokratische und kompetente Hilfe bei der Massenspektrometrie, Dr. Bernhard Griewel für wertvolle Hilfe bei der NMR-Spektrometrie, Prof. Dr. Stefan Grimme für die Berechnung der CD-Spektren, sowie Prof. Dr. Iris Oppel, Dr. Hans Preut und Dr. Markus Schürmann für die Vermessung der Kristallstrukturen.

Meinen Eltern danke ich für fortwährende und umfassende Unterstützung. Besonderer Dank gilt meiner Frau Denis für ihre liebevolle Unterstützung und ihre Geduld.

EIDESSTÄTLICHE ERKLÄRUNG

Hiermit versichere ich an Eides statt, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig nur unter Verwendung der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe.

Dormtund, 26. Januar 2011

Heiko Dückert

Persönliche Daten

| | |
|------------|---------------|
| Name | Heiko Dückert |
| Geboren am | 16.12.1981 |
| In | Siegburg |

Schulbildung

| | |
|-------------------|-----------------------------------|
| 08.1988 – 07.1992 | Gemeinschaftsgrundschule Uckerath |
| 09.1992 – 06.2001 | Siegtal gymnasium Eitorf |
| 20.06.2001 | Abitur |

Studium

| | |
|-------------------|---|
| 10.2001 – 07.2006 | Chemiestudium an der Universität Dortmund |
| 01.2006 – 07.2006 | Diplomarbeit » <i>Festphasensynthese nicht-natürlicher Hybridmoleküle</i> « im Arbeitskreis von Professor Dr. Herbert Waldmann an der Technischen Universität Dortmund und am Max-Planck-Institut für Molekulare Physiologie, Dortmund |
| 05.07.2006 | Diplom in Chemie |
| 09.2006 – 01.2011 | Promotion » <i>Entwicklung organokatalysierter Annelierungs- und Dominoreaktionen zur Synthese naturstoffinspirierter Substanzsammlungen</i> « im Arbeitskreis von Professor Dr. Herbert Waldmann an der Technischen Universität Dortmund und am Max-Planck-Institut für Molekulare Physiologie, Dortmund |

Dortmund, Januar 2011