

Synthese von Arylcyclohexylaminen und Untersuchung deren pro-neuroplastischer Aktivität

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung des Doktorgrades

der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät

der Universität zu Köln

vorgelegt von

Henrik Weber

aus Eschwege

Köln 2022

Berichtersteller:

Prof. Dr. Hans-Günther Schmalz

Prof. Dr. Peter Huy

Prof. Dr. Sherif El Sheikh

Tag der letzten mündlichen Prüfung:

27. April 2022

Kurzzusammenfassung

Das Arylcyclohexylamin Ketamin hat aufgrund seiner außergewöhnlich schnell einsetzenden und nachhaltigen antidepressiven Wirkung bei bislang therapieresistenten Patienten ein starkes weltweites Interesse geweckt. Die Depressionsbehandlung mit Ketamin wird allerdings durch dessen dissoziative Nebenwirkungen und Missbrauchspotenzial sowie einer schlechten oralen Bioverfügbarkeit limitiert. Der Ketamin-Metabolit Hydroxynorketamin zeigte dahingegen in Nagetierversuchen einen vergleichbar schnellen antidepressiven Effekt, ohne Ketamin-typische Nebenwirkungen oder ein Abhängigkeitspotenzial zu generieren.

Der Hauptteil der vorliegenden Arbeit beschäftigt sich mit der Synthese von Derivaten von Ketamin-Metaboliten. Neben der Synthese Ketamin-analoger Verbindungen über verschiedene literaturbekannte Verfahren, deren Substratspektrum sich als begrenzt erwies, wurde ein neues synthetisches Verfahren, über das die Kernstruktur von Ketamin-Derivaten mit Hilfe einer Diels-Alder-Reaktion konstruiert wird, entwickelt. Die Grundstruktur Ketamin-artiger Verbindungen, welche sich über literaturbekannte Methoden nicht herstellen ließen, wurde über die in dieser Arbeit entwickelte Synthese aufgebaut, was deren synthetischen Nutzen verdeutlicht.

Die hergestellten Derivate von Ketamin-Metaboliten wurden am Deutschen Zentrum für Luft- und Raumfahrt (DLR) in Köln *in vitro* an primären hippocampalen murinen Neuronen auf deren pro-neuroplastische Aktivität untersucht. In den Zellexperimenten wurde eine im Vergleich zu Ketamin und Hydroxynorketamin wesentlich stärkere Stimulation der Bildung präsynaptischer Boutons beobachtet, was mit einem hohen neuroregenerativen und antidepressiven Wirkpotenzial korreliert.

Abstract

The arylcyclohexylamine ketamine has generated a strong worldwide interest due to its extraordinary rapid-acting and sustained antidepressant effect in previously treatment-resistant patients. However, depression treatment with ketamine is limited by its dissociative side effects and abuse potential, as well as its poor oral bioavailability. The ketamine metabolite hydroxynorketamine, on the other hand, showed a comparably rapid antidepressant effect in rodent experiments, without generating ketamine-typical side effects or a dependence potential.

The main part of the present work describes the synthesis of derivatives of ketamine

metabolites. The synthesis of ketamine-related compounds *via* publicized methods proved a low substrate range. Hence a new synthetic procedure with a Diels-Alder reaction for the construction of the core structure of ketamine derivatives was developed. The basic structural motifs of ketamine-related compounds which were not accessible *via* literature-known methods, were build up with the new developed synthesis, illustrating its synthetic utility.

The pro-neuroplastic activity of the synthesized derivatives of ketamine metabolites was studied *in vitro* on primary hippocampal murine neurons at Deutsches Zentrum für Luft- und Raumfahrt (DLR) in Cologne. In the cell experiments a significant greater stimulation of the formation of presynaptic boutons was observed compared to ketamine and hydroxynorketamine. The strong increase of the presynaptic boutons correlates with a high neuroregenerative and antidepressant action potential.

Danksagung

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von November 2016 bis Januar 2022 am Institut für Pharmazeutische Chemie der Technischen Hochschule Köln angefertigt.

Ich danke Herrn Prof. Dr. Hans-Günther Schmalz herzlich für die bereitwillige und freundliche Übernahme der Betreuung meiner Doktorarbeit am Department für Chemie an der Universität zu Köln. Bei Herrn Prof. Dr. Peter Huy bedanke ich mich für die bereitwillige Übernahme des Zweitgutachtens.

Ein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Sherif El Sheikh für die Vergabe des hochspannenden Themas und die Betreuung meiner Doktorarbeit am Institut für Pharmazeutische Chemie der Technischen Hochschule Köln. Seine bereitwillige Unterstützung, das große Interesse an meiner Arbeit, das Einfädeln einer Kooperation mit dem Deutschen Zentrum für Luft- und Raumfahrt (DLR) sowie die zahlreichen fachlichen und persönlichen Gespräche trugen wesentlich zum erfolgreichen Abschluss meiner Dissertation bei.

Herrn Dr. Christian Liemersdorf und Frau Laura Kalinski vom DLR in Köln sei für die biologischen Untersuchungen meiner Substanzen großer Dank gesagt.

Des Weiteren danke ich meinen Bachelorstudenten Frau Lana Kortenbrede, Herrn Rafael Rosner und Frau Inken Maleen Roth für deren tatkräftige Mitarbeit. Ein weiterer Dank geht an Herrn Janik Blesius und Herrn Lars Frank Nitzsche, die aus Begeisterung für die Chemie bereitwillig Ausgangssubstanzen für mich herstellten.

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit war es notwendig, analytische Messungen an der Universität zu Köln durchzuführen. Daher gilt mein Dank Herrn Dr. Jörg-Martin Neudörfel für die Durchführung röntgenkristallographischer Messungen und Herrn Michael Neihls für die Aufnahme hochauflösender Massenspektren.

Ich danke meinen Laborkollegen Herrn Nils Drouvé, Herrn Alexander Kempa, Herrn Stefan Lukas Peters und Frau Yuliya Richert für die produktiven Gespräche und die hervorragende Laboratmosphäre. Den Bürokollegen Frau Eiman Atiek, Frau Karen Berg, Frau Jamila Franca Rosengarten, Frau Stefanie Schatz, Frau Mi Steinbach, Frau Natalie Tschorn und Frau Yasemin van Heuvel gilt mein Dank für die angenehme und freundschaftliche Arbeitsatmosphäre.

Ein herzlicher Dank geht an die fleißigen Korrekturleser dieser Arbeit, namentlich Frau Pauline Ella Baae, Frau Dr. Mareike Fröhling, Frau Mari Hayashi, Frau Janine Hein und Herrn

Jörg Weber.

Meinen Eltern gilt ein besonderer Dank für deren bereitwillige Unterstützung.

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Depression	1
1.1.1	Neuronale Signaltransduktion	1
1.1.2	Hypothesen zur Entstehung von Depressionen	3
1.1.2.1	Monoamin-Hypothese	3
1.1.2.2	Glutamat-Hypothese	5
1.1.2.3	Hypothese einer defekten neuronalen Plastizität	8
1.2	Ketamin und Hydroxynorketamin	12
1.2.1	60 Jahre Ketamin – ein historischer Überblick	12
1.2.2	Pharmakokinetische Eigenschaften von Ketamin und dessen Metaboliten	21
1.2.3	Antidepressive Wirkung der Ketamin-Enantiomere und Metaboliten	27
1.2.4	Wirkmechanismus von Ketamin und Hydroxynorketamin	31
1.2.4.1	Von einer NMDA-Rezeptor-Inhibierung abhängige Mechanismen	31
1.2.4.2	Von einer NMDA-Rezeptor-Inhibierung unabhängige Mechanismen	34
2	Aufgabenstellung	39
3	Ergebnisse und Diskussion	41
3.1	Herstellung von Norketamin-Derivaten analog zu literaturbekannten Verfahren	42
3.1.1	Synthese per α -Hydroxyiminumlagerung	42
3.1.1.1	Herstellung von Norketamin (23)	42
3.1.1.2	Herstellung von <i>ortho</i> -Methoxynorketamin (36)	44
3.1.1.3	Versuchte Herstellung von <i>meta</i> -Methoxynorketamin (43) und <i>para</i> -Methoxynorketamin (48)	45
3.1.2	Synthese per Epoxidierung eines Arylcyclohexens	49
3.1.2.1	Herstellung von <i>meta</i> -Methoxynorketamin (43) und begonnene Herstellung von <i>para</i> -Methoxynorketamin (48)	49
3.1.2.2	Enantioselektive Epoxidierung von 1-(3-Methoxybenzol)-1-cyclohexen (54)	53
3.1.3	Synthese per Arylierungs-, Nitrierungs- und Reduktionssequenz	57
3.1.3.1	Herstellung von α -Arylcyclohexanon-Derivaten	58
3.1.3.2	Herstellung von Norketamin-Derivaten per α -Nitrierungs- und Reduktionssequenz	70

3.2	Herstellung von Norketamin-Derivaten per Diels-Alder-Reaktion	78
3.2.1	Die Diels-Alder-Reaktion	80
3.2.2	Diels-Alder-Reaktion mit α -Nitrostyrol	85
3.2.3	Diels-Alder-Reaktionen mit Arylacrylsäure-Derivaten	91
3.2.3.1	Diels-Alder-Reaktion mit Arylacrylsäureestern	93
3.2.3.2	Diels-Alder-Reaktion mit weiteren Carbonsäurederivaten von Arylacrylsäuren	105
3.2.4	Modifikation von Diels-Alder-Produkten zu Norketamin-Analoga	115
3.2.4.1	Synthese von Deschloronorketamin (90) und Deschloroketamin (199)	115
3.2.4.2	Synthese von Norketamin (23)	125
3.3	Herstellung von Hydroxynorketamin-Derivaten	132
3.3.1	α -Hydroxylierung von Ketonen	132
3.3.2	Modifikation von Norketamin-Derivaten	134
3.3.3	Modifikation von Diels-Alder-Produkten	137
3.3.3.1	Synthese von Deschlorohydroxynorketamin ((\pm)- <i>syn</i> - 200)	138
3.3.3.2	Synthese von Hydroxynorketamin ((\pm)- <i>syn</i> - 19)	154
3.4	Herstellung <i>N</i> - und <i>O</i> -methylierter Norketamin- und Hydroxynorketamin-Derivate	162
3.5	Untersuchung der pro-neuroplastischen Aktivität von Norketamin- und Hydroxynorketamin-Derivaten	164
3.5.1	Analyse der Strukturelemente in Hydroxynorketamin zur Untersuchung von Struktur-Wirkungsbeziehungen	164
3.5.2	Kultivierung hippocampaler Neuronen und quantitative Bestimmung der pro-neuroplastischen Aktivität	167
3.5.3	Untersuchung der pro-neuroplastischen Wirkung von Ketamin-Metaboliten sowie <i>N</i> - und <i>O</i> -methylierter Metaboliten	169
3.5.4	Untersuchung der pro-neuroplastischen Wirkung von arylsubstituierten Norketamin- und Hydroxynorketamin-Analoga	175
4	Zusammenfassung und Ausblick	183
4.1	Chemischer Teil: Synthese einer Substanzbibliothek aus Norketamin- und Hydroxynorketamin-Derivaten	183
4.1.1	Zusammenfassung	183
4.1.2	Ausblick	187
4.2	Biologischer und pharmakologischer Teil: Untersuchung der pro-neuroplastischen Aktivität von Norketamin- und Hydroxynorketamin-Derivaten	190

4.2.1	Zusammenfassung	190
4.2.2	Ausblick	192
5	Experimenteller Teil	197
5.1	Allgemeine experimentelle Bedingungen	197
5.2	Versuchsvorschriften	201
5.2.1	Herstellung von Norketamin-Derivaten analog zu literaturbekannten Verfahren	201
5.2.1.1	Herstellung von Norketamin und Norketamin-Derivaten per α -Hydroxyiminumlagerung	201
5.2.1.2	Herstellung von Norketamin-Derivaten per Epoxidierung eines Arylcyclohexens	212
5.2.1.3	Herstellung von α -Arylcyclohexanon-Derivaten per Pd-katalysierter α -Arylierung von Cyclohexanon	221
5.2.1.4	Herstellung von α -Nitro- α -Arylcyclohexanon-Derivaten	230
5.2.1.5	Herstellung von Norketamin-Derivaten per Reduktion von α -Nitro- α -Arylcyclohexanonen	236
5.2.2	Herstellung von Norketamin-Derivaten per Diels-Alder Reaktion	240
5.2.2.1	Synthese von Diels-Alder Edukten	240
5.2.2.2	Diels-Alder Reaktionen	259
5.2.2.3	Modifikation von Diels-Alder Produkten zu Deschloronorketamin (90) und Deschloroketamin (199)	286
5.2.2.4	Modifikation von Diels-Alder-Produkten zu Norketamin (23)	293
5.2.3	Herstellung von Hydroxynorketamin-Derivaten	297
5.2.3.1	Modifikation von Norketamin-Derivaten	297
5.2.3.2	Modifikation von Diels-Alder-Produkten zu Deschlorohydroxynorketamin ((\pm)- <i>syn</i> - 200)	316
5.2.3.3	Modifikation von Diels-Alder-Produkten zu Hydroxynorketamin ((\pm)- <i>syn</i> - 19)	326
5.2.4	Herstellung <i>N</i> - und <i>O</i> -methylierter Norketamin- und Hydroxynorketamin-Derivate	333
5.2.5	Herstellung von Ammoniumsalzen von Norketamin- bzw. Hydroxynorketamin-Derivaten	341
6	Literaturverzeichnis	359
7	Anhang	383
7.1	NMR-Spektren aus Kapitel 5.2.1 bis Kapitel 5.2.4	384
7.2	NMR-Spektren der für die biologische Testungen verwendeten Endprodukte	441

7.3	Chirale HPLC-Chromatogramme	459
7.4	Röntgenstrukturdaten	460
7.5	Abkürzungsverzeichnis	461

1 Einleitung

1.1 Depression

Man unterscheidet die Krankheit Depression von der normalen Gemütsreaktion auf ein emotional negativ belastendes Ereignis. Die Depression ist eine psychische Erkrankung, welche sich symptomatisch in einer gedrückten Stimmung, einem Interessenverlust, dem Verlust an Lebensfreude, einer generellen Antriebslosigkeit, Schlafstörungen, Müdigkeit, Reizbarkeit, Hoffnungslosigkeit und einem Verlust der emotionalen Schwingungsfähigkeit bei den Betroffenen äußert.^[1] Depressionen gehen oftmals mit gravierenden medizinischen und sozioökonomischen Folgeerscheinungen wie Angststörungen, einem erhöhten suizidalen Risiko und Arbeitsunfähigkeit einher.^[1] Etwa jede vierte Frau und jeder achte Mann ist in Deutschland im Laufe des Lebens von einer Depression betroffen, wodurch diese Erkrankung zu den häufigsten psychischen Leiden gehört.^[2] Angesichts der umfangreichen persönlichen und ökonomischen Konsequenzen sind effiziente Therapien von dringendem Interesse.

Es gibt verschiedene biologische Faktoren (u.a. die genetische Ausstattung, Medikamente, hormonelle Veränderungen) oder psychologische Einflüsse (u.a. emotionaler Stress, psychosoziale Belastungen), die eine depressive Erkrankung auslösen können.^[2] Die neurobiologischen Hintergründe von Depressionen sind immer noch nicht vollständig verstanden. Es gibt unterschiedliche Hypothesen zur Ätiologie dieser Erkrankung.

Nach einer kurzen Darstellung der biologischen Funktionsweise neuronaler Signaltransduktionen im kommenden Abschnitt, werden darauffolgend die bekanntesten Hypothesen zur Entstehung von Depressionen vorgestellt.

1.1.1 Neuronale Signaltransduktion

Die Signalübertragung innerhalb des zentralen Nervensystems wird von Nervenzellen (Neuronen) übernommen. In Abbildung 1 ist ein typisches Neuron schematisch dargestellt, welches Zellfortsätze zweierlei Art besitzt: die Dendriten und das Axon (Neurit). Das Axon ist von einer Myelinscheide ummantelt, die es vor mechanischen Einflüssen schützt und elektrisch vom umgebenden Milieu isoliert.

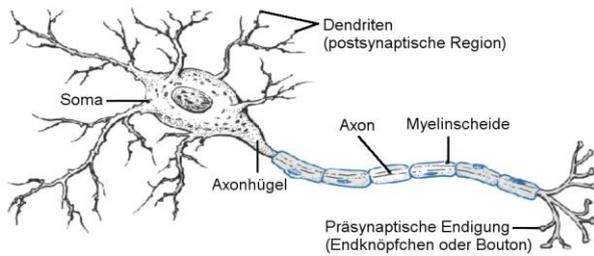


Abbildung 1: Schematische Darstellung eines Neurons.^[3]

Die verästelten Dendriten, auf denen sich die feinen, oftmals pilzförmigen Dornenfortsätze befinden, nehmen Erregungen benachbarter Zellen über einen synaptischen Spalt auf. Nachdem die Erregung durch eine Depolarisation übertragen wurde, wird das Signal über die Dendriten an das Soma und den Axonhügel weitergeleitet. Dabei verändert jede der von den verschiedenen Synapsen eingehenden Erregungen das Membranpotential an der axonalen Membran. Sobald ein Schwellenwert überschritten wird, kommt es zur Freisetzung eines Aktionspotentials entlang des Axons, welches innerhalb des Axons bis zu den Endknöpfchen (präsynaptische Boutons) weitergeleitet wird. Hier wird das Signal über einen synaptischen Spalt an die Dornenfortsätze der Dendriten einer benachbarten Nervenzelle übertragen.

In Abbildung 2 ist der synaptische Spalt, d. h. der Zwischenraum zwischen der präsynaptischen Membranregion, also dem präsynaptischen Bouton einer Nervenzelle, und der postsynaptischen Membranregion, also dem Dornenfortsatz einer nachgeschalteten Nervenzelle, dargestellt. Botenstoffe (Neurotransmitter), wie bspw. Serotonin, vermitteln die Signalübertragung von einer Nervenzelle zur nachgeschalteten Nervenzelle über den synaptischen Spalt. Die Neurotransmittermoleküle liegen dabei zunächst in synaptischen Vesikeln verpackt an der Innenseite der präsynaptischen Membran vor und werden in Folge eines elektrischen Signals (Aktionspotential) per Exozytose in den synaptischen Spalt freigesetzt. Nachdem die Botenstoffe durch den etwa 20-30 nm breiten synaptischen Spalt diffundieren, können sie an der postsynaptischen Membran an spezifische Rezeptoren binden, was zur Öffnung von Ionenkanälen und somit zur Änderung des postsynaptischen Membranpotentials und letztlich einer Weiterleitung des Signals führt.

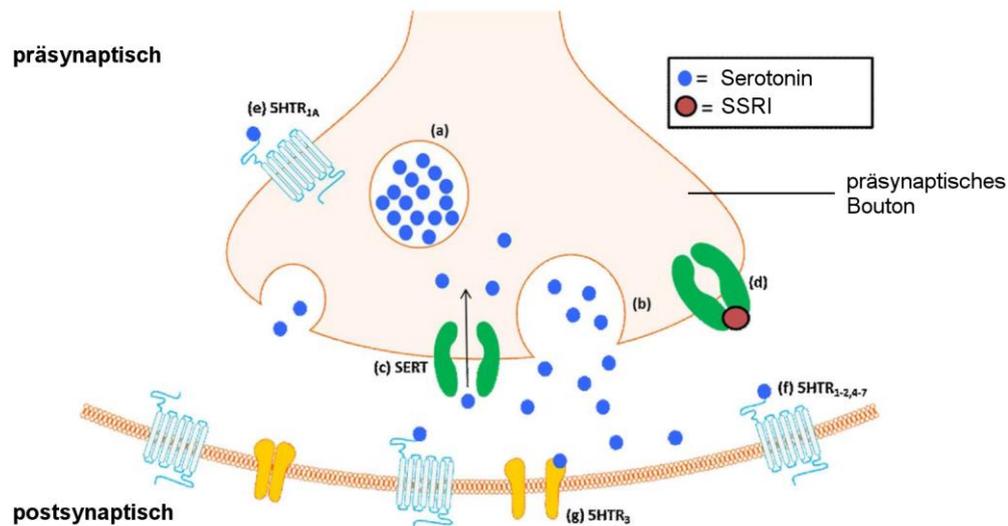


Abbildung 2: Schematische Darstellung der Signalübertragung am synaptischen Spalt. (a) mit Serotonin beladenes präsynaptisches Vesikel; (b) Ausstoß von Serotonin in den synaptischen Spalt; (c) SERT (Serotonintransporter) entfernt Serotonin aus dem synaptischen Spalt; (d) Wiederaufnahmemehmer (z.B. SSRI) bindet an Serotonintransporter und inhibiert die Wiederaufnahme des Neurotransmitters in die präsynaptische Endigung; (e) Aktivierung von präsynaptischen und (f, g) postsynaptischen Serotonin Rezeptoren reguliert die Stärke der Transduktion.^[4]

Die Bindung an die spezifischen Rezeptoren ist meist reversibel und Botenstoffe können durch eine Wiederaufnahme in die präsynaptische Endigung mit Hilfe von Transporter-Proteinen, z. B. eines Serotonintransporters (SERT), aus dem synaptischen Spalt entfernt werden.

1.1.2 Hypothesen zur Entstehung von Depressionen

Mögliche Prozesse, die zur Entstehung von Depressionen führen, werden bereits seit 50-60 Jahren diskutiert, sind jedoch bis heute nur zum Teil verstanden. Verschiedene Hypothesen, die die neurobiologischen Mechanismen von Depressionen zu erklären versuchen, wurden postuliert,^[5] von denen die bekanntesten im Folgenden vorgestellt werden.

1.1.2.1 Monoamin-Hypothese

In den 1950er Jahren wurde die sog. Monoamin-Hypothese aufgestellt, bei der man eine zu niedrige Aktivität der serotonergen und noradrenergen Synapsen im Gehirn vermutete und diesen Mangel für das Auftreten von Depressionen verantwortlich machte.^[6,7] Folglich wurden Medikamente entwickelt, die die Konzentration von Monoamin-Neurotransmittern erhöhen. Monoaminooxidase-(MAO)-Hemmer erhöhen die Monoamin-Konzentration, indem sie die Monoaminoxidase, ein Enzym, das Monoamine metabolisiert, inhibieren.^[8]

Wiederaufnahmehemmer inhibieren die Rückführung von Monoaminen aus dem synaptischen Spalt in die präsynaptischen Vesikel, indem sie Transporter-Proteine, welche die Botenstoffe in die präsynaptische Endigung schleusen, blockieren (Abbildung 2 d). Dies hat einen Konzentrationsanstieg von Monoamin-Neurotransmittern im synaptischen Spalt zur Folge.^[9]

Während die in den 1950er und 1960er Jahren zunächst entwickelten MAO-Hemmer^[10] (z. B. Isocarboxazid **(1)** in Abbildung 3) oder trizyklischen Antidepressiva^[11] (TCA = tricyclic antidepressants; z. B. Amitriptylin **(2)** in Abbildung 3) in verschiedenste Neurotransmittersysteme gleichzeitig eingreifen und daher zu einer Reihe von unangenehmen Nebenwirkungen führen, wurden ab den 1980er Jahren selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer^[12] (SSRI = selective serotonin-reuptake-inhibitor; z. B. (S)-Fluoxetin **(3)** in Abbildung 3) bzw. Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer^[13] (SNRI = selective serotonin-noradrenalin-reuptake-inhibitor; z. B. (R)-Venlafaxin **(4)** in Abbildung 3) entwickelt.

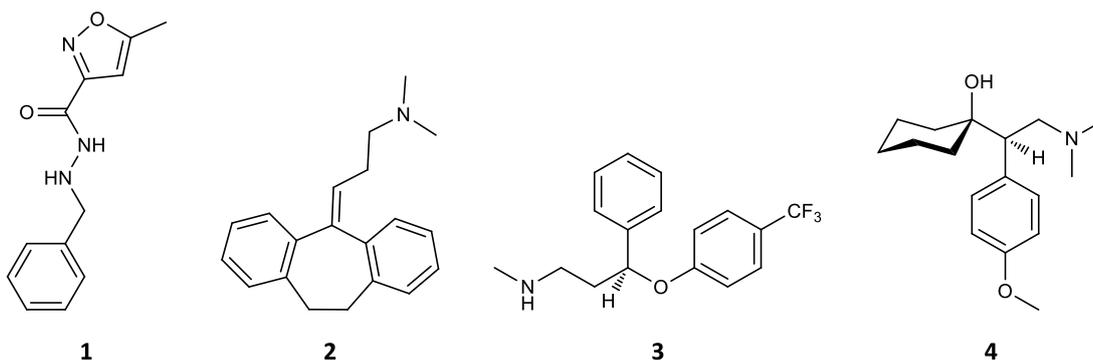


Abbildung 3: Chemische Strukturen des nicht-selektiven MAO-Hemmers Isocarboxazid **(1)**, des trizyklischen Antidepressivums Amitriptylin **(2)**, des SSRI (S)-Fluoxetin **(3)** und des SNRI (R)-Venlafaxin **(4)**. Handelspräparate enthalten die Arzneistoffe **3** und **4** in racemischer Form.

Allerdings können nicht alle Patienten von einer Behandlung mit diesen Antidepressiva profitieren. Bei knapp ein Drittel der depressiven Patienten ist eine Therapie mit Wiederaufnahme- bzw. MAO-Hemmern wirkungslos.^[14] Zur Behandlung solcher als „therapieresistent“ bezeichneter Depressionen sind zusätzliche Medikamente wie Neuroleptika oder Lithium, Verhaltenstherapien oder Elektrokrampftherapien notwendig, die jedoch ebenfalls nicht bei allen Patienten anschlagen.^[15,16]

Insgesamt scheinen die Wiederaufnahme- und MAO-Hemmer nicht an der eigentlichen Ursache von Depressionen anzusetzen, da der antidepressive Effekt erst nach wochen- oder monatelanger Behandlung einsetzt. Vermutlich kommt diesen Substanzen eher eine modulierende Rolle zu, ohne einen direkten Einfluss auf die neurobiologischen Auslöser zu haben.^[17,18]

Dass die Monoamin-Hypothese die Realität nicht ausschöpfend darstellt, zeigte sich in einem Experiment, in dem das Gen der Serotonin-Transporter (SERT) von Mäusen deaktiviert wurde.^[19] Obwohl SSRI bei Mäusen, die keinen SERT haben – und somit keinen Angriffspunkt für die SSRI – gar nicht wirken und keinen antidepressiven Effekt zeigen dürften, wurde dennoch eine antidepressive Wirkung beobachtet. Die Autoren machten statt der Inhibierung des SERT die SSRI-initiierte Modulation eines spannungsabhängigen Ca^{2+} -Kanals für den Wirkmechanismus verantwortlich.^[19]

1.1.2.2 *Glutamat-Hypothese*

Seit den 1990er Jahren macht man zunehmend eine gestörte Glutamat-Neurotransmission für die Entstehung von neuropsychiatrischen Erkrankungen wie Depressionen und Schizophrenie verantwortlich.^[20–23]

Glutamat gilt als wichtigster exzitatorischer Neurotransmitter im Gehirn und aktiviert dort verschiedene ionotrope und metabotrope Rezeptoren, die beim Lernen, dem Verhalten und dem Gedächtnis involviert sind.^[24] Unter der Klasse der ionotropen Glutamat-Rezeptoren wurden insbesondere der N-Methyl-D-Aspartat- (NMDA)-Rezeptor und der α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionat- (AMPA)-Rezeptor mit affektiven Störungen, zu denen u. a. Depressionen und bipolare Störungen zählen, in Verbindung gebracht.^[25]

Der NMDA-Rezeptor ist ein zentraler Modulator der Neurotransmission im Zentralnervensystem.^[26] Der Rezeptor ist ein vorwiegend in postsynaptischen Membranen verankerter Ionenkanal, der als Heterotetramer typischerweise aus zwei GluN1- und zwei GluN2-Untereinheiten^[27] aufgebaut ist (in Abbildung 4 schematisch dargestellt).

Im Ruhezustand blockiert ein Mg^{2+} -Ion, welches eine Bindungsstelle im Inneren der Pore besitzt, den Kanal. Eine Öffnung des Ionenkanals setzt das gleichzeitige Eintreten zweier Ereignisse voraus:

1. infolge einer präsynaptischen Ausschüttung müssen jeweils zwei der NMDA-Rezeptor-Agonisten Glutamat und der Co-Agonisten Glycin oder D-Serin an den Rezeptor binden,^[28]
2. das postsynaptische Neuron muss ausreichend depolarisiert sein.^[29]

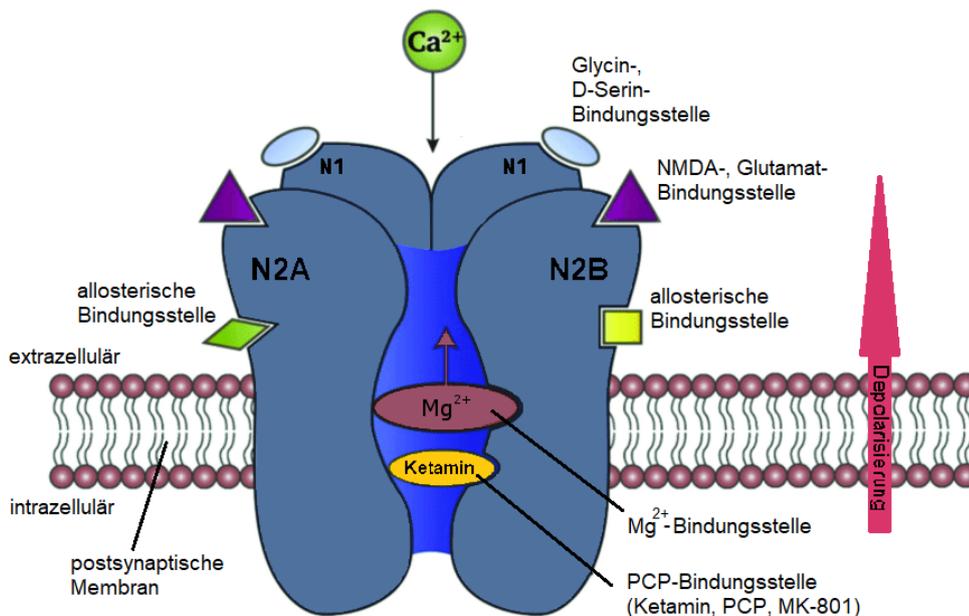


Abbildung 4: Schematische Darstellung des N-Methyl-D-Aspartat-(NMDA)-Rezeptor-Komplexes.^[30]

Nur wenn beide Voraussetzungen erfüllt sind, d.h. eine Erregung prä- und postsynaptischer Neuronen stattgefunden hat, wird das Mg^{2+} -Ion aus dem Inneren der Kanalpore freigesetzt und ermöglicht neben dem Na^{+} - und K^{+} -Einstrom insbesondere einen Ca^{2+} -Einstrom, durch den das Neuron erregt wird.^[30] Abgesehen von den Bindungsstellen für Agonisten und Co-Agonisten besitzt der NMDA-Rezeptor verschiedene allosterische Bindungsstellen sowie eine Bindungsstelle, die im Inneren der Kanalpore lokalisiert ist.^[30] Die Position im Kanalinneren wird in der Literatur oftmals als Phenylcyclohexylpiperidin-(PCP)-Bindungsstelle bezeichnet.^[31]

AMPA-Rezeptoren sind vorrangig in den postsynaptischen Membranen glutamaterger Synapsen verankerte Ionenkanäle, die aus vier Untereinheiten (GluA1 bis GluA4) in verschiedenen Kombinationen zusammengesetzt sein können. Die jeweilige Kombinationen der Untereinheiten bestimmt die relative Leitfähigkeit für verschiedene Ionen.^[32] Im Unterschied zum NMDA-Rezeptor sind AMPA-Rezeptor-Komplexe, es sei denn ihnen fehlt die GluA2-Untereinheit, für Ca^{2+} -Ionen impermeabel^[33] und für die Aktivierung ist weder ein Co-Agonist, noch eine Depolarisierung der postsynaptischen Membran notwendig. AMPA-Rezeptoren arbeiten mit NMDA-Rezeptoren eng zusammen. Die Aktivierung des AMPA-Rezeptors hat eine Änderung der intrazellulären Ladung zur Folge, was zu einer Depolarisierung der postsynaptischen Membran führt. Diese AMPA-Rezeptor-vermittelte Depolarisierung erleichtert die Aktivierung benachbarter NMDA-Rezeptoren.^[29]

Das Interesse an Glutamat-Rezeptoren intensivierte sich nach der Entdeckung der außergewöhnlich schnellen und nachhaltigen antidepressiven Wirkung von racemischem

Ketamin (**5**) (Abbildung 5), einem nicht-kompetitiven NMDA-Rezeptor-Antagonisten.^[34–36] Im Unterschied zu klassischen Antidepressiva löst Arylcyclohexylamin **5** schon nach einer einmaligen Behandlung eine unmittelbare antidepressive Wirkung bei bis dahin therapieresistenten depressiven Patienten aus, die mehrere Tage lang anhält.^[37,38]

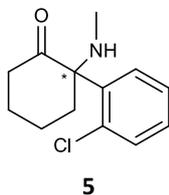


Abbildung 5: NMDA-Rezeptor-Antagonist Ketamin (**5**). Ketamin besitzt ein Chiralitätszentrum, das mit einem Stern markiert ist. Im Folgenden wird die Stereochemie von Ketamin oder Ketamin-ähnlichen Verbindungen nicht explizit dargestellt, wenn diese für die Betrachtungen nicht relevant ist.

Ketamin bindet im Inneren der NMDA-Rezeptor-Pore an der PCP-Bindungsstelle und blockiert dadurch den Ionenkanal (Abbildung 4).^[39,40] Nur dann, wenn sich der NMDA-Rezeptor infolge einer prä- und postsynaptischen Erregung im aktivierten Zustand mit einem geöffneten Ionenkanal befindet, kann Ketamin dort eindringen und binden.^[41]

In der Annahme, der antidepressive Effekt von Ketamin werde durch die Inhibierung des NMDA-Rezeptors vermittelt, wurden u. a. die in Abbildung 6 dargestellten NMDA-Rezeptor-Antagonisten MK-801 (**6**), Memantin (**7**), Lanicemin (**8**), Traxoprodil (**9**) und MK-0657 (**10**) hinsichtlich ihrer antidepressiven Wirksamkeit untersucht.

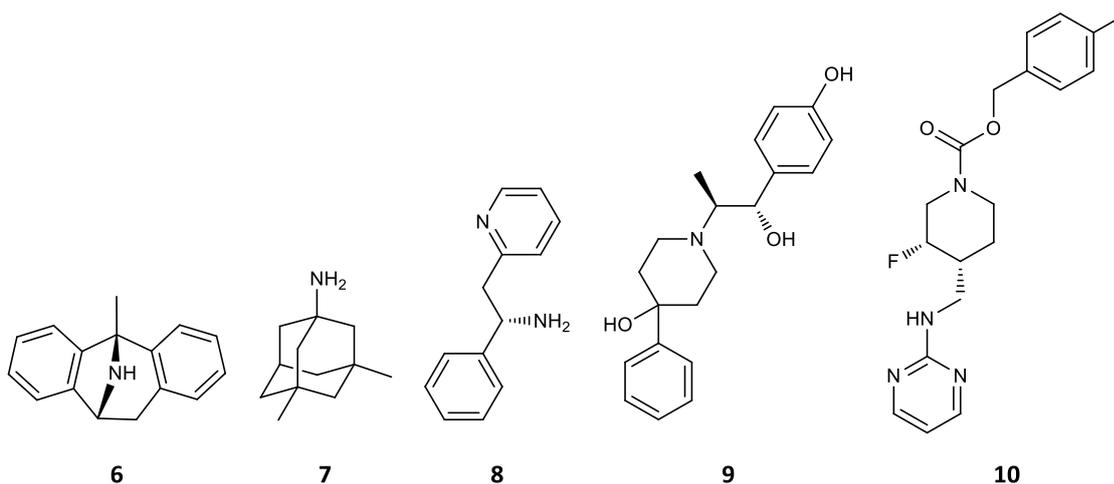


Abbildung 6: Die NMDA-Rezeptor-Antagonisten MK-801 (**6**), Memantin (**7**), Lanicemin (**8**), Traxoprodil (**9**) und MK-0657 (**10**).

Im Gegensatz zu Ketamin zeigte der NMDA-Rezeptor-Blocker MK-801, der ebenso wie Ketamin an die PCP-Bindungsstelle im Inneren der Ionenkanalpore bindet, keine Ketamin-typische langanhaltende antidepressive Wirkung in präklinischen Studien.^[42–44] Memantin, ein nicht-

kompetitiver NMDA-Rezeptor-Antagonist mit einer moderaten Affinität, doch hohen Selektivität für die PCP-Bindungsstelle,^[45] erwies sich in klinischen Studien bei depressiven Patienten als wirkungslos.^[46] Bei klinischen Untersuchungen von NMDA-Rezeptor-Antagonisten, die im Gegensatz zu Ketamin eine Selektivität für die GluN2B-Untereinheit besitzen (Lanicemin, Traxoprodil, MK-0657) konnte die schnellwirkende und langanhaltende antidepressive Wirkung, wie sie nach einer Ketaminverabreichung beobachtet wird, nicht erreicht werden.^[47–50]

In einer aktuellen Publikation vergleichen Henter *et al.* alle in der Entwicklung befindlichen glutamatergen Antidepressiva, doch keines davon kann bislang mit der schnell einsetzenden, stabilen und langanhaltenden antidepressiven Wirkung, wie man sie bei Ketamin beobachtet, konkurrieren.^[51] Mehrere Metastudien schlussfolgern, dass es zwar einige vielversprechende Kandidaten gibt, doch keiner davon löst zu Ketamin vergleichbare antidepressive Effekte aus.^[46,52]

1.1.2.3 Hypothese einer defekten neuronalen Plastizität

Eine Fehlfunktion der fundamentalen Prozesse, die der neuronalen Plastizität unterliegen, wird vermehrt mit der Pathophysiologie von Depressionen in Verbindung gebracht.^[18,53] Antidepressiva leiten demnach Prozesse ein, welche eine Neuroplastizität induzieren.^[17,18,54]

Der Begriff der neuronalen Plastizität bzw. Neuroplastizität bezeichnet die Veränderbarkeit neuronaler Verbindungen im Nervensystem, wobei diese Änderungen Synapsen, Nervenzellen oder auch ganze Hirnareale betreffen können. Neuronale Verbindungen sind also nicht starr und invariabel wie die Schaltkreise eines Computerchips, sondern können aufgrund bestimmter funktioneller Vorgänge, bspw. bei Lernprozessen oder nach dem Verlust von Nervenzellen, Veränderungen unterliegen. Man unterteilt die plastischen Vorgänge im Nervensystem in eine *funktionelle* und eine *strukturelle Plastizität*.

Bei der *funktionellen (oder synaptischen) Plastizität* kommt es insbesondere zu Veränderungen in der Effizienz der synaptischen Übertragung. Die funktionelle Verschaltung eines neuronalen Netzwerks wird hier also geändert, ohne dass eine Neuerung der anatomischen Verbindungsstruktur notwendig wäre. Die Effizienz der synaptischen Übertragung kann auf zwei Arten reguliert werden. Einerseits kann ein Aktionspotential in der präsynaptischen Endigung zu einer vermehrten Neurotransmitterausschüttung führen, was eine stärkere

Aktivierung der Postsynapse zur Folge hat (präsynaptischer Mechanismus). Andererseits können in der postsynaptischen Membran vermehrt Neurotransmitterrezeptoren eingebaut werden, wodurch die Ausschüttung derselben Menge an Neurotransmittern zu einer stärkeren Aktivierung der postsynaptischen Zelle führt (postsynaptischer Mechanismus). Die funktionelle Plastizität spielt bei Lernprozessen eine besondere Rolle, da auf diese Art die synaptische Übertragung in mehreren, gleichzeitig aktiven Synapsen verstärkt wird („*what fires together, wires together*“^[55]).

Bei der *strukturellen Plastizität* kommt es zu morphologischen Veränderungen im neuronalen Netzwerk. Diese Veränderungen reichen von strukturellen Änderungen und der Bildung neuer Synapsen (Synaptogenese) im Bereich der synaptischen Endigungen (terminales Aussprossen) bis hin zur Bildung neuer Axonseitenäste (kollaterales Aussprossen). Über Axonseitenäste (Axonkollateralen) können synaptische Verbindungen mit neuen, von der Nervenzelle bisher noch nicht erreichten Zielzellen, eingegangen werden.

In den letzten Jahren wurden zunehmend experimentelle Belege gefunden, die Depressionen mit einer Störung der funktionellen und strukturellen Verbindungen in den neuronalen Netzwerken, die der Regulation von Stimmungen und Gefühlen unterliegen, in Verbindung bringen.^[17] Bspw. wurden reduzierte Volumina der hippocampalen und frontocorticalen Hirnregionen bei depressiven Patienten mit Hilfe des bildgebenden Verfahrens Magnetresonanztomographie (MRT) nachgewiesen (Abbildung 7).^[56–58]

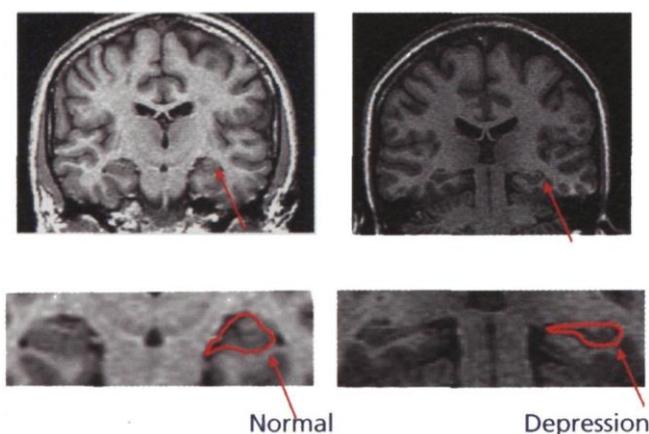


Abbildung 7: Gewebeschwund im Hippocampus infolge von depressiven Erkrankungen.^[58]

Bei *post mortem*-Untersuchungen wurde eine reduzierte Anzahl von Synapsen im Präfrontalen Cortex (PFC) bei Menschen, welche unter Depressionen gelitten hatten, beobachtet.^[59]

Nachdem man Nagetiere chronischem Stress aussetzte, was in Tierversuchen als Modell zur

Simulation einer Depression dient, wurde eine defekte Neuroplastizität in den frontocorticalen und hippocampalen Schaltkreisen gefunden. Der Stresseinfluss auf die neuronale Plastizität wird in Abbildung 8 besonders deutlich. Nachdem Ratten über sieben Tage wiederholtem Stress ausgeliefert wurden, ist eine klar erkennbare Verkümmern der Anzahl und Länge von Dendriten (Abbildung 8 a), sowie eine Abnahme der Anzahl der Dornenfortsätze (Abbildung 8 b) zu beobachten.^[53]

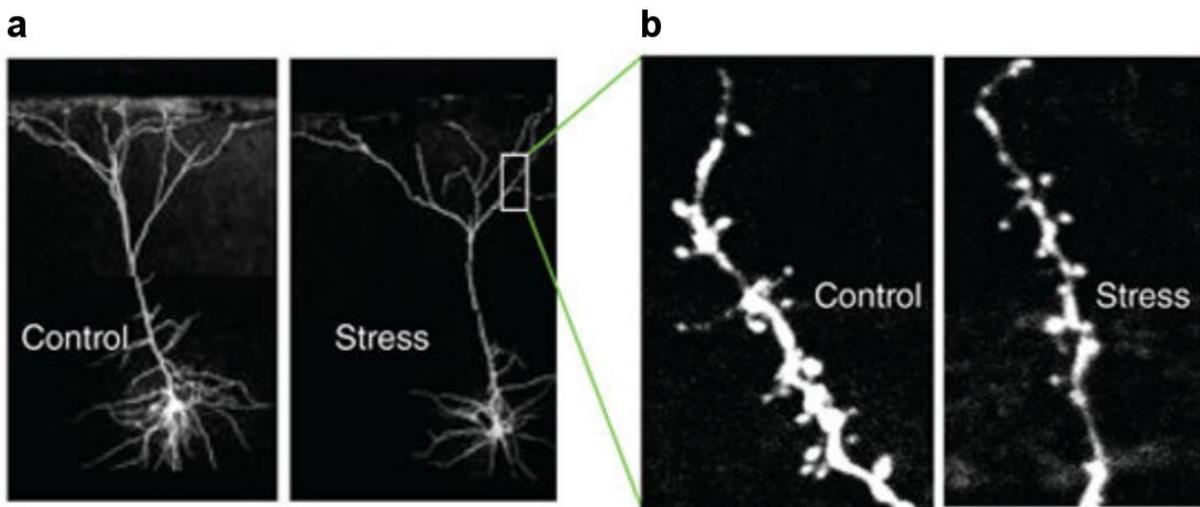


Abbildung 8: Chronischer Stress führt bei Ratten zu einer Verkümmern von neuronalen Prozessen und einer Abnahme der Anzahl von Synapsen im medialen Präfrontalen Cortex. (a) Einfluss von Stress auf ein Neuron im Vergleich zur Kontrolle. Unter Stresseinfluss nimmt die Anzahl und Länge der Dendriten deutlich erkennbar ab. (b) Ausschnitt eines Dendritensegments, welches mit Dornenfortsätzen verziert ist, an denen die synaptische Übertragung vorgeschalteter Nervenzellen stattfindet. Durch chronischen Stress wird die Anzahl der Dornenfortsätze sichtlich reduziert.^[53]

Diese Erkenntnisse machen eine gestörte Neuroplastizität, welche ein Kennzeichen für neurodegenerative Prozesse ist, als neurobiologische Ursache für Depressionen plausibel.^[17] Mit anderen neurodegenerativen Erkrankungen, wie der Alzheimer-, der Parkinson- oder der Huntington-Krankheit haben depressive Erkrankungen ähnliche neuroanatomische Veränderungen gemeinsam.^[60] Daher wundert es kaum, dass Depressionen oft als Begleiterkrankung bei der Alzheimer-, der Parkinson- oder der Huntington-Krankheit auftreten.^[60] So sind bei etwa der Hälfte der Alzheimer-Patienten mittlere bis schwere Depressionen zu beobachten.^[61] Ob Depressionen als Risikofaktor oder als Frühzeichen einer späteren Demenzerkrankung zu betrachten sind, ist noch nicht abschließend geklärt.^[62]

Neurobiologisch wird eine gestörte funktionelle und strukturelle Plastizität in den glutamatergen frontocorticalen und hippocampalen Schaltkreisen mit erhöhten Konzentrationen von Glukokortikoiden, also Steroidhormonen, die bei länger anhaltendem Stress ausgestoßen werden, in Verbindung gebracht.^[53] Des Weiteren korreliert ein

herabgesetzter Spiegel des brain derived neurotrophic factors (BDNF), also eines Wachstumsfaktors, welcher bei Schutz und Wachstum von Neuronen und Synapsen eine Rolle spielt, mit einer gestörten Neuroplastizität.^[42,53] Eine Herabregulierung intrazellulärer Signalwege, die für Zellwachstum und Überleben zuständig sind, bspw. der mammalian target of rapamycin (mTOR) Signalweg, wurde *post mortem* im PFC depressiver Patienten gefunden.^[63]

Verschiedene Forschergruppen zeigten, dass einer gestörten Neuroplastizität, die man bei depressiven Patienten beobachtet, mit wiederholten Elektrokrampftherapien^[64,65] oder durch eine wochenlange Behandlung mit dem klassischen SSRI Fluoxetin^[66,67] entgegengewirkt werden kann. Im Unterschied zu diesen klassischen Therapieansätzen wurde bereits nach einer einmaligen Behandlung mit dem dissoziativen Anästhetikum Ketamin *in vivo* innerhalb weniger Stunden ein positiver Einfluss auf die synaptische Plastizität im PFC und die Rückbildung der durch chronischen Stress verursachten neuronalen Defizite beobachtet.^[68,69]

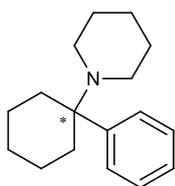
Tiermodelle legen nahe, dass die therapeutischen Effekte von Ketamin von dessen Eigenschaft stammen, das Wachstum von Dornenfortsätzen anzuregen, die Synthese synaptischer Proteine zu fördern und die synaptische Signaltransduktion zu stärken.^[42,69,70]

Die Entdeckung von Ketamin als enorm schnell wirkendes und hochpotentes Antidepressivum stellt den größten Durchbruch in der Depressionsforschung seit der Entwicklung der monoaminergen Antidepressiva in den 1950er Jahren dar. Ketamin ist somit der erste Vertreter einer neuen Generation schnellwirkender Antidepressiva.

1.2 Ketamin und Hydroxynorketamin

1.2.1 60 Jahre Ketamin – ein historischer Überblick

Die frühe Geschichte von Ketamin beginnt im März 1956, als Victor H. Maddox, der als medizinischer Chemiker für die Firma Parke-Davis arbeitete, Phencyclidin (Phenylcyclohexylpiperidin, PCP) (**11**) (Abbildung 9) synthetisierte.^[71,72] Die Verbindung wurde etwa zwei Jahre später mit Hilfe von Tierexperimenten auf ihre pharmakologischen Effekte untersucht. Dabei stellte sich heraus, dass Arylcyclohexylamin **11** in höheren Dosierungen eine Starre bis hin zu Anästhesien und Krämpfen bei verschiedensten Tieren (Tauben, Schweinen, Hamstern, Katzen, Hunden und Affen) auslöste.^[73] Nachdem Phencyclidin in weiteren Tierversuchen ausreichend auf seine toxikologischen Eigenschaften untersucht wurde, wurde es bei operativen Eingriffen an Menschen zur Erzeugung tiefer Anästhesien eingesetzt. Obgleich sich Arylcyclohexylamin **11** als zuverlässiges Anästhetikum und Analgetikum erwies, berichteten einige Patienten allerdings von unerwünschten Nebenwirkungen (tranceartige Zustände, Halluzinationen, visuelle Verzerrungen, Schwindel, Manie),^[74] die sowohl während des Eingriffs als auch zum Teil bis zu 24 Stunden postoperativ auftraten.^[75] Aufgrund der starken langdauernden Nebenwirkungen wurde PCP, nachdem es zunächst 1957 von der Food and Drug Administration (FDA) unter dem Handelsnamen Sernyl® zur Anwendung am Menschen zugelassen worden war, bereits 1965 wieder vom Markt genommen.^[76]

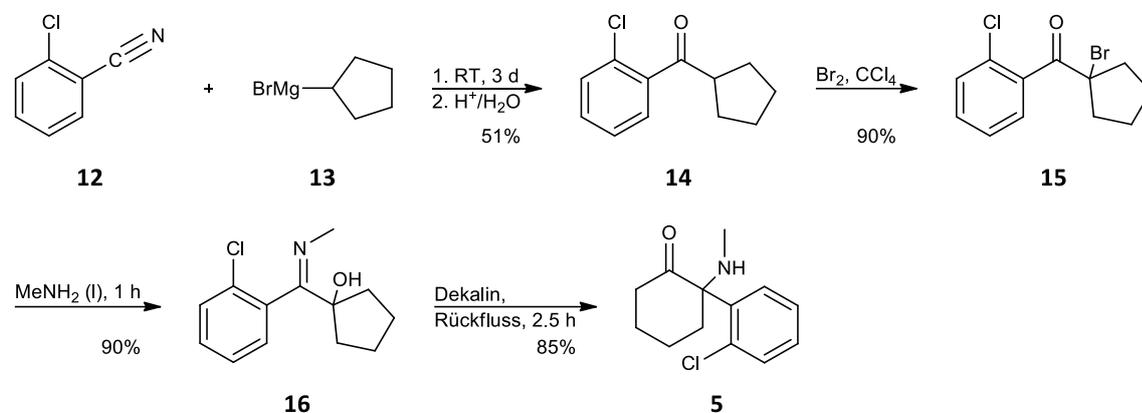


11

Abbildung 9: Phencyclidin (**11**) wurde in den 1950er Jahren von Parke-Davis & Co. als Anästhetikum entwickelt.

Hinsichtlich seiner vorteilhaften Eigenschaften als intravenös applizierbares Narkosemittel, welches im Gegensatz zu den in den 1950er und 1960er Jahren häufig verwendeten Anästhetika (z.B. Barbiturate oder volatile Anästhetika) keine dämpfende Wirkung auf Kreislauf, Atmung oder Herzrhythmus aufweist,^[75] nahm Phencyclidin eine einzigartige Stellung ein. Daher unternahm man intensive Bemühungen, Phencyclidin-verwandte Verbindungen herzustellen, die im Vergleich zu PCP kürzer wirken sollten, ohne die speziellen anästhetischen Eigenschaften der Mutterverbindung einzubüßen. 1962 synthetisierte Calvin L. Stevens, der als chemischer Berater für die Firma Parke-Davis arbeitete, das Phencyclidin-Derivat Ketamin (**5**).

Diese Synthese wird auch heutzutage noch in einer leicht abgewandelten Form mit Dichlormethan an Stelle des toxischen und kanzerogenen Tetrachlormethans für die industrielle Herstellung von Ketamin verwendet und ist in Schema 1 dargestellt.^[77,78]



Schema 1: Die in den 1960er Jahren von Parke-Davis entwickelte klassische Ketaminsynthese.^[79]

Dabei wird aus 2-Chlorbenzonitril (**12**) und Cyclopentylmagnesiumbromid (**13**) mit Hilfe einer Grignard-Reaktion eine intermediäre Iminiumverbindung erzeugt, die anschließend zu Keton **14** hydrolysiert wird. Keton **14** wird danach in α -Position mit elementarem Brom zu Bromid **15** bromiert und daraufhin in flüssigem Methylamin zu α -Hydroxyimin **16** umgesetzt. Über eine Umlagerungsreaktion bei hohen Temperaturen, wird Hydroxyimin **16** schließlich zu Arylcyclohexylamin **5** isomerisiert.^[78,79] Mechanistische Details der Hydroxyiminbildung und Umlagerung werden in Kapitel 3.1.1 diskutiert.

In Tierversuchen zeigte sich bald, dass Ketamin genauso wie Phencyclidin tiefe Anästhesien ohne eine Dämpfung von Blutdruck, Herz- oder Atemfrequenz erzeugt.^[80] Da Methylamin **5** im Gegensatz zu Piperidin **11** vorteilhafterweise eine kürzere Wirkdauer besitzt, wodurch es klinisch besser zu kontrollieren ist, sowie weniger starke psychotomimetische Nebenwirkungen aufweist, wurde es ab 1964 als vielversprechender Kandidat an Menschen getestet. Bei klinischen Untersuchungen bestätigte sich, dass Ketamin nur etwa ein Viertel der Potenz der Mutterverbindung Phencyclidin besitzt,^[81] kürzer wirkt und selbst bei hoher Dosierung keine Krämpfe auslöst.^[81,82] Im Unterschied zu herkömmlichen starken Schmerz- und Narkosemitteln, erzeugt Ketamin bei Menschen einen Zustand von Schlaf und Schmerzfreiheit unter Erhaltung des Atemreflexes und ohne den Puls zu verlangsamen oder den Blutdruck zu senken.^[81,82] Die von Ketamin induzierten Zustände werden mit einer traumartigen Loslösung von der Umgebung und vom eigenen Körper beschrieben,^[71] weshalb es auch als „dissoziatives Anästhetikum“^[82] bezeichnet wird. Während des dissoziativen Zustands wirken Patienten wach,

sind aber nicht imstande auf äußere sensorische Reize zu reagieren.^[83]

Nach der Patentierung der Synthese im Jahr 1966, wurde Ketamin 1970 als Narkosemittel für humane klinische Anästhesien von der FDA unter dem Handelsnamen Ketalar® zugelassen und 1985 in die Liste der unentbehrlichen Arzneimittel der Weltgesundheitsorganisation (WHO) aufgenommen.

Aufgrund seiner dissoziativen Wirkung wird Ketamin weltweit seit den 1970er Jahren als Betäubungsmittel missbraucht, wobei das Schnupfen von etwa 1-2 mg/kg starke Rauschzustände erzeugt. Bei chronischer nichtmedizinischer Verwendung kann Ketamin eine psychische Abhängigkeit erzeugen, führt zu kognitiven Beeinträchtigungen und hat eine schädigende Wirkung auf die ableitenden Harnwege.^[84–86]

Edward F. Domino berichtet im Artikel „Taming the Ketamine Tiger“^[71] wie er in den späten 1970er und frühen 1980er Jahren als klinischer Pharmakologe in der Lafayette Klinik/Detroit in der Abteilung für Wirkstoffscreening arbeitete. Dort stieß er beruflich gelegentlich auf Patienten, die Phencyclidin und Ketamin missbrauchten. Ein Teil dieser Patienten litt unter Depressionen und nahm in unregelmäßigen Abständen verschiedene Antidepressiva. Darunter eine junge Frau, die angab, dass Ketamin und Phencyclidin bei ihr sehr viel schneller und besser als die herkömmlichen Antidepressiva wirken. Der Pharmakologe Domino, für den zu dieser Zeit eine antidepressive Wirkung von Phencyclidin-verwandten Verbindungen abwegig erschien, empfahl der Frau mit dieser bizarren Gewohnheit aufzuhören, da sie sich so nur selbst schade. Indem er der Aussage der Patientin keine weitere Beachtung schenkte, ließ er diese frühe Gelegenheit zur Untersuchung von Ketamin als Antidepressivum ungenutzt verstreichen.

Anfang der 1990er Jahren brachten Trullas und Skolnick^[21,87] N-Methyl-D-Aspartat- (NMDA)-Rezeptoren, deren Existenz damals erst seit einigen Jahren bekannt war,^[88] mit der Pathophysiologie von Depressionen und dem Wirkmechanismus antidepressiver Behandlungen in Verbindung. Der NMDA-Rezeptor ist ein in der postsynaptischen Membran verankerter ionotroper Glutamatrezeptor, dessen Funktion als Membrankanal insbesondere den Ca²⁺-Einstrom nach einer synaptischen Depolarisierung ermöglicht.^[26] Verschiedene NMDA-Rezeptor-Antagonisten, u. a. Dizocilpin (MK-801) (**6**), Amantadin (**17**) und Memantin (**7**) (siehe Abbildung 6 und Abbildung 10) zeigten in Tierversuchen einen antidepressiven Effekt.^[21,89–95] An Menschen war dahingegen bis Ende des vergangenen Jahrhunderts erst je eine klinische Studie mit dem schwachen NMDA-Rezeptor-Antagonisten Amantadin (**17**) und dem NMDA-

Rezeptor Partialagonisten D-Cycloserin (**18**) (Abbildung 10) zur Untersuchung deren antidepressiver Eigenschaften durchgeführt worden.^[96,97] Beide Verbindungen zeigten dort antidepressive Effekte,^[96,97] die bei Amantadin allerdings schwächer im Vergleich zum tricyclischen Antidepressivum Amitriptylin (**2**) zu sein schienen.^[97]

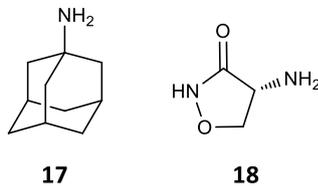


Abbildung 10: Der NMDA-Rezeptor-Antagonist Amantadin (**17**) und der Partialagonist D-Cycloserin (**18**).

Da Ketamin schon seit Mitte der 1980er Jahre als potenter NMDA-Rezeptor-Antagonist bekannt ist,^[98,99] wählten Berman *et al.* im Jahr 2000 diese Verbindung zur erstmaligen klinischen Untersuchung dessen antidepressiver Eigenschaften.^[37] Dazu wurde depressiven Patienten einmalig eine subanästhetische Dosis (0.5 mg/kg) intravenös innerhalb von 40 Minuten injiziert. Demgegenüber wird bei der klinischen Verwendung von Ketamin zur Erzeugung von Anästhesien üblicherweise eine Dosis von bis zu 2 mg/kg verabreicht.^[100] Es stellte sich heraus, dass die subanästhetische Ketaminapplikation mit einer umfassenden Reduktion depressiver Symptome im Vergleich zu Patienten, denen ein Placebo verabreicht wurde, assoziiert ist. Der antidepressive Effekt setzte innerhalb von vier Stunden ein und hielt mehrere Tage an.^[37]

Auf diese wegweisende Studie folgten in den darauffolgenden Jahren weitere Untersuchungen, die die initialen Ergebnisse bestätigten.^[38,101,102] Zarate *et al.* demonstrierten 2006 in einer doppelblind-randomisierten klinischen Studie erstmals die Effizienz von Ketamin bei bislang therapieresistenten Depressionen, die sich zuvor durch wenigstens zwei konventionelle antidepressive Behandlungen nicht behandeln ließen.^[38] Dazu wurde die Schwere der depressiven Störung der Teilnehmer mit Hilfe der Hamilton Depression Rating Scale (HDRS), die man als Diagnosewerkzeug zur Ermittlung des Schweregrads von Depressionen verwendet, bestimmt. Abbildung 11 zeigt wie viele Punkte auf der Hamilton-Skala von der Ketamingruppe und der Placebogruppe zu unterschiedlichen Zeiten durchschnittlich erreicht wurden, wobei der Zahlenwert proportional zur Schwere der Depression ist. Den Studienteilnehmern, die Ketamin bekommen hatten, ging es innerhalb von 110 Minuten signifikant besser als der Kontrollgruppe, wobei dieser Zustand über sieben Tage andauerte.^[38]

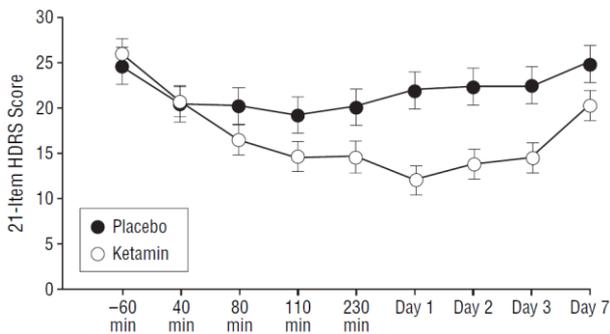


Abbildung 11: Vergleich der erreichten Zahlenwerte auf der Hamilton-Skala (HDRS) von Patienten denen Ketamin einmalig mit einer subanästhetischen Dosis verabreicht wurde und der Kontrollgruppe.^[38]

Auf diese initialen Studien folgten eine Reihe weiterer klinischer Untersuchungen, die die schnell einsetzende antidepressive Wirkung von Ketamin bei bis dahin behandlungsresistenten Patienten bestätigten.^[103–109] Die Ansprechraten bei intravenöser Applikation einer subanästhetischen Dosis von Ketamin lagen 24 Stunden nach einer einmaligen Infusion in einem Bereich von 25-85% und zwischen 14% und 70% nach 72 Stunden.^[110] Murrough *et al.* verabreichten behandlungsresistenten depressiven Patienten sechs Ketamininfusionen über zwölf Tage, worauf über 70% der Patienten, ohne ernsthafte Nebenwirkungen zu zeigen, ansprachen.^[105] Singh *et al.* zeigten in einer doppelblinden, placebokontrollierten Studie, dass der antidepressive Effekt bei bisher therapieresistenten depressiven Patienten durch eine wöchentlich zweimalige bzw. dreimalige Ketamininfusion über mehrere Wochen aufrechterhalten werden kann.^[107]

Eine mehrmals pro Woche durchzuführende intravenöse Applikation von Ketamin zur ambulanten Behandlung depressiver Patienten ist allerdings durch das häufige Fehlen der dafür notwendigen medizinischen Ausrüstung in psychiatrischen Arztpraxen, die Notwendigkeit der Beobachtung der Patienten durch medizinisches Personal und die mit einer Infusion verbundenen Unannehmlichkeiten, in der praktischen Umsetzung nur eingeschränkt möglich.

Neben der intravenösen Verabreichung von Ketamin existieren noch weitere Applikationsformen, die sich in den jeweiligen Bioverfügbarkeiten stark voneinander unterscheiden (Tabelle 1). Während die intravenöse Bioverfügbarkeit definitionsgemäß 100% beträgt, sinkt sie bei intramuskulärer Verabreichung auf 93%^[111] und macht intranasal per Nasenspray appliziert noch 45-48%^[112,113] aus. Die orale Bioverfügbarkeit von Ketamin liegt aufgrund eines umfassenden First-Pass-Effekts, der eine Metabolisierung des Wirkstoffs während der ersten Leberpassage mit sich bringt,^[114] bei nur 17-24%^[111,115]. Die maximale Plasmakonzentration t_{max} wird bei intravenöser Verabreichung schon nach einigen Minuten

erreicht.^[116] Diese Zeitspanne verlängert sich über die intramuskuläre,^[111] die intranasale^[117] und die orale^[118] Applikation von wenigen Minuten auf maximal fast eine Stunde.

Tabelle 1: Bioverfügbarkeit und Zeit bis zur maximale Plasmakonzentration (t_{\max}) von Ketamin bei verschiedenen Applikationsformen.

Applikationsform	Bioverfügbarkeit [%]	t_{\max} [min]
intravenös	100	2-4 ^[116]
intramuskulär	93 ^[111]	18-26 ^[111]
intranasal ^a	45-48 ^[112,113]	30 ^[117]
oral	17-24 ^[111,115]	20-45 ^[118]

^a Per Nasenspray appliziert.

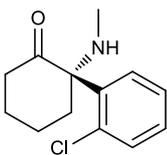
Nur relativ wenige Studien beschäftigten sich mit der im Vergleich zur intravenösen Applikation nicht-invasiven und kostengünstigen peroralen Verabreichung von Ketamin zur Untersuchung antidepressiver Wirkungen. In einer offenen Studie verabreichte man Hospizpatienten täglich oral 0.5 mg/kg, woraufhin sich erst nach mehr als zwei Wochen signifikante antidepressive Effekte bei den Teilnehmern zeigten, die bis zum Studienende anhielten.^[119] In einer sechswöchigen doppelblinden randomisiert-kontrollierten Untersuchung gab man chronischen Schmerzpatienten, die unter milden bis mittelschweren Depressionen litten, täglich oral 150 mg (≈ 2 mg/kg) Ketamin, während die Kontrollgruppe das Schmerzmittel Diclofenac erhielt.^[120] Nach drei Wochen zeigte sich eine signifikante Verbesserung der depressiven Symptome in der Ketamingruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe, die über die Länge der Studiendauer weiter zunahm.^[120] Arabzadeh *et al.* beschäftigten sich mit der Frage, ob eine orale adjuvante Ketaminverabreichung (50 mg täglich) den Eintritt der antidepressiven Wirkung des konventionellen selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmers Sertralin verkürzen kann.^[121] Nach zwei Wochen zeigte sich, dass in der Gruppe, die Sertralin und Ketamin bekommen hatte, eine stärkere antidepressive Wirkung als in der Kontrollgruppe, die Sertralin und einen Placebo bekommen hatte, auftrat.^[121] Die Frage, ob eine kombinierte Verabreichung von 50 mg Ketamin und Placebo zum gleichen Ergebnis wie bei der Ketamingruppe geführt hätte, wurde von Arabzadeh *et al.* nicht geklärt.

Obwohl eine perorale Verabreichung von Ketamin, z.B. in Tablettenform, aufgrund der praktischen Durchführbarkeit und der besseren Akzeptanz bei den Patienten wünschenswert ist, scheint die damit verbundene niedrige Bioverfügbarkeit mit einer im Vergleich zur intravenösen Applikation langsamer einsetzenden antidepressiven Wirkung und einer

insgesamt niedrigeren Effizienz verknüpft zu sein.^[34]

Die intranasale Anwendung von Ketamin ist nicht-invasiv, für Patienten leicht selbst durchführbar und bringt eine bessere Bioverfügbarkeit des Wirkstoffs im Vergleich zur oralen Applikation mit sich. 2014 zeigten Lapidus *et al.*,^[103] dass die nasale Einnahme einer einmaligen Dosis von 50 mg racemischen Ketamins zu einer signifikanten Verbesserung bei depressiven Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe führte. Die intranasale Applikation erwies sich als ebenso effizient wie eine intravenöse Verabreichung, da die antidepressive Wirkung auch hier bereits nach 40 Minuten einsetzte und über sieben Tage anhielt, wenn auch die beiden Applikationsformen nicht direkt miteinander verglichen wurden.^[103]

In dem Glauben, die NMDA-Rezeptor-Inhibierung spiele eine entscheidende Rolle für das Auftreten der umfassenden antidepressiven Wirkung, wählte die Firma Janssen Pharmaceutica das (*S*)-Enantiomer von Ketamin (Abbildung 12), verabreicht in Form eines Nasensprays, zur Untersuchung dessen antidepressiver Wirkung.^[34,122] (*S*)-Ketamin hat eine etwa fünffach höhere Affinität für den NMDA-Rezeptor im Vergleich zum (*R*)-Enantiomer.^[123] Nach einer Studie von Singh *et al.* wusste man bereits, dass (*S*)-Ketamin schnellwirkende und nachhaltige antidepressive Effekte bei depressiven Patienten erzeugt und die häufigsten Nebenwirkungen dieses stärkeren NMDA-Rezeptor-Inhibitors (u. a. Kopfschmerzen, Dissoziation, Schwindel) nur von vorübergehender Natur sind.^[106]



(*S*)-5

Abbildung 12: (*S*)-Ketamin.

Janssen Pharmaceutica publizierte 2018 die Ergebnisse einer Phase II Studie in der man belegte, dass intranasal verabreichtes (*S*)-Ketamin bei verschiedenen Dosierungen (28-84 mg zweimal wöchentlich) eine effiziente und schnell eintretende dosisabhängige antidepressive Wirkung bei behandlungsresistenten depressiven Studienteilnehmern zeigte.^[124] Nachdem fünf Phase III Studien von Janssen Pharmaceutica durchgeführt worden waren (von denen eine nicht publiziert wurde),^[125-128] wurde (*S*)-Ketamin schließlich im März 2019 als Nasenspray zur Behandlung therapieresistenter schwerer depressiver Störungen in Kombination mit einem neu zu verabreichendem SSRI oder SNRI, sowie zur Behandlung suizidgefährdeter Patienten unter dem Handelsnamen Spravato® von der FDA zugelassen.^[129] Die Tatsache, dass nur zwei der fünf

Phase III Studien positiv ausfielen,^[34] sowie angebliche Mängel der Studien sorgten für kontroverse Diskussionen.^[130]

Die kombinierte Form der Zulassung von (S)-Ketamin mit einem neuen oralen Antidepressivum erklärt sich angesichts der gravierenden Natur behandlungsresistenter Depressionen und der ethischen Notwendigkeit, dass alle Patienten der randomisiert-kontrollierten Doppelblindstudien, die im Zuge der Untersuchungen der Wirksamkeit durchgeführt worden sind, also auch die Patienten der Kontrollgruppe, eine Form der Behandlung erhalten müssen.^[131] Aufgrund des Risikos von Dissoziation und Sedierung müssen Patienten nach einer Behandlung mit Spravato® mindestens zwei Stunden lang unter ärztlicher Überwachung bleiben. Nachdem die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) Spravato® Ende 2019 zuließ, erfolgte im März 2021 auch die deutsche Markteinführung. Die Kosten einer vierwöchigen Ketaminbehandlung in Deutschland werden aktuell auf bis zu 8280 Euro beziffert.^[132]

Aktuell werden weitere klinische Studien mit (S)-Ketamin durchgeführt, darunter Studien zur Behandlung von bipolaren Depressionen, von pädiatrischen Depressionen mit imminentem Selbsttötungsrisiko, von perioperative Depressionen, sowie Studien zur Monotherapie und adjuvanten Therapie bei bislang therapieresistenten depressiven Patienten.^[51]

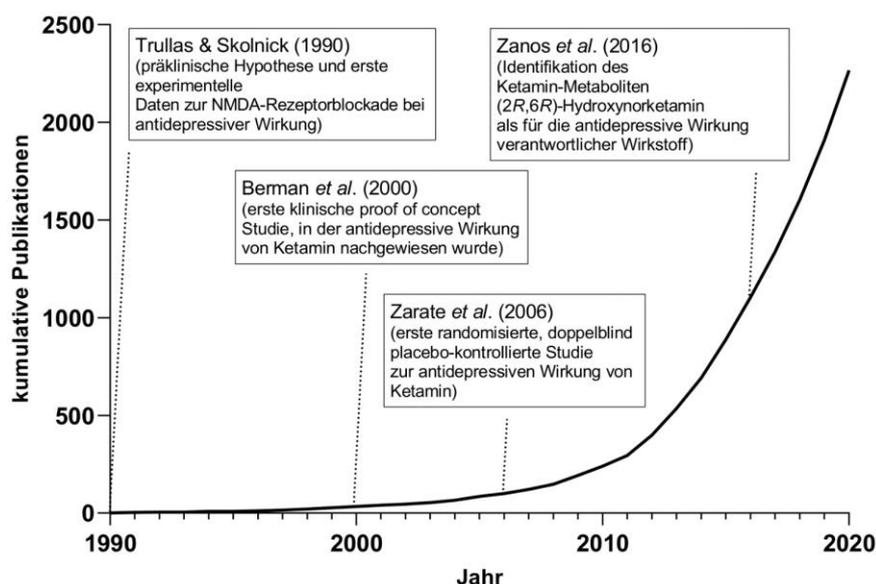


Abbildung 13: Zeitleiste der kumulativen Literaturveröffentlichungen über Ketamin als schnellwirkendes Antidepressivum. Es wurde in SciFinderⁿ nach „ketamine AND antidepressant“ gesucht.

Mit der Entdeckung seines schnell wirkenden antidepressiven Effekts ist Ketamin in den letzten Jahren zunehmend in den Fokus der Forschung geraten, was sich in der rasanten Zunahme von Veröffentlichungen in wissenschaftlichen Fachzeitschriften widerspiegelt (Abbildung 13).

Neben den therapeutischen Erfolgen von Ketamin bei bislang behandlungsresistenten depressiven Patienten, zeigte der Wirkstoff in weiteren klinischen Untersuchungen mit einer ähnlichen Ansprechrate antidepressive Effekte bei bipolaren Depressionen,^[133–135] eine deutliche Abnahme von Selbsttötungsgedanken bei suizidgefährdeten Patienten^[136–143] und eine rapide Abnahme der Schwere von Symptomen bei Patienten mit posttraumatischen Belastungsstörungen.^[144,145]

2016 identifizierten Zanos *et al.*^[44] bei Experimenten mit Mäusen den Ketamin-Metaboliten (2*R*,6*R*)-Hydroxynorketamin ((2*R*,6*R*)-**19**) (Abbildung 14), der in den Tierversuchen keine Dissoziation und Anästhesie auslöst,^[44,146] als die eigentliche für die antidepressiven Effekte verantwortliche Substanz. Diese initialen Ergebnisse wurden in darauffolgenden präklinischen Untersuchungen von verschiedenen Forschergruppen bestätigt.^[147–150]

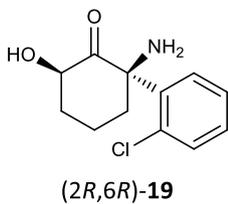


Abbildung 14: Der Ketamin-Metabolit (2*R*,6*R*)-Hydroxynorketamin.

Die aufsehenerregende Entdeckung von Zanos *et al.*^[44] könnte den ersten Schritt zur Entwicklung eines sicheren, schnellwirkenden und hochpotenten Antidepressivums darstellen.

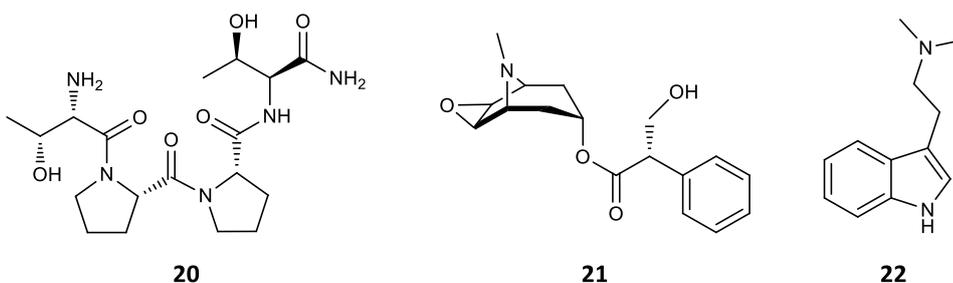


Abbildung 15: Tetrapeptid Rapastinel (**20**), sowie die Alkaloide Scopolamin (**21**) und *N,N*-Dimethyltryptamin (**22**) besitzen antidepressive Eigenschaften.

Neben dem als Prototyp eines schnellwirkenden Antidepressivums anerkannten Ketamin, wurde inzwischen auch bei verschiedenen Nicht-NMDA-Rezeptor-Antagonisten (Abbildung 15) eine rasch einsetzende antidepressive und pro-neuroplastische Wirkung *in vitro* und *in vivo* nachgewiesen.^[151,152] Dazu gehören u. a. der NMDA-Rezeptor-Partialagonist Rapastinel (**20**),^[153] der Muskarin-Acetylcholin-Rezeptor-Antagonist Scopolamin (**21**)^[154] und verschiedene serotonerge Psychedelika^[155,156] (u. a. *N,N*-Dimethyltryptamin (**22**)).^[157] Tetrapeptid **20** wurde

in darauffolgenden klinischen Studien auf seine Wirksamkeit am Menschen untersucht, scheiterte dort 2019 allerdings in Phase III.^[51]

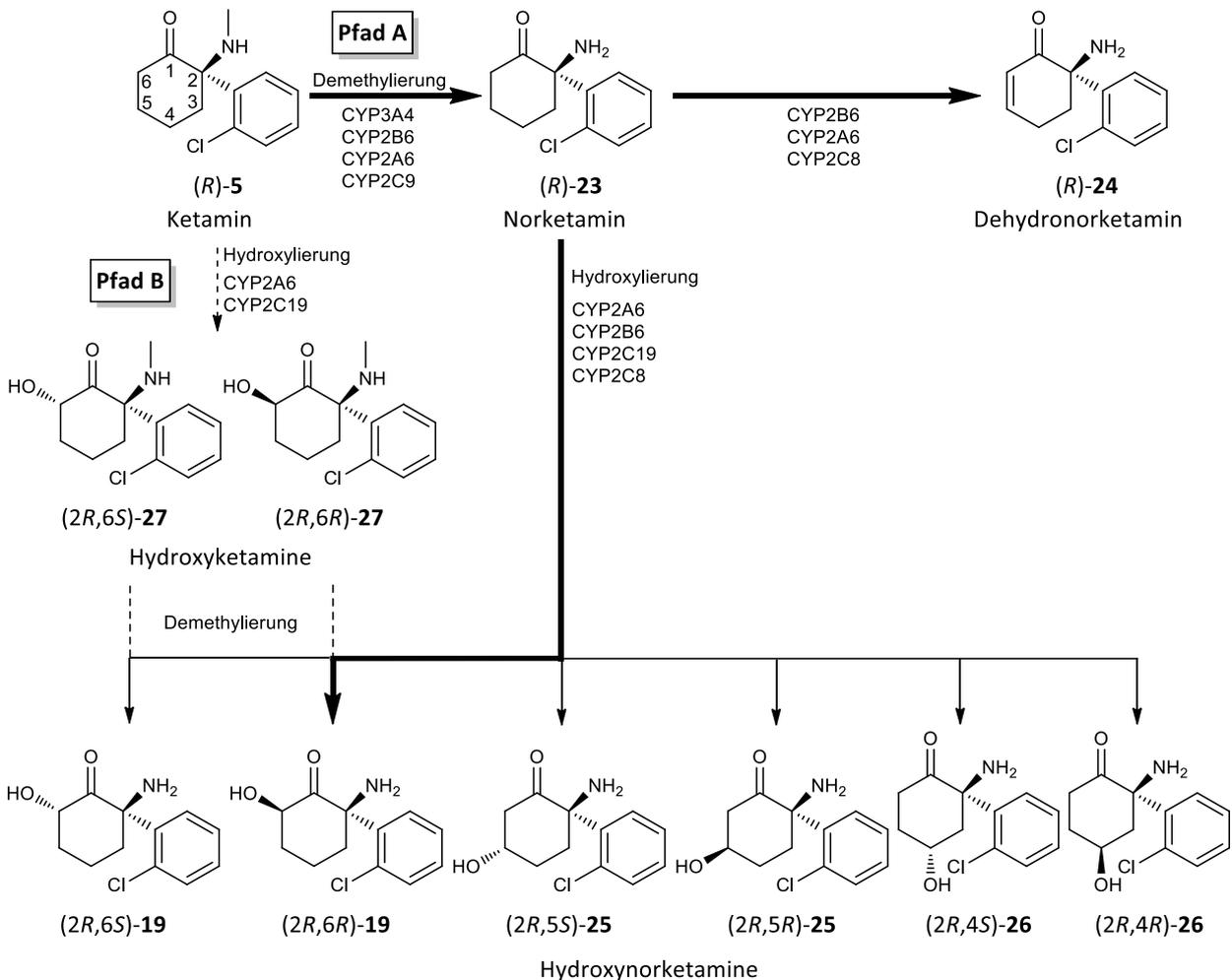
1.2.2 Pharmakokinetische Eigenschaften von Ketamin und dessen Metaboliten

Ketamin durchläuft einen umfangreichen Metabolismus, der in erster Linie in der Leber, katalysiert vom Cytochrom P450-(CYP)-Enzymsystem, stattfindet und in Schema 2 am Beispiel des (*R*)-Enantiomers ((*R*)-**5**) dargestellt ist.^[158–160]

Der metabolische Hauptweg (Pfad A in Schema 2) führt über eine *N*-Demethylierung zum primären Abbauprodukt Norketamin (**23**). Diese Reaktion wird hauptsächlich durch die Leberenzyme CYP3A4 und CYP2B6 katalysiert,^[161,162] wobei CYP3A4 (*S*)-Ketamin schneller metabolisiert als das (*R*)-Isomer.^[163] Für CYP2B6 wurde hingegen keine ausgeprägte Stereoselektivität bei der Demethylierungsreaktion von racemischen Ketamin gefunden.^[163]

Nach der Demethylierung zu Norketamin erfolgt eine weitere Metabolisierung zu Hydroxynorketaminen (HNK). Die Hydroxylierung zu HNK kann an der 4-, 5- und 6-Position des Cyclohexenrings stattfinden,^[164] wobei (2*R*,6*R*;2*S*,6*S*)-HNK ((±)-*syn*-**19**) als Hauptmetabolit im Blutplasma von Menschen nach einer Verabreichung racemischen Ketamins gefunden wird.^[44,159,162] Die Biotransformation zu (2*R*,6*R*;2*S*,6*S*)-HNK wird hauptsächlich durch die Enzyme CYP2A6 und CYP2B6 katalysiert.^[165] Ein Teil der Hydroxynorketamine wird anschließend enzymatisch mit Glucuronsäure verestert, wodurch deren Wasserlöslichkeit weiter steigt und sie leicht aus dem Körper ausgeschieden werden können.^[160] Ein weiterer sekundärer Metabolit, das Dehydronorketamin (DHNK) (**24**), entsteht vorwiegend durch eine CYP2B6-Katalyse aus Norketamin oder durch eine nichtenzymatische Dehydratisierung der diastereomeren (2,5)-Hydroxynorketamine.^[159]

Neben diesem metabolischen Hauptpfad wurden verschiedene weniger dominante Abbauewege gefunden. Bei einem dieser Wege (Pfad B in Schema 2) wird Ketamin direkt am Cyclohexylring zu diastereomeren (2,6)-Hydroxyketaminen hydroxyliert, und in einem zweiten metabolischen Schritt erfolgt eine Demethylierung zu (2,6)-Hydroxynorketaminen.^[162,166] Neben der Hydroxylierung zu (2,6)-Hydroxyketaminen wurden inzwischen diastereomere (2,4)-Hydroxyketamine und verschiedene phenolische Metaboliten nachgewiesen.^[165–167]



Schema 2: Hauptmetabolismus von (R)-Ketamin. Nach einer Demethylierung entsteht Norketamin ((R)-**23**), das zu verschiedenen Hydroxynorketaminen (HNK), hauptsächlich zum *syn*-konfigurierten 6-Hydroxymetaboliten (2R,6R)-**19** hydroxyliert oder zu Dehydronorketamin ((R)-**24**) oxidiert wird (Pfad A). Ein weniger dominanter metabolischer Weg (Pfad B) führt über eine Hydroxylierung von Ketamin zu diastereomeren Hydroxyketaminen, die anschließend zu Hydroxynorketaminen demethyliert werden.^[159,162] Der Metabolismus von (S)-Ketamin findet analog statt.

Eine Inversion der Konfiguration wird nach der Verabreichung eines optisch reinen Ketamin-Enantiomers *in vivo* nicht beobachtet.^[168,169]

Die für den Metabolismus zuständigen CYP-Enzyme kommen nicht ausschließlich in der Leber vor, sondern werden in einem geringeren Ausmaß (0.5% bis 2% der Leberkonzentration) auch im Gehirn exprimiert.^[170] Die im Gehirn vorkommenden CYP-Enzyme sind äußerst heterogen verteilt, und deren Expressionslevel hängen stark u. a. von der jeweiligen Hirnregion, der untersuchten Spezies und dem Geschlecht ab.^[170,171] Da bekannt ist, dass auch die für den Ketamin-Metabolismus wichtigen Enzyme CYP3A4 und CYP2B6 im Gehirn exprimiert werden,^[171] ist es denkbar, dass Ketamin dort lokal zu Hydroxynorketamin abgebaut wird. Dieser Fragestellung gingen Moaddel *et al.* nach, indem sie Rattenhirne *in vitro* mit Ketamin inkubierten und die Abbauprodukte untersuchten, ohne allerdings Ketaminmetaboliten zu

detektieren.^[172] Moaddel *et al.* schlussfolgerten, dass die *syn*-(2,6)-HNK-Metaboliten, die sie im Gehirn von Ratten nach intravenöser Applikation gefunden hatten, durch das Passieren der Blut-Hirn-Schranke dorthin gelangt sein müssen.^[172] Dieses Ergebnis deckt sich mit einer früheren Studie von Cohen *et al.*, in der keine *in vitro* Biotransformation von Ketamin im Gehirngewebe von Ratten festgestellt wurde.^[173] Der Metabolismus im Gehirn ist Gegenstand aktueller Forschungen und immer noch nicht vollständig verstanden. Es ist unklar, inwieweit die dortigen Bedingungen (endogene Konzentrationen der CYP-Enzyme, Konzentrationen notwendiger Co-Faktoren und Co-Enzyme) geeignet sind, den CYP-katalysierten Metabolismus *in vivo* zu unterstützen.^[171]

In einer ersten Studie zur Untersuchung der pharmakokinetischen Eigenschaften von Ketamin und dessen Metaboliten, injizierten Leung *et al.* Ratten intravenös eine anästhetische Dosis racemischen Ketamins (40 mg/kg) und untersuchten die Plasma- und Hirnkonzentrationen der Muttersubstanz sowie der Metaboliten Norketamin und *syn*-(2,6)-Hydroxynorketamin für einen Zeitraum von zehn Minuten nach der Applikation (Abbildung 16 A).^[146] In weiteren Experimenten wurden die reinen Metaboliten Norketamin (Abbildung 16 B) bzw. *syn*-(2,6)-HNK (Abbildung 16 C) Ratten direkt injiziert (40 mg/kg) und die Hirn- sowie Plasmakonzentrationen bestimmt.^[146]

Bereits zwei Minuten nach der Ketaminverabreichung wurden signifikante Konzentrationen von Ketamin und dessen Metaboliten im Blutplasma und Hirngewebe detektiert (Abbildung 16 A). Alle injizierten Substanzen konnten die Blut-Hirn-Schranke leicht passieren, wobei bei Ketamin (Abbildung 16 A) und Norketamin (Abbildung 16 B) eine leichte Anreicherung im Hirngewebe im Vergleich zum Blutplasma festgestellt wurde. Bei *syn*-(2,6)-HNK wurde demgegenüber eine im Vergleich zur Hirnkonzentration geringfügig höhere Plasmakonzentration gefunden (Abbildung 16 C). Diese Beobachtungen spiegeln die abnehmende Lipophilie der Ketamin-Metaboliten im Vergleich zur Mutterverbindung und die daraus resultierende geringere Permeabilität für die Blut-Hirn-Schranke wider.^[146]

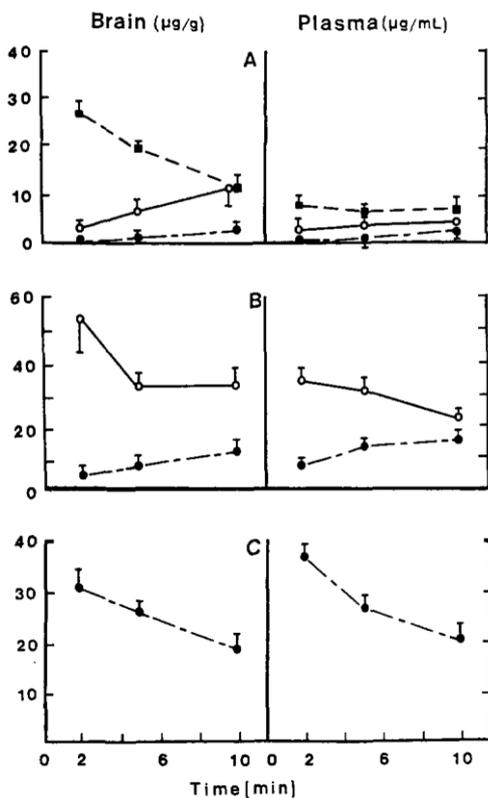


Abbildung 16: Hirngewebe- und Plasmakonzentrationen von racemischem Ketamin (■) und den Metaboliten Norketamin (○) und (±)-syn-(2,6)-HNK (●) nach intravenöser Applikation (40 mg/kg) bei Ratten. Die verabreichten Substanzen waren A) (±)-Ketamin, B) (±)-Norketamin und C) (±)-syn-(2,6)-HNK.^[146]

Zanos *et al.* bestimmten 2016 die Massenkonzentrationen von (S)- und (R)-Ketamin (KET), (S)- und (R)-Norketamin (norKET) und (2S,6S)- sowie (2R,6R)-Hydroxynorketamin (HNK) im Gehirn von Mäusen, denen eine subanästhetische Dosis von enantiomerenreinem (S)- oder (R)-Ketamin (10 mg/kg) in die Bauchhöhle appliziert worden war, über einen Zeitraum von vier Stunden nach der Verabreichung (Abbildung 17).^[44]

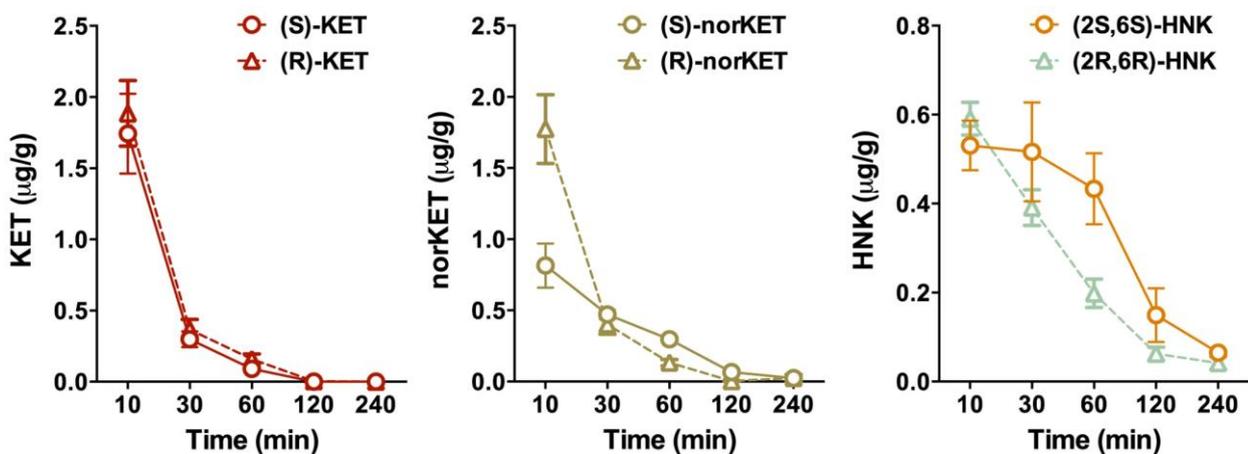


Abbildung 17: Massenkonzentrationen der Enantiomere von Ketamin (KET), Norketamin (norKET) und syn-(2,6)-Hydroxynorketamin (HNK) im Gehirn von Mäusen (n=4) zu verschiedenen Zeitpunkten nach einer intraperitonealen Applikation (10 mg/kg) von (S)- oder (R)-Ketamin.^[44]

Zum Zeitpunkt der ersten Messung, zehn Minuten nach der Applikation, lagen die Enantiomere von Ketamin und den daraus entstandenen Metaboliten mit maximalen Konzentrationen in den Gehirnen der untersuchten Nager vor. 240 Minuten nach der Applikation wurden keine Ketamin-Enantiomere mehr im Hirngewebe der Nager detektiert. Die Konzentrationen der Metaboliten Norketamin und *syn*-(2,6)-Hydroxynorketamin nahmen im Vergleich zu Ketamin innerhalb von vier Stunden weniger stark ab. Die *syn*-(2,6)-Hydroxynorketamin-Enantiomere, insbesondere das (2*S*,6*S*)-Enantiomer, verblieb für etwa eine Stunde auf einem konstanten Niveau im Gehirn der untersuchten Nager. Die Konzentration von (2*R*,6*R*)-Hydroxynorketamin lag anfangs auf dem gleichen Niveau wie die des (2*S*,6*S*)-Enantiomers, nahm daraufhin allerdings schneller ab. Von Bedeutung ist, dass die Hirnverweildauer von (2*S*,6*S*;2*R*,6*R*)-HNK, das Zanos *et al.*^[44] für die antidepressive Wirkung von Ketamin verantwortlich machen, länger als die Hirnexposition der Mutterverbindung Ketamin ausfällt. Zhao *et al.* fanden sogar bis zu 48 Stunden nach der einmaligen subanästhetischen Injektion von Ketamin noch signifikante Plasmakonzentrationen der sekundären Metaboliten (2*S*,6*S*;2*R*,6*R*)-HNK und Dehydronorketamin bei depressiven Patienten.^[174]

Für *in vitro* Untersuchungen an murinen Neuronen ist es von Interesse, die *in vivo* erreichten Hirnkonzentrationen zu kennen. Die maximalen Spiegel der Ketaminmetaboliten aus Abbildung 17^[44] wurden dafür von Massenkonzentrationen [$\mu\text{g/g}$] in Stoffmengenkonzentrationen [$\mu\text{mol/l}$] umgerechnet, die in Tabelle 2 aufgelistet sind. Zusätzlich sind die Konzentrationen 60 Minuten und vier Stunden nach der Applikation aufgeführt.

Die Konzentrationen der beiden Ketamin-Enantiomere in den Gehirnen der von Zanos *et al.*^[44] untersuchten Nager unterschieden sich zehn Minuten nach der Applikation kaum voneinander (7.3 μM für (*S*)-Ketamin und 7.9 μM für (*R*)-Ketamin). Vier Stunden nach der Verabreichung waren beide Ketamin-Enantiomere nicht mehr detektierbar. Die Hirnkonzentration von (*R*)-Norketamin war im Vergleich zum (*S*)-Enantiomer zehn Minuten nach der Verabreichung mit 7.9 μM mehr als doppelt so hoch, obwohl die enzymatische Demethylierung von (*S*)-Ketamin bekanntermaßen schneller stattfindet als die des (*R*)-Enantiomers.^[163] Vermutlich wurde das gebildete (*S*)-Norketamin schnell weiter zu (2*S*,6*S*)-Hydroxynorketamin metabolisiert.^[172] Die Hirnkonzentrationen der beiden *syn*-(2,6)-Hydroxynorketamin-Enantiomere lagen zum Zeitpunkt der ersten Messung auf einem ähnlichen Niveau zwischen 2.2 μM und 2.5 μM . Vier Stunden nach der Applikation wurden immer noch geringe Hirnkonzentrationen der Norketamin- und *syn*-(2,6)-Hydroxynorketamin-Enantiomere gemessen. Das

Konzentrationsniveau der enantiomeren Hydroxynorketamine (0.2 μM bis 0.3 μM) lag nach 240 Minuten leicht über dem Spiegel der enantiomeren Norketamine (0.1 μM).

Tabelle 2: Konzentrationen zehn Minuten, 60 Minuten und 240 Minuten nach einer intraperitonealen Applikation von (S)- bzw. (R)-Ketamin (10 mg/kg) im Gehirn von Mäusen (n = 4).^a

Analysierte Verbindung	c [μM]		
	10 min nach Applikation	60 min nach Applikation	240 min nach Applikation
(S)-Ketamin	7.33	0.38	0
(R)-Ketamin	7.93	0.67	0
(S)-Norketamin	3.64	1.33	0.11
(R)-Norketamin	7.93	0.59	0.11
(2S,6S)-Hydroxynorketamin	2.21	1.81	0.27
(2R,6R)-Hydroxynorketamin	2.46	0.83	0.17

^a Die Konzentrationen wurden aus den Rohdaten von Zanos *et al.* (siehe Source Data to Extended Data Fig. 6)^[44] berechnet. Dafür wurde die Annahme [$\mu\text{g/g}$] \approx [$\mu\text{g/ml}$] gemacht.

Lumsden *et al.* bestimmten die maximale hippocampale extrazelluläre Konzentration von (2R,6R)-HNK bei Mäusen nach einer intraperitonealen Verabreichung dieses Metaboliten (10 mg/kg) mit etwa 8 μM .^[175] Die Hirnkonzentrationen von Ketamin oder dessen Metaboliten im Menschen sind dahingegen bislang unbekannt.^[159]

Die terminale Plasmahalbwertszeit von racemischen Ketamin nach intravenöser Verabreichung liegt bei 2-4 Stunden im Menschen.^[111,176] Die Eliminationshalbwertszeit von (2S,6S)-HNK bei Ratten betrug nach intravenöser Applikation 8.0 ± 4.0 Stunden, bei peroraler Verabreichung 3.8 ± 0.6 Stunden.^[172]

Die orale Bioverfügbarkeit von (2R,6R)-HNK in Mäusen, Ratten und Hunden liegt zwischen 42% und 58%^[148] und die des (2S,6S)-Enantiomers in Ratten bei 46%.^[172] Dies liegt deutlich über der geringen oralen Bioverfügbarkeit von (R,S)-Ketamin im Menschen (17-24%).^[111,115] Die orale Bioverfügbarkeit von (2R,6R)-HNK im Menschen ist bisher nicht literaturbekannt.

Innerhalb von drei Tagen wird Ketamin nach einer einmaligen Verabreichung zu 2% unverändert, zu 2% als Norketamin, zu 16% als Dehydronorketamin und zu etwa 80% als hydroxylierte Derivate primär über die Nieren ausgeschieden.^[160]

Die Tatsache, dass die antidepressive Wirkung von Ketamin noch lange, nachdem der Wirkstoff den Körper bereits verlassen hat, anhält, lässt vermuten, dass der Wirkstoff endogene Prozesse anstößt, die zu einer nachhaltigen Verbesserung der Neuroplastizität führen.^[16,53,177] Da der

Hauptmetabolit (2*R*,6*R*;2*S*,6*S*)-HNK im Gegensatz zur Muttersubstanz bis zu 48 Stunden nach der Verabreichung einer subanästhetischen Dosis Ketamin beim Menschen nachgewiesen wird,^[174] ist ein ausschließlich durch Ketamin verursachter antidepressiver Effekt, der knapp eine Woche lang anhält, wenig wahrscheinlich. Diese Beobachtungen lassen vermuten, dass es zu einer ausreichenden Gesamtexposition von (2*S*,6*S*;2*R*,6*R*)-HNK kommt, die zu biologisch bedeutsamen Effekten führt. Bislang ist nicht auszuschließen, dass andere Ketamin-Metaboliten zusätzlich zur vollen antidepressiven Wirkung von Ketamin beitragen könnten.

1.2.3 Antidepressive Wirkung der Ketamin-Enantiomere und Metaboliten

(*S*)-Ketamin besitzt eine etwa fünffach höhere Affinität zum NMDA-Rezeptor im Vergleich zum (*R*)-Enantiomer^[123,178] und eine etwa doppelt so hohe Affinität wie das Racemat.^[179]

Es herrscht ein breiter Konsens, dass der NMDA-Rezeptor-Antagonismus für die anästhetische, analgetische, psychotomimetische und dissoziative Wirkung von Ketamin verantwortlich ist.^[83,99,180] Da man ebenfalls einen Zusammenhang der NMDA-Rezeptor-Modulation mit der antidepressiven Wirkung von Ketamin vermutete,^[5] wurde unter den Ketamin-Enantiomeren bevorzugt (*S*)-Ketamin in klinischen Studien untersucht. 2016 belegten Singh *et al.* erstmals, dass (*S*)-Ketamin, nachdem es therapieresistenten depressiven Patienten intravenös in einer subanästhetischen Dosis (0.2 mg/kg) verabreicht worden war, eine umfassende antidepressive Wirkung hervorrief.^[106] Nebenwirkungen wie Kopfschmerzen, Schwindel und Dissoziation wurden zwar beobachtet, verschwanden aber innerhalb von vier Stunden nach der Infusion.^[106] Diese Ergebnisse wurden in weiteren Studien bestätigt, bei denen depressiven Patienten (*S*)-Ketamin intravenös (0.25 mg/kg)^[181] oder intranasal (28-84 mg zweimal wöchentlich)^[127,182] verabreicht worden war, was schließlich 2019 zur Zulassung des (*S*)-Enantiomers als Antidepressivum führte. Beim direkten Vergleich von racemischem Ketamin (0.5 mg/kg) mit (*S*)-Ketamin (0.25 mg/kg) nach intravenöser Applikation schien das Racemat allerdings eine längere antidepressive Wirkung bei Patienten auszulösen.^[183] Eine aktuelle Metastudie vergleicht die antidepressive Wirksamkeit von intranasal verabreichtem (*S*)-Ketamin mit intravenös appliziertem racemischem Ketamin.^[184] In dieser Untersuchung fand man Anhaltspunkte, dass die intravenöse Depressionsbehandlung mit (*R,S*)-Ketamin signifikant höhere Ansprech- und Remissionsraten und weniger starke Nebenwirkungen im Vergleich zur intranasalen Applikation von (*S*)-Ketamin mit sich zu bringen scheint.^[184] Diese Hinweise wurden aktuell in einer

klinischen Studie mit 63 Teilnehmern, die unter behandlungsresistenten Depressionen litten, bestätigt.^[185]

Zu (*R*)-Ketamin wurden bislang vorwiegend präklinische Studien publiziert.^[122] Dort zeigte sich, dass (*R*)-Ketamin im Vergleich zum (*S*)-Enantiomer eine höhere antidepressive Potenz und eine länger anhaltende Wirkung in verschiedenen Tiermodellen zur Untersuchung von Depressionen besitzt.^[44,186–188] Die Konzentrationen der beiden Enantiomere in Gehirn und Blut der untersuchten Nagetiere unterschieden sich nicht, weshalb die unterschiedliche Potenz der Enantiomere nicht auf eine unterschiedliche pharmakokinetische Verteilung zurückgeführt werden kann.^[44,186] Im Gegensatz zum (*S*)-Enantiomer ($K_i = 0.30 \mu\text{M}$)^[123] rief der schwächere NMDA-Rezeptor-Inhibitor (*R*)-Ketamin ($K_i = 1.40 \mu\text{M}$)^[123] keine psychotomimetischen Nebenwirkungen bei Nagetieren hervor.^[187] Basierend auf diesen Ergebnissen, nimmt man an, dass (*R*)-Ketamin ein sichereres und effektiveres Antidepressivum im Vergleich zu (*R,S*)-Ketamin oder (*S*)-Ketamin sein könnte.^[189] Eine aktuelle Open-Label-Studie, an der sieben depressive Patienten teilnahmen, zeigte, dass die einmalige Infusion von (*R*)-Ketamin (0.5 mg/kg) zu einer schnellen und langanhaltenden signifikanten antidepressiven Wirkung bei nur sehr milden dissoziativen Nebenwirkungen führt.^[190] (*R*)-Ketamin ist aktuell unter der Bezeichnung PCN-101 in den USA bzw. als HR071603 in China zur Behandlung von Depressionen in Entwicklung. Eine Phase I Studie in den USA verlief erfolgreich und eine Phase II Untersuchung ist vorgesehen.^[191] Eine klinische Untersuchung, bei der die antidepressive Potenz beider Ketamin-Enantiomere direkt miteinander verglichen wird, wurde bislang noch nicht durchgeführt.

Der (*S*)-Ketamin-Metabolit (*S*)-Norketamin ist im Vergleich zur Mutterverbindung ein schwächerer NMDA-Rezeptor-Antagonist ($K_i = 1.70 \mu\text{M}$)^[123] und sollte somit weniger starke Ketamin-typische Nebenwirkungen hervorrufen.^[178] Yang *et al.* untersuchten (*S*)-Norketamin auf dessen antidepressive Wirkung bei Mäusen.^[192] Dabei wurden ähnlich starke und schnellwirkende antidepressive Effekte wie bei (*S*)-Ketamin festgestellt, ohne dass man Ketamin-typische Nebenwirkungen beobachtete. Die antidepressive Wirkung von (*R*)-Norketamin fiel bei der Untersuchung von Yang *et al.* schwächer aus als die von (*S*)-Norketamin,^[192] was aktuell von Yokoyama *et al.* bestätigt wurde.^[193]

Sałat *et al.* verglichen 2015 die antidepressive Wirkung von racemischem Ketamin mit den Metaboliten Norketamin und Dehydronorketamin bei Tierversuchen mit Mäusen.^[194] Während Ketamin und Norketamin antidepressive Effekte auslösten, erwies sich Dehydronorketamin als wirkungslos.^[194]

Zarate *et al.* stellten 2012 bei depressiven Patienten einen Zusammenhang zwischen signifikanten Plasmakonzentrationen der Downstream-Metaboliten Dehydronorketamin (**24**), (2*R*,5*R*)-**25** und (2*R*,4*R*)-**26** (Abbildung 18) mit einer antidepressiven Wirkung nach einer einmaligen subanästhetischen (*R,S*)-Ketaminverabreichung her.^[162]

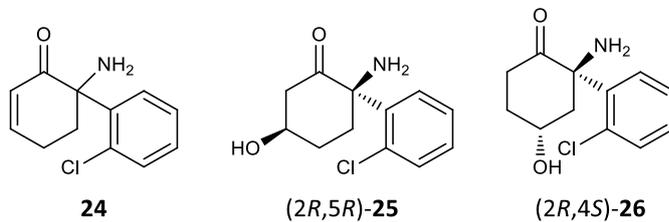
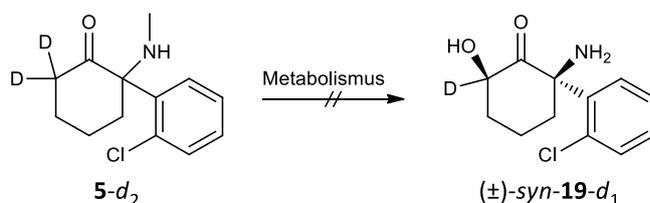


Abbildung 18: Ketamin-Metaboliten Dehydronorketamin (**24**), (2*R*,5*R*)-**25** und (2*R*,4*R*)-**26**.

2014 stellten Paul *et al.* *in vitro* und *in vivo* eine durch (2*S*,6*S*)-HNK verursachte Aktivierung des mTOR-Signalwegs fest, die auch bei der subanästhetischen Applikation von (*R,S*)-Ketamin bei Ratten beobachtet und mit antidepressiven Effekten in Verbindung gebracht wird.^[195] Die Autoren folgerten, dass (2*S*,6*S*)-HNK eine potente pharmakologische Aktivität besitzt, die an den molekularen Effekten, die durch subanästhetische Dosen von (*R,S*)-Ketamin ausgelöst werden, beteiligt ist.^[195] 2020 fanden Yokoyama *et al.* bei Tierversuchen mit Mäusen antidepressive Effekte der (*S*)-Ketamin-Metaboliten (*S*)-Norketamin und (2*S*,6*S*)-HNK, wohingegen bei den entsprechenden (*R*)-Ketamin-Metaboliten keine vergleichbaren Effekte festgestellt wurden.^[193]



Schema 3: Der Metabolismus von **5-d**₂ zu (±)-*syn*-**19-d**₁ ist durch die Deuterierung stark verlangsamt.^[44,196]

2016 postulierten Zanos *et al.*, dass die metabolische Bildung von (2*S*,6*S*;2*R*,6*R*)-HNK aus (*R,S*)-Ketamin bei der antidepressiven Wirkung bei Mäusen, denen Ketamin verabreicht worden war, essenziell ist.^[44] Dies belegten die Autoren durch ein Experiment, in dem Mäusen (6,6)-Dideuteroketamin (**5-d**₂) gegeben wurde.^[44] Das deuterierte racemische Ketamin wird im Gegensatz zum nicht-deuterierten Analogon aufgrund eines kinetischen Isotopeneffekts *in vivo* deutlich langsamer zu (±)-*syn*-(2,6)-HNK ((±)-*syn*-**19-d**₁) metabolisiert (Schema 3), ohne dass beim deuterierten Derivat die Bindungsaffinität für den NMDA-Rezeptor signifikant beeinflusst wird.^[44,196] Bei den untersuchten Mäusen, die nach der Verabreichung von **5-d**₂ also nur wenig

(±)-*syn*-**19** *in vivo* bilden konnten, wurde keine antidepressive Wirkung festgestellt.^[44]

Obwohl auch (2*S*,6*S*)-HNK bei Dosierungen von 25-75 mg/kg antidepressiv wirkte, zeigte das (2*R*,6*R*)-Enantiomer, das *in vivo* nur aus (*R*)-Ketamin entstehen kann, schon bei Dosen von 5 mg/kg potente und langanhaltende antidepressive Effekte in den Tierversuchen.^[44] Bei den (2*R*,6*R*)-HNK-Konzentrationen, die Zanos *et al.* bei den antidepressiven Studien mit Nagern verwendeten (10 mg/kg), wurde keine Inhibierung des NMDA-Rezeptors beobachtet ($K_i > 100 \mu\text{M}$).^[44,175,197] Damit übereinstimmend fand man ebenso keine dissoziativen Nebenwirkungen, die man bei potenteren NMDA-Rezeptor-Antagonisten erwarten würde.^[44] Selbst hohe Dosen von (2*R*,6*R*)-Hydroxynorketamin (375 mg/kg) schienen keinen Einfluss auf die sensorische Reizverarbeitung von Nagern zu haben.^[44] In Mäusen löste oral verabreichtes (2*R*,6*R*)-HNK bei relativ großen Dosierungen (15-150 mg/kg) einen antidepressiven Effekt aus, ohne dass Ketamin-typische Nebenwirkungen beobachtet wurden.^[148]

Die initialen Ergebnisse von Zanos *et al.* wurden in darauffolgenden Studien von verschiedenen Forschergruppen bestätigt.^[147-150] Im Widerspruch dazu stellten andere Untersuchungen allerdings eine nur niedrige^[198] bzw. gar keine antidepressive Wirksamkeit von (2*R*,6*R*)-HNK im Gegensatz zur Mutterverbindung (*R*)-Ketamin fest^[193,199] und stellten die von Zanos *et al.* postulierte Notwendigkeit der Metabolisierung von (*R*)-Ketamin zu (2*R*,6*R*)-HNK in Frage.^[200,201]

Es existieren Hinweise, dass sekundäre Metaboliten von Ketamin auch beim Menschen die antidepressive Wirkung nach einer Ketaminverabreichung auslösen. So gelang es bei Studien zur Untersuchung der therapeutischen Effekte subanästhetischer Dosen von (*R,S*)-Ketamin bei Patienten, die unter einer behandlungsresistenten bipolaren Depression litten, nicht, eine signifikante Beziehung zwischen den Plasmakonzentrationen von Ketamin oder Norketamin und einer antidepressiven Wirksamkeit herzustellen.^[135] Aus (*S*)-Ketamin kann *in vivo* nicht (2*R*,6*R*)-HNK entstehen, was die irritierenden Ergebnisse einer Phase III Studie von Janssen Pharmaceutica, in der intranasal verabreichtes (*S*)-Ketamin keine signifikante antidepressive Wirkung bei älteren Patienten erzeugte, erklären könnte.^[125]

Die widersprüchlichen Beobachtungen zur antidepressiven Wirkung der sekundären Ketamin-Metaboliten (2*R*,6*R*)-HNK und (2*S*,6*S*)-HNK lassen noch keine abschließende Bewertung zu, welches der beiden Enantiomere potenter ist. Nichtsdestotrotz könnten diese Verbindungen vielversprechende Kandidaten für ein zukünftiges, neuartiges Antidepressivum darstellen. Aktuell findet eine Phase I Studie mit (2*R*,6*R*)-HNK in den USA statt und eine Phase II Studie ist

für die nahe Zukunft geplant.^[51]

1.2.4 Wirkmechanismus von Ketamin und Hydroxynorketamin

Die anästhetischen Eigenschaften von Ketamin werden primär der reduzierten synaptischen Erregung von Neuronen infolge einer *N-Methyl-D-Aspartat*-(NMDA)-Rezeptor-Inhibierung zugeschrieben.^[83,99,180,202] Im Unterschied zur anästhetischen Wirkung sind die molekularen und zellulären Mechanismen des antidepressiven Effekts von Ketamin und *syn*-(2,6)-Hydroxynorketamin ((±)-*syn*-19) nur zum Teil verstanden. Verschiedene Hypothesen, die die antidepressive Wirkung zu erklären versuchen, wurden innerhalb der letzten zwei Dekaden in der Literatur vorgeschlagen.^[177,203–206] Die postulierten Mechanismen lassen sich in NMDA-Rezeptor-abhängige und NMDA-Rezeptor-unabhängige Mechanismen unterteilen.

1.2.4.1 Von einer NMDA-Rezeptor-Inhibierung abhängige Mechanismen

Mehrere der vorgeschlagenen Mechanismen stellen die Ketamin-induzierte Inhibierung von NMDA-Rezeptoren (NMDAR) mit der antidepressiven Wirkung in einen Zusammenhang (Abbildung 19 a-d).

Paradoxerweise stellt man nach einer Verabreichung von Ketamin, von der man infolge des NMDA-Rezeptor-Antagonismus eine Dämpfung der exzitatorischen glutamatergen Neurotransmission erwarten würde, mittels bildgebender Verfahren bei Menschen eine Erhöhung der Gesamtaktivität im präfrontalen Cortex (PFC), fest.^[207] Dieses Phänomen wird auf eine selektive Inhibierung von NMDA-Rezeptoren, die auf hemmenden Interneuronen lokalisiert sind, zurückgeführt (Abbildung 19 a).^[204] Die Großhirnrinde von Säugetieren setzt sich im Wesentlichen aus zwei Grundtypen von Neuronen zusammen:^[208] aus erregenden Projektionsneuronen (Pyramidenzellen) (70-80%) und hemmenden Interneuronen (20-30%).^[209] Die erregende bzw. hemmende Wirkung wird weitestgehend durch die freigesetzten Neurotransmitter Glutamat bzw. γ -Aminobuttersäure (GABA) bestimmt. Das ausgewogene Zusammenspiel von Erregung und Hemmung in neuronalen Netzwerken ermöglicht die Verarbeitungsleistung der Großhirnrinde.

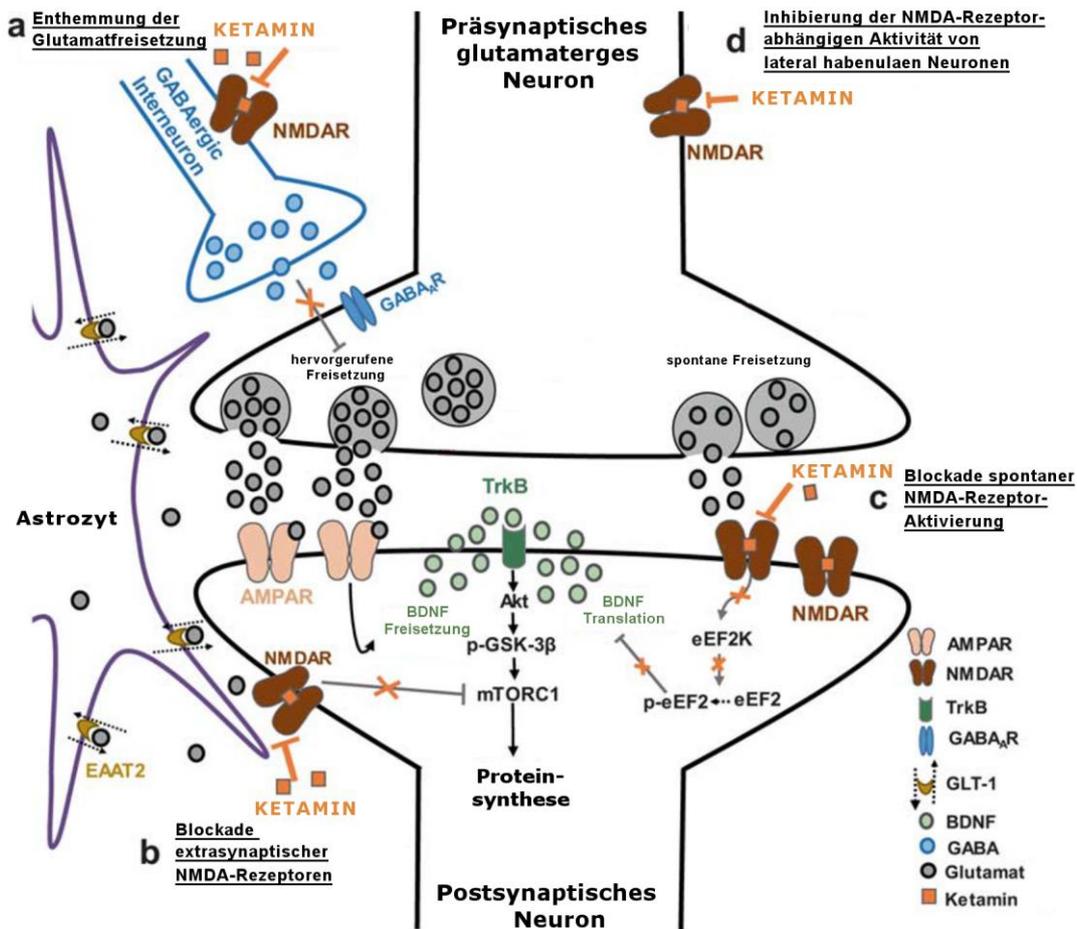


Abbildung 19: In der Literatur vorgeschlagene, von einer NMDA-Rezeptor-Inhibition abhängige antidepressive Wirkmechanismen von Ketamin. a) „Enthemmungs-Hypothese“: aufgrund einer selektiven Inhibition GABAerger Interneuronen kommt es zu einer präsynaptischen Glutamatausschüttung, durch die AMPA-Rezeptoren (AMPA) aktiviert werden, die zur Aktivierung von mTOR führen, b) Direkte Inhibition extrasynaptischer *N*-Methyl-D-Aspartat-Rezeptoren (NMDAR), c) Inhibition spontaner NMDAR-vermittelter Transmission, d) Inhibition von NMDAR-abhängigen lateralen habenulaen Neuronen.^[204]

Die Aktivität von erregenden glutamatergen corticalen Neuronen wird durch die mit einer höheren Frequenz feuernden hemmenden GABAergen corticalen Neuronen reguliert.^[210] Die sog. „Enthemmungs-Hypothese“ (Abbildung 19 a) geht von einer bevorzugten Inhibition von NMDA-Rezeptoren, die auf den schnellfeuernden GABAergen Interneuronen lokalisiert sind, aus.^[211,212] Durch die höhere Feuerungsrate der Interneuronen kommt es zu einer verstärkten depolarisationsabhängigen Freisetzung des Mg²⁺-Ions aus dem Inneren der NMDA-Rezeptor-Pore.^[204,213] Dadurch hat Ketamin öfter die Gelegenheit, an der PCP-Bindungsstelle im Kanallinneren der NMDA-Rezeptoren der GABAergen Interneuronen zu binden, als an den NMDA-Rezeptoren der langsamer feuernden glutamatergen Neuronen.^[204] Die bevorzugte NMDA-Rezeptor-Inhibition der hemmenden GABAergen Interneuronen hat eine Enthemmung der glutamatergen Neuronen zur Folge.^[177] Dies führt insgesamt zu der corticalen Erregung, die man bei Tieren und Menschen nach der Verabreichung von NMDA-Rezeptor-Antagonisten

beobachtet. Die Erregung der corticalen Projektionsneuronen hat eine erhöhte präsynaptische Glutamatausschüttung zur Folge (Abbildung 19 a).

Man vermutet, dass das freigesetzte Glutamat an postsynaptische AMPA-Rezeptoren (AMPA) bindet, was zu einer erhöhten brain-derived neurotrophic factor (BDNF)-Freisetzung führt. BDNF aktiviert anschließend den Tyrosin Rezeptor Kinase B (TrkB)-Rezeptor, was eine Aktivierung des mammalian target of rapamycin complex 1 (mTORC1) mit sich bringt (Abbildung 19 a).^[204] mTOR ist eine Serin/Threonin-Kinase, die die Einleitung der Proteintranslation moduliert und ist in Neuronen bei der Regulation der synaptischen Proteinsynthese und somit bei der Bildung und Reifung neuer Synapsen und synaptischer Dornenfortsätze involviert.^[189,214] Die Aktivierung von mTOR wird nicht nur bei Ketamin, sondern auch bei verschiedenen klassischen Antidepressiva beobachtet.^[215]

Zanos *et al.* vermuten, dass neben der postsynaptischen Aktivierung von AMPA-Rezeptoren infolge der Enthemmung von corticalen Projektionsneuronen, die postsynaptische NMDA-Rezeptor-Aktivierung durch Ketamin sehr wahrscheinlich ist,^[204] zumal die Aktivierung beider Rezeptoren zur Induktion synaptischer Plastizität erforderlich ist.^[216]

Eine andere Hypothese (Abbildung 19 b) postuliert die Ketamin-induzierte Inhibierung extrasynaptischer NMDA-Rezeptoren, die vornehmlich aus GluN2B-Untereinheiten aufgebaut sind.^[204] Extrasynaptische NMDA-Rezeptoren, insbesondere jene, die sich auf Dendriten in Nachbarschaft zu Gliazellen (z. B. Astrozyten) befinden, werden nicht wie synaptische NMDA-Rezeptoren durch eine vorübergehende Glutamatausfreisetzung aktiviert, sondern sind aufgrund einer geringen Konzentration von umgebendem Glutamat im extrazellulären Raum ständig aktiviert.^[217] Diese geringen extrazellulären Glutamatspiegel werden durch den Glutamat-Transporter excitatory amino acid transporter 2 (EAAT2) bzw. glutamate transporter 1 (GLT-1), der auf Gliazellen exprimiert wird, reguliert. Unter natürlichen Bedingungen führt die Aktivierung extrasynaptischer NMDA-Rezeptoren über den mTOR-Signalweg zu einer Unterdrückung der Synthese synaptischer Proteine, wodurch das synaptische Gleichgewicht reguliert wird.^[217] Die Überaktivierung von Glutamatrezeptoren kann eine Apoptose von Neuronen verursachen (Excitotoxizität) und spielt bei neurodegenerativen Erkrankungen eine zentrale Rolle.^[218] Eine Blockierung der extrasynaptischen NMDA-Rezeptoren würde also eine Aufhebung der Hemmung der Proteinsynthese zur Folge haben.^[204]

Des Weiteren wird eine Ketamin-induzierte Inhibierung der spontanen NMDA-Rezeptor-

Aktivierung vorgeschlagen (Abbildung 19 c).^[204] Im Ruhezustand einer Synapse können die im präsynaptischen Neuron vorhandenen Glutamat-Vesikel in einem geringen Ausmaß mit der präsynaptischen Membran fusionieren und auf diese Art, ohne dass ein Erregungsreiz eingegangen ist, Glutamat spontan in den synaptischen Spalt freisetzen.^[219] Diese spontane Glutamatfreisetzung führt zu einer kurzzeitigen Aktivierung postsynaptischer NMDA-Rezeptoren, was einen Ca^{2+} -Einstrom im postsynaptischen Neuron zur Folge hat. Die erhöhte Ca^{2+} -Konzentration führt zu einer Aktivierung der ekaryotic Elongation Factor 2 Kinase (eEF2K), was zu einer Inaktivierung (Phosphorylierung) von eEF2 zu p-eEF2 führt. Die Inaktivierung von eEF2 hat eine Inhibierung der Proteintranslation und somit eine Hemmung der Synthese synaptischer Proteine zur Folge.^[220,221] Diese natürliche spontane Neurotransmission spielt eine Rolle bei der Regulierung der Synthese synaptischer Proteine.^[221] Bei Ketamin und anderen NMDA-Rezeptor-Antagonisten beobachtete man eine Inhibierung der durch spontane Glutamatfreisetzung NMDA-Rezeptor-vermittelten Neurotransmission, was die Aktivität der eEF2K herabsetzt, zu einer p-eEF2 Dephosphorylierung und schließlich einer Entthemmung der Proteintranslation führt.^[42] *In vivo* beobachtete man, dass die p-eEF2 Dephosphorylierung mit einer Entthemmung der BDNF-Proteintranslation verknüpft ist und vermutete, dass der langwirkende antidepressive Effekt von Ketamin sowie die Induktion der synaptischen Plastizität über diesen Mechanismus abläuft.^[42]

Eine weiterer Mechanismus postuliert eine Inhibierung der NMDA-abhängigen Aktivität bei schnellfeuernden lateral habenulaen Neuronen (Abbildung 19 d).^[204] Die laterale Habenula ist eine kleine hochkonservierte Region im Epithalamus, die als Vermittler zwischen dem Vorderhirn und dem Mittelhirn wirkt und deren Fehlfunktion mit psychiatrischen Störungen wie Depressionen und Schizophrenie korreliert.^[222,223] Eine verstärkte Aktivierung lateral habenulaer Neuronen wird bei depressiven Patienten gefunden.^[222,223] Eine Ketamin-induzierte Herabsetzung des NMDA-abhängigen lateral habenulaen neuronalen Feuerns wurde bei Ratten mit einer Abnahme depressiver Symptome in Verbindung gebracht.^[224]

1.2.4.2 Von einer NMDA-Rezeptor-Inhibierung unabhängige Mechanismen

Eine Reihe von Hinweisen liegt vor, die eine weniger starke NMDA-Rezeptor-Abhängigkeit bei der antidepressiven Wirkung von Ketamin nahelegen, als man zunächst vermutete. Wäre allein die NMDA-Rezeptor-Inhibierung für die antidepressiven Effekte verantwortlich, dann müsste

der im Vergleich zu (*R*)-Ketamin stärkere NMDA-Rezeptor-Antagonist (*S*)-Ketamin eine größere antidepressive Potenz besitzen.^[177] Bei Untersuchungen mit Nagetieren fanden allerdings verschiedene Forschergruppen eine höhere antidepressive Potenz des (*R*)-Enantiomers im Vergleich zu (*S*)-Ketamin.^[44,186–188]

Diese Erkenntnisse, sowie die Beobachtung, dass mit Nicht-Ketamin-NMDA-Antagonisten die antidepressive Potenz von Ketamin (bislang) nicht erreicht wird (Kapitel 1.1.2.2), stellen einen Wirkmechanismus von schnellwirkenden Antidepressiva, der ausschließlich auf eine NMDA-Rezeptor-Inhibierung beruht, in Frage. Es ist wahrscheinlich, dass eine Bindungsstelle anstelle des oder zusätzlich zum NMDA-Rezeptor in die außergewöhnlich effektive antidepressive Wirkung von Ketamin involviert ist.^[177]

Im Unterschied zu den widersprüchlichen Ergebnissen bei der NMDA-Rezeptor-Blockade, häufen sich Erkenntnisse, dass AMPA-Rezeptoren beim antidepressiven Wirkmechanismus von Ketamin und (*2R,6R;2S,6S*)-Hydroxynorketamin eine entscheidende Rolle spielen.^[225–228] So führt die Vorbehandlung von Ratten oder Mäusen mit dem potenten und selektiven AMPA-Rezeptor-Antagonisten 2,3-Dihydroxy-6-nitro-7-sulfamoyl-benzo[*f*]chinoxalin-2,3-dion (NBQX) kurz vor einer Ketamin- bzw. (*2R,6R*)-HNK-Verabreichung zu einer dosisabhängigen Verminderung des antidepressiven Effekts.^[43,44,229,230] Gibt man den Tieren 23.5 Stunden nach einer Ketaminapplikation NBQX, hört die antidepressive Wirkung innerhalb von 30 Minuten auf.^[44,229] Eine AMPA-Rezeptor-Aktivierung scheint also sowohl zum Zeitpunkt der Ketamin- bzw. (*2R,6R*)-HNK-Injektion als auch zu späteren Zeitpunkten für die schnelle und langanhaltende antidepressive Wirkung erforderlich.^[44,225] Dies alles deutet auf eine umfassende Beteiligung des AMPA-Rezeptors bei der antidepressiven Wirkung von Ketamin und (*2R,6R*)-HNK hin. Man weiß, dass eine AMPA-Rezeptor-Aktivierung BDNF, TrKB, GSK3, eEF2 und mTORC1 moduliert und zu einem Anstieg neuroplastischer Prozesse führt.^[51]

Diese Erkenntnisse lösten ein Interesse an der Untersuchung von AMPA-Rezeptor-Agonisten als potenzielle antidepressive Kandidaten aus. Ein direkter Agonismus von AMPA-Rezeptoren führt allerdings leicht zu einer Übererregung der Neuronen und Neurotoxizität.^[231] Aus diesem Grund entwickelte man positive allosterische Modulatoren des AMPA-Rezeptors (sog. Ampakine).^[232] Ampakine binden allosterisch an AMPA-Rezeptoren und bremsen das Tempo deren Deaktivierung oder Desensibilisierung und verlängern somit die Dauer der Öffnung des AMPA-Rezeptor-Ionenkanals. Da Ampakine den Rezeptor nicht direkt aktivieren, sondern ausschließlich die Effizienz der Signalweiterleitung erhöhen, sind sie nur bei entsprechenden

Glutamatspiegeln ausreichend effektiv.^[232] Verschiedene Ampakine (Y392098, LY451646, CX717 und Org 26576) zeigten eine dosisabhängige, schnell einsetzende antidepressive Wirkung in Nagetiermodellen,^[225,232] doch in einer klinischen Studie Phase II fiel Org 26576 durch.^[35]

Im Unterschied zu Ketamin ist (2*R*,6*R*)-HNK bei den Konzentrationen, die Zanos *et al.* bei den antidepressiven Studien mit Nagern verwendeten (10 mg/kg), kein NMDA-Rezeptor-Antagonist.^[44,175,197] Statt dessen zeigte (2*R*,6*R*)-HNK *in vitro* bei Patch-Clamp-Versuchen eine umfassende Verstärkung der AMPA-Rezeptor-vermittelten Anregung postsynaptischer Potenziale,^[44,147,227,233,234] vermutlich ohne direkt am AMPA-Rezeptor zu wirken.^[44,227] Diesen Beobachtungen stehen anderen Studien gegenüber, die eine Wechselwirkung von (2*R*,6*R*)-HNK mit dem NMDA-Rezeptor als Ursache der antidepressiven Wirkung ausmachen.^[235,236]

Die Frage, inwieweit der NMDA-Rezeptor anstelle des AMPA-Rezeptors beim antidepressiven Wirkmechanismus von Ketamin bzw. (2*R*,6*R*)-HNK involviert ist, wird in der Literatur kontrovers diskutiert.^[237–240] Vermutlich sind beide Mechanismen nicht voneinander zu trennen, da NMDA-Rezeptoren und AMPA-Rezeptoren zusammenarbeiten.^[216,241] Es scheint unwahrscheinlich, dass für die antidepressiven Effekte von Ketamin nur ein einzelner Mechanismus verantwortlich ist.^[241]

Die pharmakologischen Targets von Ketamin sind nicht auf das glutamaterge System beschränkt. Man weiß von Wechselwirkungen mit verschiedenen anderen Rezeptoren und Ionenkanälen (u. a. Dopamin-, Serotonin-, Sigma-, Opioid- und cholinerge Rezeptoren, sowie hyperpolarisationsaktivierte cyclische Nukleotid (HCN)-gesteuerte Ionenkanäle),^[159] die allerdings zum Großteil noch nicht hinsichtlich einer eventuellen Beteiligung bei der antidepressiven Wirkung von Ketamin untersucht worden sind.^[35,241] In der Literatur wird die Aktivierung des Opioid-Systems mit der schnellen antidepressiven Wirkung von Ketamin und (2*R*,6*R*)-HNK in Verbindung gebracht.^[242,243]

Die molekularen Targets von (2*R*,6*R*)-HNK, die für die antidepressiven und pro-synaptischen Effekte verantwortlich sind, sind aktuell noch nicht eindeutig identifiziert. Verschiedene Untersuchungen bringen metabotrope Glutamatrezeptoren (mGluR) mit der antidepressiven Wirkung von Ketamin und (2*R*,6*R*)-HNK in Verbindung.^[244,245] Bei mGluR handelt es sich um G-Protein-gekoppelte Rezeptoren, die in drei Gruppen unterteilt werden und vorwiegend auf prä- und postsynaptischen Membranen von Neuronen lokalisiert sind. Durch die Bindung von Glutamat an mGluR wird eine Vielzahl an biochemischen Signalwegen und Ionenkanälen

reguliert. Inhibitoren von mGluR der Gruppe 2 zeigen ähnlich wie Ketamin und (2R,6R)-HNK in präklinischen Untersuchungen schnell einsetzende antidepressive Effekte und eine vergleichbare Verstärkung der glutamatergen Neurotransmission.^[246–249] Einige metabotrope Glutamatrezeptor-Inhibitoren wurden bereits in klinischen Studien am Menschen auf deren antidepressive Potenz untersucht, erwiesen sich dort allerdings als wirkungslos.^[51]

In klinischen Studien mit $\alpha 7$ -nikotinischen Acetylcholin-Rezeptor-($\alpha 7$ -nAChR)-Inhibitoren wird von einem Nutzen bei der Behandlung von Depressionen berichtet.^[250] Moaddel *et al.* vermuten, dass die Inhibierung des $\alpha 7$ -nAChR durch verschiedene Ketamin-Metaboliten, darunter auch (2R,6R)-HNK und (2S,6S)-HNK, mit der antidepressiven Wirkung in Verbindung stehen könnte.^[251]

Singh *et al.* untersuchten die pharmakologischen Eigenschaften des Ketamin-Metaboliten (2S,6S)-HNK.^[252] *In vitro* wurde eine sehr schwache NMDA-Rezeptor-Inhibierung sowie eine potente selektive Inhibierung des $\alpha 7$ -nAChR festgestellt, von der man annahm bei der antidepressiven Wirkung von Ketamin eine Rolle zu spielen.^[252]

Eine andere Studie berichtet von einer signifikanten *in vitro* Reduktion der D-Serin-Konzentration nach einer Inkubation mit (2R,6R)-HNK oder (2S,6S)-HNK, die mit der Inhibierung des $\alpha 7$ -nAChR in Verbindung gebracht wird.^[253] Da D-Serin ein Co-Agonist des NMDA-Rezeptors ist, hätte die Reduktion des D-Serin-Spiegels eine indirekte Inhibierung des NMDA-Rezeptors zur Folge.^[253]

Aktuell wurde von Aguilar-Valles *et al.* die Ketamin- und (2R,6R)-HNK-induzierte Aktivierung von eukaryotic initiation factor 4E-binding proteins (4E-BP) mit der antidepressiven Wirkung in Verbindung gebracht.^[254] 4E-BP sind zentrale mTORC1-Effektoren, die die mRNA-Translation bei der Proteinsynthese regulieren.^[254]

In einer aktuellen Veröffentlichung stellen Casarotto *et al.* einen universellen Wirkmechanismus von Antidepressiva vor.^[255] Darin zeigen die Autoren, dass Antidepressiva direkt in der Transmembranregion eines Dimers von Tyrosin Rezeptor Kinase B (TrkB), einem Rezeptor für BDNF, binden. Alle bekannten antidepressiven Wirkstoffe, einschließlich Ketamin und (2R,6R)-HNK, haben die Gemeinsamkeit, die Expression von BDNF und die Signalweiterleitung über den Rezeptor TrkB zu erhöhen.^[256–258] Casarotto *et al.* zeigen, dass die Bindung von Antidepressiva an TrkB-Dimere zu einer allosterischen Anregung der BDNF Signalkaskade führt und vermuten, dass dieser Mechanismus allen Antidepressiva gemeinsam ist.^[255] Die lange Dauer bis zum

Wirkeintritt bei den klassischen Antidepressiva wird durch eine allmähliche Anreicherung der Wirkstoffe im Gehirn und deren unterschiedlicher Affinität zu TrkB erklärt. Da Ketamin schnell ins Gehirn gelangt und eine Affinität zu TrkB besitzt, die ähnlich hoch wie die zum NMDA-Rezeptor ist, wird eine ausreichende Konzentration zur Bindung an TrkB und damit eine antidepressive Wirkung in kurzer Zeit erreicht.^[255]

Die Entdeckung der antidepressiven Wirkung des Nicht-NMDA-Rezeptor-Inhibitors (2*R*,6*R*)-HNK stellt die bis dahin vorherrschende Meinung eines NMDA-Rezeptor-abhängigen Mechanismus von Ketamin grundsätzlich in Frage. Allerdings wurden alle bisherigen Experimente mit (2*R*,6*R*)-HNK nur bei Nagetieren durchgeführt, deren metabolische Eigenschaften sich vom Menschen zum Teil stark unterscheiden. Da in nächster Zeit Untersuchungen zur antidepressiven Wirksamkeit von (2*R*,6*R*)-HNK bei Menschen stattfinden werden,^[51] ist in naher Zukunft eine ausreichende Bewertung der antidepressiven Effizienz des vielversprechenden Ketamin-Metaboliten möglich. Die Frage, ob (2*R*,6*R*)-HNK, das sich bei Mäusen als potentes Antidepressivum erwiesen hat, beim Menschen wirksamer als das (2*S*,6*S*)-Enantiomer ist, ist ebenfalls noch nicht geklärt.

Möglicherweise wird die außergewöhnliche antidepressive Potenz von Ketamin weder allein durch Ketamin noch allein von (2*R*,6*R*;2*S*,6*S*)-HNK verursacht. Es ist denkbar, dass beide Verbindungen den bemerkenswerten antidepressiven Effekt synergetisch durch die NMDA-Rezeptor-Inhibierung von Ketamin und die AMPA-Rezeptor-Modulation des Ketamin-Metaboliten *syn*-(2,6)-HNK verursachen und sich dadurch in ihrer Wirkung gegenseitig verstärken.

Zur Synthese von Ketamin-Metaboliten wie *syn*-(2,6)-HNK, Norketamin und Dehydronorketamin ist aktuell nur eine begrenzte Anzahl an Verfahren literaturbekannt, die allerdings hinsichtlich ihres Substratspektrums limitiert sind. Der Hauptteil der vorliegenden Arbeit beschäftigt sich daher mit der Entwicklung eines generellen Syntheseverfahrens, über das sich eine Vielzahl an Derivaten von Ketamin-Metaboliten auf eine möglichst einfache Art herstellen lässt.

2 Aufgabenstellung

Die Entdeckung der außergewöhnlichen antidepressiven Wirkung von Ketamin um die Jahrhundertwende stellt den größten Durchbruch in der Depressionsforschung seit den 1950er Jahren dar. Obgleich es den klassischen Antidepressiva in Bezug auf den antidepressiven Wirkungseintritt und die Länge der Wirkdauer enorm überlegen ist, handelt es sich bei Ketamin immer noch nicht um ein optimales Antidepressivum.

Ketamin ruft selbst in der niedrigen Dosierung, die man bei der Depressionsbehandlung verwendet, für einen kurzen Zeitraum nach der Applikation Schwindel und Benommenheit, bis hin zu dissoziativen Bewusstseinszuständen bei Patienten hervor. Der chronische Missbrauch von Ketamin kann psychische Abhängigkeit erzeugen und zu neurotoxischen und urologischen Beschwerden führen. Aufgrund des Missbrauchspotentials und der vorübergehenden Nebenwirkungen wird Ketamin nur unter ärztlicher Aufsicht verabreicht. Dafür wird entweder eine 40-minütige Infusion oder eine intranasale Applikation durchgeführt. Abgesehen von den unerwünschten Nebenwirkungen und den wenig praktischen Darreichungsformen handelt es sich bei Ketamin eventuell nur um ein Prodrug, die nach der Einnahme sehr schnell zum aktiven Wirkstoff *syn*-(2,6)-Hydroxynorketamin metabolisiert wird. *Syn*-(2,6)-Hydroxynorketamin ruft vermutlich nicht die Ketamin-typischen Nebenwirkungen hervor, wird allerdings aufgrund der hohen Polarität schnell vom Körper ausgeschieden, wodurch nur ein kurzes Zeitfenster zur Entfaltung der Wirkung verbleibt. Zudem kann *syn*-(2,6)-Hydroxynorketamin infolge seiner hydrophilen Eigenschaften nur schlecht durch Zellmembranen diffundieren.

Für depressive Patienten wäre es ideal einen Wirkstoff zur Verfügung zu haben, der keine Ketamin-typischen Nebenwirkungen hervorruft, der ohne ärztliche Aufsicht optimalerweise in Tablettenform eingenommen werden kann, welcher womöglich noch effizienter und nachhaltiger als Ketamin wirkt und nicht so schnell metabolisiert und ausgeschieden wird.

Um sich diesen Anforderungen zu nähern, ist das primäre Ziel der vorliegenden Arbeit, eine Substanzbibliothek aus verschiedenen Norketamin- und *syn*-(2,6)-Hydroxynorketamin Derivaten herzustellen (Abbildung 20). Dafür soll eine universelle Synthese gefunden oder entwickelt werden, über die sich beliebige Ketamin-Derivate in kurzer Zeit und mit einer möglichst hohen Ausbeute bei geringem präparativem Aufwand herstellen lassen.

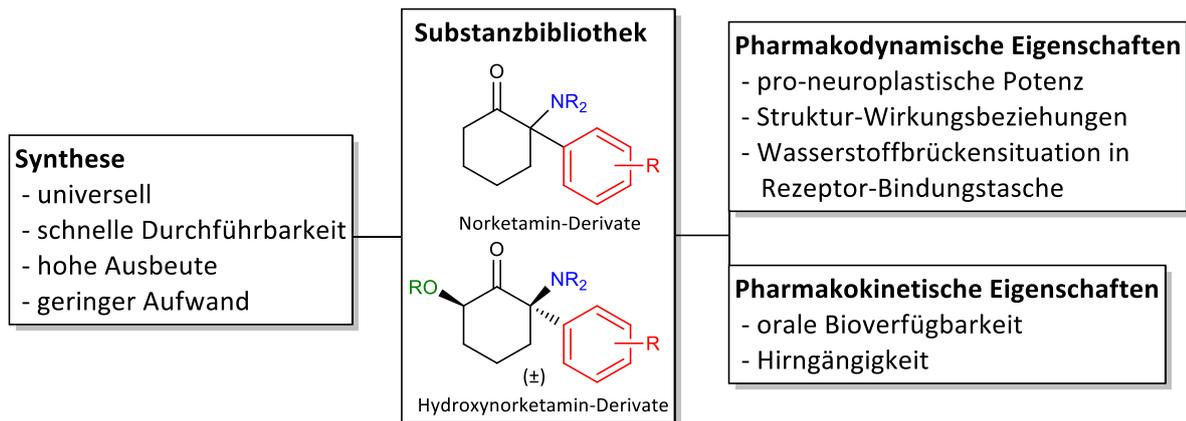


Abbildung 20: Ziele der vorliegenden Arbeit sind die Synthese einer Substanzbibliothek aus Norketamin- und *syn*-(2,6)-Hydroxynorketamin-Derivaten sowie die Untersuchungen und Optimierung deren pharmakodynamischer und pharmakokinetischer Eigenschaften.

Die hergestellten Norketamin- und *syn*-(2,6)-Hydroxynorketamin-Derivate sollen hinsichtlich ihrer pro-neuroplastischen Potenz in Zellexperimenten miteinander verglichen werden, um daraus Struktur-Wirkungsbeziehungen abzuleiten.

Das pharmakologische Target von Ketamin und *syn*-(2,6)-Hydroxynorketamin, das dessen antidepressive Wirkung vermittelt, ist immer noch nicht eindeutig aufgeklärt. Daher sollen verschiedene methylierte Norketamin- und *syn*-(2,6)-Hydroxynorketamin-Derivate synthetisiert werden, um Positionen, an denen möglicherweise Wasserstoffbrückenbindungen in der Bindungstasche des Rezeptors stattfinden, durch chemisches Blockieren ausfindig zu machen.

Da der chronische Gebrauch von Ketamin eine Harnblasentoxizität mit sich bringt, die vermutlich von Ketamin selbst und/oder dessen Metaboliten ausgeht,^[259,260] wäre es wünschenswert, eine Ketamin-artige Verbindung zu finden, die im Vergleich zur Stammverbindung bei einer deutlich geringeren Konzentration pro-neuroplastisch wirkt. Somit ließe sich die Konzentration des Wirkstoffs in der Blase und im Urin reduzieren, was vermutlich eine weniger starke Irritation des Harntraktes mit sich bringen würde.

Ketamin besitzt eine sehr schlechte orale Bioverfügbarkeit, da es infolge eines First-Pass-Metabolismus schnell abgebaut und zum Großteil als *syn*-(2,6)-Hydroxynorketamin ausgeschieden wird. Daher sollen Ketamin-artige Derivate entwickelt werden, die bessere pharmakokinetische Eigenschaften besitzen.

3 Ergebnisse und Diskussion

Seit der ersten Entdeckung einer Korrelation zwischen der Gabe von racemischem Ketamin und antidepressiven Effekten im Jahr 2000^[37] sind Forschergruppen weltweit um eine Aufklärung des darauf beruhenden Wirkmechanismus bemüht. Obwohl verschiedene Hypothesen postuliert wurden, die den antidepressiven Wirkmechanismus zu erklären versuchen,^[177,204,206,255] ist dieser immer noch nicht vollständig verstanden.

Lange Zeit ging man davon aus, dass die Muttersubstanz Ketamin antidepressiv wirkt, bis Zanos *et al.* in ihrer Veröffentlichung im Jahr 2016 *in vivo* an Nagern zeigten, dass der (*R*)-Ketamin-Metabolit (2*R*,6*R*)-Hydroxynorketamin ((2*R*,6*R*)-**19**) für den antidepressiven Effekt verantwortlich zu sein scheint.^[44] (2*R*,6*R*,2*S*,6*S*)-Hydroxynorketamin ((±)-*syn*-**19**) wird neben Norketamin (**23**) als einer der Hauptmetaboliten nach einer Verabreichung racemischen Ketamins (**5**) identifiziert (Abbildung 21).

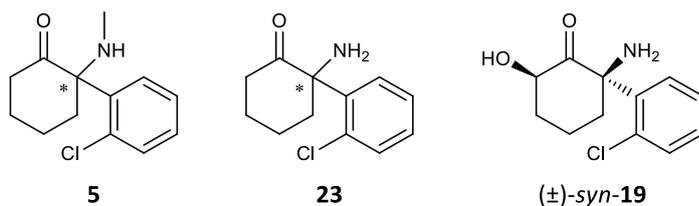


Abbildung 21: Ketamin (**5**) und die wichtigsten Metaboliten Norketamin (**23**) und (±)-*syn*-Hydroxynorketamin ((±)-*syn*-**19**).

Eine Substanzbibliothek mit Derivaten der Hauptmetaboliten Norketamin (**23**) und Hydroxynorketamin ((±)-*syn*-**19**) könnte dabei helfen, Wirkmechanismen aufzudecken und eventuell sogar potentere Wirkstoffkandidaten als die Leitstruktur Ketamin (**5**) zu identifizieren.

Um diese Verbindungen herzustellen, wäre eine schnelle und präparativ einfach durchzuführende Synthese von Vorteil. Die Synthese sollte ein breites Substratspektrum abdecken und innerhalb möglichst kurzer Zeit in ausreichender Ausbeute einen unkomplizierten Zugang zu den erwünschten Produkten liefern.

In Kapitel 3.1 werden Norketamin-Derivate analog zu literaturbekannten Verfahren hergestellt. Ein neues, nicht literaturbekanntes Verfahren, über welches Norketamin-Derivate bzw. Hydroxynorketamin-Derivate mittels einer Diels-Alder-Reaktion zugänglich sind, macht den Großteil der vorliegenden Forschungsarbeit aus und wird in Kapitel 3.2 und Kapitel 3.3 diskutiert.

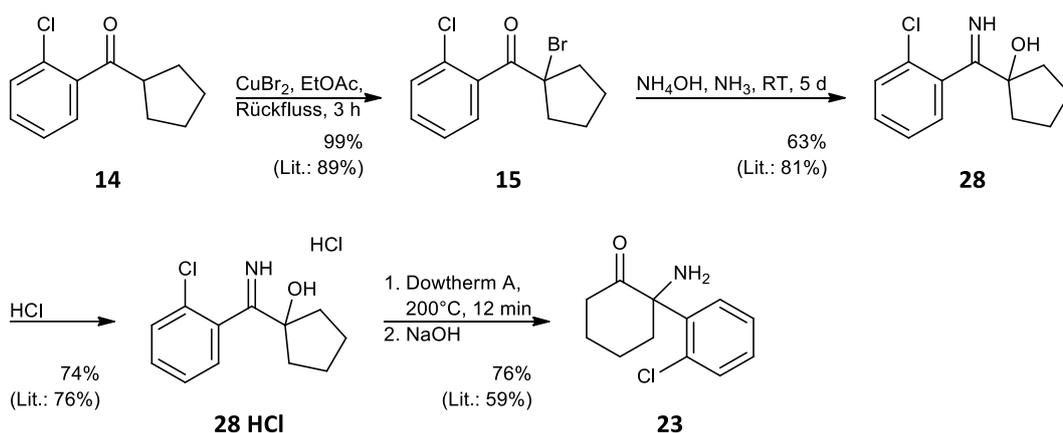
3.1 Herstellung von Norketamin-Derivaten analog zu literaturbekannten Verfahren

Aktuell wird nur eine begrenzte Zahl an Synthesestrategien für die Darstellung von Ketamin- bzw. Norketamin-Derivaten in der Literatur beschrieben,^[77,261–265] von denen die erfolgsversprechendsten im Folgenden zur Herstellung einer Substanzbibliothek verwendet wurden.

3.1.1 Synthese per α -Hydroxyiminumlagerung

3.1.1.1 Herstellung von Norketamin (**23**)

Die Herstellung der Referenzverbindung Norketamin (**23**) folgte literaturbekanntem Verfahren,^[197,266,267] die an die bereits in Kapitel 1.2.1 dargestellte, in den 1960er Jahren publizierte Ketaminsynthese anlehnen (Schema 4).^[78,79]



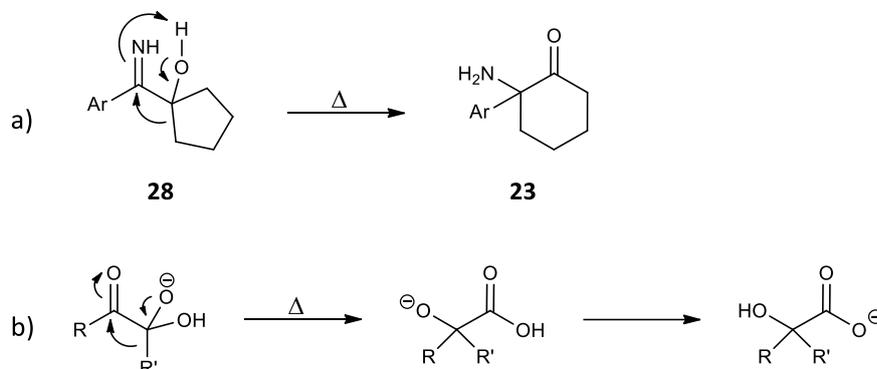
Schema 4: Synthese von Norketamin (**23**) über eine α -Hydroxyiminumlagerung.^[267,268]

Dazu wurde kommerziell erhältliches (2-Chlorphenyl)(cyclopentyl)methanon (**14**) zunächst in α -Position mit Hilfe von Kupfer(II)-bromid in Bromid **15** überführt, das danach fünf Tage in einer konz. Ammoniaklösung gerührt wurde, wodurch Iminoalkohol **28** entstand.^[267,268] Nachdem aus Imin **28** das Hydrochlorid **28 HCl** hergestellt wurde, wurde eine Ringerweiterungsreaktion im hochsiedenden kommerziell erhältlichen Lösungsmittelgemisch Dowtherm A durchgeführt, wodurch Norketamin Hydrochlorid (**23 HCl**) entstand. Durch eine abschließende Behandlung mit Natriumhydroxid wurde das freie Amin **23** erhalten.^[267]

Schlüsselschritte bei dieser Synthese sind zum einen die Bildung von Imin **28** und zum anderen die Umlagerung zu Aminoketon **23**, die im Folgenden detailliert betrachtet werden sollen.

Die Umlagerungsreaktion von α -Hydroxyimin **28 HCl** zu α -Aminoketon **23 HCl** und

anschließende Deprotonierung zu **23** lief mit einer guten Ausbeute von 76% ab. Mechanistisch ist diese Reaktion der Benzilsäure-Umlagerung^[269] ähnlich und läuft über eine 1,2-Alkylmigration ab^[270] (vgl. Schema 5).



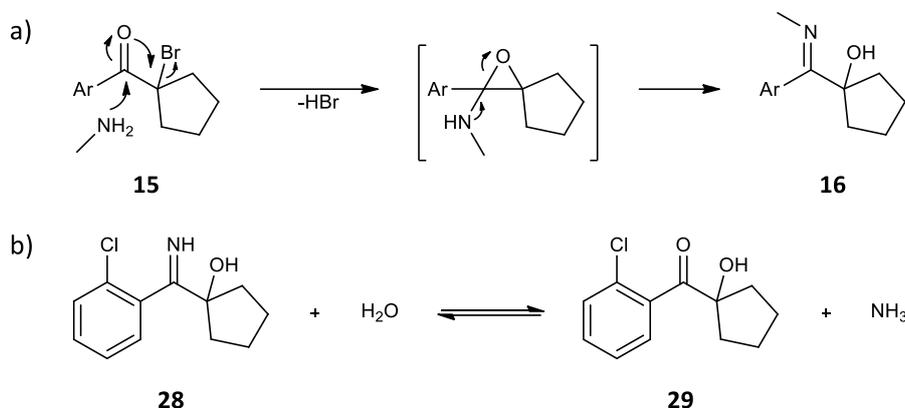
Schema 5: Mechanistischer Vergleich zwischen a) der Umlagerungsreaktion von **28** bei der Synthese von Aminoketon **23** und b) der Benzilsäure-Umlagerung.

Stevens *et al.* haben in den 1960er Jahren derartige Umlagerungen von α -Hydroxyimininen intensiv untersucht und dabei entdeckt, dass eine Umlagerung nur dann stattfindet, wenn als migrierende Gruppen entweder Arylgruppen beteiligt sind^[264,271] oder eine Ringerweiterung bei 1-(α -Iminobenzyl)cyclopentanolen (z. B. **28** in Schema 5) stattfindet.^[272] Die Ausbeuten der von Stevens untersuchten Umlagerungen lagen für 1-(α -Methyliminobenzyl)cyclopentane, abhängig vom Substitutionsmuster des Arylsubstituenten, im Bereich von 40% bis 60% und ließen sich durch die Verwendung von Hydroxyiminiumsalzen auf über 80% steigern.^[273]

Die Iminbildung von **28** in Schema 4 wurde durch mehrtägiges Rühren von Keton **15** in wässrigem Ammoniak erreicht und liegt mit 63% etwas unterhalb der Literatursausbeute.^[267] Dahingegen erreichten Parcell *et al.* die Herstellung von Iminoalkohol **28** durch eine Reaktion von **15** in flüssigem NH_3 bei niedriger Temperatur mit einer Ausbeute von 90%.^[268] Auffallend sind neben den großen Differenzen in den Ausbeuten auch die sich stark unterscheidenden Reaktionszeiten: während die von Parcell *et al.* durchgeführte Reaktion in flüssigem Ammoniak bereits nach vier Stunden abgeschlossen ist,^[268] benötigte die Iminbildung in konz. wässriger Ammoniaklösung (Schema 4) in Übereinstimmung mit der Literatur mehrere Tage.^[197,266,267]

Um diesen eklatanten Unterschied zu verstehen, soll der Mechanismus der Iminbildung betrachtet werden. Stevens *et al.* führten zur Aufklärung des Reaktionsmechanismus die Iminbildung mit α -Bromketon **15** und flüssigem Methylamin in Anwesenheit von einem Äquivalent mit ^{18}O -angereichertem Wasser durch und beobachteten dabei keine messbare Inkorporation des ^{18}O -Labels im entstandenen Hydroxyimin **16**.^[274] Dieses Ergebnis erklärte sich

die Forschergruppe durch eine intramolekulare Sauerstoffmigration, die in Methylamin als Lösungsmittel irreversibel über ein intermediäres Epoxyamin verläuft (Schema 6 a).

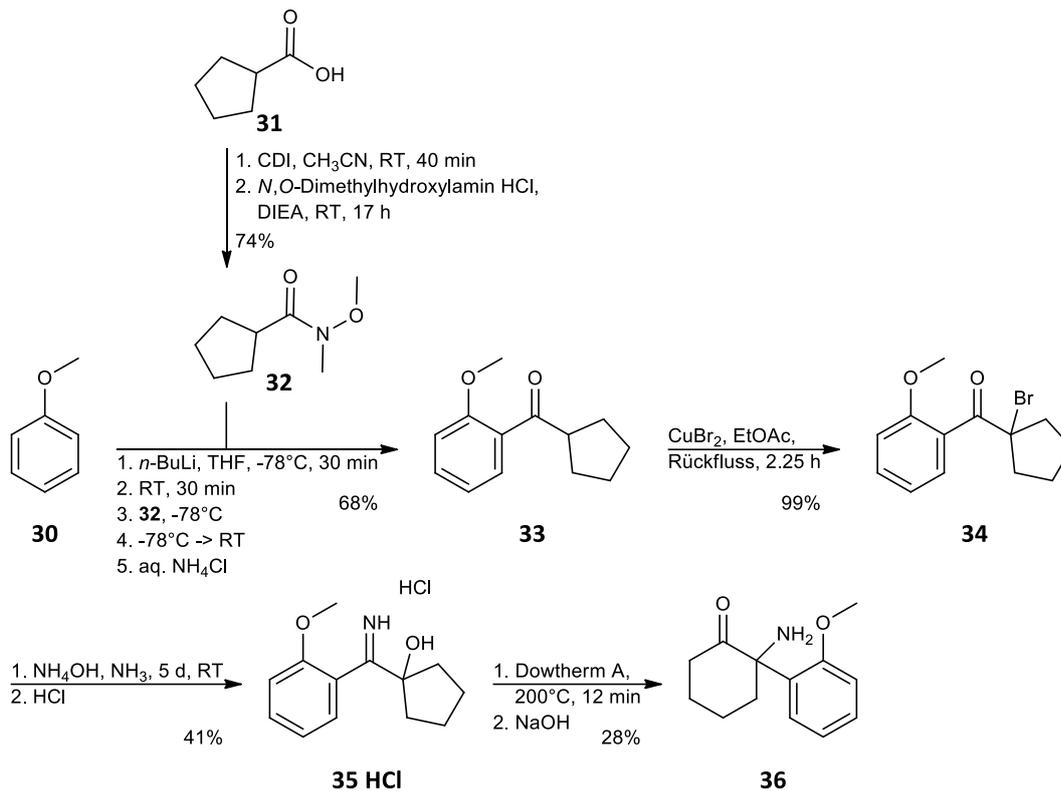


Schema 6: a) Intramolekulare Sauerstoffmigration bei der Bildung von Imin **16** aus α -Bromketon **15** und Methylamin über ein intermediäres Epoxyamin^[274] und b) Gleichgewichtsreaktion zwischen Imin **28** und Keton **29**.^[275]

In wässriger Lösung stehen Imine dahingegen reversibel im Gleichgewicht mit den entsprechenden Ketonen (Schema 6 b).^[275] Um das Gleichgewicht in Richtung Imin **28** zu verschieben wäre also eine Verringerung der Wasserkonzentration notwendig. Aufgrund der hohen Wasserkonzentration in wässrigem Ammoniak liegt das Reaktionsgleichgewicht unter den in Schema 4 gewählten Bedingungen allerdings vorwiegend auf der Ketonseite und vermutlich nur durch das Ausfallen des Hydroxyimins **28** im Laufe der Reaktion, wodurch es dem Gleichgewicht entzogen wird, konnte dieses in ausreichendem Maße gebildet werden.

3.1.1.2 Herstellung von *ortho*-Methoxynorketamin (**36**)

Da die Herstellung von Norketamin (**23**) mit einer akzeptablen Gesamtausbeute von 35% ablief, wurde die Synthesestrategie auf das *ortho*-Methoxy-Derivat **36** übertragen (Schema 7). Anisol (**30**) wurde dazu zunächst mit Hilfe von *n*-Butyllithium in *ortho*-Position metalliert und danach mit Weinreb-Amid **32**, das durch Reaktion von Cyclopentancarbonsäure (**31**) mit *N,O*-Dimethylhydroxylamin erhalten wurde, umgesetzt.^[276–278] Nach saurer Aufarbeitung wurde Keton **33** erhalten, das analog zu der in Schema 4 beschriebenen Norketamin-Synthese, mit Kupfer(II)-bromid zu Bromid **34** umgesetzt und danach in wässriger Ammoniaklösung fünf Tage lang gerührt wurde. Nachdem das Hydrochlorid von Imin **35** hergestellt wurde, lieferte eine abschließende Umlagerungsreaktion bei hoher Temperatur das Hydrochlorid des *ortho*-Methoxynorketamin-Derivats **36 HCl**, aus dem im Basischen das freie Amin **36** erhalten wurde.

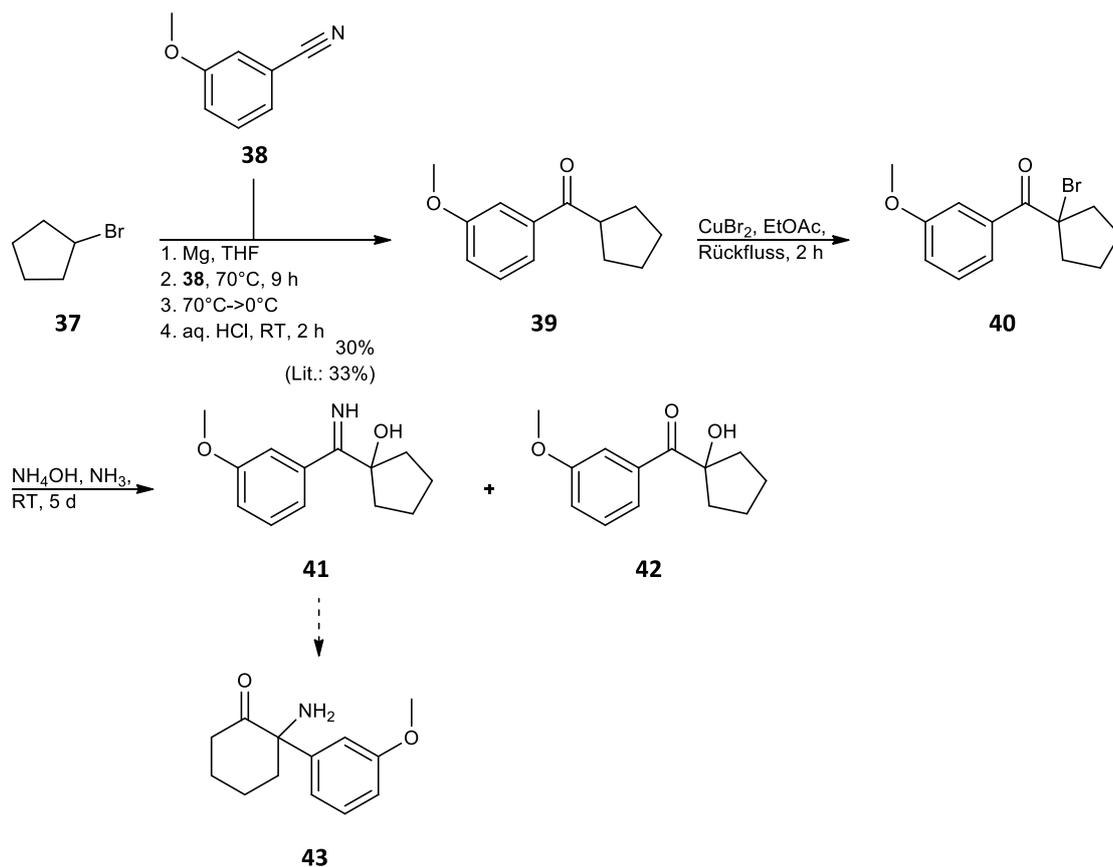


Schema 7: Synthese von Norketamin-Derivat **36** über eine α -Hydroxyiminumlagerung analog zur Herstellung von Norketamin (**23**).

Während die Ausbeute der Bildung von Hydroxyimin **35 HCl** mit 41% im Bereich der Ausbeute der Iminbildung von **28 HCl** liegt (die Gesamtausbeute der Imin- und Salzbildung von **28 HCl** beträgt 47%), lief die Umlagerungsreaktion für das *ortho*-Methoxyderivat mit 28% gegenüber der Umlagerung des *ortho*-Chlor-Derivats von 76%, deutlich schlechter ab. Allerdings wurde die Synthese von *ortho*-Methoxy-Norketamin-Derivat **36** in einem 45 mg Ansatz durchgeführt, während die Herstellung von Norketamin (**23**) in einem 2 g Maßstab erfolgte, wodurch die beiden Reaktionen nur schwer miteinander zu vergleichen sind. Möglicherweise ließ sich nach erfolgter Umlagerung von Hydroxyimin **35 HCl** zu Norketamin-Derivat **36 HCl** nicht die Gesamtmenge an entstandenem Produkt vollständig in Ether ausfällen, was die niedrige Ausbeute erklären könnte. Die Gesamtausbeute der Synthese von Norketamin-Derivat **36** betrug 8%.

3.1.1.3 Versuchte Herstellung von *meta*-Methoxynorketamin (**43**) und *para*-Methoxynorketamin (**48**)

Der oben verwendeten Synthesestrategie folgend, wurde im Weiteren versucht das *meta*-Methoxynorketamin-Derivat **43** herzustellen (Schema 8).



Schema 8: Versuchte Synthese von Norketamin-Derivat **43**.

Cyclopentylbromid (**37**) wurde dazu in die entsprechende Grignard-Verbindung überführt und diese mit *meta*-Methoxybenzocyanid (**38**) zu einer intermediären Iminiumverbindung umgesetzt, aus der nach einer Hydrolyse Keton **39** erhalten wurde. Die Reaktionsausbeute liegt mit 30% im Bereich der literaturbekanntesten Ausbeuten.^[279] Keton **39** wurde dann in α -Position mit Hilfe von Kupfer(II)-bromid zu Bromid **40** bromiert,^[280] welches in einer konz. Ammoniak-Lösung für fünf Tage gerührt wurde, um Imin **41** herzustellen.

Im Gegensatz zur erfolgreichen Iminbildung des *ortho*-Chlor-Derivats **28** und des *ortho*-Methoxy-Derivats **35**, wurde hier nur eine sehr geringe Bildung des erwarteten Hydroxyimins **41** beobachtet, wohingegen eine vorwiegende Entstehung von Hydroxyketon **42**, das sich im Laufe der Reaktion als ölig-brauner Niederschlag absetzte, massenspektrometrisch detektiert wurde. Die Bildung derartiger Nebenprodukte ist literaturbekannt und eine Erhöhung der Selektivität der Reaktion scheint eine sensible Anpassung von Reaktionstemperatur, Lösungsmittel und der Konzentration des Amins zu erfordern.^[281]

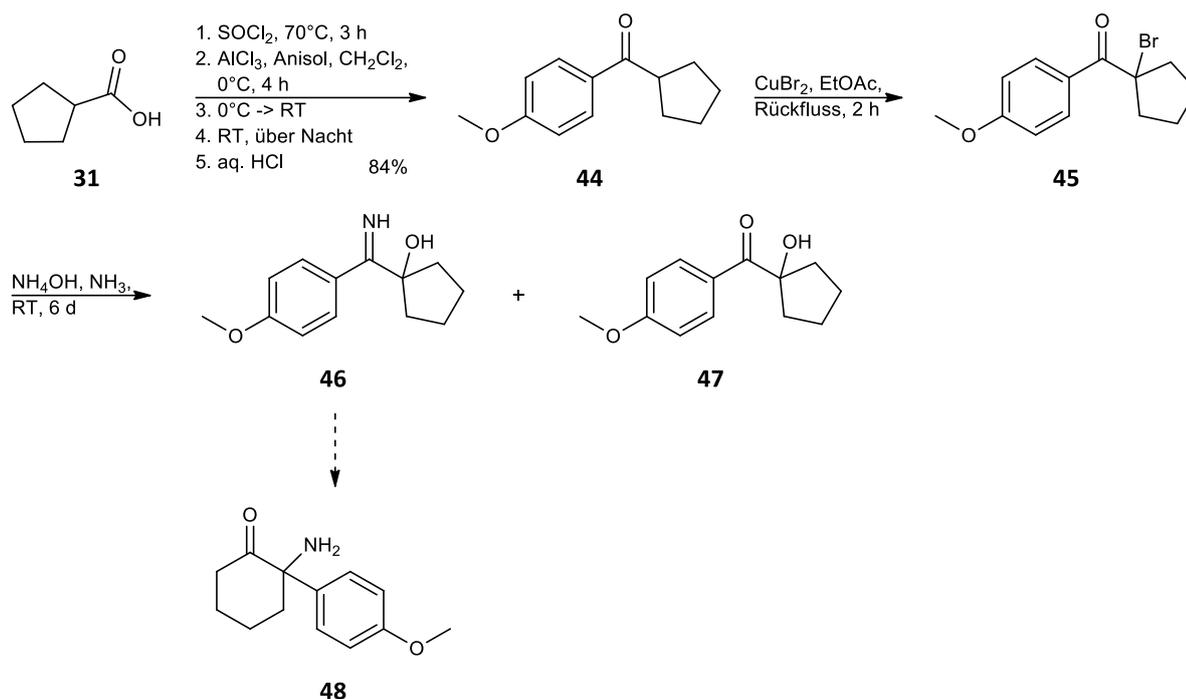
Es kommen zwei mögliche Erklärungen für die Bildung von Hydroxyketon **42** in Frage. Erstens könnte sich α -Hydroxyimin **41** entsprechend des in Schema 6 a vorgestellten Mechanismus

gebildet haben und stand danach in der wässrigen Ammoniaklösung mit Keton **42** entsprechend Schema 6 b im Gleichgewicht. Durch die hohe Wasserkonzentration in wässrigem Ammoniak ist die Lage des Gleichgewichts bevorzugt auf der Ketonseite zu erwarten. Eine andere Möglichkeit wäre, dass die Iminbildung entsprechend dem Mechanismus in Schema 6 a gar nicht erst stattgefunden hat und stattdessen nur ein nukleophiler Austausch des Bromatoms in **40** gegen eine OH-Gruppe aus der wässrigen Ammoniaklösung stattfand. In beiden Fällen ist die Bildung von Hydroxyketon **42** auf die Anwesenheit von Wasser zurückzuführen und wasserfreie Reaktionsbedingungen somit wünschenswert.

Myerson *et al.* berichten 2019 von der erfolgreichen Herstellung von Hydroxyimin **41** aus Bromid **40** durch eine mehrstündige Reaktion in flüssigem NH_3 .^[280] Um den relativ hohen präparativen Aufwand für eine Reaktion in flüssigem Ammoniak zu umgehen, wurde versucht durch einen Wechsel des Lösungsmittels hin zu mit gasförmigem Ammoniak gesättigtem wasserfreiem Chloroform, Hydroxyimin **41** herzustellen. Doch weder bei Raumtemperatur noch bei einer Erhöhung der Reaktionstemperatur auf 60°C ließ sich die Iminbildung nennenswert verbessern. Um die Elektrophilie der Carbonylgruppe weiter zu erhöhen, wurde die Lewis-Säure Titan(IV)-chlorid zugegeben, doch auch dieser Versuch brachte keine Änderung. Möglicherweise war die NH_3 -Konzentration in der selbst hergestellten ammoniakhaltigen Chloroformlösung nicht ausreichend hoch, wodurch die Reaktion nur unbefriedigend ablief.

Zur Synthese des *para*-Methoxyderivats **48** (Schema 9) wurde zunächst Cyclopentancarbonsäure (**31**) mit Hilfe von Thionylchlorid in das Acylchlorid überführt, welches mit Anisol in Anwesenheit von Aluminium(III)-chlorid über eine Friedel-Crafts-Acylierung unter Bildung von Keton **44** zur Reaktion gebracht wurde.^[282] Nach Bromierung von Keton **44** mit Kupfer(II)-bromid zu Bromid **45** wurde dieses in konz. Ammoniak sechs Tage bei Raumtemperatur gerührt, um Imin **46** herzustellen.

Ähnlich wie bei der versuchten Bildung von Hydroxyimin **41** in Schema 8 wurde auch hier massenspektrometrisch eine vorwiegende Entstehung von Hydroxyketon **47**, das im Verlauf der Reaktion aus der Reaktionslösung ausfiel, festgestellt. Das erwünschte Produkt Hydroxyimin **46** wurde dahingegen nur in geringen Mengen detektiert. Das Auftreten von möglicherweise entstandenen Produkten einer quasi-Favorskii-Umlagerung, die in ihrer Eigenschaft als Säure oder Amid bei einer LC-MS-Analyse eine deutliche Ionisierung bei einer niedrigen Retentionszeit zeigen sollten, wurde hier ebenso wenig wie bei der versuchten Iminbildung in Schema 8 beobachtet.



Schema 9: Versuchte Synthese von Norketamin-Derivat **48**.

Wie bei der schlecht abgelaufenen Iminbildung in Schema 8 schien auch beim Versuch in Schema 9 die Anwesenheit von Wasser zur Entstehung von Hydroxyketon **47** geführt zu haben. Eine Reaktion in wasserfreiem flüssigem Ammoniak könnte eine erfolgsversprechende Alternative sein. Das *N*-methylierte Derivat von Imin **46** wurde auf eine solche Weise mit Hilfe von flüssigem Methylamin von Stevens *et al.* hergestellt.^[273] Eine weitere Möglichkeit wäre die Herstellung des *N*-benzylierten Derivats von Imin **46** mit Hilfe des im Vergleich zu NH_3 nukleophileren und leichter zu handhabenden Benzylamin, dessen Benzylgruppe nach erfolgter Umlagerungsreaktion katalytisch abgespalten werden könnte. Ahmadi *et al.* stellten 2012 für eine Studie, in der analgetische Effekte neuer Ketaminderivate an Ratten getestet werden sollten, verschiedene *N*-benzylierte Derivate von **46** her und zeigten, dass mit diesen Zwischenprodukten Umlagerungsreaktionen zu den entsprechenden *N*-benzylierten *para*-Methoxynorketaminderivaten erfolgreich durchgeführt werden konnten.^[283]

Eine Erklärung dafür, dass die Hydroxyiminbildung bei der Synthese von Norketamin (Schema 4) und *ortho*-Methoxynorketamin (Schema 7) stattgefunden hat, während diese Reaktion für das *meta*-Methoxy- und *para*-Methoxyderivat nur sehr unbefriedigend ablief (Schema 8 und Schema 9), ist nicht auf den ersten Blick offensichtlich. Im Unterschied zu den *ortho*-Chlor- und *ortho*-Methoxyderivaten sind die *meta*- und *para*-Methoxyderivate während der Iminbildungsreaktion augenscheinlich sensibler gegenüber einem wässrigen Milieu. Eine wasserfreie Synthese der Iminoalkohole **41** bzw. **46** in flüssigem Ammoniak oder die Synthese

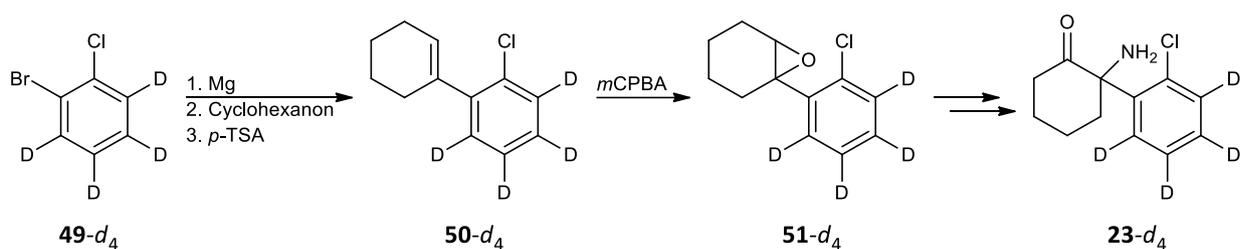
N-benzylierter α -Hydroxyimine in Benzylamin könnte das Problem der unerwünschten Entstehung der Hydroxyketone **42** und **47** lösen.

Auf der Suche nach einem präparativ einfachen Verfahren, das innerhalb kurzer Zeit Zugriff auf eine Vielzahl an Norketamin-Derivaten liefern soll, kommt die klassische Ketaminsynthese daher aufgrund der Limitationen durch die langen Reaktionszeiten bei der Synthese von Norketamin **23** und *ortho*-Methoxyderivat **36**, sowie der problematischen Iminbildung bei den Derivaten **41** und **46** nicht in Frage.

3.1.2 Synthese per Epoxidierung eines Arylcyclohexens

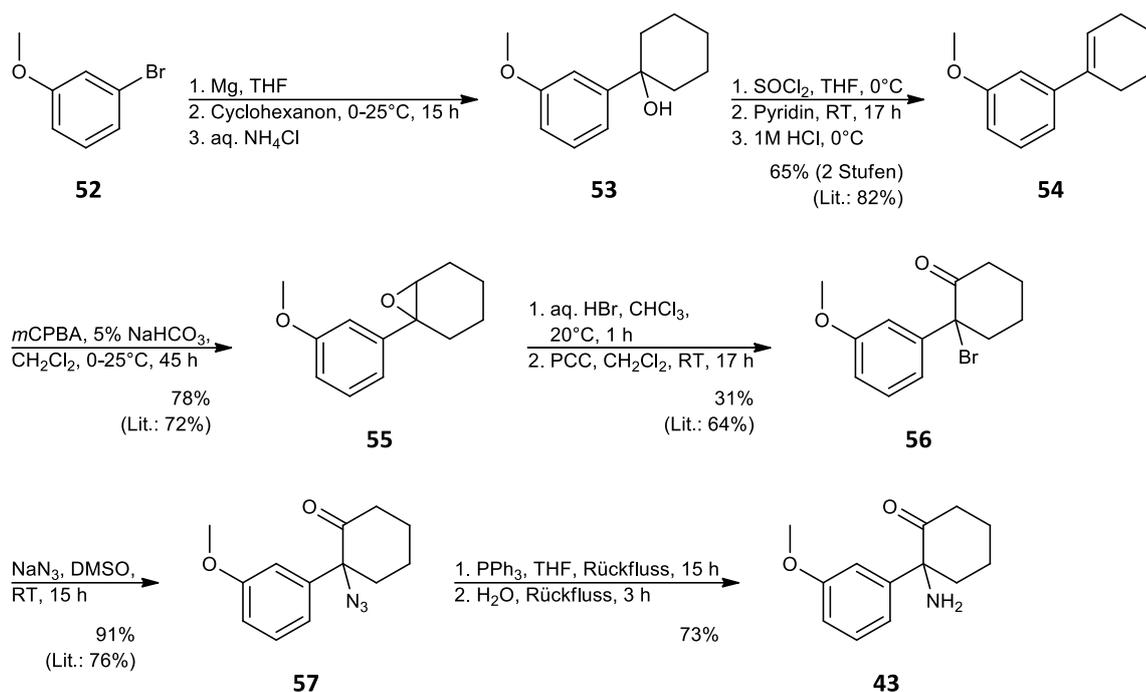
3.1.2.1 Herstellung von *meta*-Methoxynorketamin (**43**) und begonnene Herstellung von *para*-Methoxynorketamin (**48**)

Mit dem Ziel deuterierte Ketamin-Metaboliten zur Untersuchung der Pharmakokinetik von Ketamin einzusetzen, entwickelten Sulake *et al.* 2011 ein neues Verfahren zur Herstellung von deuteriertem Norketamin- d_4 (**23- d_4**) aus Cyclohexen **50- d_4** , welches über eine nukleophile Addition der Grignard-Verbindung von 2-Bromchlorbenzol- d_4 (**49- d_4**) an Cyclohexanon und eine anschließende Dehydratisierung des intermediären Alkohols mit Hilfe von *para*-Toluolsulfonsäure (*p*-TSA) gewonnen wurde (Schema 10).^[284] Schlüsselschritt dieser Synthese ist die Epoxidierung von Cyclohexen **50- d_4** zu Epoxid **51- d_4** , welches daraufhin weiter zu Norketamin **23- d_4** funktionalisiert wird.



Schema 10: Die von Sulake *et al.* publizierte Synthese von Norketamin- d_4 (**23- d_4**), bei der im Schlüsselschritt Cyclohexen **50- d_4** zu Epoxid **51- d_4** oxidiert wird.^[284]

Diese Synthesestrategie wurde 2017 von Jurasek *et al.* für die Herstellung von Metaboliten des Methoxetamin, dem *N*-Ethyl-Derivat von *meta*-Methoxynorketamin **43**, übernommen.^[279] In Schema 11 ist die in dieser Arbeit durchgeführte Herstellung von Norketamin-Derivat **43** abgebildet.



Schema 11: Die Synthese von *meta*-Methoxynorketamin (**43**) startete mit einer Addition der Grignard-Verbindung von **52** an Cyclohexanon. Alkohol **53** wurde danach über fünf Synthesestufen zu Aminoketon **43** modifiziert.

Die Synthese startete mit 3-Bromanisol (**52**), das in die entsprechende Grignard-Verbindung überführt und mit Cyclohexanon zur Reaktion gebracht wurde. Der entstandene Alkohol **53** wurde ohne eine weitere chromatographische Aufarbeitung des Rohprodukts mit Hilfe von Thionylchlorid in das Chlorid überführt und einer Eliminierung mit Hilfe von Pyridin unterworfen, wodurch Cyclohexen **54** mit einer Ausbeute von 65% über zwei Stufen entstand.^[285] Dieses wurde, um aufgrund der bekannten Säureempfindlichkeit von Aryloxiranen die Entstehung von Nebenprodukten als Folge einer Meinwald-Umlagerung zu vermeiden,^[286–288] in einem Zweiphasensystem, bestehend aus Dichlormethan und wässriger Base, mit Hilfe von *meta*-Chlorperbenzoesäure zu Epoxid **55** oxidiert.^[279,284] Unter diesen basischen Bedingungen wurde **55** mit einer guten Ausbeute von 78% gewonnen.^[279] Sulake *et al.* stellten bei der direkten Ringöffnung des *ortho*-Chlor-Analogons von Epoxid **55** mit Natriumazid die Bildung einer Mischung zweier Regioisomere fest.^[284] Um die Wahrscheinlichkeit der Entstehung des unerwünschten Regioisomers zu minimieren, wurde Epoxid **55** analog zum Verfahren von Sulake *et al.* zunächst mit wässriger Bromwasserstoffsäure regioselektiv geöffnet und der entstandene Alkohol danach mit Pyridiniumchlorochromat (PCC) zu Keton **56** oxidiert. Diese Reaktion verlief nur mit einem unvollständigen Umsatz, der sich auch nach einer weiteren Zugabe von PCC nicht steigern ließ, was die niedrige Ausbeute von 31% erklärt. Eine Swern-Oxidation wurde nicht durchgeführt, da wegen der dazu erforderlichen Anwesenheit

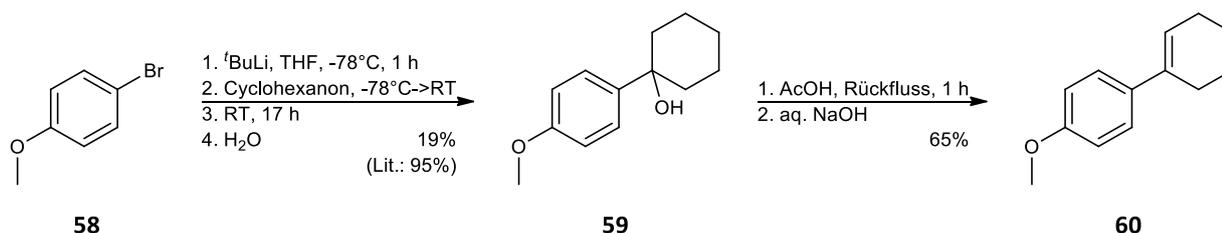
einer Base wie Triethylamin, eine Eliminierungsnebenreaktion unter Abspaltung von HBr befürchtet wurde. Aus Bromketon **56** wurde anschließend über einen nukleophilen Austausch mit Natriumazid Azid **57** hergestellt,^[279] das über eine Staudinger-Reaktion mit Triphenylphosphan in ein intermediäres Phosphazen überführt wurde,^[284] aus dem nach wässriger Aufarbeitung Amin **43** mit einer Ausbeute von 73% erhalten wurde. Die sechsstufige Synthese lief mit einer Gesamtausbeute von 10% ab.

Die Ringöffnung von Epoxid **55** mit Bromwasserstoffsäure verlief rasch und vollständig. Nach einer Reaktionszeit von einer Stunde war das Edukt gemäß einer per Dünnschichtchromatographie durchgeführten Reaktionskontrolle verbraucht. Die Oxidation mit PCC lief dahingegen nur sehr langsam ab und nach 17 Stunden war immer noch Edukt vorhanden, das sich selbst durch Zugabe einer größeren Stoffmenge des Oxidationsmittels nicht weiter umsetzen ließ. Das Phänomen der Abnahme der Reaktionsgeschwindigkeit bei fortschreitendem Reaktionsverlauf, gepaart mit einem unvollständigen Umsatz, ist bei Oxidationen mit PCC literaturbekannt und wird auf eine Acetalbildung – katalysiert durch die saure Eigenschaft von PCC – zwischen entstandenem Keton und dem alkoholischen Substrat zurückgeführt.^[289] Die Ausbildung eines Gleichgewichts zwischen Alkohol und Acetal sorgt dafür, dass ein Teil des alkoholischen Substrats der Möglichkeit zur Oxidation entzogen wird. Dieser Anteil steigt mit steigender Konzentration des Ketons, was sich makroskopisch durch eine Abnahme der Reaktionsgeschwindigkeit bemerkbar macht. Durch Zugabe von 3 Å Molekularsieb lässt sich die Reaktionsgeschwindigkeit in gewissen Fällen beschleunigen,^[290] wurde bei den Versuchen in Schema 11 jedoch nicht getestet. Corey *et al.* gelang dahingegen die Herstellung eines *ortho*-Chlor-Analogons von Azid **57** aus dem *ortho*-Chlor-Analogon von Epoxid **55** durch Verwendung eines anderen Verfahrens. Die Forschergruppe löste das Problem des regioselektiven Angriffs eines Azid-Ions auf ein *ortho*-Chlor-Analogon von Epoxid **55** durch die Verwendung von $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_2(\text{N}_3)_2$ oder $t\text{BuAlN}_3$, wodurch der Epoxidring unter Retention der Konfiguration auf die gewünschte Weise geöffnet werden konnte.^[263,291] Für die anschließende Oxidation zum Keton verwendeten Corey *et al.* ein Zweiphasensystem, bestehend aus Dess-Martin-Periodinan in Dichlormethan und wässriger Base, wodurch eine säurekatalysierte Acetalbildung verhindert werden konnte.

Bei der Staudinger-Reaktion zur Reduktion von Azid **57** zu Amin **43** entsteht als Nebenprodukt Triphenylphosphanoxid, das sich mittels einer chromatographischen Reinigung über Kieselgel nicht vollständig von **43** abtrennen ließ. Dieses Phänomen ist literaturbekannt und wird u. a. auf

die Fähigkeit von Triphenylphosphanoxid, starke Wasserstoffbrückenbindungen mit Protonendonatoren wie etwa Amin **43** auszubilden, zurückgeführt.^[292] Eine selektive Kristallisation des Triphenylphosphanoxids ließ sich weder in kaltem Ether noch mit ZnCl₂ in Ethanol erreichen,^[293] da sich unter diesen Bedingungen Amin **43** ebenfalls niederschlug. Die Ausbeute von Aminoketon **43** wurde daher durch Berechnung des Massenanteils von **43** im ¹H-NMR Spektrum der Mischung mit Triphenylphosphanoxid bestimmt. Durch eine katalytische Hydrierung von Azid **57** gelang es Jurasek *et al.* das Problem der Bildung und Abtrennung von Triphenylphosphanoxid zu umgehen.^[279,294]

Zur Herstellung des *para*-Methoxy-Derivats **60** (Schema 12) wurde 4-Bromanisol (**58**) mit Hilfe von *tert*-Butyllithium lithiiert und danach mit Cyclohexanon zur Reaktion gebracht.^[295] Der so erhaltene Alkohol **59** wurde unter sauren Bedingungen zu Cyclohexen **60** dehydratisiert,^[279,284] das mit einer Rohausbeute von 88% erhalten wurde. Diese Ausbeute verringerte sich nach einer Trocknung über Nacht im Hochvakuum auf 65%, da ein Teil des Produkts vermutlich aufgrund seiner Flüchtigkeit verloren wurde.



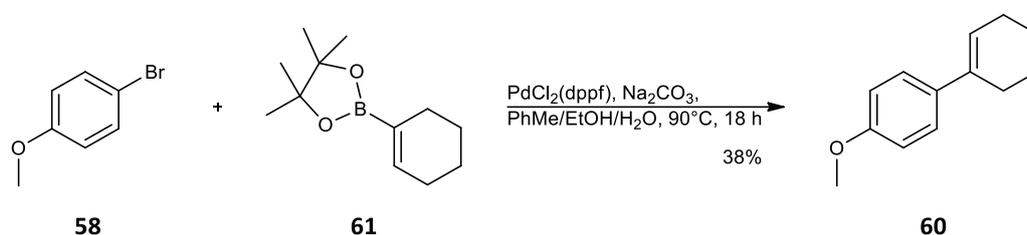
Schema 12: Synthese des *para*-Methoxy-Derivats **60** analog zur Synthese der *meta*-Methoxy-Verbindung **54**.

Während in der Literatur die Ausbeute für die Metallierung von Arylbromid **58** mit *tert*-Butyllithium und die anschließende Addition an Cyclohexanon unter Bildung von **59** mit 95% angegeben wird,^[295] wurde in Schema 12 nur eine Ausbeute von 19% erreicht. Eine unvollständige Bildung der intermediären lithiumorganischen Arylverbindung kann ausgeschlossen werden, wie die DC-Kontrolle einer mit TMS-Cl gequenchten Probe zeigte. Vermutlich wurde aufgrund des Einsatzes eines Überschusses von *tert*-Butyllithium das nach erfolgter Metallierung zugegebene Cyclohexanon zum Teil in das Enolat überführt und konnte so mit weiterem Cyclohexanon in einer Aldolreaktion reagieren. Somit wurde ein Teil des Cyclohexanons verbraucht, was die niedrige Ausbeute erklären könnte.

Im Gegensatz zu Schema 11, wo zur Herstellung von Cyclohexen **54** Alkohol **53** zunächst unter Austausch der OH-Gruppe in ein Chlorid überführt und danach mit Hilfe von Pyridin dehydrohalogeniert wurde, wurde die Doppelbindung von Cyclohexen **60** über eine

Dehydratisierung in Anwesenheit von Essigsäure erzeugt (Schema 12). Die Ausbeuten dieser beiden Reaktionen lassen sich nicht direkt miteinander vergleichen, da sich die in Schema 11 angegebene Ausbeute von 65% auf zwei Reaktionsschritte bezieht. Wegen des geringeren präparativen Aufwands und der deutlich niedrigeren Reaktionszeit, ist eine saure Dehydratisierung jedoch zu bevorzugen.

In Schema 12 wurde Cyclohexen **60** mit einer Gesamtausbeute von 12% über zwei Stufen hergestellt. Um eine Reduktion der Syntheseschritte und eine eventuelle Verbesserung der Ausbeute zu erreichen, wurde eine Suzuki-Reaktion zwischen Arylbromid **58** und Boronsäureester **61** unter 18-stündigem Rühren im Ölbad bei 90°C durchgeführt (Schema 13).^[296]



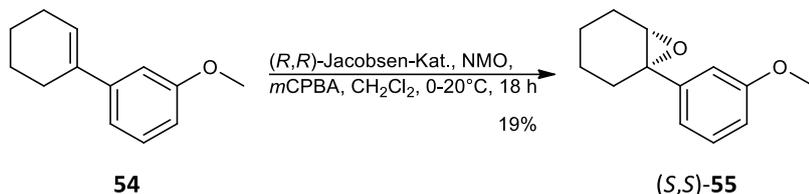
Schema 13: Vereinfachte Synthese von Cyclohexen **60** über eine Pd-katalysierte Kreuzkupplung.

Auf diese Art ließ sich die Ausbeute für die Synthese von **60** auf 38% anheben. In einem analogen Ansatz, der unter zwölfstündiger Mikrowellenbestrahlung durchgeführt wurde, entstanden dahingegen neben zahlreichen nicht identifizierten Nebenprodukten nur geringe Mengen an Cyclohexen **60**.

3.1.2.2 Enantioselektive Epoxidierung von 1-(3-Methoxybenzol)-1-cyclohexen (**54**)

Bei der in Schema 11 dargestellten Epoxidierung von Cyclohexen **54** werden zwei Stereozentren generiert. Gelänge eine enantioselektive Epoxidierung von **54**, dann wäre der Weg zur Herstellung eines enantiomerenreinen Norketamin-Derivats **43** offen. Die Jacobsen-Epoxidierung, die eine enantioselektive Epoxidierung unfunctionalisierter Olefine ermöglicht, erlangte seit ihrer Entdeckung im Jahr 1990 eine zunehmende Bedeutung und könnte dieses Problem lösen.^[297,298] Die Katalyse läuft an chiralen Mangan-Salen-Komplexen mit oftmals hervorragenden Enantioselektivitäten ab.^[299] 2003 stellten Senanayake *et al.* eine asymmetrische Epoxidierung von Cyclohexen **54** mit Hilfe des (*R,R*)-Jacobsen-Katalysators in einem Zweiphasensystem, bestehend aus MTBE und wässriger NaOCl-Lösung vor, um enantiomerenreine Tramadol-Derivate herzustellen.^[285]

In Schema 14 ist die in dieser Arbeit durchgeführte asymmetrische Epoxidierung von Cyclohexen **54** zu Epoxid (*S,S*)-**55** dargestellt.

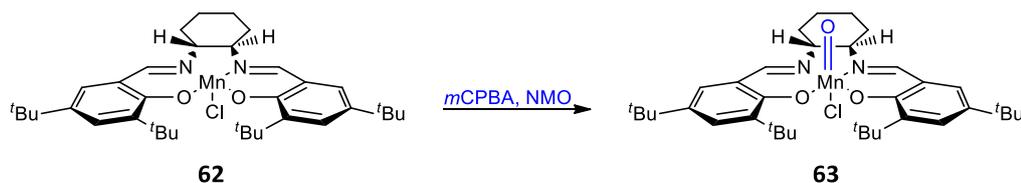


Schema 14: Durch eine asymmetrische Epoxidierung von Cyclohexen **54** mit Hilfe des (*R,R*)-Jacobsen-Katalysators wurde ein enantiomerenreines (*S,S*)-Epoxid **55** hergestellt.

Im Unterschied zum Verfahren von Senanayake *et al.*^[285] wurde die Reaktion hier nicht in einem Zweiphasensystem mit wässriger Natriumhypochlorit-Lösung und 4-Phenylpyridin-*N*-oxid in MTBE, sondern einphasig mit *meta*-Chlorperbenzoesäure als Oxidationsmittel und *N*-Methylmorpholin-*N*-oxid (NMO) als Additiv in Dichlormethan durchgeführt.^[300,301] Durch die Wahl wasserfreier Reaktionsbedingungen wurde die Möglichkeit einer eventuellen Verringerung der Reaktionstemperatur auf unter 0°C für spätere Versuche offen gehalten. Epoxid (*S,S*)-**55** wurde in einem 25 mg Ansatz mit einer Ausbeute von 19% gewonnen.

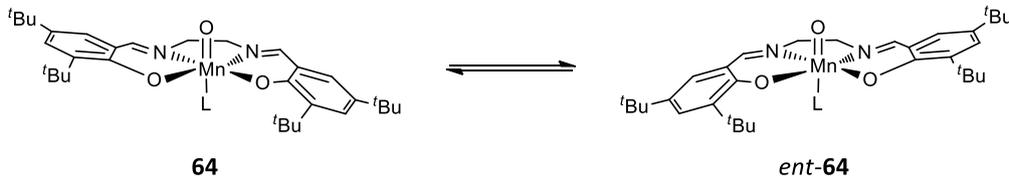
Corey publizierte 2017, wenige Monate nachdem die Synthese in Schema 14 durchgeführt worden war, eine dazu analoge asymmetrische Epoxidierung eines 1-*ortho*-Chlorphenylcyclohexens mit einem modifizierten Jacobsen-Katalysator und etablierte dadurch eine enantioselektive Synthese von Norketamin bzw. Hydroxynorketamin.^[263]

Alle mechanistischen Details der Jacobsen-Epoxidierung sind immer noch nicht abschließend aufgeklärt. Vieles spricht allerdings dafür, dass aus dem Mn(III)-Präkatalysator **62** nach Oxidation, z. B. mit *meta*-Chlorperbenzoesäure, die aktivierte Mn(V)-Oxo-Form **63** entsteht (Schema 15), die ein Sauerstoffatom auf ein Olefin übertragen kann.^[302] Bei der in Schema 14 durchgeführten Epoxidierung wurde NMO als Additiv verwendet, das in Dichlormethan mit der Persäure *m*CPBA ein Salz bildet, welches unreaktiv gegenüber der Doppelbindung eines Olefins ist, doch selbst bei niedrigen Temperaturen den Mangan(III)-Katalysator **62** noch oxidiert.^[300]



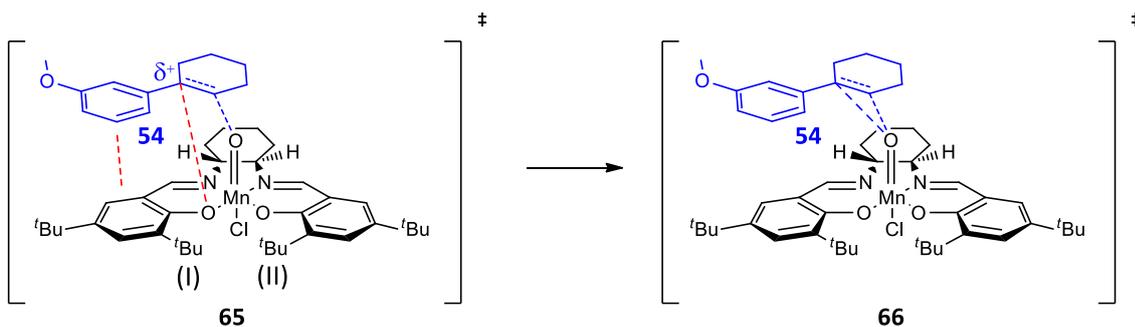
Schema 15: Der verwendete (*R,R*)-Mn(III)-Salen Katalysator **62** wird nach Oxidation in die aktivierte Mn(V)-Form **63** überführt.

Die Geometrie des Katalysators spielt eine zentrale Rolle für das Verständnis des enantioselektiven Ablaufs der Epoxidierung. Es wird eine nicht-planare Geometrie angenommen, wie in Schema 16 für den Oxo-Komplex **64** dargestellt, der einen achiralen Salen-Liganden besitzt.^[303] Dieser Komplex kann die beiden enantiomeren Konformationen **64** und *ent*-**64** einnehmen, bei denen die sechsgliedrigen Chelatringe relativ zueinander gekippt sind.



Schema 16: Der achirale Komplex **64** kann die beiden enantiomeren Konformationen **64** und *ent*-**64** einnehmen.^[303]

Durch Substitution der Ethylendiamino-Brücke in Komplex **64** gegen ein enantiomerenreines Cyclohexandiamin (Komplex **63** in Schema 15) wird eine der Konformationen stabilisiert. Beim (*R,R*)-Katalysator **63** nehmen die beiden *tert*-Butylgruppen (mit (I) und (II) in Schema 17 bezeichnet), die sich in *ortho*-Position zum phenolischen Sauerstoff befinden, somit entgegengesetzte Seiten der N-Mn-N-Ebene ein und kommen sich dadurch räumlich nicht in die Quere. Die *tert*-Butylgruppe (I) liegt unterhalb dieser Ebene, wohingegen *tert*-Butylgruppe (II) oberhalb der Ebene liegt.^[304] Durch diese Geometrie wird eine enantiofaciale Selektivität für den Angriff eines Olefins induziert.



Schema 17: Der aktivierte Jacobsen-Katalysator bildet mit Cyclohexen **54** (blau) einen Prä-Übergangszustand (**65**), der durch elektronische und π - π -Wechselwirkungen (rot gestrichelt) stabilisiert wird und in den Übergangszustand (**66**) übergeht, in dem die Bindungen zwischen dem Cyclohexen und dem Sauerstoffatom des Mn-Oxo-Komplexes ausgebildet werden. Nach erfolgter Sauerstoffübertragung entsteht (*S,S*)-Epoxid **55**.

Unklar war für lange Zeit wie der Sauerstofftransfer vom Katalysator auf das Olefin im Detail abläuft und es werden diesbezüglich verschiedene Modelle diskutiert.^[305] Kürti *et al.* schlugen 2009 einen plausiblen zweistufigen Mechanismus vor, der insbesondere die große π -faciale Selektivität bei der Jacobsen-Epoxidierung von styrolartigen Olefinen erklärt.^[304]

Wie in Schema 17 links abgebildet, erfährt das in blau dargestellte Olefin **54** im Prä-Übergangszustand **65** als Folge der dargestellten räumlichen Näherung an das mit (I) bezeichnete phenolische System des Salenliganden des Katalysators nur ein Minimum an sterischer Abstoßung und gleichzeitig eine Stabilisierung durch π - π -Wechselwirkungen zwischen dem Arylsubstituenten von Cyclohexen **54** mit dem aromatischen System des Salenliganden. Durch einen elektrophilen Angriff des Sauerstoffatoms des Mn-Oxo-Katalysators auf die Doppelbindung des Olefins wird eine positive Partialladung an der benzylicischen Position von **54** induziert, die über eine elektrostatische Wechselwirkung mit dem Sauerstoffatom des Salenliganden stabilisiert ist (Schema 17 links). Durch diese Wechselwirkungen wird Cyclohexen **54** in einer räumlichen Position gehalten, in der die sterische Abstoßung mit den *tert*-Butylgruppen des Salenkomplexes besonders niedrig ist.^[304]

Ein Angriff auf die entgegengesetzte π -Seite von Cyclohexen **54** wäre dahingegen aufgrund der sterischen Abstoßung mit den *tert*-Butylgruppen, die sich in *ortho*-Position zum phenolischen Sauerstoffatom des Salenliganden befinden, benachteiligt.

Der in Schema 17 dargestellte Vor-Übergangszustand **65** geht schließlich in den Übergangszustand **66** über, bei dem die positiv teilgeladene benzylicische Position von **54** mit einem Elektronenpaar des Sauerstoffatoms des Mn-Oxo-Katalysators in Wechselwirkung tritt, wodurch letztlich die Kohlenstoff-Sauerstoff-Bindungen in Epoxid (*S,S*)-**55** gebildet werden. Die mit Hilfe dieser Betrachtungen ermittelte Absolutkonfiguration von **55** stimmt mit den Ergebnissen von Sananayake und Corey überein.^[263,285]

In Abbildung 22 sind die chiralen HPLC-Chromatogramme von racemischem **55** und dem Produkt der asymmetrischen Epoxidierung aus Schema 14 dargestellt. Die Enantiomere des Racemats in Abbildung 22 a ließen sich nicht bis auf die Basislinie voneinander trennen und eluierten bei 54.8 min bzw. 56.6 min. In Abbildung 22 b erscheint dahingegen nur ein Peak bei einer Retentionszeit von 56.3 min, der im rechten Teil eine kleine Schulter aufweist. Es lässt sich nicht abschließend sagen, ob diese Schulter auf eine auf der chiralen HPLC mitgelaufene Verunreinigung zurückzuführen ist oder geringe Mengen des zweiten Enantiomers beinhaltet.

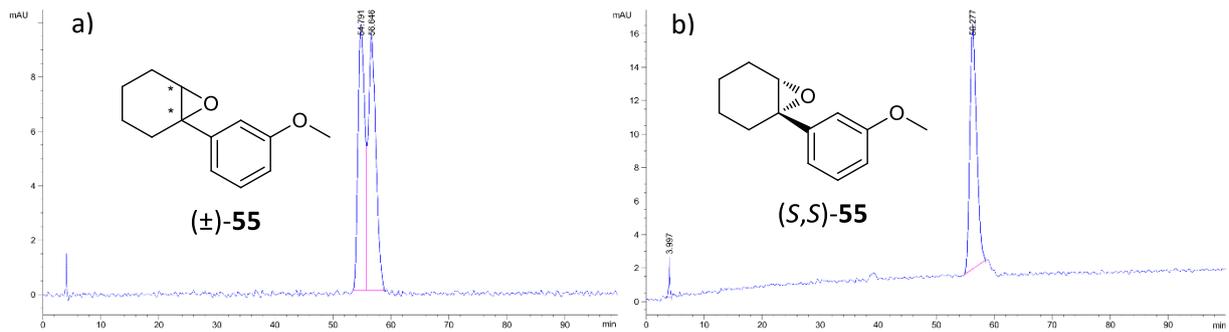


Abbildung 22: Chirale HPLC-Chromatogramme von a) racemischem Epoxid (\pm)-55 und b) dem Produkt der Jacobsen-Epoxidierung (*S,S*)-55 ($\lambda = 280 \text{ nm}$; *n*-Heptan/MTBE = 99:1; 1 ml/min).

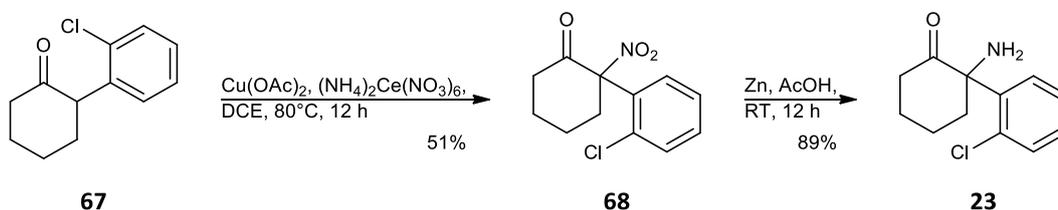
Ein Vergleich der Retentionszeiten legt nahe, dass es sich um das im Racemat bei 56.6 min eluierte Enantiomer handeln könnte und die Schulter auf eine Verunreinigung zurückzuführen ist. Aufgrund der Chromatogramme lässt sich jedoch zumindest sagen, dass die Epoxidierung zum Großteil stereoselektiv abgelaufen ist und selbst für den Fall, dass sich unter der Schulter des Peaks im rechten Chromatogramm ein Rest des nicht favorisierten Enantiomers befindet, mit einem Enantiomerenüberschuss von mehr als 90% stattfand.

Über die Synthese eines Arylcyclohexenoxids steht somit der Zugang zu sowohl racemischen (Schema 11 auf Seite 50) als auch enantiomerenreinen Norketamin-Derivaten (Schema 14) potenziell offen. Da bei der biologischen Untersuchung neuer Wirkstoffe üblicherweise mit racemischen Gemischen verschiedener Derivate begonnen wird, um zunächst allgemeine Struktur-Wirkungsbeziehungen abzuleiten, spielt die hier gefundene enantioselektive Epoxidierung für die Erstellung einer Substanzbibliothek aus Norketamin- bzw. Hydroxynorketamin-Derivaten zunächst nur eine untergeordnete Rolle. Zudem besitzt die Synthese den Nachteil, dass sechs Stufen für die Herstellung von Norketamin-Derivaten durchlaufen werden müssen und die Gesamtausbeute für das *meta*-Methoxynorketamin-Derivat **43** nur gering ausfiel. Somit stellt diese Strategie nicht das optimale Verfahren zur Herstellung von ausreichend Substanz verschiedenster Derivate in möglichst kurzer Zeit bei geringem präparativem Aufwand dar.

3.1.3 Synthese per Arylierungs-, Nitrierungs- und Reduktionssequenz

2017 publizierten Zhang *et al.* eine Untersuchung zur α -Nitrierung cyclischer Ketone mit Hilfe von Cerammoniumnitrat in Anwesenheit von Kupferadditiven.^[306] Am Beispiel unterschiedlich substituierter 2-Arylcyclohexanone belegte die Forschergruppe die breite Anwendbarkeit der

Nitrierungsreaktion und veranschaulichte deren Nützlichkeit anhand eines *ortho*-Chlor-substituierten Arylcyclohexanon-Substrats **67**, aus dem über eine Nitrierung zu **68** und eine anschließende Reduktion, Norketamin (**23**) mit einer Gesamtausbeute von 45% hergestellt wurde (Schema 18).

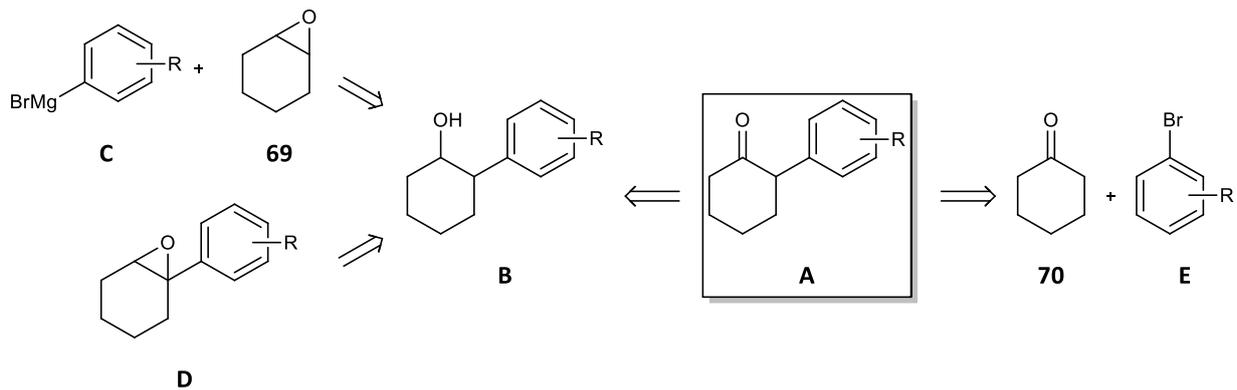


Schema 18: Literaturbekannte Synthese von Norketamin (**23**) über eine α -Nitrierung von Arylcyclohexanon **67** und anschließender Reduktion.^[306]

In einer aktuellen Patentveröffentlichung wurden aus diversen α -Arylcyclohexanon-Derivaten über die in Schema 18 dargestellte Sequenz aus Nitrierung und Reduktion zahlreiche Norketamin-Derivate hergestellt.^[307] In den folgenden Abschnitten wird auf die Synthese von 2-Arylcyclohexanon- und auf die Teilreaktionen der in Schema 18 dargestellten Synthese eingegangen.

3.1.3.1 Herstellung von α -Arylcyclohexanon-Derivaten

In Schema 19 ist eine retrosynthetische Analyse zur Synthese von 2-Arylcyclohexanon **A** dargestellt. Arylcyclohexanone **A** könnten aus dem sekundären Alkohol **B** durch eine Oxidation gewonnen werden. Alkohol **B** kann entweder durch die Reaktion eines metallorganischen Arylsubstrats **C** mit Cyclohexenoxid **69**^[308,309] oder die Reduktion eines 1-Arylcyclohexenoxids **D**^[291,310] (dessen Synthese in Kapitel 3.1.2 diskutiert wurde) hergestellt werden. Da nach einer Synthesestrategie gesucht wird, über die Norketamin-Derivate bei möglichst geringem präparativem Aufwand zugänglich sein sollen, werden die mehrstufigen Synthesen von Arylcyclohexanon-Derivaten über Alkohol **B** nicht weiter betrachtet. Eine einstufige Synthese von Arylcyclohexanon **A** wäre z. B. durch eine Übergangsmetall-katalysierte α -Arylierung von Cyclohexanon (**70**) mit Arylverbindung **E** möglich und wird im Folgenden diskutiert.



Schema 19: Retrosynthetische Analyse zur Herstellung von Arylcyclohexanonen **A**.

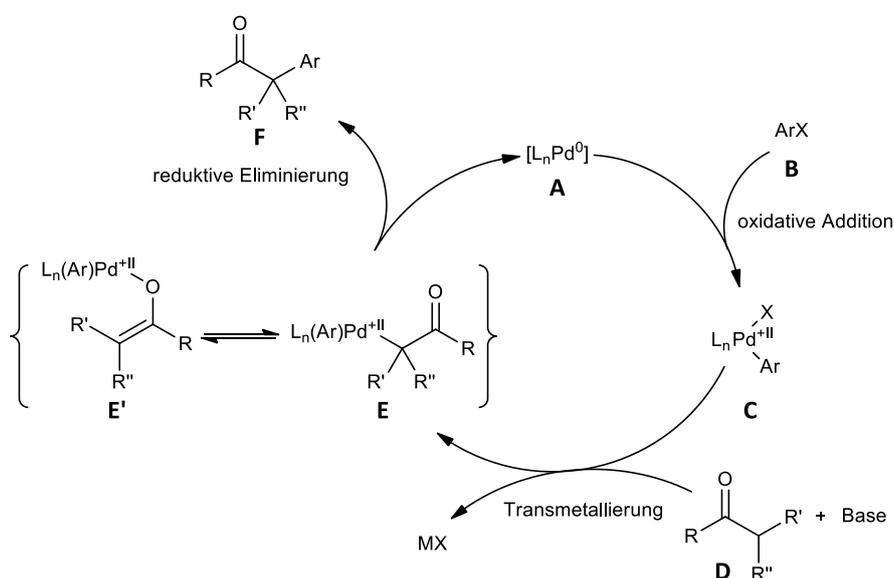
Um sp^2 - sp^3 -Bindungen zwischen Arylverbindungen und dem Kohlenstoffatom in α -Position von Carbonylverbindungen zu knüpfen, waren bis zum Ende des letzten Jahrhunderts nur sehr wenige synthetische Zugänge bekannt. Darunter zählt die nukleophile aromatische Substitution zwischen Enolaten und Arylhalogeniden zu den am längsten bekannten Methoden,^[311] doch müssen die verwendeten Arylverbindungen eine oder mehrere elektronenziehende Gruppen besitzen, was das Anwendungsspektrum dieser Reaktion stark eingrenzt. Neben der Addition von Enolaten an Arine^[312] sind noch radikalische Reaktionen zwischen einem Arylradikal und Enolaten literaturbekannt,^[313] die allerdings die Verwendung aprotischer Lösungsmittel voraussetzen und aufgrund ihres radikalischen Charakters nur eine geringe Selektivität besitzen.

Da diese Methoden keinen allgemeinen Zugang zur Herstellung von α -Arylcarbonylverbindungen liefern, wurden zahlreiche Reagenzien entwickelt, wie z. B. Diaryliodoniumsalze^[314–316] und verschiedene metallorganische Verbindungen,^[317,318] die die Herstellung α -arylierter Ketone für eine Vielzahl an Substraten ermöglichen sollten. Obwohl einige dieser Reaktionen sehr effektiv ablaufen, besitzen sie den Nachteil, dass stöchiometrische Mengen der zu verwendenden, zum Teil hochtoxischen und wasserempfindlichen Reagenzien, hergestellt werden müssen.

Um die Jahrhundertwende gelang es Hartwig,^[319] Buchwald^[320] und Miyaura^[321] etwa zeitgleich Palladium-katalysierte Reaktionen zur Herstellung von α -Arylcarbonylverbindungen aus Arylhalogeniden und Ketonen zu etablieren, die in guten Ausbeuten einen generellen Zugang zu α -arylierten Carbonylverbindungen bei einem breiten Substratspektrum eröffneten.^[322,323] Diese Eigenschaften machen die Reaktion für die vorliegende Arbeit besonders interessant.

Der Mechanismus der Übergangsmetall-katalysierten Kreuzkupplung zwischen einem

Arylhalogenid **B** und einer Carbonylverbindung **D**, der analog zu anderen Kreuzkupplungsreaktionen abläuft, ist in Schema 20 dargestellt.^[320] Dabei findet zunächst eine oxidative Addition statt, bei der ein Arylhalogenid **B** an den Palladium(0)-Katalysator **A** unter Bildung einer Palladium(II)-Spezies **C** addiert. Danach wird das Enolat der Carbonylverbindung **D** an das Palladiumzentrum transmetalliert. Der gebildete Pd-C-Komplex **E** steht in einem Gleichgewicht mit der Pd-O-Spezies **E'**. Durch eine reduktive Eliminierung von Komplex **E** wird das Metallzentrum schließlich unter Rückbildung von Palladium-Komplex **A** formal von der Oxidationsstufe +2 auf 0 reduziert und die α -arylierte Carbonylverbindung **F** freigesetzt. Die katalytisch aktive Spezies **A** steht danach für weitere Arylierungsreaktionen zur Verfügung.



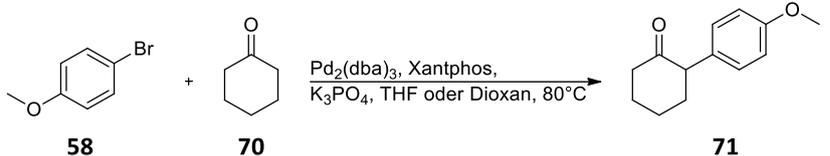
Schema 20: Der von Buchwald vorgeschlagene Mechanismus der Pd-katalysierten α -Arylierung von Ketonen.^[320]

Die Eigenschaften des Arylhalogenids, der Carbonylverbindung, der Base und des Lösungsmittels beeinflussen die Reaktion ebenso wie die Stöchiometrie, die Reaktionstemperatur und die sterischen und elektronischen Eigenschaften der Liganden.^[322] Insbesondere die Liganden haben einen starken Einfluss auf Teilschritte des katalytischen Zyklus.^[323] Elektronenreiche Liganden erleichtern durch eine Stabilisierung des Palladium(II)-Intermediats **C** die oxidative Addition des Arylhalogenids, während sterisch anspruchsvolle Liganden die reduktive Eliminierung unterstützen, indem sie die Aryl- und die Enolatgruppe am Palladiumzentrum in räumliche Nähe zueinander bringen.^[322]

In Vorversuchen wurde die Pd-katalysierte Kreuzkupplung zwischen 4-Bromanisol **58** und Cyclohexanon (**70**) zur Herstellung von Keton **71** in einem 3-6 mmol-Maßstab getestet (Tabelle 3). Als Palladiumquelle diente Tris(dibenzylidenaceton)dipalladium ($Pd_2(dba)_3$), als

Ligand wurde Xantphos und als Base Kaliumphosphat eingesetzt. In Tabelle 3 sind die Ausbeuten der Kupplungen bei einer Reaktionstemperatur von 80°C unter Verwendung der für Ketonarylierungen häufig eingesetzten Lösungsmittel THF und Dioxan^[320] aufgeführt.

Tabelle 3: Vorversuche zur Pd-katalysierten α -Arylierung von Cyclohexanon (**70**) mit 4-Bromanisol (**58**).^a



	Lösungsmittel	Reaktionszeit [h]	Ausbeute [%] ^b
1	THF	21	17
2	Dioxan	20	23
3 ^c	Dioxan	20	14

^a Reaktionsbedingungen: 1.0 Äq. **58** (1.0 M), 2.0 Äq. **70**, 0.5 mol% Pd₂(dba)₃, 1.1 mol% Xantphos, 2.3 Äq. K₃PO₄. ^b Isolierte Ausbeute. ^c Mikrowellenreaktion.

Während die Reaktion in THF mit einer Ausbeute von 17% ablief (Versuch 1), konnte die Ausbeute durch Verwendung des Lösungsmittels Dioxan auf 23% erhöht werden (Versuch 2). In einem weiteren Experiment wurde die Reaktion in Dioxan unter Mikrowellenbestrahlung durchgeführt (Versuch 3). Obwohl für homogen-katalysierte Kreuzkupplungsreaktionen oftmals eine stark verkürzte Reaktionszeit bei Mikrowellenexperimenten im Vergleich zum konventionellen Erwärmen beobachtet wird,^[324] wurde bei Versuch 3 nach zehn Stunden noch eine deutliche Menge an Edukt **58** dünnenschichtchromatographisch beobachtet. Nach einer Bestrahlungsdauer von insgesamt 20 Stunden war Arylbromid **58** schließlich verbraucht und Arylketon **71** wurde mit einer Ausbeute von 14% isoliert. Eine verringerte Ausbeute kombiniert mit stark verkürzten Reaktionszeiten wird gelegentlich bei Mikrowellen-unterstützten homogen-katalysierten Kreuzkupplungsreaktionen im Vergleich zum konventionellen Erwärmen beobachtet.^[325] Die unerwartet lange Reaktionszeit in Versuch 3 ist möglicherweise auf eine teilweise Zerstörung des Pd-Komplexes aufgrund lokaler Überhitzungen während der Mikrowellenbestrahlung zurückzuführen.

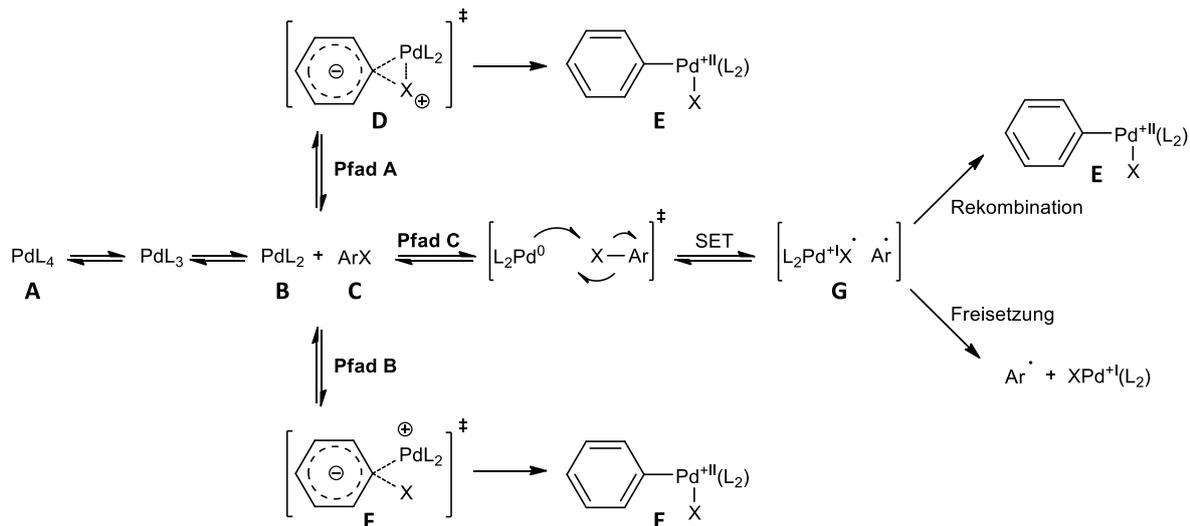
Bei Versuch 2 in Tabelle 3 fiel die Ausbeute mit 23% am höchsten aus. In der Literatur wird für die Pd-katalysierte Reaktion unter Verwendung des mit Xantphos strukturell verwandten Liganden DPEPhos in Toluol bei 90°C und mit Natrium-*tert*-butanolat als Base eine Ausbeute von 38% angegeben,^[326] was die starke Abhängigkeit der Ketonarylierungsreaktion von den jeweiligen Reaktionsbedingungen, insbesondere vom verwendeten Lösungsmittel, dem

Liganden und der Base, verdeutlicht.

In allen Fällen der in Tabelle 3 durchgeführten Versuche wurde neben dem Entstehen des erwarteten Produkts **71** sowohl das Diarylierungsprodukt als auch das Produkt einer Aldolreaktion zweier Cyclohexanone neben einer komplexen Mischung weiterer nicht charakterisierter Nebenprodukte massenspektrometrisch detektiert. Die Entstehung dieser Nebenprodukte lässt sich zum Teil auf die Verwendung der schwachen Base Kaliumphosphat zurückführen. Mit Kaliumphosphat ($pK_s(K_2HPO_4) \approx 12$)^[327] wurde vermutlich eine nur unvollständige Deprotonierung von Cyclohexanon ($pK_s \approx 26$)^[328] und des monoarylierten Produkts ($pK_s \approx 19$)^[328] erreicht. Da der pK_s -Wert des α -monoarylierten Produkts niedriger ist als der pK_s -Wert von Cyclohexanon wird das monoarylierte Produkt **71** leichter deprotoniert und steht dadurch als Enolat einer weiteren Arylierungsreaktion zum Diarylprodukt eher als das nichtsubstituierte Cyclohexanon **70** zur Verfügung.^[319] Dass dennoch oftmals sehr gute Ausbeuten mit dieser schwachen Base in Pd-katalysierten Kreuzkupplungsreaktionen erreicht werden, erklärte Buchwald als Folge einer Koordination des Ketons vor dessen Deprotonierung zum Enolat an das Palladiumzentrum. Dadurch wird die Acidität des α -Protons der Carbonylgruppe erhöht und die Deprotonierung findet somit auch mit schwächeren Basen statt.

Das Auftreten des beobachteten Aldolreaktionsnebenprodukts lässt sich durch eine Reaktion von deprotoniertem Cyclohexanon mit Cyclohexanon erklären. Eine stärkere Base hätte Cyclohexanon vermutlich vollständig deprotoniert und somit nicht zur Bildung des Aldolreaktionsnebenprodukts geführt.

Um das Auftreten weiterer beobachteter, nicht näher charakterisierter Nebenprodukte bei den in Tabelle 3 durchgeführten Reaktionen zu verstehen, soll der Mechanismus der oxidativen Addition näher betrachtet werden (Schema 21). Damit eine oxidative Addition überhaupt stattfinden kann, müssen zunächst zwei einzähnige Liganden (bzw. ein zweizähniger Ligand) vom Palladium-Komplex **A** abdissoziieren, um den katalytisch aktiven, koordinativ ungesättigten 14-Elektronen-Komplex **B** zu generieren.^[329,330]

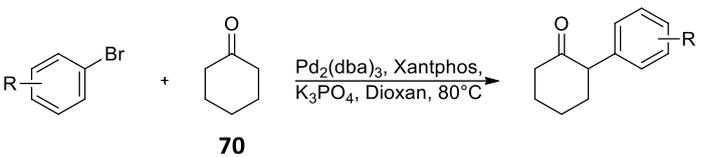


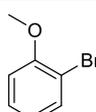
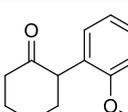
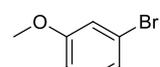
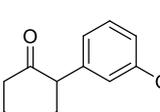
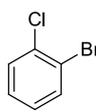
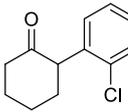
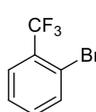
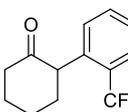
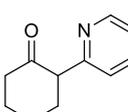
Schema 21: Postulierte Mechanismen der oxidativen Addition eines Arylhalogenids **C** an ein koordinativ ungesättigtes Palladiumzentrum **B**. **Pfad A:** dreizentriger ionischer, **Pfad B:** S_NAr -artiger ionischer und **Pfad C:** radikalischer Mechanismus.^[330,331]

Für den detaillierten Ablauf des Mechanismus der oxidativen Addition werden verschiedene Modelle diskutiert.^[330,331] So kann nach einer erfolgten Koordination eines Arylhalogenids **C** an das koordinativ ungesättigte Metall **B** die oxidative Addition z.B. über einen dreizentrig ionischen Übergangszustand **D** unter abschließender Bildung von Komplex **E** verlaufen (Schema 21, Pfad A).^[332] Des Weiteren werden Mechanismen, die S_NAr -artig über einen ionischen Übergangszustand **F**^[330,333] (Schema 21, Pfad B) oder über einen radikalischen Übergangszustand **G** (Schema 21, Pfad C) verlaufen,^[331,334] diskutiert. Der in Schema 21 (Pfad C) dargestellte radikalische Mechanismus wird als Free-Radical-Nonchain-Mechanismus oder Inner-Sphere Electron Transfer-Mechanismus bezeichnet, bei dem man von einem Ein-Elektronentransfer (SET) vom Metallzentrum zum Arylsubstrat ausgeht, der innerhalb eines Solvatkäfigs stattfindet.^[335,336] Als Folge wird die Bildung eines solvatisierten Radikalpaares **G** postuliert. Dieses Radikalpaar kann entweder zum Produkt der oxidativen Addition **E** rekombinieren, oder alternativ kann ein freies Radikal $Ar\cdot$ den Solvatkäfig verlassen, welches radikalische Nebenreaktionen induzieren kann.^[336] Welcher Mechanismus im Einzelfall vorliegt, hängt u. a. vom Metall, der Bindungsstärke $Ar-X$ und dem Redoxpotential des Halogenids X ab.^[330] Unter der Annahme, dass die oxidative Addition bei den Reaktionen aus Tabelle 3 zum Teil über einen radikalischen Mechanismus ablief, ließe sich das Auftauchen des beobachteten komplexen Gemisches von Nebenprodukten erklären.

Die in Tabelle 3 gefundene erste Optimierung der Reaktionsbedingungen (Versuch 2) wurde auf die Pd-katalysierte Kupplung von Cyclohexanon mit unterschiedlich substituierten

Arylhalogeniden übertragen (Tabelle 4).

Tabelle 4: Pd-katalysierte Cyclohexanon-Arylierung unter Verwendung unterschiedlich substituierter Arylbromide.^a


	Arylbromid	Produkt	Reaktionszeit [h]	Ausbeute [%] ^b
1			22	22
2			17	52
3			24	37
4			96	37
5			48	0 ^c

^a Reaktionsbedingungen: 1.0 Äq. Arylhalogenid (1.0 M), 2.0 Äq. **70**, 0.5 mol% Pd₂(dba)₃, 1.1 mol% Xantphos, 2.3 Äq. K₃PO₄. ^b Isolierte Ausbeute. ^c Spuren des Produkts neben hauptsächlich Edukt per LC-MS detektiert.

Die Ausbeute beim *ortho*-Methoxy-Derivat **75** (Versuch 1, Tabelle 4) ist mit 22% fast identisch zur Ausbeute, die für das *para*-Methoxy-Derivat **71** in Versuch 2 (Tabelle 3) erzielt wurde. Da in beiden Arylsubstraten vergleichbare elektronische Verhältnisse vorliegen, deckt sich dieses Ergebnis mit den Erwartungen.

Versuch 2 in Tabelle 4 zeigt im Vergleich zu Versuch 1 eine deutlich höhere Ausbeute des *meta*-Methoxy-Derivats **76** von 52% bei einer zugleich kürzeren Reaktionszeit. Vermutlich lief die oxidative Addition, die oftmals den geschwindigkeitsbestimmenden Teilschritt im

katalytischen Zyklus von Kreuzkupplungsreaktionen darstellt,^[329,337] beim *meta*-Methoxy-Derivat **52** im Vergleich zu *ortho*-Methoxybromid **72**, welches durch einen +M-Effekt eine höhere Elektronendichte am zum Bromatom benachbarten Kohlenstoffatom aufweist, rascher ab.

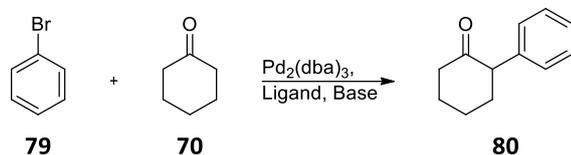
Sowohl bei der α -Arylierung des *ortho*-Chlor-Substrats **49** (Versuch 3, Tabelle 4) als auch der des *ortho*-Trifluormethyl-Derivats **73** (Versuch 4, Tabelle 4) wurde eine Ausbeute von 37% erzielt. Im Unterschied zum *ortho*-Chlor-Derivat benötigte die Reaktion mit dem noch elektronenärmeren *ortho*-CF₃-Derivat eine deutlich längere Reaktionszeit. Die höhere Reaktionszeit in Versuch 4 ist möglicherweise auf eine geschwindigkeitsbestimmende reduktive Eliminierung zurückzuführen. Hartwig *et al.* zeigten, dass die reduktive Eliminierung bei symmetrischen, mit Elektronendonorguppen substituierten bis-Aryl-Platin-Komplexen rascher als bei symmetrischen bis-Aryl-Platin-Komplexen, die mit elektronenziehenden Aryl-Substituenten ausgestattet sind, abläuft.^[338] Die Forschergruppe führte diesen Effekt auf eine stärkere kovalente Metall-Kohlenstoff-Bindung bei mit Elektronenakzeptoren substituierten Aryl-Substituenten zurück. Je stärker der elektronenziehende Effekt der Arylsubstituenten ausfällt, desto größer ist die Bindungsstärke der Metall-Kohlenstoff-Bindung und desto langsamer läuft die reduktive Eliminierung ab.

Beim Versuch, den Heteroaromaten **74** mit Cyclohexanon zu kuppeln (Versuch 5, Tabelle 4), ließen sich selbst nach einer Reaktionszeit von 48 Stunden nur Spuren des Produkts massenspektrometrisch detektieren, wohingegen ebenso wie in den Versuchen 1-4 die Bildung des Produkts einer Aldolreaktion zweier Cyclohexanone beobachtet wurde. Der Katalysatoranteil lag hier genauso wie bei den restlichen Versuchen in Tabelle 4 bei 0.5 mol%. In der Literatur wird zum Erreichen besserer Ausbeuten bei Heteroarylsubstraten in Pd-katalysierten Kreuzkupplungen von der Notwendigkeit einer Erhöhung der Katalysatorkonzentration berichtet.^[339] Möglicherweise besetzten Pyridylgruppen in Versuch 5 (Tabelle 4) zum Teil freie Koordinationsstellen am Metallzentrum und setzten somit die Aktivität des Palladium-Katalysators herab, wodurch die Konkurrenzreaktion zweier Cyclohexanone miteinander an Bedeutung gewann.

Um den Einfluss von Base, Ligand, Lösungsmittel und Reaktionstemperatur auf die Kupplungsreaktion näher zu untersuchen, wurden Experimente zur Optimierung der Reaktionsbedingungen anhand einer Testreaktion zur Pd-katalysierten Synthese von Phenylcyclohexanon **80** aus Cyclohexanon (**70**) und Brombenzol (**79**) in einem 0.66 mmol

Maßstab durchgeführt (Tabelle 5). Die Ausbeuten wurden gaschromatographisch mit Naphthalin als internem Standard bestimmt.

Tabelle 5: Optimierung der Reaktionsbedingungen der Pd-katalysierten α -Arylierung von Cyclohexanon **70** mit Brombenzol **79**.^a



	Ligand	Base	Lösungsmittel	Temperatur [°C]	Reaktionszeit [h]	Ausbeute [%] ^d
1	Xantphos ^b	K ₃ PO ₄	Dioxan	80	19	36
2	Xantphos ^b	KO ^t Bu	Dioxan	80	19	48
3	Xantphos ^b	Cs ₂ CO ₃	Dioxan	80	19	53
4	DavePhos ^c	Cs ₂ CO ₃	Dioxan	80	19	35
5	JohnPhos ^c	Cs ₂ CO ₃	Dioxan	80	20	6
6	XPhos ^c	Cs ₂ CO ₃	Dioxan	80	20	62
7	XPhos ^c	Cs ₂ CO ₃	Dioxan	90	20	61
8	Xantphos ^b	Cs ₂ CO ₃	Dioxan	90	18	39
9	Xantphos ^b	Cs ₂ CO ₃	Toluol	100	23.5	25
10	XPhos ^c	Cs ₂ CO ₃	Toluol	100	17.5	51
11	XPhos ^c	Cs ₂ CO ₃	DMF	120	19	41

^a Reaktionsbedingungen: 1.0 Äq. **79** (1.0 M), 2.0 Äq. **70**, 1 mol% Pd₂(dba)₃, 2.5 Äq. Base. ^b 2.2 mol%.

^c 4.4 mol%. ^d Die Ausbeuten wurde mittels GC-Analyse unter Verwendung von Naphthalin als interner Standard bestimmt.

In den Versuchen 1-3 in Tabelle 5 wurde die Ketonarylierung unter Einsatz verschiedener Basen getestet. Mit 36% wurde die geringste Ausbeute bei der Verwendung von Kaliumphosphat erzielt (Versuch 1), wohingegen die Ausbeuten mit der starken Basen Kalium-*tert*-butanolat ($pK_s \approx 19$)^[340] und der in organischen Lösungsmitteln relativ gut löslichen Base Cäsiumcarbonat ($pK_s(\text{HCO}_3^-) \approx 10$)^[341-343] im Bereich um die 50% liegen (Versuche 2 und 3). Bei der Reaktion mit Kaliumphosphat ($pK_s(\text{K}_2\text{HPO}_4) \approx 12$)^[327] in Versuch 1 wurde, analog zu den Versuchen in Tabelle 3 und Tabelle 4, das Aldolreaktionsprodukt zweier Cyclohexanone massenspektrometrisch detektiert. Im Gegensatz dazu wurde diese Nebenreaktion bei den Versuchen mit Kalium-*tert*-butanolat (Versuch 2) gar nicht und bei Cäsiumcarbonat (Versuch 3) nur in Spuren beobachtet. Scheinbar wurde Cyclohexanon bei Verwendung der stärkeren Base Kalium-*tert*-butanolat vollständig in das Enolat überführt, wodurch die Aldolreaktion zwischen Enolat und Cyclohexanon nicht mehr stattfinden konnte. Aufgrund seiner besseren Löslichkeit

in organischen Lösungsmitteln^[343] war die Cäsiumcarbonatkonzentration in der Reaktionslösung bei Versuch 3 vermutlich höher, als die Konzentration von Kaliumphosphat in Versuch 1. Dadurch wurde das Gleichgewicht der Deprotonierungsreaktion von Cyclohexanon wahrscheinlich mehr in Richtung Enolat verschoben und somit stand weniger nicht-deprotoniertes Cyclohexanon für die unerwünschte Aldolreaktion zur Verfügung. Da Versuch 3 in Tabelle 5 mit der höchsten Ausbeute ablief, wurde die Auswahl der Basen für die folgenden Versuche auf Cäsiumcarbonat reduziert.

In den Versuchen 3-6 in Tabelle 5 wurden die in Abbildung 23 dargestellten Liganden Xantphos (**81**), DavePhos (**82**), JohnPhos (**83**) und XPhos (**84**) miteinander verglichen. Unter den monodentaten Liganden schnitt XPhos mit einer ähnlich guten Ausbeute von 62% wie der Chelatligand Xantphos ab, mit dem eine Ausbeute von 53% erzielt wurde. Mit den im Vergleich zu XPhos sterisch weniger anspruchsvollen Liganden DavePhos und JohnPhos ließen sich dahingegen nur moderate bis schlechte Ausbeuten erzielen. Für die folgenden Versuche wurde die Auswahl der Liganden somit auf Xantphos und XPhos reduziert.

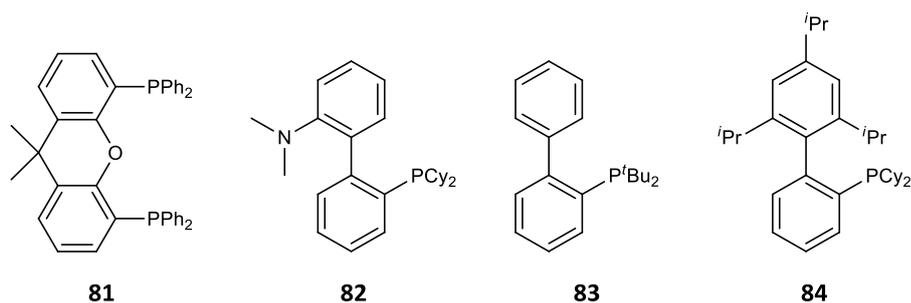


Abbildung 23: Für die Pd-katalysierte Ketonarylierung in Tabelle 5 verwendete Liganden Xantphos (**81**), DavePhos (**82**), JohnPhos (**83**) und XPhos (**84**).

Ein Vergleich der Reaktionstemperatur in Dioxan (Versuche 6-8) verdeutlicht, dass eine Erhöhung von 80°C auf 90°C bei XPhos keinen Effekt hat, sich dahingegen bei Xantphos die Ausbeute sogar verringerte. Versuche mit Toluol, das als Lösungsmittel für Ketonarylierungen häufig eingesetzt wird^[320] (Versuche 9-10), führten zu einer Verschlechterung der Ausbeuten. In Versuch 11 wurde die Reaktion in DMF bei 120°C mit XPhos getestet, doch unter diesen Bedingungen verringerte sich die Ausbeute auf 41%.

Die besten Reaktionsbedingungen wurden in Versuch 6 (Tabelle 5), bei dem die Ausbeute 62% betrug, erzielt. Im Weiteren wurden diese Bedingungen für die Kreuzkupplung verschiedener substituierter Brombenzole mit Cyclohexanon in 4 mmol-Ansätzen verwendet (Tabelle 6).

Tabelle 6: Pd-katalysierte Herstellung unterschiedlich substituierter Arylketone bei optimierten Reaktionsbedingungen.^a

70

	Arylbromid	Produkt	Reaktionszeit [h]	Ausbeute [%] ^b
1			22	68
2			22.5	41
3			23	35
4			19	12

^a Reaktionsbedingungen: 1.0 Äq. Arylbromid (1.0 M), 2.0 Äq. **70**, 1 mol% Pd₂(dba)₃, 4.4 mol% XPhos, 2.5 Äq. Cs₂CO₃. ^b Isolierte Ausbeute.

In Versuch 1 in Tabelle 6 wurde das *para*-Methoxy-Derivat **71** hergestellt. Die Ausbeute liegt mit 68% deutlich über der in Tabelle 3 (Versuch 2) erreichten Ausbeute von 23%. Hier wurde eine Bildung diarylierter Nebenprodukte ebenso wie in Tabelle 3, wo Kaliumphosphat als Base verwendet wurde, beobachtet. Vermutlich wurde das monoarylierte Produkt, das im Vergleich zu Cyclohexanon einen niedrigeren pK_s-Wert besitzt, leichter deprotoniert und stand somit als Enolat einer weiteren Arylierung zu Verfügung. Die reduktive Eliminierung des Diarylprodukts kann im Vergleich zum sterisch weniger anspruchsvollen monoarylierten Produkt leichter stattfinden. Sterisch noch anspruchsvollere Liganden, wie z. B. mit raumfüllenden Gruppen substituierte NHC-Liganden^[344] oder die aktuell von Gooßen entwickelten YPhos-Liganden^[345] könnten das Mono-/Diarylierungsverhältnis durch eine Verringerung des Raumangebots in der Nähe des Palladiumzentrums möglicherweise weiter erhöhen.

Beim *ortho*-Methoxy-Derivat **75** (Versuch 2, Tabelle 6) ließ sich die Ausbeute auf 41% im

Vergleich zu Tabelle 4 erhöhen, wo Produkt **75** mit einer Ausbeute von 22% erhalten wurde. Im Gegensatz zum Versuch mit Kaliumphosphat und Xantphos (Versuch 1, Tabelle 4) wurde unter Verwendung des sterisch anspruchsvolleren XPhos-Liganden keine Bildung des Diarylierungsprodukts beobachtet. In Versuch 3 in Tabelle 6 wurde *ortho*-Chlor-Derivat **67** hergestellt. Hier ließ sich die Ausbeute mit 35% im Vergleich zu der in Tabelle 4 erzielten Ausbeute von 37% nicht verbessern. Im Unterschied zu Versuch 3 in Tabelle 4 wurde in Versuch 3 (Tabelle 6) 2-Phenylcyclohexanon (**80**) als Hydrodechlorierungsnebenprodukt mit einer Ausbeute von 11% isoliert. Denkbar wäre eine Bildung dieses Nebenprodukts in Folge einer reduktiven Eliminierung eines per β -Hydrid-Eliminierung hydrierten Palladium-Komplexes, an das die Chlorarylverbindung **67** zuvor oxidativ addierte. Molina De La Torre *et al.* zeigten, dass Cyclohexanon als Hydridquelle in Frage kommen könnte, welches nach der Bildung eines Palladium-Enolats eine β -Hydrid-Eliminierung unter Bildung von Cyclohexanon und eines Palladium-Hydrid-Komplexes vollziehen kann.^[346] Die Beobachtung, dass diese Hydrodehalogenierungsreaktion nur bei der Verwendung des einzähnigen Liganden XPhos und nicht beim Chelatliganden Xantphos auftrat, lässt sich durch die bei mit zwei flexibleren XPhos-Liganden leichter zu erreichende koplanare Anordnung von Metall sowie α - und β -Atomen des Cyclohexanons, die für eine β -Hydrid-Eliminierung erforderlich ist, erklären. Im Gegensatz dazu kann diese koplanare Konformation beim starren Xantphos-Palladium-Komplex weniger leicht ausgebildet werden.

Bei Reaktion 4 in Tabelle 6 wurde *ortho*-CF₃-Derivat **77** hergestellt. Die Ausbeute liegt mit 12% deutlich unter der in Tabelle 4 erreichten Ausbeute von 37%. In Tabelle 6 war das Edukt bereits nach 19 Stunden verbraucht, während die Reaktion in Tabelle 4 (Versuch 4) 96 Stunden benötigte. Vermutlich wurde die reduktive Eliminierung durch die in Versuch 4 (Tabelle 6) verwendeten XPhos-Liganden im Vergleich zu Tabelle 4 (Versuch 4), wo das sterisch weniger anspruchsvolle Xantphos an das Palladiumzentrum koordiniert war, beschleunigt.

Beim Vergleich der Ergebnisse des katalytischen Systems K₃PO₄/Xantphos aus Tabelle 3 und Tabelle 4 mit dem System Cs₂CO₃/XPhos aus Tabelle 5 und Tabelle 6 fällt auf, dass die α -Arylierung von Cyclohexanon bei den elektronenärmeren *ortho*-substituierten Bromiden **49** und **73** besser mit Kaliumphosphat in Kombination mit Xantphos ablief, während bei den elektronenreichen Substraten **58** und **72** das katalytische System mit Cäsiumcarbonat und XPhos besser abschnitt.

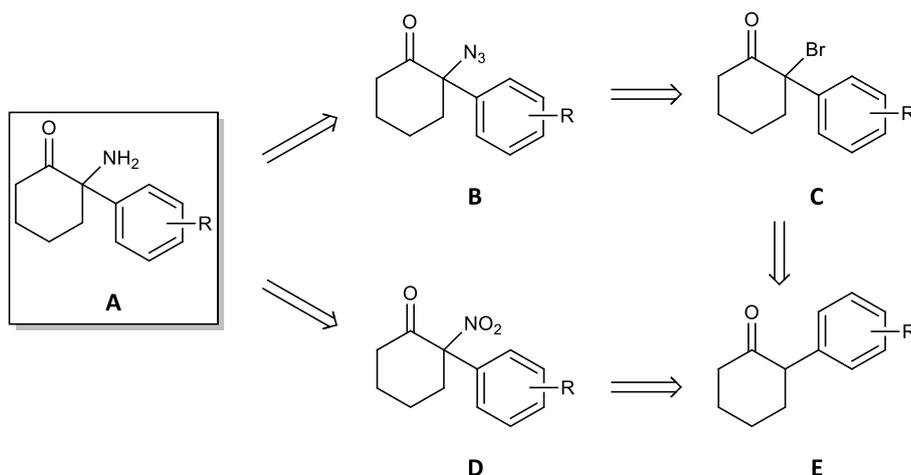
Eine mögliche Erklärung für diesen Trend könnte in einer geschwindigkeitsbestimmenden

oxidativen Addition bei den elektronenreicheren Substraten **58** und **72** begründet sein, die dort erwartungsgemäß schwerer als bei den elektronenarmen Bromiden **49** und **73** ablaufen sollte.^[347] Die positive Ladung am Pd-Atom des in Schema 21 dargestellten Übergangszustands **F** wäre durch den elektronenreicheren Palladium-Liganden XPhos stärker stabilisiert, als mit dem elektronenärmeren Xantphos. Womöglich gewinnt der radikalische Pfad der oxidativen Addition (Schema 21, Pfad C) bei Palladium-Xantphos-Komplexen mit den elektronenreichen Bromiden somit an Bedeutung, was die geringere beobachtete Ausbeute in Tabelle 3 (Versuch 2) und Tabelle 4 (Versuch 1) durch ein leichteres Entstehen radikalisch induzierter Nebenprodukte, im Vergleich zu Tabelle 6 (Versuch 1 und 2) erklären könnte.

Mit Hilfe der beiden in Tabelle 3 bis Tabelle 6 beschriebenen katalytischen Systeme lassen sich sowohl elektronenarme als auch elektronenreiche Substrate mit unterschiedlichen Substitutionsmustern an Cyclohexanon mit moderaten bis hin zu guten Ausbeuten kuppeln. Allerdings ließ sich das Auftreten von Nebenprodukten trotz einer Optimierung der Reaktionsbedingungen nicht vollständig verhindern.

3.1.3.2 Herstellung von Norketamin-Derivaten per α -Nitrierungs- und Reduktionssequenz

In Schema 22 ist eine retrosynthetische Analyse zur Herstellung von Norketamin-Derivaten **A** aus 2-Arylcyclohexanon-Derivaten **E**, deren Synthese in Kapitel 3.1.3.1 diskutiert wurde, dargestellt.



Schema 22: Retrosynthetische Analyse zur Herstellung von Norketamin-Derivaten **A** aus 2-Arylcyclohexanon-**E**.

Amin **A** könnte durch eine Staudinger-Reaktion aus Azid **B** hergestellt werden, welches über eine nukleophile Substitution aus Bromid **C** zugänglich ist. Bromid **C** kann z. B. über eine Wohl-

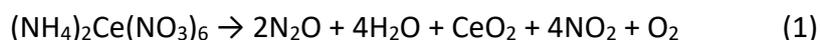
Ziegler-Bromierung mit *N*-Bromsuccinimid aus Arylcyclohexanon **E** synthetisiert werden. Xue *et al.* verwendeten diesen Syntheseweg zur Herstellung verschiedener Norketamin-Derivate, die danach zu Hydroxynorketamin-Derivaten modifiziert wurden.^[307]

Ein alternativer Weg zur Synthese von Norketamin-Derivaten **A** könnte von einer Reduktion von Nitro-Derivaten **D** ausgehen, welche durch eine α -Nitrierung von 2-Arylcyclohexanon-Derivaten **E** hergestellt werden könnten.

Die Synthese über Azid **B** benötigt drei Stufen, während der Syntheseweg über Nitroverbindung **D** nur zwei Reaktionsschritte erfordert. Die kürzere, zweistufige Reaktionssequenz, die über die Nitrierung von 2-Arylcyclohexanon-Derivaten **E** verläuft, ist für die Herstellung einer Substanzbibliothek attraktiver und wird daher näher betrachtet.

Bis vor wenigen Jahren waren nur zwei Verfahren zur Herstellung von α -Nitro- α -Arylcyclohexanonen literaturbekannt, die entweder über eine Arylierung von α -Nitrocyclohexanon unter Verwendung toxischer Organobleiverbindungen abliefen^[348] oder auf reaktive 1,3-Dicarbonylverbindungen limitiert waren, die mit Hilfe von rauchender Salpetersäure nitriert wurden.^[349]

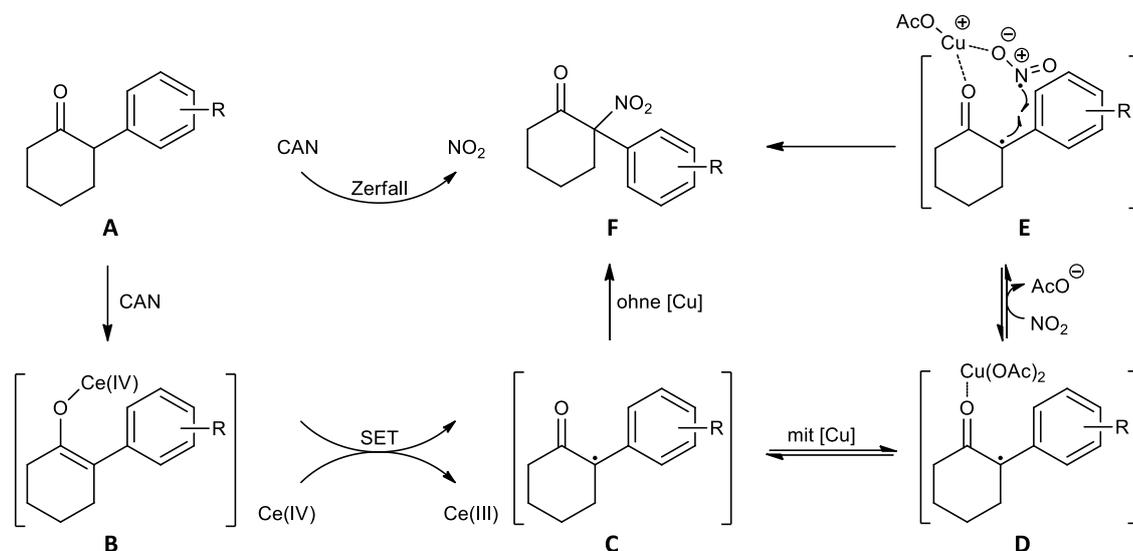
Zhang *et al.* etablierten schließlich 2017 eine breit anwendbare α -Nitrierung cyclischer α -Arylketone mit Hilfe des günstigen, leicht zu handhabenden und wenig toxischen Cerammoniumnitrats.^[306] Die Autoren nutzten die Eigenschaft des Cerammoniumnitrats aus, sich bei höherer Temperatur zu zersetzen, wobei neben weiteren Gasen und Cer(IV)-oxid entsprechend Reaktionsgleichung (1) das radikalische Stickstoffdioxid freigesetzt wird.^[350]



Zhang *et al.* beobachteten einen Anstieg der Ausbeute von 43% auf bis zu 60% nach Zugabe von Kupfer(II)-Acetat bei der Testreaktion einer Nitrierung von 2-Phenylcyclohexanon. Aufgrund dieser Beobachtung sowie Indizien, die einen radikalischen Verlauf der Reaktion nahelegen, wurde der in Schema 23 dargestellte Reaktionsmechanismus postuliert.^[306]

Dabei findet zunächst eine Lewis-Säure-Aktivierung von Carbonylverbindung **A** statt, wodurch die enolisierte Form **B** stabilisiert wird. Enolat **B** wird danach durch eine Ein-Elektronen-Übertragung (SET) auf ein Cer(IV)-Ion zu Radikal **C** oxidiert, welches direkt mit einem durch einen Zerfall aus Cerammoniumnitrat (CAN) entstehendem NO_2 -Molekül zu Nitroverbindung **F** reagieren kann. Cerammoniumnitrat dient somit gleichzeitig als Lewis-Säure, Oxidationsmittel

und Nitrierquelle.



Schema 23: Von Zhang *et al.* vorgeschlagener Mechanismus der α -Nitrierung von α -Arylketonen **A** mit Hilfe von Cerammoniumnitrat (CAN) zur Herstellung von Nitroverbindungen **F**.^[306,351]

Ein anderer Reaktionspfad verläuft über eine Koordination von Kupferacetat an die Carbonylgruppe von Cyclohexanon **C**. Am so gebildeten Kupfer-Komplex **D** kann danach ein Ligandenaustausch unter Bildung von Komplex **E** stattfinden. In diesem Komplex kommt es zu einer räumlichen Nähe zwischen dem NO_2^- und dem benzylicischen Radikal, wodurch die Radikalrekombination zu Nitroverbindung **F** erleichtert wird.^[306,351]

In Tabelle 7 wurden α -Nitrierungsreaktionen mit unterschiedlich substituierten Arylcyclohexanonen durchgeführt, wobei moderate bis mittlere Ausbeuten zwischen 18% und 52% erreicht wurden.

Die Ausbeuten der Derivate **86**, **88** und **89** liegen im Bereich der Literaturausbeuten. Die Beobachtung von Zhang *et al.*, dass elektronische Effekte der Arylsubstituenten nur einen geringen Einfluss auf die Reaktion ausüben,^[306] wird in Tabelle 7 bestätigt. Sowohl mit den elektronenreichen *ortho*- und *para*-Methoxy-Substraten **75** und **71** als auch mit dem elektronenarmen *ortho*- CF_3 -Derivat **77** wurden vergleichbare moderate Ausbeuten im Bereich 18-37% erreicht. Ausbeuten um die 50% wurden mit den sterisch weniger gehinderten Ketonen **80** und **76** erzielt.

Tabelle 7: α -Nitrierungen von α -Arylcyclohexanon mit Hilfe von Cerammoniumnitrat.^{[306]^a}

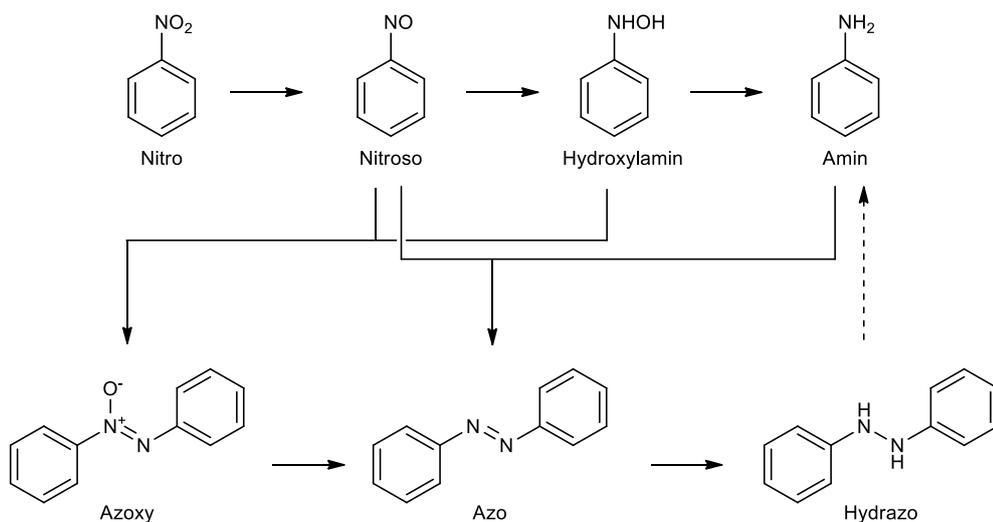
	Keton	Produkt	Reaktionszeit [h]	Ausbeute [%] ^b
1			21	18
2			24	48 (Lit.: 53-60%) ^[306,307]
3			19	37
4			20	52 (Lit.: 46%) ^[306,307]
5			46	33 (Lit.: 27%) ^[307]
6			13	33 (Lit.: 51%) ^[306]

^a Reaktionsbedingungen: 1.0 Äq. Arylcyclohexanon (0.1 M), 2.0 Äq. $(\text{NH}_4)_2\text{Ce}(\text{NO}_3)_6$, 0.2 Äq. $\text{Cu}(\text{OAc})_2$. ^b Isolierte Ausbeute.

Bei allen in Tabelle 7 durchgeführten Reaktionen trat eine Vielzahl an nicht identifizierten Nebenprodukten auf. Da es sich bei den Nitrierungsreaktionen um Reaktionen mit radikalischen Intermediaten handelt, sind Nebenreaktionen, wie eine Nitrierung des Arylrings^[352] und die Homokupplung zweier 2-Arylcyclohexanonradikale zu erwarten.^[353,354] Des Weiteren könnte das beim Zerfall von Cerammoniumnitrat entstehende Sauerstoffdiradikal durch Reaktion mit

den radikalischen Intermediaten bei den Nitrierungsreaktionen in Tabelle 7 zur Bildung weiterer Nebenprodukte führen. Aufgrund seiner hohen Reaktivität kann Cerammoniumnitrat mit Substraten, welche Alkohol-, Thioether-, Epoxid-, Alkylbenzol- oder aktivierte Methylengruppen besitzen, weitere Oxidationsnebenprodukte bilden,^[355] was das Substratspektrum der Nitrierungsreaktion einengt.

Um aus den in Tabelle 7 hergestellten Nitroverbindungen die entsprechenden Norketamin-Derivate zu erhalten, muss die Nitrogruppe zum Amin reduziert werden. Unter den bekannten Methoden zur Reduktion von Nitroverbindungen^[356] sind die katalytische Hydrierung durch ein Übergangsmetall (z. B. Pd, Pt, Ni) unter einer Wasserstoffatmosphäre,^[357] sowie die Béchamp-Reduktion in Anwesenheit eines Metalls mit niedriger Oxidationsstufe (z. B. Fe, Zn, Sn, Sm), das Elektronen in Gegenwart von Protonenquellen (AcOH, HCl, NH₄Cl, etc.) auf die Nitroverbindung überträgt,^[358] am geläufigsten. Die Reduktion von Nitroverbindungen verläuft über zahlreiche Zwischenstufen, wie in Schema 24 am Beispiel der Reduktion von Nitrobenzol zu Anilin gezeigt.^[357,359]

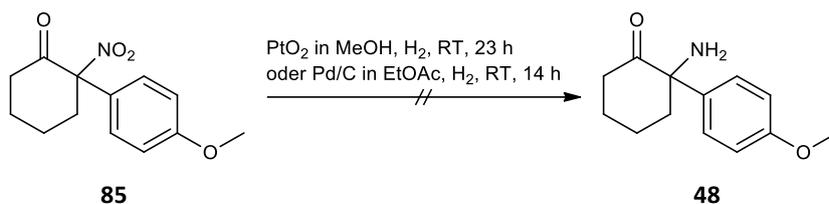


Schema 24: Intermediate der Reduktion von Nitrobenzol zu Anilin.^[357,359]

Dabei kann die Nitroverbindung entweder direkt über Nitroso- und Hydroxylamin-Intermediate zu Anilin reduziert werden oder es findet eine Kondensation zwischen einer intermediären Nitroverbindung und einem Hydroxylamin unter Bildung einer Azoxyverbindung statt. Diese wird danach weiter zur Azoverbindung reduziert. Alternativ kann die Azoverbindung durch eine Kondensation von Amin und Nitroverbindung entstehen. Das Azo-Intermediat wird schließlich weiter zur Hydrazoverbindung und unter den Bedingungen einer katalytischen Hydrierung zu Anilin reduziert. Bei Béchamp-Reduktionen unter Verwendung von Samarium in

Methanol scheint die Stickstoff-Stickstoff-Bindung einer weiteren Reduktion zum Amin zu widerstehen, und symmetrische Hydrazo-Derivate wurden als Nebenprodukte isoliert.^[360]

In Schema 25 wurde die katalytische Hydrierung von *para*-Methoxy-Derivat **85** zur Herstellung von Amin **48** sowohl mit dem Adams-Katalysator PtO₂ als auch mit Palladium auf Aktivkohle unter einer Wasserstoffatmosphäre in verschiedenen Lösungsmitteln getestet. Beim Versuch mit Platin(IV)-oxid wurde überraschenderweise statt einer Produktbildung nur das denitrierte Hydrogenolyseprodukt neben Spuren des bei der Reduktion gebildeten Hydroxylamin-Zwischenprodukts massenspektrometrisch detektiert. Da Faktoren wie das Substrat, das Lösungsmittel, die Katalysatoroberfläche und die Art der Wasserstoffquelle die Entstehung von Hydrogenolyse Nebenprodukten beeinflussen,^[361] wurden die Reaktionsbedingungen geändert. In einem Versuch mit Palladium auf Aktivkohle als Katalysator im aprotischen Lösungsmittel Ethylacetat ließ sich das Ergebnis aber nur unwesentlich verbessern. Neben wenig Produkt wurde auch hier hauptsächlich Hydrogenolyseprodukt gefunden.



Schema 25: Versuchte katalytische Hydrierung von *para*-Methoxy-Derivat **85**.

Da die Reduktion in Schema 25 mittels katalytischer Hydrierung unbefriedigend verlief, wurde eine Béchamp-Reduktion mit aktiviertem Zink in Anwesenheit von Essigsäure^[306] durchgeführt (Tabelle 8). Unter diesen Bedingungen gelang die Reduktion der Nitrogruppe und die Norketamin-Derivate **90**, **36**, **43**, **91** und **23** wurden mit Ausbeuten zwischen 62% und 99% isoliert.

Phenyl-Derivat **86**, *ortho*-Methoxy-Derivat **87** und *ortho*-Chlor-Derivat **68** ließen sich unter den in Tabelle 8 dargestellten Reaktionsbedingungen selektiv zu den entsprechenden Aminen **90**, **36** und **23** reduzieren. Nach einer Behandlung mit Base und anschließender Extraktion wurden diese drei Norketamin-Derivate mit sehr guten Ausbeuten erhalten. Bei der Reduktion der Nitroverbindungen **88** und **89** wurde die Bildung geringer Mengen von Zwischen- bzw. Nebenprodukten der Reduktion wie den entsprechenden Hydroxylaminverbindungen, sowie der Azoverbindung zweier kondensierter Substrate und deren reduzierte Hydrazoform massenspektrometrisch detektiert (vgl. Schema 24). Des Weiteren wurde bei der Reduktion von

ortho-CF₃-Derivat **89** die Bildung geringer Mengen des denitrierten Hydrogenolyseprodukts beobachtet.

Tabelle 8: Béchamp-Reduktion von α -Nitro- α -Arylcyclohexanon zu Norketamin-Derivaten.^a

	Keton	Produkt	Reaktionszeit [h]	Ausbeute [%] ^b
1			17	99
	86	90		
2			3	90
	87	36		
3			6.5	64
	88	43		
4			3	62
	89	91		
5			15	89 (Lit.: 89%) ^[306]
	68	23		

^a Reaktionsbedingungen: 1.0 Äq. Nitroketon (0.1 M), 6.0 Äq. Zinkstaub. ^b Isolierte Ausbeute.

Obleich eine Hydrogenolyse der N-N-Bindung monosubstituierter Hydrazine mit Zink in Essigsäure leicht stattfindet,^[362] wird in der Literatur keine reduktive Spaltung disubstituierter Hydrazine unter diesen Reaktionsbedingungen beschrieben. Durch eine katalytische Hydrogenolyse der N-N-Bindung bei hohem Druck und hoher Temperatur könnten sich die Azo- und Hydrazonebenprodukte spalten lassen.^[363] Die Entstehung der Azo- und Hydrazonebenprodukte bei der Reduktion von Nitroverbindung **88** und **89**, sowie des

unerwünschten Hydrogenolyseprodukts in Versuch 4 (Tabelle 8) hätte sich möglicherweise durch eine Optimierung der Reaktionsbedingungen bei Verwendung anderer Metalle und Protonenquellen reduzieren lassen.

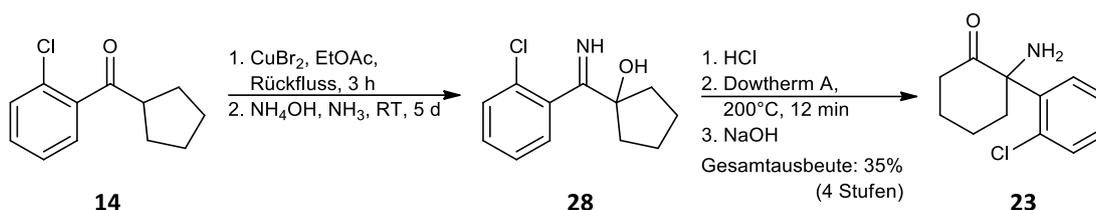
Über die Reaktionssequenz aus α -Arylierung von Cyclohexanon, Nitrierung und Reduktion ließen sich im Unterschied zu den in Kapitel 3.1.1 und Kapitel 3.1.2 durchgeführten Experimenten sowohl elektronenarme als auch elektronenreiche Norketamin-Derivate mit verschiedenen Substitutionsmustern herstellen.

Allerdings fielen die Ausbeuten der Pd-katalysierten α -Arylierung von Cyclohexanon und der radikalischen Nitrierung mit Hilfe von Cerammoniumnitrat infolge der Bildung einer Vielzahl von Nebenprodukten nur relativ niedrig aus. Die unbefriedigenden Ausbeuten, sowie die Tatsache, dass die Pd-katalysierte Kupplung von 2-Brompyridin mit Cyclohexanon nur spurenweise stattfand und somit ein synthetischer Zugang zu einem Pyridyl-substituierten Norketamin-Derivat verschlossen blieb, führte zu der Motivation eine alternative Synthese, die selektiver ablaufen und ein breiter gefächertes Substratspektrum zulassen soll, zu entwickeln. In den folgenden Kapiteln wird die Synthese von Norketamin- und Hydroxynorketamin-Derivaten mit Hilfe einer Diels-Alder-Reaktion als zentralem Reaktionsschritt diskutiert.

3.2 Herstellung von Norketamin-Derivaten per Diels-Alder-Reaktion

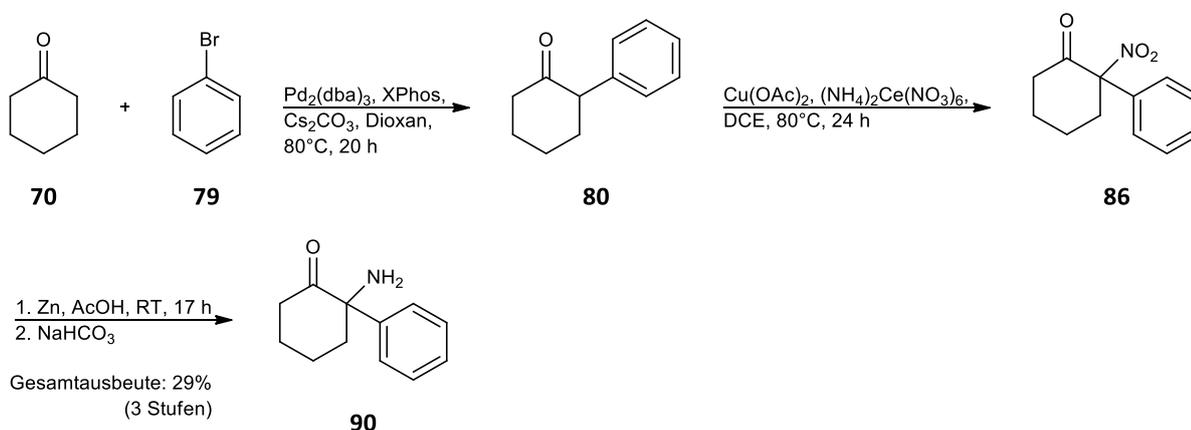
In Kapitel 3.1 wurden literaturbekannte Methoden zur Herstellung von Norketamin-Derivaten verwendet, über die unterschiedlich substituierte Norketamin-Analoga mit Gesamtausbeuten zwischen 8% und 35% zugänglich waren.

Die höchste Ausbeute wurde bei der Herstellung von Norketamin (**23**) über eine Hydroxyiminumlagerung erreicht (Schema 26), wohingegen bei den Methoxy-Derivaten **34**, **40** und **45** die Hydroxyiminbildung nur moderat oder gar nicht ablief.



Schema 26: Synthese von Norketamin (**23**) per Hydroxyiminumlagerung.

Deschloronorketamin (**90**) wurde über die Reaktionssequenz Arylierung, Nitrierung und Reduktion mit einer Gesamtausbeute von 29% hergestellt (Schema 27). Die Ausbeuten der *ortho*-Methoxy- (**36**), *meta*-Methoxy- (**43**) und *ortho*- CF_3 -Derivate (**91**) über die Arylierungs-, Nitrierungs- und Reduktionssequenz lagen zwischen 8% und 17%.



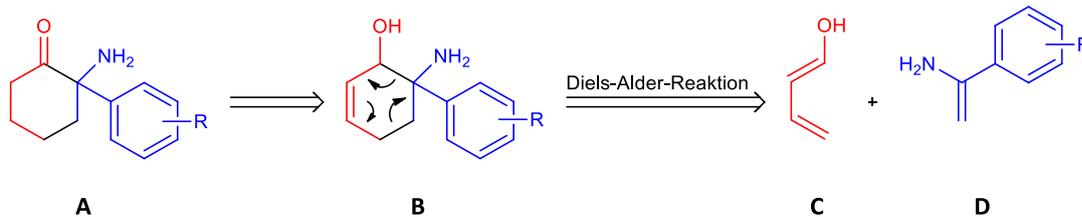
Schema 27: Synthese von Deschloronorketamin (**90**) per α -Arylierungs-, Nitrierungs- und Reduktionssequenz.

Hier kam es v. a. bei der α -Arylierung von Cyclohexanon und der anschließenden Nitrierung mit Cerammoniumnitrat zur Bildung zahlreicher Nebenprodukte. Die versuchte Arylierungsreaktion zur Synthese des Heteroaryl-Derivats 2-Pyridylcyclohexanon (**78**) lief nur äußerst langsam und mit einem sehr geringen Umsatz ab, so dass kein Produkt isoliert werden konnte.

Dem Anspruch einer universell einsetzbaren Synthese, über die unterschiedlich substituierte Norketamin-Derivate mit guten Ausbeuten bei einem möglichst geringen präparativen Aufwand

hergestellt werden können, werden die bislang publizierten Synthesen somit nicht gerecht. Es bestand also weiterhin Bedarf an einer Synthese, mit der eine Vielzahl von Norketamin-Derivaten in guten Ausbeuten hergestellt werden können.

Da Norketamin-Derivate einen Cyclohexanonring als zentrales Strukturelement besitzen, könnte eine Diels-Alder-Reaktion, deren Produkte sechsgliedrige Ringe sind, einen neuen und bislang nicht publizierten Zugang zu Ketamin-analogen Verbindungen darstellen (Schema 28).



Schema 28: Prinzipieller Zugang zu Norketamin-Derivaten **A** per Diels-Alder-Reaktion.

Cyclohexanone wie Norketamin-Derivate **A** sind nicht direkt über eine Cycloaddition zugänglich. Doch aus Cyclohexenolen **B** könnten Cyclohexanone **A** leicht durch eine Oxidation der OH-Gruppe und eine Reduktion der Cyclohexen-Doppelbindung hergestellt werden. In Schema 28 wurde Aminoalkohol **B** über einer Retro-Diels-Alder-Reaktion in die Synthons **C** und **D** zerlegt, um das Prinzip der Synthese von Norketamin-Derivaten über eine Cycloaddition zu veranschaulichen. Die Bausteine **C** und **D** stellen allerdings keine optimalen Reaktionspartner für eine Diels-Alder-Reaktion dar. Enol **C** würde mit dem tautomeren Aldehyd im Gleichgewicht stehen und das elektronenreiche Enamin **D** wäre ein ungeeignetes Dienophil für eine Diels-Alder-Reaktion mit normalem Elektronenbedarf.

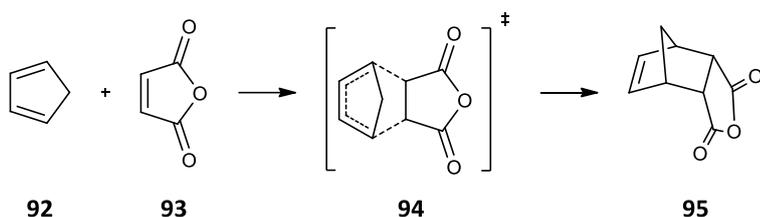
Da Diels-Alder-Reaktionen oftmals mit sehr guten Ausbeuten und diastereoselektiv ablaufen und sogar mit Hilfe eines chiralen Auxiliars oder eines optisch reinen Katalysators enantioselektiv durchgeführt werden können, bietet die Cycloaddition als Schlüsselreaktion für eine Synthese von Ketamin-analogen Verbindungen, die Möglichkeit enantiomerenreine Norketamin-Derivate herzustellen.^[364]

Adäquate Bausteine zur Herstellung von Norketamin-Derivaten über eine Cycloaddition werden in retrosynthetischen Analysen in Kapitel 3.2.2 und Kapitel 3.2.3 entwickelt. Zuvor soll aber im folgenden Abschnitt kurz auf die wichtigsten Aspekte der Diels-Alder-Reaktion eingegangen werden.

3.2.1 Die Diels-Alder-Reaktion

Seit ihrer Entdeckung durch Otto Diels und Kurt Alder im Jahr 1927,^[365] gewann die nach ihnen benannte Diels-Alder-Reaktion aufgrund seiner Effizienz, der hervorragenden Atomökonomie, der Stereospezifität und der oftmals ausgezeichneten Regio- und Diastereoselektivität eine zentrale Bedeutung für die Herstellung von Naturstoffen^[366] sowie bei der Synthese pharmazeutischer Wirkstoffe oder bei biomedizinischen Anwendungen.^[367,368]

Eine klassische Diels-Alder Reaktion ist in Schema 29 dargestellt.^[369] Die [4+2]-Addition erfolgt pericyclisch zwischen einem konjugierten Dien, z.B. Cyclopentadien (**92**), und einem substituierten Alken (Dienophil), z.B. Maleinsäureanhydrid (**93**), unter Bildung des Cyclohexens **95**. Als konzertierte Cycloadditionen verlaufen Diels-Alder-Reaktionen stereospezifisch unter *cis*-Anlagerung, d.h. stereochemische Informationen der Reaktanden (also eine *cis*- bzw. *trans*-Konfiguration der beteiligten Doppelbindungen) finden sich im Diels-Alder-Produkt wieder.^[369,370] Der Übergangszustand **94** der Diels-Alder-Reaktion besitzt mit sechs delokalisierten π -Elektronen einen aromatischen Charakter.



Schema 29: Die klassische Diels-Alder-Reaktion zwischen Cyclopentadien (**92**) und Maleinsäureanhydrid (**93**) führt stereospezifisch zu Cyclohexen **95**.^[369]

Bedingung für den Ablauf der Cycloaddition ist die Überlappung von zwei Molekülorbitalen, welche eine kompatible Symmetrie besitzen müssen (Abbildung 24).

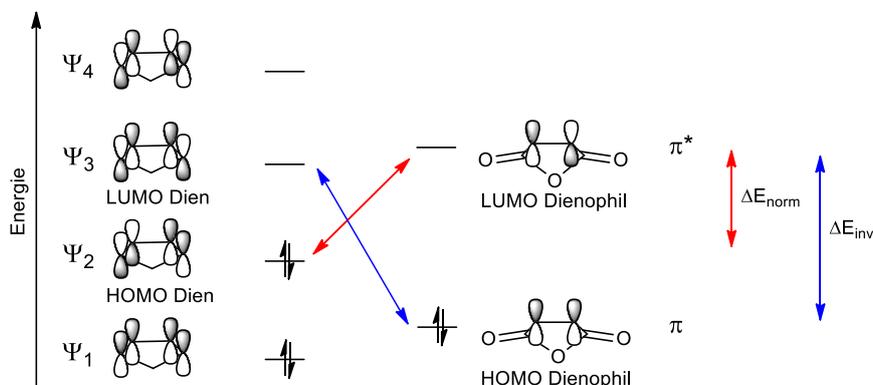


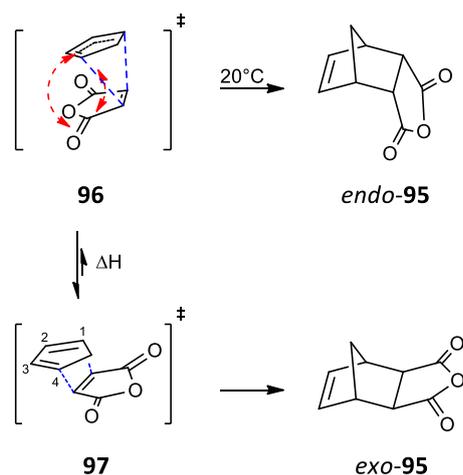
Abbildung 24: Molekülorbitalschema für die Diels-Alder-Reaktion zwischen Cyclopentadien und Maleinsäureanhydrid (roter Pfeil: normaler Elektronenbedarf; blauer Pfeil: inverser Elektronenbedarf).^[371]

Diese Voraussetzung wird zum einen für die Kombination des höchsten besetzten

Molekülorbitals (Highest Occupied Molecular Orbitale = HOMO) des Diens mit dem tiefsten unbesetzten Molekülorbitale (Lowest Unoccupied Molecular Orbitale = LUMO) des Dienophils (roter Pfeil in Abbildung 24) und zum anderen für die Kombination des LUMO des Diens mit dem HOMO des Dienophils (blauer Pfeil in Abbildung 24) erfüllt.^[371,372]

Damit Diels-Alder-Reaktionen effizient ablaufen, müssen Dien und Dienophil besondere elektronische Eigenschaften aufweisen. Da elektronenreiche Diene ein höheres HOMO und elektronenarme Dienophile ein niedrigeres LUMO besitzen, ist der Energieunterschied ΔE_{norm} zwischen den beiden Grenzorbitalen dann besonders niedrig, was zu einer besseren Überlappung im Übergangszustand führt (Diels-Alder-Reaktion mit „normalem Elektronenbedarf“). Aufgrund des im Vergleich zur Diels-Alder-Reaktion mit normalem Elektronenbedarf größeren Energieunterschieds ΔE_{inv} zwischen dem HOMO des Dienophils und dem LUMO des Diens, treten Diels-Alder-Reaktionen mit „inversem Elektronenbedarf“ seltener auf. Hier kann der Energieunterschied verringert werden, indem das Dienophil mit elektronenspendenden Gruppen und das Dien mit konjugierten elektronenziehenden Gruppen ausgestattet ist.^[371]

Über Diels-Alder-Reaktionen können zwei diastereomere Formen gebildet werden, das *endo*- oder das *exo*-Produkt, wie in Schema 30 am Beispiel der Cycloaddition zwischen Cyclopentadien und Maleinsäureanhydrid dargestellt.



Schema 30: *Endo*-Selektivität der Diels-Alder-Cycloaddition (blau: primäre Orbitalwechselwirkungen zwischen p-Orbitalen von Cyclopentadien und Maleinsäureanhydrid; rote Doppelpfeile: sekundäre Orbitalwechselwirkungen zwischen Carbonylgruppen und der sich ausbildender Doppelbindung des Cyclohexenprodukts). Aufgrund sekundärer Orbitalwechselwirkungen findet eine bevorzugte Bildung des kinetischen *endo*-Produkts statt. Beim Erhitzen von *endo*-95 steht es mit dem thermodynamisch stabileren Isomer *exo*-95 im Gleichgewicht.^[373]

Die beiden diastereomeren Produkte *endo*-95 bzw. *exo*-95 ergeben sich aus den beiden Übergangszuständen 96 bzw. 97. Obgleich das sterisch weniger gehinderte *exo*-Produkt *exo*-95

thermodynamisch stabiler ist, beobachtet man oftmals eine bevorzugte Bildung des kinetischen *endo*-Diastereomers *endo-95*.^[369,374] Alder und Stein fassten dieses Reaktionsverhalten empirisch mit der Regel der „maximalen Anhäufung von Doppelbindungen“ (*endo*-Regel)^[369,374] zusammen, die bei Dienophilen, welche ungesättigte Gruppen in Konjugation zur reagierenden Doppelbindung besitzen, häufig zutrifft.

Zur Erklärung der *endo*-Selektivität der Diels-Alder-Reaktion, ist das Modell sekundärer Orbitalwechselwirkungen am weitesten akzeptiert, das 1965 von Woodward und Hoffmann^[375] vorgeschlagen und anschließend von Salem und Houk^[376,377] untermauert wurde. Dabei wird von einer Orbitalüberlappung zwischen der sich während der Diels-Alder-Reaktion bildenden Doppelbindung mit einer zur Doppelbindung des Dienophils konjugierten Gruppe (z. B. einer Carbonylgruppe) ausgegangen.^[378] Durch derartige sekundäre Orbitalwechselwirkungen kommt es zu einer Verringerung der Energie des *endo*-Übergangszustands **96** im Vergleich zum *exo*-Übergangszustand **97** (Abbildung 25) und damit unter kinetisch kontrollierten Reaktionsbedingungen zur favorisierten Bildung von *endo-95* gegenüber *exo-95*. Diese sekundäre Orbitalwechselwirkung ist beim *exo*-Übergangszustand **97** nicht erreichbar (Schema 30).^[366,375]

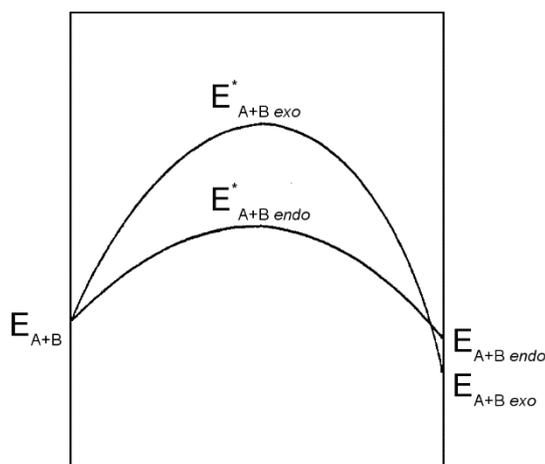


Abbildung 25: Energiediagramm der Diels-Alder-Reaktion zwischen einem Dien A und einem Dienophil B. Energetisch liegt der Übergangszustand zum *exo*-Produkt ($E_{AB\ exo}^*$) oberhalb des *endo*-Übergangszustands $E_{AB\ endo}^*$, der durch sekundäre Orbitalwechselwirkungen stabilisiert wird. Das *exo*-Produkt ist thermodynamisch stabiler als das *endo*-Produkt ($E_{AB\ endo} > E_{AB\ exo}$).^[379]

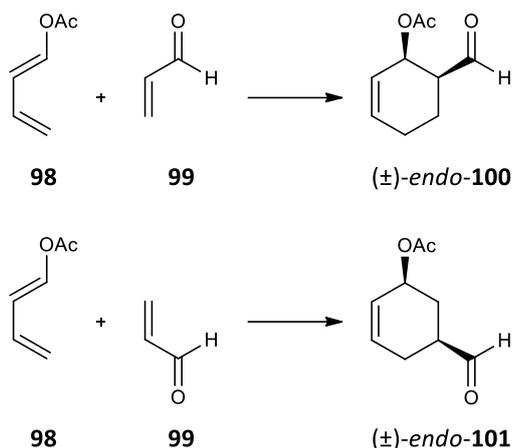
Mit Dienophilen, welche keine konjugierten funktionellen Gruppen besitzen, können derartige sekundäre Orbitalwechselwirkungen nicht ausgebildet werden. Dennoch beobachtet man bei Diels-Alder-Reaktionen mit reinen Kohlenwasserstoffen (bspw. mit Cyclopropen als Dienophilkomponente) eine *endo*-Selektivität. Diese wird auf spezielle sekundäre Orbitalwechselwirkungen, die von der einzigartigen Struktur der Cyclopropen-Molekülorbitale herrühren, zurückgeführt.^[380]

Die Existenz sekundärer Orbitalwechselwirkung wird inzwischen kontrovers diskutiert.^[381–383] An der Stelle bzw. zusätzlich zu sekundären Orbitalwechselwirkungen wird eine Kombination aus Lösungsmittelleffekten, sterischen Wechselwirkungen, Wasserstoffbrückenbindungen, prä-reaktiven van der Waals-Wechselwirkungen und elektrostatischen Kräften für eine Stereoselektivität der Diels-Alder-Reaktion verantwortlich gemacht.^[379,382,384–386]

Die *endo*-Regel sagt die *endo*-Selektivität bei kinetisch kontrollierten, thermischen Diels-Alder-Reaktionen mit starren, stark aktivierten cyclischen Dienophilen wie Maleinsäureanhydrid oder Benzochinon gewöhnlich erfolgreich voraus. Bei Erweiterung der Regel zu thermischen Reaktionen mit acyclischen Dienophilen ist diese dahingegen weniger zuverlässig. Obgleich eine *exo*-Selektivität weniger häufig beobachtet wird, existieren zahlreiche Gegenbeispiele zur *endo*-Regel, bei denen Diels-Alder-Reaktionen *exo*-selektiv verlaufen.^[386–393] Eine *exo*-Selektivität ist oftmals den Substitutionsmustern der verwendeten Diene und Dienophile zuzuschreiben, durch die destabilisierende sterische Spannungen im *endo*-Übergangszustand generiert werden.^[394] Verschiedene Katalysatoren scheinen zudem *exo*-selektive Diels-Alder-Reaktionen zu fördern.^[395–399]

Durch den Einsatz von Lewis-Säure Katalysatoren werden Diels-Alder-Cycloadditionen mit normalem Elektronenbedarf infolge einer Komplexierung des Dienophils und einer damit einhergehenden Herabsetzung des LUMOs und somit einer Verringerung der Energielücke zwischen dem LUMO des Dienophils und dem HOMO des Diens beschleunigt. Da der *endo*-Übergangszustand (**96** in Schema 30) aufgrund sekundärer Orbitalwechselwirkungen stärker stabilisiert ist als der *exo*-Übergangszustand **97**, fördern Lewis-Säure Katalysatoren eine Erhöhung des *endo*-/*exo*-Verhältnis.^[366,400] Oft werden in der Literatur chirale Lewis-Säuren für enantioselektive Diels-Alder-Reaktionen verwendet.^[364] Neben der häufig verwendeten Lewis-Säure Katalyse sind Brønsted-Säure und Base,^[401] sowie Lewis-Base-^[402] und organokatalysierte Diels-Alder-Reaktionen^[403] bekannt.

In der in Schema 31 abgebildeten Diels-Alder-Reaktion zwischen dem konjugierten Enolacetat **98** und Acrolein (**99**) ist die Bildung zweier regioisomerer Produkte ((±)-*endo*-**100** oder (±)-*endo*-**101**) denkbar.



Schema 31: Mögliche Regioisomere $(\pm)\text{-endo-100}$ und $(\pm)\text{-endo-101}$ bei der *endo*-selektiven Diels-Alder-Reaktion zwischen Acetoxydien **98** und Acrolein (**99**).

Tatsächlich wird ausschließlich das Entstehen eines Regioisomers, des 1,2-disubstituierten Cyclohexens $(\pm)\text{-endo-100}$ beobachtet, wohingegen eine Bildung des 1,3-disubstituierten Isomers $(\pm)\text{-endo-101}$ nicht stattfindet.^[404] Eine Erklärung hierfür liefert eine Molekülorbitalbetrachtung der Orbitalkoeffizienten. Die Orbitalkoeffizienten vom HOMO des Diens sind durch die Acetoxygruppe im Vergleich zum unsubstituierten Butadien verzerrt (Abbildung 26 a).^[372] Die durch den Einfluss der Acetoxygruppe entstehende Verzerrung der Orbitalkoeffizienten im Acetoxybutadien **98** führt zur Ausbildung des größten Koeffizienten am endständigen Kohlenstoffatom, wo sich die nukleophilste Stelle im Molekül befindet. In ähnlicher Weise befindet sich der größte Orbitalkoeffizienten im LUMO des Dienophils Acrolein (**99**) am β -ständigen Kohlenstoffatom, wo das Molekül die elektrophilste Position aufweist (Abbildung 26 b).

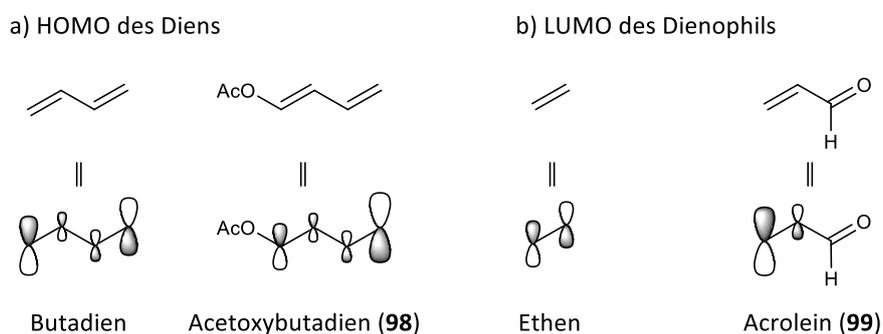


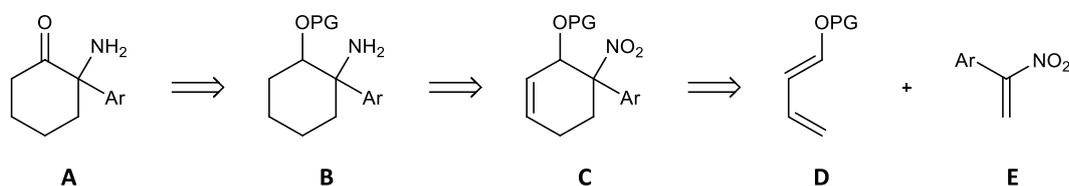
Abbildung 26: a) Verzerrung der Orbitalkoeffizienten des HOMOs in Acetoxybutadien (**98**) verglichen mit Butadien und b) Verzerrung der Orbitalkoeffizienten des LUMOs in Acrolein (**99**) verglichen mit Ethen.

Im Übergangszustand der Diels-Alder-Reaktion kommt es zu einer bevorzugten Bindungsknüpfung zwischen den Reaktionspartnern an den Positionen mit den jeweils größten Orbitalkoeffizienten, was die Regioselektivität der Reaktion verursacht.^[372]

Neben den oben beschriebenen elektronischen Effekten beeinflussen weitere Faktoren, wie z.B. der Abbau von Ringspannungen bei cyclischen Dienophilen, deren Reaktivität. Des Weiteren spielen sterische Effekte eine Rolle bei der Reaktionsgeschwindigkeit von Diels-Alder-Reaktionen. So sind im Allgemeinen Dienophile mit terminaler Doppelbindung reaktiver als solche mit internen Doppelbindungen. Zudem hat das Lösungsmittel einen Einfluss auf die Reaktivität. In organischen Lösungsmitteln wird mit zunehmender Polarität im Allgemeinen eine schwache Zunahme der Reaktionsgeschwindigkeit und der *endo*-Selektivität der Diels-Alder-Reaktion beobachtet.^[405] Dahingegen wird in Wasser oftmals eine außergewöhnliche Reaktionsbeschleunigung gefunden, die weniger auf die Polarität oder Wasserstoffbrückenbindungen des Lösungsmittels, sondern v.a. auf hydrophobe Wechselwirkungen zurückgeführt wird, durch die die organischen Reaktanten in eine enge räumliche Nachbarschaft kommen.^[406,407]

3.2.2 Diels-Alder-Reaktion mit α -Nitrostyrol

Eine mögliche Retrosynthese zur Herstellung von Norketamin-Derivaten ist in Schema 32 dargestellt. Keton **A** kann aus dem geschützten Alkohol **B** durch eine Abspaltung der Schutzgruppe (PG) und anschließende Oxidation gewonnen werden. Cyclohexylamin **B** ist durch eine Reduktion von Nitrocyclohexen **C** zugänglich, welches das Produkt einer Diels-Alder-Reaktion zwischen dem *O*-geschützten Butadienol **D** und α -Nitrostyrol **E** darstellt. Mit Hilfe dieser bislang nicht literaturbekannten Synthesestrategie könnten Norketamin-Derivate somit über eine dreistufige Synthese auf eine elegante Weise zugänglich sein.

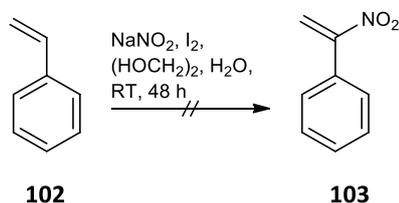


Schema 32: Retrosynthetische Analyse zur Herstellung von Norketamin-Derivaten **A** per Diels-Alder-Reaktion zwischen einem Butadienol-Derivat **D** und einem α -Nitrostyrol **E**.

Diels-Alder-Reaktionen mit α -Nitrostyrolen, die aufgrund ihrer elektronenziehenden Nitrogruppe sehr gute Dienophile darstellen sollten, sind im Gegensatz zu [4+2]-Cycloadditionen mit β -Nitrostyrolen^[408,409] bislang nicht in der Literatur beschrieben.

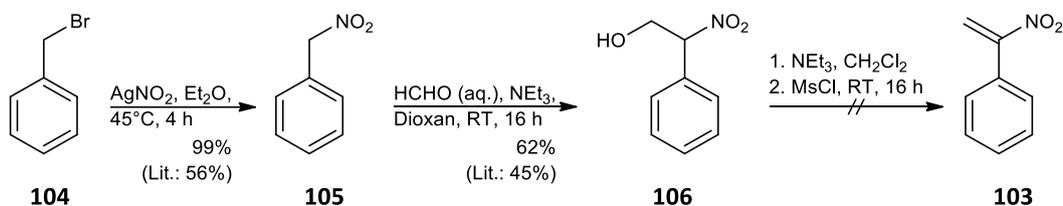
Die Herstellung von α -Nitrostyrol wurde zunächst entsprechend einer aktuellen Publikation durchgeführt (Schema 33), in der eine Nitrierung von Styrol (**102**) in α -Position mit Hilfe von Iod

und Natriumnitrit beschrieben wird.^[410] Doch statt des erwünschten α -Nitrostyrols (**103**) wurde in Schema 33 das *E*-konfigurierte β -Isomer isoliert, welches vermutlich über eine literaturbekannte Umlagerung aus initial gebildetem α -Isomer entstanden ist.^[411,412]



Schema 33: Versuchte Synthese von α -Nitrostyrol (**103**) per Addition von Nitrit an ein intermediäres Iodonium-Ion.^[410]

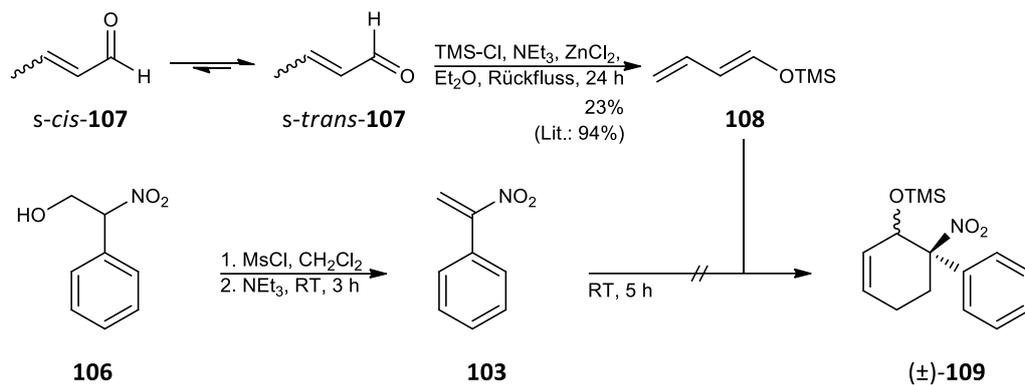
Ein weiterer Versuch zur Herstellung von Nitroverbindung **103** führte über eine nukleophile Substitution von Benzylbromid (**104**) mit Silber(I)-nitrit wodurch Nitroverbindung **105** entstand,^[413] aus welcher über eine Henry-Reaktion mit Formaldehyd Nitroalkohol **106** erhalten wurde^[414,415] (Schema 34). Alkohol **106** sollte anschließend in Anlehnung an eine Publikation von Ohwada *et al.* mesyliert und mit Hilfe von Triethylamin zu Nitrostyrol **103** eliminiert werden.^[415] Statt des erwünschten Styrols **103** wurde auch hier nur das β -Isomer isoliert. Mildere Reaktionsbedingungen für die Eliminierungsreaktion, wie eine Verringerung der Reaktionstemperatur auf 0°C oder eine versuchte Eliminierung unter Mitsunobu-Bedingungen^[416] brachten keine Verbesserung.



Schema 34: Versuchte Synthese von α -Nitrostyrol (**103**) per Eliminierung eines *in situ* mesylierten Alkohols **106**.^[415]

Unter Berücksichtigung der beobachteten Instabilität des in Schema 33 und Schema 34 initial entstandenen α -Nitrostyrols **103**, aus dem vermutlich im Laufe der Reaktion oder während der Aufarbeitung des Rohprodukts das unerwünschte β -Isomer entstanden ist, wurde in Schema 35 versucht, *in situ* hergestelltes Dienophil **103** über eine Diels-Alder-Reaktion mit Butadienol-Derivat **108**, das durch Reaktion einer Isomerenmischung aus *E*-/*Z*-Crotonaldehyd (**107**) mit TMS-Cl hergestellt wurde,^[417] abzufangen. In Übereinstimmung mit der Literatur wurde die alleinige Bildung des *E*-konfigurierten Isomers **108** beobachtet,^[418] welches aus dem im Vergleich zum *s-cis*-Konformer stabileren *s-trans*-Konformer von Crotonaldehyd, bei dem die gegenseitige Abstoßung der π -Elektronen zwischen der Kohlenstoff-Kohlenstoff- und der

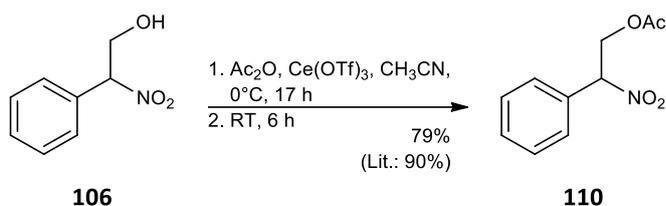
Kohlenstoff-Sauerstoff-Doppelbindung am geringsten ist,^[419,420] entsteht.



Schema 35: Versuchte Diels-Alder-Cycloaddition zur Synthese von (\pm) -**109** durch eine Reaktion mit *in situ* hergestelltem α -Nitrostyrol (**103**) und Dien **108**.

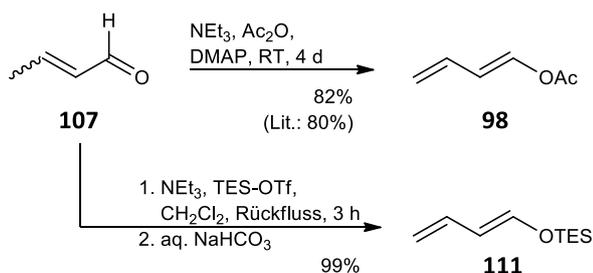
Mit Hilfe einer gaschromatographischen Analyse des Rohprodukts wurde α -Nitrostyrol (**103**) neben einer größeren Menge des unerwünschten β -Nitrostyrols detektiert. Unter den gewählten Reaktionsbedingungen wurde weder Cyclohexen (\pm) -**109** noch das möglicherweise aus dem β -Isomer entstehende Diels-Alder-Produkt identifiziert.

Moorthy *et al.* umgingen das bekannte Problem der Instabilität von α -Nitrostyrol, indem die Forschergruppe aus 2-Nitro-2-phenylethanol (**106**) das acetylierte Derivat **110** herstellte und isolierte. Dieses wurde *in situ* mit Hilfe einer schwachen Base zum erwünschten α -Nitrostyrol eliminiert und dort für eine Michael-Addition eingesetzt.^[414] Mit der Absicht, dieser Strategie zu folgen, wurde zunächst Ester **110** aus Nitroalkohol **106** in Schema 36 hergestellt.^[414,421]



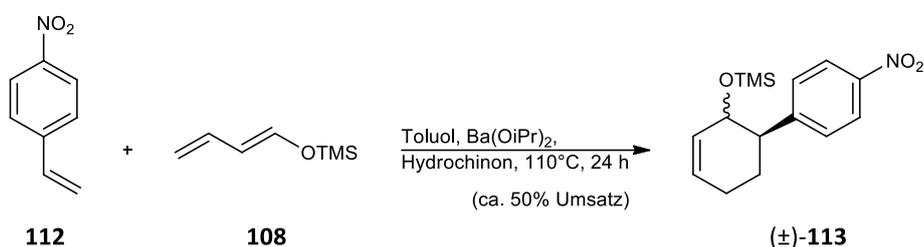
Schema 36: Synthese des acetylierten Alkohols **110**.^[414,421]

Zudem wurden die im Vergleich zu TMS-Enolether **108** weniger flüchtigen und stabileren Diene **98**^[422] und **111**^[423] ausgehend von einer Isomerenmischung aus *E*-/*Z*-Crotonaldehyd (**107**) synthetisiert (Schema 37). Ebenso wie beim TMS-geschützten Dien **108** in Schema 35 wurden auch hier beide Diene mit der stabileren *E*-Konfiguration isoliert.^[418–420] Im Falle des acetylierten Derivats **98** ließ sich überschüssiges Acetanhydrid durch eine Destillation nicht vollständig entfernen, von dem bei Diels-Alder-Reaktionen allerdings kein störender Einfluss erwartet wurde.



Schema 37: Synthese von Acetoxy-Dien **98** und TES-Dien **111** aus Crotonaldehyd (**107**).^[422,423]

Da in Schema 35 bei Raumtemperatur keine Diels-Alder-Reaktion stattfand, wurden in einem Vorversuch mit dem im Vergleich zu α -Nitrostyrol stabileren 4-Nitrostyrol (**112**) die dafür erforderlichen Bedingungen identifiziert (Schema 38).



Schema 38: Vorversuch zur Identifizierung der Reaktionsbedingungen für die Diels-Alder-Reaktion von α -Nitrostyrol unter Verwendung des stabilen Dienophils **112**.

Aufgrund der größeren Entfernung der Nitrogruppe in **112** im Vergleich zu α -Nitrostyrol (**103**) ist hier jedoch mit einer geringen Reaktionsgeschwindigkeit zu rechnen. Nach viertägigem Erhitzen unter Rückfluss in Toluol in Anwesenheit des Radikalfängers Hydrochinon wurde ein Umsatz von etwa 50% gaschromatographisch festgestellt. Diese recht lange Reaktionszeit ließ sich durch den Zusatz von 30 mol% Bariumisopropoxid auf 24 Stunden verringern. Als Erklärung für diese Reaktionsbeschleunigung schlagen Yamatsugu *et al.* eine Erhöhung des HOMO von Siloxydien **108** durch die Bildung eines hypervalenten Silikats oder einer Transmetallierung in Gegenwart des Metallalkoxids vor.^[424]

Die in Schema 38 gefundenen Reaktionsbedingungen decken sich gut mit den Reaktionsbedingungen für publizierte Diels-Alder-Reaktionen mit β -Nitrostyrolen, die zwischen 130°C und 150°C meist in Toluol durchgeführt werden,^[425,426] und wurden daher auf die in Tabelle 9 durchgeführten Diels-Alder-Reaktionen übertragen. Die Produkte (\pm) -**114** bzw. (\pm) -**115** wurden bei allen in Tabelle 9 durchgeführten Versuchen als *endo*-/*exo*-Diastereomerenmischung mit einer schwach ausgeprägten *endo*-Präferenz erhalten.

Tabelle 9: Diels-Alder-Reaktionen unter Verwendung von α -Nitrostyrol-Precursor **106** oder **110**. Das *in situ* erzeugte α -Nitrostyrol (**103**) wurde mit Dien **98** oder **111** zur Reaktion gebracht.^a

	106 R = -H	98 R' = -Ac						
	110 R = -OAc	111 R' = -TES				(\pm)- 114 R = -Ac		
						(\pm)- 115 R = -TES		

	-R	-R'	Lösungs- mittel	Temperatur [°C]	Zeit [h]	Produkt	Ausbeute [%]	<i>d.r.</i> (<i>endo:exo</i>) ^d
1	-H	-Ac	Toluol	110	5	(\pm)- 114	8	2:1
2 ^b	-Ac	-Ac	Toluol	110	5	(\pm)- 114	8	2:1
3	-H	-Ac	<i>o</i> -Xylol	140	5	(\pm)- 114	8	2:1
4 ^c	-H	-Ac	<i>o</i> -Xylol	140	0.5	(\pm)- 114	16	2:1
5 ^c	-H	-Si(CH ₂ CH ₃) ₃	<i>o</i> -Xylol	140	0.5	(\pm)- 115	33	3:2

^aReaktionsbedingungen: 1.0 Äq. Nitroverbindung **106** oder **110** (0.1M), 3.0 Äq. Dien **98** oder **111**, 1.0 Äq. Ac₂O, 1.0 Äq. KOAc. ^b Statt Ac₂O wurde 1.0 Äq. AcOH verwendet. ^c Mikrowellenreaktion. ^d Mit Hilfe von NOESY-Spektren bestimmt. *d.r.*: Diastereomenverhältnis.

Die Unterscheidung der Epimere wurde mit Hilfe von Kern-Overhauser-Experimenten (NOE-Experimente) durchgeführt. Für das *syn*-Diastereomer wurde eine Kopplung des Protons, welches an C1 geknüpft ist, mit dem Proton an C8 (Abbildung 27) erwartet. Beim *anti*-Diastereomer sollten diese beiden Protonen räumlich zu weit voneinander entfernt sein, um miteinander koppeln zu können.

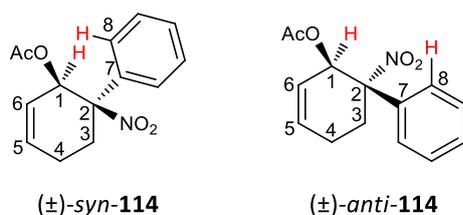


Abbildung 27: Der Kern-Overhauser-Effekt (NOE) wird eher beim *syn*-Diastereomer (\pm)-*syn*-**114** zwischen den beiden in rot markierten Protonen erwartet.

Neben den diastereomeren Produkten wurde die Bildung zahlreicher nicht näher charakterisierter Nebenprodukte, vermutlich Polymerisationsprodukten des bekanntermaßen polymerisations-anfälligen α -Nitrostyrols,^[427] beobachtet.

In Versuch 1 (Tabelle 9) wurde Nitroalkohol **106** mit Acetoxydien **98** in Gegenwart von Acetanhydrid und Kaliumacetat in Toluol unter Rückfluss erwärmt.^[428] Nach fünfstündiger Reaktionszeit wurde Cyclohexen (\pm)-**114** mit einer Ausbeute von 8% isoliert. Hier fand vermutlich zunächst eine *in situ* Acetylierung von Alkohol **106** gefolgt von einer Eliminierung mit

Hilfe der schwachen Base Kaliumacetat unter Bildung von intermediärem α -Nitrostyrol (**103**) statt, welches mit Dien **98** zu Cyclohexen (\pm)-**114** weiterreagierte.

Die geringe Ausbeute ließ sich in Versuch 2, bei dem direkt der acetylierte Alkohol **110** in Abwesenheit von Acetanhydrid eingesetzt wurde, nicht verbessern. Hier erfolgte die Eliminierung zu Nitrostyrol **103** interessanterweise erst, nachdem ein Äquivalent Essigsäure zugegeben wurde, was darauf hindeutet, dass die Eliminierungsreaktion durch eine Protonierung der Carbonylgruppe von Acetat **110**, welches dadurch in eine bessere Abgangsgruppe überführt wird, eingeleitet werden könnte.

In einer zu Versuch 1 analogen Reaktion im höher siedenden Lösungsmittel *o*-Xylol (Versuch 3) ließ sich keine Verbesserung der Ausbeute erzielen.

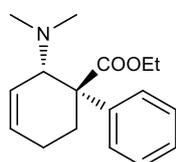
Versuch 4 wurde unter Mikrowellenbestrahlung durchgeführt, um eine Abhängigkeit von Reaktionszeit und Ausbeute im Vergleich zum konventionellen Erwärmen zu prüfen. In der Literatur sind zahlreiche Beispiele für eine Verringerung der Reaktionszeit unter gleichzeitiger Erhöhung der Ausbeute für mikrowellenbestrahlte [4+2]-Cycloadditionen im Vergleich zum konventionellen Erwärmen im Ölbad bekannt.^[429] Tatsächlich war die Reaktion in Versuch 4 bereits nach 30 Minuten beendet und die Ausbeute ließ sich auf 16% erhöhen. Die Ursache für diesen sogenannten „Mikrowelleneffekt“ ist immer noch umstritten. Es gibt jedoch Hinweise, dass letztlich nur thermische Effekte wie die sehr große Heizrate, sowie lokale Überhitzungen für den „Mikrowelleneffekt“ verantwortlich sind.^[429,430] Vermutlich erfuhr die Diels-Alder-Reaktion unter der Mikrowellenbestrahlung eine höhere Beschleunigung der Reaktionsgeschwindigkeit, als die Konkurrenzreaktionen die zur Bildung von Nebenprodukten führen, was zu einer besseren Ausbeute von (\pm)-**114** führte. In Versuch 4 wurde die gleiche Diastereoselektivität wie bei den in Versuch 1 bis 3 unter konventionellem Erhitzen durchgeführten Reaktionen festgestellt. Diese Beobachtung deckt sich mit der Erwartung, dass in konzertierten Prozessen wie Cycloadditionen, Regio- und Stereoselektivitäten von Grenzorbitalwechselwirkungen abhängen und eine Änderung der Selektivitäten nur bei einer Änderung des Reaktionsmechanismus zu beobachten wäre.

In Versuch 5 wurde an Stelle von Acetoxydien **98** das elektronenreichere und somit in Diels-Alder-Reaktionen wahrscheinlich reaktivere Dien **111** verwendet. Bereits nach 30-minütiger Mikrowellenbestrahlung war die Reaktion beendet und Cyclohexen (\pm)-**115** wurde mit einer Ausbeute von 33% isoliert.

Die in Tabelle 9 durchgeführten Versuche belegen, dass die neue Synthesestrategie zur Herstellung von Norketamin-Derivaten über eine Diels-Alder-Reaktion möglich ist. Durch eine Mikrowellenbestrahlung an Stelle des klassischen Erwärmens der Reaktionen im Ölbad und durch einen Wechsel des Diens von Acetoxydien **98** zum elektronenreicheren Siloxydien **111** ließen sich die Ausbeuten in Tabelle 9 von 8% auf 33% erhöhen. Die Reaktionszeit verringerte sich bei der Mikrowellensynthese auf 30 Minuten, während beim konventionellen Erwärmen fünf Stunden notwendig waren. Aufgrund seiner Instabilität und Polymerisationsanfälligkeit wurde allerdings bei allen in Tabelle 9 durchgeführten Reaktionen die Bildung von Nebenprodukten beobachtet, weshalb α -Nitrostyrol (**103**) nicht das optimale Dienophil für eine Diels-Alder-Reaktion zur Synthese von Norketamin-Derivaten darstellt.

3.2.3 Diels-Alder-Reaktionen mit Arylacrylsäure-Derivaten

1965 publizierte Gerhard Satzinger ein Patentverfahren zur Herstellung von 1-Phenyl-2-aminocyclohex-3-en-1-carbonsäureestern,^[431] deren bekanntester Vertreter das opioide Analgetikum Tilidin ((\pm)-*anti*-**116** in Abbildung 28) darstellt.^[432]

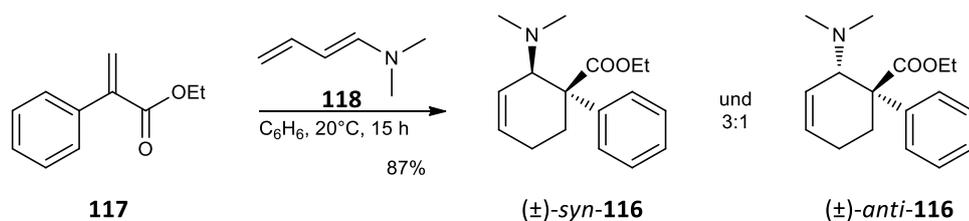


((\pm)-*anti*-**116**)

Abbildung 28: Das im kommerziellen Arzneimittel Valoron® racemisch eingesetzte Tilidin ((\pm)-*anti*-**116**) ist *anti*-konfiguriert. Das *anti*-Isomer ist um eine Größenordnung stärker analgetisch als das *syn*-Isomer.^[433]

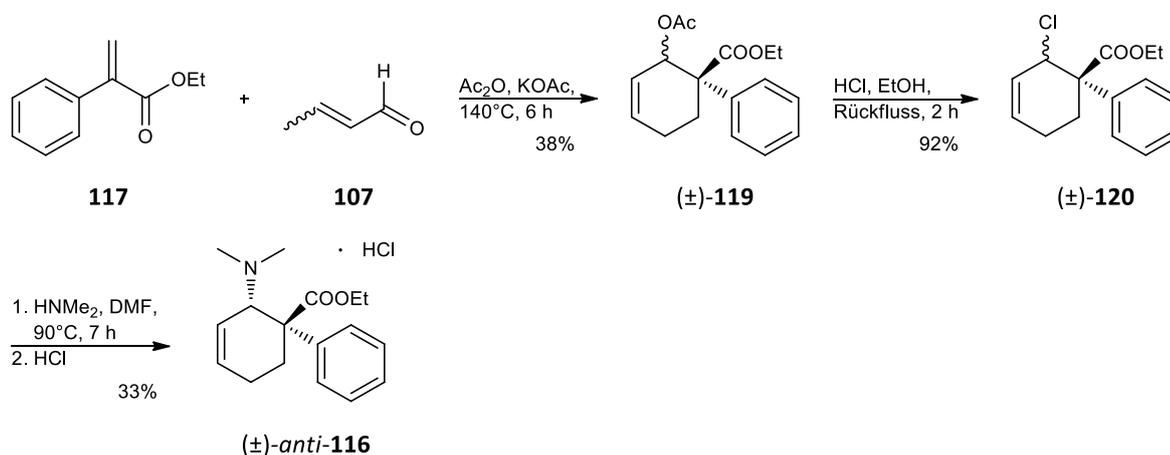
Den Schlüsselschritt der Synthese stellt eine Diels-Alder-Reaktion zwischen Phenylacrylsäureethylester **117** und einem Dimethylaminobutadien **118** dar (Schema 39).^[431,433,434] Von den diastereomeren Produkten ((\pm)-*syn*-**116** und ((\pm)-*anti*-**116**) ist das im Unterschuss gebildete *anti*-konfigurierte *exo*-Diastereomer um eine Größenordnung stärker analgetisch, als das *syn*-konfigurierte *endo*-Isomer^[433] und kann durch eine Kristallisation isoliert werden.^{[434]1}

¹ Eine Epimerisierung des unerwünschten *syn*-Isomers ((\pm)-*syn*-**116**) zum *anti*-Isomer ((\pm)-*anti*-**116**) kann in Gegenwart von starken Säuren durchgeführt werden.^[432,549] Eine diastereoselektive Variante einer Diels-Alder-Reaktion zur Herstellung von ((\pm)-*anti*-**116**) ist literaturbekannt.^[550]



Schema 39: Die Diels-Alder-Reaktion zwischen Phenylacrylsäureester **117** und Dien **118** liefert eine 3:1-Mischung der Aminosäureester $(\pm)\text{-syn-116}$ und $(\pm)\text{-anti-116}$.^[431,433]

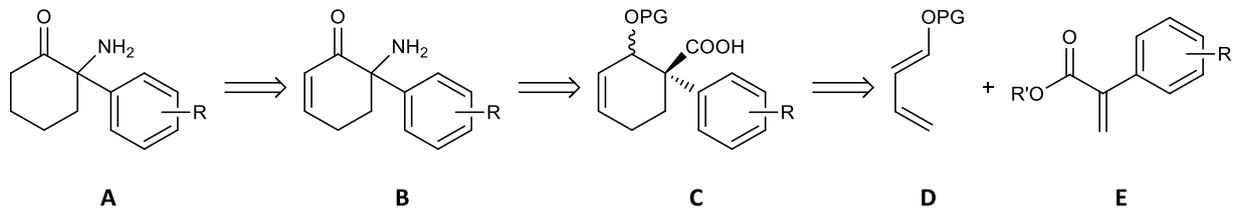
1972 veröffentlichte ebenfalls Satzinger eine alternative Synthese zur Herstellung von Tilidin und dessen aminosubstituierten Derivaten (Schema 40).^[428] In einer Eintopf-Diels-Alder-Reaktion zwischen Phenylacrylsäureethylester **117** und einem aus *E*-/*Z*-Crotonaldehyd (**107**) in Anwesenheit von Acetanhydrid und Kaliumacetat *in situ* erzeugtem Acetoxydien wurde Cyclohexen $(\pm)\text{-119}$ als *endo*-/*exo*-Diastereomerenmischung erhalten. Der Anteil des erwünschten *exo*-Diastereomers fiel hier im Vergleich zur Synthese per Diels-Alder-Reaktion mit dem Dimethylaminobutadien aus Schema 39 etwas höher aus. Durch eine anschließende Behandlung mit gasförmigem Chlorwasserstoff in Ethanol wird Acetylverbindung $(\pm)\text{-119}$ in Chlorcyclohexen $(\pm)\text{-120}$ überführt. Nach einer Substitution des Chloratoms von $(\pm)\text{-120}$ gegen Dimethylamin und einer Fällung des Hydrochloridsalzes des *syn*-konfigurierten Isomers wird Tilidin ($(\pm)\text{-anti-116}$) isoliert.^[428,434]



Schema 40: Herstellung von Tilidin nach Satzinger *et al.*^[428]

Mit Blick auf das Diels-Alder-Produkt $(\pm)\text{-119}$ bei der Synthese von Tilidin in Schema 40 ergeben sich die in Schema 41 dargestellten retrosynthetischen Überlegungen für die Herstellung von Norketamin-Derivaten **A**. Cyclohexanon **A** könnte aus Enon **B** durch eine Reduktion der Kohlenstoff-Kohlenstoff-Doppelbindung hergestellt werden. Enon **B** ist durch eine Curtius-Reaktion von Säure **C** und eine Oxidation der alkoholischen Gruppe in **C**, deren Schutzgruppe zuvor entfernt werden muss, zugänglich. Carbonsäure **C** kann durch eine Diels-Alder-Reaktion

eines geschützten Butadienol-Derivats **D** mit einem Arylacrylsäureester **E** und eine anschließende Verseifung des Esters hergestellt werden.

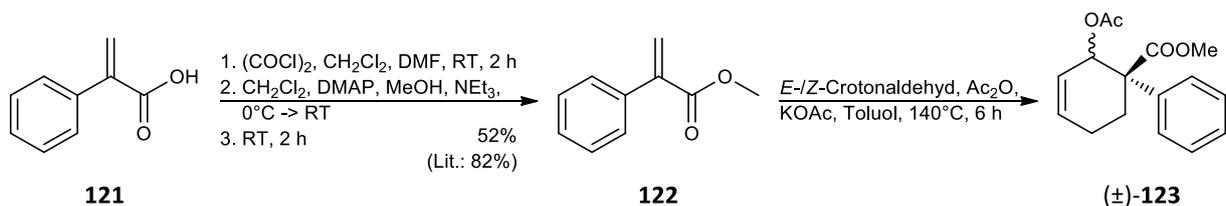


Schema 41: Retrosynthetische Analyse zur Herstellung von Norketamin-Derivaten **A** über eine Diels-Alder-Reaktion von Butadienol-Derivat **D** mit Arylacrylsäureester **E**.

Auf Diels-Alder-Cycloadditionen mit verschiedenen Arylacrylsäureestern **E** wird im folgenden Abschnitt näher eingegangen.

3.2.3.1 Diels-Alder-Reaktion mit Arylacrylsäureestern

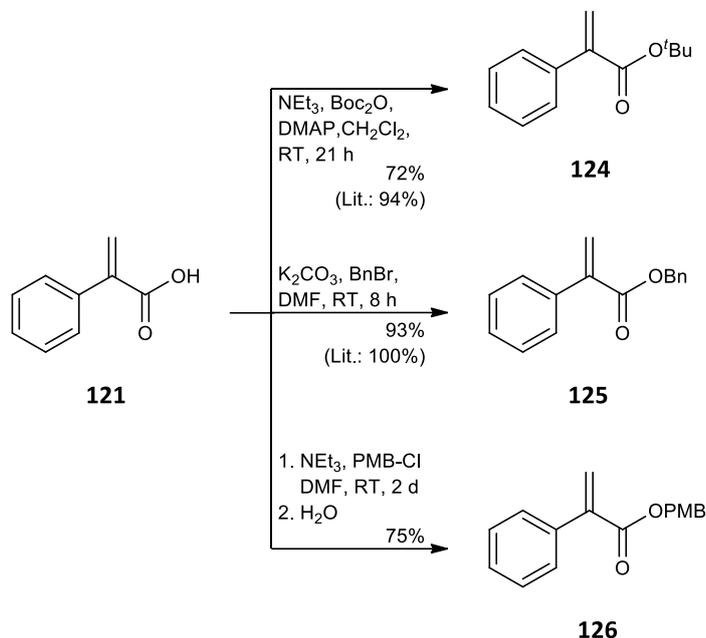
Zur Entwicklung einer Diels-Alder-Reaktion zwischen Arylacrylsäureestern und *O*-geschützten 1,3-Butadienolen wurde zunächst analog zur in Schema 40 beschriebenen Tilidin-Synthese^[428] vorgegangen. In Schema 42 wurde Methylester **122**, welcher durch eine Veresterung der kommerziell erhältlichen 2-Phenylacrylsäure (**121**) hergestellt wurde,^[435] in einer Eintopfreaktion mit *E*/*Z*-Crotonaldehyd in Gegenwart von Acetanhydrid und Kaliumacetat zur Reaktion gebracht. Der acetylierte 1,3-Butadienol **98** wird unter diesen Reaktionsbedingungen *in situ* gebildet und reagierte danach über eine Diels-Alder-Reaktion mit Dienophil **122** zu Cyclohexen (\pm)-**123**.



Schema 42: Synthese von Methylester **122** und Eintopf-Diels-Alder-Reaktion zwischen **122** und einem *in situ* gebildetem Acetoxydien.

Die Entstehung von Diels-Alder-Produkt (\pm)-**123** wurde massenspektrometrisch nachgewiesen, doch mittels einer säulenchromatographischen Reinigung über Kieselgel ließ sich Cyclohexen (\pm)-**123** nicht sauber von einer komplexen Mischung aus Nebenprodukten, welche vermutlich in Folge der Anwesenheit des reaktiven und im dreifachen Überschuss eingesetzten Crotonaldehyds entstanden sind, abtrennen. Für weitere Versuche wurde folglich reines Acetoxydien **98** verwendet, dessen Herstellung im vorangehenden Kapitel 3.2.2 beschrieben ist.

Um den Einfluss der Estergruppe des Dienophils auf die Diels-Alder-Reaktion zu prüfen, wurden in Schema 43 die Phenylacrylsäureester **124**^[435] und **125**^[436] entsprechend literaturbekannter Vorschriften und Ester **126**^[437] analog zu einem publizierten Verfahren hergestellt.



Schema 43: Synthese von *tert*-Butylester **124** und den benzylichen Estern **125** und **126**.^[435–437]

In Tabelle 10 wurden Diels-Alder-Reaktionen zwischen den 2-Phenylacrylsäureestern **122**, **124**, **125** und **126** mit dem acetylierten 1,3-Butadienol **98** durchgeführt. Alle Versuche wurden in *o*-Xylol in Anwesenheit einer geringen Menge des Radikalfängers Hydrochinon entweder bei konventionellem Erwärmen im Ölbad (Versuch 1) oder als Mikrowellenreaktion (Versuche 2-5) durchgeführt.

Bei allen in Tabelle 10 durchgeführten Reaktionen wurden die Diels-Alder-Produkte nach einer säulenchromatographischen Reinigung über Kieselgel als *endo*-/*exo*-Diastereomerenmischungen isoliert, in denen jeweils ein leichter Überschuss eines Diastereomers beobachtet wurde. Die Diastereomere ließen sich mit Hilfe NOE-Experimenten nicht klar zuordnen, doch wird unter Berücksichtigung der in Kapitel 3.2.2 beobachteten schwachen *endo*-Selektivität bei den Diels-Alder-Reaktionen mit α -Nitrostyrol, ein Überschuss des jeweiligen *endo*-Diastereomers vermutet. Diese Annahme wird durch die Beobachtung von Alder, der bei der Reaktion zwischen 2-Phenylacrylsäure oder 2-Phenylacrylsäurechloriden mit Cyclopentadien eine schwach ausgeprägte *endo*-Selektivität (*endo*/*exo*, 3:2) beobachtete, gestützt.^[370]

Tabelle 10: Diels-Alder-Reaktionen zwischen Acetoxydien **98** mit verschiedenen 2-Phenylacrylsäureestern bei konventionellem Erwärmen (Versuch 1) bzw. als Mikrowellenreaktion (Versuche 2-5).^a

98 + $\xrightarrow[140^\circ\text{C}]{\text{o-Xylole, Hydrochinon}}$ **(±)-A**

	Dienophil	(±)-A	Zeit [min]	Ausbeute [%]	d.r. (endo:exo)
1 ^b	 122	 (±)-123	390	75	2:1
2 ^c	 122	 (±)-123	90	87	5:4
3 ^c	 124	 (±)-127	180	65	4:3
4 ^c	 125	 (±)-128	60	71	2:1
5 ^c	 126	 (±)-129	50	74	5:2

^a Reaktionsbedingungen: 1.0 Äq. Ester (1M), 4.0 Äq. Dien **98**. ^b Reaktion in Ölbad. ^c Mikrowellenreaktion. d.r.: Diastereomerenverhältnis.

Die Diels-Alder-Reaktion zwischen Methyl ester **122** und Acetoxydien **98** (Versuch 1) lief beim konventionellen Erwärmen im Ölbad mit einer Reaktionszeit von 6.5 Stunden und einer guten Ausbeute von 75% ab. Diels-Alder-Produkt (±)-**123** kann durch eine Behandlung mit wässriger Base leicht zur entsprechenden Hydroxycarbonsäure verseift werden, mit der eine Curtius-Reaktion zur Einführung der für Norketamin-Derivate strukturbestimmenden Aminogruppe durchgeführt werden könnte. Im Vergleich zu Versuch 1 wurde bei Versuch 2, der als Mikrowellenreaktion durchgeführt wurde, eine etwa vierfach niedrigere Reaktionszeit und eine Verbesserung der Ausbeute auf 87% bei der Synthese von (±)-**123** beobachtet. Aufgrund der sehr guten Ausbeute und der niedrigen Reaktionszeit bei Durchführung der Reaktion unter

Mikrowellenbestrahlung sowie der leicht durchzuführenden Entschützung, stellt Methylester (\pm)-**123** einen interessanten Kandidaten zur weiteren Entwicklung eines Reaktionsweges zur Herstellung von Norketamin-Derivaten aus Diels-Alder-Produkten dar. Aufgrund des positiven Einflusses von „Mikrowelleneffekten“,^[430] die bereits bei den Diels-Alder-Reaktionen mit α -Nitrostyrol beobachtet wurden, wurden alle weiteren Versuche unter Mikrowellenbestrahlung durchgeführt.

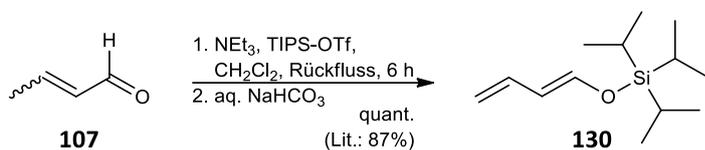
Im Vergleich zu Methylester **122** benötigte die Diels-Alder-Reaktion mit *tert*-Butylester **124** (Versuch 3) vermutlich aufgrund des sterischen Einflusses der *tert*-Butylgruppe eine längere Reaktionszeit, und die Ausbeute fiel mit 65% verhältnismäßig niedrig aus. Diels-Alder-Produkt (\pm)-**127** bietet im Gegensatz zu Methylester (\pm)-**123** den Vorteil, dass hier eine Orthogonalität der Schutzgruppen gegeben ist und die *tert*-Butylgruppe selektiv durch eine Behandlung mit einer Brønsted-Säure (z. B. mit Trifluoressigsäure)^[438] oder einer Lewis-Säure (z. B. ZnBr_2)^[439] abgespalten werden kann. Eine Untersuchung von Curtius-Reaktionen mit der entschützten Carbonsäure in Gegenwart der acetylgeschützten Alkoholgruppe wäre damit möglich.

In Versuch 4 wurde die Diels-Alder-Reaktion mit Benzylester **125** getestet, welche bereits nach einer Reaktionszeit von einer Stunde mit einer guten Ausbeute von 71% beendet war. Diels-Alder-Produkt (\pm)-**128** bietet den Vorteil, dass durch eine Behandlung mit Palladium auf Aktivkohle unter einer Wasserstoffatmosphäre sowohl die benzyliche Schutzgruppe selektiv entfernt,^[438] als auch simultan die als Folge der Diels-Alder-Reaktion entstandene Doppelbindung des Cyclohexenrings, welche bei Norketamin-Derivaten nicht vorhanden ist, reduziert werden könnte.

Ein weiterer benzylicher Ester, PMB-Ester **126**, wurde in Versuch 5 einer Diels-Alder-Reaktion mit Dien **98** unterworfen. Cyclohexen (\pm)-**129** entstand bereits nach einer Reaktionszeit von 50 Minuten mit einer Ausbeute von 74%. PMB-Ester (\pm)-**129** bietet Möglichkeiten zur Entschützung unter verschiedensten Reaktionsbedingungen.^[440] So lässt sich die PMB-Schutzgruppe mit Brønsted-Säuren (z. B. mit Trifluoressigsäure) entfernen oder unter den Bedingungen einer katalytischen Hydrierung abspalten, wobei sich simultan die Doppelbindung des Cyclohexens reduzieren ließe. Durch eine basische Hydrolyse, z. B. mit wässriger Kaliumhydroxid-Lösung, würden sich sowohl der benzyliche Ester als auch die Acetylgruppe entfernen lassen. Unter Berücksichtigung der niedrigen Reaktionszeit, der guten Ausbeute und den vielfältigen Möglichkeiten zur Entschützung, bietet PMB-Ester (\pm)-**129** im Vergleich zu den anderen in Tabelle 10 hergestellten Estern das breiteste Spektrum zur Untersuchung von

Folgereaktionen zur Herstellung von Norketamin-Derivaten.

Mit der im Vergleich zu einem Enolether geringeren Elektronendichte, stellt Acetoxydien **98** allerdings kein optimales Dien für Diels-Alder-Reaktionen mit normalem Elektronenbedarf dar. Da bereits bei der Entwicklung der Diels-Alder-Reaktion mit α -Nitrostyrol in Kapitel 3.2.2 ein positiver Effekt des elektronenreichen Triethylsiloxy-Diens **111** auf Reaktionsausbeute und Reaktionszeit beobachtet wurde, sollte der Einfluss von Silylether **111** auf die Cycloaddition mit den Phenylacrylsäureestern **122**, **124**, **125** und **126** in Tabelle 11 untersucht werden. Zudem wurde in Schema 44 ein noch elektronenreicheres Dien, das *E*-konfigurierte TIPS-geschützte Butadienol **130**, ausgehend von *E*-/*Z*-Crotonaldehyd (**107**) hergestellt,^[441] um dessen Einfluss auf die Diels-Alder-Reaktion zu prüfen.



Schema 44: Herstellung von TIPS-Dien **130**.^[441]

Die in Tabelle 11 isolierten Diels-Alder-Produkte wurden ausnahmslos als *endo*-/*exo*-Diastereomergemische säulenchromatographisch über Kieselgel isoliert, wobei mit Hilfe von NOE-Experimenten eine leichte Präferenz für das jeweilige *endo*-Diastereomer festgestellt wurde.

Die Diels-Alder-Reaktionen mit Siloxydien **111** (Versuch 1-4) wurden in einem 0.2–0.4 mmol Maßstab durchgeführt. Die ermittelten Ausbeuten liegen unabhängig von der Art des verwendeten Esters zwischen 86% und 88% und fallen damit insgesamt höher und kongruenter aus als bei den analogen Diels-Alder-Reaktionen mit dem elektronenärmeren Dien **98** in Tabelle 10.

Die TES-Schutzgruppe der Diels-Alder-Produkte der Versuche 1 bis 4 in Tabelle 11 bietet verschiedenste Reaktionsbedingungen zur Entschützung. So könnte diese selektiv mit Hilfe einer Fluoridquelle (z.B. Tetrabutylammoniumfluorid) entfernt oder unter sauren Reaktionsbedingungen (z.B. mit Trifluoressigsäure) gemeinsam mit der *tert*-Butylgruppe von (\pm)-**132** oder der PMB-Gruppe von (\pm)-**134** abgespalten werden. Unter den Bedingungen einer katalytischen Hydrierung könnte die Doppelbindung des Cyclohexenrings reduziert werden, wobei simultan eine Abspaltung der benzylicischen Schutzgruppe von (\pm)-**133** oder (\pm)-**134** und der TES-Gruppe stattfinden würde.^[442,443] Die vorteilhafte Schutzgruppensituation in (\pm)-**133**

oder (\pm)-**134** würde es somit erlauben, die Anzahl der Reaktionsstufen von Folgereaktionen zur Herstellung von Norketamin-Derivaten zu minimieren.

Tabelle 11: Mikrowellen-unterstützte Diels-Alder-Reaktionen zwischen TES-Dien **111** oder TIPS-Dien **130** mit verschiedenen 2-Phenylacrylsäureestern.^a

	Dienophil	(\pm)-A	Zeit [min]	Ausbeute [%]	d.r. (endo:exo) ^b
1			30	87	5:4
	122	(\pm)-131			
2			120	87	3:2
	124	(\pm)-132			
3			25	88	3:2
	125	(\pm)-133			
4			20	86	2:1
	126	(\pm)-134			
5			40	64	1:1
	126	(\pm)-135			

^a Reaktionsbedingungen: 1.0 Äq. Ester (1M), 4.0 Äq. Dien **111** bzw. Dien **130**, MW, 140°C. ^b Mit Hilfe von NOESY-Spektren bestimmt. d.r.: Diastereomerenverhältnis.

Die Reaktion von PMB-Ester **126** mit dem im Vergleich zu TES-Dien **111** sterisch anspruchsvolleren und elektronenreicheren TIPS-Dien **130** (Versuch 5) benötigte verglichen mit Versuch 4 eine doppelt so lange Reaktionszeit, was wahrscheinlich auf den sterischen Einfluss der TIPS-Gruppe zurückzuführen ist. Eine gaschromatographische Analyse des Rohprodukts zeigte neben der Entstehung des erwünschten Produkts (\pm)-**135**, die Bildung eines Diels-Alder-Produkts zweier Diene sowie eine Reihe von nicht charakterisierten Nebenprodukten. Das mit

einer Ausbeute von 64% isolierte Cyclohexen (\pm)-**135** erwies sich bei einer gaschromatographischen Untersuchung als stabil, weshalb sich die im Rohprodukt beobachteten Nebenprodukte nicht auf Zersetzungsprodukte, die möglicherweise während der Analyse entstanden, zurückführen lassen.

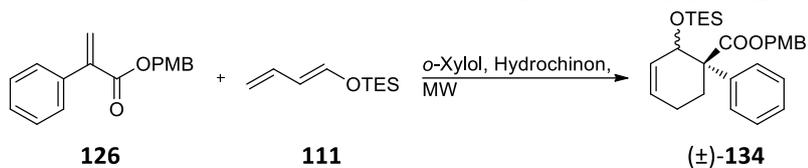
Während die Diels-Alder-Reaktion mit dem sterisch anspruchsvollen *tert*-Butylester in Versuch 2 zwei Stunden benötigte, waren die übrigen Reaktionen in Tabelle 11 bereits nach 20-40 Minuten abgeschlossen. Insbesondere die Reaktionen mit den benzylichen Estern **125** und **126** liefen sowohl in Tabelle 10 als auch in Tabelle 11 mit den niedrigsten Reaktionszeiten ab. Möglicherweise könnte hier ein Lösungsmittelleffekt eine Rolle spielen, der die Ausbildung des für die Diels-Alder-Reaktion notwendigen hochgeordneten Übergangszustands durch eine π - π -Wechselwirkung unter Beteiligung des Lösungsmittels *o*-Xylol, der benzylichen Gruppen von **125** oder **126** und des π -Systems von Dien **111** oder **98** begünstigt.

Der Einfluss verschiedener Lösungsmittel und unterschiedlicher Lewis-Säure- bzw. Lewis-Base-Katalysatoren auf den Umsatz und das Diastereomerenverhältnis bei der mikrowellenunterstützten Diels-Alder-Reaktion zwischen PMB-Ester **126** und Dien **111** wurde in Tabelle 12 untersucht. In den Versuchen 1-4 in Tabelle 12 wurden die Diels-Alder-Reaktion in verschiedenen Lösungsmitteln bei ansonsten gleichen Reaktionsbedingungen durchgeführt. Nach einer 20-minütigen Reaktionszeit wurden die Reaktionen abgebrochen und Proben des jeweiligen Reaktionsgemisches gaschromatographisch untersucht.

Die Reaktion zwischen Dienophil **126** und TES-Dien **111** hatte in *o*-Xylol nach 20 Minuten einen vollständigen Umsatz (Versuch 1). Im nicht-aromatischen Lösungsmittel Decalin, das ähnlich unpolar wie *o*-Xylol ist, wurde nach einer Reaktionszeit von 20 Minuten ein nur etwa 80%iger Umsatz beobachtet (Versuch 2). Die langsamere Reaktionsgeschwindigkeit im nicht-aromatischen Decalin, verglichen mit dem aromatischen Lösungsmittel *o*-Xylol, könnte eventuell darauf hinweisen, dass π - π -Wechselwirkungen einen reaktionsbeschleunigenden Einfluss in Versuch 1 hatten.

In reinem TES-Dien **111** (Versuch 3) wurde ein Umsatz von etwa 90% nach einer 20-minütigen Reaktionszeit beobachtet. Obgleich hier das Dienophil vom Dien hochkonzentriert umgeben ist, läuft die Reaktion somit langsamer ab als in einer 1M Lösung in *o*-Xylol, was die Hypothese eines positiven Einflusses des aromatischen Lösungsmittels weiter bestätigen könnte.

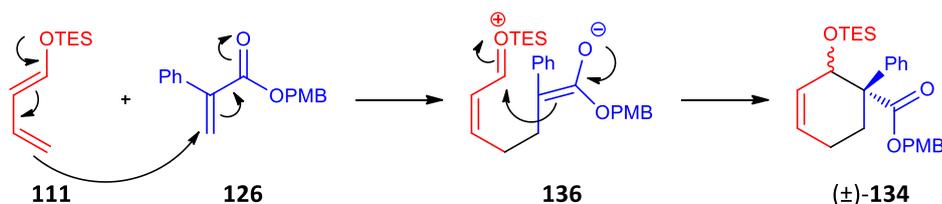
Tabelle 12: Untersuchung des Einflusses von Lösungsmittel und Lewis-Säuren bzw. Lewis-Basen auf die mikrowellen-unterstützte Diels-Alder-Reaktion zwischen PMB-Ester **126** und Dien **111**.^a



	Lösungsmittel	Katalysator ^b	Temperatur [°C]	Zeit [min]	Umsatz [%] ^c	d.r. (endo:exo) ^c
1	<i>o</i> -Xylol	-	140	20	100	2:1
2	Decalin	-	140	20	~80	3:2
3	TES-Dien	-	140	20	~90	3:2
4	DMF	-	140	20	~50	3:2
5	<i>o</i> -Xylol	AlCl ₃	100	300	Spuren	7:3
6	<i>o</i> -Xylol	InCl ₃	100	30	0	-
7	<i>o</i> -Xylol	InCl ₃	50	20	0	-
8	CH ₂ Cl ₂	AlCl ₃	50	20	0	-
9	<i>o</i> -Xylol	Ba(O ⁱ Pr) ₂	100	60	~50	1:1

^aReaktionsbedingungen: 1.0 Äq. Ester (**126**), 4.0 Äq. Dien **111**, MW, 140°C. ^bKatalytische Mengen. ^cGaschromatographisch bestimmt. d.r.: Diastereomerenverhältnis.

Versuch 4 wurde im polaren Lösungsmittel DMF durchgeführt. Hier fällt auf, dass die Reaktion im Vergleich zu Versuch 1 deutlich langsamer (nach einer Reaktionszeit von 20 Minuten war nur etwa die Hälfte von Ester **126** umgesetzt) und mit ungefähr der gleichen Diastereoselektivität wie in Versuch 1 abläuft, obwohl bei Diels-Alder-Reaktionen oftmals eine leichte Erhöhung der Reaktionsgeschwindigkeit und der Diastereoselektivität mit zunehmender Polarität des Lösungsmittels beobachtet wird.^[405] Die höhere Reaktionsgeschwindigkeit der untersuchten Diels-Alder-Reaktionen in unpolaren Lösungsmitteln wie *o*-Xylol und Decalin könnte ein Hinweis darauf sein, dass es sich hier tatsächlich um eine konzertierte Cycloaddition und nicht um die ebenfalls denkbare in Schema 45 dargestellte stufenweise Michael-Aldol-artige Reaktion über ein zwitterionisches Intermediat **136** handelt.^[444]



Schema 45: Denkbare stufenweise Michael-Aldol-artiger Mechanismus bei der Bildung von (±)-**134** aus Dien **111** und Dienophil **126** über das zwitterionische Intermediat **136**.

Zwischenstufe **136** sollte durch ionische Wechselwirkungen mit dem polaren Lösungsmittel im

Vergleich zu den unpolaren Lösungsmitteln *o*-Xylol oder Decalin stärker stabilisiert sein und die Reaktion somit leichter stattfinden, was in Versuch 4 jedoch nicht beobachtet wurde.

Denkbar wäre, dass es sich bei der hier untersuchten Reaktion um eine Diels-Alder-artige Reaktion handelt, welche als Mischform zwischen den Extremen einer konzertierten Cycloaddition und einer Reaktion über zwitterionische Zwischenstufen abläuft. Ein Zweistufenmechanismus würde zu einer Nicht-Stereospezifität der Reaktion führen, wenn die Rotation um die Einfachbindungen in Intermediat **136** schneller als der Ringschluss zu Cycloaddukt (\pm)-**134** abläuft, was das etwa gleichgroße *endo*-/*exo*-Verhältnis der hier untersuchten Diels-Alder-Reaktion erklären könnte. Obgleich die theoretischen Hintergründe pericyclischer Reaktionen sehr gut verstanden sind, wird der genaue mechanistische Ablauf der Diels-Alder- und weiterer pericyclischer Reaktionen seit vielen Jahrzehnten diskutiert.^[445]

In den Versuchen 5-6 in Tabelle 12 wurde die Diels-Alder-Reaktion in Anwesenheit katalytischer Mengen der Lewis-Säuren Aluminium(III)-chlorid und Indium(III)-chlorid bei 100°C durchgeführt, wobei nur in Versuch 5 geringe Spuren des Diels-Alder-Produkts (\pm)-**134** gaschromatographisch detektiert wurden. Statt einer erhofften Lewis-Säure-katalysierten Reaktionsbeschleunigung und eines positiven Einflusses auf die Diastereoselektivität wurde hauptsächlich die Bildung eines schwarzen klebrigen Gemisches aus verschiedensten Nebenprodukten beobachtet. Vermutlich fand in Anwesenheit der Katalysatoren eine Polymerisation des Diens statt, was sich mit Berichten aus der Literatur über die Empfindlichkeit silylgeschützter 1,3-Butadienole gegenüber Lewis-Säuren deckt.^[424]

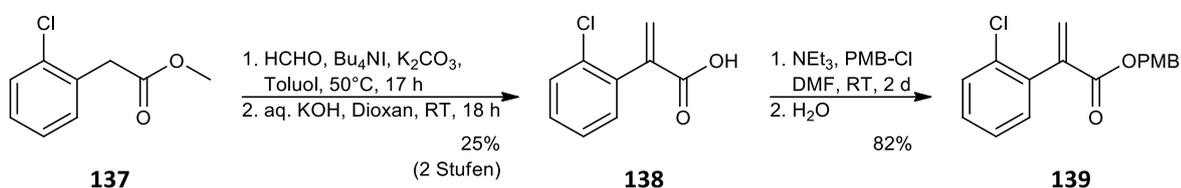
In den Versuchen 7-8 wurde die Reaktionstemperatur in Anwesenheit der Lewis-Säuren Indium(III)-chlorid und Aluminium(III)-chlorid auf 50°C gesenkt. Dennoch ließ sich keine Verbesserung gegenüber den Versuchen 5-6 feststellen.

In Versuch 9 wurde die Diels-Alder-Reaktion in Anwesenheit von Bariumisopropoxid durchgeführt. Der positive Einfluss von Metallalkoholaten auf Diels-Alder-Reaktionen mit silylgeschützten 1,3-Butadienolen als Dienkomponente ist literaturbekannt und wird mit einer Erhöhung des HOMO des Diens durch die Bildung eines hypervalenten Silikats oder eine Transmetallierung erklärt.^[424] Bei der im Vergleich zu Versuch 1 niedrigeren Reaktionstemperatur von 100°C wurde nach einer Stunde Reaktionszeit allerdings nur ein etwa 50%iger Umsatz beobachtet.

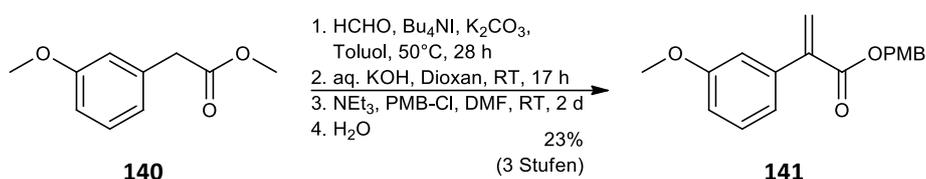
Bei allen in Tabelle 12 durchgeführten Versuchen ließ sich das *endo*-/*exo*-

Diastereomerenverhältnis weder durch das Lösungsmittel, durch Lewis-Säure- bzw. Lewis-Base-Katalysatoren noch durch eine Änderung der Reaktionstemperatur maßgeblich beeinflussen.

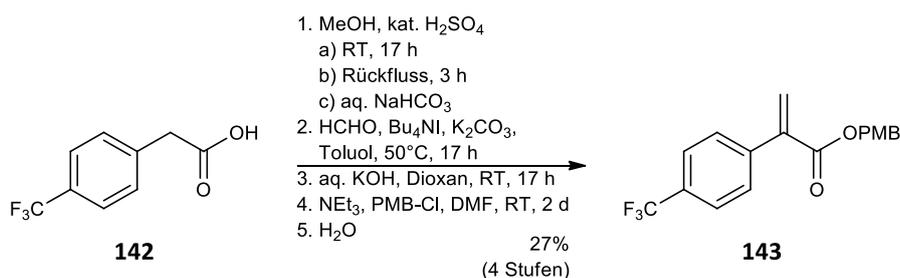
Mit der optimierten Wahl des Dienophils als 2-Phenylacrylsäure-Methyl- oder PMB-Ester und dem TES-geschützten Dien **111** sollte der Anwendungsbereich der Diels-Alder-Reaktion auf unterschiedlich arylsubstituierte Dienophile bei den als ideal identifizierten Reaktionsbedingungen (Tabelle 12, Versuch 1) untersucht werden. Dazu wurden in Schema 46 bis Schema 49 zunächst die PMB-Ester **139**, **141** und **143** sowie Methylester **145** ausgehend von den jeweiligen Arylessigsäureestern über eine Aldolkondensation mit Paraformaldehyd in Gegenwart von Kaliumcarbonat^[446] und im Falle von **139**, **141** und **143** einer anschließenden Umesterung hergestellt.



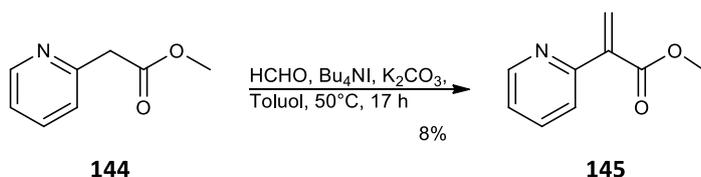
Schema 46: Synthese von PMB-Ester **139** aus Arylessigsäureester **137**.



Schema 47: Synthese von PMB-Ester **141** aus Arylessigsäureester **140**.



Schema 48: Synthese von PMB-Ester **143** aus Arylessigsäure **142**.



Schema 49: Synthese von Methylester **145** aus Heteroarylessigsäureester **144**.

Die Aldolkondensation zur Herstellung von Arylacrylsäureestern aus den entsprechenden

Arylessigsäureestern verlief im Allgemeinen nur mit einer moderaten Ausbeute, was v. a. auf eine beobachtete Flüchtigkeit der entstandenen Arylacrylsäuremethylester zurückgeführt wird. Eine Aldolkondensation mit den entsprechenden Arylessigsäure-PMB-Estern könnte hier aufgrund der zu erwartenden geringeren Flüchtigkeit der entstehenden Arylacrylsäure-PMB-Ester im Vergleich zu den analogen Methylestern möglicherweise eine Verbesserung bringen.

In Tabelle 13 wurden die mikrowellen-unterstützten Diels-Alder-Reaktionen der arylsubstituierten Dienophile **139**, **141**, **143** und **145** mit Dien **111** getestet. Die Reaktionen der PMB-Ester **139**, **141** und **143** (Versuch 1-3) liefen mit guten Ausbeuten zwischen 73% und 79% ab. Heteroaromat **145** (Versuch 4) reagierte zu Diels-Alder-Produkt (\pm)-**149** mit einer befriedigenden Ausbeute von 64%.

Tabelle 13: Mikrowellen-unterstützte Diels-Alder-Reaktionen zwischen den unterschiedlich arylsubstituierten PMB-Estern **139**, **141**, **143** sowie Methylester **145** mit TES-Dien **111**.^a

	Dienophil	(\pm)- A	Zeit [min]	Ausbeute [%]	<i>d.r.</i> (<i>endo:exo</i>) ^b
1			180	78	2:1
2			80	73	3:2
3			30	79	1:1
4			30	64	5:2

^a Reaktionsbedingungen: 1.0 Äq. Ester (1M), 4.0–6.0 Äq. Dien **111**, MW, 140°C. ^b Mit Hilfe von NOESY-Spektren bestimmt. *d.r.*: Diastereomerenverhältnis.

In Versuch 3 wurde keine Diastereoselektivität beobachtet, wohingegen bei den Versuchen 1, 2

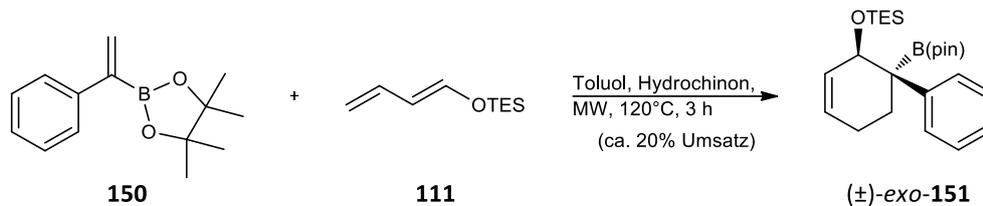
und **4** eine nur schwach ausgebildete *endo*-Präferenz unter Zuhilfenahme von NOE-Experimenten identifiziert wurde.

Die jeweilige Reaktionszeit der Versuche 1-4 hängt stark von der Position der Arylsubstitution ab. Bei Derivat **139** scheint die *ortho*-Substitution die Diels-Alder-Reaktion im Vergleich zum unsubstituierten Derivat deutlich zu verlangsamen. Ursächlich hierfür ist vermutlich der sterische Einfluss des *ortho*-substituierten Chloratoms, welches die Ausbildung einer optimalen Orientierung zwischen Dienophil und Dien erschwert. Wie erwartet läuft die Reaktion umso schneller ab, je geringer der sterische Einfluss der Substituenten des Arylrings (**139** > **141** > **143** ≈ **145**) und je elektronenziehender (**143** > **145** > **139** > **141**) deren Charakter ist.

Die hier untersuchte Diels-Alder-Reaktion erlaubt es sowohl elektronenarme (**143**), elektronenreiche (**141**) und elektronenneutrale (**139**) als auch heteroaromatische (**145**) Arylacrylsäureester einzusetzen und eröffnet damit einen eleganten und bislang nicht literaturbekannten Zugang zur Synthese von Norketamin- oder Hydroxynorketamin-Derivaten. Gegenüber den in Kapitel 3.1.1 bis Kapitel 3.1.3 untersuchten Syntheseverfahren stellt die hier entwickelte Diels-Alder-Reaktion eine bedeutende Weiterentwicklung dar. Während sich in Kapitel 3.1.1.3 *meta*-Methoxy-Norketamin-Derivat **43** über eine Hydroxyimin-Umlagerungsreaktion nicht herstellen ließ, ist die Vorstufe von Derivat **43** in Tabelle 13 über eine Cycloaddition leicht zugänglich. Pyridyl-Derivat **78** ließ sich über eine Pd-katalysierte α -Arylierung von 2-Brompyridin in Kapitel 3.1.3.1 nicht herstellen. In Tabelle 13 fand die Diels-Alder-Reaktion zwischen Pyridyl-Acrylsäureester **145** und TES-Dien **111** dahingegen mit einer Ausbeute von 64% statt.

Alternativ zu den bislang verwendeten Arylacrylcarbonsäureestern, wurde in Schema 50 das Borsäureester-Analogon eines 2-Phenylacrylsäureesters (**150**) für die Diels-Alder-Reaktion mit Dien **111** in einem Vorversuch getestet. Die Diels-Alder-Reaktion zwischen Pinakolboranat **150** und Cyclopentadien wurde 2014 von Vallejos *et al.* untersucht und verläuft innerhalb einer Stunde bei 170°C unter Mikrowellenbestrahlung mit einer Ausbeute von 25%.^[392] Säurekatalysiert, durch Zugabe von 5 mol% Trifluoressigsäure, ließ sich die Ausbeute der Diels-Alder-Reaktion auf 83% steigern. Alle Experimente führten zu einem deutlichen *exo*-Diastereomerenüberschuss, den die Forschergruppe u.a. auf ungünstige sterische Wechselwirkungen im *endo*-Übergangszustand zurückführte.^[392] Da bei Anwesenheit von Trifluoressigsäure eine Abspaltung der TES-Schutzgruppe des Diens befürchtet wurde, wurde die Diels-Alder-Reaktion zwischen Pinakolboranat **150** und Dien **111** in Schema 50 unkatalysiert

durchgeführt. Nach dreistündiger Bestrahlungsdauer bei 120°C wurde ein Umsatz von etwa 20% gaschromatographisch festgestellt, wobei nur ein Diastereomer gefunden wurde, welches nicht weiter aufgearbeitet wurde. Da Vallejos *et al.* allgemein eine moderate bis hohe *exo*-Selektivität bei Diels-Alder-Reaktionen mit verschiedenen Pinakolalkenylboranaten gefunden hatten, ist es möglich, dass in Schema 50 das *exo*-Diastereomer (\pm)-*exo*-**151** entstanden ist, ohne dass dies abschließend geklärt wurde.



Schema 50: Diels-Alder-Reaktion mit dem Bor-Analogon eines 2-Phenylacrylsäureesters (**150**). (Reaktionsbedingungen: 1.0 Äq. **150** (0.2M), 4.0 Äq. Dien **111**, MW, 120°C).

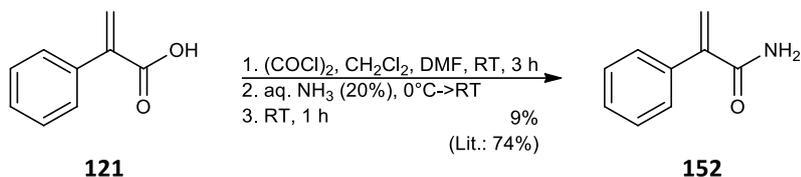
Boronsäureester (\pm)-*exo*-**151** besitzt gegenüber seinen Carbonsäure-Analoga den Vorteil, dass Folgereaktionen zu Herstellung von Norketamin-Derivaten z. B. durch eine Behandlung mit Aminierungsmitteln wie *O*-Methylhydroxylamin^[447] oder Hydroxylamin-*O*-sulfonsäure (HOSA)^[448] durchgeführt werden könnten. Damit könnte Diels-Alder-Produkt (\pm)-*exo*-**151** einen alternativen Zugang zu Norketamin-Derivaten eröffnen, ohne dass eine Curtius-Reaktion oder eine Hofmann-Umlagerung notwendig wäre.

3.2.3.2 Diels-Alder-Reaktion mit weiteren Carbonsäurederivaten von Arylacrylsäuren

Nachdem in Kapitel 3.2.3.1 Diels-Alder-Reaktionen mit Arylacrylsäureestern untersucht worden sind, soll im Folgenden das Reaktionsverhalten der freien Arylacrylsäuren sowie von Acylderivaten der Arylacrylsäuren studiert werden.

In Schema 51 wurde dafür zunächst Amid **152** aus 2-Phenylacrylsäure (**121**) über ein intermediäres Säurechlorid hergestellt, welches mit Ammoniak zur Reaktion gebracht wurde.^[449] Trotz der massenspektrometrisch beobachteten selektiven Umsetzung zu Amid **152** lag die Ausbeute in Schema 51 nur bei 9%. Dieses unbefriedigende Ergebnis ist die Folge einer unvollständigen Elution von **152** bei einer säulenchromatographischen Reinigung über Kieselgel mit einem Laufmittelgemisch aus Dichlormethan und Methanol. Eine Erhöhung der Polarität des Laufmittels zu reinem Methanol brachte keine Verbesserung. In der Literatur wird dahingegen eine Reinigung von Amid **152** per Umkristallisation aus EtOAc/Petrolether beschrieben, wodurch das Produkt mit einer Ausbeute von 74% isoliert wurde.^[449] Da zur

Testung der Diels-Alder-Reaktion mit Amid **152** in Schema 51 allerdings ausreichend Material isoliert wurde, wurde auf eine Verbesserung der Aufarbeitung verzichtet.



Schema 51: Herstellung von Amid **152** aus 2-Phenylacrylsäure (**121**).

In Tabelle 14 wurden Diels-Alder-Reaktionen zwischen den im Vergleich zu Arylacrylsäureestern mit einer höheren Elektronendichte ausgestatteten und somit weniger reaktiven Arylacrylsäuren **121**, **138** und 2-Phenylacrylamid **152** mit den silylgeschützten Dienen **111** und **130** getestet.

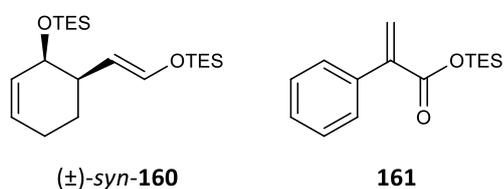
Phenylacrylsäure **121** setzte sich bei der Diels-Alder-Reaktion mit TES-Dien **111** in Versuch 1 bereits nach 40 Minuten vollständig um. Bei einer massenspektrometrischen Analyse des Rohprodukts wurde eine Mischung des TES-geschützten Cyclohexens (\pm)-**153** und der ungeschützten Hydroxycarbonsäuren (\pm)-*syn*-**157** und (\pm)-*anti*-**157** gefunden. Des Weiteren wurden massenspektrometrisch geringe Mengen eines vermuteten Diels-Alder-Produkts zweier TES-Diene (\pm)-*syn*-**160** und eines Silylesters **161** detektiert (Abbildung 29). Silylester **161** bildete sich vermutlich *in situ* über eine nukleophile, durch 2-Phenylacrylsäure (**121**) bzw. Diels-Alder-Produkt (\pm)-**153** katalysierte Substitution am Siliziumatom eines TES-Diens.

Die während der Reaktion stattgefundenene partielle Abspaltung der säureempfindlichen TES-Schutzgruppe ist durch die Anwesenheit der Carbonsäuren **121** und (\pm)-**153** zu erklären. Weitere Versuche, bei denen die Reaktionstemperatur auf 120°C bzw. 100°C verringert wurde, führten lediglich zu einer Erhöhung der Reaktionszeit auf eine Stunde bzw. drei Stunden, ohne dass die *in situ* stattfindende TES-Entschützung verhindert oder das Diastereomerenverhältnis maßgeblich beeinflusst wurde.

Das Rohprodukt der Diels-Alder-Reaktion aus Versuch 1 wurde durch eine Behandlung mit Trifluoressigsäure vollständig in Hydroxycarbonsäure (\pm)-*syn*-**157** und (\pm)-*anti*-**157** überführt, welche mit einem Diastereomerenverhältnis von 1:1 vorlagen. Die einzelnen Diastereomere ließen sich durch eine säulenchromatographische Reinigung über Kieselgel voneinander trennen und wurden mit einer Gesamtausbeute von 64% isoliert. Die Diels-Alder-Reaktion zwischen 2-Phenylacrylsäure (**121**) und Dien **111** erlaubt somit einen schnellen und präparativ einfachen Zugang zur Herstellung der diastereomeren Hydroxycarbonsäuren (\pm)-*syn*-**157** und

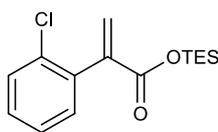
(±)-anti-157.Tabelle 14: Mikrowellen-unterstützte Diels-Alder-Reaktionen der Arylacrylsäuren **121** und **138** und Amid **152** mit den silylgeschützten Dienen **111** und **130**.^a

	Dienophil	(±)-A	Isoliertes Produkt	Zeit [h]	Ausbeute [%]	d.r. (endo:exo) ^c
1				0.7	64 ^b	1:1
	121	(±)- 153	(±)- 157			
2				12	28 ^b	2:1
	138	(±)- 154	(±)- 158			
3				1	10	2:1
	138	(±)- 155	(±)- 159			
4				6	77	5:3
	152	(±)- 156	(±)- 156			

^a Reaktionsbedingungen: 1.0 Äq. Acrylsäure bzw. Acrylsäureamid (1M), 4.0–6.0 Äq. Dien **111**, MW, 140°C.^b Abspaltung der TES-Schutzgruppe: 8.0 Äq. TFA, 30 min, RT. ^c Mit Hilfe von NOESY-Spektren bestimmt. d.r.: Diastereomerenverhältnis.Abbildung 29: Vermutete Nebenprodukte bei der Diels-Alder-Reaktion in Versuch 1 (Tabelle 14). Die relative Konfiguration bei (±)-*syn*-**160** wird hier nur aufgrund der *endo*-Präferenz der Diels-Alder-Reaktion vermutet.

Die Reaktion zwischen *ortho*-Chlor-Derivat **138** und TES-Dien **111** lief in Versuch 2 im Vergleich zum unsubstituierten Arylderivat **121** (Versuch 1) deutlich langsamer ab. Offensichtlich wirkte sich der sterische Anspruch des *ortho*-Chloratoms hier negativ auf die Reaktionsgeschwindigkeit der Diels-Alder-Reaktion aus. Neben Cyclohexen (±)-**154** und wenig Diels-Alder-Produkt zweier Diene ((±)-*syn*-**160**) wurde die Bildung eines Silylesters **162** (Abbildung 30) sowie zahlreicher

nicht charakterisierter Nebenprodukte massenspektrometrisch beobachtet.

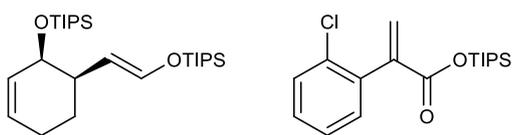


162

Abbildung 30: Nebenprodukt Silylester **162** in Versuch 2 (Tabelle 14).

Ebenso wie in Versuch 1 wurde das Rohprodukt (\pm)-**154** mit Trifluoressigsäure behandelt, um die TES-Schutzgruppe zu entfernen. Die diastereomeren Hydroxycarbonsäuren (\pm)-*syn*-**158** und (\pm)-*anti*-**158** ließen sich durch eine säulenchromatographische Reinigung über Kieselgel voneinander trennen und wurden mit einer Gesamtausbeute von 28% isoliert, wobei eine leichte *endo*-Präferenz beobachtet wurde.

In Versuch 3 wurde das elektronenreichere TIPS-Dien **130** für die Diels-Alder-Reaktion mit Arylacrylsäure **138** verwendet. Schon nach einer Reaktionszeit von einer Stunde wurde ein vollständiger Umsatz von Dienophil **138** massenspektrometrisch festgestellt (LC-MS-Kontrolle) und die Reaktion wurde säulenchromatographisch über Kieselgel gereinigt. Analog zu Versuch 2 wurde ein diastereomerenreines Produkt der Diels-Alder-Reaktion zwischen zwei Dienen (\pm)-*syn*-**163** sowie Silylester **164**, der mit einer Ausbeute von 47% isoliert wurde (Abbildung 31), neben Diels-Alder-Produkt (\pm)-**159** (Tabelle 14) gefunden.



(\pm)-*syn*-**163**

164

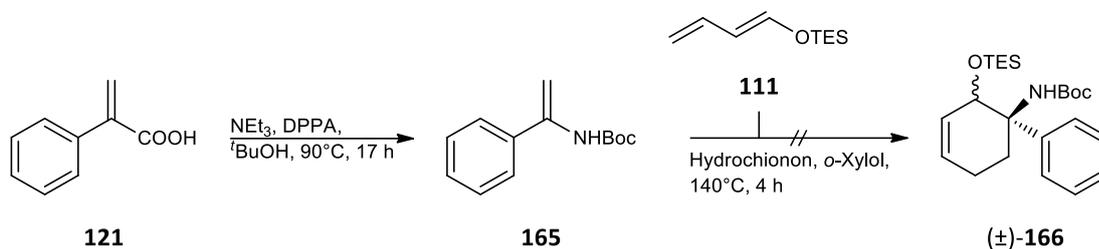
Abbildung 31: Nebenprodukte (\pm)-*syn*-**163** und **164**, die bei Versuch 3 (Tabelle 14) isoliert wurden. Die relative Konfiguration bei (\pm)-*syn*-**163** wird hier nur aufgrund der *endo*-Präferenz der Diels-Alder-Reaktion vermutet.

Wahrscheinlich war die Reaktionsgeschwindigkeit der Diels-Alder-Reaktion zwischen Dienophil **138** und dem sterisch anspruchsvollen Dien **130** so niedrig, dass die Nebenreaktion der Veresterung von Säure **138** zunächst das Reaktionsgeschehen überwog. Ein Teil des *in situ* gebildeten Silylesters **164**, dessen Reaktivität höher als die von Säure **138** sein sollte, reagierte dann vermutlich mit Dien **130** zu Cyclohexen (\pm)-**159** weiter.

Die Diels-Alder-Reaktion mit dem im Vergleich zu Carbonsäuren mit einer höheren Elektronendichte an der Methylendoppelbindung ausgestattetem und somit weniger reaktiverem Dienophil Amid **152** (Versuch 4) benötigte eine mehr als achtfach längere

Reaktionszeit im Vergleich zur Reaktion der freien 2-Phenylacrylsäure (Versuch 1). Amid (\pm)-**156**, das mit einer guten Ausbeute von 77% als Diastereomerenmischung säulenchromatographisch isoliert wurde, könnte praktischerweise direkt als Edukt für eine Hofmann-Umlagerung^[450,451] zur Einführung der für Norketamin-Derivate strukturbestimmenden Aminogruppe verwendet werden.

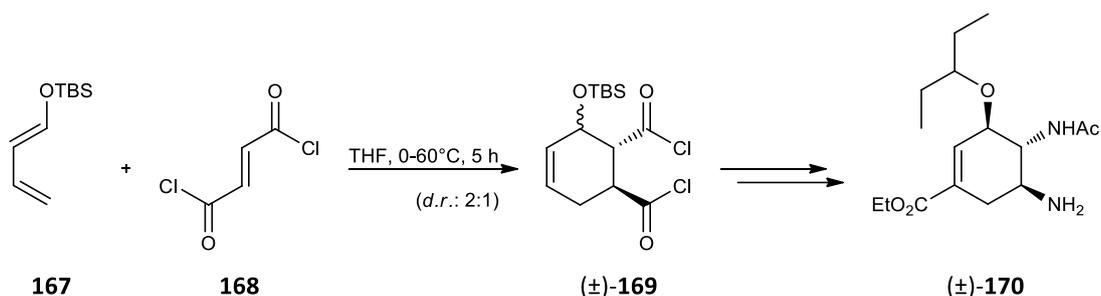
Ideal wäre eine Diels-Alder-Reaktion mit einem Boc-geschützten Enamin, die direkt zu einem Boc-geschützten Amin (\pm)-**166** führen würde. Diese Reaktion wurde mit Enamin **165**, das über eine Curtius-Reaktion aus 2-Phenylacrylsäure (**121**) in Gegenwart von *tert*-Butanol hergestellt wurde, getestet (Schema 52).



Schema 52: Getestete Diels-Alder-Reaktion zwischen einem Boc-geschützten Enamin **165** und Dien **111**. Enamin **165** wurde aus 2-Phenylacrylsäure (**121**) hergestellt.

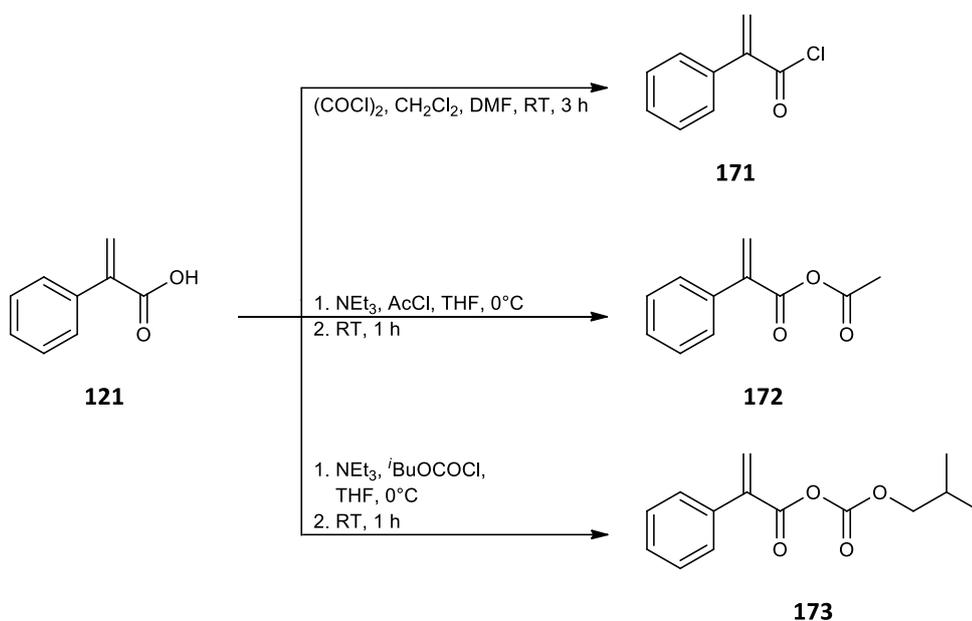
Die Bildung des erwarteten Diels-Alder-Produkts (\pm)-**166** ließ sich massenspektrometrisch nicht nachweisen. Da es allerdings nach der Curtius-Reaktion zur Synthese des Boc-geschützten Enamins nicht gelang Dienophil **165** sauber von nicht charakterisierten Nebenprodukten zu trennen, lässt sich ein eventuell von diesen Nebenprodukten ausgelöster negativer Einfluss auf das Reaktionsgeschehen nicht ausschließen. Wahrscheinlicher ist jedoch, dass Dienophil **165** aufgrund seiner sterisch anspruchsvollen Boc-Schutzgruppe und der infolge der Enamingruppe höheren Elektronendichte an der Methylendoppelbindung nicht reaktiv genug ist, um in einer Diels-Alder-Reaktion mit normalem Elektronenbedarf unter den getesteten Reaktionsbedingungen in Schema 52 mit TES-Dien **111** zu reagieren.

Arylacrylcarbonsäurederivate mit einer niedrigen Elektronendichte am Carboxylkohlenstoffatom und damit auch einer geringeren Elektronendichte an der benachbarten Methylengruppe sind z. B. Acrylsäurechloride. Yamatsugu *et al.* verwendeten 2007 ein Fumarsäuredichlorid **168** als Dienophil bei einer Diels-Alder-Reaktion mit einem TBS- oder TMS-geschützten Butadienol zur Herstellung des Neuraminidase-Hemmers Oseltamivir (\pm)-**170** (Handelsname Tamiflu®), wobei allerdings nur ein *endo*-/*exo*-Diastereomerenverhältnis von 2:1 beobachtet wurde (Schema 53).^[452]

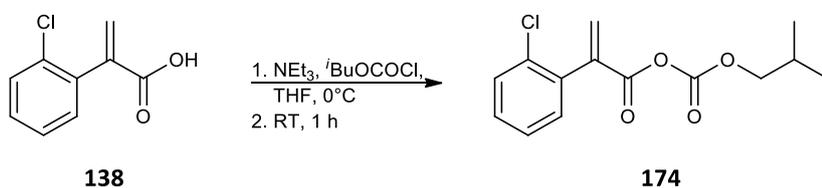


Schema 53: Schlüsselschritt bei der Herstellung von Oseltamivir (\pm)-**170** ist eine Diels-Alder-Reaktion zwischen Fumarylchlorid **168** und einem silylgeschützten Dien **167**.^[452]

Um Diels-Alder-Reaktionen zwischen reaktiveren Arylacrylsäurederivaten mit silylgeschützten 1,3-Butadienolen zu untersuchen, wurden Säurechlorid **171** und die gemischten Anhydride **172** und **173** aus 2-Phenylacrylsäure (**121**) entsprechend Schema 54 sowie Anhydrid **174** aus Arylacrylsäure **138** entsprechend Schema 55 hergestellt.



Schema 54: Herstellung der 2-Phenylacrylsäurederivate Chlorid **171**, Anhydrid **172** und **173**.



Schema 55: Herstellung von Anhydrid **174**.

In Tabelle 15 wurden in einem analytischen Maßstab Experimente zur Bestimmung des Einflusses der reaktiven Dienophile **171**, **172**, **173** und **174** auf das *endo*-/*exo*-Verhältnis bei der Diels-Alder-Reaktion mit TES-Dien **111** und TIPS-Dien **130** durchgeführt. Die verwendeten Dienophile wurden direkt aus 2-Phenylacrylsäure (**121**) bzw. Säure **138** hergestellt und ohne

weitere Reinigung für die Diels-Alder-Reaktionen eingesetzt. Die Diels-Alder-Produkte wurden entweder in den stabileren Methylester (\pm)-**181** oder die aus Tabelle 14 bekannten Hydroxycarbonsäuren (\pm)-*syn*-**157** und (\pm)-*anti*-**157** bzw. (\pm)-*syn*-**158** und (\pm)-*anti*-**158** überführt.

Tabelle 15: Mikrowellen-unterstützte Diels-Alder-Reaktionen von Säurechlorid **171** bzw. den Anhydriden **172**, **173** und **174** mit den silylgeschützten Dienen **111** und **130**.^a

111 oder 130 **(±)-A**

	Dienophil	(±)-A	Detektiertes Produkt	Löse-mittel	Zeit [min]	Tempe-ratur [°C]	<i>d.r.</i> (<i>endo:exo</i>)
1				<i>o</i> -Xylol	20	140	9:1 ^b
2	171	(±)-175	(±)-181	THF	90	20	9:1 ^b
3				THF	60	80	>99:1 ^c
	172	(±)-<i>syn</i>-176	(±)-<i>syn</i>-157				
4				THF	60	80	1:1 ^c
	172	(±)-177	(±)-157				
5				THF	60	80	>99:1 ^c
	173	(±)-<i>syn</i>-178	(±)-<i>syn</i>-157				
6				THF	60	80	1:1 ^c
	173	(±)-179	(±)-157				
7				THF	240	80	3:2 ^c
	174	(±)-180	(±)-158				

^a Reaktionsbedingungen: 1.0 Äq. Ester (1M), 4.0 Äq. Dien **111** bzw. **130**, MW, 20-140°C. ^b GC-MS-Analyse. ^c LC-MS-Analyse. *d.r.*: Diastereomerenverhältnis.

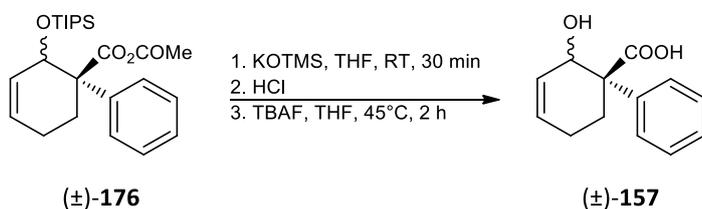
In Versuch 1 wurde Säurechlorid **171** mit dem elektronenreichen TIPS-geschützten Dien **130** unter Mikrowellenbestrahlung bei 140°C in *o*-Xylol zur Reaktion gebracht. Nach einer 20-

minütigen Reaktionszeit wurde die Reaktion auf Raumtemperatur abgekühlt und mit Methanol versetzt, um Säurechlorid (\pm)-**175** in den stabileren Methylester (\pm)-**181** zu überführen, welcher anschließend gaschromatographisch analysiert wurde. Die Produktmasse von Ester (\pm)-**181** wurde massenspektrometrisch neben zahlreichen nicht charakterisierten Nebenprodukten, welche vermutlich infolge der harschen Reaktionsbedingungen und der Anwesenheit des reaktiven Säurechlorids entstanden sind, detektiert. Im Gegensatz zu den bis dahin durchgeführten Diels-Alder-Reaktionen wurde hier ein deutlicherer Diastereomerenüberschuss (9:1) gefunden.

Unter drastisch milderen Reaktionsbedingungen in Versuch 2, der bei Raumtemperatur durchgeführt wurde, wurde nach einer 90-minütigen Reaktionszeit lediglich ein Umsatz von 30-40% festgestellt. Auch hier wurde ein Diastereomerenverhältnis von 9:1 neben der Bildung zahlreicher Nebenprodukte beobachtet.

Die Diels-Alder-Reaktion mit dem im Vergleich zu Säurechlorid **171** weniger reaktiven Anhydrid **172** war in Anwesenheit von TIPS-Dien **130** bereits nach einer Stunde bei 80°C unter Mikrowellenbestrahlung beendet (Versuch 3), ohne dass eine starke Bildung von Nebenprodukten wie in den Versuchen 1 und 2 beobachtet wurde.

Da die HPLC-Retentionszeiten der diastereomeren Hydroxycarbonsäuren (\pm)-*syn*-**157** und (\pm)-*anti*-**157** bekannt sind (Tabelle 14 auf Seite 107), wurden Anhydrid (\pm)-**176** zunächst durch eine Behandlung mit Kalium-Trimethylsilanolat in THF hydrolysiert und anschließend die Silylschutzgruppe mit Tetrabutylammoniumfluorid entfernt (Schema 56). Dadurch ließ sich eine nahezu ausschließliche Bildung von *endo*-Diastereomer (\pm)-*syn*-**157** nachweisen.



Schema 56: Hydrolyse und Entschützung des silylgeschützten Hydroxycarbonsäureanhydrids (\pm)-**176**.

In Versuch 4 wurde die Diels-Alder-Reaktion zwischen Anhydrid **172** und TES-Dien **111** getestet. Unter den gleichen Reaktionsbedingungen wie bei Versuch 3 wurde nach dem Entfernen der Schutzgruppen analog zu Schema 56 eine 1:1-Diastereomerenmischung aus *endo*-Produkt (\pm)-*syn*-**157** und *exo*-Produkt (\pm)-*anti*-**157** gefunden.

Die Diels-Alder-Reaktion zwischen Anhydrid **173** und TIPS-Dien **130** verlief diastereoselektiv

(Versuch 5), was durch eine LC-MS-Analyse des hydrolysierten und entschützten Cyclohexens (\pm)-*syn*-**178** belegt wurde. Die Diels-Alder-Reaktion zwischen Anhydrid **173** und TES-Dien **111** führte dahingegen nach der Abspaltung der Schutzgruppen zu einer Diastereomerenmischung aus (\pm)-*syn*-**157** und (\pm)-*anti*-**157** (Versuch 6).

Offensichtlich führt nur die Kombination aus einem gemischten Arylacrylsäureanhydrid mit dem sterisch anspruchsvollen und elektronenreichen Dien **130** bei der Reaktionstemperatur von 80°C zu einer *endo*-Selektivität bei der hier untersuchten mikrowellen-unterstützten Diels-Alder-Reaktion. Die Kombination eines 2-Phenylacrylsäureesters mit TIPS-Dien **130** oder die Kombination eines Anhydrids **172** oder **173** mit dem TES-geschützten Dien **111** lieferte dahingegen etwa gleichgroße Menge an *endo*- und *exo*-Produkten.

In Abbildung 32 a ist der *endo*-Übergangszustand der Diels-Alder-Reaktion zwischen einem Phenylacrylsäureanhydrid und dem sterisch anspruchsvollen Dien **130** dargestellt, bei dem eine zusätzliche sekundäre Orbitalwechselwirkung zwischen der sich ausbildenden Doppelbindung und den beiden Carbonylgruppen des Anhydrids ausgebildet werden kann.^[453] Der *exo*-Übergangszustand (Abbildung 32 b) kann von keiner sekundären Orbitalwechselwirkung profitieren^[375] und wird zusätzlich durch die sterische Abstoßung zwischen den Isopropylgruppen des Diens und dem Phenylring destabilisiert.

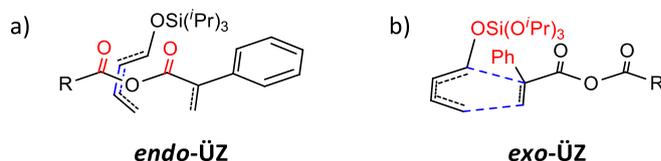
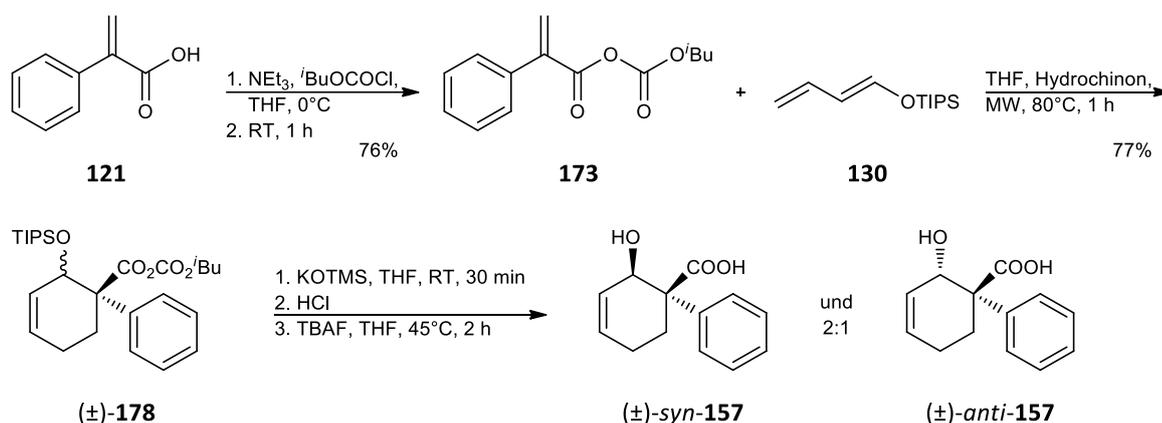


Abbildung 32: Mögliche Übergangszustände (ÜZ) bei der Diels-Alder-Reaktion zwischen einem Anhydrid und TIPS-Dien **130**. a) Der *endo*-Übergangszustand ermöglicht eine stabilisierende sekundäre Orbitalwechselwirkung zwischen den beiden Carbonylgruppen des Anhydrids (in rot markiert) und der sich ausbildenden Doppelbindung (in blau markiert). b) Im *exo*-Übergangszustand können keine stabilisierenden sekundären Orbitalwechselwirkungen ausgebildet werden und die sterischen Ansprüche der TIPS-Schutzgruppe des Diens und des Phenylrings des Dienophils erschweren zusätzlich eine räumliche Annäherung.

Um den Einfluss eines *ortho*-Chlor-Substituenten am Arylring des Dienophils auf die Diastereoselektivität der Diels-Alder-Reaktion zu untersuchen, wurde in Versuch 7 (Tabelle 15) das gemischte Anhydrid **174** mit TIPS-Dien **130** zur Reaktion gebracht. Die Reaktionszeit fiel mit vier Stunden vermutlich infolge des sterischen Einflusses des *ortho*-Chlor-Substituenten deutlich länger aus als bei den unsubstituierten Phenylanaloga. Nach einer Abspaltung der Schutzgruppen wurde die Bildung einer Diastereomerenmischung (*endo/exo*, 3:2) aus (\pm)-*syn*-**158** und (\pm)-*anti*-**158** festgestellt. Möglicherweise stand das Chlor-Atom einer optimalen

Ausbildung des *endo*-Übergangszustands im Weg. Zudem könnte das Gleichgewicht zwischen dem thermodynamisch stabileren *exo*-Diastereomer und dem kinetisch bevorzugten *endo*-Diastereomer aufgrund der im Vergleich zu Versuch 5 längeren Reaktionszeit in Richtung des thermodynamischen Produkts verschoben worden sein.

Während alle in Tabelle 15 durchgeführten Versuche ausgehend von den jeweiligen Arylacrylsäuren ohne eine Reinigung der Dienophile in einem analytischen Maßstab durchgeführt wurden, sollte nun die Diels-Alder-Reaktion zwischen einem zuvor isolierten Anhydrid mit Dien **130** untersucht werden, um die Ausbeute der Cycloaddition zu bestimmen. Da die Temperaturempfindlichkeit von 2-Phenylacrylsäure-Essigsäure-Anhydrid **172** bekannt ist,^[454] wurde gemischtes Anhydrid **173** als Dienophilkomponente gewählt, das mit einer Ausbeute von 76% aus 2-Phenylacrylsäure (**121**) hergestellt wurde (Schema 57).



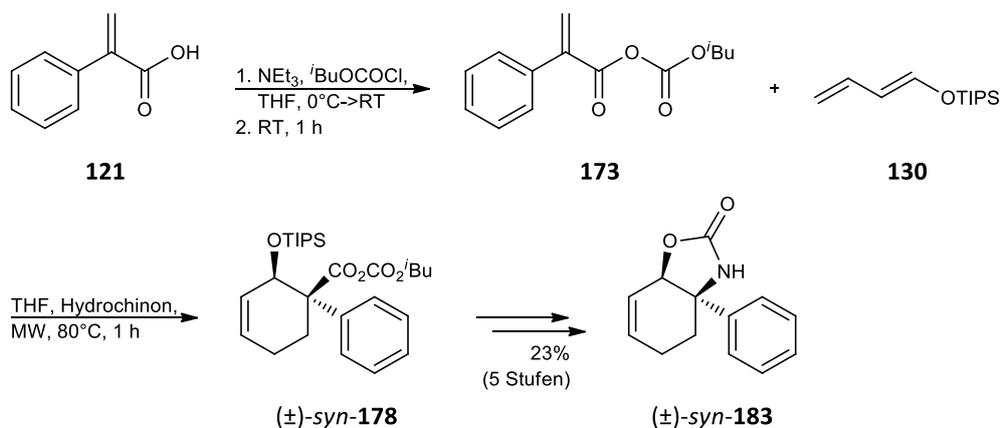
Schema 57: Diels-Alder-Reaktion zwischen reinem Dienophil **173** und TIPS-Dien **130**.

Die Ausbeute der Diels-Alder-Reaktion zwischen Anhydrid **173** und TIPS-Dien **130** lag mit 77% bei einem 0.2 mmol Ansatz in einem guten Bereich, doch überraschenderweise wurde hier im Unterschied zu Tabelle 15 (Versuch 5) nach Abspaltung der Schutzgruppen eine *endo*-/*exo*-Diastereomerenmischung (2:1) aus (\pm) -*syn*-**157** und (\pm) -*anti*-**157** isoliert.

Möglicherweise lag bei Versuch 5 (Tabelle 15), der ausgehend von 2-Phenylacrylsäure (**121**) ohne eine säulenchromatographische Reinigung des Produkts durchgeführt worden ist, neben Anhydrid **173** noch unverbrauchtes Edukt **121** vor oder die bei der Herstellung des Anhydrids verwendete Base Triethylamin befand sich nun als schwache Säure Triethylammoniumchlorid in der Reaktionsmischung. Eventuell führte also die Anwesenheit einer Brønsted-Säure zu einer Katalyse der Diels-Alder-Reaktion und unterstützte die beobachtete *endo*-Selektivität. Experimente zur Testung des Einflusses von Brønsted-Säure-Katalysatoren (z.B. organische Ammonium- und Amidinium-Salze, organische Phosphorsäuren oder Thioharnstoffe)^[401] auf

Reaktionsgeschwindigkeit, Ausbeute und Diastereomerenverhältnis der hier untersuchten Diels-Alder-Reaktionen, wurden im Rahmen dieser Arbeit nicht durchgeführt.

In Kapitel 3.3.3.1 wird gezeigt, dass sich die *endo*-selektive Diels-Alder-Reaktion zwischen dem Rohprodukt von Anhydrid **173** und TIPS-Dien **130** analog zu Versuch 5 in Tabelle 15 erfolgreich zur Herstellung eines diastereomerenreinen *syn*-konfigurierten Carbamats ((±)-*syn*-**183**) im präparativen Maßstab nutzen lässt (Schema 58). Die Entstehung eines entsprechenden *anti*-konfigurierten Carbamats oder dessen Vorstufen, welche aus dem *exo*-Produkt der Diels-Alder-Reaktion hervorgehen würden, wurde bei der Synthese in Schema 58 nicht beobachtet.



Schema 58: *Endo*-selektive Diels-Alder-Reaktion zwischen dem Rohprodukt von Anhydrid **173** und TIPS-Dien **130**. Nach einer Entfernung der Schutzgruppen und einer Curtius-Reaktion wurde Carbamat (±)-*syn*-**183** isoliert.

3.2.4 Modifikation von Diels-Alder-Produkten zu Norketamin-Analoga

Zur Entwicklung einer Synthese von Norketamin-Derivaten ausgehend von den in Kapitel 3.2.3 hergestellten Diels-Alder-Produkten, wurde das unsubstituierte Phenyl-Derivat als Modellverbindung herangezogen. Nachdem eine ausgereifte Synthese erarbeitet wurde, sollte diese in Kapitel 3.2.4.2 auf das *ortho*-Chlor-Derivat übertragen werden.

3.2.4.1 Synthese von Deschloronorketamin (90) und Deschloroketamin (199)

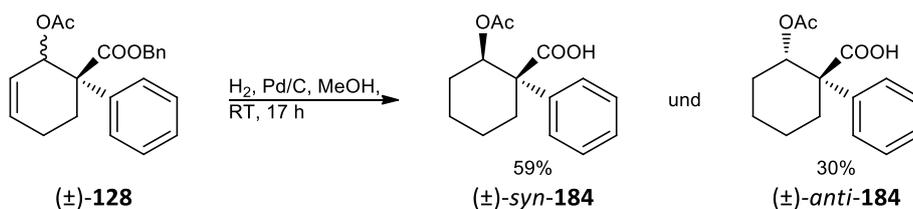
Ein synthetisches Konzept, um die in Tabelle 10 bis Tabelle 15 (Kapitel 3.2.3) hergestellten Diels-Alder-Produkte weiter zu Deschloronorketamin zu modifizieren ist in Schema 59 dargestellt. Da die durch die Diels-Alder-Reaktion entstandene Doppelbindung von Cyclohexen **A** bei Norketamin-Derivaten nicht vorhanden ist, muss diese reduziert werden. Des Weiteren muss die Schutzgruppe der Carbonsäure entfernt werden, um die ungeschützte Cyclohexansäure **B** in ein Amin **C** überführen zu können. Nach einer Abspaltung der

alkoholischen Schutzgruppe kann zu Norketamin-Derivat **90** oxidiert werden.



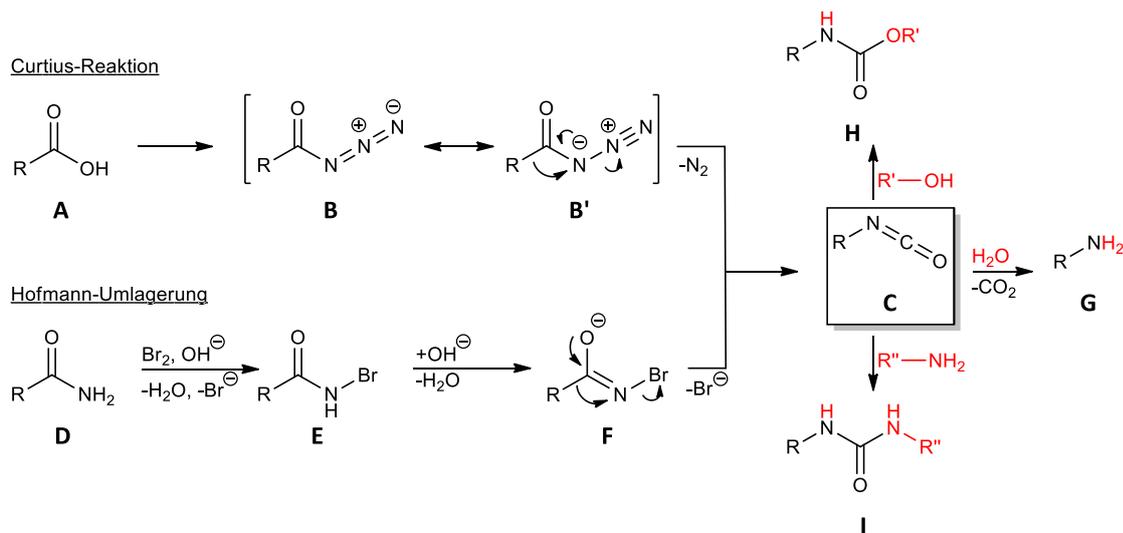
Schema 59: Synthetisches Konzept zur Herstellung von Deschloronorketamin (**90**) aus Diels-Alder-Produkt **A**.

Vorteilhafterweise findet sowohl die katalytische Hydrierung von Olefinen als auch die Hydrogenolyse benzylicher Schutzgruppen unter den gleichen Reaktionsbedingungen statt.^[455] Nach 17-stündiger Reaktion des per Diels-Alder-Reaktion hergestellten Benzylesters (\pm)-**128** unter einer Wasserstoffatmosphäre in Gegenwart von Palladium auf Aktivkohle wurden die Cyclohexancarbonsäuren (\pm)-*syn*-**184** und (\pm)-*anti*-**184** mit einer sehr guten Ausbeute erhalten. Die beiden Diastereomere ließen sich durch eine chromatographische Reinigung über Kieselgel voneinander trennen (Schema 60).



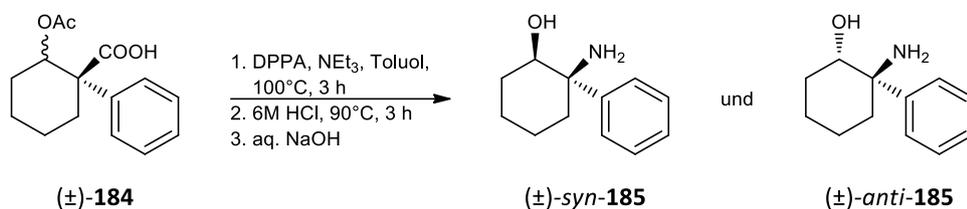
Schema 60: Reduktion der Doppelbindung des Cyclohexenrings von (\pm)-**128** bei gleichzeitiger Entschützung der benzylichen Schutzgruppe zur Herstellung der diastereomeren Cyclohexancarbonsäuren (\pm)-*syn*-**184** und (\pm)-*anti*-**184**.

Die Carboxylgruppe der Cyclohexancarbonsäuren (\pm)-*syn*-**184** und (\pm)-*anti*-**184** sollte im nächsten Reaktionsschritt in eine Aminogruppe überführt werden. Dafür stehen bereits seit langer Zeit verschiedene Methoden zur Verfügung,^[451] unter denen die Curtius-Reaktion^[456,457] und die Hofmann-Umlagerung^[450,458] die bekanntesten Vertreter darstellen (Schema 61). Während bei der Curtius-Reaktion eine Carbonsäure **A** in das Acylazid **B** überführt wird, welches sich bei Erwärmen unter Stickstoffabspaltung intramolekular in ein Isocyanat **C** umlagert, findet die Umlagerung zum Isocyanat bei der Hofmann-Reaktion über ein intermediäres *N*-Bromamid-Anion **F** statt, welches durch die Reaktion eines Acylamids **D** mit Brom und einer Base in wässrigem Milieu entsteht. Das auf diese Weise hergestellte Isocyanat **C** ist ein wertvolles Zwischenprodukt zur Synthese von Aminen **G**, Carbamaten **H** oder Harnstoffen **I**.



Schema 61: Schematische Darstellung der Curtius-Reaktion und der Hofmann-Umlagerung, die beide zu einem Isocyanat **C** führen, welches leicht in für pharmazeutische Wirkstoffe nützliche Gruppen überführt werden kann.

Um die Transformation der Carboxylgruppe von (\pm)-*syn*-**184** bzw. (\pm)-*anti*-**184** in eine Aminogruppe mittels einer Curtius-Reaktion zu testen, wurden die Carbonsäuren mit Diphenylphosphorylazid (DPPA) in Gegenwart von Triethylamin behandelt (Schema 62). Das intermediäre Acylazid wurde drei Stunden in Toluol auf 100°C erwärmt, um daraus das Isocyanat herzustellen, welches mit 6M Salzsäure hydrolysiert wurde. Danach wurde die Acetylschutzgruppe mit Natriumhydroxid abgespalten.



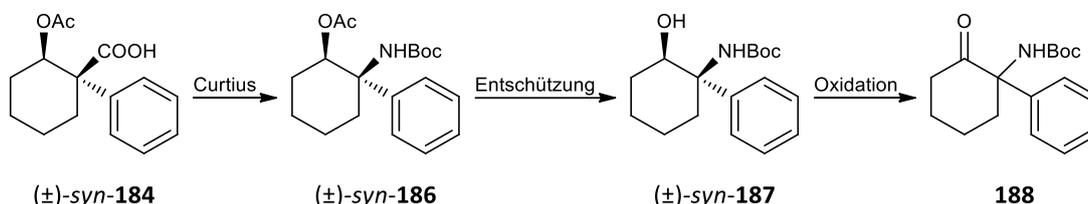
Schema 62: Bei der Curtius-Reaktion zur Synthese von Aminoalkohol (\pm)-*syn*-**185** bzw. (\pm)-*anti*-**185** entstand eine Vielzahl an Nebenprodukten.

Neben wenig Aminoalkohol (\pm)-*syn*-**185** bzw. (\pm)-*anti*-**185** wurden die Bildung verschiedener symmetrischer Harnstoff-Diastereomere beobachtet, die durch die Reaktion eines zunächst gebildeten Amins (\pm)-*syn*-**185** bzw. (\pm)-*anti*-**185** mit einem noch nicht hydrolysiertem Isocyanat entstanden sein müssen. Die Bildung der Harnstoffe überrascht insofern, dass unter den Reaktionsbedingungen der Hydrolyse in Schema 62 eine Protonierung des zunächst gebildeten Amins stattfinden sollte, wodurch dieses für die Reaktion mit einem Isocyanat nicht mehr zur Verfügung steht. Möglicherweise fand diese Protonierung in dem verwendeten Zweiphasen-System aus Toluol und Wasser nicht schnell genug statt, wodurch dem initial in der organischen Phase entstandenen Amin ausreichend Zeit zur Verfügung stand, um mit einem Isocyanat zum

Harnstoff zu reagieren. Die Hydrolyse und Protonierung des initial entstandenen Amins sollte in Gegenwart eines Phasentransferkatalysators rascher verlaufen, was allerdings nicht getestet wurde. Neben den diastereomeren Harnstoffen wurden weitere nicht identifizierte Nebenprodukte massenspektrometrisch detektiert.

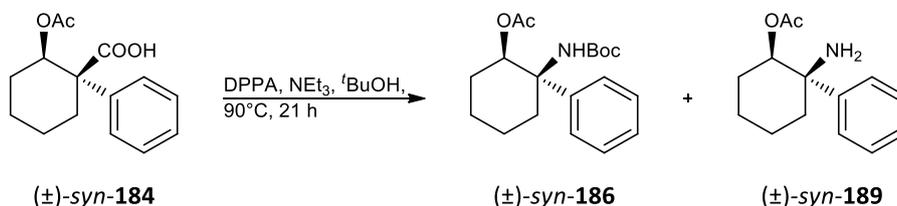
Alternative Methoden, das intermediäre Acylazid herzustellen, z. B. über die Behandlung der entsprechenden aktivierten Carbonsäuren mit Natriumazid oder mit Hilfe von Natriumazid in Gegenwart von Schwefelsäure, brachten keine wesentliche Verbesserung und führten stets zu einer Mischung aus diastereomeren Harnstoffen und weiteren nicht identifizierten Nebenprodukten neben wenig Produkt (\pm)-*syn*-**185** bzw. (\pm)-*anti*-**185**.

Es wäre vorteilhaft, wenn direkt über die Curtius-Reaktion die Herstellung eines Boc-geschützten Amins (\pm)-*syn*-**186** (in Schema 63 exemplarisch für das *syn*-Diastereomer gezeigt) aus Säure (\pm)-*syn*-**184** gelänge, welches sich leichter säulenchromatographisch über Kieselgel reinigen ließe. Nach einer Abspaltung der Acetylschutzgruppe könnte das Boc-geschützte Amin (\pm)-*syn*-**187** z. B. über eine Swern-Oxidation oder mit Hilfe des Dess-Martin-Periodinans zum Boc-geschützten Norketamin-Derivat **188** oxidiert werden. Mit einem ungeschützten primären Amin sind dahingegen Nebenreaktionen an der Aminogruppe zu erwarten.^[459]



Schema 63: Synthetisches Konzept zur Herstellung von Boc-Deschloronorketamin (**188**).

Um die direkte Synthese eines Boc-geschützten Amins (\pm)-*syn*-**186** zu testen, wurde in Schema 64 eine Curtius-Reaktion mit Säure (\pm)-*syn*-**184** in Gegenwart von *tert*-Butanol getestet.

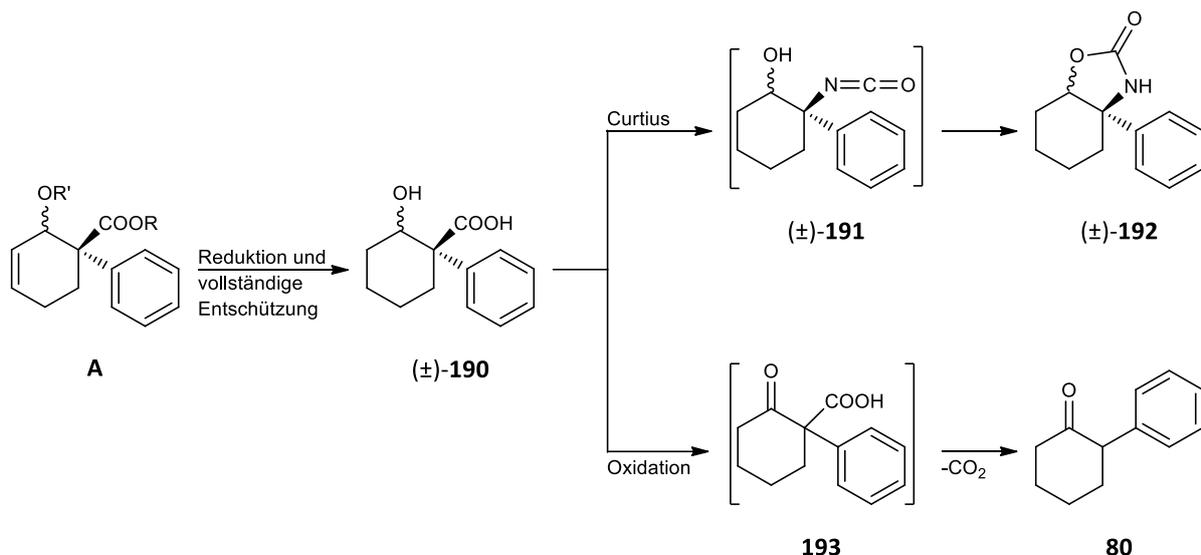


Schema 64: Curtius-Reaktion von Säure (\pm)-*syn*-**184** in Anwesenheit von *tert*-Butanol zur Synthese eines Boc-geschützten Amins (\pm)-*syn*-**186**.

Eine massenspektrometrische Analyse des Rohprodukts zeigte eine Bildung des Boc-geschützten Amins (\pm)-*syn*-**186**, welches allerdings neben dem ungeschützten Amin (\pm)-*syn*-**189** und den schon zuvor bei der Curtius-Reaktion in Schema 62 beobachteten diastereomeren

Harnstoffen vorlag. Offensichtlich konkurrierte die Addition des Butanols an das intermediäre Isocyanat mit der Addition von Spuren von Wasser, was zur Bildung von Amin (\pm)-*syn*-**189** führte, welches mit weiterem Isocyanat zu den beobachteten Harnstoffen reagierte. Obgleich mit trockenem Lösungsmittel unter einer Schutzgasatmosphäre gearbeitet wurde, kann nicht ausgeschlossen werden, dass das mit einem Septum verschlossene Lösungsmittelgebinde nach einer längeren Lagerungszeit undicht geworden ist und dadurch Wasserspuren in die Reaktion gelangt sind. Zudem könnte die verwendete Base Triethylamin oder der eingesetzte *tert*-Butanol mit Wasserspuren verunreinigt gewesen sein.

Das Problem der Bildung symmetrischer Harnstoffe, die durch die intermolekulare Reaktion einesamins mit einem Isocyanat entstehen, könnte durch eine Abspaltung beider Schutzgruppen der Diels-Alder-Produkte **A** gelöst werden (Schema 65). Die vollständig entschützte β -Hydroxycarbonsäure (\pm)-**190** würde bei einer Curtius-Reaktion Isocyanat (\pm)-**191** bilden, das mit der benachbarten OH-Gruppe zu einem cyclischen Carbamat (\pm)-**192** reagieren könnte. Da diese intramolekulare Reaktion sehr viel schneller, als eine intermolekulare Reaktion zwischen einem Amin und einem Isocyanat ablaufen sollte, könnte dadurch eine Harnstoffbildung verhindert werden. In der Literatur finden sich einige Beispiele analoger Reaktionen, bei denen aus einer β -Hydroxycarbonsäure über eine Curtius-Reaktion mit Hilfe von Diphenylphosphorylazid eine intramolekulare Carbamatbildung mit Ausbeuten zwischen 52% und 81% stattfand.^[452,460–464]

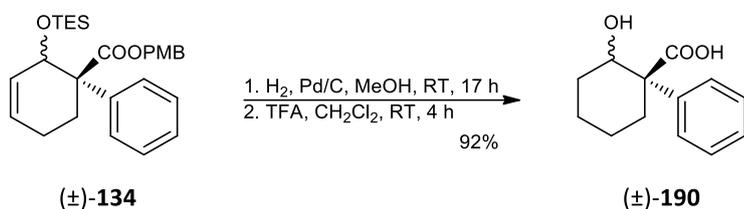


Schema 65: Synthesekonzept zur Funktionalisierung von Hydroxycarbonsäure (\pm)-**190**.

Grundsätzlich ist auch eine Oxidation von Alkohol (\pm)-**190** zu Keton **193** möglich. Eine versuchte Oxidation von (\pm)-**190** lieferte allerdings die unbeständige β -Ketocarbonsäure **193**, welche sehr

leicht unter Decarboxylierung zu 2-Phenylcyclohexanon (**80**) zerfiel.

Zur Synthese von Hydroxycarbonsäure (\pm)-**190** wurde in Schema 66 eine Hydrierung von PMB-Ester (\pm)-**134** mit Palladium auf Aktivkohle unter einer Wasserstoffatmosphäre in Methanol durchgeführt.

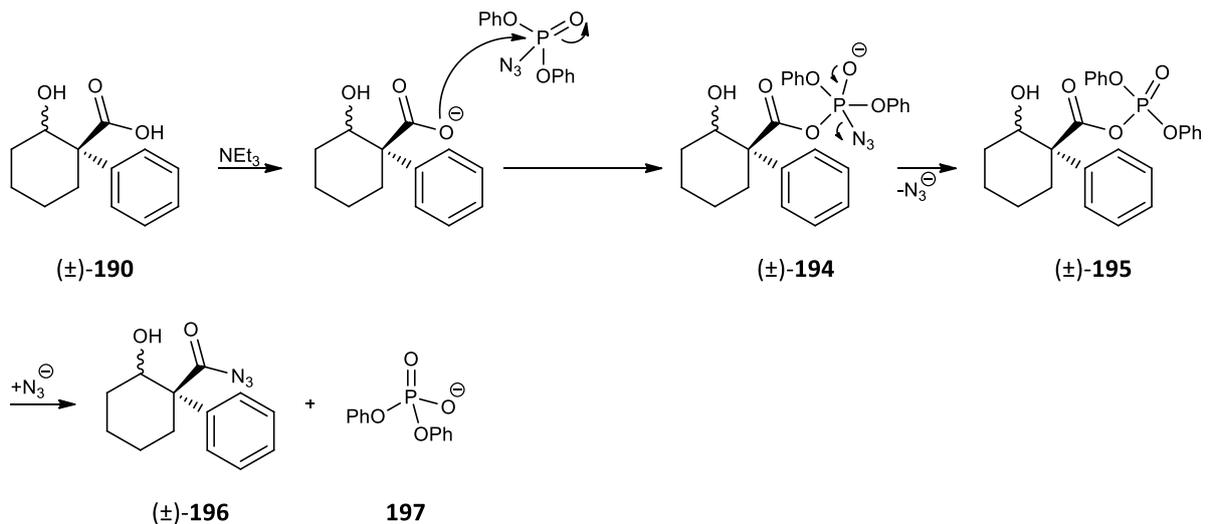


Schema 66: Herstellung von Hydroxycarbonsäure (\pm)-**190** durch eine Entfernung der Silyl- und Benzylschutzgruppen von (\pm)-**134** unter einer Wasserstoffatmosphäre bei gleichzeitiger Reduktion des Cyclohexenrings.

Die Pd-katalysierte Spaltung der O-Si-Bindung von (\pm)-**134** unter der Wasserstoffatmosphäre ist ungewöhnlich und letztlich auf einen Lösungsmittelleffekt zurückzuführen, der von verschiedenen Forschergruppen untersucht wurde.^[442,443] Ursächlich scheint eine Pd-vermittelte Hydrogenolyse des Silylethers unter Bildung eines Alkohols und eines Silans zu sein.^[442] In Methanol scheint das initial entstandene Silan unter den katalytischen Bedingungen weiter zum Methoxysilan zu reagieren,^[465] welches von Kim *et al.* in verschiedenen Fällen isoliert wurde.^[442] Im Lösungsmittel Acetonitril bleibt die TES-Schutzgruppe dahingegen unangetastet.^[443]

Da sich die PMB-Schutzgruppe unter den in Schema 66 gewählten Reaktionsbedingungen nach 17 Stunden im Gegensatz zur Silylschutzgruppe nicht vollständig entfernen ließ, wurde die Hydrogenolyse abgebrochen und die PMB-Abspaltung mit Hilfe von Trifluoressigsäure vervollständigt.^[440] Hydroxycarbonsäure (\pm)-**190** wurde auf diese Weise mit einer sehr guten Ausbeute als Diastereomerenmischung erhalten.

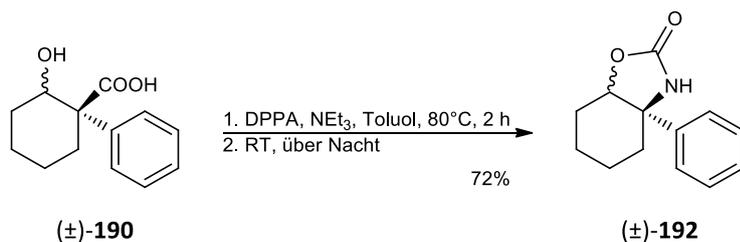
Hydroxysäure (\pm)-**190** wurde mit Hilfe von Diphenylphosphorylazid in das Acylazid (\pm)-**196** überführt (Schema 67). Grundsätzlich ist hierbei auch eine Reaktion des Sauerstoffatoms der Alkoholgruppe mit dem Phosphorreagenz DPPA möglich. Doch da unter den basischen Reaktionsbedingungen Carbonsäure (\pm)-**190** deprotoniert vorliegt, wird das Phosphoratom des DPPAs bevorzugt vom Carboxylat-Anion angegriffen. Nachdem das gemischte Anhydrid (\pm)-**195** gebildet wurde, kann dieses mit einem Azid-Anion unter Entstehung von Säureazid (\pm)-**196** und Phosphat **197** reagieren.^[466]



Schema 67: Herstellung von Acylazid $(\pm)\text{-196}$ aus Carbonsäure $(\pm)\text{-190}$ mit Hilfe von Diphenylphosphorylazid (DPPA).

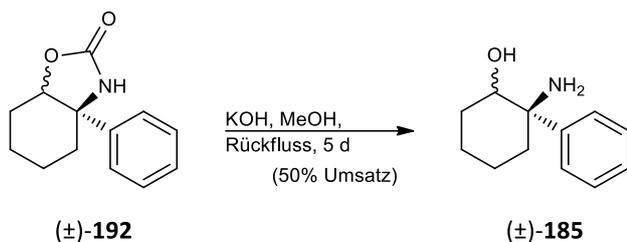
Eine Azidbildung über ein mit Thionylchlorid oder Oxalylchlorid hergestelltes Acylchlorid, welches mit Natriumazid zum Säureazid umgesetzt wird kommt hier nicht in Frage, da eine Substitution der alkoholischen Gruppe gegen ein Chloratom als Konkurrenzreaktion zu befürchten ist.

Nachdem das intermediäre Acylazid bei 80°C zum Isocyanat umgelagerte und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt wurde, wurde das stabile cyclische Carbamat $(\pm)\text{-192}$ mit einer guten Ausbeute isoliert (Schema 68). Die Entstehung eines symmetrischen Harnstoffs wurde dahingegen erfreulicherweise nicht beobachtet.



Schema 68: Curtius-Reaktion zur Synthese von Carbamat $(\pm)\text{-192}$.

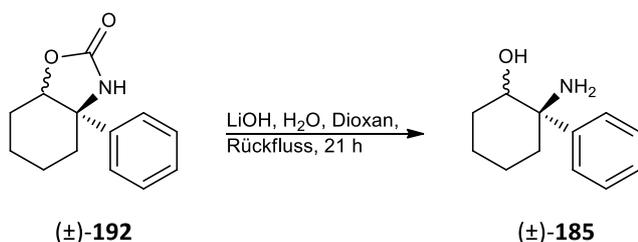
Zur Ringöffnung des cyclischen Carbamats $(\pm)\text{-192}$ wurde eine Hydrolyse mit Kaliumhydroxid in Methanol getestet (Schema 69). Die Reaktion verlief allerdings mit einer sehr niedrigen Reaktionsgeschwindigkeit, und nach fünf Tagen des Erwärms unter Rückfluss lag Carbamat $(\pm)\text{-192}$ immer noch zu etwa 50% vor. Auch eine Hydrolyse mit Kalium-Trimethylsilanolat in THF zeigte nach 18-stündigem Erwärmen unter Rückfluss nur eine minimale Produktbildung.



Schema 69: Versuchte Hydrolyse von Carbamat (±)-**192** mit KOH in siedendem Methanol.

In einem Mikrowellenversuch zur Hydrolyse von (±)-**192** mit Lithiumhydroxid in einer Mischung aus Dioxan und Wasser bei 165°C gelang die Synthese von Aminoalkohol (±)-**185** nach 30 Minuten mit einem vollständigen Verbrauch des Edukts. Vermutlich aufgrund der harschen Reaktionsbedingungen wurde hier jedoch die Bildung von nicht identifizierten Nebenprodukten beobachtet.

Eine Hydrolyse unter milderer Bedingungen mit konventionellem Erwärmen unter Rückfluss führte schließlich zum Erfolg (Schema 70). Aminoalkohol (±)-**185** entstand selektiv und wurde ohne eine weitere Reinigung direkt für die nachfolgende Reaktion eingesetzt.

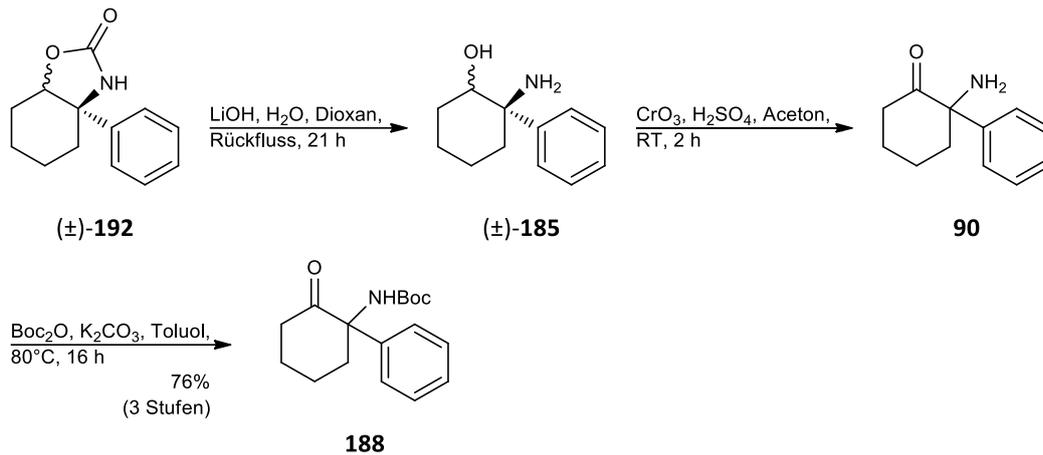


Schema 70: Hydrolyse des cyclischen Carbamats (±)-**192** unter Bildung von Aminoalkohol (±)-**185**.

Zur weiteren Funktionalisierung von Aminoalkohol (±)-**185** zu Deschloronorketamin muss die OH-Gruppe zum Keton oxidiert werden. Die Oxidation von Aminoalkoholen stellt häufig ein präparatives Problem dar, da eine Komplexbildung des bidentalen Aminoketon-Produkts mit Metall-Kationen des Oxidationsreagenzes auftreten kann, die eine Isolation erschwert, oder es kann eine unerwünschte Oxidation an der Aminogruppe stattfinden.^[459,467] Daher werden Aminoalkohole üblicherweise als Amide oder Carbamate geschützt, bevor eine Oxidation des Alkohols durchgeführt wird, was die synthetische Effizienz reduziert.^[468] Bei einer Oxidation von Aminoalkoholen unter Swern-Bedingungen können bspw. eine Imin- oder Enaminbildung oder die Entstehung von Methylthiomethylaminen auftreten.^[469,470] Dess und Martin berichten von der Bildung unlöslicher und schwer zu analysierender Nebenprodukte bei Oxidationen mit dem nach ihnen benannten Oxidationsmittel in Gegenwart von Aminogruppen.^[471]

Eine einfache Möglichkeit zur Schützung der primären Aminogruppe von (±)-**185** findet sich in

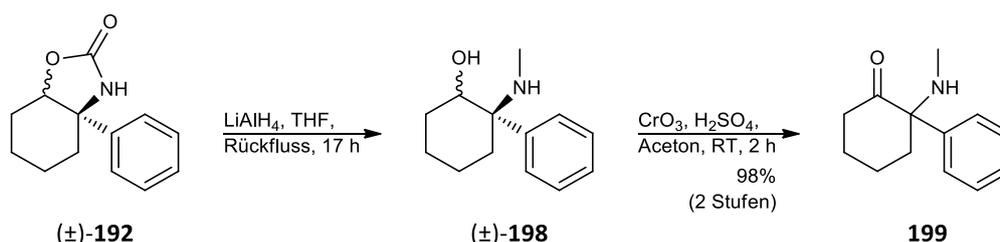
einer Protonierung zum Ammonium-Ion. Mit dem seit langem bekannten Jones-Reagenz, das aus einer Lösung von Chrom(VI)-oxid in Schwefelsäure besteht und sich hervorragend zur Oxidation sekundärer Alkohole eignet,^[472] würde die Aminogruppe von (\pm)-**185** unter den sauren Reaktionsbedingungen in protonierter Form vorliegen und somit unerwünschte Nebenreaktionen unwahrscheinlich machen. In Schema 71 wurde eine Jones-Oxidation mit Alkohol (\pm)-**185** durchgeführt, nachdem das cyclische Carbamat (\pm)-**192** hydrolysiert wurde.



Schema 71: Dreistufige Synthese zur Herstellung von Boc-geschütztem Deschloronorketamin (**188**) über die Hydrolyse von Carbamat (\pm)-**192**, die Oxidation von Aminoalkohol (\pm)-**185** zu Deschloronorketamin (**90**) und eine anschließende Boc-Schätzung.

Nach zweistündiger Reaktion bei Raumtemperatur wurde ein vollständiger Umsatz zu Aminoketon **90** beobachtet.^[473] Um Amin **90** besser säulenchromatographisch über Kieselgel isolieren zu können, wurde es in einem darauffolgenden Reaktionsschritt mit einer Boc-Schutzgruppe versehen. Die Gesamtausbeute für die dreistufige Reaktion in Schema 71 über die Hydrolyse von Carbamat (\pm)-**192**, Oxidation von Aminoalkohol (\pm)-**185** zu Aminoketon **90** und Boc-Schätzung der Aminogruppe zu **188** betrug 76%.

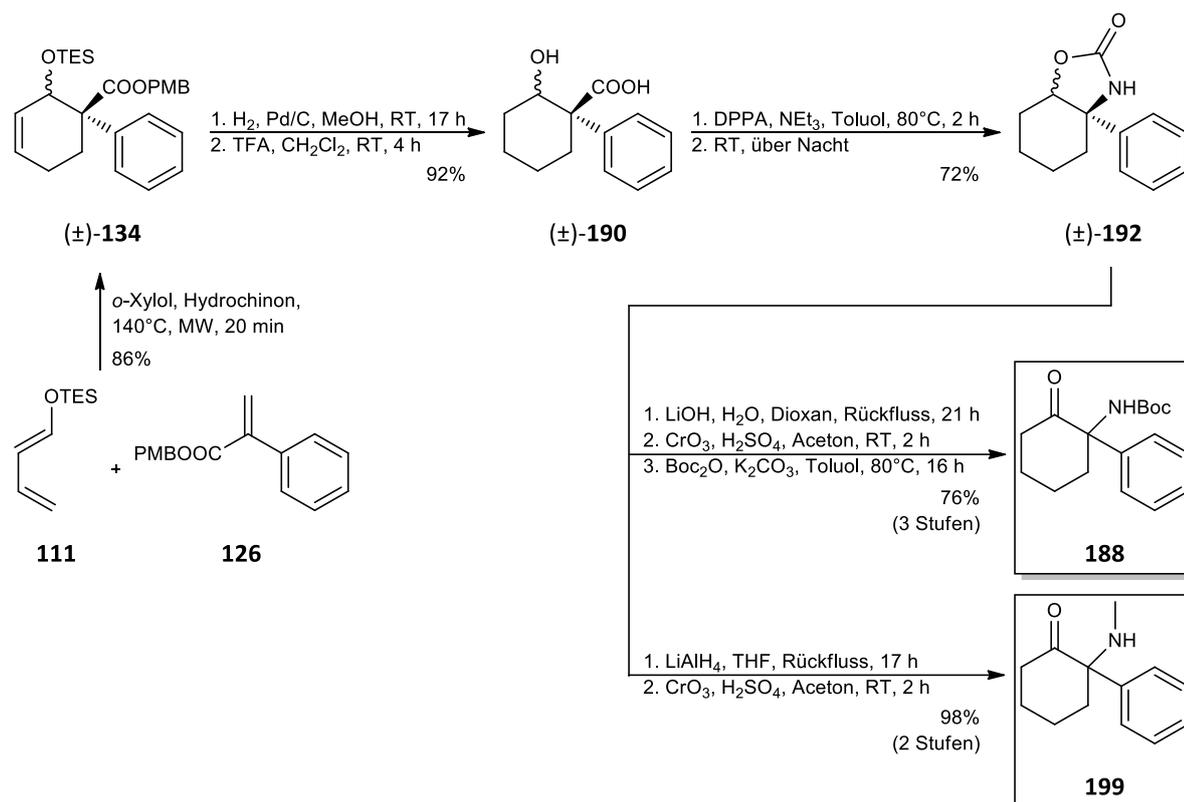
Eine andere Möglichkeit, das cyclische Carbamat (\pm)-**192** zu öffnen, könnte in einer Reduktion mit einem Boran-THF-Komplex oder Lithiumaluminiumhydrid zu einem Methylamin bestehen. Die Reduktion zu Methylamin (\pm)-**198** fand mit Hilfe von Lithiumaluminiumhydrid quantitativ statt (Schema 72).



Schema 72: Herstellung von Deschloroketamin (**199**) aus Carbamat (\pm)-**192**.

Alkohol (\pm)-**198** wurde anschließend unter Jones-Bedingungen zu Aminoketon **199** oxidiert. Die zweistufige Reaktion lief mit einer hervorragenden Ausbeute ab.

Eine Übersicht zur Synthese des Boc-geschützten Deschloronorketamins (**188**) und von Deschloroketamin (**199**) ist in Schema 73 dargestellt. Die hier vorgestellte neue Synthese bietet den Vorteil, auf der Stufe des cyclischen Carbamats (\pm)-**192** zu entscheiden, ob eine weitere Modifikation in Richtung Norketamin-Derivat oder Ketamin-Derivat stattfinden soll.



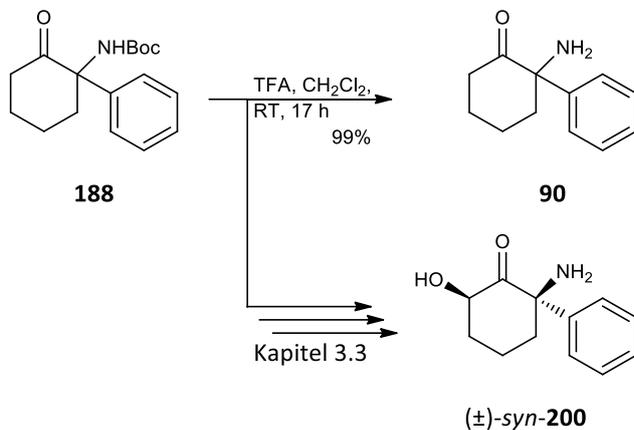
Schema 73: Übersicht zur Synthese von Boc-gesch\u00fctztem Deschloronorketamin (**188**) und Deschloroketamin (**199**) \u00fcber eine Diels-Alder-Reaktion zwischen Dien **111** und Dienophil **126**.

Die Gesamtausbeute der Synthese von Norketamin-Derivat **188** mittels einer Diels-Alder-Reaktion zwischen Dien **111** und Acrylester **126** und einer anschlie\u00dfenden Modifikation zum Boc-gesch\u00fctzten Derivat **188** \u00fcber Hydroxycarbons\u00e4ure (\pm)-**190** und Carbamat (\pm)-**192** betrug 43%. Im Unterschied dazu betrug die Gesamtausbeute von Deschloronorketamin \u00fcber die in Kapitel 3.1.3 durchgef\u00fchrte α -Arylierung von Cyclohexanon, einer anschlie\u00dfenden Nitrierung und Reduktion nur 29%, was einen weiteren Vorteil der hier entwickelten Synthese gegen\u00fcber herkommlichen Verfahren herausstellt.

\u00dcber eine Reduktion von Carbamat (\pm)-**192** mit Lithiumaluminiumhydrid und eine anschlie\u00dfende Oxidation wurde Deschloroketamin (**199**) hergestellt (Schema 73). Die Gesamtausbeute, ausgehend von der Diels-Alder-Reaktion zwischen Dien **111** und Dienophil

126, betrug hier 56%.

Das geschützte Norketamin-Derivat **188** kann wie in Schema 74 dargestellt, entweder zu Amin **90** entschützt oder vorteilhafterweise direkt für die in Kapitel 3.3 beschriebene Synthese von Deschlorohydroxynorketamin ((±)-*syn*-**200**) eingesetzt werden.

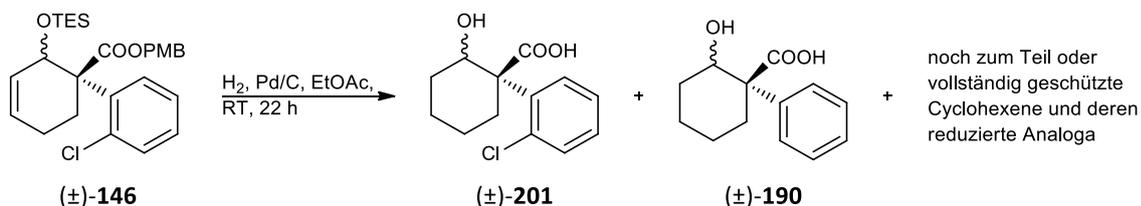


Schema 74: Das Boc-geschützte Norketamin-Derivat **188** stellt ein Zwischenprodukt zur Synthese des Hydroxynorketamin-Derivats ((±)-*syn*-**200**) dar.

3.2.4.2 Synthese von Norketamin (**23**)

Für die Herstellung von Norketamin (**23**) aus Diels-Alder-Produkt (±)-**146** wurde analog zu der im vorausgehenden Kapitel 3.2.4.1 entwickelten Synthese vorgegangen.

Um Hydroxycarbonsäure (±)-**201** zu erhalten, wurde zunächst eine Palladium-katalysierte Hydrierung der Cyclohexendoppelbindung von Diels-Alder-Produkt (±)-**146** bei simultaner Abspaltung der Schutzgruppen analog zu Kapitel 3.2.4.1 getestet (Schema 75). Da Cyclohexen (±)-**146** in Methanol schlecht löslich ist wurde auf Ethylacetat als Lösungsmittel ausgewichen, in welchem die Silylschutzgruppe nach 22-stündiger Reaktionszeit nur teilweise abgespalten wurde.^[443]

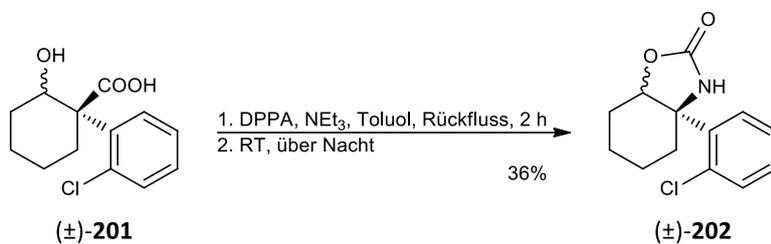


Schema 75: Eine versuchte Reduktion von Cyclohexen (±)-**146** bei simultaner Abspaltung der Silyl- und PMB-Schutzgruppen verlief unvollständig und führte zu einer partiellen Hydrodehalogenierung.

Überraschenderweise wurde unter den Reaktionsbedingungen eine partielle Bildung von Hydrodehalogenierungsprodukt (±)-**190** massenspektrometrisch detektiert,^[474] ohne dass die

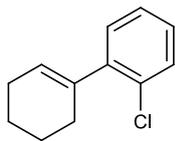
Einfluss der TES-Schutzgruppe während der Abspaltung der Schutzgruppen in Schema 76 vermutet. Entweder eine stufenweise Abspaltung der Schutzgruppen durch eine initiale Behandlung von (\pm)-**146** mit Tetrabutylammoniumfluorid gefolgt von einer Spaltung des PMB-Esters mit Trifluoressigsäure oder die Zugabe von Anisol als Abfangreagenz^[440] für die intermediären aus den Schutzgruppen entstandenen Elektrophile hätte eventuell eine Verbesserung bringen können.

In Schema 77 wurde analog zur in Kapitel 3.2.4.1 für das Deschloro-Derivat entwickelten Synthese eine Curtius-Reaktion durchgeführt, um cyclisches Carbamat (\pm)-**202** herzustellen. Die Ausbeute betrug mit 36% allerdings nur etwa die Hälfte der Ausbeute, die für das unsubstituierte Derivat erzielt wurde.



Schema 77: Curtius-Reaktion zur Synthese von Carbamat (\pm)-**202**.

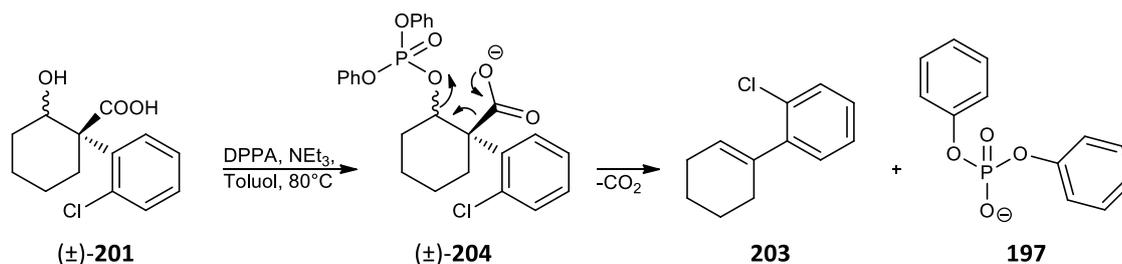
Überraschenderweise wurde neben dem Produkt (\pm)-**202** Cyclohexen **203** (Abbildung 33) mit einer Ausbeute von 31% isoliert. Ein analoges Eliminierungsprodukt wurde beim unsubstituierten Derivat in Kapitel 3.2.4.1 nicht gefunden.



203

Abbildung 33: Nebenprodukt bei der Curtius-Reaktion.

Die Bildung von Cyclohexen **203** lässt sich als Folge einer Eliminierungsreaktion erklären. Ursächlich könnte ein Angriff des Diphenylphosphorylazids auf die alkoholische Gruppe von Cyclohexanol (\pm)-**201** sein (Schema 78). Dadurch könnte Phosphorsäureester (\pm)-**204** entstanden sein, der als Folge einer Eliminierung von Kohlendioxid und Diphenylphosphat **197**, Cyclohexen **203** bilden könnte.

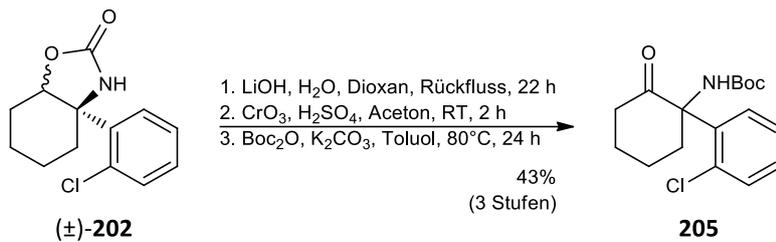


Schema 78: Möglicher Eliminierungsmechanismus als Nebenreaktion bei der Curtius-Reaktion.

Eine Erklärung für die unerwartete Bildung von **203** könnte in der im Vergleich zum unsubstituierten Derivat stärkeren sterischen Abschirmung der Carboxylgruppe von $(\pm)\text{-201}$ durch das Chloratom des benachbarten Aromaten zu finden sein. Dadurch könnte ein Angriff des sterisch anspruchsvollen Diphenylphosphorylazids auf die leichter zugängliche alkoholische Gruppe des Cyclohexanols schneller stattfinden, was zur Entstehung des Eliminierungsprodukts **203** geführt haben könnte.

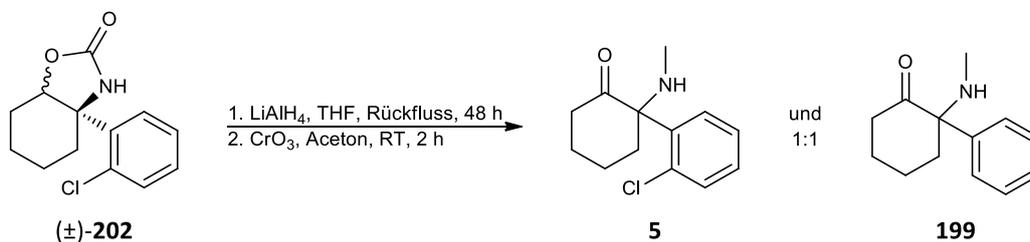
Um die Selektivität eines Phosphorylazid-Reagenzes für die unter den Reaktionsbedingungen in Schema 77 deprotoniert vorliegende Carboxylgruppe von $(\pm)\text{-201}$ zu steigern, müsste dieses sterisch weniger anspruchsvoll und weniger elektrophil sein. Yamada *et al.* führten bei der Entwicklung von Diphenylphosphorylazid Vorversuche mit dem für Curtius-Reaktionen ebenfalls geeigneten Diethylphosphorylazid durch.^[466,476] Diethylphosphorylazid besitzt aufgrund seiner elektronenspendenden Ethylsubstituenten im Vergleich zu Diphenylphosphorylazid ein weniger elektrophiles und sterisch leichter zugängliches Phosphoratom.^[466,476] Der im Vergleich zu den sp^3 -hybridisierten Kohlenstoffatomen der Ethylgruppen stärkere s-Charakter der sp^2 -hybridisierten Kohlenstoffatome der Phenylgruppen erklärt deren negativen induktiven Effekt. Möglicherweise hätte die Curtius-Reaktion in Schema 77 mit Diethylphosphorylazid aufgrund des im Vergleich zu DPPA geringeren sterischen Anspruchs und des weniger elektrophilen Phosphoratoms zu einer gesteigerten Selektivität beim Angriff auf die Carboxylgruppe von $(\pm)\text{-201}$ geführt.

Analog zur in Kapitel 3.2.4.1 entwickelten Synthese wurde Carbamat $(\pm)\text{-202}$ in Schema 79 mit Lithiumhydroxid in einer Mischung aus Dioxan und Wasser hydrolysiert, danach mit Hilfe des Jones-Reagenzes zum Aminoketon oxidiert und schließlich mit einer Boc-Schutzgruppe versehen. Boc-geschütztes Norketamin **205** wurde ausgehend von Carbamat $(\pm)\text{-202}$ in einem 24 mg-Ansatz mit einer Ausbeute von 43% isoliert.



Schema 79: Dreistufige Funktionalisierung zur Herstellung von Boc-geschütztem Norketamin **205** über die Hydrolyse von Carbamat (\pm) -**202**, die Oxidation des intermediären Aminoalkohols und eine anschließende Boc-Schätzung.

Zur Herstellung von Ketamin (**5**) aus Carbamat (\pm) -**202** wurde eine Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid getestet (Schema 80). Der intermediär gebildete Methylaminoalkohol wurde danach mit Hilfe des Jones-Reagenzes zum Methylaminoketon oxidiert.

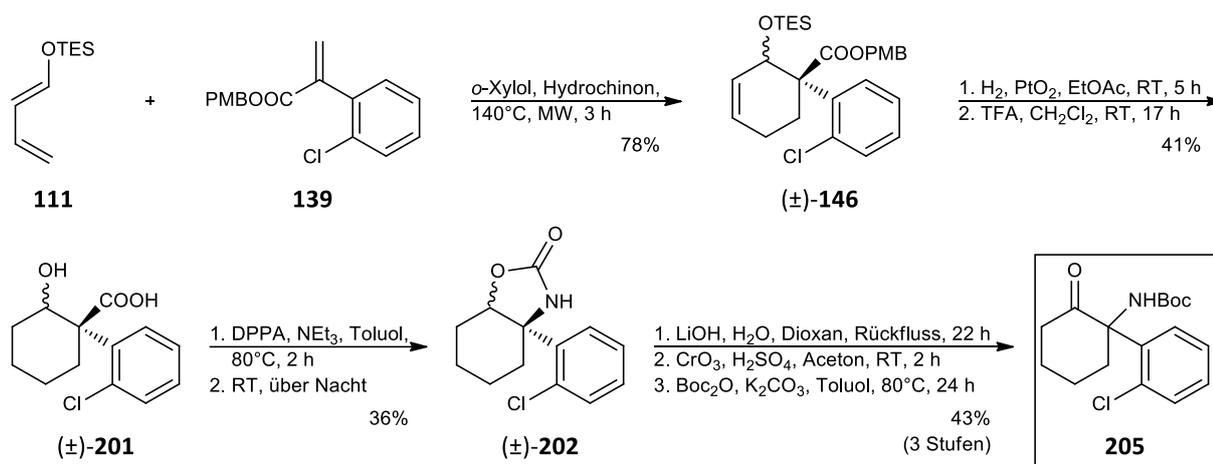


Schema 80: Die versuchte Synthese von Ketamin über eine Reduktion von Carbamat (\pm) -**202** mit Lithiumaluminiumhydrid und eine anschließende Oxidation des intermediären Methylaminoalkohols führte zu einer 1:1-Mischung aus Ketamin **5** und dechloriertem Ketamin **199**.

Nach einer 24-stündigen Reaktionszeit bei der Reduktion von Carbamat (\pm) -**202** in Anwesenheit eines fünffachen Überschusses an Lithiumaluminiumhydrid wurde ein ungefähr 50%iger Umsatz beobachtet. Um einen etwaigen Verbrauch des Lithiumaluminiumhydrids durch Wasserspuren auszuschließen, wurden weitere fünf Äquivalente des Reduktionsmittels zugegeben. Im Laufe der Reaktion mit dem somit im starken Überschuss eingesetzten Lithiumaluminiumhydrid wurde eine zunehmende Hydrodehalogenierung^[477] des Chloraromaten mit fortschreitender Reaktionszeit massenspektrometrisch detektiert. Als Folge dieser Nebenreaktion wurde nach der Oxidation zum Methylaminoketon eine 1:1-Mischung aus Ketamin (**5**) und Deschloroketamin (**199**) isoliert. Um die unerwünschte reduktive Hydrodechlorierung zu minimieren, könnte eine genaue Kontrolle der Reaktionszeit von Bedeutung sein, da die Hydrierungsreaktion bei (\pm) -**202** schneller abließ als die konkurrierende Hydrodechlorierungsreaktion. Die Verwendung einer äquimolaren Menge an Hydridäquivalenten (z. B. Lithiumaluminiumhydrid mit vorher bestimmter Aktivität) oder eine metallfreie Hydridquelle (z. B. ein Boran-THF-Komplex) könnte den Anteil an hydrodehalogeniertem Nebenprodukt reduzieren, da dann nur wenig bzw. kein stabiles

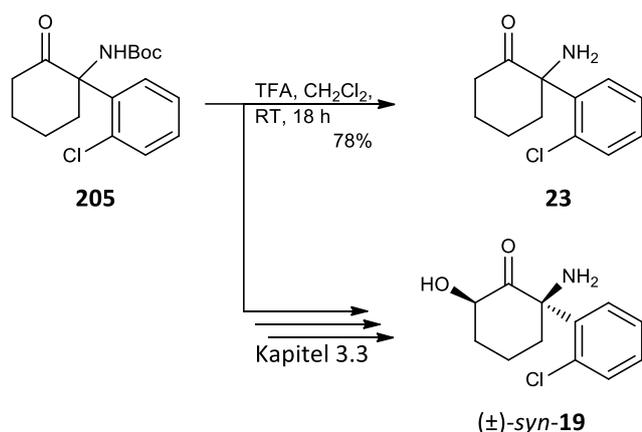
Lithiumchlorid entstehen würde, dessen Bildung die Hydrodechlorierungsreaktion zu beschleunigen scheint.^[478]

In Schema 81 ist eine Übersicht der Synthese des Boc-geschützten Norketamins **205** ausgehend von einer Diels-Alder-Reaktion zwischen dem TES-geschützten Dien **111** und Dienophil **139** dargestellt. Im Gegensatz zur im vorausgehenden Kapitel durchgeführten Funktionalisierung des unsubstituierten Derivats, wo eine Gesamtausbeute von 43% erreicht wurde, fällt die Gesamtausbeute bei *ortho*-Chlor-Derivat **205** mit 5% recht moderat aus.



Schema 81: Übersicht zur Synthese von Boc-geschütztem Norketamin **205** über eine Diels-Alder-Reaktion zwischen Dien **111** und Dienophil **139**.

Eine weitere Optimierung der Reaktionsbedingungen, insbesondere bei der Entschützung und Reduktion von **(±)-146** zu Hydroxysäure **(±)-201** und der Curtius-Reaktion zur Herstellung von **(±)-202** wurde im Rahmen dieser Arbeit nicht verrichtet.



Schema 82: Boc-geschütztes Norketamin **205** stellt ein Zwischenprodukt zur Synthese des Hydroxynorketamin-Derivats **(±)-syn-19** dar.

Das geschützte Norketamin **205** kann wie in Schema 82 dargestellt, entweder zu Amin **23** entschützt werden oder vorteilhafterweise direkt für die in Kapitel 3.3 beschriebene Synthese

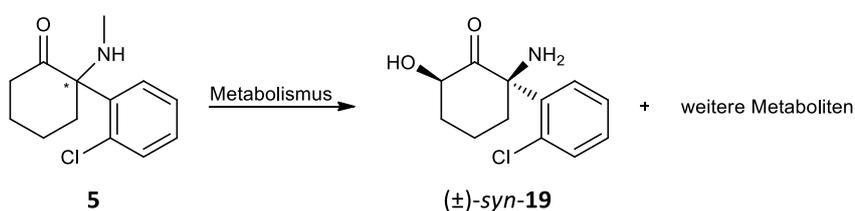
von Hydroxynorketamin ((±)-*syn*-**19**) eingesetzt werden.

Obgleich die Ausbeuten zur Herstellung von Norketamin (**23**) ausgehend von einer Diels-Alder-Reaktion deutlich unter denen der Synthese von per Diels-Alder-Reaktion synthetisiertem Deschloronorketamin (**90**) liegen, konnte erfolgreich demonstriert werden, dass der in Kapitel 3.2.4 entwickelte Syntheseweg prinzipiell zur Erstellung einer Substanzbibliothek mit verschiedensten Norketamin-Derivaten geeignet ist.

3.3 Herstellung von Hydroxynorketamin-Derivaten

3.3.1 α -Hydroxylierung von Ketonen

Ketamin wird im Organismus von Säugetieren zu einer Vielzahl von Metaboliten wie Norketamin, diastereomeren Hydroxyketaminen, Dehydronorketamin sowie regio- und diastereomeren Hydroxynorketaminen (HNK) verstoffwechselt.^[160] Nach einer Verabreichung von racemischem Ketamin findet man das (2*R*,6*R*;2*S*,6*S*)-HNK ((\pm)-*syn*-**19**) – ein α -hydroxyliertes Norketamin – als dominierenden HNK-Metaboliten im Blutplasma von Mäusen und Menschen (Schema 83).^[44,162]



Schema 83: Das (\pm)-*syn*-**19** ist der Hauptbestandteil der hydroxylierten Metaboliten bei der Verstoffwechslung von racemischem Ketamin (**5**) in Mäusen und Menschen.^[44,162]

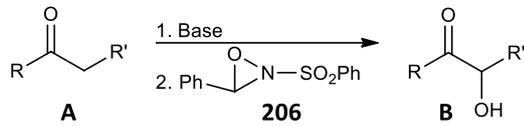
Neueren Erkenntnissen zufolge wird insbesondere das (2*R*,6*R*)-HNK und nicht wie zuvor vermutet das Ketamin selbst für den beobachteten antidepressiven Effekt nach einer Ketaminverabreichung bei Nagetieren verantwortlich gemacht.^[44,147,238] Welches der beiden *syn*-konfigurierten Enantiomere von (\pm)-*syn*-**19** bei einer Ketaminverabreichung bei Menschen das potentere ist, ist aktuell noch umstritten.^[178,238,240,479] Daher ist ein geeigneter synthetischer Zugang zu racemischen *syn*-konfigurierten α -hydroxylierten Norketamin-Derivaten von besonderem Interesse.

In Schema 84 sind zwei generelle Methoden zur Synthese von α -Hydroxyketonen **B** dargestellt: das Abfangen eines *in situ* aus einem Keton **A** generierten Enolats mit einem Oxaziridin **206** (Davis-Oxidation)^[480,481] und die Rubottom-Oxidation, bei der Silylenolether **C** mit Persäuren, Peroxiden oder Dioxiranen oxidiert werden.^[482,483]

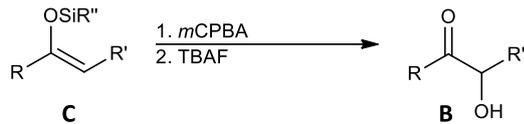
Im Gegensatz zum hochpreisigen Oxaziridin **206**, das in stöchiometrischen Mengen für eine Davis-Oxidation eingesetzt werden muss, kommt man bei der Rubottom-Oxidation mit kostengünstigen Standard-Chemikalien aus. Somit hat sich die Rubottom-Oxidation als effiziente und erschwingliche Methode etabliert, um α -Hydroxyketone mit oftmals sehr guten Ausbeuten herzustellen und wird in zahlreichen Publikationen zur Herstellung von HNK und HNK-Derivaten verwendet.^[44,146,263,307] Im Unterschied zur Davis-Oxidation mit Oxaziridin **206**

wird bei der Oxidation von Norketamin-Derivaten mit *meta*-Chlorperbenzoesäure (*m*CPBA) eine *syn*-Stereoselektivität, vermutlich aufgrund von Wasserstoffbrückenbindungen, beobachtet.

Davis-Oxidation

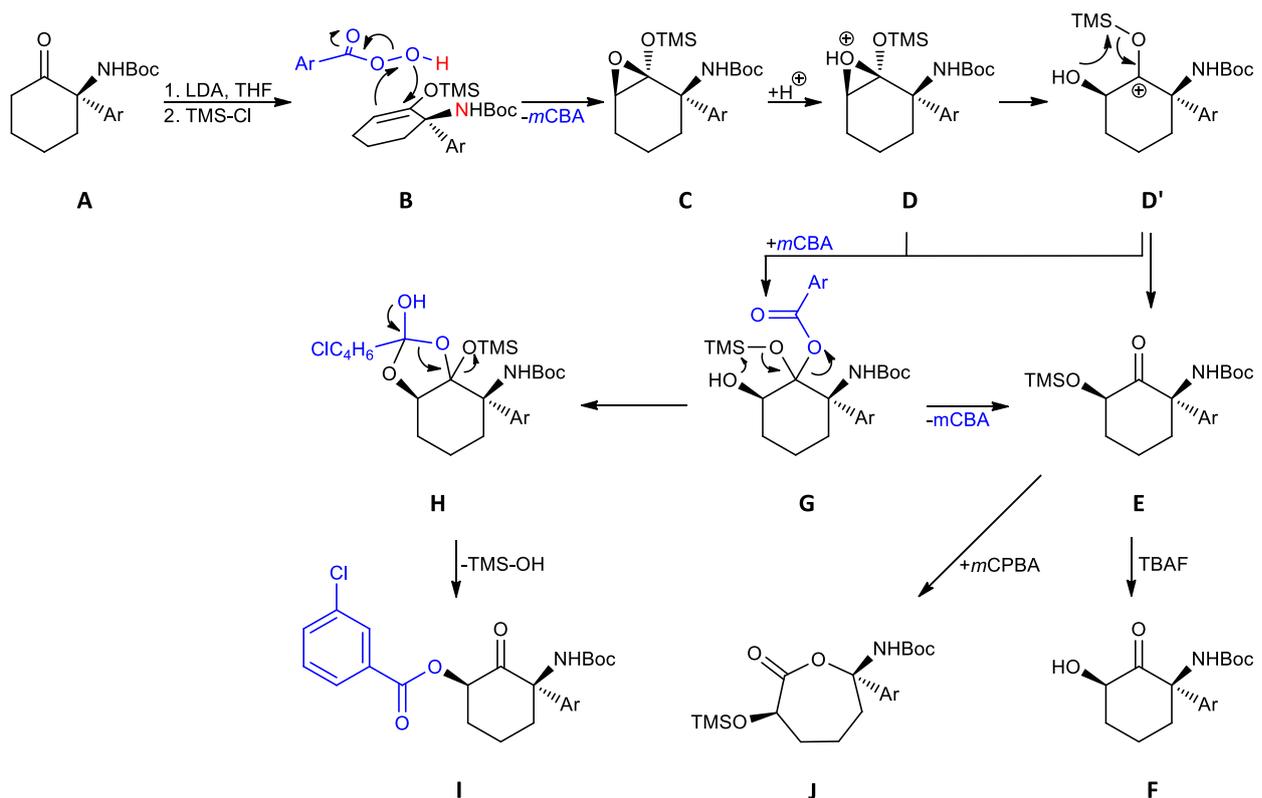


Rubottom-Oxidation



Schema 84: Die Davis- und die Rubottom-Oxidation liefern einen Zugang zu α -Hydroxyketonen **B** aus Ketonen **A** oder Silylenolethern **C**.

Der Mechanismus der Rubottom-Oxidation^[484] mit *m*CPBA ist in Schema 85 am Beispiel eines Boc-geschützten (*R*)-Norketamin-Derivats **A** dargestellt.



Schema 85: Mechanismus der Rubottom-Oxidation und mögliche Nebenprodukte.^[484]

Nachdem aus dem geschützten Aminocyclohexanon **A** Silyl-Enolether **B** hergestellt wird, kann dessen Doppelbindung mit Hilfe von *meta*-Chlorperbenzoesäure oxidiert werden. Sowohl Leung *et al.*^[146] als auch Morris *et al.*^[197] fanden bei der Rubottom-Oxidation eines Carbamat-geschützten TMS-Enolethers analog zu **B**, dass das *syn*-Diastereomer mit einer exzellenten

Stereoselektivität gebildet wurde. Selbst unter verschiedenen Reaktionsbedingungen blieb die *syn*-Selektivität bei der Rubottom-Oxidation des TMS-Enolethers eines Boc-geschützten Norketamins **B** bestehen.^[197] Vermutlich aufgrund einer Wasserstoffbrückenbindung zwischen dem aciden Wasserstoffatom der Persäure und dem Stickstoffatom des Boc-geschützten Amins und/oder der Carbonylgruppe des Carbamats, kommt es zu einem vorzugsweisen Angriff auf die Raumseite der Cyclohexendoppelbindung, auf der auch die Aminogruppe liegt und das *syn*-konfigurierte Siloxyoxiran **C** entsteht stereoselektiv. Ein ungeschütztes Amin würde dahingegen unter den Reaktionsbedingungen von der Persäure protoniert werden und könnte nicht mehr als Wasserstoffbrückenakzeptor eine Diastereoselektivität induzieren. Ob die Wasserstoffbrückenbindung zur Persäure vorzugsweise vom Stickstoffatom des Amins oder von der Carbonylgruppe des Carbamats ausgeht, ist unklar und wird nicht in der Literatur diskutiert.

In Abhängigkeit von den Reaktionsbedingungen kann Epoxid **C** verschiedene Arten von Umlagerungen unter Bildung von α -oxygenierten Produkten durchlaufen.^[482] Epoxid **C** kann aufgrund der sauren Reaktionsbedingungen infolge der Anwesenheit von *meta*-Chlorbenzoesäure (*m*CBA) zu Oxoniumion **D** protoniert werden, aus dem das tertiäre Carbeniumion **D'** entstehen kann. **D'** kann sich unter 1,4-Migration der Silylgruppe zu Silylether **E** umlagern.^[484,485] Dieser Reaktionsweg ist am häufigsten anzutreffen und besonders in wenig polaren Lösungsmitteln wie Dichlormethan bevorzugt.^[486] Enolether **E** kann z. B. mit Hilfe der Fluoridquelle Tetrabutylammoniumfluorid (TBAF) zu α -Hydroxyketon **F** entschützt werden.

Oxoniumion **D** bzw. Carbeniumion **D'** kann aber auch von *m*CBA angegriffen werden, wodurch Acetal **G** entsteht. Dieses kann sich entweder unter Abspaltung von *m*CBA zu Silylether **E** umlagern^[484] oder lagert sich über einen intermediären Bicyclus **H** unter einer Acylmigration zu Ester **I** um.^[482,486] Dieser Prozess ist in polaren Lösungsmitteln wie z. B. Ether bevorzugt. Boeckman *et al.* erklären sich diese Präferenz in polaren Lösungsmitteln durch eine verstärkte Nucleophilie der Benzoesäure aufgrund der höheren Basizität des vergleichsweise polaren Lösungsmittels Ether.^[486]

In Anwesenheit eines Überschusses von *m*CPBA kann Keton **E** über eine Baeyer-Villiger-Oxidation zu Lacton **J** oxidiert werden.^[484]

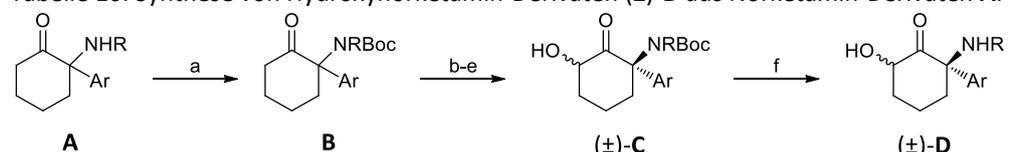
3.3.2 Modifikation von Norketamin-Derivaten

Aus den in Kapitel 3.1.3 hergestellten Norketamin-Derivaten und aus Ketamin sollten die für

eine biologische Testung interessanter *syn*-Hydroxynorketamin-Derivate mit Hilfe einer Rubottom-Oxidation hergestellt werden.

Damit eine effiziente Diastereoselektivität zur Synthese der *syn*-Diastereomere induziert wird, musste die Aminogruppe zunächst mit einer Boc-Schutzgruppe versehen werden. In Tabelle 16 sind die Ausbeuten des dreistufigen Reaktionswegs, welcher über eine Boc-Schätzung der Aminogruppe der Norketamin-Derivate **A**, die Überführung der Carbonylgruppe in einen TMS-Enolether, dessen anschließender Oxidation und Entschätzung zur α -Hydroxycarbonylverbindung (\pm)-**C** und der Abspaltung der Boc-Schutzgruppe zu (\pm)-**D** neben den aus den $^1\text{H-NMR}$ -Spektren bestimmten Diastereomerenverhältnissen aufgelistet.

Tabelle 16: Synthese von Hydroxynorketamin-Derivaten (\pm)-**D** aus Norketamin-Derivaten **A**.^a



	Edukte			Produkte [Ausbeute]			<i>d.r.</i> von (\pm)- D (<i>syn:anti</i>) ^b
	A	-Ar	-R	B	(\pm)- C	(\pm)- D	
1	90		-H	188 [81%]	(\pm)- 211 [36%] ^c (Lit.: 75%) ^[263]	(\pm)- 200 [98%]	99:1
2	23		-H	205 [96%] (Lit.: 92%) ^[44]	(\pm)- 212 [55%] ^c (Lit.: 87%) ^[263]	(\pm)- 19 [94%]	99:1
3	5		-Me	207 [78%]	(\pm)- 213 [30%] ^c	(\pm)- 27 [99%]	92:8
4	36		-H	208 [75%] (Lit.: 58%) ^[307]	(\pm)- 214 [13%] ^d (Lit.: 65%) ^[307]	(\pm)- 217 [99%] (Lit.: 93%) ^[307]	94:6
5	43		-H	209 [98%] (Lit.: 89%) ^[307]	(\pm)- 215 [43%] ^c (Lit.: 34%) ^[307]	(\pm)- 218 [99%] (Lit.: 91%) ^[307]	99:1
6	91		-H	210 [91%] (Lit.: 59%) ^[307]	(\pm)- 216 [53%] ^d (Lit.: 50%) ^[307]	(\pm)- 219 [99%] (Lit.: 91%) ^[307]	99:1

^a Reaktionsbedingungen: a) 1.0 Äq. **A**, 1.5 Äq. Boc_2O , 3.0 Äq. K_2CO_3 , Toluol (0.08M), 80°C, b) 1.0 Äq. **B**, 2.5 Äq. LDA, THF, -78°C, c) 3.0 Äq. TMS-Cl, THF, -78°C \rightarrow RT, d) 1.1 Äq. oder 1.9 Äq. *m*CPBA, CH_2Cl_2 (0.1M), -15°C, e) 2.0 Äq. TBAF, THF (0.2M), -5°C, f) 1.0 Äq. (\pm)-**C**, 10.0 Äq. TFA, CH_2Cl_2 (0.1M), RT. ^b Aus $^1\text{H-NMR}$ -Spektren bestimmt. ^c 1.1 Äq. *m*CPBA. ^d 1.9 Äq. *m*CPBA. *d.r.*: Diastereomerenverhältnis.

Die Synthese der Boc-geschützten Norketamin-Derivate **B** aus den Aminen **A** gelang durchgehend mit guten bis zu sehr guten Ausbeuten (Tabelle 16, Produkt **B**).

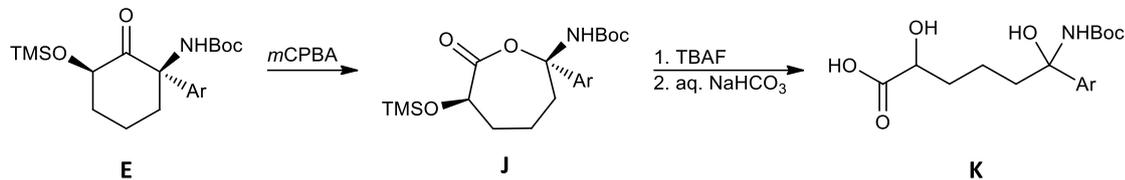
Zur Einführung der α -Hydroxygruppe wurden aus den Boc-geschützten Derivaten **B** die entsprechenden TMS-Enolether hergestellt, welche mit *meta*-Chlorperbenzoesäure oxidiert wurden. Der Stoffmengenanteil der verwendeten Persäure betrug bei den Versuchen 1-3 und bei Versuch 5 analog zu einer Versuchsvorschrift von Zanos *et al.* jeweils 1.1 Äquivalente,^[44] während bei Versuch 4 und Versuch 6 analog zu einer Vorschrift von Corey *et al.* jeweils 1.9 Äquivalente^[263] des Oxidationsmittels eingesetzt wurden.

Die durch den in Schema 85 dargestellten Mechanismus zu erwartende Diastereoselektivität wurde bei den Produkten (\pm)-**D** weitgehend bestätigt (Tabelle 16). Zur Herstellung von Hydroxyketamin ((\pm)-*syn*-**27**) wurde kommerziell erhältliches racemisches Ketamin (**5**) mit einer Boc-Schutzgruppe versehen (**207**) und über eine Rubottom-Oxidation in das Boc-geschützte Hydroxyketamin (\pm)-**213** überführt. Nach Entfernung der Schutzgruppe wurde Hydroxyketon (\pm)-**27** mit einem *syn*-/*anti*-Diastereomerenverhältnis von 92:8 isoliert. Das im Vergleich zu den anderen Rubottom-Oxidationen relativ geringe Diastereomerenverhältnis ist vermutlich auf eine zusätzliche sterische Abschirmung des Stickstoffatoms durch die *N*-Methylgruppe zurückzuführen, wodurch eine Wasserstoffbrückenbindung zur *meta*-Chlorperbenzoesäure nur schlechter ausgebildet werden kann. Dies schlägt sich in der geringeren Diastereoselektivität der Reaktion nieder.

Mit Ausnahme von *ortho*-Methoxy-Derivat (\pm)-**214**, dessen Ausbeute nur 13% beträgt, liegen die Ausbeuten der Rubottom-Oxidation für die restlichen Derivate mit 30-55% in einem mittleren Bereich (Tabelle 16, Produkt (\pm)-**C**). Bei der Synthese von Hydroxyketon (\pm)-**214** ist vermutlich die Herstellung des TMS-Enolethers oder die Oxidation mit der Persäure nicht vollständig abgelaufen, da 63% des Edukts **208** nach einer chromatographischen Reinigung reisoliert wurden. Möglicherweise ist das Gummiseptum der kommerziell erworbenen LDA-Lösung nach einer längeren Lagerungszeit undicht geworden, wodurch die LDA-Konzentration abgenommen haben könnte und die Deprotonierung zum Enolat somit nur unvollständig ablief.

Bei allen Reaktionen in Tabelle 16 wurde die Bildung einer Reihe von Nebenprodukten beobachtet, was die insgesamt relativ niedrigen Ausbeuten bei der Rubottom-Oxidation verursachte. Eine massenspektrometrische Analyse der Rohprodukte (\pm)-**C** zeigte, dass in allen Fällen, unabhängig davon ob 1.1 Äquivalente oder 1.9 Äquivalente *m*CPBA eingesetzt wurde, noch ein wenig Edukt vorhanden war. Selbst eine Erhöhung der Reaktionszeit auf 15-17 Stunden führte weder beim *ortho*-Methoxy- noch beim *ortho*-CF₃-Derivat zu einem vollständigen Verbrauch des Edukts.

Interessanterweise wurde ebenfalls bei allen Reaktionen in Tabelle 16 das hydrolysierte Produkt einer nach der Rubottom-Oxidation stattgefundenen Baeyer-Villiger-Oxidation beobachtet (Schema 86). Auch hier schien sich der unterschiedliche Stoffmengenanteil des Oxidationsmittels nicht auf das Reaktionsergebnis auszuwirken.



Schema 86: Eine Baeyer-Villiger-Oxidation von Silylether **E** mit überschüssigem *m*CPBA führt zu Lacton **J**, welches nach Spaltung des Silylethers und Hydrolyse zur offenkettigen Säure **K** hydrolysiert.

Möglicherweise kommt es aufgrund des -I-Effekts des α -Sauerstoffatoms in **E** zu einer Erhöhung der Elektrophilie der Carbonylgruppe, wodurch der Angriff von *m*CPBA auf die Carbonylgruppe schneller als die Rubottom-Oxidation mit dem Silyl-Enolether-Edukt abläuft. Dadurch würde die Baeyer-Villiger-Oxidation mit der Rubottom-Oxidation in Konkurrenz treten. Dies könnte eine Erklärung dafür sein, dass in allen Proben noch ein geringer Anteil unverbrauchten Edukts vorlag.

Produkte einer Umlagerung zu einem Ester **I** (siehe Schema 85) wurden nur in sehr geringen Mengen massenspektrometrisch detektiert.

Zur Abspaltung der Boc-Schutzgruppe wurden die *N*-geschützten Derivate mit Trifluoressigsäure behandelt (Tabelle 16, Produkt (\pm)-**D**). Die Entschützung lief durchgehend mit sehr guten Ausbeuten ab.

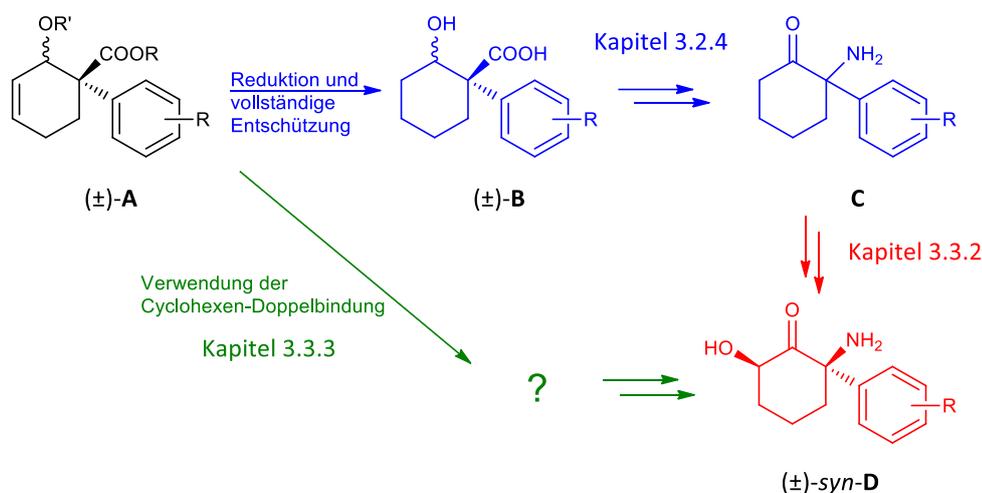
Durch die in Tabelle 16 mit einer durchwegs sehr guten *syn*-Diastereoselektivität hergestellten Hydroxynorketamin-Analoga (\pm)-*syn*-**D** stehen sowohl elektronenarme als auch elektronenreiche Aryl-Derivate mit unterschiedlichen Substitutionsmustern für Untersuchungen von Struktur-Wirkungsbeziehungen in biologischen Zellversuchen zu Verfügung.

3.3.3 Modifikation von Diels-Alder-Produkten

In Kapitel 3.2.4 wurde ein neuer synthetischer Zugang zu Norketamin-Analoga **C** durch eine Modifikation von diastereomeren Diels-Alder-Produkten (\pm)-**A** vorgestellt (Schema 87). Da die durch die Diels-Alder-Reaktion entstandene Doppelbindung bei Norketamin-Derivaten **C** nicht

vorhanden ist, wurde der geschützte Cyclohexenol (\pm)-**A** zunächst entschützt und zu Cyclohexanol (\pm)-**B** reduziert, welches weiter zu Aminocyclohexanon **C** funktionalisiert wurde. Aus Norketamin-Derivaten **C** wurden in Kapitel 3.3.2 Hydroxynorketamin-Derivate (\pm)-*syn*-**D** hergestellt.

Die Effizienz einer Synthese von Hydroxynorketamin-Analoga (\pm)-*syn*-**D**, ausgehend von einer Diels-Alder-Reaktion zwischen Arylacrylsäure-Derivaten und Butadienoxysilanen ließe sich steigern, wenn die entstandene Cyclohexen-Doppelbindung der Diels-Alder-Produkte (\pm)-**A** sinnvoll verwendet werden könnte.



Schema 87: Übersicht der Synthesestrategien zur Herstellung von Hydroxynorketamin-Derivaten (\pm)-*syn*-**D**.

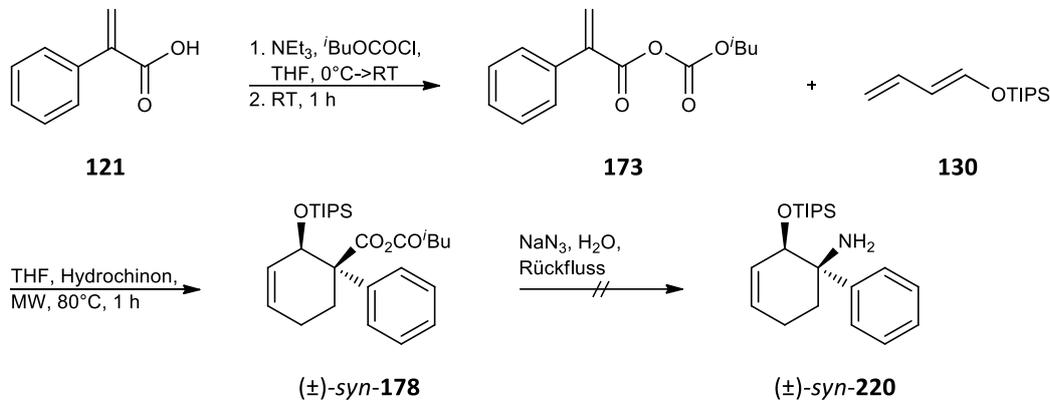
Im folgenden Abschnitt soll eine Synthese von Deschlorohydroxynorketamin ((\pm)-*syn*-**200**) unter Verwendung der infolge der Diels-Alder-Reaktion entstandenen Doppelbindung entwickelt werden.

3.3.3.1 Synthese von Deschlorohydroxynorketamin ((\pm)-*syn*-**200**)

In Kapitel 3.2.3.2 (Tabelle 15, Versuch 5 auf Seite 111) gelang eine *endo*-selektive Diels-Alder-Reaktion durch die Verwendung eines gemischten Anhydrids **173**, welches aus 2-Phenylacrylsäure (**121**) hergestellt und ohne Aufreinigung für die Reaktion mit einem TIPS-geschützten Dien **130** eingesetzt wurde, in einem analytischen Maßstab.

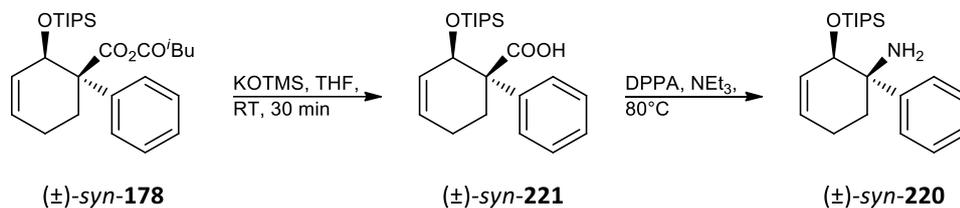
In Schema 88 wurde die diastereoselektive Reaktion im präparativen Maßstab durchgeführt, wodurch das *syn*-konfigurierte Diels-Alder-Produkt (\pm)-*syn*-**178** entstand. Anhydrid (\pm)-*syn*-**178** stellt ein reaktives Carbonsäure-Derivat dar und könnte somit direkt mit Natriumazid zum entsprechenden Acylazid überführt werden, um mit diesem eine Curtius-Reaktion

durchzuführen. Nach erfolgter Cycloaddition wurde daher zu (\pm)-*syn*-**178** eine Lösung aus Natriumazid in Wasser gegeben und die Reaktionsmischung unter Rückfluss erwärmt ohne, dass eine Bildung von Amin (\pm)-*syn*-**220** massenspektrometrisch beobachtet wurde.



Schema 88: Versuchte Curtius-Reaktion zur Synthese von Amin (\pm)-*syn*-**220** über eine Acylazidbildung aus Diels-Alder-Produkt (\pm)-*syn*-**178**.

In Schema 89 wurde Diels-Alder-Produkt (\pm)-*syn*-**178** mit Kalium-Trimethylsilanolat zur freien Carbonsäure (\pm)-*syn*-**221** verseift, mit der eine Curtius-Reaktion mittels Diphenylphosphorylazid getestet wurde.

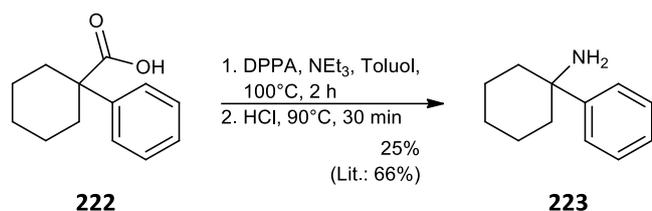


Schema 89: Curtius-Reaktion mit Säure (\pm)-*syn*-**221**.

Der Abbau zu Amin (\pm)-*syn*-**220** konnte zwar erfolgreich massenspektrometrisch nachgewiesen werden, es gelang jedoch nicht, das Produkt in einer ausreichenden Menge zu isolieren. Möglicherweise fand die Acylazidbildung mit dem sterisch anspruchsvollen Diphenylphosphorylazid aufgrund der räumlichen Hinderung der zur Carbonsäure (\pm)-*syn*-**221** benachbarten TIPS-Gruppe nur sehr schlecht statt.

Um dies zu klären, wurde Säure (\pm)-*syn*-**221** mit Oxalylchlorid in das Acylchlorid überführt und dieses mit Natriumazid behandelt. Doch auch hier wurden nur Spuren von Amin (\pm)-*syn*-**220** massenspektrometrisch detektiert.

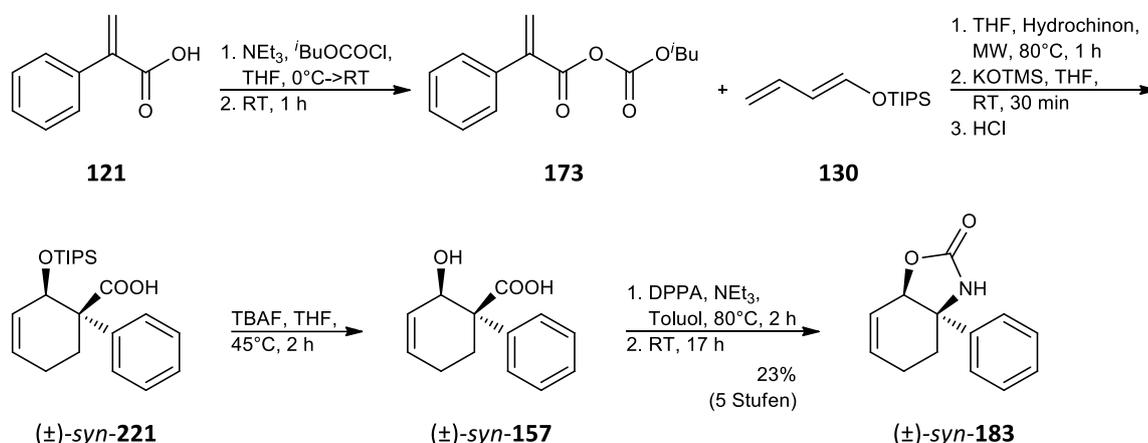
Um einen potentiellen Einfluss der Silylgruppe von (\pm)-*syn*-**221** auf die Curtius-Reaktion zu untersuchen, wurde ein Kontrollexperiment mit der unsubstituierten 1-Phenylcyclohexancarbonsäure (**222**) durchgeführt (Schema 90).^[487]



Schema 90: Kontrollexperiment zur Prüfung des Einflusses TIPS-Schutzgruppe auf die Curtius-Reaktion.^[487]

Cyclohexylamin **223** wurde in einem 0.2 mmol-Ansatz mit einer Ausbeute von 25% isoliert. Scheinbar führte also ein ungeklärter Einfluss der TIPS-Schutzgruppe dazu, dass die Curtius-Reaktion in Schema 89 unbefriedigend abließ.

Da in Kapitel 3.2.4 Curtius-Reaktionen erfolgreich, ausgehend von den β -Hydroxycarbonsäuren, durchgeführt wurden, wurde in Schema 91 das Produkt der Diels-Alder-Reaktion zwischen Anhydrid **173**, welches aus 2-Phenylacrylsäure (**121**) hergestellt und ohne Aufreinigung eingesetzt wurde, und Dien **130** mit Kalium-Trimethylsilanolat unter Bildung von Carbonsäure (\pm)-*syn*-**221** verseift und die Silyl-Schutzgruppe danach mit Tetrabutylammoniumfluorid (TBAF) abgespalten. Die diastereomerenreine Hydroxycarbonsäure (\pm)-*syn*-**157** wurde anschließend mit Hilfe von Diphenylphosphorylazid in Carbamat (\pm)-*syn*-**183** überführt.

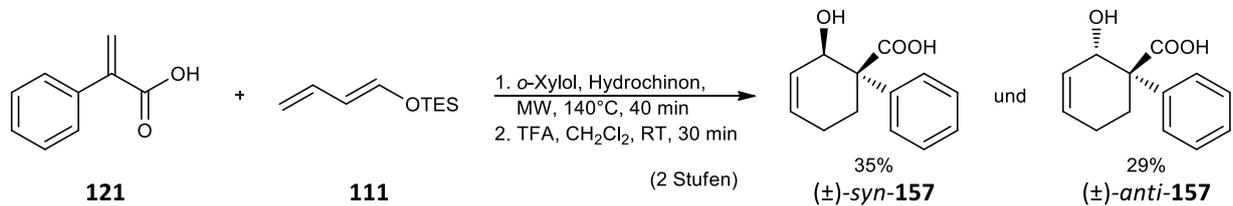


Schema 91: Diastereomerenreine Synthese des cyclischen Carbamats (\pm)-*syn*-**183**.

Die Synthese von Carbamat (\pm)-*syn*-**183** in Schema 91 wurde ohne eine chromatographische Reinigung der Zwischenstufen durchgeführt und verlief ausgehend von Acrylsäure **121** mit einer Gesamtausbeute von 23%.

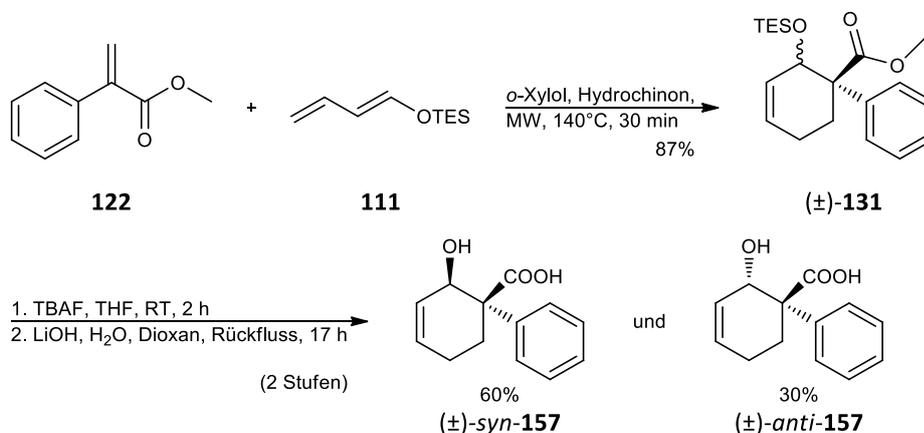
Eine Möglichkeit, cyclisches Carbamat (\pm)-*syn*-**183** und dessen Epimer (\pm)-*anti*-**183** über verglichen mit Schema 91 weniger Synthesestufen herzustellen, geht von der in Kapitel 3.2.3.2 (Tabelle 14, Versuch 1 auf Seite 107) vorgestellten Diels-Alder-Reaktion zwischen Phenylacrylsäure **121** und Dien **111** aus (Schema 92). Nach erfolgter Diels-Alder-Reaktion wurde

die Silyl-Schutzgruppe durch eine Behandlung mit Trifluoressigsäure entfernt. Mittels einer chromatographischen Aufreinigung über Kieselgel konnten die beiden diastereomeren β -Hydroxycarbonsäuren (\pm)-*syn*-**157** und (\pm)-*anti*-**157** voneinander getrennt werden.



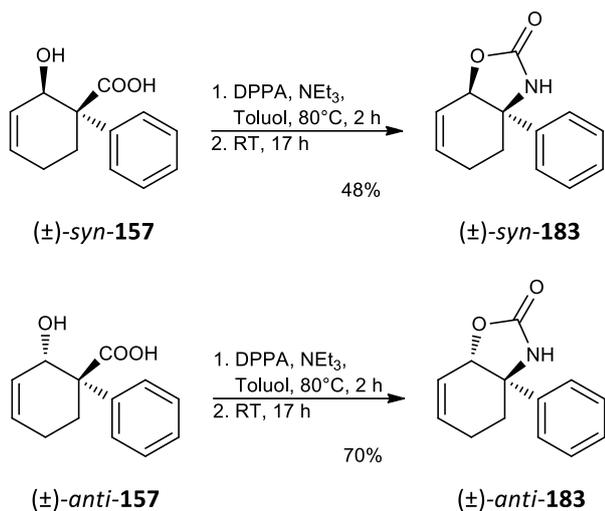
Schema 92: Über die Diels-Alder-Reaktion zwischen 2-Phenylacrylsäure (**121**) und Dien **111** und eine anschließende Abspaltung der TES-Schutzgruppe sind die Hydroxycarbonsäuren (\pm)-*syn*-**157** und (\pm)-*anti*-**157** leicht zugänglich.

Alternativ wurden in Schema 93 die Silylschutzgruppe von Diels-Alder-Produkt (\pm)-**131**, das in Kapitel 3.2.3.1 (Tabelle 11, Versuch 1 auf Seite 98) mit einer Ausbeute von 87% aus Phenylacrylsäureester **122** hergestellt wurde, mit TBAF abgespalten und darauffolgend die Methylestergruppe mit Lithiumhydroxid in einer Mischung aus Dioxan und Wasser verseift. Somit ließ sich die Gesamtausbeute der Hydroxycarbonsäuren (\pm)-*syn*-**157** und (\pm)-*anti*-**157** auf 78% in Schema 93 verglichen mit Schema 92, wo die beiden Säuren mit einer Gesamtausbeute von 64% isoliert wurden, steigern.



Schema 93: Alternative Herstellung der Hydroxycarbonsäuren (\pm)-*syn*-**157** und (\pm)-*anti*-**157** aus Diels-Alder-Produkt (\pm)-**131**, dessen Schutzgruppen sukzessiv entfernt wurden.

Analog zur in Kapitel 3.2.4 beschriebenen Modifikation von Diels-Alder-Produkten zu Norketamin-Derivaten wurden separate Curtius-Reaktionen mit (\pm)-*syn*-**157** und (\pm)-*anti*-**157** durchgeführt (Schema 94).



Schema 94: Curtius-Reaktionen mit den β -Hydroxysäuren $(\pm)\text{-syn-157}$ und $(\pm)\text{-anti-157}$ lieferten die cyclischen Carbamate $(\pm)\text{-syn-183}$ und $(\pm)\text{-anti-183}$.

Ein Vergleich der Ausbeuten der Carbamate $(\pm)\text{-syn-183}$ und $(\pm)\text{-anti-183}$ in Schema 94 zeigt eine recht hohe Diskrepanz zwischen den beiden Diastereomeren. Während das *anti*-Diastereomer $(\pm)\text{-anti-183}$ mit 70% erhalten wurde, gelang die Synthese des *syn*-Diastereomers $(\pm)\text{-syn-183}$ nur mit einer Ausbeute von 48%.

Die Röntgenkristallstruktur des *anti*-konfigurierten Carbamats $(\pm)\text{-anti-183}$ ist in Abbildung 34 dargestellt und bestätigt die mit Hilfe von NOE-Experimenten vermutete relative Konfiguration.

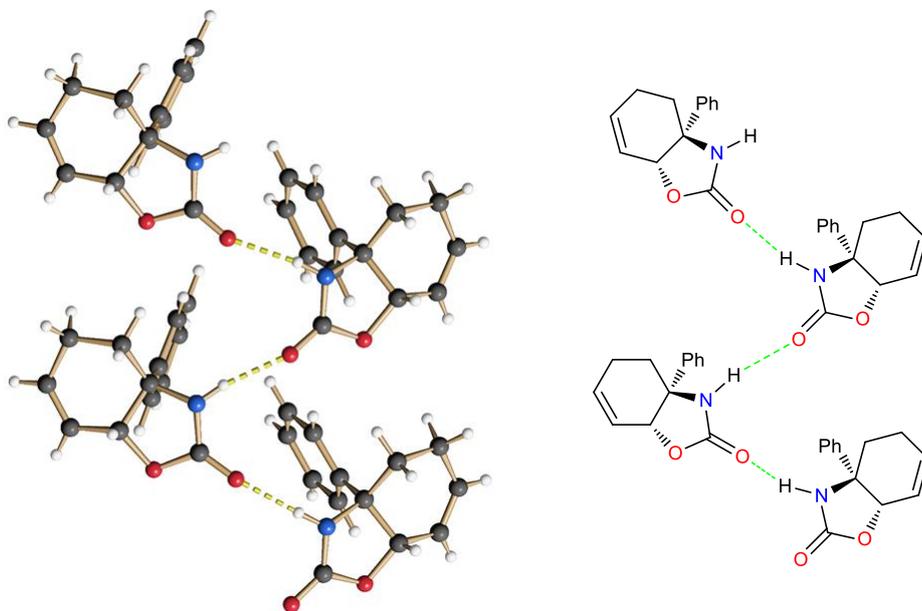


Abbildung 34: Röntgenkristallstruktur von *anti*-Diastereomer $(\pm)\text{-anti-183}$.

Als Nebenreaktion bei den Synthesen in Schema 94 wurde die Bildung eines Cyclohexadiens **224** (Abbildung 35) beobachtet, das insbesondere bei der Curtius-Reaktion mit dem *syn*-Diastereomer $(\pm)\text{-syn-157}$ in einer größeren Menge entstand. Ein ähnliches

Eliminierungsprodukt, Cyclohexen **203**, wurde bei der Curtius-Reaktion mit dem *ortho*-Chlor-Derivat (\pm)-**201** in Kapitel 3.2.4.2 beobachtet.

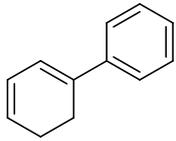
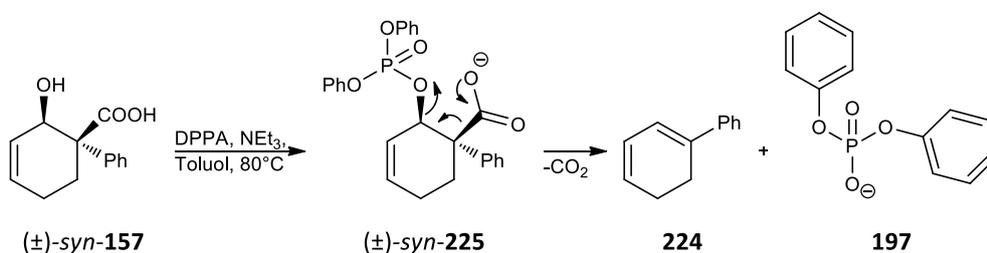
**224**

Abbildung 35: Cyclohexadien **224** entstand als Nebenprodukt bei der Curtius-Reaktion mit den Hydroxysäuren (\pm)-*syn*-**157** und (\pm)-*anti*-**157**.

Analog zur Bildung von **203** in Kapitel 3.2.4.2 lässt sich die Bildung von Cyclohexadien **224** als Folge einer Eliminierungsreaktion erklären, welche durch einen Angriff des Diphenylphosphorylazids auf die alkoholische Gruppe von Cyclohexenol (\pm)-*syn*-**157** und (\pm)-*anti*-**157** eingeleitet worden sein könnte (exemplarisch für das *syn*-Diastereomer in Schema 95 gezeigt). Dadurch könnte Phosphorsäureester (\pm)-*syn*-**225** entstanden sein, der als Folge einer Eliminierung von Kohlendioxid und Diphenylphosphat **197**, Cyclohexadien **224** bilden könnte. Im Unterschied zum Eliminierungsprodukt Cyclohexen **203** in Kapitel 3.2.4.2 besitzt Cyclohexadien **224** ein größeres durchkonjugiertes π -System was dessen Bildung vermutlich zusätzlich begünstigt.



Schema 95: Möglicher Eliminierungsmechanismus als Nebenreaktion der Curtius-Reaktion.

Für das *syn*-Diastereomer (\pm)-*syn*-**157** wird diese Eliminierung in einem größeren Ausmaß als für das *anti*-konfigurierte Produkt (\pm)-*anti*-**157** beobachtet, wodurch sich die niedrigere Ausbeute von (\pm)-*syn*-**183** in Schema 94 erklärt.

Ein Vergleich der mit Hilfe der Software *ChemBio3D Ultra* berechneten energieminierten Konformationen verdeutlicht die räumlichen Unterschiede zwischen dem *syn*- und *anti*-Diastereomer. In Abbildung 36 sind die berechneten Minimalkonformationen für das *syn*-Diastereomer (\pm)-*syn*-**157** (links) und das *anti*-Diastereomer (\pm)-*anti*-**157** (rechts) dargestellt. In beiden Fällen wird auf die C(OH)-C(COOH)-Bindung geschaut. Der Diederwinkel zwischen den beiden Substituenten beträgt beim *syn*-Diastereomer (\pm)-*syn*-**157** etwa 30°, wohingegen dieser

Winkel beim *anti*-Diastereomer (\pm)-*anti*-**157** bei ungefähr 90° liegt. Eine *syn*-periplanare Anordnung und damit eine aus orbitalsymmetrischen Gründen geeignete Konformation für eine Eliminierungsreaktion wird also für das *syn*-Diastereomer (\pm)-*syn*-**157** deutlich leichter als beim *anti*-Diastereomer (\pm)-*anti*-**157** erreicht.

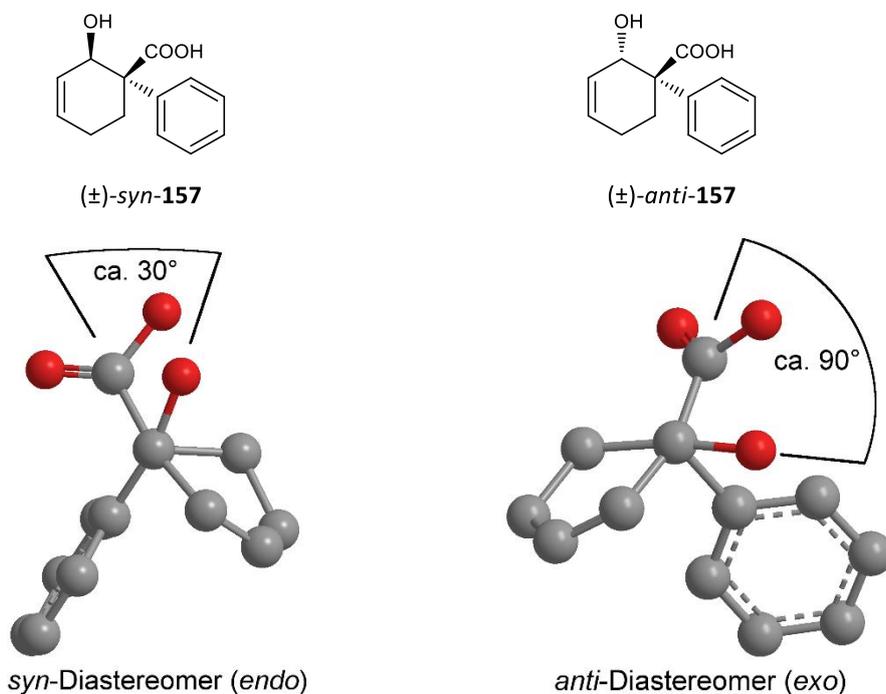
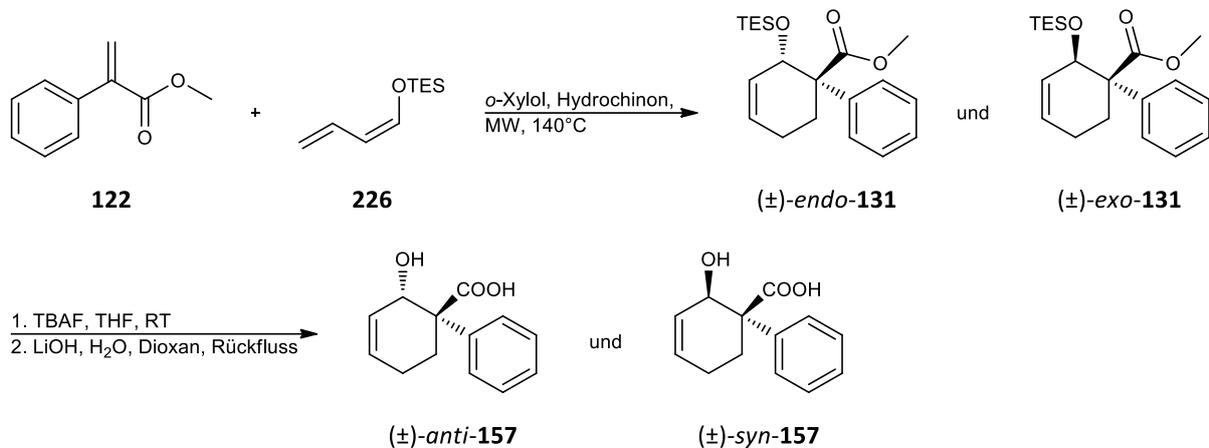


Abbildung 36: Berechnete energieminierte Konformationen von *syn*-Hydroxycarbonsäure (\pm)-*syn*-**157** und *anti*-Diastereomer (\pm)-*anti*-**157**.

Eine Diels-Alder-Reaktion, die das *anti*-konfigurierte Diastereomer liefert, würde folglich bei einer anschließenden Curtius-Reaktion zu einer insgesamt geringeren Bildung des Eliminierungsnebenprodukts **224** führen. Um den Anteil des *anti*-konfigurierten Diels-Alder-Produkts zu erhöhen, müsste die Diels-Alder-Reaktion aus Schema 93 *exo*-selektiv ablaufen. Eine Erhöhung des *exo*-Diastereomerenanteils könnte bei höheren Reaktionstemperaturen und längeren Reaktionszeiten durch eine Verschiebung des *endo*-/*exo*-Gleichgewichts in Richtung des thermodynamisch stabileren *exo*-Produkts (\pm)-*anti*-**157** erreicht werden, wurde jedoch im Rahmen dieser Arbeit nicht getestet.

Eine weitere Möglichkeit den Anteil des *anti*-konfigurierten Produkts zu erhöhen, könnte eine Diels-Alder-Reaktion mit dem *Z*-konfigurierten Dien **226** darstellen (Schema 96). Unter der Annahme, dass die *endo*-Selektivität der Diels-Alder-Reaktion ähnlich ausgeprägt, wie in Schema 93 ist, könnte somit das *anti*-konfigurierte *endo*-Diastereomer (\pm)-*endo*-**131** im Überschuss entstehen. Nach einer Entfernung der Schutzgruppen stände somit ein höherer Anteil der *anti*-konfigurierten Hydroxycarbonsäure (\pm)-*anti*-**157**, die im Vergleich zum *syn*-

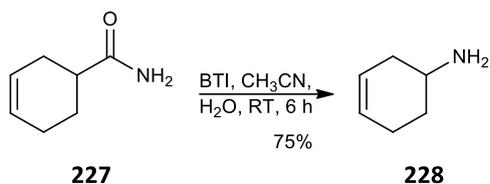
Diastereomer (\pm)-*syn*-**157** weniger zur Bildung des Eliminierungsprodukts **224** neigt, für die Curtius-Reaktion zur Verfügung.



Schema 96: Eine *endo*-selektive Diels-Alder-Reaktion mit dem *Z*-konfigurierten Dien **226** könnte zu einem Überschuss des *anti*-konfigurierten Diels-Alder-Produkts (\pm)-*endo*-**131** führen.

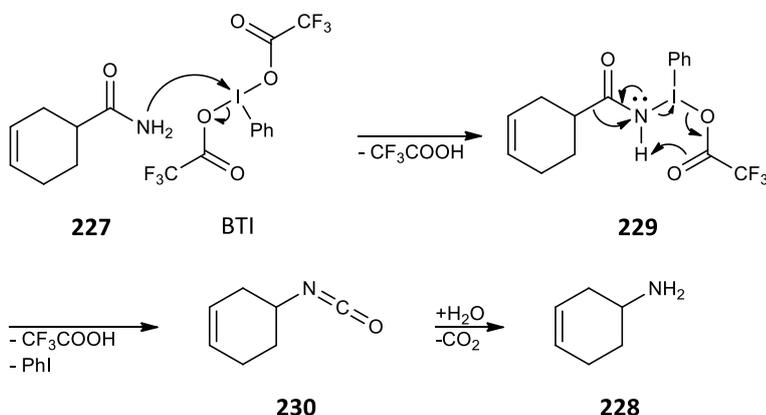
Die in Schema 95 dargestellte Nebenreaktion startet mit einem Angriff des Sauerstoffatoms der alkoholischen Gruppe von (\pm)-*syn*-**157** bzw. (\pm)-*anti*-**157** auf das Phosphoratom des Diphenylphosphorylazids, der vermutlich durch die hohe Affinität von Phosphor zu Sauerstoff erleichtert wird. Ohne die Anwesenheit des Phosphorreagenzes könnte der Mechanismus der Eliminierungsnebenreaktion so nicht stattfinden. Alternative Methoden zur Herstellung des für die Umlagerungsreaktion notwendigen Acylazids, bspw. über ein mit Thionylchlorid oder Oxalylchlorid hergestelltes Acylchlorid, welches mit Natriumazid zum Säureazid umgesetzt wird, kommen hier nicht in Frage, da eine Substitution der alkoholischen Gruppe gegen ein Chloratom als Konkurrenzreaktion zu befürchten ist.

Alternativ zur Curtius-Reaktion lassen sich Amine über eine Hofmann-Umlagerung aus Amiden herstellen. Hofmann-Umlagerungen werden klassischerweise durch eine Behandlung eines Amids mit Brom und Base in wässrigem Milieu durchgeführt.^[450] Ein modernere Variante der Hofmann-Umlagerung verwendet das im Vergleich zu den klassischen Reaktionsbedingungen mildere Oxidationsmittel [Bis(trifluoracetoxy)iod]benzol (BTI).^[488,489] Obwohl man weiß, dass Iod(III)-Verbindungen wie BTI Kohlenstoff-Kohlenstoff-Doppelbindungen angreifen,^[490] läuft die Hofmann-Umlagerung von Amiden, die isolierte Doppelbindungen besitzen, häufig gut ab, je nachdem wie schnell die Umlagerungsreaktion im Vergleich zum elektrophilen Angriff auf das Alken stattfindet.^[491] Loudon *et al.* stellten bspw. aus Cyclohexencarboxamid **227** über eine Hofmann-Umlagerung unter Verwendung von BTI Amin **228** mit einer guten Ausbeute von 75% her (Schema 97).^[489]



Schema 97: Die von Loudon *et al.* durchgeführte Hofmann-Umlagerung von Amid **227** zu Amin **228** unter Verwendung von BTI.^[489]

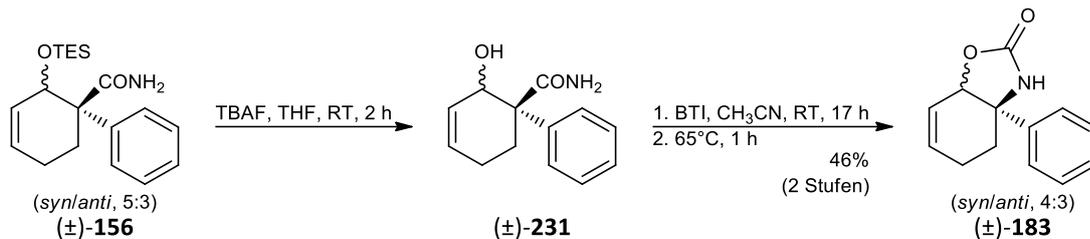
Der Mechanismus der Hofmann-Umlagerung mit BTI ist in Schema 98 am Beispiel der Reaktion aus Schema 97 dargestellt.^[488,492] Dabei findet zunächst ein Ligandenaustausch zwischen Amid **227** und der hypervalenten Iodverbindung BTI statt, wodurch ein neues Iod(III)-Intermediat **229** entsteht und ein Äquivalent Trifluoressigsäure freigesetzt wird. Iodverbindung **229** lagert sich schließlich zu Isocyanat **230** um, wobei Iodbenzol und ein weiteres Molekül Trifluoressigsäure freigesetzt werden. Die Hydrolyse von Isocyanat **230** führt schließlich zu Amin **228**.



Schema 98: Mechanismus der Hofmann-Umlagerung in Anwesenheit von BTI.^[488,492]

In Schema 99 wurde die Hofmann-Umlagerung zur Herstellung der Carbamate (\pm)-*syn*-**183** und (\pm)-*anti*-**183** aus Diels-Alder-Produkt (\pm)-**156** getestet. Um die Umlagerungsreaktion mit den in Schema 94 durchgeführten Curtius-Reaktionen besser vergleichen zu können, wurde die TES-Schutzgruppe zunächst mit Hilfe von Tetrabutylammoniumfluorid entfernt, wodurch eine Mischung der diastereomeren β -Hydroxyamide (\pm)-**231** erhalten wurde. Diese wurden einer Hofmann-Umlagerung im Lösungsmittel Acetonitril in Anwesenheit von BTI unterworfen.^[493] Das Diastereomerenverhältnis der entstandenen Carbamate (\pm)-*syn*-**183** und (\pm)-*anti*-**183** (*syn/anti*, 4:3) wich nur geringfügig vom Diastereomerenverhältnis der Eduktmischung (\pm)-**156** (*syn/anti*, 5:3) ab. Bei der Curtius-Reaktion, die in Schema 94 mit den isolierten diastereomeren Hydroxycarbonsäuren durchgeführt worden ist, war demgegenüber im Vergleich zum *anti*-konfigurierten (\pm)-*anti*-**183** ein deutlicher Verlust des *syn*-konfigurierten (\pm)-*syn*-**183** zu beobachten. Die Hofmann-Umlagerung der Diastereomerenmischung (\pm)-**231** in Schema 99, die

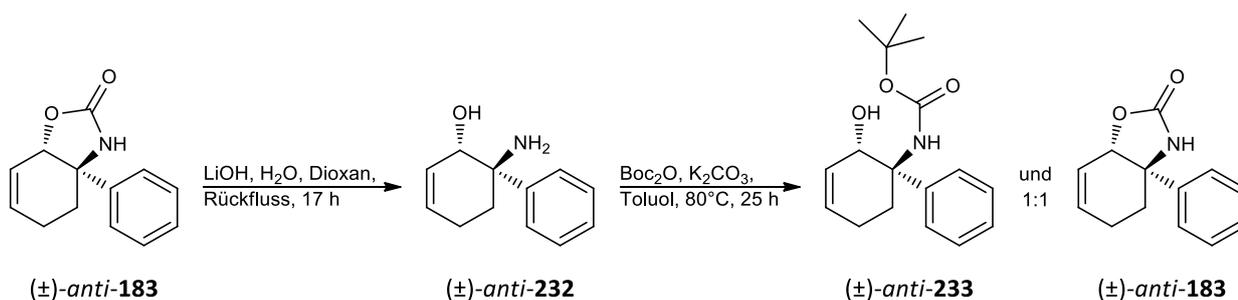
im Gegensatz zur Curtius-Reaktion in Schema 94 ohne ein Phosphorreagenz auskommt, scheint also weitgehend unabhängig von der relativen Konfiguration der Cyclohexenyl-Substituenten zu sein. Dies könnte für die Hypothese der in Schema 95 vorgeschlagenen Nebenreaktion der Curtius-Reaktion, bei der Diphenylphosphorylazid partiell am Sauerstoffatom der OH-Gruppe statt an der Carboxylatgruppe angreift, und beim *syn*-konfigurierten Edukt aufgrund dessen geeigneteren Konformation zu einer bevorzugten Eliminierung führt, sprechen.



Schema 99: Hofmann-Umlagerung mit einer Mischung der diastereomeren Amide (±)-*syn*-**231** und (±)-*anti*-**231**, die aus Amid (±)-**156** durch eine Abspaltung der TES-Schutzgruppe hergestellt wurden.

Die Ausbeute fiel in Schema 99 mit 46% über zwei Stufen geringer aus als bei den Curtius-Reaktionen in Schema 94. Loudon *et al.* betonen, dass die Anwesenheit von Halogenid-Ionen bei der Hofmann-Umlagerung mit BTI streng vermieden werden muss, da die hypervalente Iodverbindung leicht mit Halogeniden reagiert.^[488,489] Möglicherweise Reste von Fluorid-Ionen, die von der Abspaltung der TES-Schutzgruppe von (±)-**156** mit TBAF stammten, in die Reaktionslösung der Hofmann-Umlagerung verschleppt. Dadurch stand ein Teil des BTI der Reaktion mit den Amiden vermutlich nicht mehr zur Verfügung. Tatsächlich wurde nach einer 17-stündigen Reaktionszeit bei Raumtemperatur massenspektrometrisch noch wenig Edukt in der Reaktionslösung gefunden, was zu der Entscheidung führte, die Reaktion eine Stunde lang auf 65°C zu erwärmen. Danach war das Edukt verbraucht, allerdings wurde nach dem Erwärmen die Entstehung nicht näher charakterisierter Nebenprodukte massenspektrometrisch detektiert. Vermutlich stand der Hofmann-Umlagerung, bei der ein Äquivalent BTI eingesetzt wurde, infolge der Nebenreaktion mit Fluorid-Ionen zu wenig vom Iodreagenz zur Verfügung. Das Erwärmen der Reaktionslösung auf 65°C führte dann zur Bildung von nicht identifizierten Nebenprodukten. Durch eine Abspaltung der säureempfindlichen TES-Schutzgruppe mit Trifluoressigsäure hätte sich das Verschleppen von Fluorid-Ionen in die Reaktionslösung der Hofmann-Umlagerung vermeiden lassen. Da sowohl beim Ligandenaustausch als auch bei der anschließenden Umlagerungsreaktion unter Verwendung von BTI ohnehin Trifluoressigsäure freigesetzt wird (Schema 98), hätte sich die TES-Abspaltung möglicherweise sogar *in situ* in einem Reaktionsschritt durchführen lassen können.

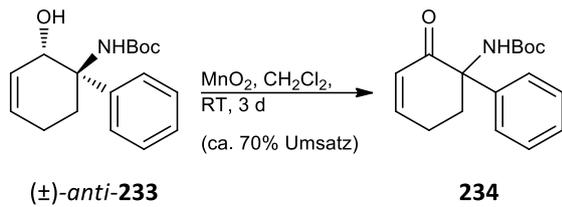
Bicyclisches Carbamat (\pm)-*anti*-**183** wurde mit Lithiumhydroxid behandelt, um die Carbamatgruppe unter Bildung eines Aminoalkohols (\pm)-*anti*-**232** zu hydrolysieren (Schema 100). An der Stelle des in Kapitel 3.2.4 mit großem Erfolg eingesetzten, jedoch bekanntermaßen kanzerogenen Jones-Reagenzes als Oxidationsmittel, sollten andere Oxidationsbedingungen zur Oxidation von Cyclohexenol (\pm)-*anti*-**232** getestet werden. Allylische Alkohole sind ausgezeichnete Substrate für Oxidationen mit dem ungiftigen Oxidationsmittel Mangandioxid zu den entsprechenden α,β -ungesättigten Ketonen. Da allerdings Oxidationen mit Braunstein in Anwesenheit von Aminen, insbesondere von primären Aminen, zu Nebenreaktionen an der Aminogruppe neigen,^[459] sollte Amin (\pm)-*anti*-**232** zunächst mit einer Boc-Schutzgruppe versehen werden. Nebenreaktionen an einer ungeschützten primären Aminogruppe sind ebenso bei Oxidationen mit aktiviertem Dimethylsulfoxid oder mit dem Dess-Martin-Periodinan zu befürchten,^[469–471] was auch für diese Reaktionen eine Schützung des Amins notwendig macht.



Schema 100: Hydrolyse des cyclischen Carbamats (\pm)-*anti*-**183** liefert Aminoalkohol (\pm)-*anti*-**232**. Eine Boc-Schützung führte zu einer Mischung aus Boc-geschütztem Amin (\pm)-*anti*-**233** und cyclischem Carbamat (\pm)-*anti*-**183**.

Der Versuch, Amin (\pm)-*anti*-**232** mit einer Boc-Schutzgruppe zu versehen, lieferte eine 1:1-Mischung der erwünschten Boc-geschützten Verbindung (\pm)-*anti*-**233** und des cyclischen Carbamats (\pm)-*anti*-**183** (Schema 100). Hier fand offensichtlich eine intramolekulare Cyclisierung der zunächst entstandenen Boc-geschützten Verbindung (\pm)-*anti*-**233** unter Abspaltung von *tert*-Butanol und Rückbildung zum cyclischen Carbamat (\pm)-*anti*-**183** statt.

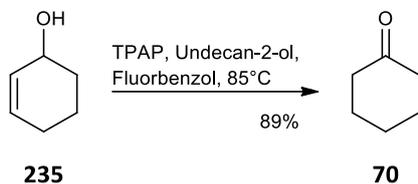
Der Boc-geschützte Aminoalkohol (\pm)-*anti*-**233** sollte mit Braunstein zum Aminoketon oxidiert werden. Nach dreistündigem Rühren bei Raumtemperatur in Gegenwart von 15 Äquivalenten Mangandioxid betrug der Umsatz zu Keton **234** ungefähr 50% (Schema 101). Nach dreitägigem Rühren ließ sich der Umsatz selbst nach Zugabe weiteren Braunsteins nur auf etwa 70% steigern.



Schema 101: Oxidation des allylischen Alkohols (\pm) -*anti*-**233** zu Keton **234** mit Hilfe von Mangandioxid.

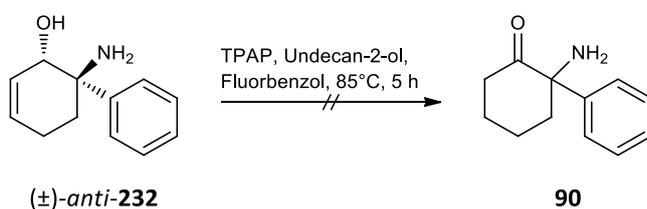
Insgesamt erwies sich der Syntheseweg zur Oxidation eines Boc-geschützten Aminoalkohols (\pm) -*anti*-**233** als ineffizient, da während der Boc-Schätzung von (\pm) -*anti*-**232** das cyclische Carbamat (\pm) -*anti*-**183** zum Teil rückgebildet wurde (Schema 100). Im Gegensatz zu der Oxidation mit Mangandioxid, läuft die Jones-Oxidation innerhalb von zwei Stunden mit einem vollständigen Umsatz ab. Die präparativ simpelste Art, Amin (\pm) -*anti*-**232** vor Nebenreaktionen unter den oxidativen Bedingungen zu schützen ist eine Protonierung zum Ammonium-Ion, die in Gegenwart des sauren Jones-Reagenzes *in situ* abläuft.

Eine Möglichkeit, die als Folge der Diels-Alder-Reaktion entstandene Doppelbindung zu nutzen, könnte eine Isomerisierung des allylischen Alkohols (\pm) -*anti*-**232** zu einem Cyclohexanon sein. Markó *et al.* stellten eine vergleichbare Isomerisierung unter Verwendung des kommerziell erhältlichen Tetrapropylammoniumperruthenat- (TPAP)-Katalysators vor (Schema 102).^[494]



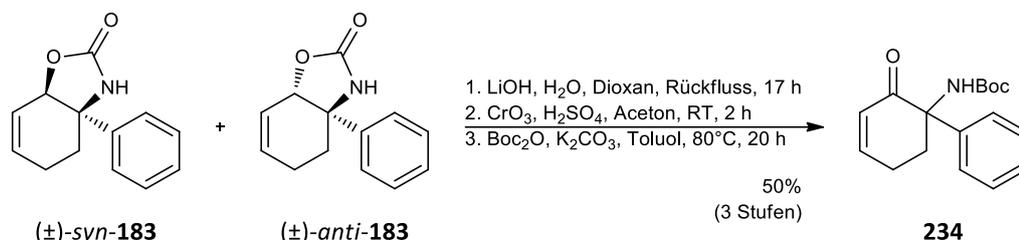
Schema 102: Die von Markó *et al.* beschriebene TPAP-katalysierte Isomerisierung des allylischen Alkohols **235** zu Cyclohexanon (**70**).^[494]

Eine versuchte Isomerisierung des allylischen Alkohols (\pm) -*anti*-**232** verlief allerdings erfolglos. Selbst nach fünfstündiger Reaktionszeit wurde kein Umsatz von Aminoalkohol (\pm) -*anti*-**232** beobachtet (Schema 103). Möglicherweise wurden Koordinationsstellen des Katalysators mit der Aminogruppe von (\pm) -*anti*-**232** besetzt, wodurch dessen katalytische Aktivität herabgesetzt wurde. Eine Isomerisierung des entsprechenden Boc-geschützten Derivats (\pm) -*anti*-**233** wurde nicht näher untersucht.



Schema 103: Versuchte Isomerisierung des allylischen Alkohols (\pm) -*anti*-**232** zu Keton **90**.

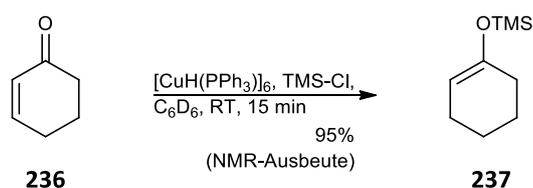
In Schema 104 wurde eine Mischung der cyclischen Carbamate (\pm)-*syn*-**183** und (\pm)-*anti*-**183** mit Lithiumhydroxid hydrolysiert und der entstandene Aminoalkohol mittels einer Jones-Oxidation zum entsprechenden Aminoketon oxidiert. Um eine säulenchromatographische Reinigung zu erleichtern, wurde die Aminogruppe geschützt und das Boc-geschützte Enon **234** mit einer Gesamtausbeute von 50% isoliert.



Schema 104: Dreistufige Synthese zur Herstellung von Boc-geschütztem Deschlorodehydronorketamin (**234**) über die Hydrolyse der Carbamate (\pm)-*syn*-**183** und (\pm)-*anti*-**183**, die Oxidation der entstandenen Aminoalkohole und eine anschließende Boc-Schützung.

Gelänge die 1,4-Addition eines Silans an Enon **234**, dann könnte man einen direkten Zugriff auf einen Silyl-Enolether haben, der als Edukt für eine Rubottom-Oxidation zu Herstellung von Hydroxynorketamin-Derivaten dienen könnte.

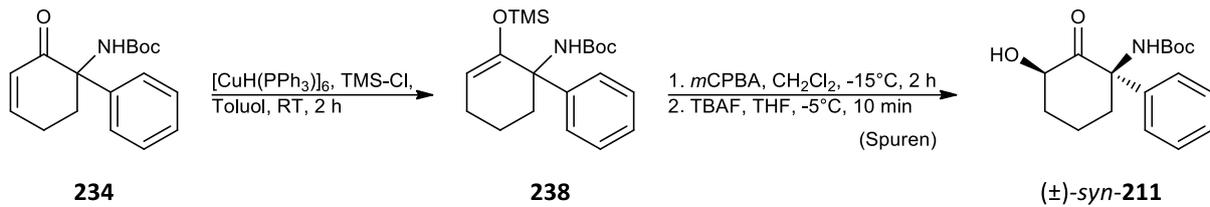
Verschiedene Publikationen thematisieren die Hydrosilylierung von Enonen mit Hilfe eines hexameren Kupferhydrid-Reagenzes (Stryker-Reagenz), das sich sowohl in katalytischen^[495] als auch in stöchiometrischen^[496] Mengen für Hydrosilylierungen von Enonen als erfolgreich erwies (Schema 105). Es wird angenommen, dass die Reaktion über ein intermediäres Kupfer(I)-Enolat verläuft, das von TMS-Cl abgefangen wird.^[496]



Schema 105: Publierte 1,4-Hydrosilylierung von Cyclohexenon (**236**) zu TMS-Enolether **237** mit stöchiometrischen Mengen eines CuH-Reagenzes.^[496]

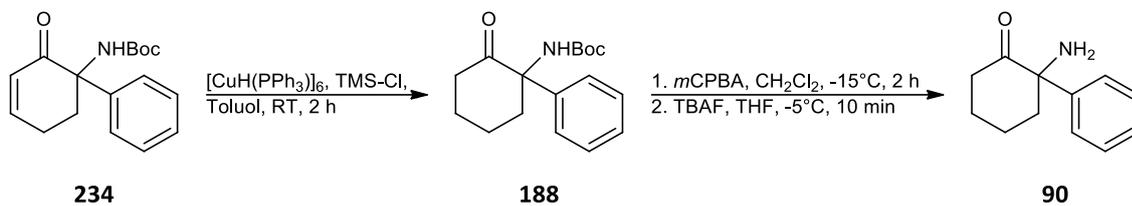
Der Versuch, Enon **234** mit einem leichten Überschuss² des CuH-Reagenzes in Gegenwart von TMS-Chlorid zu hydrosilylieren und aus dem intermediären TMS-Enolether **238** α -Hydroxyketon (\pm)-*syn*-**211** herzustellen, verlief wenig erfolgreich (Schema 106).

² Überschuss in Bezug auf die Hydridäquivalente.



Schema 106: Versuchte Synthese von Hydroxynorketamin-Derivat (\pm)-*syn*-**211** über eine reduktive Silylierung von Enon **234**.

Das erwartete Produkt (\pm)-*syn*-**211** wurde massenspektrometrisch nur in Spuren im Rohprodukt detektiert. Als Hauptprodukt wurde überraschenderweise das Boc-entschützte Deschloronorketamin **90** (Schema 107) beobachtet.



Schema 107: Wahrscheinliche Folgeprodukte der versuchten 1,4-Hydrosilylierungs- und Oxidationssequenz.

Offensichtlich lief die erwünschte 1,4-Hydrosilylierung in Schema 106 nur mit einem sehr geringen Anteil von Enon **234** ab. Hauptsächlich scheint eine konjugierte Reduktion stattgefunden zu haben, die wahrscheinlich zur Bildung des Boc-geschützten Cyclohexanons **188** geführt hat (Schema 107). Diese Annahme wird von Stryker *et al.* bestätigt, da auch die Forschergruppe davon berichtet, dass konjugierte Reduktionen bei Substraten, die nicht Cyclohexenon selbst sind, beobachtet wurde.^[496]

Da nach der versuchten Hydrosilylierung von Enon **234** nicht wässrig aufgearbeitet wurde und die Rubottom-Oxidation somit in Gegenwart von Kupfer-Komplexen stattfand ist es möglich, dass überschüssige Kupfer(I)-Komplexe als Lewis-Säure die *meta*-Chlorperbenzoesäure komplexierten und dadurch deren Acidität steigerten, wodurch diese die Boc-Schutzgruppe von **188** unter Bildung von **90** abspalten konnte.

Neben CuH-Katalysatoren werden häufig Rhodium-^[497,498] und Platin-Katalysatoren^[499] für reduktive Silylierungen von Enonen eingesetzt. Ein in der Silikon-Industrie oftmals verwendeter Katalysator für Hydrosilylierungen^[500] ist der in Abbildung 37 dargestellte Karstedt-Katalysator.

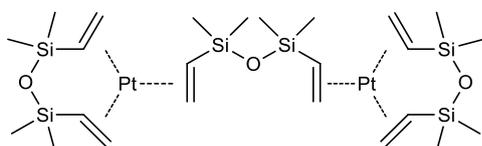
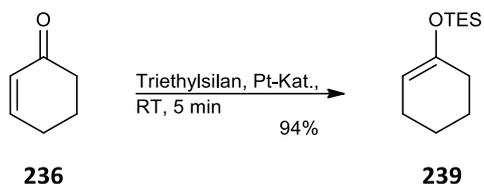


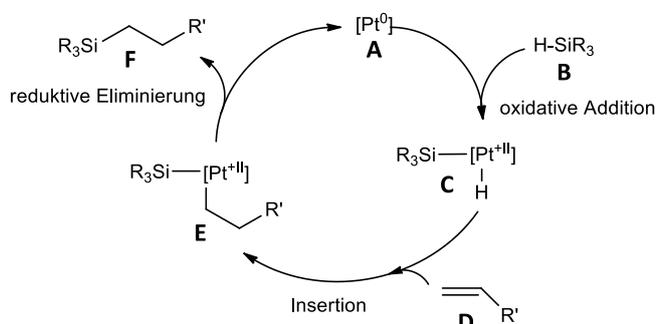
Abbildung 37: Karstedt-Katalysator.^[501]

Johnson *et al.* berichteten 1994 von der in Schema 108 gezeigten Platin-katalysierten Hydrosilylierung von Enon **236** unter Bildung von Silyl-Enolether **239**.^[499]



Schema 108: Johnson *et al.* gelang die 1,4-Hydrosilylierung von Cyclohexenon **236** zur Herstellung von Silyl-Enolether **239**.^[499]

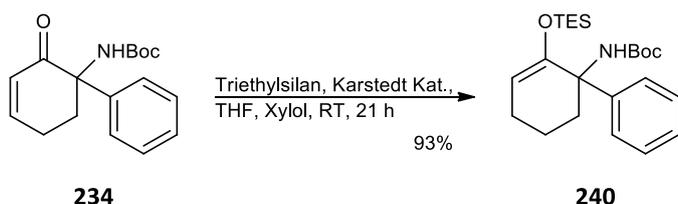
In Schema 109 ist der allgemein akzeptierte und erstmals von Chalk und Harrod vorgeschlagene Mechanismus der Hydrosilylierung von Olefinen dargestellt.^[502,503]



Schema 109: Chalk-Harrod-Mechanismus der Hydrosilylierung von Alkenen.^[502,503]

Zunächst findet dabei die oxidative Addition eines Silans **B** an den Pt(0)-Katalysator **A** statt, wodurch Komplex **C** entsteht. Es folgt eine Insertion der Kohlenstoff-Kohlenstoff-Doppelbindung von Alken **D** in die Pt-H-Bindung von Komplex **C** unter Bildung von Komplex **E**. Im letzten Schritt erfolgt eine reduktive Eliminierung von Komplex **E**, wodurch das hydrosilylierte Produkt **F** und regenerierter Katalysator **A** freigesetzt werden.^[502] Bei α,β -ungesättigten Ketonen, wie z. B. Cyclohexenon, findet vermutlich statt einer 1,2-Insertion eine 1,4-Insertion bei simultaner Verschiebung der Doppelbindung statt.

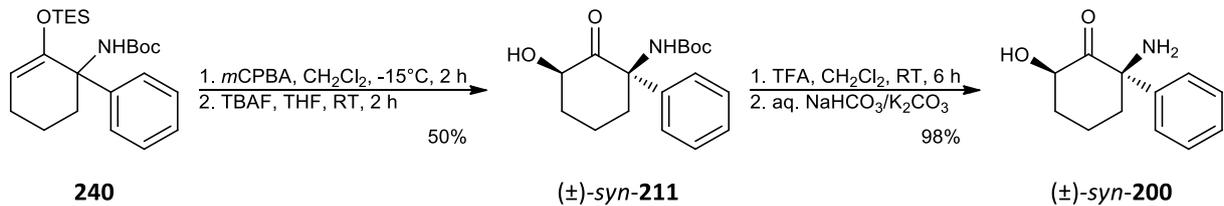
In Schema 110 wurde die Pt-katalysierte Hydrosilylierung von Enon **234** durchgeführt und Silyl-Enolether **240** mit einer sehr guten Ausbeute säulenchromatographisch isoliert.



Schema 110: Hydrosilylierung von Enon **234** zur Synthese von Silyl-Enolether **240**.

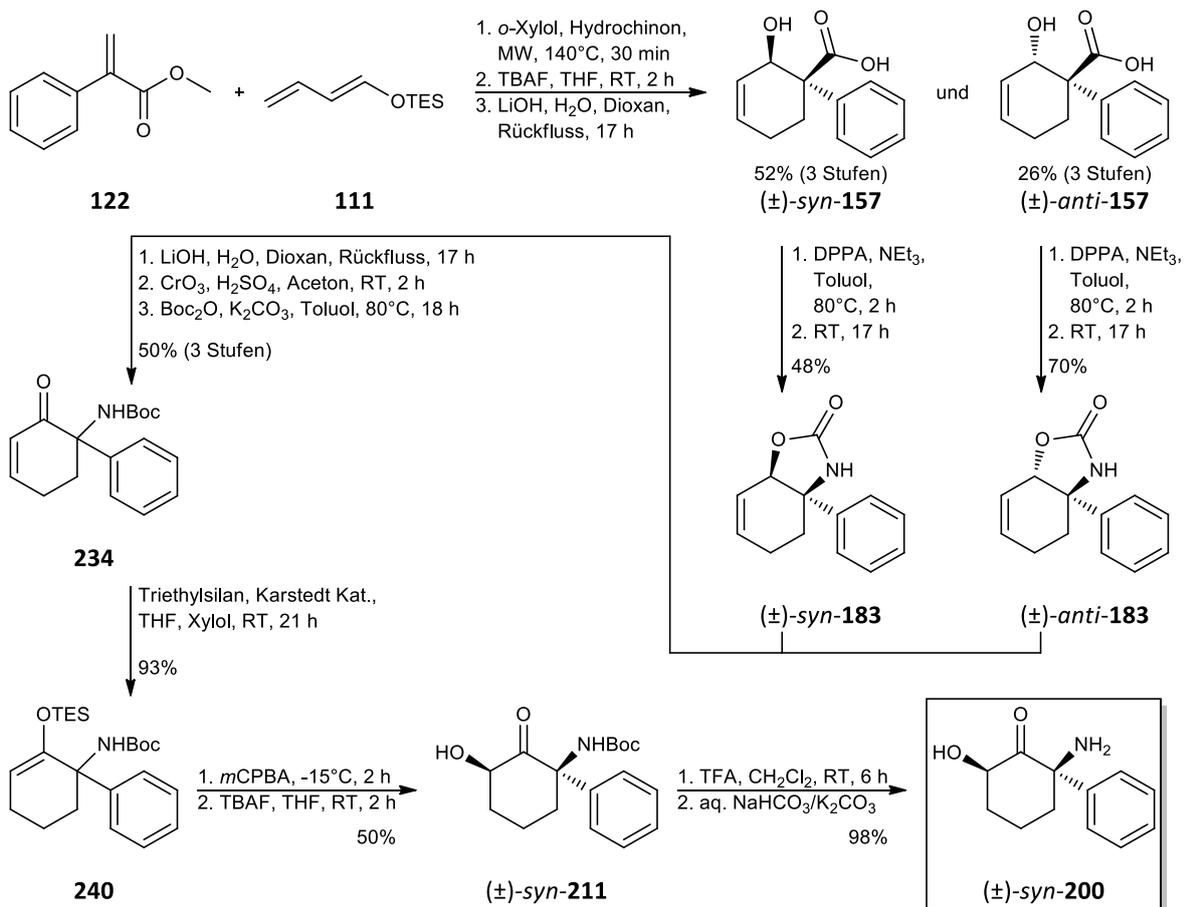
TES-Enolether **240** wurde anschließend über eine Rubottom-Oxidation in Hydroxyketon

(±)-*syn*-**211** überführt, aus welchem nach Abspaltung der Boc-Schutzgruppe Deschlorohydroxynorketamin ((±)-*syn*-**200**) erhalten wurde (Schema 111).



Schema 111: Rubottom-Oxidation des TES-Enolethers **240** zu Hydroxyketon (±)-*syn*-**211** und anschließende Abspaltung der Boc-Schutzgruppe zur Synthese von (±)-*syn*-**200**.

Ebenso wie bei den in Tabelle 16 (Seite 135) durchgeführten Rubottom-Oxidationen von *in situ* hergestellten TMS-Enolethern in Kapitel 3.3.2, wurde auch in Schema 111 die Bildung einer offenkettigen Carbonsäure als Folge einer Baeyer-Villiger-Oxidation^[484] massenspektrometrisch neben Spuren von Deschlornorketamin detektiert.



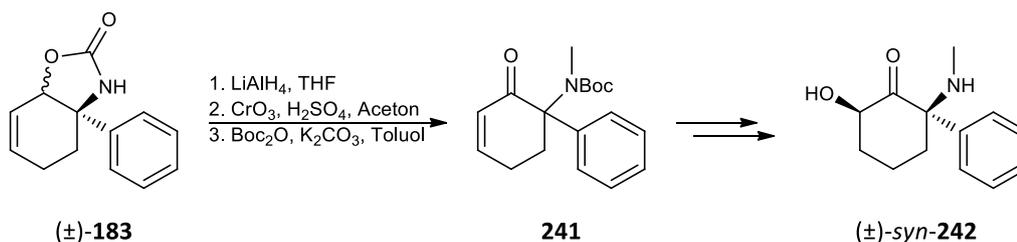
Schema 112: Übersicht zur Synthese von Deschlorohydroxynorketamin ((±)-*syn*-**200**) ausgehend von einer Diels-Alder-Reaktion zwischen Methyl ester **122** und Dien **111**.

Eine Übersicht der hier entwickelten Synthese von Deschlorohydroxynorketamin ((±)-*syn*-**200**) beginnend mit einer Diels-Alder-Reaktion zwischen Phenylacrylsäureester **122** und einem TES-

geschützten Dien **111** ist in Schema 112 dargestellt. Die Gesamtausbeute der neuen Synthese zur Herstellung von Hydroxynorketamin-Derivat (\pm)-*syn*-**200** beträgt 10%.

Die Synthese analog zu publizierten Verfahren, startend mit Arylierungs-, Nitrierungs- und Reduktionssequenz zur Herstellung von Deschloronorketamin, aus dem über eine Boc-Schutzung, eine anschließende Rubottom-Oxidation und einer Abspaltung der Boc-Schutzgruppe Hydroxyketon (\pm)-*syn*-**200** erhalten wurde, lief dahingegen mit der etwas geringeren Gesamtausbeute von 8% ab.

Im Unterschied zu den herkömmlichen Verfahren bietet die hier vorgestellte Synthese einen einfachen Zugang zu Hydroxyketamin-Derivaten, z.B. zu Deschlorohydroxyketamin (\pm)-*syn*-**242**), indem cyclisches Carbamat (\pm)-**183** mit Lithiumaluminiumhydrid zum Aminoalkohol reduziert werden (Schema 113). Nach einer Oxidation und Boc-Schutzung kann Enon **241** erhalten werden, aus dem über eine Hydrosilylierung und eine anschließende Rubottom-Oxidation Hydroxyketamin-Derivat (\pm)-*syn*-**242** hergestellt werden kann.



Schema 113: Möglicher synthetischer Zugang zu Deschlorohydroxyketamin (\pm)-*syn*-**242**) durch eine Variation der Synthese von Hydroxynorketamin-Derivat (\pm)-*syn*-**200**. Statt einer Hydrolyse von Carbamat (\pm)-**183** kann eine Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid zum Methylamin durchgeführt werden.

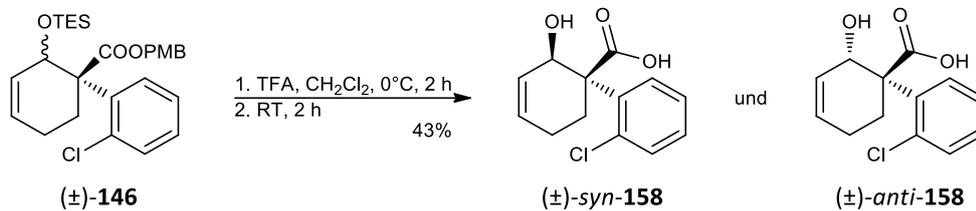
Um das Anwendungsspektrum der hier entwickelten Synthese zu untersuchen, soll diese im folgenden Abschnitt auf das *ortho*-Chlor-Derivat übertragen werden, um Hydroxynorketamin (\pm)-*syn*-**19**) herzustellen.

3.3.3.2 Synthese von Hydroxynorketamin (\pm)-*syn*-**19**)

Zur Herstellung von Hydroxynorketamin (\pm)-*syn*-**19**) aus Diels-Alder-Produkt (\pm)-**146** wurde analog zum im vorangehenden Kapitel 3.3.3.1 entwickelten Syntheseweg vorgegangen.

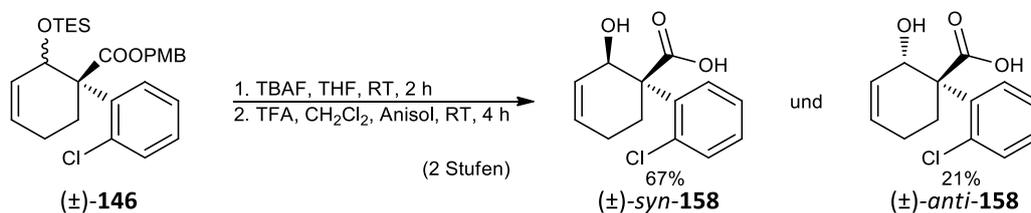
Um die ungeschützten Hydroxycarbonsäuren (\pm)-*syn*-**158** und (\pm)-*anti*-**158** zu erhalten, wurde zunächst eine simultane Entfernung der Schutzgruppen durch eine Behandlung von (\pm)-**146** mit Trifluoressigsäure getestet (Schema 114). Nach einer säulenchromatographischen Reinigung über Kieselgel wurden die Cyclohexenole (\pm)-*syn*-**158** und (\pm)-*anti*-**158** mit einer

Gesamtausbeute von 43% isoliert. Aufgrund der beobachteten Bildung einer Mischung aus nicht charakterisierten Nebenprodukten wurde ein negativer Einfluss der während der Entschützung entstehenden elektrophilen Abspaltprodukte vermutet.



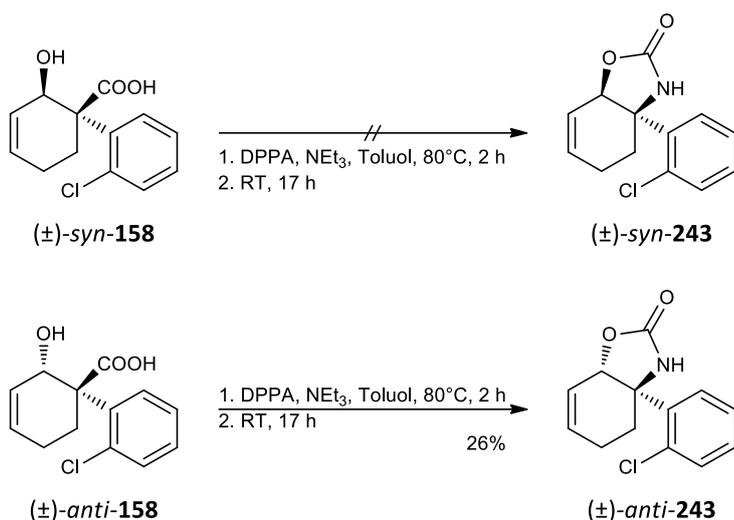
Schema 114: Simultane Abspaltung beider Schutzgruppen von Diels-Alder-Produkt (±)-**146** mit Trifluoressigsäure (TFA).

Um dieses Problem zu lösen, wurde in Schema 115 eine sukzessive Abspaltung der Schutzgruppen durch eine initiale Behandlung von (±)-**146** mit Tetrabutylammoniumfluorid zur selektiven Entfernung des Silylethers durchgeführt, da auf diese Weise kein reaktives Silylelektrophil entsteht. Darauf folgte eine Reaktion mit Trifluoressigsäure in Anwesenheit des Abfangreagenzes Anisol zur Entschützung des PMB-Esters. Die Reaktionsausbeute an Hydroxysäure (±)-*syn*-**158** und (±)-*anti*-**158** ließ sich durch die stufenweisen Entschützung auf 88% erhöhen.



Schema 115: Stufenweise Entschützung von Diels-Alder-Produkt (±)-**146**.

Danach wurden die beiden separierten Diastereomere einer Curtius-Reaktion unterworfen (Schema 116). Überraschenderweise wurden bei der Synthese des *syn*-konfigurierten Bicyclus (±)-*syn*-**243** nur Spuren des Produkts massenspektrometrisch detektiert, so dass eine Isolation aufgrund der geringen Substanzmenge nicht gelang. Das *anti*-konfigurierte Carbamat (±)-*anti*-**243** wurde mit einer Ausbeute von 26% isoliert (Schema 116), die deutlich unter der Ausbeute von 70% liegt, welche für das unsubstituierte *anti*-Diastereomer (±)-*anti*-**183** in Kapitel 3.3.3.1 erzielt wurde.



Schema 116: Curtius-Reaktionen zur Synthese der Carbamate (\pm) -*syn*-**243** bzw. (\pm) -*anti*-**243**.

Bei beiden in Schema 116 durchgeführten Curtius-Reaktionen wurde neben weiteren nicht charakterisierten Nebenprodukten analog zu den unsubstituierten Derivaten in Kapitel 3.3.3.1, die Bildung des in Abbildung 38 dargestellten Cyclohexadien-Nebenprodukts **244** beobachtet.

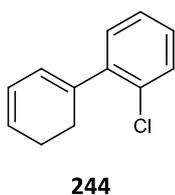


Abbildung 38: Cyclohexadien-Nebenprodukt **244** bei der Curtius-Reaktion.

Ähnlich wie bei den unsubstituierten Derivaten scheint auch hier die räumliche Orientierung der Substituenten am Cyclohexenring eine reaktionsbestimmende Rolle bei der Bildung von Cyclohexadien **244** über die Curtius-Reaktion mit Diphenylphosphorylazid zu spielen.

Ein Vergleich der mit Hilfe der Software *ChemBio3D Ultra* berechneten energieminierten Konformationen veranschaulicht die räumlichen Unterschiede zwischen dem *syn*- und *anti*-Diastereomer (Abbildung 39). In den dargestellten berechneten Konformationen wird auf die C(OH)-C(COOH)-Bindung geblickt.

Beim *syn*-Diastereomer (Abbildung 39, links) liegt bereits im energieminierten Zustand eine nahezu optimale *syn*-periplanare Konformation vor. Der sterische Einfluss des Chloratoms erschwert die Reaktion des Diphenylphosphorylazids mit der benachbarten Carboxylgruppe, wodurch ein Angriff auf die weniger abgeschirmte alkoholische Gruppe des Cyclohexenrings wahrscheinlicher wird. Nachdem dieser erfolgte, kann eine Eliminierungsreaktion unter Bildung von Cyclohexadien **244** analog zu Schema 95 in Kapitel 3.3.3.1 (Seite 143) leicht ablaufen.

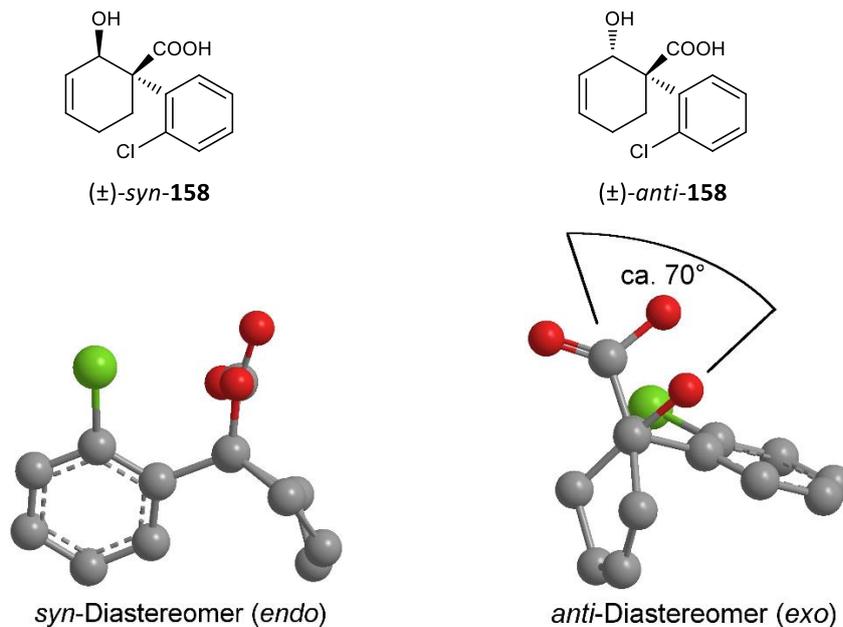
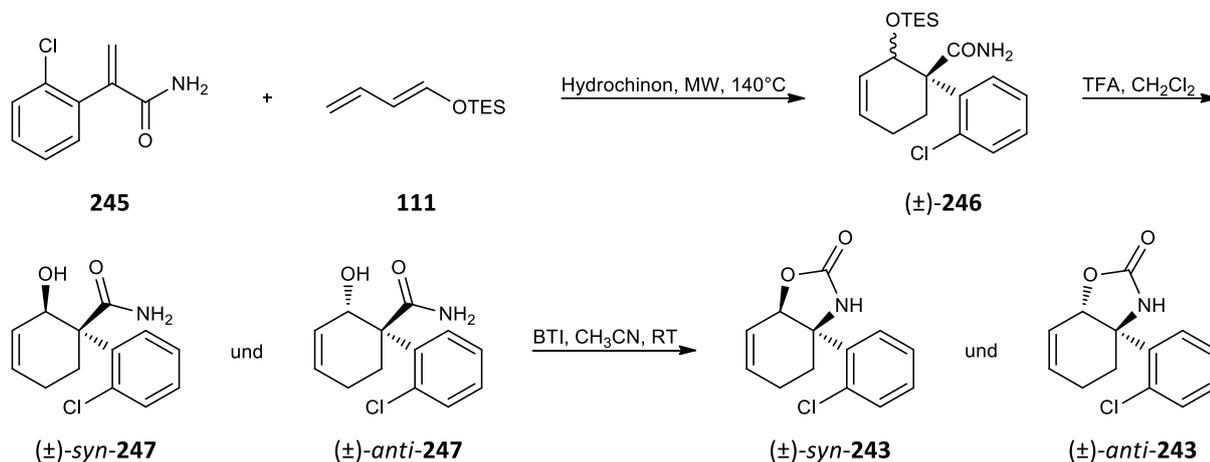


Abbildung 39: Berechnete energieminierte Konformationen von *syn*-Hydroxycarbonsäure (\pm) -*syn*-158 und *anti*-Diastereomer (\pm) -*anti*-158.

Beim über die Diels-Alder-Reaktion im Überschuss gebildeten *anti*-Diastereomer (Abbildung 39, rechts) liegt ein Diederwinkel zwischen den Substituenten von etwa 70° vor. Im Unterschied zum *syn*-Diastereomer würde eine Verdrillung des Cyclohexenrings zur Ausbildung einer optimalen *syn*-periplanaren Konformation deutlich mehr Energie erfordern, was die Wahrscheinlichkeit einer Eliminierungsreaktion verringert. Auch hier wirkte sich vermutlich der sterische Einfluss des *ortho*-Chlor-Substituenten negativ auf die Reaktionsausbeute aus, indem dieser den Angriff der Carboxylgruppe auf das Diphenylphosphorylazid sterisch erschwerte, wodurch ein Angriff der benachbarten alkoholischen Gruppe des Cyclohexenols (\pm) -*anti*-158 vermutlich leichter stattfinden konnte, was letztlich zur Bildung des massenspektrometrisch detektierten Cyclohexadien-Eliminierungsprodukts **244** führte. Möglicherweise wäre durch Verwendung eines sterisch weniger anspruchsvollen Phosphorylazids, z. B. von Diethylphosphorylazid,^[466,476] der Angriff der Carboxylgruppe von (\pm) -*anti*-158 auf das Phosphor-Reagenz erleichtert worden, was sich in einer besseren Ausbeute widerspiegeln würde. Alternativ würde eine Diels-Alder-Reaktion unter Verwendung eines *Z*-konfigurierten Diens anstelle des *E*-konfigurierten Diens **111** zu einem höheren Anteil des *anti*-konfigurierten Diastereomers (\pm) -*anti*-158 führen, mit dem die Curtius-Reaktion zur Bildung von Carbamat (\pm) -*anti*-243 selektiver abläuft.

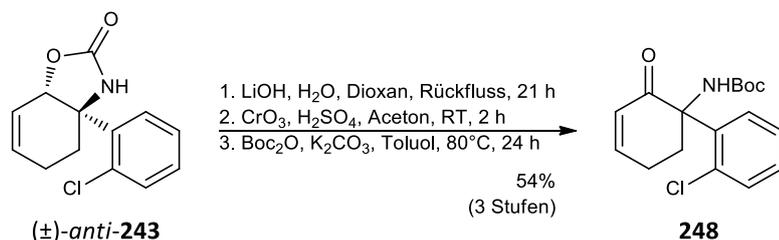
In Kapitel 3.3.3.1 zeigte sich im Unterschied zur Curtius-Reaktion eine weitgehende Unabhängigkeit der Hofmann-Umlagerung von der relativen Konfiguration der eingesetzten β -

Hydroxyamide. Die in Schema 117 dargestellte Hofmann-Umlagerung mit den diastereomeren Amiden (\pm)-*syn*-**247** und (\pm)-*anti*-**247**, die sich über eine Diels-Alder-Reaktion zwischen Arylacrylamid **245** mit TES-Dien **111** und eine anschließende Entfernung der TES-Schutzgruppe von Diels-Alder-Produkt (\pm)-**246** mit Trifluoressigsäure herstellen ließen, könnte daher eine vielversprechende Alternative zur Curtius-Reaktion sein.



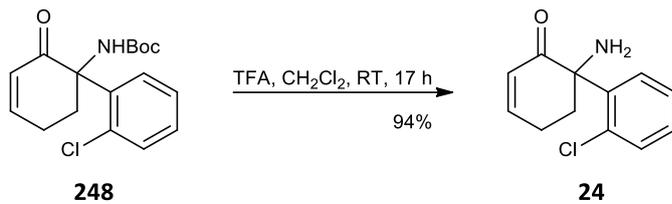
Schema 117: Eine Hofmann-Umlagerung mit den diastereomeren Amiden (\pm)-*syn*-**247** und (\pm)-*anti*-**247** könnte die cyclischen Carbamate (\pm)-*syn*-**243** und (\pm)-*anti*-**243** ohne die in Schema 116 beobachtete Entstehung von Cyclohexadien **244** liefern. Die Amide (\pm)-*syn*-**247** und (\pm)-*anti*-**247** könnten über eine Diels-Alder-Reaktion zwischen Acrylamid **245** und Dien **111** und eine darauffolgende Abspaltung der TES-Schutzgruppe von (\pm)-**246** mit TFA hergestellt werden.

Bicyclus (\pm)-*anti*-**243** wurde mit Lithiumhydroxid hydrolysiert, die sekundäre OH-Gruppe des intermediären Aminoalkohols zum Keton oxidiert und die Aminogruppe mit einer Boc-Schutzgruppe versehen, wodurch Enon **248** mit einer Ausbeute von 54% isoliert wurde (Schema 118).



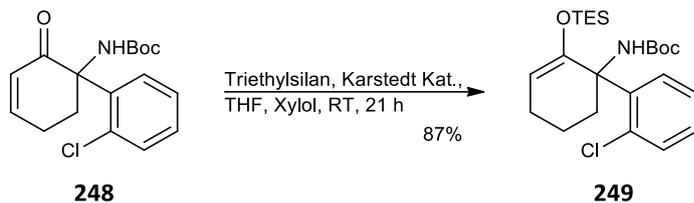
Schema 118: Dreistufige Funktionalisierung von Carbamat (\pm)-*anti*-**243** zu Enon **248**.

Durch die in Schema 119 durchgeführte Abspaltung der Boc-Schutzgruppe von **248** entstand der stabile Ketamin-Metabolit Dehydronorketamin **24**.^[160]



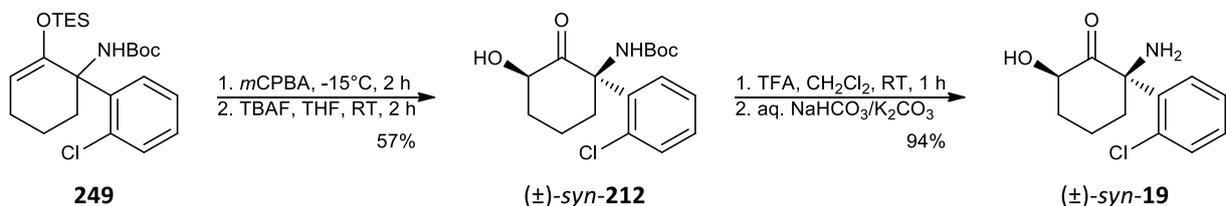
Schema 119: Abspaltung der Boc-Schutzgruppe zur Herstellung von Dehydronorketamin (**24**).

Um aus Enon **248** Hydroxynorketamin herzustellen, wurde analog zum vorausgehenden Kapitel 3.3.3.1 vorgegangen und eine Hydrosilylierungsreaktion mit Hilfe des Karstedt-Katalysators und Triethylsilan durchgeführt (Schema 120).



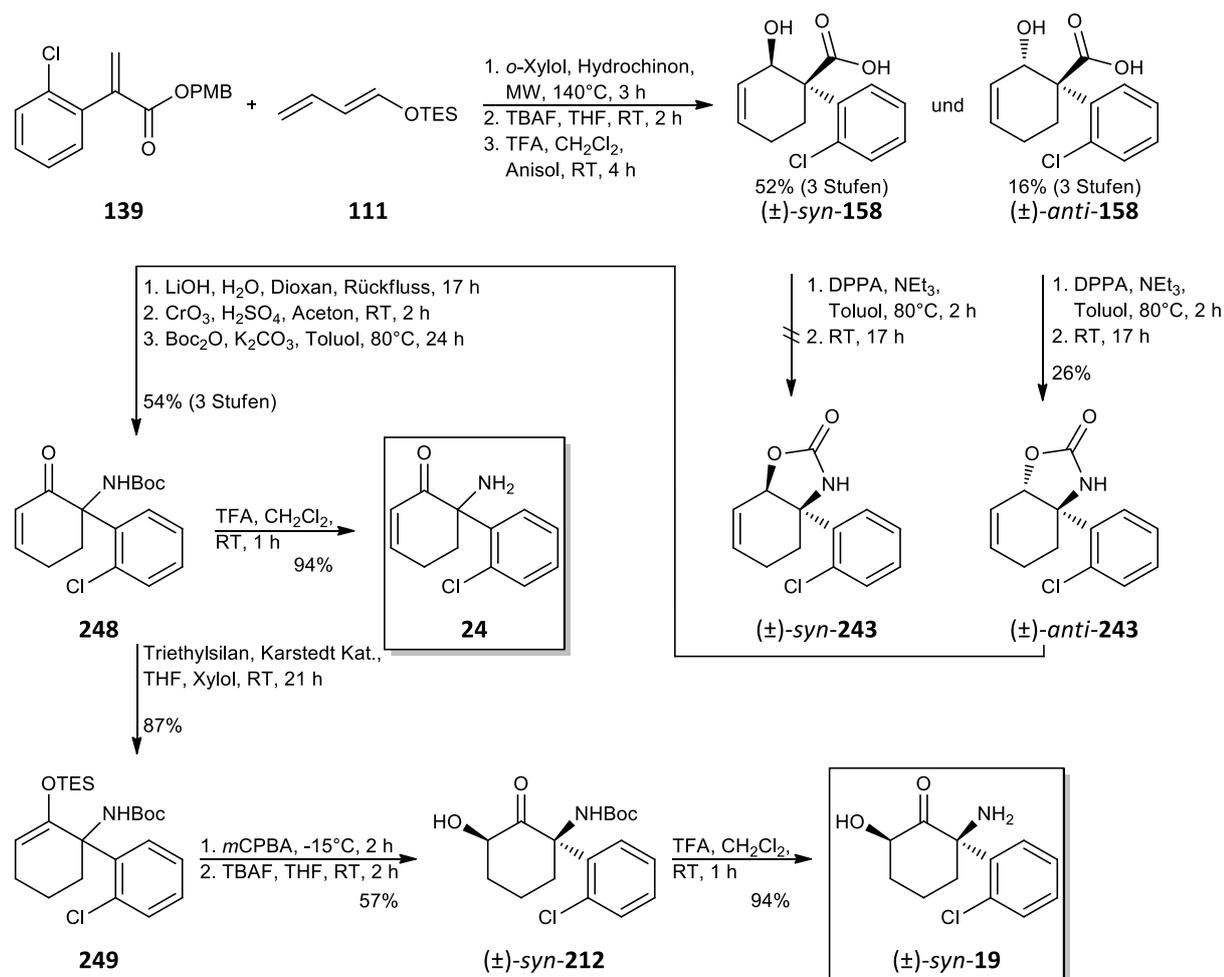
Schema 120: Hydrosilylierung von Enon **248** zur Synthese von Silyl-Enoether **249**.

TES-Enoether **249** wurde mit einer sehr guten Ausbeute isoliert und anschließend in Schema 121 über eine Rubottom-Oxidation in α -Hydroxyketon (\pm)-*syn*-**212** überführt, aus dem nach Entfernung der Boc-Schutzgruppe mit Trifluoressigsäure Hydroxynorketamin (\pm)-*syn*-**19** entstand.



Schema 121: Eine Rubottom-Oxidation mit TES-Enoether **249** lieferte Hydroxyketon (\pm)-*syn*-**212**, aus dem nach Abspaltung der Boc-Schutzgruppe (\pm)-*syn*-**19** entstand.

In Schema 122 ist eine Übersicht zur Synthese von Hydroxynorketamin ((\pm)-*syn*-**19**) ausgehend von einer Diels-Alder-Reaktion zwischen PMB-Ester **139** und Dien **111** dargestellt. Die Herstellung der Hydroxycarbonsäuren (\pm)-*syn*-**158** und (\pm)-*anti*-**158** gelang über drei Synthesestufen mit einer guten Gesamtausbeute von 68%. Aufgrund der *endo*-Präferenz der Diels-Alder-Reaktion mit dem *E*-konfigurierten Dien **111** lag das *syn*-konfigurierte Diastereomer (\pm)-*syn*-**158** mit einem etwa dreifachen Überschuss im Vergleich zur *anti*-konfigurierten Hydroxycarbonsäure (\pm)-*anti*-**158** vor. Da die Curtius-Reaktion nahezu nur mit dem unterschüssigen Diastereomer (\pm)-*anti*-**158** stattfand, lief die Gesamtsynthese von Boc-Dehydronorketamin **248** ausgehend von Dienophil **139** äußerst ineffizient ab.



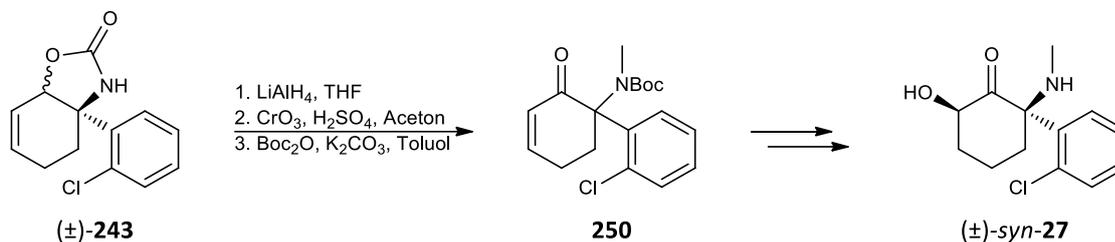
Schema 122: Übersicht zur Synthese von Hydroxynorketamin ((±)-*syn*-19) ausgehend von einer Diels-Alder-Reaktion zwischen Phenylacrylsäure-Derivat (**139**) und Dien **111**.

Eine Anhebung des *exo*-Diastereomerenanteils der Diels-Alder-Reaktion aus Schema 122 würde den Anteil der *anti*-konfigurierten Hydroxycarbonsäure ((±)-*anti*-158) erhöhen. Eine Verschiebung des *endo*-/*exo*-Gleichgewichts ließe sich z.B. durch eine Verlängerung der Reaktionszeit und eine Erhöhung der Reaktionstemperatur der Diels-Alder-Reaktion in Schema 122 erreichen. Alternativ könnte die *endo*-selektive Diels-Alder-Reaktion aus Schema 122 mit einem *Z*-konfigurierten Dien den Anteil der *anti*-konfigurierten Hydroxycarbonsäure ((±)-*anti*-158) erhöhen. Anstelle einer Curtius-Reaktion mit den Hydroxycarbonsäuren ((±)-*syn*-158 und ((±)-*anti*-158) könnte eine Hofmann-Umlagerung der entsprechenden Amide ((±)-*syn*-247 und ((±)-*anti*-247) eine weitere vielversprechende Verbesserung darstellen.

Enon **248** kann entweder durch eine Abspaltung der Boc-Schutzgruppe in Ketamin-Metabolit **24** überführt oder für eine Hydrosilylierungsreaktion zur Herstellung von Silylenolether **249** verwendet werden, aus welchem über eine Rubottom-Oxidation Hydroxynorketamin ((±)-*syn*-19)

hergestellt werden kann. Die Herstellung von (\pm)-*syn*-**19** aus Enon **248** lief analog zur in Kapitel 3.3.3.1 durchgeführten Synthese des unsubstituierten Derivats mit einer guten Gesamtausbeute von 47% ab.

Prinzipiell lässt sich wie in Schema 123 dargestellt, Carbamat (\pm)-**243** bspw. mit Lithiumaluminiumhydrid zu einem Methylamin reduzieren, welches sich weiter zu Enon **250** funktionalisieren ließe. Aus dem α,β -ungesättigten Keton **250** könnte schließlich über eine Hydrosilylierungs- und darauffolgende Rubottom-Reaktion Hydroxyketamin (\pm)-*syn*-**27** auf eine elegante Weise hergestellt werden.



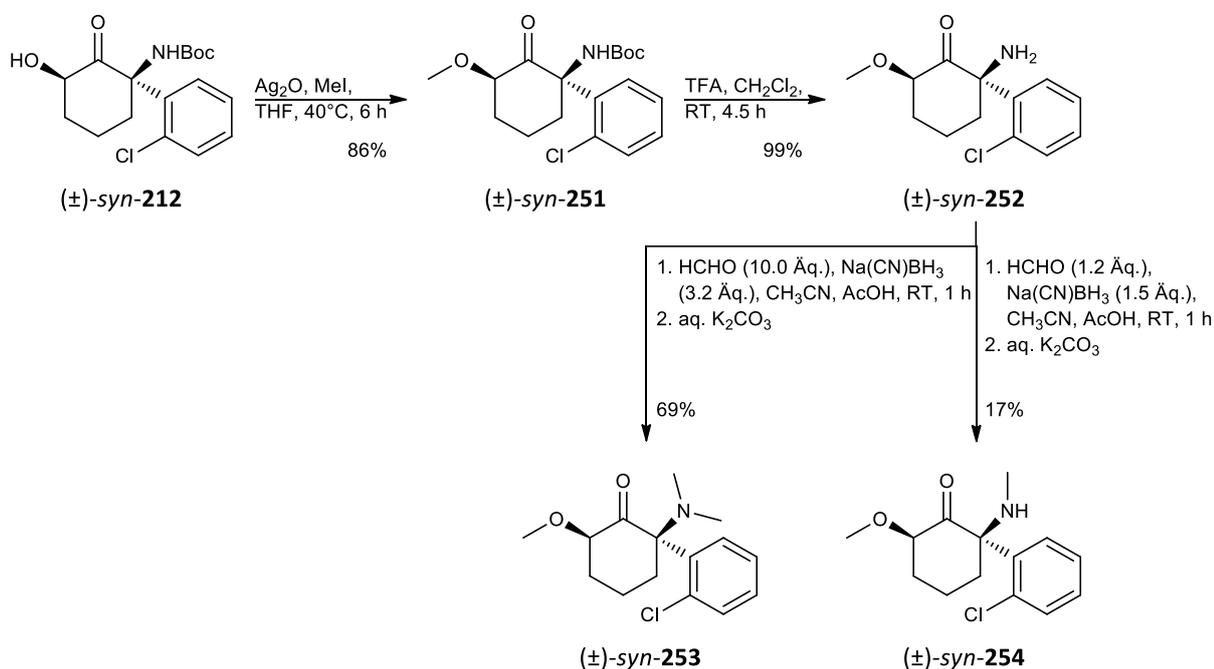
Schema 123: Möglicher synthetischer Zugang zu Hydroxyketamin ((\pm)-*syn*-**27**) durch eine Variation der Synthese von Hydroxynorketamin. Statt einer Hydrolyse von Carbamat (\pm)-**243** kann eine Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid zum Methylamin durchgeführt werden.

Zusammenfassend wurde erfolgreich ein neuer synthetischer Zugang zur Herstellung verschiedenster Hydroxynorketamin-Derivate über eine Diels-Alder-Reaktion und eine spätere Funktionalisierung der während der initialen Cycloaddition entstandenen Cyclohexendoppelbindung entwickelt. Die Synthese bietet des Weiteren den Vorteil, cyclisches Carbamat (\pm)-**243** oder diverse analoge Arylderivate an Stelle einer Hydrolyse mit Lithiumhydroxid, diese z.B. mit Lithiumaluminiumhydrid zu reduzieren, wodurch sich eine elegante synthetische Variante zur Herstellung von Hydroxyketamin-Derivaten (z. B. (\pm)-*syn*-**27**) eröffnet. Mit Hilfe der entwickelten Synthese sind zudem verschiedenste Dehydronorketamin-Derivate zugänglich.

3.4 Herstellung *N*- und *O*-methylierter Norketamin- und Hydroxynorketamin-Derivate

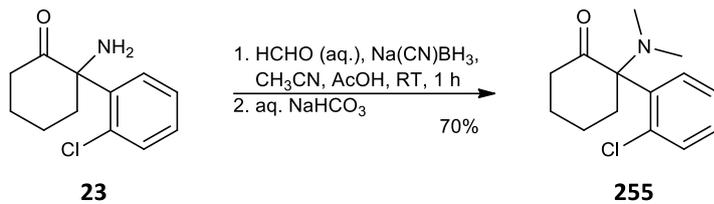
Um potenzielle Wasserstoffbrückendonorenpositionen bei Norketamin bzw. Hydroxynorketamin zu ermitteln, sollten verschiedene *N*- und *O*-methylierte Derivate hergestellt werden. Mit zunehmender Methylierung wird zudem die Lipophilie der Verbindungen erhöht, was sich positiv auf die Zellpermeabilität und damit auf die orale Bioverfügbarkeit auswirken könnte.

Dazu wurde Boc-geschütztes Hydroxynorketamin (\pm)-*syn*-**212** über eine Williamson-Ethersynthese mit Methyljodid in Anwesenheit von Silber(I)-oxid^[504] in Methylether (\pm)-*syn*-**251** überführt. Die Carbamat-Schutzgruppe wurde anschließend mit Trifluoressigsäure entfernt, wodurch das *O*-methylierte Hydroxynorketamin (\pm)-*syn*-**252** mit einer sehr guten Ausbeute erhalten wurde (Schema 124). Aus Amin (\pm)-*syn*-**252** wurde über eine reduktive Aminierung mit einem zehnfachen Überschuss Formaldehyd Dimethylamin (\pm)-*syn*-**253** hergestellt.^[505] Mit einem geringen Überschuss an Formaldehyd wurde das monomethylierte Derivat (\pm)-*syn*-**254** hergestellt.^[306,362] Da hier zum Teil eine Dimethylierung stattfand, fiel die Ausbeute für die Herstellung von (\pm)-*syn*-**254** moderat aus.



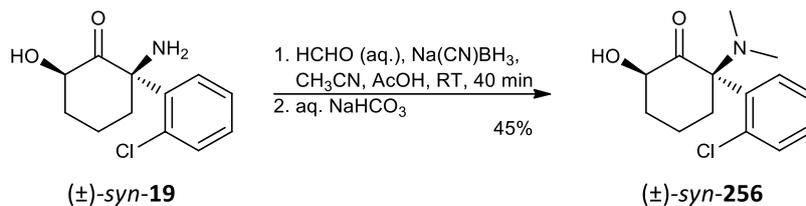
Schema 124: Herstellung der *O*-methylierten Hydroxynorketamin-Derivate (\pm)-*syn*-**252**, (\pm)-*syn*-**253** und (\pm)-*syn*-**254**.

Unter zur Herstellung von Dimethylamin (\pm)-*syn*-**253** identischen Reaktionsbedingungen wurde aus Norketamin (**23**) die *N,N*-dimethylierte Verbindung *N*-Methylketamin (**255**) mit einer Ausbeute von 70% hergestellt (Schema 125).^[505]



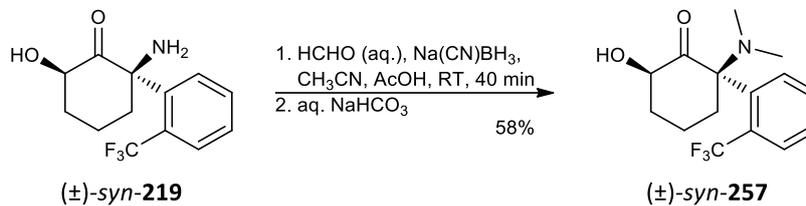
Schema 125: Synthese von *N*-Methylketamin **255**.

Analog zur Dimethylierung in Schema 125 wurde in Schema 126 aus Hydroxynorketamin ((±)-*syn*-**19**) das *N,N*-dimethylierte Derivat (±)-*syn*-**256** hergestellt.^[505]



Schema 126: Synthese von *N,N*-Dimethylhydroxynorketamin ((±)-*syn*-**256**).

Die Synthese eines *N,N*-dimethylierten *ortho*-CF₃-Hydroxynorketamin-Derivats (±)-*syn*-**257** erfolgte ausgehend von Hydroxynorketamin-Derivat (±)-*syn*-**219** auf die gleiche Weise (Schema 127).^[505]



Schema 127: Synthese des *N,N*-dimethylierten *ortho*-CF₃-Derivats (±)-*syn*-**257**.

Die in Schema 124 bis Schema 127 hergestellten *N*- und *O*-methylierten Norketamin-Derivate werden gemeinsam mit den in Kapitel 3.1 bis Kapitel 3.3 hergestellten arylsubstituierten Norketamin- und Hydroxynorketamin-Derivaten in den folgenden Abschnitten auf ihre pro-neuroplastische Wirkung an murinen Neuronen untersucht.

3.5 Untersuchung der pro-neuroplastischen Aktivität von Norketamin- und Hydroxynorketamin-Derivaten

3.5.1 Analyse der Strukturelemente in Hydroxynorketamin zur Untersuchung von Struktur-Wirkungsbeziehungen

Zur Ermittlung von Struktur-Wirkungsbeziehungen ist grundsätzlich ein mit Hilfe von Docking-Programmen durchgeführtes rationales Wirkstoffdesign, basierend auf Röntgenkristallstrukturen des in Frage kommenden Rezeptors, möglich. Doch im Fall von Ketamin bietet sich ein solches Vorgehen nur wenig an, da der Mechanismus der antidepressiven Wirkung von Ketamin bzw. *syn*-(2,6)-Hydroxynorketamin immer noch nicht vollständig aufgeklärt und ein Target somit noch nicht eindeutig identifiziert ist. Zur Untersuchung von Struktur-Wirkungsbeziehungen wird hier daher rein phänomenologisch vorgegangen.

In Abbildung 40 sind verschiedene Strukturelemente von *syn*-(2,6)-HNK ((±)-*syn*-**19**) farblich markiert, an denen eine chemische Modifikation zur Untersuchung von Struktur-Wirkungsbeziehungen von Interesse sein könnte. Im Folgenden werden verschiedene chemische Modifikationen der Grundstruktur von (±)-*syn*-**19** vorgeschlagen.

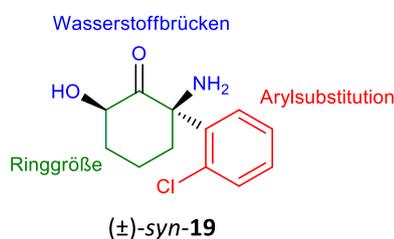


Abbildung 40: Verschiedene Strukturelemente von Hydroxynorketamin (±)-*syn*-**19**, die bei der Bindung am Rezeptor eine Rolle spielen könnten.

Der Cyclohexanonring von (±)-*syn*-**19** kann durch Van-der-Waals-Wechselwirkungen an die hydrophoben Regionen der Bindungsstelle des Rezeptors binden. Eine Variation der Ringgröße zu einem Cyclopentanon- oder Cycloheptanonring könnte zu einer verbesserten Wechselwirkung mit hydrophoben Regionen der Bindungsstelle führen.

Metabolit (±)-*syn*-**19** besitzt einen aromatischen Ring, der mit planaren Regionen der Bindungstasche wechselwirken oder in einen engen Spalt der Bindungsstelle eindringen könnte. Der 2-Chlor-Substituent beeinflusst die Elektronendichte des Aromaten, was sich auf die Qualität der Bindung mit dem Rezeptor auswirken kann. Durch eine Substitution des Chloratoms gegen stärker elektronenziehende oder elektronenschiebende Reste könnte der

Einfluss der Elektronendichte des Aromaten auf die Bindung mit dem Rezeptor beleuchtet werden. Aufgrund seiner hydrophoben Natur könnte der *ortho*-Chlor-Substituent mit einer hydrophoben Tasche der Bindungsstelle wechselwirken. Eine Änderung der Substitutionsposition könnte die Notwendigkeit einer *ortho*-Substitution für die Rezeptorbindung aufklären.

Die Carbonylgruppe des Cyclohexanonrings in (\pm)-*syn*-**19** kann als Wasserstoffbrückenakzeptor mit der Bindungsstelle wechselwirken. Da die Carbonylgruppe ein signifikantes Dipolmoment besitzt, könnte zudem eine Dipol-Dipol-Wechselwirkung mit der Bindungsstelle stattfinden. Eine Reduktion der Carbonylgruppe zu einem Alkohol würde die Geometrie der funktionellen Gruppe von planar zu tetraedrisch ändern, wodurch eventuelle Wasserstoffbrückenbindungen geschwächt werden und deren Beteiligung an der Rezeptorbindung aufgeklärt werden könnte. Die Reduktion zum Alkohol würde zudem eventuelle Dipol-Dipol-Wechselwirkungen schwächen, da sowohl die Orientierung als auch die Stärke des Dipolmoments beim Alkohol gegenüber der Carbonylgruppe verändert sind.

Hydroxynorketamin ((\pm)-*syn*-**19**) besitzt im Vergleich zu Norketamin eine Hydroxylgruppe an der 6-Position des Cyclohexanonrings. Durch einen Vergleich der biologischen Aktivität der Norketamin- mit den analogen Hydroxynorketamin-Derivaten ließe sich die Notwendigkeit der Hydroxylgruppe für eine pro-neuroplastische Wirkung beleuchten. Das Proton der Hydroxylgruppe in (\pm)-*syn*-**19** kann als Wasserstoffbrückendonator und das Sauerstoffatom als Wasserstoffbrückenakzeptor in der Bindungstasche des Rezeptors wirken. Eine Methylierung der OH-Gruppe würde die Wasserstoffbrückendoneureigenschaft des ursprünglichen Alkohols unterdrücken. Das Sauerstoffatom einer alkylierten OH-Gruppe könnte noch als Wasserstoffbrückenakzeptor in der Bindungsstelle wechselwirken, wobei durch den sterischen Einfluss einer Methylgruppe die räumliche Annäherung behindert wird und es wahrscheinlich zu einer Schwächung einer eventuellen Wasserstoffbrückenbindung kommt. Durch eine Acylierung der Hydroxylgruppe könnte die Bedeutung der Wasserstoffbrückenakzeptoreigenschaft für die Wechselwirkung mit der Bindungsstelle aufgeklärt werden.

Die Aminogruppe in (\pm)-*syn*-**19** kann als Wasserstoffbrückenakzeptor und -donor dienen. Durch eine Acylierung könnte die Akzeptoreigenschaft im gebildeten Amid eliminiert werden. Möglicherweise liegt die Aminogruppe während der Interaktion mit der Bindungsstelle protoniert vor. Um zu testen, ob eine ionische Wechselwirkung vorliegt, könnte durch eine

Acylierung der Aminogruppe die Protonierung des Stickstoffatoms des entstandenen Amids verhindert werden. Über ein *N*-methyliertes Amid ließe sich die Donoreigenschaft abstellen.

Interessant könnte eine mit einer Carbonylgruppe zwischen der Aminofunktion und der 6-OH-Gruppe verbrückte Struktur sein. In solch bicyclischen Strukturen ist die Entropieabnahme für eine Bindung am Rezeptor geringer als bei vergleichbaren offenen Strukturen. Die geringere Entropieabnahme eines bicyclischen Derivats könnte im Vergleich zu (\pm)-*syn*-**19** eine höhere Affinität zum Rezeptor zur Folge haben.

Während zahlreiche Veröffentlichungen sich mit den antidepressiven Effekten von Ketamin und *syn*-(2,6)-Hydroxynorketamin beschäftigen, sind bislang kaum Untersuchungen von Norketamin- oder Hydroxynorketamin-Derivaten bezüglich ihrer antidepressiven Wirkung literaturbekannt, da Struktur-Wirkungsbeziehungen zumeist zur Untersuchung von Ketamin-Derivaten als kurzwirkende Anästhetika durchgeführt worden sind.^[262,267,283,506]

Mit der Absicht, die orale Bioverfügbarkeit von (2*R*,6*R*)-HNK ((2*R*,6*R*)-**19**) zu verbessern, veresterten Highland *et al.* die Hydroxylgruppe an der 6-Position des Cyclohexanonrings mit verschiedenen aliphatischen und aromatischen Carbonsäuren (Abbildung 41).^[148] Die Forschergruppe nahm an, dass mit einer Erhöhung der Lipophilie von (2*R*,6*R*)-Hydroxynorketamin die Absorption nach einer oralen Applikation erhöht wird.^[507] Nachdem acyliertes (2*R*,6*R*)-Hydroxynorketamin absorbiert worden ist, vermuteten Highland *et al.* eine rasche Hydrolyse zur Mutterverbindung durch Esterasen im Blutplasma.^[148,508] Allerdings fiel die orale Bioverfügbarkeit bei drei untersuchten Spezies (Mäuse, Ratten, Hunde) für die Mutterverbindung (2*R*,6*R*)-Hydroxynorketamin mit 46-52% in Mäusen, 42% in Ratten und 58% in Hunden im Vergleich zu den veresterten Derivaten am höchsten aus.^[148] Eine Erklärung für diese Beobachtung liefern die Autoren nicht.

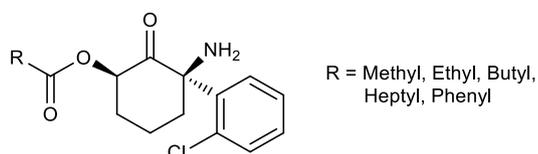


Abbildung 41: Prodrugs von (2*R*,6*R*)-HNK zeigten eine geringere orale Bioverfügbarkeit im Vergleich zu (2*R*,6*R*)-HNK.^[148]

Die Herstellung verschiedener arylsubstituierter Hydroxynorketamin-Derivate wurde in den letzten Jahren in Patentveröffentlichungen geschützt.^[280,307,509–512] Unter den patentierten Derivaten wurde *ortho*-CF₃-Hydroxynorketamin ((\pm)-*syn*-**219**) (Abbildung 42) *in vivo* getestet

und zeigte in einer chinesischsprachigen Patentveröffentlichung gegenüber (2*R*,6*R*)-Hydroxynorketamin einen länger andauernden antidepressiven Effekt bei Mäusen.^[513]

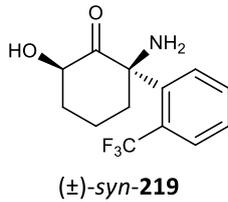


Abbildung 42: Das *ortho*-CF₃-HNK-Derivat (±)-*syn*-219.

Die unter dem Einfluss von (±)-*syn*-219 exprimierten Proteine wurden zudem mit den in Anwesenheit von (2*R*,6*R*)-Hydroxynorketamin exprimierten Proteinen proteomanalytisch verglichen.^[513] Die Patentinhaber postulierten, dass der langwirkende antidepressive Effekt von *ortho*-CF₃-Derivat (±)-*syn*-219 hauptsächlich auf eine Veränderung während des Spleißens von Proteinen, welche oxidativen Stress, Langzeitpotenzierung und die mitochondriale Elektronentransportkette regulieren, zurückzuführen ist.^[513]

3.5.2 Kultivierung hippocampaler Neuronen und quantitative Bestimmung der pro-neuroplastischen Aktivität

Die Bestimmung der pro-neuroplastischen Aktivität der in Kapitel 3.1 bis 3.4 hergestellten Norketamin- und Hydroxynorketamin-Derivate wurde von Laura Kalinski in der Arbeitsgruppe Dr. Christian Liemersdorf am Deutschen Zentrum für Luft- und Raumfahrt (DLR) in Köln durchgeführt. Die vorläufigen Ergebnisse wurden freundlicherweise für diese Arbeit zur Verfügung gestellt.

Die Untersuchung des pro-neuroplastischen Effekts der hergestellten Norketamin- und Hydroxynorketamin-Derivate wurde an primären murinen Neuronen durchgeführt. Diese wurden aus den Hippocampi von 17 Tage alten Mausembryonen gewonnen. Nachdem das seziierte hippocampale Gewebe in einzelne Zellen aufgeschlossen wurde, wurden diese im Brutschrank für drei Wochen bei 37°C in Co-Kultur mit primären Astrozyten kultiviert (Abbildung 43).

Primärzellen besitzen gegenüber permanenten Zelllinien den Vorteil, das *in vivo*-Verhalten wesentlich besser widerzuspiegeln, da sie die morphologischen und funktionellen Eigenschaften ihres Ursprungsgewebes beibehalten.^[514] Astrozyten werden häufig in einer Co-Kultur mit Neuronen kultiviert, da sie Faktoren absondern, welche das Überleben, die Bildung

von Synapsen und Plastizität von Neuronen fördern.^[515] Sie kommen natürlicherweise im Zentralnervensystem vor und werden *in vitro* verwendet, um *in vivo* Bedingungen realistischer simulieren zu können.^[516]

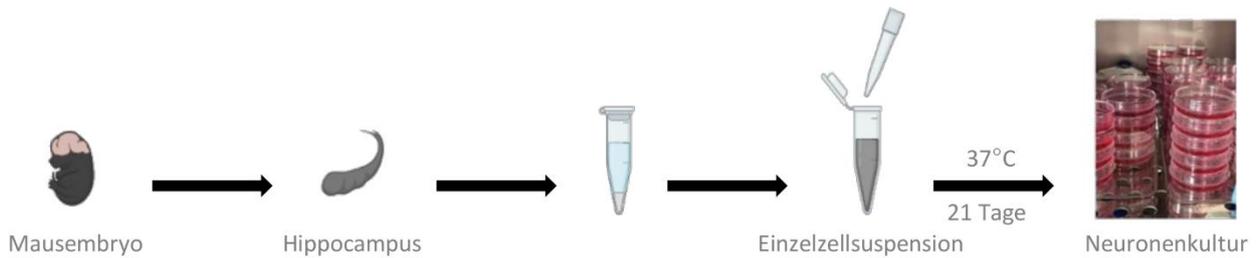


Abbildung 43: Schematische Darstellung der Herstellung primärer muriner hippocampaler Neuronen (Bild: Laura Kalinski).

Die reifen Neuronen wurden mit den hergestellten Norketamin- und Hydroxynorketamin-Verbindungen für 48 Stunden bei unterschiedlichen Konzentrationen inkubiert. Zur Ermittlung der pro-neuroplastischen Aktivität der inkubierten Neuronen wurden deren Synapsen zunächst mit einem Antikörper, der selektiv an VAMP2 (vesicle-associated membrane protein 2) bindet, inkubiert. Dieser primäre Antikörper wurde danach mit einem sekundären Antikörper-Farbstoff-Konjugat angefärbt (Abbildung 44, links). VAMP2 ist eine der Komponenten eines integralen Membranproteinkomplexes, der in der Membran synaptischer Vesikel lokalisiert ist und beim Andocken und der Fusion der Vesikel mit der präsynaptischen Membran beteiligt ist.^[517] Ein Anstieg der VAMP2-Immunofärbungsintensität korreliert somit mit einem Anstieg der präsynaptischen Dichte.

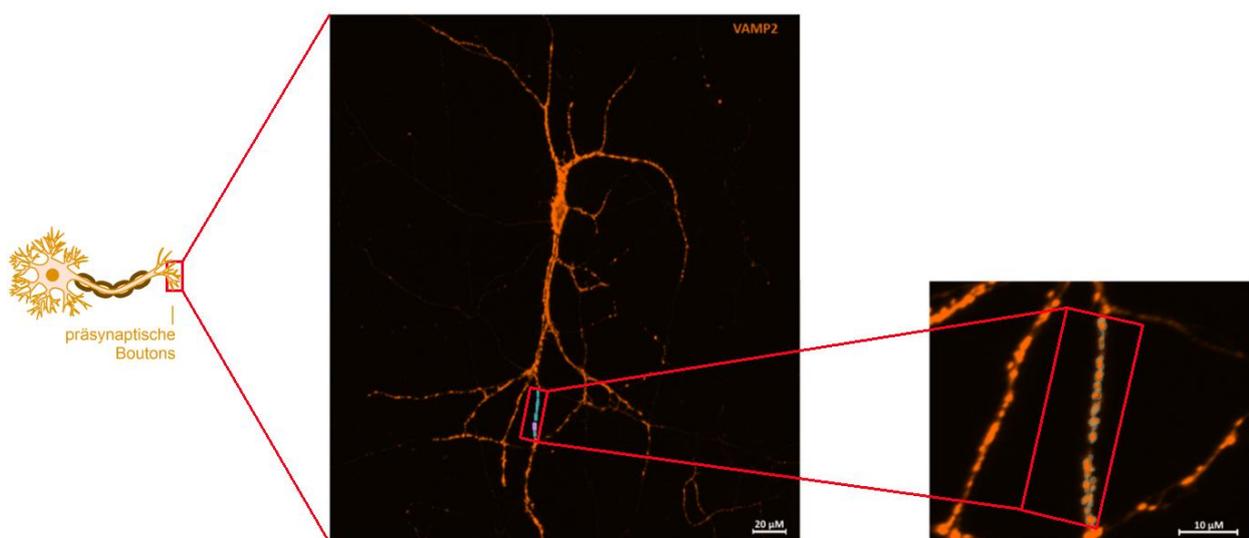


Abbildung 44: Analyse der Anzahl der präsynaptischen Boutons (Zeiss ZEN Software). Die roten punktförmigen, VAMP2-positiven Signale wurden innerhalb eines definierten Gebiets entlang eines Dendrits in primären Neuronen gezählt. Die Anzahl der präsynaptischen Boutons wurde mit der Anzahl der präsynaptischen Boutons von unbehandelten Kontrollzellen ins Verhältnis gesetzt (Bild: Laura Kalinski).

Um die pro-neuroplastischen Effekte quantitativ bewerten zu können, wurden die jeweilige Anzahl der präsynaptischen Boutons auf einem proximalen Dendritensegment von 40 µm Länge unter dem Mikroskop bei 40-facher Vergrößerung ausgezählt (Abbildung 44, rechts). Die Ergebnisse wurden zur Anzahl der für die (unbehandelten) Kontrollzellen ermittelten Boutons ins Verhältnis gesetzt.

Zur Erhöhung der Wasserlöslichkeit wurden alle hergestellten Norketamin- und Hydroxynorketamin-Derivate in die entsprechenden Ammoniumsalze überführt und in dieser Form für die biologische Testung eingesetzt.

Da die biologische Testung an primären murinen Neuronen äußerst zeitaufwendig ist, war es notwendig, die Untersuchung der Struktur-Wirkungsbeziehungen auf einige wenige der in Kapitel 3.5.1 vorgeschlagenen Modifikationen zu reduzieren. Aufgrund der geringen Anzahl an biologisch untersuchten Verbindungen, sind die abgeleiteten Struktur-Aktivitätsbeziehungen vorsichtig zu bewerten.

3.5.3 Untersuchung der pro-neuroplastischen Wirkung von Ketamin-Metaboliten sowie *N*- und *O*-methylierter Metaboliten

Abbildung 45 gibt einen Überblick über die hergestellten Ketamin-Metaboliten sowie die *N*- und *O*-methylierten Derivate von Norketamin und Hydroxynorketamin.

Die Ergebnisse der Inkubationsexperimente sind in Abbildung 46 dargestellt. Die murinen Neuronen wurden dafür 48 Stunden lang mit den Verbindungen aus Abbildung 45 inkubiert und als Kontrolle wurde Wasser verwendet. Als Konzentrationsbereich wurde 0.5 µM bis 5 µM gewählt,³ was im Konzentrationsbereich der Hirnkonzentration von Hydroxynorketamin (\pm)-*syn*-**19** in Mäusen nach einer subanästhetischen *syn*-(2,6)-Hydroxynorketamin-Applikation, die maximal etwa 2.5 µM beträgt und *in vivo* im Laufe von 240 Minuten rasch auf etwa 0.2 µM abnimmt (Tabelle 2 auf Seite 26 in Kapitel 1.2.2), liegt.

³ Für (\pm)-*syn*-**27** wurde auf eine Messung bei 5 µM verzichtet, da die Verbindung sich bereits bei geringeren Konzentrationen als inaktiv erwies.

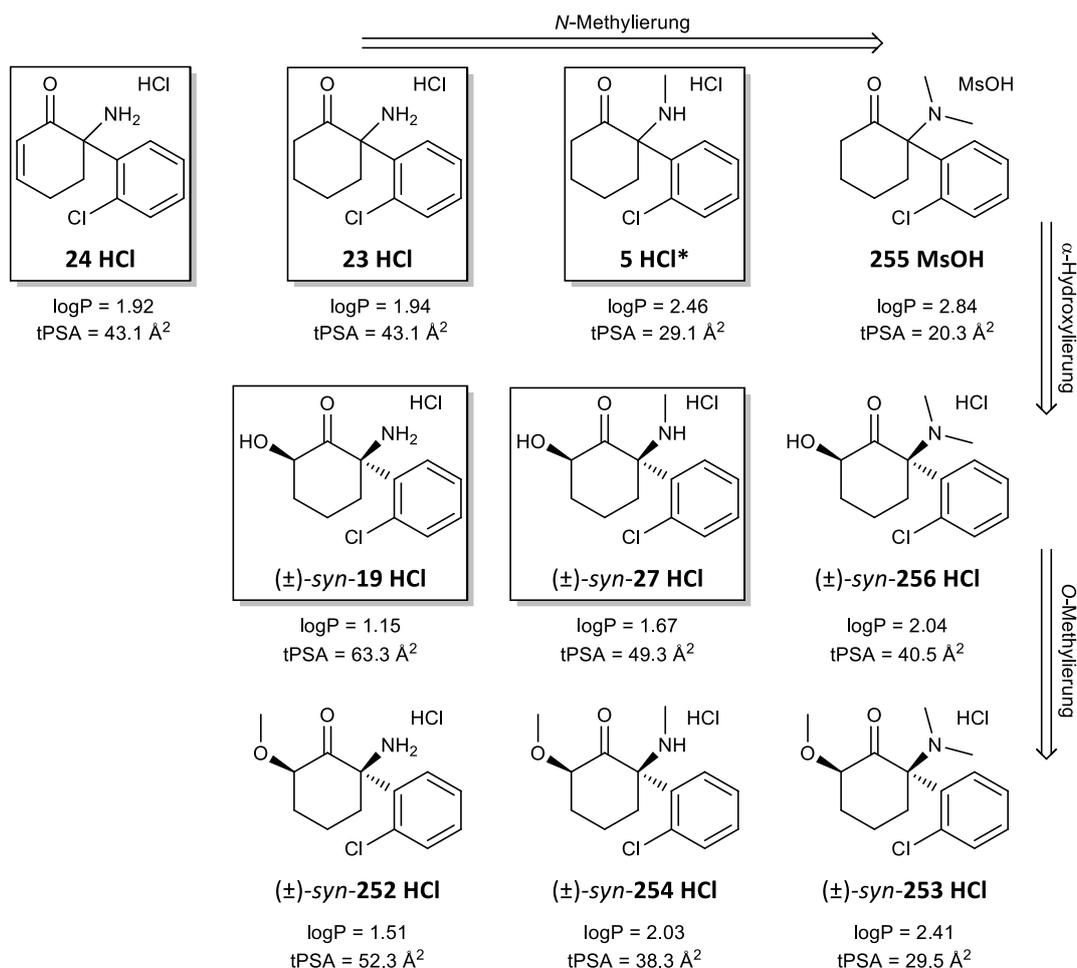


Abbildung 45: Übersicht der hergestellten Ketamin-Metaboliten und methylierten Norketamin- und Hydroxynorketamin-Derivate (*kommerziell erworben). Ketamin (**5**) und dessen Metaboliten sind mit einem Rahmen versehen. Die mit Hilfe der Software *ChemBioDraw* berechnete logP-Werte und die Werte der berechneten topologischen polaren Oberfläche (tPSA) der freien Basen sind unter den Verbindungen aufgeführt.

Zur klareren Veranschaulichung wurden die Verbindungen in Abbildung 46 in die Gruppe Dehydronorketamin (DHNK) (**24**), die Gruppe der Cyclohexanone (**23**, **5**, **255**), die Gruppe der α-Hydroxycyclohexanone ((±)-*syn*-**19**, (±)-*syn*-**27**, (±)-*syn*-**256**) und die der α-Methoxycyclohexanone ((±)-*syn*-**252**, (±)-*syn*-**254**, (±)-*syn*-**253**) unterteilt. Alle Verbindungen zeigen im untersuchten Konzentrationsbereich keine signifikante Cytotoxizität. Mit Ausnahme der O-methylierten Verbindungen (±)-*syn*-**252** und (±)-*syn*-**253**, die nur moderat aktiv sind, sowie des Metaboliten Hydroxyketamin ((±)-*syn*-**27**), der inaktiv ist, ist eine konzentrationsabhängige Zunahme bei der Stimulation der Neubildung präsynaptischer Endigungen zu beobachten.

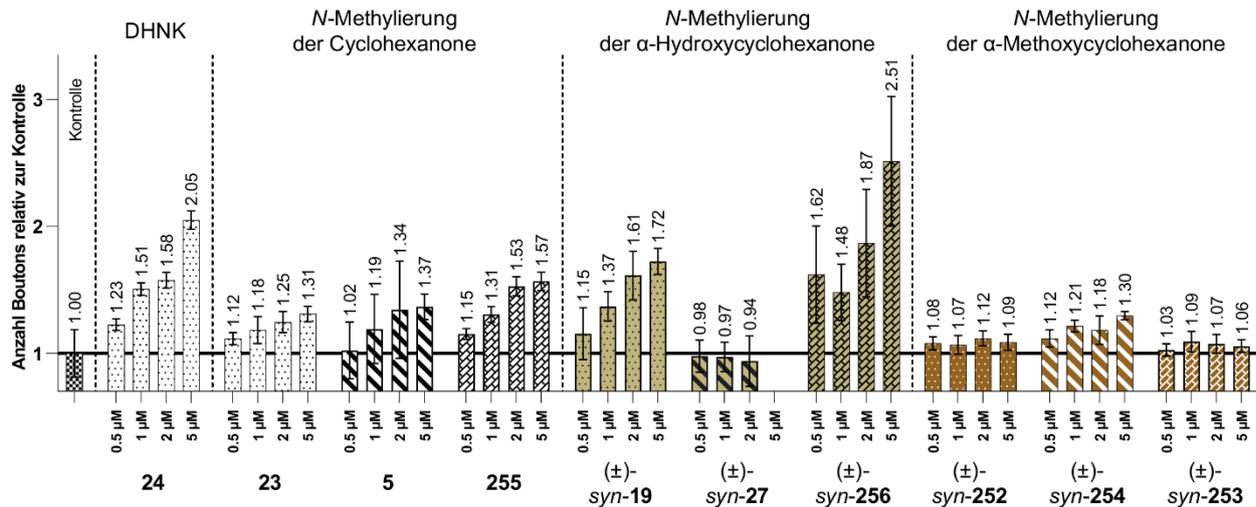


Abbildung 46: Anzahl der präsynaptischen Boutons von mit Ketamin-Derivaten bei verschiedenen Konzentrationen behandelten neuronalen Zellen im Vergleich zu unbehandelten Zellen. Cyclohexanon **24** sowie die Cyclohexanone **23**, **5** und **255** sind weiß, die α -Hydroxycyclohexanone (\pm)-*syn-19*, (\pm)-*syn-27* und (\pm)-*syn-256* sind ockerfarbig, die α -Methoxycyclohexanone (\pm)-*syn-252*, (\pm)-*syn-254* und (\pm)-*syn-253* sind braun gefärbt. Primäre Amine sind gepunktet, sekundäre gestreift und tertiäre Amine sind gekachelt markiert (Daten: Laura Kalinski).

Hydroxynorketamin ((\pm)-*syn-19*) ist *in vitro* über den untersuchten Konzentrationsbereich etwa 1.2-fach aktiver als Ketamin (**5**). Diese Beobachtung deckt sich mit *in vivo* Versuchen von Zanos *et al.*, die bei einem „learned helplessness“-Experiment mit Mäusen im Vergleich zu racemischem Ketamin eine 1.4-fache Abnahme von „escape failures“ bei Nagern, denen (2*R*,6*R*)-HNK verabreicht worden ist, fanden.^[44]

Überraschenderweise zeigt Ketamin-Metabolit Dehydronorketamin (DHNK) (**24**), der sich bei literaturbekannten *in vivo* Testungen als inaktiv erwiesen hat,^[194] bei einer Konzentration von 5 μ M eine starke pro-neuroplastische Wirkung und ist damit 1.5-fach aktiver als die Referenzverbindung Ketamin (**5**) und 1.2-fach aktiver als *syn*-(2,6)-HNK ((\pm)-*syn-19*). Bei den niedrigeren physiologischen Konzentrationen zwischen 0.5 μ M und 2 μ M fällt der pro-neuroplastische Effekt von **24** in einen ähnlichen Bereich wie der von (\pm)-*syn-19*.

Mit zunehmender *N*-Methylierung von Norketamin (**23**) über Ketamin (**5**) zu *N*-Methyl-Ketamin (**255**) ist eine signifikante Zunahme der synaptischen Plastizität zu beobachten. Der Vergleich zwischen den α -Hydroxycyclohexanonen *syn*-(2,6)-HNK ((\pm)-*syn-19*) und *N,N*-Dimethyl-HNK ((\pm)-*syn-256*) bestätigt diesen Trend. Bei der Konzentration von 5 μ M ist beim *N,N*-dimethylierten Hydroxynorketamin-Derivat (\pm)-*syn-256* eine gegenüber Ketamin (**5**) mehr als 1.8-fache Steigerung der Potenz zu beobachten. Bei geringeren Konzentrationen wirkt (\pm)-*syn-256* gegenüber der Referenzverbindung Ketamin (**5**) *in vitro* immer noch 1.2- bis 1.6-fach stärker pro-neuroplastisch. Vermutlich agiert die Aminogruppe entweder als

Wasserstoffbrückenakzeptor in der Bindungstasche des Rezeptors, da die Akzeptoreigenschaft mit zunehmender *N*-Alkylierung zunimmt, oder die Aminogruppe füllt eine hydrophobe Tasche, die mit zunehmender Methylierung besser ausgefüllt wird.

Ketamin-Metabolit Hydroxyketamin ((±)-*syn*-**27**), der keinerlei Aktivität zeigt, sticht unter den hergestellten *N*-methylierten Hydroxynorketamin-Derivaten heraus. Hydroxyketamin (±)-*syn*-**27** ließ sich im Unterschied zu den anderen Hydroxynorketamin-Derivaten in Abbildung 45 über die Rubottom-Oxidation synthesebedingt, vermutlich aufgrund einer zusätzlichen sterischen Abschirmung des Stickstoffatoms der Aminogruppe durch die *N*-Methylgruppe, wodurch eine Wasserstoffbrückenbindung zur *meta*-Chlorperbenzoesäure schlechter ausgebildet werden kann, mit einem relativ niedrigen *syn*-/*anti*-Diastereomerenverhältnis von nur 92:8 herstellen. Möglicherweise wirkt das *anti*-Diastereomer cytotoxisch und verfälschte dadurch das Ergebnis in Abbildung 46. Die Herstellung eines diastereomerenreineren Hydroxyketamins (±)-*syn*-**27**, welches z.B. durch eine Monomethylierung per reduktiver Aminierung aus diastereomerenreinem *syn*-(2,6)-Hydroxynorketamin hergestellt werden könnte, könnte diese Unstimmigkeit klären.

Die *O*-methylierten Hydroxynorketamin-Derivate (±)-*syn*-**252**, (±)-*syn*-**254** und (±)-*syn*-**253** sind im Vergleich zu den übrigen Verbindungen in Abbildung 46 nur schwach aktiv. Die Derivate (±)-*syn*-**252** und (±)-*syn*-**253** scheinen nur einen geringen Einfluss auf die Neubildung präsynaptischer Endigungen mit sich zu bringen. Das *O*-methylierte Hydroxyketamin-Derivat (±)-*syn*-**254** hat einen moderaten konzentrationsabhängigen Effekt, der ähnlich stark wie bei Norketamin (**23**) ausfällt. Die *O*-Methylierung von Hydroxynorketamin-Derivaten scheint insgesamt den positiven Einfluss auf die synaptische Plastizität im Vergleich zu den nicht-methylierten Derivaten (±)-*syn*-**19** und (±)-*syn*-**256** zu verringern. Es ist wahrscheinlich, dass entweder das Proton der 6-OH-Gruppe in (±)-*syn*-**19** bzw. (±)-*syn*-**256** ein für die Rezeptorbindung wichtiger Wasserstoffbrückendonator ist oder sich die Erhöhung des sterischen Anspruchs durch die Substitution des Protons gegen eine Methylgruppe nachteilig auf die Bindung mit dem Target auswirkt.

In Abbildung 47 sind die hergestellten *N*- und *O*-methylierten Norketamin- und Hydroxynorketamin-Derivate aus Abbildung 45 anders angeordnet, um die pro-neuroplastischen Aktivitäten der primären Amine (**24**, **23**, (±)-*syn*-**19**, (±)-*syn*-**252**) besser mit der der sekundären (**5**, (±)-*syn*-**27**, (±)-*syn*-**254**) und der tertiären Amine (**255**, (±)-*syn*-**256**, (±)-*syn*-**253**) vergleichen zu können.

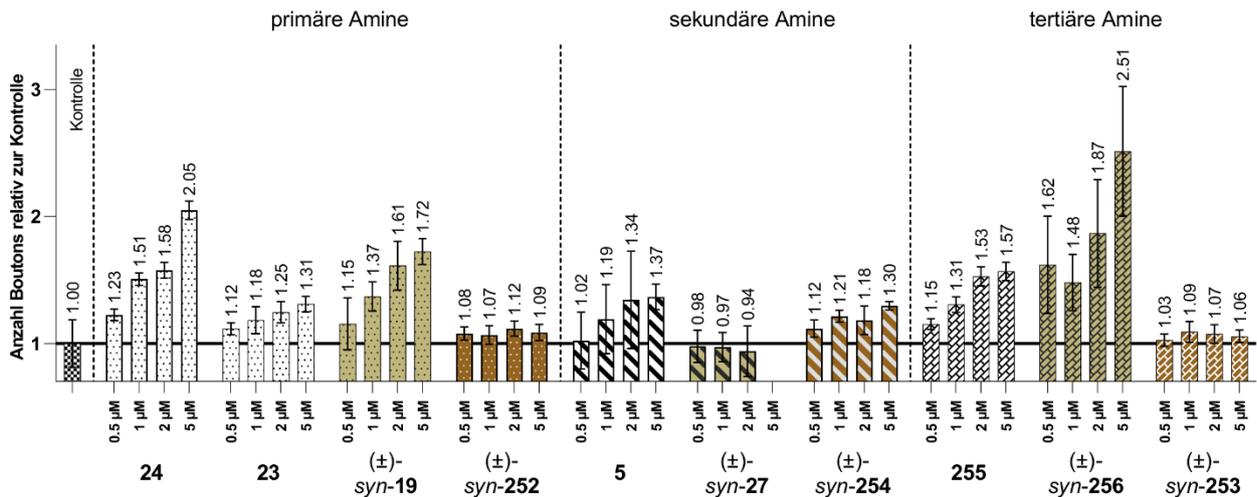


Abbildung 47: Vergleich der pro-neuroplastischen Aktivität innerhalb der Gruppe der primären, der sekundären und der tertiären Amine (Daten: Laura Kalinski).

Unter den primären Aminen sticht Dehydronorketamin (**24**) hervor, das bei einer Konzentration von 5 µM etwa 1.5-fach aktiver als Norketamin (**23**) und 1.2-mal so aktiv wie *syn*-(2,6)-HNK ((±)-*syn*-**19**) ist. Ein Vergleich der Metaboliten Norketamin (**23**) und Hydroxynorketamin ((±)-*syn*-**19**) verdeutlicht, dass die Hydroxylierung im physiologisch relevanten Bereich von 1 µM bis 5 µM mit einer 1.2- bis 1.3-fachen Erhöhung der pro-neuroplastischen Aktivität verknüpft ist. Die Hydroxylierung des *N,N*-dimethylierten Derivats **255** zu (±)-*syn*-**256** führt über den untersuchten Konzentrationsbereich zwischen 0.5 µM und 5 µM zu einer 1.1- bis hin zu einer 1.6-fachen Erhöhung der Aktivität und bestätigt diesen Trend. Die *N,N*-dimethylierten Amine **255** und (±)-*syn*-**256** lösen im Vergleich zu den primären Aminanaloga **23** und (±)-*syn*-**19** eine stärkere Induktion der synaptischen Plastizität aus.

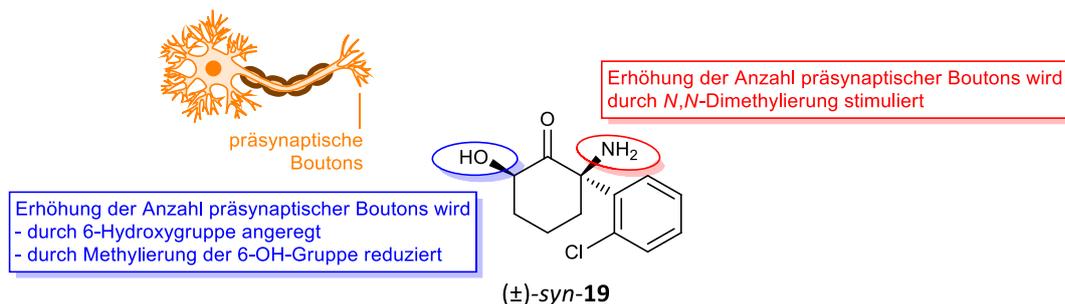


Abbildung 48: Allgemeine Trends in den Struktur-Wirkungsbeziehungen bei den *N*- und *O*-methylierten Norketamin- und Hydroxynorketamin-Derivaten.

Die aus Abbildung 46 und Abbildung 47 abgeleiteten Trends in den Struktur-Wirkungsbeziehungen sind in Abbildung 48 zusammenfassend veranschaulicht. Insgesamt scheint eine α -Hydroxylierung der Verbindungen die Erhöhung der Anzahl der präsynaptischen Boutons zu stimulieren, während eine Alkylierung der α -Hydroxylgruppe die pro-

neuroplastische Aktivität eher negativ beeinflusst. Eine *N,N*-Dimethylierung der Aminogruppe scheint der Aktivität zuträglich zu sein.

Die Methylierung der Hydroxyl- bzw. Aminogruppen von (\pm)-*syn*-**19** erhöht dessen Lipophilie und damit potenziell dessen orale Bioverfügbarkeit. Durch eine zunehmende Lipophilie wird die Diffusion durch Zellmembranen und die Blut-Hirn-Schranke erleichtert und der Wirkstoff wird weniger leicht ausgeschieden, was für pharmazeutische Wirkstoffe wünschenswert ist. Allgemein geht man davon aus, dass Verbindungen mit einem logP-Wert zwischen eins und vier mit höherer Wahrscheinlichkeit die optimalen physikochemischen und pharmakokinetischen Eigenschaften besitzen, die für oral applizierbare Wirkstoffe notwendig sind.^[507] Um die Lipophilie der hergestellten Verbindungen abzuschätzen, wurden die entsprechenden logP-Werte in Abbildung 45 mit Hilfe der Software *ChemBioDraw* berechnet.

Mit zunehmender *N*-Methylierung steigt in der Reihe Norketamin (**23**) zu *N,N*-Dimethylnorketamin (**255**) und in den Reihen (\pm)-*syn*-**19** zu (\pm)-*syn*-**256** sowie (\pm)-*syn*-**252** zu (\pm)-*syn*-**253** der logP-Wert an. Das *N,N*-dimethylierte (\pm)-*syn*-**256** (logP = 2.04) besitzt unter den *N,N*-dimethylierten Derivaten die höchste Aktivität und kommt aufgrund seiner im Vergleich zum nicht-methylierten Derivat (\pm)-*syn*-**19** (logP = 1.15) besseren lipophilen Eigenschaften als interessanter Kandidat für die Entwicklung eines oral applizierbaren Ketamin-artigen Antidepressivums in die engere Auswahl.

Zur Abschätzung der Hirngängigkeit von Wirkstoffen kann die topologische polare Oberfläche (tPSA) herangezogen werden, deren Werte mit Hilfe der Software *ChemBioDraw* berechnet wurden und in Abbildung 45 mit aufgeführt sind. Gewöhnlich durchdringen nur Moleküle, deren tPSA kleiner als 90 Å² ist, die Blut-Hirn-Schranke.^[518] Der größte Wert der in Abbildung 45 berechneten polaren Oberflächen beträgt bei *syn*-(2,6)-HNK ((\pm)-*syn*-**19**) 63 Å². Theoretisch ist also eine Hirngängigkeit bei allen hergestellten *N*- und *O*-methylierten Norketamin- und Hydroxynorketamin-Derivaten zu erwarten. Die durchschnittliche tPSA der im Jahr 2004 meistverkauften ZNS-aktiven Wirkstoffe beträgt 47 Å².^[518] Unter den aktivsten Derivaten kommen DHNK (**24**) (tPSA = 43 Å²) und *N,N*-dimethyliertes HNK ((\pm)-*syn*-**256**) (tPSA = 41 Å²) dem durchschnittlichen tPSA-Wert kommerzieller ZNS-aktiver Wirkstoffe am nächsten.

3.5.4 Untersuchung der pro-neuroplastischen Wirkung von arylsubstituierten Norketamin- und Hydroxynorketamin-Analoga

Die synthetisierten arylsubstituierten Derivate von Norketamin und Hydroxynorketamin sind zusammen mit den Leitstrukturen Norketamin (**23**) und *syn*-(2,6)-HNK ((±)-*syn*-**19**) in Abbildung 49 nach einer zunehmenden Elektronendichte am Arylring sortiert, dargestellt.

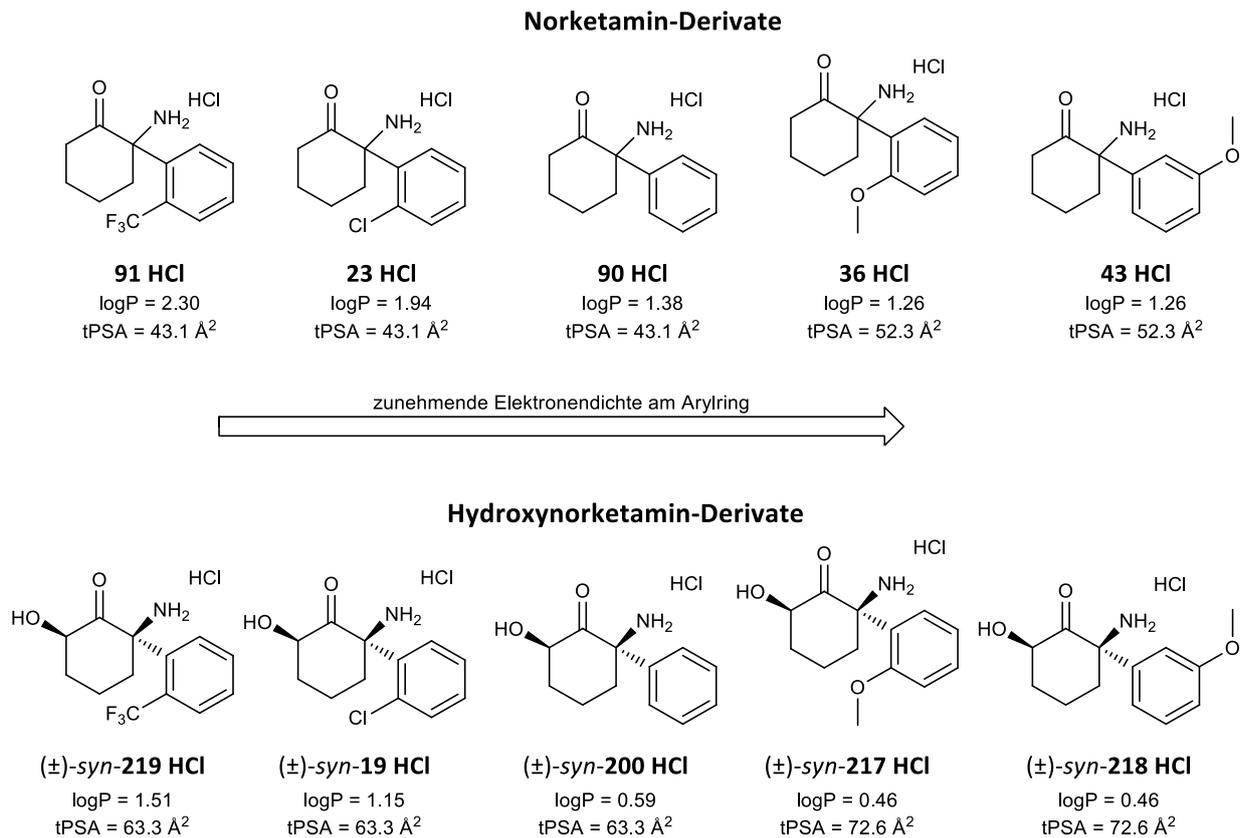


Abbildung 49: Übersicht der hergestellten Aryl-Derivate von Norketamin und Hydroxynorketamin, von links nach rechts nach einer zunehmenden Elektronendichte am Arylring sortiert. Die mit Hilfe der Software *ChemBioDraw* berechnete logP-Werte und die Werte der berechneten topologischen polaren Oberfläche (tPSA) der freien Basen sind unter den Verbindungen aufgeführt.

Die Ergebnisse der biologischen Untersuchungen der Derivate aus Abbildung 49 werden in Abbildung 50 vorgestellt, wobei Ketamin (**5**) zu Vergleichszwecken mit aufgeführt ist. Die murinen Neuronen wurden dafür 48 Stunden bei verschiedenen Konzentrationen mit den Verbindungen aus Abbildung 49 inkubiert und als Kontrolle wurde Wasser verwendet. Als Konzentrationsbereich wurde der physiologisch relevante Bereich zwischen 0.5 µM und 5 µM gewählt,⁴ der die bei Mäusen gefundenen Hirnkonzentrationen von (±)-*syn*-**19** nach einer subanästhetischen Applikation abdeckt. Die Aryl-Derivate der Norketamin-Verbindungen werden in Abbildung 50 zusammen mit deren entsprechenden Hydroxynorketamin-Analoga

⁴ Für (±)-*syn*-**218** wurde auf eine Messung bei 5 µM verzichtet, da die Verbindung sich bereits bei geringeren Konzentrationen als nur moderat aktiv erwies.

jeweils paarweise dargestellt.

Mit Ausnahme von *ortho*-CF₃-Norketamin-Derivat **91** ist bei allen Verbindungen eine konzentrationsabhängige Zunahme der Bildung präsynaptischer Boutons im Vergleich zur Kontrolle zu beobachten. Alle getesteten Derivate zeigen im untersuchten Konzentrationsbereich keine signifikante Cytotoxizität.

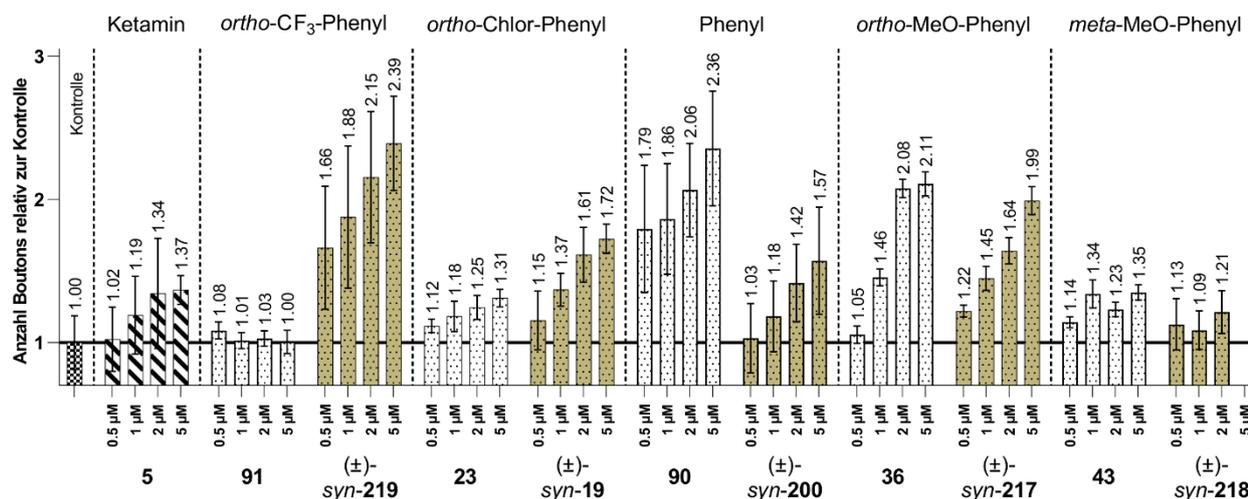


Abbildung 50: Anzahl der präsynaptischen Boutons von mit arylsubstituierten Ketamin-Derivaten bei verschiedenen Konzentrationen behandelten neuronalen Zellen im Vergleich zu unbehandelten Zellen. Die Cyclohexanone **5**, **91**, **23**, **90**, **36** und **43** sind weiß, die α -Hydroxynorketamin-Derivate (\pm)-*syn*-**219**, (\pm)-*syn*-**19**, (\pm)-*syn*-**200**, (\pm)-*syn*-**217** und (\pm)-*syn*-**218** sind ocker gefärbt. Primäre Amine sind gepunktet, sekundäre Amine sind gestreift markiert (Daten: Laura Kalinski).

Beachtenswert ist, dass die Norketamin-Derivate **90** und **36** in Abbildung 50 über den untersuchten Konzentrationsbereich eine bis zu 1.8-fach stärkere Bildung präsynaptischer Boutons im Vergleich zur Stammverbindung Ketamin (**5**) stimulieren. Da davon auszugehen ist, dass die Norketamin-Derivate **90** und **36** analog zu Norketamin (**23**) NMDA-Rezeptor-Antagonisten sind,^[123] spielen diese Verbindungen bezüglich der Entwicklung eines neuartigen Antidepressivums, welches keine Ketamin-typischen Begleiterscheinungen verursachen soll, nur eine untergeordnete Rolle.

Äußerst vielversprechend hinsichtlich der Entwicklung eines potenten schnellwirkenden Antidepressivums ohne dissoziative Nebenwirkungen sind dahingegen die Hydroxynorketamin-Derivate (\pm)-*syn*-**219** und (\pm)-*syn*-**217**, die vermutlich analog zu Hydroxynorketamin (\pm)-*syn*-**19** bei subanästhetischer Verabreichung keine NMDA-Rezeptor-Antagonisten sind.^[44,175,197] Beide Derivate induzieren eine im Vergleich zur Referenzverbindung Ketamin (**5**) deutliche Erhöhung der synaptischen Plastizität, wobei Hydroxynorketamin-Derivat (\pm)-*syn*-**217** etwa 1.2- bis 1.5-fach und (\pm)-*syn*-**219** sogar 1.6- bis 1.7-fach aktiver als Ketamin (**5**) im untersuchten

Konzentrationsbereich ist. Gegenüber dem Ketamin-Metaboliten (\pm)-*syn*-**19** ist bei (\pm)-*syn*-**217** eine bis zu 1.2-fache und bei (\pm)-*syn*-**219** eine bis zu 1.4-fache Erhöhung der Anzahl präsynaptischer Boutons zu beobachten. Die durch die Derivate **90**, **36**, (\pm)-*syn*-**217** und (\pm)-*syn*-**219** stimulierte Erhöhung der Anzahl präsynaptischer Boutons übersteigt die der Stammverbindung Ketamin (**5**) deutlich. Bei den hergestellten Norketamin- und Hydroxynorketamin-Derivaten handelt es sich also zum Teil um stark pro-neuroplastisch wirkende Verbindungen, was mit einem hohen neuroregenerativen Wirkpotenzial korreliert.

Mit einer α -Hydroxylierung nimmt die pro-neuroplastische Aktivität der elektronenärmeren Arylverbindungen (\pm)-*syn*-**219** und (\pm)-*syn*-**19** im Vergleich zu den entsprechenden Norketamin-Analoga **91** und **23** deutlich zu. Die elektronenreichen *ortho*-Methoxy-substituierten Derivate **36** und (\pm)-*syn*-**217** induzieren eine etwa gleichstarke Bildung präsynaptischer Boutons, während bei den α -hydroxylierten Derivaten (\pm)-*syn*-**218** und (\pm)-*syn*-**200** gegenüber deren Norketamin-Analoga **43** bzw. **90** eine Abnahme der Aktivität festzustellen ist. Insgesamt scheint die α -Hydroxylierung von elektronenärmeren Norketamin-Analoga der pro-neuroplastischen Potenz der entsprechenden Hydroxynorketamin-Derivate eher zuträglich zu sein. Mit zunehmender Elektronendichte am Arylring scheint diese Tendenz abzunehmen.

Ein Vergleich des *meta*-substituierten Hydroxynorketamin-Derivats (\pm)-*syn*-**218** mit den *ortho*-substituierten Analoga (\pm)-*syn*-**219**, (\pm)-*syn*-**19** und (\pm)-*syn*-**217** verdeutlicht eine Verringerung der Aktivität bei einer *meta*-Substitution.

Beim Vergleich der berechneten logP-Werte und der Werte der polaren Oberflächen (tPSA) (Abbildung 49) mit den Aktivitäten der Hydroxynorketamin-Verbindungen in Abbildung 50, fällt die Korrelation eines hohen logP- und eines niedrigen tPSA-Werts mit einer gesteigerten pro-neuroplastischen Potenz auf. Anhand der berechneten tPSA-Werte in Abbildung 49, die allesamt unter 90 \AA^2 liegen, lässt sich eine Hirngängigkeit der Verbindungen vermuten.^[518] Insbesondere das sehr aktive *ortho*-CF₃-Derivat (\pm)-*syn*-**219**, dessen logP-Wert mit 1.51 am höchsten und dessen tPSA mit 63 \AA^2 unter den HNK-Derivaten relativ niedrig ausfällt, scheint somit ein aussichtsreicher Kandidat für die Entwicklung eines neuen Ketamin-artigen Antidepressivums zu sein.

Die aus Abbildung 50 abgeleiteten Trends in den Struktur-Wirkungsbeziehungen sind in Abbildung 51 zusammenfassend veranschaulicht. Insgesamt scheinen die mit elektronenziehenden Arylsubstituenten ausgestatteten Hydroxynorketamin-Derivate im

Vergleich zu elektronenreicheren Hydroxynorketamin-Analoga aktiver und eine *ortho*-Substitution gegenüber einer *meta*-Substitution von Vorteil zu sein.

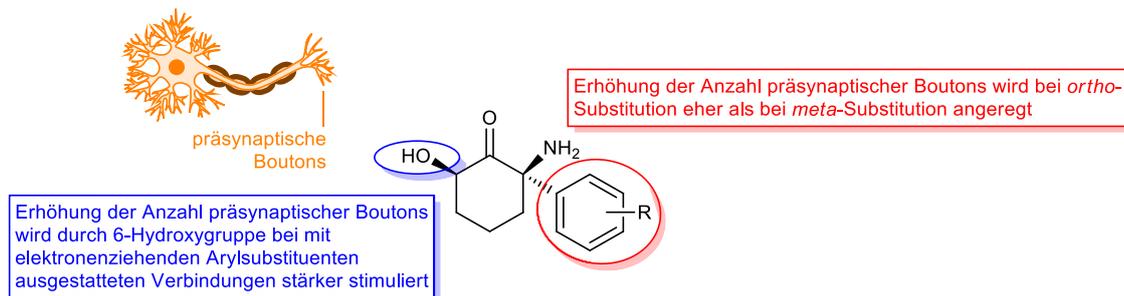


Abbildung 51: Allgemeine Trends in den Struktur-Wirkungsbeziehungen bei den hergestellten Aryl-Derivaten von Norketamin und Hydroxynorketamin.

In Abbildung 52 ist der konzentrationsabhängige Einfluss von *ortho*-CF₃-Hydroxynorketamin-Derivat (\pm)-*syn*-219 auf die Bildung präsynaptischer Boutons in primären murinen Neuronen dargestellt. Mit steigender Konzentration von (\pm)-*syn*-219 ist eine Zunahme der präsynaptische Dichte festzustellen. Ein vergleichbarer Effekt ist für die Stammverbindungen Ketamin (5) und *syn*-(2,6)-Hydroxynorketamin ((\pm)-*syn*-19) bislang nicht beobachtet worden.

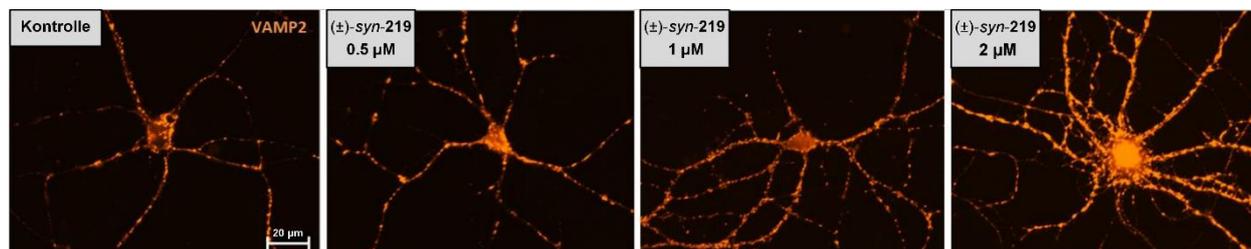


Abbildung 52: Konzentrationsabhängigkeit der durch das Hydroxynorketamin-Derivat (\pm)-*syn*-219 ausgelösten Effekte auf die Anzahl der präsynaptischen Boutons. Die präsynaptischen Boutons wurden durch eine VAMP2-Färbung sichtbar gemacht. (Bild: Laura Kalinski).

Die Erkenntnis, dass AMPA-Rezeptoren eine wichtige Rolle bei der Wirkung von Antidepressiva spielen, setzt sich zunehmend durch.^[519,520] Die indirekte Aktivierung des AMPA-Rezeptors wird mit der antidepressiven Wirkung von (2*R*,6*R*)-Hydroxynorketamin in Verbindung gebracht, während AMPA-Rezeptor Antagonisten den antidepressiven Effekt inhibieren.^[44,225] Die Stimulation der AMPA-Rezeptor-Expression scheint für die antidepressive Wirkung von schnellwirkenden Antidepressiva wie Ketamin charakteristisch zu sein,^[229] wohingegen bei *post mortem*-Untersuchungen depressiver Patienten eine Herabregulation der AMPA-Rezeptor-Expression beobachtet wird.^[521]

In Abbildung 53 wird der Einfluss von Ketamin und *ortho*-CF₃-Hydroxynorketamin-Derivat (\pm)-*syn*-219 auf die Stimulation der AMPA-Rezeptor-Expression nach einer Inkubationszeit von

48 Stunden bei verschiedenen Konzentrationen miteinander verglichen. Zur Visualisierung der AMPA-Rezeptoren wurden die Neuronen zunächst mit einem GluA2-Antikörper inkubiert und dieser anschließend mit einem sekundären Antikörper-Farbstoff-Konjugat angefärbt.

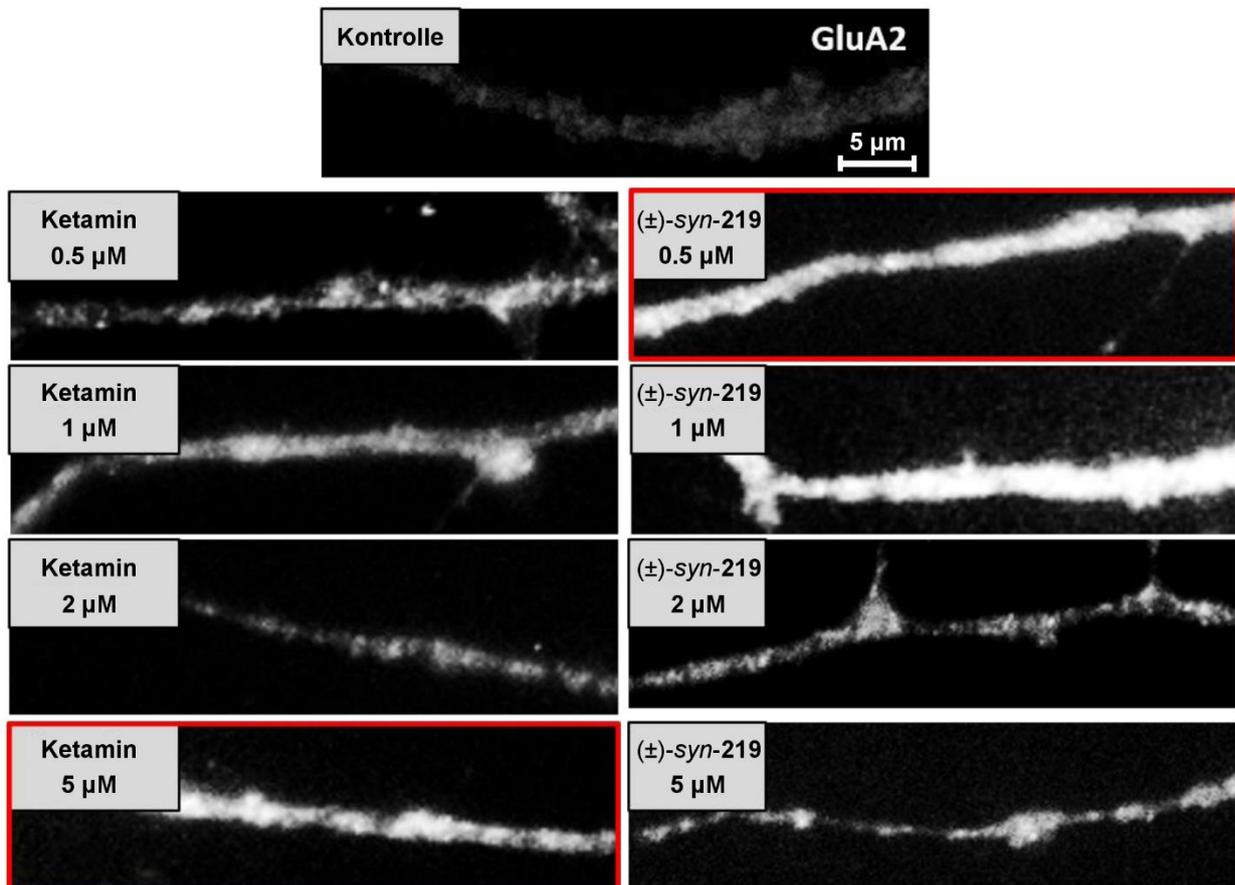


Abbildung 53: Vergleich der Stimulation der AMPA-Rezeptor-Expression durch Ketamin und *ortho*-CF₃-Hydroxynorketamin-Derivat (±)-*syn*-219 bei verschiedenen Konzentrationen. Die GluA2-Untereinheit des AMPA-Rezeptors wurde per Immunofluoreszenz sichtbar gemacht (Bild: Laura Kalinski).

Während Hydroxynorketamin-Derivat (±)-*syn*-219 bereits in einer Konzentration von 1 µM eine maximale Stimulation der GluA2-Expression zeigt, ist eine zehnfach höhere Konzentration von Ketamin zur Erzielung eines gleichstarken Effektes notwendig. Eine ZNS-Konzentration von 10 µM Ketamin stellt jedoch eine Dosis dar, die über derjenigen für eine vollständige dissoziative Anästhesie beim Menschen liegt^[522] und somit weit über therapeutisch akzeptable Konzentrationen zur Behandlung von Depressionen hinausgeht.

Für die Entwicklung eines nebenwirkungsarmen Ketamin-artigen Antidepressivums ist es von besonderem Interesse, die Wirkung schon bei niedriger Dosierung zu erreichen, da chronische Ketaminapplikation bekanntermaßen eine Harnblasentoxizität mit sich bringt,^[523,524] die vermutlich von Ketamin selbst und/oder dessen Metaboliten ausgeht.^[259,260] Da *syn*-(2,6)-Hydroxynorketamin als Hauptmetabolit nach einer Ketaminverabreichung entsteht, könnte

diese Verbindung die Hauptverantwortung für die beobachtete Harnblasentoxizität tragen. Die urologische Toxizität von *syn*-(2,6)-Hydroxynorketamin wurde allerdings bislang in der Literatur nicht explizit untersucht. Da (\pm)-*syn*-**219** in Abbildung 53 im Vergleich zu Referenzverbindung Ketamin schon bei deutlich niedrigeren Konzentrationen die Expression von AMPA-Rezeptoren anregt, ist mit einer weniger starken Irritation des Harntraktes im Vergleich zu Ketamin bzw. dessen Metaboliten *syn*-(2,6)-HNK zu rechnen. Aufgrund dieses vielversprechenden *in vitro*-Ergebnisses könnte man eine im Vergleich zu Ketamin nebenwirkungsärmere antidepressive Wirkung über einen längeren Applikationszeitraum mit Derivat (\pm)-*syn*-**219** vermuten.

Um die Potenz von (\pm)-*syn*-**219** weiter zu erhöhen, wurde *N,N*-dimethyliertes Derivat (\pm)-*syn*-**257** hergestellt (Abbildung 54). Der positive Einfluss einer *N,N*-Dimethylierung bei Ketamin-Derivat (\pm)-*syn*-**256** ist bereits in Kapitel 3.5.3 im Vergleich zum nicht-methylierten Metaboliten (\pm)-*syn*-**19** festgestellt worden. Derivat (\pm)-*syn*-**257** vereinigt somit Strukturelemente aus (\pm)-*syn*-**219** und (\pm)-*syn*-**256**.

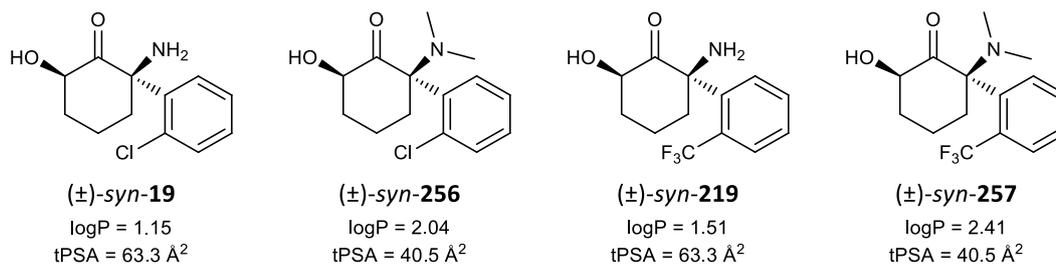


Abbildung 54: Die *N,N*-Dimethylierung bei Derivat (\pm)-*syn*-**256** erwies sich als vorteilhaft im Vergleich zum Metaboliten (\pm)-*syn*-**19**. Folglich wurde das *N,N*-dimethylierte Derivat (\pm)-*syn*-**257**, das Strukturelemente der pro-neuroplastisch stark aktiven Verbindungen (\pm)-*syn*-**256** und (\pm)-*syn*-**219** vereinigt, hergestellt.

Abbildung 55 vergleicht die Ergebnisse der Inkubationsexperimente von Ketamin (**5**), *syn*-(2,6)-HNK ((\pm)-*syn*-**19**), dem *N,N*-dimethylierten HNK-Derivat (\pm)-*syn*-**256** und *ortho*-CF₃-HNK-Derivat (\pm)-*syn*-**219** mit dem strukturoptimierten *N,N*-dimethylierten Derivat (\pm)-*syn*-**257**.

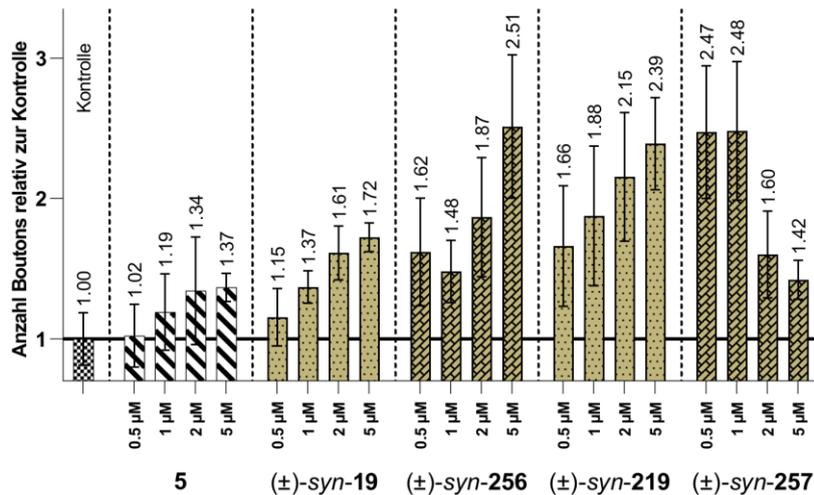


Abbildung 55: Vergleich der pro-neuroplastischen Aktivität von Ketamin (**5**), Metabolit (\pm)-*syn-19*, *N,N*-dimethylierter Verbindung (\pm)-*syn-256*, Aryl-Derivat (\pm)-*syn-219* und dem strukturoptimierten Derivat (\pm)-*syn-257*.

Bei niedrigen Konzentrationen von 0.5 μ M bis 1 μ M ist beim *N,N*-dimethylierten Derivat (\pm)-*syn-257* eine gegenüber allen weiteren untersuchten Verbindungen bemerkenswerte Steigerung der pro-neuroplastischen Potenz zu beobachten, wobei diese mit zunehmender Konzentration über 2 μ M und 5 μ M wieder abnimmt. Bei einer Konzentration von 0.5 μ M führt (\pm)-*syn-257* zu einem vergleichbaren Effekt auf die synaptische Plastizität, den (\pm)-*syn-256* und (\pm)-*syn-219* erst bei einer Konzentration von 5 μ M erreichen. Möglicherweise führt (\pm)-*syn-257* ab Konzentrationen von 2 μ M zu einer Überaktivierung von Signalwegen, was insgesamt eine Abnahme der synaptischen Plastizität mit sich bringt. Dieses Phänomen kennt man bspw. von AMPA-Rezeptor-Agonisten, die leicht zu einer Übererregung von Neuronen und Neurotoxizität führen.^[231]

Um die effektivste Konzentration des strukturoptimierten Derivats (\pm)-*syn-257* zu bestimmen, wurde in Abbildung 56 die Zunahme der präsynaptischen Boutons im Konzentrationsbereich zwischen 0.1 μ M und 1 μ M untersucht und mit der pro-neuroplastischen Aktivität von Ketamin (**5**), *syn*-(2,6)-HNK ((\pm)-*syn-19*) und dem *N,N*-dimethylierten Hydroxynorketamin-Derivat (\pm)-*syn-256* verglichen. Während (\pm)-*syn-257* bereits bei einer Konzentration von 0.25 μ M eine starke pro-neuroplastische Aktivität zeigt, ist bei Ketamin (**5**) und *syn*-(2,6)-HNK ((\pm)-*syn-19*) bei dieser Konzentration kein signifikanter Einfluss auf die Zunahme präsynaptischer Boutons zu beobachten.

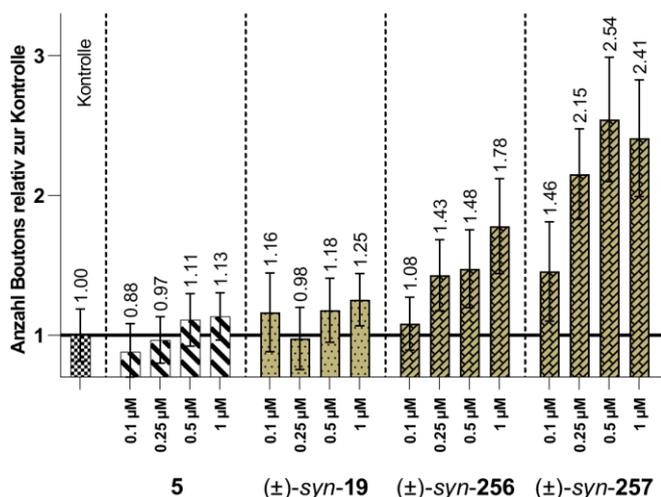


Abbildung 56: Vergleich der pro-neuroplastischen Aktivität von Ketamin (**5**), Metabolit (±)-syn-19, *N,N*-dimethylierter Verbindung (±)-syn-256 und *N,N*-dimethyliertem Aryl-Derivat (±)-syn-257.

Aufgrund der *N,N*-Dimethylierung wird die Lipophilie von (±)-syn-257 auf $\log P = 2.41$ erhöht und die tPSA rückt mit 41 \AA^2 in die Nähe des durchschnittlich bei kommerziellen ZNS-aktiven Wirkstoffen gefundenen Wertes von 47 \AA^2 .^[518] Die bemerkenswerte pro-neuroplastische Potenz bei niedrigen Konzentrationen und die gegenüber (±)-syn-19 verbesserte Lipophilie sowie die zu vermutende leichtere Hirngängigkeit, machen (±)-syn-257 zu einem äußerst aussichtsreichen zukünftigen Wirkstoffkandidaten zur nebenwirkungsarmen und schnellen Behandlung von schweren Depressionen.

4 Zusammenfassung und Ausblick

4.1 Chemischer Teil: Synthese einer Substanzbibliothek aus Norketamin- und Hydroxynorketamin-Derivaten

4.1.1 Zusammenfassung

Nachdem sich seit einer 2016 erschienenen Publikation von Zanos *et al.* die Erkenntnis zunehmend verfestigt, dass an Stelle von Ketamin der Metabolit *syn*-(2,6)-Hydroxynorketamin für die antidepressive Wirkung verantwortlich ist,^[44] sollten im Zuge der vorliegenden Arbeit synthetische Zugänge zu Norketamin-Derivaten identifiziert werden. Norketamin-Derivate lassen sich in nachfolgenden Synthesen leicht zu Hydroxynorketamin-Derivaten modifizieren.

Zunächst wurde in dieser Arbeit analog zu verschiedenen publizierten Methoden die Herstellung neuer Norketamin-Derivate getestet, wobei sich herausstellte, dass diese in ihrer Substratvielfalt limitiert sind. Dies führte zu der Motivation, nach alternativen synthetischen Zugängen zu Norketamin-Derivaten zu suchen. Da Ketamin ein arylsubstituiertes Cyclohexylamin darstellt, liegt der Gedanke nahe, dessen Kernstruktur über eine Diels-Alder-Reaktion aufzubauen.

Die Diels-Alder-Reaktion zwischen verschiedenen Arylacrylsäureestern **A** und einem Triethylsilyl-geschützten Butadienol **111** als Dienkomponente (Schema 128) erwies sich als optimal und lief mit sehr guten Ausbeuten zwischen 86% und 88% ab.

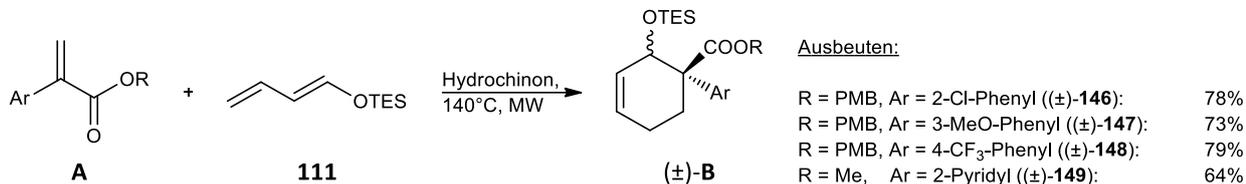


Schema 128: Diels-Alder-Reaktion zwischen 2-Phenylacrylsäureestern **A** und TES-Dien **111**.

Versuche, bei denen TES-Dien **111** mit verschiedensten Phenylacrylsäure-Derivaten, wie der freien 2-Phenylacrylsäure, dem Acylamid und einem gemischten Anhydrid zur Reaktion gebracht wurde, fanden mit guten Ausbeuten zwischen 64% und 77% statt.

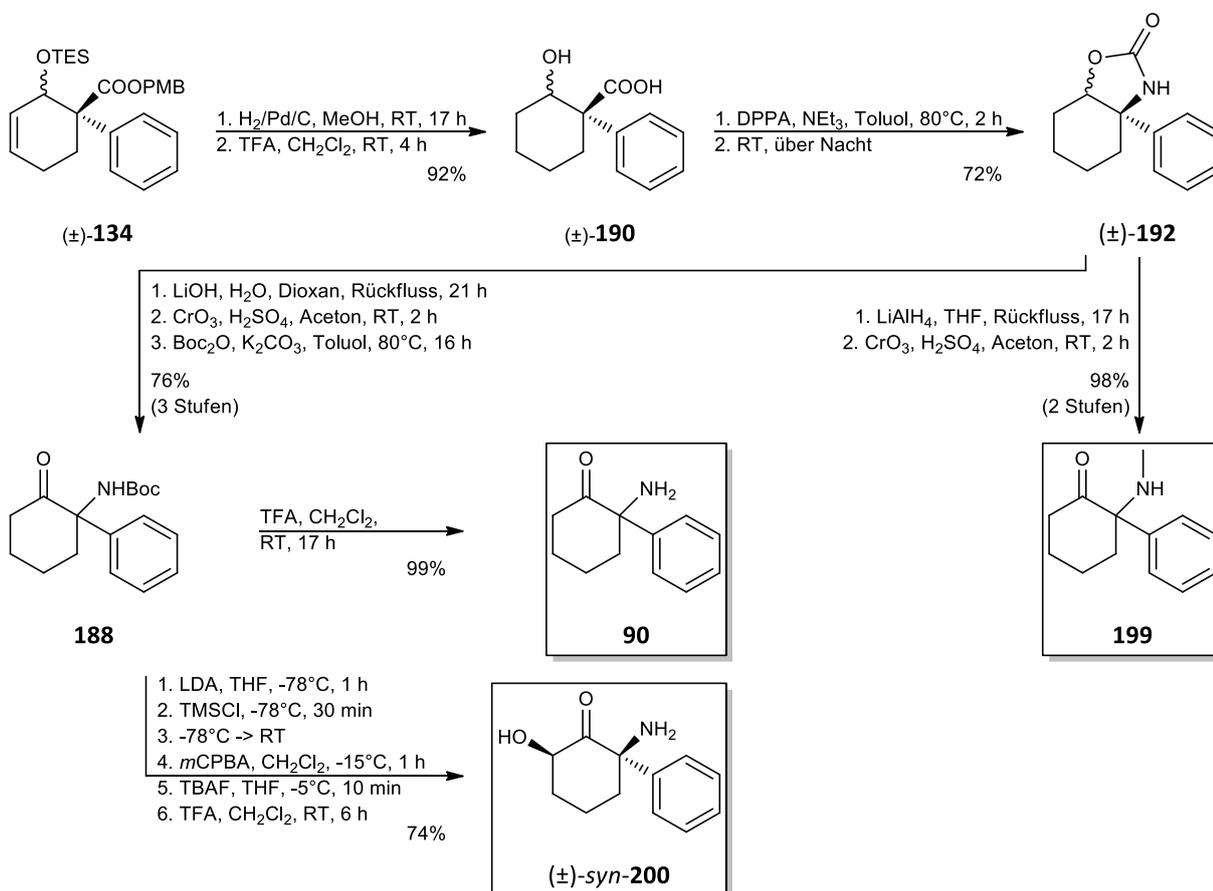
Um das Anwendungsspektrum der Reaktion zu untersuchen, wurden unterschiedliche arylsubstituierte Derivate von Arylacrylsäureestern **A** mit Dien **111** zur Reaktion gebracht, wobei Ausbeuten zwischen 64% und 78% erzielt wurden (Schema 129). Erfreulicherweise lieferte die Reaktion mit einem 2-(2-Pyridyl)-Acrylsäureester das entsprechende Diels-Alder-

Produkt (\pm)-**149** mit einer Ausbeute von 64%, was den Zugang zur Synthese eines Pyridyl-Norketamin-Derivats, das analog zu einem publizierten Verfahren nicht hergestellt werden konnte, eröffnet.



Schema 129: Diels-Alder-Reaktion verschiedener Arylacrylsäureester **A** mit Dien **111**.

Zur Transformation von Diels-Alder-Produkt (\pm)-**134** zu Deschloroketamin **199**, Deschlornorketamin **90** und Deschlorohydroxynorketamin (\pm)-*syn*-**200** wurde der in Schema 130 dargestellte Syntheseweg entwickelt.

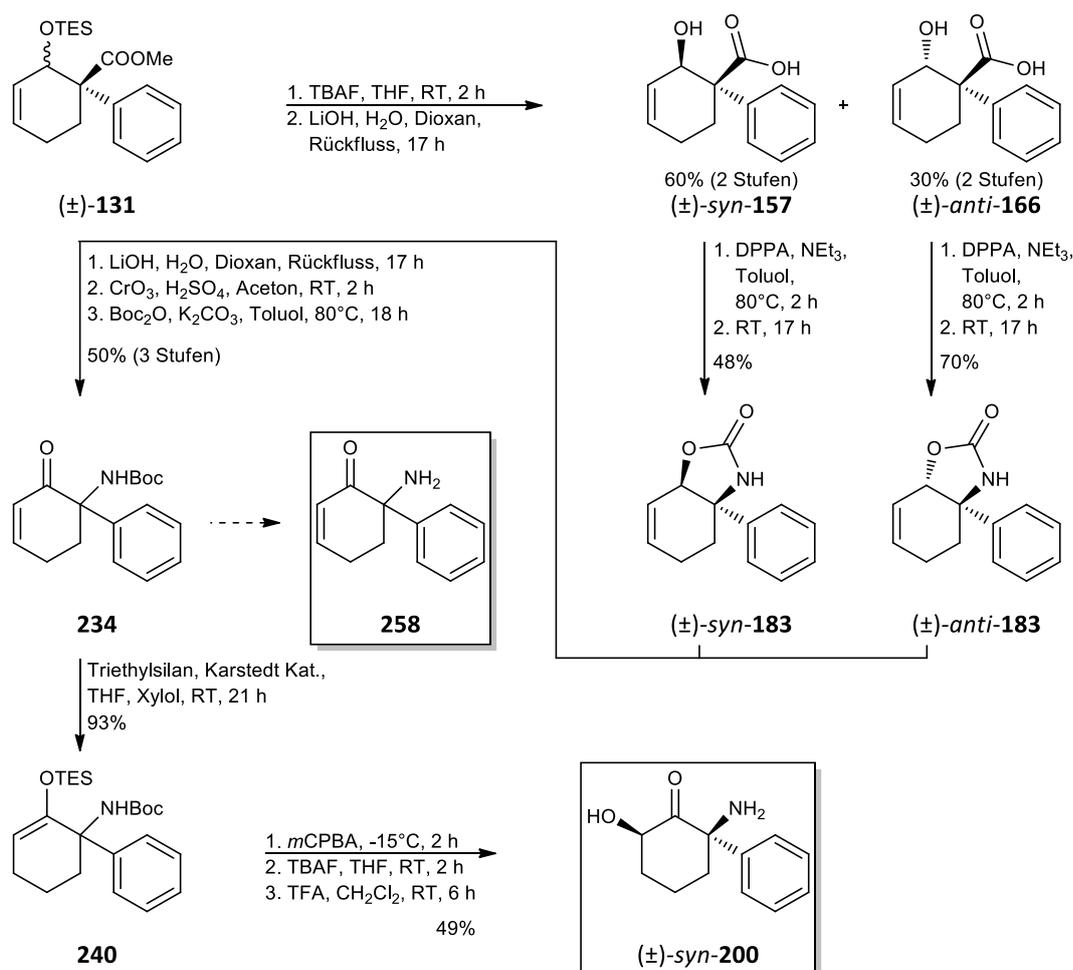


Schema 130: Modifikation von Diels-Alder-Produkt (\pm)-**134** zu Deschloroketamin **199**, Deschlornorketamin **90** und Deschlorohydroxynorketamin (\pm)-*syn*-**200** über cyclisches Carbamat (\pm)-**192**.

Dabei wurde Carbamat (\pm)-**192**, welches über eine Curtius-Reaktion aus dem entschützten und reduzierten Diels-Alder-Produkt (\pm)-**190** gewonnen wurde, mit Lithiumaluminiumhydrid zu einem Hydroxymethylamin reduziert, aus dem nach einer Jones-Oxidation Ketamin-Derivat **199** entstand.

Alternativ wurde Carbamat (\pm)-**192** in Anwesenheit wässriger Base hydrolysiert, der entstandene Aminoalkohol zum Aminoketon oxidiert und die Aminogruppe mit einer Boc-Schutzgruppe versehen. Boc-geschütztes Amin **188** kann entweder zu Norketamin-Derivat **90** entschützt oder direkt für eine Rubottom-Oxidation zur Synthese von Hydroxynorketamin-Derivat (\pm)-**syn-200** verwendet werden.

Die Ausbeuten aller Reaktionen in Schema 130 bewegen sich durchgehend in einem guten bis sehr guten Bereich. Unter Berücksichtigung der Ausbeute der Diels-Alder-Reaktion zur Herstellung von (\pm)-**134**, die 86% betrug, ergibt sich eine Gesamtausbeute zur Herstellung von Norketamin-Derivat **90** über die Modifikationen in Schema 130 von 43%. Die Ausbeute wurde somit gegenüber der über die literaturbekannte dreistufige Reaktionssequenz von Arylierung, Nitrierung und Reduktion erreichten Gesamtausbeute von 29% merklich verbessert. Deschloroketamin **199** wurde mit einer Gesamtausbeute von 56% und Deschlorhydroxynorketamin (\pm)-**syn-200** mit einer Gesamtausbeute von 32% isoliert.

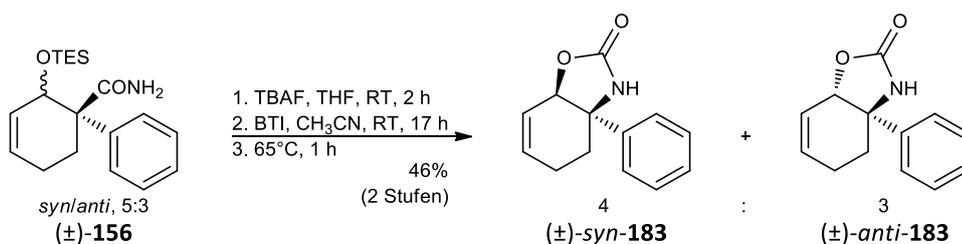


Schema 131: Modifikation von Diels-Alder-Produkt (\pm)-**131** zu Deschlorhydroxynorketamin (\pm)-**syn-200** über die cyclischen Carbamate (\pm)-**syn-183** und (\pm)-**anti-183**. Durch eine Abspaltung der Boc-Schutzgruppe von Cyclohexanon **234** lässt sich Deschlorodehydronorketamin **258** herstellen.

Unter Verwendung der über die Diels-Alder-Reaktion entstandene Doppelbindung wurde der Syntheseweg in Schema 131 entwickelt. Aus den cyclischen Carbamaten (\pm)-*syn*-**183** und (\pm)-*anti*-**183** wurde Boc-geschütztes Deschlorodehydronorketamin **234** hergestellt. Dieses kann entweder zu Dehydronorketamin-Derivat **258** entschützt oder über eine Platin-katalysierte Hydrosilylierungsreaktion mit Triethylsilan in TES-Enolether **240** überführt werden. Enolether **240** wurde einer Rubottom-Oxidation unterworfen, wodurch Hydroxynorketamin-Derivat (\pm)-*syn*-**200** hergestellt wurde. Dieser Reaktionspfad nutzt somit auf eine elegante Art die während der Diels-Alder-Reaktion entstandene Doppelbindung von Cyclohexen (\pm)-**131**. Unter Berücksichtigung der Ausbeute der Diels-Alder-Reaktion zur Herstellung von (\pm)-**131**, die 87% betrug, ergibt sich für die Herstellung von (\pm)-*syn*-**200** eine Gesamtausbeute von 10%.

Die in Schema 130 und Schema 131 entwickelten Syntheserouten wurden für das *ortho*-Chlor-Derivat in analoger Weise durchgeführt, was auf das potenzielle Anwendungsspektrum für weitere, verschiedenste substituierte Aryl-Derivate hinweist.

Da bei der Curtius-Reaktion der sterische Anspruch von DPPA und die hohe Affinität des Phosphorreagenzes zu Sauerstoff für einen unerwünschten elektrophilen Angriff auf die Hydroxylgruppe verantwortlich gemacht wurde, wurde in Schema 132 eine Hofmann-Umlagerung mit einer Diastereomerenmischung (*syn/anti*, 5:3) von Amid (\pm)-**156**, dessen TES-Schutzgruppe zuvor mit TBAF entfernt wurde, in Anwesenheit von BTI getestet.



Schema 132: Hofmann-Umlagerung mit einer Diastereomerenmischung von Amid (\pm)-**156**, dessen TES-Schutzgruppe zunächst mit Hilfe von TBAF entfernt worden ist.

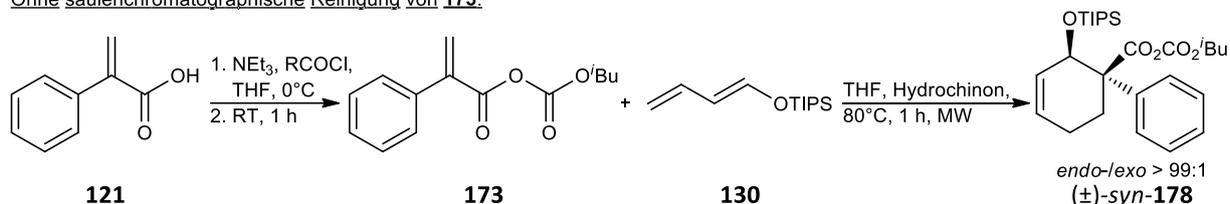
Die Carbamate (\pm)-*syn*-**183** und (\pm)-*anti*-**183** wurden als Diastereomerenmischung (*syn/anti*, 4:3) mit einer Ausbeute von 46% isoliert. Der Anteil des *syn*-Diastereomers scheint also über den Reaktionsverlauf etwas abgenommen zu haben, doch im Vergleich zu den Curtius-Reaktionen aus Schema 131 kann man bei der Hofmann-Umlagerung von einer weitgehenden Unabhängigkeit von der relativen Konfiguration der Edukte sprechen. Dieses Ergebnis deutet darauf hin, dass die Hypothese einer durch DPPA verursachten Eliminierungsnebenreaktion (siehe Kapitel 3.3.3) richtig sein könnte. Separate Hofmann-Umlagerungen mit den isolierten

Diastereomeren (\pm)-*syn*-**156** und (\pm)-*anti*-**156** würden eine konkretere Einschätzung des Einflusses der relativen Konfiguration auf das Reaktionsgeschehen zulassen.

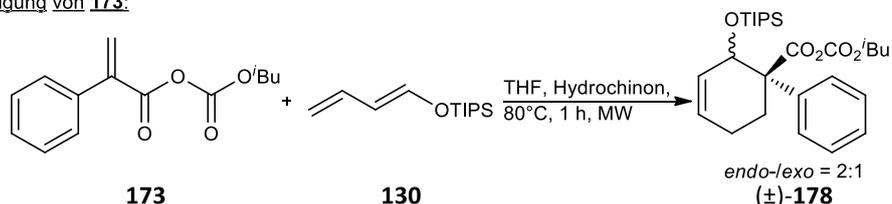
4.1.2 Ausblick

In weiterführenden Arbeiten könnte die gefundene *endo*-selektive Diels-Alder-Reaktion zwischen gemischten Anhydriden und einem TIPS-geschützten Butadienol **130** näher beleuchtet werden. Die Reaktion lieferte nur dann, wenn keine Zwischenreinigung von Anhydrid **173**, das aus 2-Phenylacrylsäure (**121**) hergestellt worden ist, durchgeführt wurde, diastereoselektiv das *endo*-Produkt (Schema 133). Es wäre von Interesse die dafür verantwortlichen Faktoren, wie z. B. eine eventuelle Brønsted-Säure-Katalyse, zu bestimmen.

Ohne säulenchromatographische Reinigung von **173**:

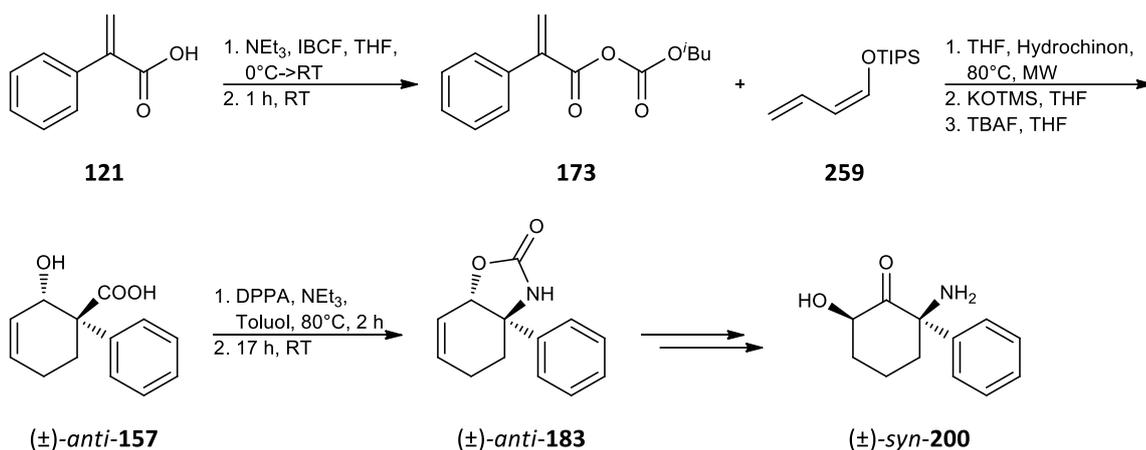


Mit säulenchromatographischer Reinigung von **173**:



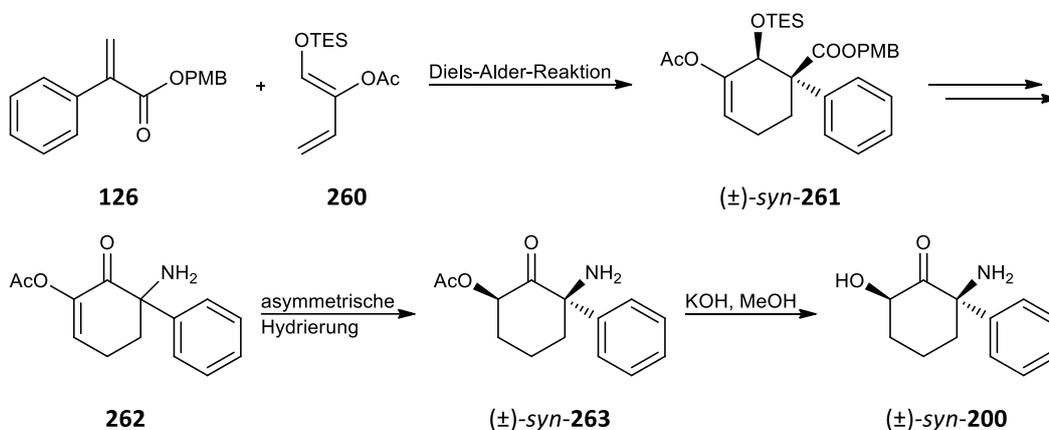
Schema 133: Diels-Alder-Reaktion zwischen einem gemischten Anhydrid **173** und einem TIPS-geschütztem Dien **130**. Wurde Anhydrid **173** für die Cycloaddition, ohne zuvor eine säulenchromatographische Reinigung durchzuführen, eingesetzt, entstand diastereomerenreines (\pm)-*syn*-**178**. Die Diels-Alder-Reaktion mit gereinigtem Anhydrid **173** führte dahingegen zu einer Diastereomerenmischung (\pm)-**178**.

Über eine *endo*-selektive Diels-Alder-Reaktion mit einem *Z*-konfiguriertem Dien **259** (Schema 134) könnte nach einer Entfernung der Schutzgruppen die *anti*-konfigurierte Hydroxycarbonsäure (\pm)-*anti*-**157** entstehen, die in einer Curtius-Reaktion weniger leicht einer Eliminierungsnebenreaktion unterliegt.



Schema 134: Eine *endo*-selektive Diels-Alder-Reaktion zwischen einem Anhydrid **173** und einem *Z*-konfigurierten Dien **259** könnte nach einer Entfernung der Schutzgruppen *anti*-konfigurierte Hydroxycarbonsäure (*±*)-*anti*-**157** liefern. Carbonsäure (*±*)-*anti*-**157** liefert im Gegensatz zum *syn*-konfigurierten Diastereomer nur wenig unerwünschtes Eliminierungsnebenprodukt bei der Curtius-Reaktion mit Diphenylphosphorylazid.

Ein mit einem geschützten Alkohol an der 2-Position versehenes Dien, z.B. ein acetylgeschütztes Dien **260**, könnte eine weitere Verbesserung der Synthese darstellen (Schema 135). Über eine Diels-Alder-Reaktion mit Dienophil **126** ließe sich die für Hydroxynorketamine charakteristische OH-Gruppe bei (*±*)-*syn*-**261** in acetylgeschützter Form einführen.

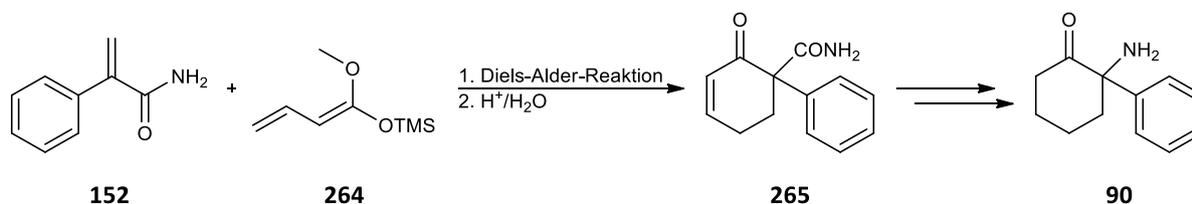


Schema 135: Mit Hilfe von Dien **260** ließe sich eine geschützte Hydroxylgruppe an der 6-Position des Cyclohexanonrings direkt einführen. Eine enantioselektive Hydrierung von **262** könnte Ester (*±*)-*syn*-**263** liefern, der sich leicht zu Hydroxynorketamin-Derivat (*±*)-*syn*-**200** verseifen ließe.

Hier wäre eine asymmetrische Hydrierung von Enolacetat **262** notwendig, um *syn*-konfiguriertes Hydroxynorketamin (*±*)-*syn*-**263** herstellen zu können. In der Literatur werden verschiedene chirale Rhodium- und Ruthenium-Katalysatoren für eine asymmetrische Hydrierung von Enolacetaten beschrieben.^[525–529]

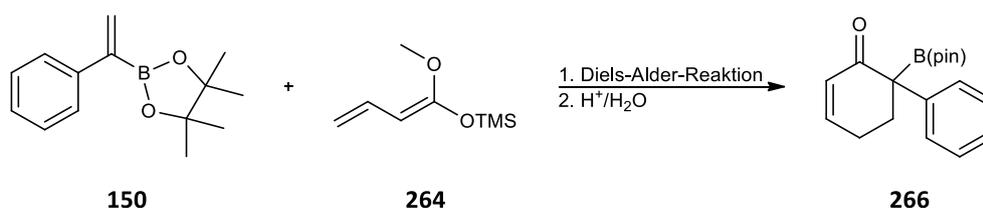
Eine Möglichkeit die Anzahl der Synthesestufen zu reduzieren, läge in einer Diels-Alder-Reaktion zwischen einem Silylketenacetal **264** mit einem Arylacrylsäureamid **152** (Schema 136).

Durch eine saure Hydrolyse des Acetals nach erfolgter Diels-Alder-Reaktion wäre Amid **265** zugänglich, das mit Hilfe einer Hofmann-Umlagerung und einer Reduktion der Kohlenstoff-Kohlenstoff-Doppelbindung zu Norketamin-Derivat **90** modifiziert werden könnte. Ein Ester käme als Dienophil für die Diels-Alder-Reaktion in Schema 136 nicht in Frage, da aus diesem nach Verseifung eine instabile β -Ketocarbonsäure entstehen würde.



Schema 136: Diels-Alder-Reaktion zwischen Amid **152** und einem Silylketenacetal **264** könnte nach Hydrolyse des Acetals direkt Enon **265** liefern. Nach einer Reduktion der Kohlenstoff-Kohlenstoff-Doppelbindung von Cyclohexenon **265** und einer Hofmann-Umlagerung könnte Norketamin-Derivat **90** über drei Synthesestufen zugänglich sein.

Eine weitere Möglichkeit könnte die Verwendung des Bor-Analogons eines 2-Phenylacrylsäureesters sein. Die Reaktion zwischen TES-Dien **111** und einem Pinakolboranat **150** lief in einem Vorversuch nur sehr langsam ab, so dass nach dreistündiger Reaktionszeit nur ein Umsatz von etwa 20% erreicht wurde. Mit einem elektronenreicheren Dien **264** ließe sich die Reaktionsgeschwindigkeit eventuell steigern (Schema 137). Enon **266**, das nach der Diels-Alder-Reaktion per Hydrolyse des Acetals gewonnen werden könnte, ließe sich über eine Aminierungsreaktion, z. B. mit Hilfe von *O*-Methylhydroxylamin, in ein entsprechendes Amin überführen.



Schema 137: Diels-Alder-Reaktion zwischen einem Pinakolboronat **150** und einem elektronenreichen Silylketenacetal **264**. Nach Hydrolyse des Acetals wäre Enon **266** direkt zugänglich. Pinakolester **266** ließe sich mit Hilfe von *O*-Methylhydroxylamin in ein entsprechendes Amin überführen.

Diels-Alder-Reaktionen lassen sich unter Verwendung von chiralen Katalysatoren (z. B. chirale Lewis-Säuren oder Organokatalysatoren)^[530] oder unter Verwendung chiraler Auxiliare asymmetrisch durchführen. Der entwickelte Reaktionspfad bietet somit den enormen Vorteil, einen synthetischen Zugang zu enantiomerenreinen Hydroxynorketamin- oder Hydroxyketamin-Derivaten potenziell liefern zu können.

4.2 Biologischer und pharmakologischer Teil: Untersuchung der pro-neuroplastischen Aktivität von Norketamin- und Hydroxynorketamin-Derivaten

4.2.1 Zusammenfassung

Eine Fehlfunktion der fundamentalen Prozesse, die der neuronalen Plastizität unterliegen, wird vermehrt mit der Pathophysiologie von Depressionen in Verbindung gebracht.^[18,53] Antidepressiva leiten demnach Prozesse ein, welche eine Erhöhung der Neuroplastizität induzieren.^[17,18] In dieser Arbeit wurde die pro-neuroplastische Aktivität von verschiedenen synthetisierten Norketamin- und Hydroxynorketamin-Derivaten *in vitro* anhand der Zunahme der Anzahl präsynaptischer Boutons primärer muriner hippocampaler Neuronen im Vergleich zu unbehandelten neuronalen Zellen ermittelt.

Dabei stellte sich heraus, dass

1. mit elektronenarmen Arylsubstituenten ausgestattete Hydroxynorketamin-Derivate aktiver als die entsprechenden Norketamin-Analoga sind,
2. die freie Hydroxylgruppe von Hydroxynorketamin für die Rezeptorbindung von Bedeutung ist,
3. eine *N,N*-Dimethylierung vorteilhaft ist,
4. die *ortho*-Substitution gegenüber einer *meta*-Substitution zu bevorzugen ist.

Die ermittelten Trends in den Struktur-Wirkungsbeziehungen sind in Abbildung 57 zusammenfassend veranschaulicht.

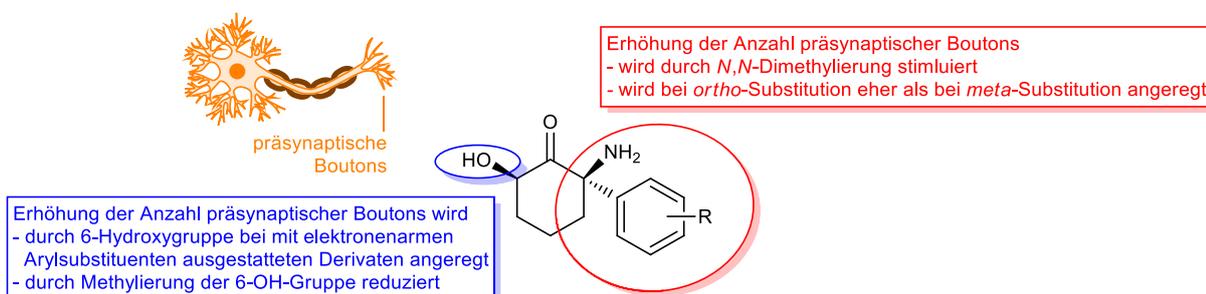


Abbildung 57: Trends in den Struktur-Wirkungsbeziehungen bei mit Norketamin- und Hydroxynorketamin-Derivaten behandelten Neuronen.

Die Ergebnisse der biologischen Untersuchungen der aktivsten Derivate finden sich in Abbildung 58, wobei Ketamin (**5**) und Hydroxynorketamin ((±)-*syn*-**19**) zu Vergleichszwecken mit

aufgeführt sind.

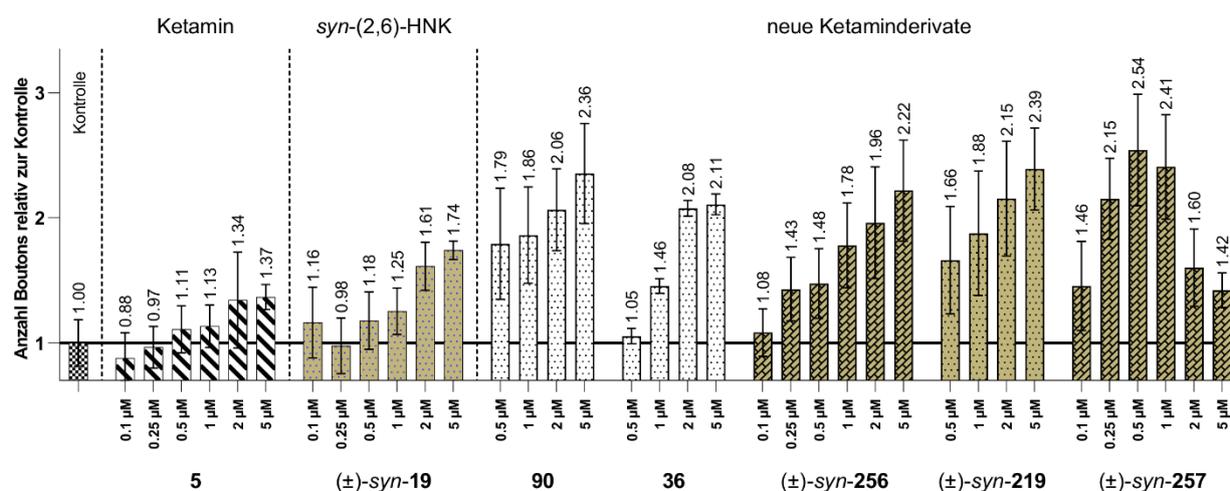


Abbildung 58: Anzahl der präsynaptischen Boutons von mit Ketamin-Derivaten bei verschiedenen Konzentrationen behandelten neuronalen Zellen im Vergleich zu unbehandelten Zellen (Daten: Laura Kalinski).

Im Vergleich zu Ketamin (**5**) ist bei den Norketamin-Derivaten **90** und **36** eine bis zu 1.8-fach stärkere Bildung präsynaptischer Boutons zu beobachten. Im Vergleich zu Hydroxynorketamin (\pm)-*syn*-**19** sind die Derivate **90** und **36** bis zu 1.6-fach aktiver. Insbesondere die biologischen Ergebnisse der Hydroxynorketamin-Derivate (\pm)-*syn*-**256**, (\pm)-*syn*-**219** und (\pm)-*syn*-**257** sind für die Entwicklung eines neuen Antidepressivums von Bedeutung, da diese Verbindungen im Gegensatz zu den Norketamin-Derivaten **36** und **90** vermutlich keine NMDA-Rezeptor-Antagonisten sind und somit keine Ketamin-typischen Nebenwirkungen verursachen sollten. Gegenüber Ketamin (**5**) stimulieren (\pm)-*syn*-**256** und (\pm)-*syn*-**219** eine bis zu 1.8-fache stärkere Zunahme präsynaptischer Boutons. Im Vergleich zur Referenzverbindung (\pm)-*syn*-**19** wirken (\pm)-*syn*-**256** und (\pm)-*syn*-**219** bis zu 1.4-fach stärker pro-neuroplastisch. Das strukturoptimierte *N,N*-dimethylierte *ortho*-CF₃-HNK-Derivat (\pm)-*syn*-**257** wirkt bereits bei Konzentrationen von 0.25 µM bis 0.5 µM (Konzentrationen, bei denen die Stammverbindungen Ketamin (**5**) und *syn*-(2,6)-HNK keine signifikante Aktivität zeigen) stark pro-neuroplastisch.

Bei Experimenten zur Untersuchung der Stimulation der AMPA-Rezeptor-Expression unter dem Einfluss von *ortho*-CF₃-HNK-Derivat (\pm)-*syn*-**219**, zeigte dieses einen gleichstarken Effekt wie Ketamin (**5**) bei einer im Vergleich zur Referenzverbindung **5** zehnfach niedrigeren Konzentration. Eine Untersuchung zur Stimulation der AMPA-Rezeptor-Expression, die durch das hochpotente Derivat (\pm)-*syn*-**257** induziert werden könnte, wurde bislang aus zeitlichen Gründen nicht realisiert.

Bei den Hydroxynorketamin-Derivaten (\pm)-*syn*-**256**, (\pm)-*syn*-**219** und (\pm)-*syn*-**257** handelt es sich

also um stark pro-neuroplastisch wirkende Verbindungen, die als zukünftige Wirkstoffkandidaten zur schnellen und nebenwirkungsarmen Behandlung schwerer Depressionen in Frage kommen könnten. Insbesondere *N,N*-dimethyliertes *ortho*-CF₃-Hydroxynorketamin-Derivat (\pm)-*syn*-**257**, das im Unterschied zu Ketamin (**5**) oder *syn*-(2,6)-HNK (\pm)-*syn*-**19**) bereits bei niedrigen Konzentrationen von 0.25 μ M und 0.5 μ M stark pro-neuroplastisch aktiv ist (Konzentrationen, bei denen alle anderen untersuchten Verbindungen keine bzw. nur eine schwache Aktivität zeigen) und zudem vorteilhafte physikochemische Parameter für eine orale Applikation besitzt, könnte einen wesentlichen Fortschritt Richtung zur Entwicklung einer neuen Generation von schnellwirkenden, nebenwirkungsfreien und patientenfreundlichen Antidepressiva darstellen.

4.2.2 Ausblick

Mögliche Verbindungen, die einer weiteren Aufklärung von für die Rezeptorbindung wichtigen Strukturelementen dienen könnten, sind in Abbildung 59 dargestellt.

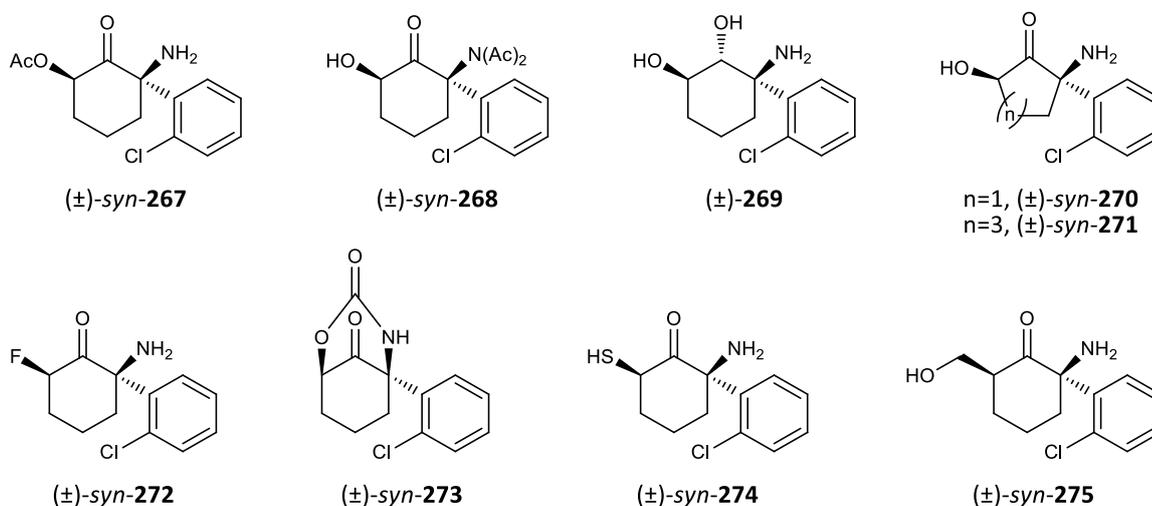


Abbildung 59: Mögliche *ortho*-Chlor-Hydroxynorketamin-Derivate, die den Einfluss verschiedener Strukturelemente bei der Rezeptorbindung von Hydroxynorketamin aufklären könnten.

Mit Hilfe der *O*- und *N*-acetylierten Hydroxynorketamin-Derivate (\pm)-*syn*-**267** und (\pm)-*syn*-**268** ließe sich die Beteiligung der Hydroxyl- bzw. Aminogruppe als Wasserstoffbrückenakzeptor bei der Bindung am Rezeptor beleuchten. Der Einfluss der Carbonylgruppe in *syn*-(2,6)-Hydroxynorketamin ((\pm)-*syn*-**19**) auf die Bindung mit dem Rezeptor ließe sich durch einen Vergleich mit der Aktivität von Diol (\pm)-**269** abschätzen. Die Cyclopentanon- bzw. Cycloheptanon-Derivate (\pm)-*syn*-**270** und (\pm)-*syn*-**271** könnten die Notwendigkeit eines

Sechsrings für die Rezeptorbindung klarstellen. Da beim *O*-methylierten HNK (\pm)-*syn*-**252** ein negativer sterischer Einfluss der Methylgruppe auf die Bindung zum Rezeptor nicht ausgeschlossen werden kann, könnte α -Fluorketon (\pm)-*syn*-**272** als sterisch anspruchsloser Wasserstoffbrückenakzeptor zur Aufklärung der Notwendigkeit der Wasserstoffbrückendonoreigenschaft der Hydroxylgruppe von HNK dienen. In Bicyclus (\pm)-*syn*-**273** wäre die konformationelle Flexibilität im Vergleich zu *syn*-(2,6)-Hydroxynorketamin (\pm)-*syn*-**19** herabgesetzt, was zu einer besseren Bindung mit dem Rezeptor führen könnte. Die Wasserstoffbrückendonoreigenschaft der 6-OH-Gruppe von HNK erhöht die pro-neuroplastische Aktivität im Vergleich zu Norketamin. Eine biologische Untersuchung der Derivate (\pm)-*syn*-**274** und (\pm)-*syn*-**275** könnte die sterischen und elektronischen Einflüsse der Wasserstoffbrückenbindung zum Rezeptor näher beleuchten.

Möglicherweise spielt eine Wasserstoffbrückenbindung zwischen dem Sauerstoffatom des Methylethers Hydroxynorketamin-Derivat (\pm)-*syn*-**217** mit der Bindungsstelle des Rezeptors eine Rolle (Abbildung 60). Durch die biologische Testung der Aktivität eines Derivats analog zu *ortho*-Methoxy-Hydroxynorketamin (\pm)-*syn*-**217**, welches jedoch an Stelle des *ortho*-Methylethers einen *ortho-tert*-Butylether besitzt ((\pm)-*syn*-**276** in Abbildung 60), ließe sich diese Hypothese prüfen. Bei einem sterisch anspruchsvolleren *ortho-tert*-Butylether-Derivat (\pm)-*syn*-**276** sollten eventuelle Wasserstoffbrückenbindungen mit dem Rezeptor aufgrund des räumlichen Anspruchs der *tert*-Butylgruppe geschwächt werden.

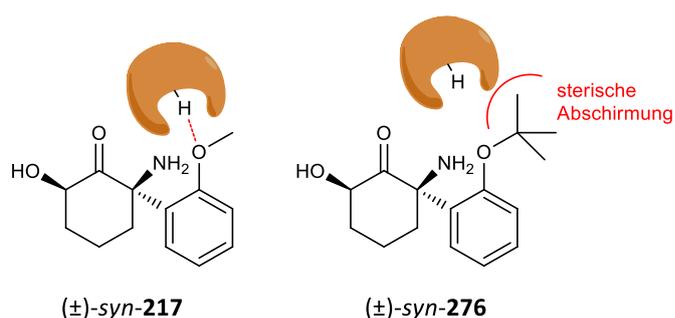


Abbildung 60: Durch Substitution der *ortho*-Methoxygruppe in (\pm)-*syn*-**217** durch eine *ortho-tert*-Butoxygruppe ((\pm)-*syn*-**276**) könnte die Wasserstoffbrückenakzeptoreigenschaft des *ortho*-Ethers untersucht werden.

Eine Auswahl an arylsubstituierten Derivaten, die für weitere Testungen von Interesse sein könnten, ist gemeinsam mit den berechneten logP-Werten in Abbildung 61 dargestellt.

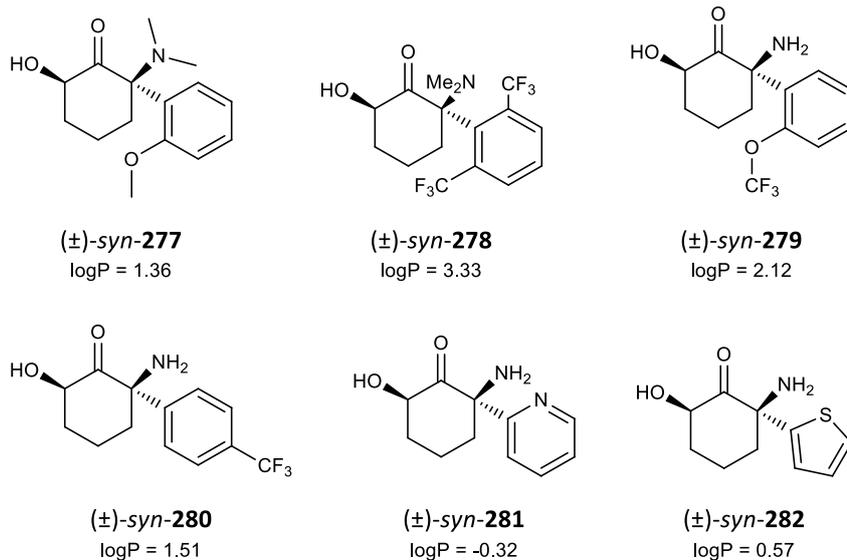


Abbildung 61: Auswahl an arylsubstituierten Hydroxynorketamin-Derivaten, die für weitere biologische Testungen von Interesse sein könnten. Die mit Hilfe der Software *ChemBioDraw* berechnete logP-Werte sind unter den Verbindungen aufgeführt.

Die *N,N*-Dimethylierung von Hydroxynorketamin (±)-*syn*-**19** hat sich in Kapitel 3.5.3 als vorteilhaft erwiesen. Daher könnte ein *N,N*-dimethyliertes Hydroxynorketamin-Derivat (±)-*syn*-**277** vielversprechend sein. Da sich *N,N*-dimethyliertes *ortho*-CF₃-Hydroxynorketamin (±)-*syn*-**257** bei den biologischen Untersuchungen als äußerst potent erwiesen hat, könnte ein 2,6-disubstituiertes Arylderivat (±)-*syn*-**278** von Interesse sein. Alternative *N,N*-Dialkylierungen, bspw. eine Diethylierung, könnten die pro-neuroplastische Potenz weiter steigern. Trifluormethoxy-Derivat (±)-*syn*-**279**, welches eine höhere Lipophilie (logP = 2.12) als die analoge Trifluormethyl-Verbindung (±)-*syn*-**219** (logP = 1.51) besitzt, sowie ein *para*-substituiertes Aryl-Derivat, bspw. (±)-*syn*-**280**, könnten weitere interessante Kandidaten für eine biologische Testung darstellen. Eine Untersuchung der pro-neuroplastischen Aktivität der beiden Heterocyclen (±)-*syn*-**281** und (±)-*syn*-**282** könnte weitere Erkenntnisse zur Beleuchtung von Struktur-Wirkungsbeziehungen liefern.

Möglicherweise wird die außergewöhnliche antidepressive Potenz von Ketamin weder allein durch Ketamin noch allein von (2*R*,6*R*;2*S*,6*S*)-HNK verursacht. Es ist denkbar, dass beide Verbindungen den bemerkenswerten antidepressiven Effekt synergetisch durch die NMDA-Rezeptor-Inhibierung von Ketamin und die AMPA-Rezeptor-Modulation des *syn*-(2,6)-HNK-Metaboliten verursachen und sich dadurch in ihrer Wirkung gegenseitig verstärken. Eine Untersuchung der Zunahme präsynaptischer Boutons von mit einer Mischung aus Ketamin und HNK inkubierten murinen hippocampalen Neuronen wäre daher von großem Interesse.

Vermutlich trägt eines der beiden Enantiomere der racemischen, diastereomerenreinen Mischungen, mit denen die Neuronen behandelt wurden, zum Großteil der pro-neuroplastischen Wirkung bei. Die separierten Enantiomere der aktivsten Derivate sollten daher in weiterführenden Studien hinsichtlich ihrer Stimulation zur Bildung präsynaptischer Boutons untersucht werden.

5 Experimenteller Teil

5.1 Allgemeine experimentelle Bedingungen

Arbeiten unter Schutzgas

Die Reaktionsgefäße wurden vor Reaktionsbeginn entweder am Ölpumpenvakuum evakuiert und mit Hilfe eines Heißluftgebläses ausgeheizt (nach dem Erkalten wurde der Kolben mehrmals mit Schutzgas gefüllt und wieder evakuiert) oder in einem Trockenofen eine Stunde bei 80°C ausgeheizt und anschließend einige Minuten mit Stickstoff oder Argon durchgespült. Feststoffe wurden im Argon- bzw. Stickstoffgegenstrom eingebracht und Flüssigkeiten mit Hilfe von Einwegspritzen mit ausgeheizten Stahlkanülen zur Reaktionslösung gegeben. Die Spritzen wurden vor der Verwendung mit Schutzgas gespült. Als Schutzgas wurde entweder Argon 4.6 (99.9996%) oder Stickstoff aus einer hausinternen Leitung ohne weitere Reinigung oder Trocknung verwendet.

Chemikalien und Lösungsmittel

Die verwendeten Chemikalien und Lösungsmittel stammen von *Acros*, *Alfa-Aesar*, *TCl*, *ThermoFisher*, *Sigma-Aldrich*, *Merck* und *VWR* mit einem Reinheitsgrad von mind. 95% und wurden ohne weitere Aufreinigung eingesetzt. Sämtliche Lösungsmittel wurden in analytischer oder HPLC-Reinheit erworben und direkt verwendet. Sämtliche trockenen Lösungsmittel stammen von *Acros* und wurden ebenfalls direkt verwendet.

Entfernen von Lösungsmitteln

Größere Lösungsmittelmengen wurden mit Hilfe eines Vakuumrotationsverdampfers der Firma *Heidolph* über eine Membranpumpe unter vermindertem Druck bei einer Wasserbadtemperatur von 30-50°C eingengt. Lösungsmittelrückstände wurden im Ölpumpenvakuum entfernt.

Kernresonanzspektroskopie (NMR)

Für die Messung der Kernresonanzspektren wurde ein *Avance III HD 400 MHz* der Firma *Bruker* verwendet. Die chemischen Verschiebungen wurden in ppm angegeben. Als Lösungsmittel wurde CDCl_3 (Referenz: ^1H : 7.26 ppm; ^{13}C : 77.16 ppm),^[531] CD_3OD (Referenz: ^1H : 3.31 ppm, ^{13}C :

49.00 ppm)^[531] oder DMSO-*d*₆ (Referenz: ¹H: 2.50 ppm; ¹³C: DMSO, 39.52 ppm)^[531] verwendet. Die Messfrequenz sowie das deuterierte Lösungsmittel sind vor den Messwerten aufgeführt. Alle Messungen wurden bei Raumtemperatur durchgeführt. Mit Hilfe der NMR-Auswertesoftware *Mestrelab* wurden die ein- und zweidimensionalen Spektren bearbeitet und ausgewertet. Die Protonensignale sind mit „s“ für Singulett, „d“ für Dublett, „t“ für Triplett, „dd“ für Doppeldublett, „quint“ für Quintett, „sext“ für Sextett und „m“ für Multiplett bezeichnet. Die Angaben zur Multiplizität, die Protonenanzahl und die Kopplungskonstanten (*J*) in Hertz [Hz] sind in Klammern angegeben. Für die chemische Verschiebung der Multipletts ist der gesamte Bereich angegeben. Die ¹³C-NMR-Verschiebungen wurden den ¹H-breitbandentkoppelten Spektren entnommen. Mit Hilfe der APT-Spektren (APT = Attached Proton Test) konnte die Anzahl an direkt gebundenen Protonen festgestellt werden. Die Angabe erfolgt mit „s“ für quaternäre Kohlenstoffatome, „d“ für CH, „t“ für CH₂ und „q“ für CH₃. Die Zuordnung der Signale wurde im Allgemeinen unter Zuhilfenahme zweidimensionaler (COSY, HSQC, HMBC, NOESY) NMR-Spektren vorgenommen.

Fourier-Transform-Infrarotspektroskopie (FT-IR)

Die IR-Spektren wurden mit einem Fourier-Transform-Infrarotspektrometer *Bruker FTIR alpha* der Firma *Bruker* bei Raumtemperatur als ATR (Attenuated Total Internal Reflectance) gemessen. Die Wellenzahlen sind in cm⁻¹ angegeben. Die Banden wurden zusätzlich je nach Intensität mit „s“ für strong (intensive Banden), „m“ für medium (mäßige Banden), „w“ für weak (schwach intensive Banden) und „br“ für breit (breite Banden) bezeichnet.

Hochauflösende Massenspektrometrie (HR-MS)

Hochaufgelöste Massenspektren (ESI-HRMS) wurden an einem *Thermo Fisher LTQ Orbitrap XL* Massenspektrometer aufgenommen.

Gaschromatographie mit massenselektivem Detektor (GC-MS)

Gaschromatogramme wurden auf einem *Shimadzu GC-2010 Plus* Gaschromatographie-System mit *Shimadzu AOC-20S Autosampler*, *Shimadzu GCMS-QP2020* massenselektivem Detektor auf einer Rtx-200 MS Säule (30 m Länge, 0.25 mm Innendurchmesser und 0.25 µm Filmdicke) gemessen. Als Trägergas wurde Helium 5.0 (99.999% He) verwendet. Als Methode wurde ein linearer Gradient wie folgt verwendet:

Methode: 50→300°C, Heizrate: 25°C/min; 300°C 8 min.

Flüssigchromatographie mit massenselektivem Detektor (LC-MS)

Flüssigchromatogramme wurden auf einem *Shimadzu LC-30AD Nexera* LC/MS-System mit *Shimadzu SIL-30AC Autosampler*, *Shimadzu SPD-M20A* UV-Detektor und *Shimadzu LCMS-2020* massenselektivem Detektor auf einer Kromasil Orbit-100-C18 5 µm Säule (30 mm x 4.6 mm) gemessen. Als mobile Phase wurde in allen Fällen Wasser(A)/Acetonitril(B) mit je 0.1% Ameisensäure verwendet. Als Methode wurde ein linearer Gradient wie folgt verwendet:

Methode: 0.1 min 20% B; 4 min 20→90% B; 1.1 min 90% B; Flussrate 1.0 ml/min.

Chirale analytische HPLC

Analytische HPLC-Messungen wurden auf einem *Agilent 1200 Series* HPLC-System mit einer Kromasil 5-CelluCoat Säule (4.6 mm x 250 mm) durchgeführt. Zur Analyse wurde ein UV-Detektor bei 280 nm eingesetzt.

Präparative HPLC

Aufreinigungen und Trennungen mittels präparativer *reverse phase*-HPLC wurden an einer *PuriFlash 4250-250* Anlage der Firma *Interchim* durchgeführt. Dazu wurde ein Wasser/Acetonitril-Gemisch mit jeweils 0.2% Ameisensäure verwendet. Die Detektion erfolgte über UV-Absorption der Wellenlängen 210 nm, 254 nm, 280 nm und 200-600 nm. Als HPLC-Säule wurde eine Kromasil 100 C18 5 µm (250 mm x 21.2 mm) der Firma *MZ Analysetechnik* verwendet.

Dünnschichtchromatographie (DC)

Die Dünnschichtchromatographie wurde auf mit Kieselgel 60 F254 beschichteten Aluminiumfolien der Firma *Merck* durchgeführt. Zur Bestimmung der R_f -Werte wurden verschiedene Cy/EtOAc, *n*-Heptan/Isopropanol oder CH₂Cl₂/MeOH-Gemische als Laufmittel verwendet. Die Detektion erfolgte durch Bestrahlung mit UV-Licht der Wellenlänge 254 nm, sowie Anfärbung mit Cer-Lösung (*Hessain-Staining*).

Herstellung Anfärbereagenz: 5 g Ce(SO₄)₂ und 25 g (NH₄)₆Mo₇O₂₄·4H₂O werden in 50 ml konz. H₂SO₄ gelöst und mit 450 ml H₂O verdünnt.

Flash-Säulenchromatographie

Handsäule:

Als stationäre Phase wurde Kieselgel 60 (Korngröße 0.035-0.063 mm) der Firma *Roth* verwendet. Das Kieselgel wurde mit dem entsprechenden Laufmittelgemisch äquilibriert und mit Druckluft verdichtet. Der Säulendurchmesser und die Füllhöhe wurden den jeweiligen Beladungsmengen angepasst.

Flash-Automaten:

Automatisierte Flash-Säulenchromatographie wurde an einer CombiFlashRf der Firma *Teledyne-Isco* bzw. einer Reveleris® X2 der Firma *Büchi* durchgeführt. Dazu wurden Kieselgel-Kartuschen des Typs RediSepRf unterschiedlicher Größen von *Teledyne-Isco* verwendet, wobei bei 254 nm und 280 nm bzw. im Falle der *Büchi*-Anlage zusätzlich mit Hilfe eines Lichtstreuendetektors detektiert wurde. Als mobile Phase wurde eine Mischung aus Cyclohexan und Ethylacetat oder eine Mischung aus Dichlormethan und Methanol verwendet.

Mikrowellensynthese

Mikrowellenreaktionen wurden in einem Discover SP Mikrowellen-Synthesizer der Firma *CEM* bei Strahlungsleistungen zwischen 50 Watt und 200 Watt durchgeführt.

Röntgenstrukturanalyse

Röntgenkristallstrukturen von geeigneten Kristallen wurden an einem Bruker D8 Venture 4-Kreis-Diffraktometer mit einer Kupfer Mikrofocus Strahlenquelle gemessen. Genauere Angaben sind den Datensätzen der entsprechenden Verbindungen zu entnehmen. Die Kristallstrukturdaten der aufgeführten Strukturen sind bei Dr. Jörg-Martin Neudörfl hinterlegt (Department für Organische Chemie, Universität zu Köln, Greinstraße 4, 50939 Köln).

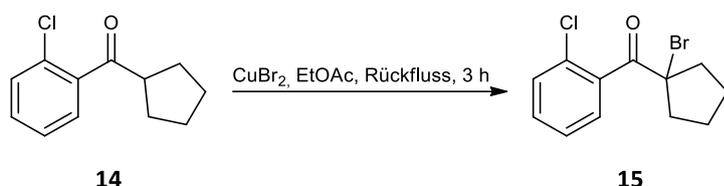
5.2 Versuchsvorschriften

5.2.1 Herstellung von Norketamin-Derivaten analog zu literaturbekanntem Verfahren

5.2.1.1 Herstellung von Norketamin und Norketamin-Derivaten per α -Hydroxyiminumlagerung

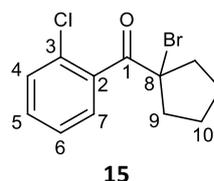
5.2.1.1.1 Synthese von Norketamin (23)

5.2.1.1.1.1 Synthese von (1-Bromcyclopentyl)(2-chlorphenyl)methanon (15)



Eine Suspension aus 2.00 g (2-Chlorphenyl)(cyclopentyl)methanon (**14**) (9.58 mmol, 1.00 Äq.) und 5.35 g CuBr_2 (23.95 mmol, 2.50 Äq.) in 20 ml EtOAc wurde 3 Stunden unter Rückfluss erhitzt (90°C Ölbadtemperatur). Anschließend wurde die grüne Reaktionslösung auf Raumtemperatur abgekühlt und der Feststoff abfiltriert. Das Filtrat wurde unter vermindertem Druck vom Lösungsmittel befreit, wobei weiterer Feststoff ausfiel. Zu diesem Rückstand wurden 20 ml CH_2Cl_2 gegeben und die Suspension in einem Eisbad 10 Minuten stehen gelassen. Danach wurde filtriert und das Filtrat unter vermindertem Druck eingedunstet, wodurch 2.75 g von Bromid **15** (9.56 mmol, 99%) (Lit.: 89%)^[267] als rotgelbes Öl isoliert wurden.

M ($\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{BrClO}$) = 287.58 g/mol.



R_f = 0.68 (Cy/EtOAc, 9:1).

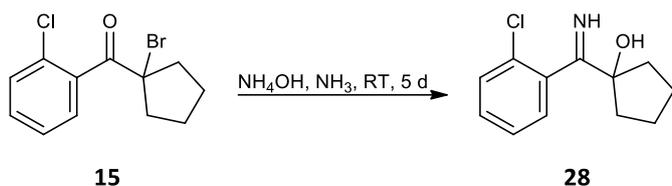
LC-MS: t_R = 4.30 min; (ESI) m/z = 287 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 289 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 7.70 (d, 3J = 7.5 Hz, 1H), 7.45 – 7.27 (m, 3H), 2.45 – 2.25 (m, 4H), 2.12 – 1.97 (m, 2H), 1.93 – 1.79 (m, 2H).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 199.4 (s, 1C, C1), 138.8 (s, 1C, C2), 130.8 (d, 1C), 130.5 (s, 1C, C3), 130.1 (d, 1C), 128.3 (d, 1C), 126.5 (d, 1C), 74.3 (s, 1C, C8), 40.4 (t, 2C, C9), 23.2 (t, 2C, C10).

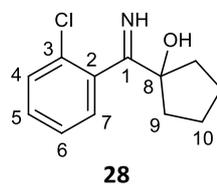
Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.^[267]

5.2.1.1.1.2 Synthese von 1-((2-Chlorphenyl)(imino)methyl)cyclopentanol (**28**)



80 ml einer konz. Ammoniaklösung wurde mit Hilfe eines Eisbades auf 0°C gekühlt und mit NH₃-Gas gesättigt. Diese Lösung wurde zu 5.43 g Bromid **15** (18.88 mmol, 1.00 Äq.) gegeben und 5 Tage bei Raumtemperatur heftig gerührt. Der gebildete flockige gelb-braune Feststoff wurde abgetrennt, in 60 ml *n*-Heptan resuspendiert und vier Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Der helle Niederschlag wurde danach abfiltriert und getrocknet. Es wurden 2.64 g von Hydroxyimin **28** (11.80 mmol, 63%) (Lit.: 81%)^[267] als grauweißer Feststoff erhalten.

M (C₁₂H₁₄ClNO) = 223.70 g/mol.



R_f = 0.66 (CH₂Cl₂/MeOH, 9:1).

FT-IR [ν in cm⁻¹]: 3368 (br), 3299 (br), 3066 (w), 2949 (s), 2872 (m), 1699 (s), 1634 (m), 1470 (m), 1434 (s), 1364 (m), 1168 (m), 1054 (m), 1036 (s), 761 (s).

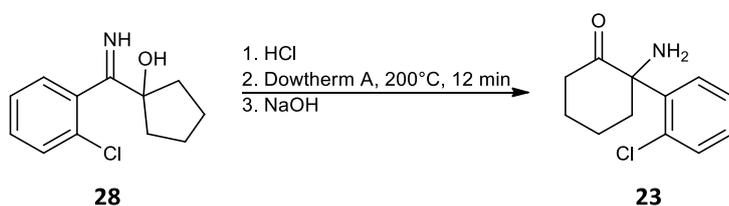
LC-MS: t_R = 1.26 min; (ESI) m/z = 224 [M+H]⁺, 265 [M+ACN+H]⁺.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 9.62 (br, 1H, NH), 7.48 – 7.37 (m, 1H), 7.37 – 7.23 (m, 2H), 7.23 – 7.13 (m, 1H), 4.54 (br, 1H, OH), 2.01 – 1.74 (m, 6H), 1.74 1.54 (m, 2H).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 183.5 (s, 1C, C1), 138.3 (s, 1C, C2), 131.3 (s, 1C, C3), 130.1 (d, 1C), 130.0 (d, 1C), 128.4 (d, 1C), 126.4 (d, 1C), 85.0 (s, 1C, C8), 38.8 (t, 2C, C9), 23.7 (t, 2C, C10).

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.^[268]

5.2.1.1.1.3 Synthese von Norketamin (**23**)

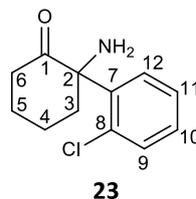


2.64 g von Imin **28** (11.80 mmol, 1.00 Äq.) wurden in 40 ml Aceton gelöst, mit 1.03 ml konz. HCl (12.39 mmol, 1.05 Äq.) tropfenweise versetzt und danach eine Stunde bei 4°C stehen gelassen. Der gebildete Niederschlag wurde abfiltriert, mit kaltem Aceton gewaschen und im Hochvakuum getrocknet. Es wurden 2.26 g des Iminiumsalzes **28 HCl** (8.69 mmol, 74%) (Lit.: 76%)^[267] als farbloser Feststoff erhalten.

Zu 18 ml Dowtherm A wurden bei 200°C 2.26 g des Iminiumsalzes **28 HCl** (8.69 mmol, 1.00 Äq.) portionsweise zugegeben und 12 Minuten bei dieser Temperatur gerührt. Dann wurde rasch auf 0°C abgekühlt und mit 150 ml Et₂O verdünnt, wobei sich ein farbloser Niederschlag bildete. Nachdem die Suspension über Nacht bei 4°C aufbewahrt wurde, wurde der Niederschlag abfiltriert, mit kaltem Et₂O gewaschen, unter vermindertem Druck vom Lösungsmittel befreit und im Hochvakuum getrocknet.

Der Rückstand wurde in Wasser gelöst und der pH-Wert mit Hilfe von 2M NaOH auf pH = 10 eingestellt. Die wässrige Phase wurde anschließend mit CH₂Cl₂ extrahiert (3 x 20 ml), die vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet und der Großteil des Lösungsmittels mit Hilfe eines Rotationsverdampfers entfernt. Der Rückstand wurde durch eine Filtration über eine kleine mit Kieselgel gefüllte Glasfritte gereinigt (CH₂Cl₂/MeOH, 0→10% MeOH). 1.48 g Norketamin (**23**) (6.62 mmol, 76%) (Lit.: 59%)^[267] wurden als grau-braunes Öl erhalten.

M (C₁₂H₁₄ClNO) = 223.70 g/mol.



R_f = 0.59 (CH₂Cl₂/MeOH, 9:1).

LC-MS: t_R = 1.07 min; (ESI) m/z = 224 [M+H]⁺, 265 [M+ACN+H]⁺, 447 [2M+H]⁺.

GC-MS: t_R = 9.31 min; (EI, 70 eV) m/z (%) = 223 [M]⁺ (1), 195 (27), 166 (100), 131 (22), 102 (12), 77 (8).

FT-IR [ν in cm⁻¹]: 3378 (br), 3317 (br), 3066 (w), 2939 (m), 2866 (m), 1713 (s), 1630 (m), 1591 (m), 1464 (m), 1435 (s), 1125 (m), 1037 (m), 757 (s).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.67 (dd, ³J = 7.8 Hz, ⁴J = 1.6 Hz, 1H), 7.37 – 7.29 (m, 2H), 7.23 (td, ³J = 7.6 Hz, ⁴J = 1.7 Hz, 1H), 2.78 – 2.68 (m, 1H), 2.60 – 2.52 (m, 1H), 2.49 – 2.40 (m, 1H), 2.05 – 1.97 (m, 1H), 1.96 (s, 2H, NH), 1.85 – 1.70 (m, 3H), 1.69 – 1.60 (m, 1H).

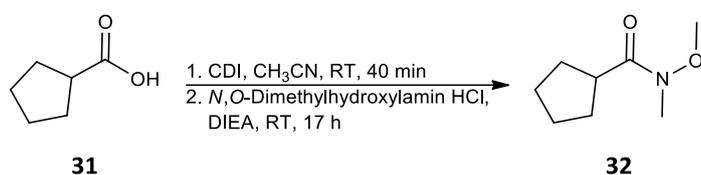
$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 213.0 (s, 1C, C1), 140.5 (s, 1C, C7), 133.1 (s, 1C, C8), 131.1 (d, 1C), 129.1 (d, 1C), 128.4 (d, 1C), 127.3 (d, 1C), 66.6 (s, 1C, C2), 41.4 (t, 1C), 39.1 (t, 1C), 28.5 (t, 1C), 22.3 (t, 1C).

HR-MS (ESI): wurde in Abschnitt 5.2.5.1.1.2 mit dem entsprechenden Ammoniumsalz gemessen.

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.^[267]

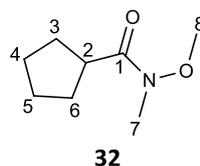
5.2.1.1.2 Synthese von *ortho*-Methoxynorketamin (**36**)

5.2.1.1.2.1 Synthese von *N*-Methoxy-*N*-methylcyclopentancarboxamid (**32**)



Zu einer Suspension aus 2.00 g Cyclopentancarbonsäure (**31**) (17.52 mmol, 1.00 Äq.) in 10 ml CH_3CN wurden 2.98 g Carbonyldiimidazol (18.40 mmol, 1.05 Äq.) gegeben, wobei sich die Säure unter Gasentwicklung löste. Die Lösung wurde 40 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Danach wurden 2.05 g *N,O*-Dimethylhydroxylamin Hydrochlorid (21.02 mmol, 1.20 Äq.) und 3.57 ml Diisopropylethylamin (21.02 mmol, 1.20 Äq.) zugegeben und die Reaktionsmischung wurde 17 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde danach im Vakuum entfernt und der Rückstand über eine mit Kieselgel befüllte Fritte filtriert (Cy/EtOAc, 10% EtOAc). Es wurden 2.05 g von Amid **32** (13.04 mmol, 74%) als hellgelbes Öl erhalten.

M ($\text{C}_8\text{H}_{15}\text{NO}_2$) = 157.21 g/mol.



R_f = 0.15 (Cy/EtOAc, 4:1).

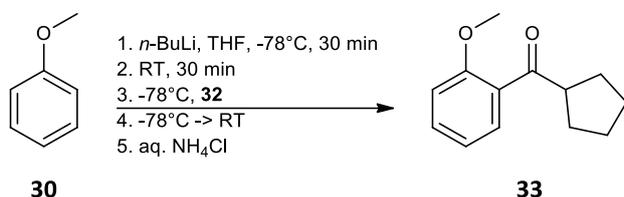
LC-MS: t_R = 2.32 min; (ESI) m/z = 158 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 199 $[\text{M}+\text{ACN}+\text{H}]^+$, 315 $[2\text{M}+\text{H}]^+$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 3.66 (s, 3H, H8), 3.15 (s, 3H, H7), 3.06 (quint, 3J = 7.7 Hz, 1H, H2), 1.86 – 1.64 (m, 6H), 1.60 – 1.47 (m, 2H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 61.4 (q, 1C, C8), 40.3 (q, 1C, C7), 32.4 (d, 1C, C2), 30.2 (t, 2C, C3/C6), 26.2 (t, 2C, C4-5).

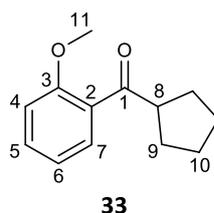
Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.^[532]

5.2.1.1.2.2 Synthese von Cyclopentyl(2-methoxyphenyl)methanon (**33**)



435 µl Anisol (**30**) (4.0 mmol, 1.42 Äq.) wurden in 2 ml trockenem THF unter Argonatmosphäre vorgelegt und auf -78°C gekühlt. Zu dieser Lösung wurden unter Rühren 2.5 ml einer 1.6M *n*-Butyllithium-Lösung (4.0 mmol, 1.42 Äq.) zugetropft und 30 Minuten bei -78°C gerührt. Dann wurde 30 Minuten auf Raumtemperatur erwärmt, um danach wieder auf -78°C abzukühlen. Bei dieser Temperatur wurden 441 mg von Weinreb-Amid **32** (2.81 mmol, 1.00 Äq.), gelöst in 500 µl THF, zugetropft. Die Reaktion wurde langsam auf Raumtemperatur erwärmt und danach durch Zugabe von 5 ml ges. NH₄Cl-Lösung beendet. Die wässrige Phase wurde mit EtOAc extrahiert (3 x 5 ml), die vereinigten organischen Phasen mit einer ges. NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und bei reduziertem Druck vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch über Kieselgel gereinigt (Cy/EtOAc, 0→10% EtOAc), wodurch 389 mg von Keton **33** (1.90 mmol, 68%) als hellgelbes Öl isoliert wurden.

M (C₁₃H₁₆O₂) = 204.26 g/mol.



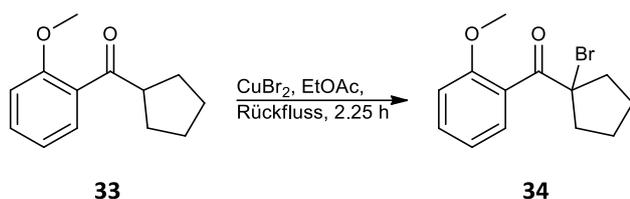
R_f = 0.57 (Cy/EtOAc, 4:1).

LC-MS: *t_R* = 3.78 min; (ESI) *m/z* = 205 [M+H]⁺.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.53 (dd, ³*J* = 7.6 Hz, ⁴*J* = 1.8 Hz, 1H, H7), 7.41 (td, ³*J* = 8.3 Hz, ⁴*J* = 1.8 Hz, 1H, H5), 7.00 – 6.91 (m, 2H, H4/H6), 3.87 (s, 3H, H11), 3.69 (quint, ³*J* = 7.9 Hz, 1H, H8), 1.89 – 1.80 (m, 4H), 1.70 – 1.56 (m, 4H).

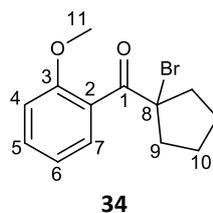
¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 206.8 (s, 1C, C1), 157.9 (s, 1C, C3), 132.7 (d, 1C), 130.0 (d, 1C), 129.6 (s, 1C, C2), 120.7 (d, 1C, C6), 111.5 (d, 1C, C4), 55.7 (q, 1C, C11), 51.3 (d, 1C, C8), 29.7 (t, 2C, C9), 26.2 (t, 2C, C10).

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.^[533]

5.2.1.1.2.3 Synthese von (1-Bromcyclopentyl)(2-methoxyphenyl)methanon (**34**)

Eine Suspension aus 389 mg Cyclopentyl(2-methoxyphenyl)methanon (**33**) (1.90 mmol, 1.00 Äq.) und 1.07 g CuBr₂ (4.80 mmol, 2.50 Äq.) in 5 ml EtOAc wurde 2.25 Stunden unter Rückfluss erhitzt (90°C Ölbadtemperatur). Anschließend wurde die grüne Reaktionslösung auf Raumtemperatur abgekühlt und der Feststoff abfiltriert. Das Filtrat wurde unter vermindertem Druck vom Lösungsmittel befreit, wobei weiterer Feststoff ausfiel. Zu diesem Rückstand wurden 10 ml CH₂Cl₂ zugegeben und die Suspension in einem Eisbad 10 Minuten stehen gelassen. Danach wurde filtriert und das Filtrat unter vermindertem Druck eingedunstet, wodurch 538 mg von Bromid **34** (1.90 mmol, 99%) als gelb-braunes Öl isoliert wurden.

M (C₁₃H₁₅BrO₂) = 283.16 g/mol.



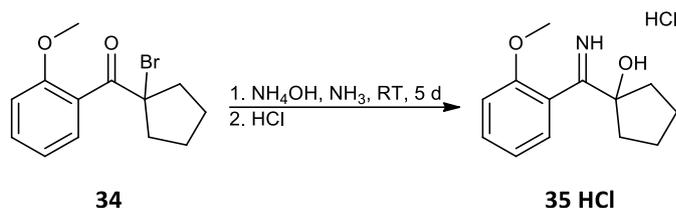
R_f = 0.61 (Cy/EtOAc, 9:1).

LC-MS: t_R = 4.02 min; (ESI) m/z = 283 [M+H]⁺, 285 [M+H]⁺.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.51 (d, ³J = 7.5 Hz, 1H, H7), 7.39 (t, ³J = 8.0 Hz, 1H, H5), 7.03 – 6.89 (m, 2H, H4/H6), 3.82 (s, 3H, H11), 2.45 – 2.25 (m, 4H), 2.09 – 1.96 (m, 2H), 1.89 – 1.76 (m, 2H).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 201.3 (s, 1C, C1), 156.1 (s, 1C, C3), 131.3 (d, 1C), 129.2 (s, 1C, C2), 128.8 (d, 1C), 120.4 (d, 1C, C6), 111.2 (d, 1C, C4), 75.6 (s, 1C, C8), 55.7 (q, 1C, C11), 40.5 (t, 2C, C9), 23.4 (t, 2C, C10).

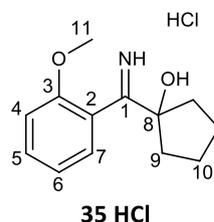
5.2.1.1.2.4 Synthese von 1-(Imino(2-methoxyphenyl)methyl)cyclopentanol Hydrochlorid (35 HCl)



10 ml einer konz. Ammoniaklösung wurde mit Hilfe eines Eisbades auf 0°C gekühlt und mit NH₃-Gas gesättigt. Diese Lösung wurde zu 538 mg Bromid **34** (1.90 mmol, 1.00 Äq.) gegeben und 5 Tage bei Raumtemperatur heftig gerührt. Der gebildete klebrig-braune Feststoff wurde abgetrennt, in 30 ml *n*-Heptan resuspendiert und 4 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Der helle Niederschlag wurde danach abfiltriert und getrocknet. Es wurden 217 mg von Hydroxyimin **35** als grauweißer Feststoff erhalten.

217 mg von Imin **35** (0.99 mmol, 1.00 Äq.) wurden in 5 ml Aceton gelöst, mit 87 µl konz. HCl (1.04 mmol, 1.05 Äq.) tropfenweise versetzt und danach eine Stunde bei 4°C stehen gelassen. Der gebildete Niederschlag wurde abfiltriert, mit kaltem Aceton gewaschen und im Hochvakuum getrocknet. Es wurden 200 mg des Iminiumsalzes **35 HCl** (0.78 mmol, 41%) als brauner Feststoff erhalten.

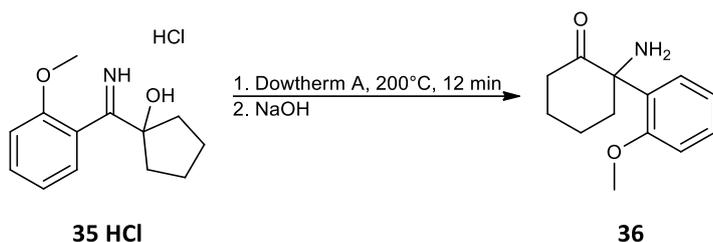
M (C₁₃H₁₈ClNO₂) = 255.74 g/mol.



LC-MS: t_R = 1.52 min; (ESI) m/z = 220 [M+H]⁺, 261 [M+ACN+H]⁺.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 13.45 (br, 1H, NH), 11.80 (br, 1H, NH), 7.61 – 7.46 (m, 1H, H5), 7.44 – 7.31 (m, 1H, H7), 7.13 – 6.97 (m, 2H, H4/H6), 5.88 (br, 1H, OH), 3.91 (s, 3H, H11), 2.22 – 2.12 (m, 2H), 2.07 – 1.83 (m, 4H), 1.80 – 1.61 (m, 2H).

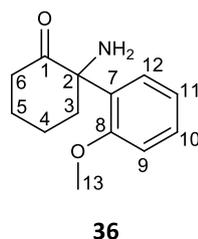
¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 194.8 (s, 1C, C1), 156.6 (s, 1C, C3), 133.9 (d, 1C, C7), 129.0 (d, 1C, C5), 120.4 (d, 1C, C6), 118.0 (s, 1C, C2), 112.0 (d, 1C, C4), 84.9 (s, 1C, C8), 56.3 (q, 1C, C11), 39.1 (t, 2C, C9), 24.1 (t, 2C, C10).

5.2.1.1.2.5 Synthese von 2-Amino-2-(2-methoxyphenyl)cyclohexanon (**36**)

Zu 1.5 ml Dowtherm A wurden bei 200°C 45 mg von Iminiumsalz **35 HCl** (0.18 mmol, 1.00 Äq.) portionsweise zugegeben und 12 Minuten bei dieser Temperatur gerührt. Dann wurde rasch auf 0°C abgekühlt und mit 5 ml Et₂O verdünnt, wobei sich ein farbloser Niederschlag bildete. Nachdem die Suspension über Nacht bei 4°C aufbewahrt wurde, wurde der Niederschlag abfiltriert, mit kaltem Et₂O gewaschen, unter vermindertem Druck vom Lösungsmittel befreit und im Hochvakuum getrocknet.

Der Rückstand wurde in Wasser gelöst und der pH-Wert mit Hilfe von 2M NaOH auf pH = 10 eingestellt. Die wässrige Phase wurde anschließend mit CH₂Cl₂ extrahiert (3 x 5 ml), die vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet und der Großteil des Lösungsmittels mit Hilfe eines Rotationsverdampfers entfernt. Der Rückstand wurde durch eine Filtration über eine kleine mit Kieselgel gefüllte Glasfritte gereinigt (CH₂Cl₂/MeOH, 0→10% MeOH). 10 mg des Norketamin-Derivats **36** (0.05 mmol, 28%) wurden als hellbraunes Öl erhalten.

M (C₁₃H₁₇NO₂) = 219.28 g/mol.



R_f = 0.45 (CH₂Cl₂/MeOH, 9:1).

LC-MS: t_R = 1.27 min; (ESI) m/z = 220 [M+H]⁺, 261 [M+ACN+H]⁺, 439 [2M+H]⁺.

GC-MS: t_R = 9.30 min; (EI, 70 eV) m/z (%) = 219 [M]⁺ (1), 191 (37), 162 (100), 134 (22).

FT-IR [ν in cm⁻¹]: 3373 (br), 2919 (m), 2850 (m), 1716 (s), 1632 (s), 1557 (m), 1491 (m), 1464 (m), 1375 (m), 1245 (m).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.53 (dd, ³J = 7.7 Hz, ⁴J = 1.5 Hz, 1H, H12), 7.30 (td, ³J = 8.2 Hz, ⁴J = 1.5 Hz, 1H, H10), 7.04 (td, ³J = 7.7 Hz, ⁴J = 1.0 Hz, 1H, H11), 6.88 (d, ³J = 8.2 Hz, ⁴J = 1.0 Hz, 1H, H9), 3.73 (s, 3H, H13), 2.85 – 2.72 (m, 1H, H3A), 2.43 – 2.30 (m, 2H, H6), 2.09 (s, 2H,

NH), 2.00 – 1.88 (m, 1H, H5A), 1.77 – 1.65 (m, 3H, H4/H5B), 1.65 – 1.50 (m, 1H, H3B).

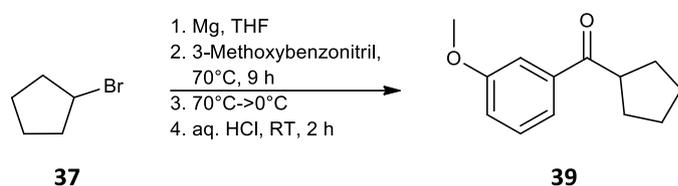
¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 213.8 (s, 1C, C1), 156.7 (s, 1C, C8), 130.8 (s, 1C, C7), 129.2 (d, 1C, C10), 127.4 (d, 1C, C12), 121.4 (d, 1C, C11), 111.7 (d, 1C, C9), 64.7 (s, 1C, C2), 55.2 (q, 1C, C13), 41.3 (t, 1C, C3), 39.1 (t, 1C, C6), 29.4 (t, 1C, C5), 22.6 (t, 1C, C4).

HR-MS (ESI): wurde in Abschnitt 5.2.5.1.1.5 mit dem entsprechenden Ammoniumsalz gemessen.

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.^[262]

5.2.1.1.3 Versuchte Synthese von *meta*-Methoxynorketamin (43)

5.2.1.1.3.1 Synthese von Cyclopentyl(3-methoxyphenyl)methanon (39)

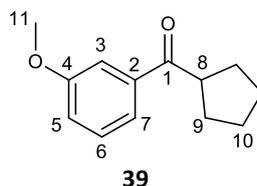


163 mg Mg-Späne (6.71 mmol, 2.00 Äq.) wurden in einem ausgeheizten Schlenkrohr unter Argonatmosphäre mit einer kleinen Spatelspitze Iod vorgelegt. Zur Aktivierung der Mg-Späne wurde das Iod mit Hilfe eines Heißluftgebläses sublimiert. Dann wurde ca. 1 ml einer Lösung aus 719 µl Bromcyclopentan (**37**) (6.71 mmol, 2.00 Äq.) in 7 ml trockenem THF rasch bei Raumtemperatur zugegeben, wobei eine stark exotherme Reaktion beobachtet wurde. Danach wurden die restlichen 6.7 ml dieser Lösung innerhalb von 20 Minuten zugetropft, so dass das Lösungsmittel stets unter leichtem Sieden gehalten wurde. Nach beendeter Zugabe des Bromids wurde eine Stunde bei 70°C weitergerührt.

Eine Lösung aus 410 µl 3-Methoxybenzonnitril (3.35 mmol, 1.00 Äq.) in 2 ml trockenem THF wurde anschließend bei Raumtemperatur zugetropft und die Reaktion danach 9 Stunden bei 70°C gerührt. Nach vollständigem Umsatz (DC-Kontrolle) wurde auf 0°C abgekühlt, mit 8 ml einer 3M HCl-Lösung versetzt und 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurden 10 ml EtOAc zugegeben und die organische Phase abgetrennt. Die wässrige Phase wurde weitere zwei Mal mit EtOAc extrahiert (2 x 10 ml), die vereinigten organischen Phasen mit einer ges. NaHCO₃-Lösung, Wasser und ges. NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und unter reduziertem Druck konzentriert. Nach einer säulenchromatographischen Reinigung über Kieselgel (Cy/EtOAc, 0→10% EtOAc) wurden 205 mg von Keton **39** (1.00 mmol, 30%) (Lit.:

33%)^[279] als hellgelbes Öl isoliert.

M (C₁₃H₁₆O₂) = 204.26 g/mol.



R_f = 0.70 (Cy/EtOAc, 4:1).

LC-MS: t_R = 3.85 min; (ESI) m/z = 205 [M+H]⁺, 246 [M+ACN+H]⁺.

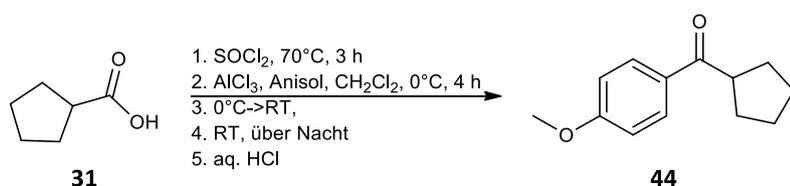
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.55 (dt, ³J = 7.8 Hz, ⁴J = 1.2 Hz, 1H, H7), 7.50 (dd, ⁴J = 2.7 Hz, 1H, H3), 7.36 (t, ³J = 8.0 Hz, 1H, H6), 7.08 (ddd, ³J = 8.0 Hz, ⁴J = 2.7 Hz, ⁴J = 1.2 Hz, 1H, H5), 3.85 (s, 3H, H11), 3.69 (quint, ³J = 7.9 Hz, 1H, H8), 1.95 – 1.87 (m, 4H), 1.78 – 1.59 (m, 4H).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 202.7 (s, 1C, C1), 159.9 (s, 1C, C4), 138.5 (s, 1C, C2), 129.6 (d, 1C), 121.2 (d, 1C), 119.2 (d, 1C), 112.9 (d, 1C), 55.5 (q, 1C, C11), 46.6 (d, 1C, C8), 30.2 (t, 2C, C9), 26.4 (t, 2C, C10).

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.^[279]

5.2.1.1.4 Versuchte Synthese von *para*-Methoxynorketamin (48)

5.2.1.1.4.1 Synthese von Cyclopentyl(4-methoxyphenyl)methanon (44)

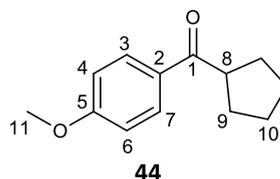


Zu 500 mg Cyclopentancarbonsäure (**31**) (4.38 mmol, 1.50 Äq.) wurden unter Rühren 381 µl Thionylchlorid (5.26 mmol, 1.80 Äq.) zugetropft, wobei eine Gasentwicklung beobachtet wurde. Die Reaktion wurde 3 Stunden auf 70°C erwärmt, bis keine Gasentwicklung mehr feststellbar war. Danach wurde das überschüssige Thionylchlorid unter vermindertem Druck abdestilliert.

Zu 581 mg des Carbonsäurechlorids (4.38 mmol, 1.50 Äq.), gelöst in 1 ml CH₂Cl₂, wurden bei 0°C 584 mg AlCl₃ (4.38 mmol, 1.50 Äq.) unter Rühren zugegeben. Danach wurden 317 µl Anisol (2.92 mmol, 1.00 Äq.), gelöst in 1 ml CH₂Cl₂, bei 0°C zugetropft und die Lösung bei dieser Temperatur 4 Stunden gerührt, um anschließend über Nacht bei Raumtemperatur weiterzurühren. Die rötliche Lösung wurde in 5 ml einer eiskalten 5M HCl-Lösung geschüttelt, die wässrige Phase wurde mit EtOAc extrahiert (3 x 7 ml), die vereinigten organischen Phasen

mit Wasser und ges. NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel befreit. Nach einer säulenchromatographischen Aufarbeitung über Kieselgel (Cy/EtOAc, 0→5% EtOAc) wurden 500 mg von Keton **44** (2.45 mmol, 84%) als hellgelbes Öl isoliert.

M (C₁₃H₁₆O₂) = 204.26 g/mol.



R_f = 0.69 (Cy/EtOAc, 4:1).

LC-MS: t_R = 3.76 min; (ESI) m/z = 205 [M+H]⁺, 246 [M+ACN+H]⁺.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.96 (d, ³J = 7.3 Hz, 2H, H3/H7), 6.93 (d, ³J = 7.3 Hz, 2H, H4/H6), 3.86 (s, 3H, H11), 3.66 (quint, ³J = 7.9 Hz, 1H, H8), 1.94 – 1.85 (m, 4H), 1.77 – 1.57 (m, 4H).

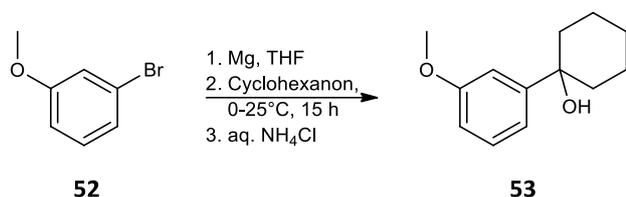
¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 201.5 (s, 1C, C1), 163.3 (s, 1C, C5), 130.8 (d, 2C, C3/C7), 130.0 (s, 1C, C2), 113.7 (d, 2C, C4/C6), 55.5 (q, 1C, C11), 46.1 (d, 1C, C8), 30.2 (t, 2C, C9), 26.4 (t, 2C, C10).

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.^[534]

5.2.1.2 Herstellung von Norketamin-Derivaten per Epoxidierung eines Arylcyclohexens

5.2.1.2.1 Synthese von meta-Methoxynorketamin (43)

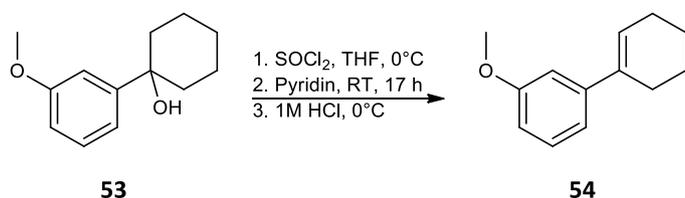
5.2.1.2.1.1 Synthese von 1-(3-Methoxyphenyl)cyclohexanol (53)



65 mg Mg-Späne (2.67 mmol, 2.00 Äq.) wurden in einem ausgeheizten Schlenkrohr unter Argonatmosphäre mit einer kleinen Spatelspitze Iod vorgelegt. Zur Aktivierung der Mg-Späne wurde das Iod mit Hilfe eines Heißluftgebläses sublimiert. Dann wurden 300 µl einer Lösung aus 339 µl 3-Bromanisol (**52**) (2.67 mmol, 2.00 Äq.) in 1.3 ml trockenem THF rasch bei Raumtemperatur zugegeben, wobei eine Wärmeentwicklung beobachtet wurde. Danach wurden die restlichen 1.336 ml dieser Lösung innerhalb von 10 Minuten zugetropft, so dass das Lösungsmittel stets unter leichtem Sieden gehalten wurde. Nach beendeter Zugabe des Bromids wurde eine Stunde bei 70°C weitergerührt.

Nachdem die Lösung auf 0°C abgekühlt und 139 µl Cyclohexanon (1.34 mmol, 1.00 Äq.) langsam zugetropft wurden, wurde 15 Stunden bei Raumtemperatur weitergerührt. Danach wurde die Reaktionsmischung in 2 ml Eiswasser gegeben und nachdem das Eis geschmolzen war, mit 5 ml ges. NH₄Cl-Lösung versetzt. Die wässrige Phase wurde mit Ether extrahiert (3 x 5 ml), die vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und bei reduziertem Druck vom Lösungsmittel befreit. Das gelbe Öl wurde ohne weitere Aufreinigung direkt für die nächste Reaktion eingesetzt.

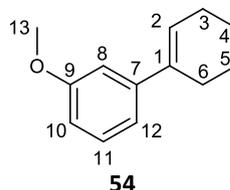
5.2.1.2.1.2 Synthese von 3'-Methoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1,1'-biphenyl (54)



Das Rohprodukt von Alkohol **53** (1.34 mmol, 1.00 Äq.), gelöst in 5 ml trockenem THF, wurde bei 0°C mit 584 µl Thionylchlorid (8.04 mmol, 6.00 Äq.) tropfenweise versetzt und 10 Minuten gerührt. Danach wurden bei 0°C 1.08 ml Pyridin (13.40 mmol, 10.00 Äq.) zugegeben und die Reaktionsmischung bei Raumtemperatur 17 Stunden gerührt. Daraufhin wurden 10 ml 1M HCl-Lösung zugegeben, die wässrige Phase mit EtOAc extrahiert (3 x 10 ml), die vereinigten

organischen Phasen über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer konzentriert. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch über Kieselgel gereinigt (Cy/EtOAc, 0→5% EtOAc), wodurch 165 mg von Cyclohexen **54** (0.88 mmol, 65%) (Lit.: 82%)^[285] als farbloses Öl erhalten wurden.

M ($\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}$) = 188.27 g/mol.



R_f = 0.80 (Cy/EtOAc, 9:1).

LC-MS: t_R = 3.26 min; (ESI) m/z = 189 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

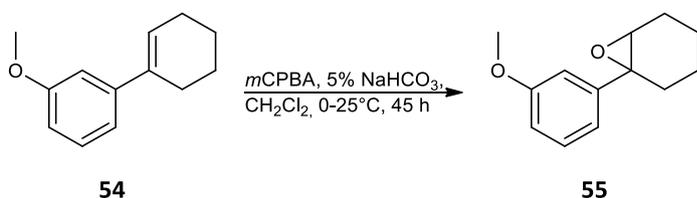
GC-MS: t_R = 8.04 min; (EI, 70 eV) m/z (%) = 188 $[\text{M}]^+$ (100), 159 (54), 129 (50), 115 (49), 91 (40), 77 (32).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 7.25 (t, 3J = 8.2 Hz, 1H, H11), 7.02 (d, 3J = 7.8 Hz, 1H, H10), 6.96 (dd, 4J = 2.7 Hz, 1H, H8), 6.80 (ddd, 3J = 8.2 Hz, 4J = 2.7 Hz, 4J = 1.0 Hz, 1H, H12), 6.18 – 6.14 (m, 1H, H2), 3.84 (s, 3H, H13), 2.48 – 2.39 (m, 2H), 2.28 – 2.19 (m, 2H), 1.85 – 1.77 (m, 2H), 1.73 – 1.65 (m, 2H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 159.6 (s, 1C, C9), 144.4 (s, 1C, C7), 136.6 (s, 1C, C1), 129.2 (d, 1C), 125.2 (d, 1C), 117.7 (d, 1C), 111.9 (d, 1C), 110.9 (d, 1C), 55.3 (q, 1C, C13), 27.6 (t, 1C), 26.0 (t, 1C), 23.2 (t, 1C), 22.3 (t, 1C).

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.^[279]

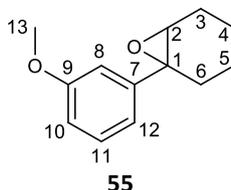
5.2.1.2.1.3 Synthese von 1-(3-Methoxyphenyl)-7-oxabicyclo[4.1.0]heptan (**55**)



548 mg von Cyclohexen **54** (2.91 mmol, 1.00 Äq.) wurden portionsweise unter Rühren bei 0°C zu einer Suspension bestehend aus 628 mg *meta*-Chlorperbenzoesäure (3.64 mmol, 1.25 Äq.) in 7 ml CH_2Cl_2 und 5 ml einer 5%igen NaHCO_3 -Lösung gegeben. Die Reaktion wurde 45 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurden 5 ml einer 10%igen $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung zugegeben und die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 extrahiert (3 x 10 ml). Die vereinigten organischen Phasen

wurden mit 10%iger NaHCO₃-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer konzentriert. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch über Kieselgel gereinigt (Cy/EtOAc, 0→10% EtOAc), wodurch 463 mg von Epoxid **55** (2.27 mmol, 78%) (Lit.: 72%)^[279] als farbloses Öl erhalten wurden.

M (C₁₃H₁₆O₂) = 204.26 g/mol.



R_f = 0.60 (Cy/EtOAc, 9:1).

LC-MS: t_R = 3.76 min; (ESI) m/z = 205 [M+H]⁺, 247 [M+ACN+H]⁺, 287 [M+2ACN+H]⁺, 409 [2M+H]⁺, 450 [2M+ACN+H]⁺.

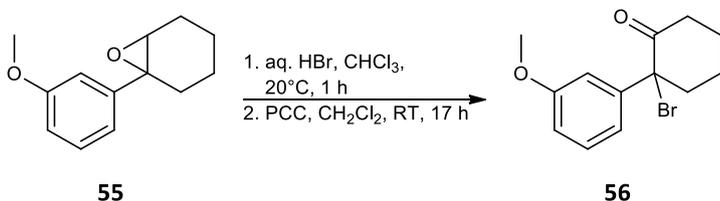
GC-MS: t_R = 8.60 min; (EI, 70 eV) m/z (%) = 204 [M]⁺ (14), 175 (86), 121 (100), 91 (23), 67 (59).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.25 (t, ³J = 8.1 Hz, 1H, H11), 6.98 (d, ³J = 7.8 Hz, ⁴J = 1.0 Hz, 1H, H12), 6.94 (dd, ⁴J = 2.7 Hz, 1H, H8), 6.80 (ddd, ³J = 8.1 Hz, ⁴J = 2.7 Hz, ⁴J = 1.0 Hz, 1H, H10), 3.80 (s, 3H, H13), 3.08 – 3.04 (m, 1H, H2), 2.32 – 2.23 (m, 1H), 2.16 – 2.05 (m, 1H), 2.03 – 1.96 (m, 2H), 1.65 – 1.41 (m, 3H), 1.39 – 1.26 (m, 1H).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 159.8 (s, 1C, C9), 144.3 (s, 1C, C7), 129.3 (d, 1C), 117.8 (d, 1C), 112.8 (d, 1C), 110.8 (d, 1C), 62.0 (d, 1C, C2), 60.3 (s, 1C, C1), 55.3 (q, 1C, C13), 29.0 (t, 1C), 24.8 (t, 1C), 20.2 (t, 1C), 19.9 (t, 1C).

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.^[279,285]

5.2.1.2.1.4 Synthese von 2-Brom-2-(3-methoxyphenyl)cyclohexanon (**56**)

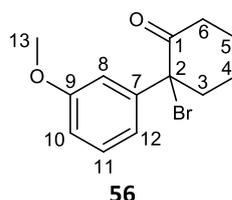


Eine Suspension aus 90 mg Epoxid **55** (0.44 mmol, 1.00 Äq.) in 2 ml Chloroform wurde mit 1002 µl 48%iger Bromwasserstoffsäure (8.80 mmol, 20.00 Äq.) eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Danach wurde die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ extrahiert (3 x 2 ml), die vereinigten organischen Phasen mit ges. NaHCO₃-Lösung und Wasser gewaschen, über Na₂SO₄

getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel befreit.

Der Rückstand wurde unter einer Stickstoffatmosphäre in 4 ml CH_2Cl_2 gelöst, mit 142 mg Pyridiniumchlorochromat (0.66 mmol, 1.50 Äq.) versetzt und 17 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wurde über Celite filtriert, das Filtrat mit verd. HCl-Lösung, Wasser und ges. NaCl-Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und bei reduziertem Druck konzentriert. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch über Kieselgel gereinigt (Cy/EtOAc, 0→5% EtOAc), wodurch 38 mg von Keton **56** (0.13 mmol, 31%) (Lit.: 64%)^[279] als farbloses Öl erhalten wurden.

M ($\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{BrO}_2$) = 283.16 g/mol.



R_f = 0.65 (Cy/EtOAc, 9:1).

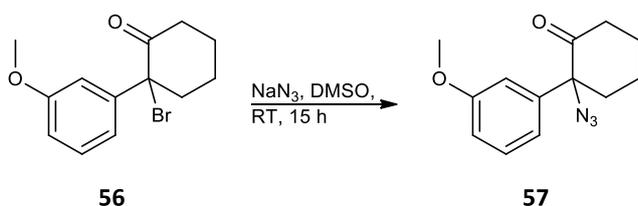
GC-MS: t_R = 10.05 min; (EI, 70 eV) m/z (%) = 202 [$\text{M}-\text{Br}$]⁺ (100), 174 (32), 146 (68).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 7.30 (t, 3J = 8.1 Hz, 1H, H11), 6.99 (d, 3J = 7.8 Hz, 1H, H12), 6.96 (dd, 4J = 2.6 Hz, 1H, H8), 6.85 (dd, 3J = 8.1, 4J = 2.6 Hz, 1H, H10), 3.80 (s, 3H, H13), 3.07 – 2.99 (m, 1H), 2.94 – 2.86 (m, 1H), 2.63 – 2.55 (m, 1H), 2.52 – 2.43 (m, 1H), 1.97 – 1.81 (m, 4H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 202.8 (s, 1C, C1), 159.9 (s, 1C, C9), 140.8 (s, 1C, C7), 129.9 (d, 1C, C11), 119.6 (d, 1C), 113.8 (d, 1C), 113.7 (d, 1C), 72.8 (s, 1C, C2), 55.5 (q, 1C, C13), 42.8 (t, 1C), 39.0 (t, 1C), 27.4 (t, 1C), 23.5 (t, 1C).

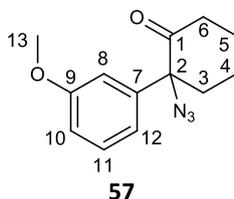
Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.^[279]

5.2.1.2.1.5 Synthese von 2-Azido-2-(3-methoxyphenyl)cyclohexanon (**57**)



26 mg Natriumazid (0.40 mmol, 3.00 Äq.) wurden zu einer Lösung aus 38 mg Bromid **56** (0.13 mmol, 1.00 Äq.) in 2 ml DMSO gegeben und bei Raumtemperatur 15 Stunden gerührt. Danach wurden 2 ml Wasser zugegeben und die wässrige Phase mit EtOAc extrahiert (3 x 5 ml).

Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser und ges. NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und bei vermindertem Druck konzentriert. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch über Kieselgel gereinigt (Cy/EtOAc, 0→5% EtOAc), wodurch 29 mg von Azid **57** (0.12 mmol, 91%) (Lit.: 76%)^[279] als farbloses Öl erhalten wurden.



M (C₁₃H₁₅N₃O₂) = 245.28 g/mol.

R_f = 0.64 (Cy/EtOAc, 9:1).

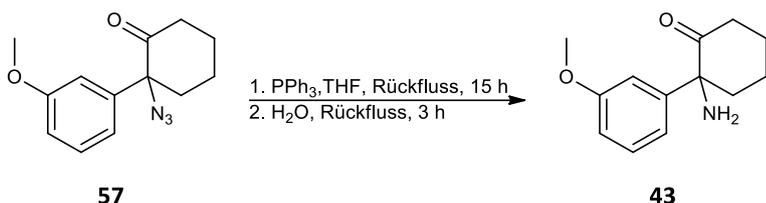
GC-MS: t_R = 9.98 min; (EI, 70 eV) m/z (%) = 217 [M-CO]⁺ (45), 137 (100), 107 (8).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.37 (t, ³J = 8.0 Hz, 1H, H11), 6.93 (dd, ³J = 8.0, ⁴J = 2.6 Hz, 1H), 6.87 (d, ³J = 7.8 Hz, 1H), 6.83 (dd, ⁴J = 2.6 Hz, 1H, H8), 3.82 (s, 3H, H13), 2.80 – 2.71 (m, 1H), 2.57 – 2.48 (m, 1H), 2.46 – 2.34 (m, 1H), 2.01 – 1.65 (m, 5H).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 206.9 (s, 1C, C1), 160.5 (s, 1C, C9), 136.8 (s, 1C, C7), 130.6 (d, 1C, C11), 119.1 (d, 1C), 114.2 (d, 1C), 113.0 (d, 1C), 74.5 (s, 1C, C2), 55.5 (q, 1C, C13), 40.1 (t, 1C), 36.5 (t, 1C), 27.4 (t, 1C), 22.1 (t, 1C).

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.^[279]

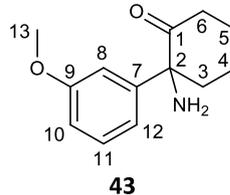
5.2.1.2.1.6 Synthese von 2-Amino-2-(3-methoxyphenyl)cyclohexanon (**43**)



34 mg Triphenylphosphan (0.13 mmol, 1.10 Äq.) wurden unter Rühren zu einer Lösung aus 29 mg Azid **57** (0.12 mmol, 1.00 Äq.) in 1 ml THF gegeben und 15 Stunden unter Rückfluss erwärmt. Dann wurden 10 µl Wasser (0.56 mmol, 4.30 Äq.) zugegeben und weitere 3 Stunden unter Rückfluss erwärmt. Anschließend wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert und der Rückstand mit 2 ml CH₂Cl₂ und 2 ml einer 1M HCl-Lösung verdünnt. Die wässrige Phase wurde mit ges. NaHCO₃-Lösung auf pH = 10 eingestellt und mit CH₂Cl₂ extrahiert (3 x 5 ml). Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser und ges. NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und bei vermindertem Druck konzentriert. Der

Rückstand wurde säulenchromatographisch über Kieselgel gereinigt (Cy/EtOAc, 0→45% EtOAc), wodurch 98 mg einer Mischung aus Norketaminderivat **43** und Triphenylphosphanoxid (TPPO) erhalten wurden. Die Ausbeute wurde durch Bestimmung des Massenanteils $w(\mathbf{43})$ aus dem $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum bestimmt ($w(\mathbf{43}) = 0.196$; 19 mg, 0.09 mmol, 73%).

$M(\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NO}_2) = 219.28 \text{ g/mol}$.



$R_f = 0.54$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 9:1).

LC-MS: $t_R = 1.13 \text{ min}$; (ESI) $m/z = 220 [\text{M}+\text{H}]^+$, $261 [\text{M}+\text{ACN}+\text{H}]^+$, $439 [2\text{M}+\text{H}]^+$.

GC-MS: $t_R = 9.42 \text{ min}$; (EI, 70 eV) m/z (%) = 219 $[\text{M}]^{++}$ (1), 191 (56), 162 (100), 91 (9), 77 (11).

FT-IR [ν in cm^{-1}]: 3345 (br), 2950 (s), 2870 (m), 2801 (m), 1720 (s), 1632 (m), 1557 (m), 1462 (s), 1430 (s), 1377 (s), 1079 (s), 1041 (m), 752 (s).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 7.33 – 7.26 (m, 1H, H11), 6.88 – 6.79 (m, 3H, H8/H10/H12), 3.80 (s, 3H, H13), 2.88 – 2.77 (m, 1H, H3A), 2.49 – 2.34 (m, 2H, H6), 2.19 (s, 2H, NH), 2.02 – 1.94 (m, 1H, H5A), 1.84 – 1.61 (m, 4H, H3B/H4/H5B).

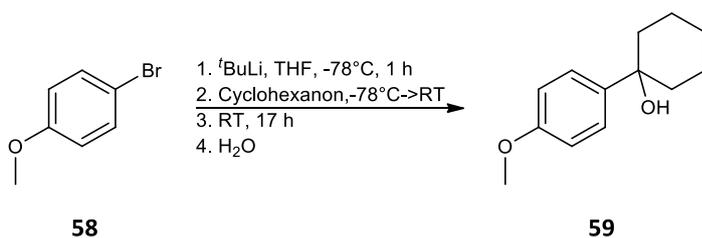
$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 213.3 (s, 1C, C1), 160.3 (s, 1C, C9), 143.4 (s, 1C, C7), 130.3 (d, 1C, C11), 118.4 (d, 1C), 112.7 (d, 1C), 112.2 (d, 1C), 66.4 (s, 1C, C2), 55.3 (q, 1C, C13), 39.9 (t, 1C, C6), 39.4 (t, 1C, C3), 28.1 (t, 1C, C5), 22.7 (t, 1C, C4).

HR-MS (ESI): wurde in Abschnitt 5.2.5.1.1.6 mit dem entsprechenden Ammoniumsalz gemessen.

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.^[262]

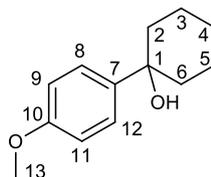
5.2.1.2.2 Begonnene Synthese von *para*-Methoxynorketamin (**48**)

5.2.1.2.2.1 Synthese von 1-(4-Methoxyphenyl)cyclohexanol (**59**)



3.52 ml einer 1.9M *tert*-Butyllithiumlösung in Pentan (6.68 mmol, 2.50 Äq.) wurden unter Rühren bei -78°C zu einer Lösung aus 500 mg 4-Bromanisol (**58**) (2.67 mmol, 1.00 Äq.) in 3 ml trocknen THF unter Stickstoffatmosphäre langsam zugetropft, wobei sich die Lösung gelb verfärbte. Es wurde 1 h bei -78°C gerührt, bevor 276 µl Cyclohexanon (2.67 mmol, 1.00 Äq.) zugegeben wurden. Danach wurde langsam auf Raumtemperatur erwärmt und 17 Stunden weitergerührt. Die Lösung wurde dann auf 0°C abgekühlt und die Reaktion durch Zugabe von 2 ml eiskaltem Wasser beendet. Die wässrige Phase wurde mit EtOAc extrahiert (3 x 10 ml), die vereinigten organischen Phasen mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und bei reduziertem Druck vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch über Kieselgel gereinigt (Cy/EtOAc, 0→20% EtOAc), wodurch 106 mg von Alkohol **59** (0.51 mmol, 19%) (Lit.: 95%)^[295] als hellgelbes Öl isoliert wurde.

M (C₁₃H₁₈O₂) = 206.28 g/mol.



59

R_f = 0.81 (Cy/EtOAc, 4:1).

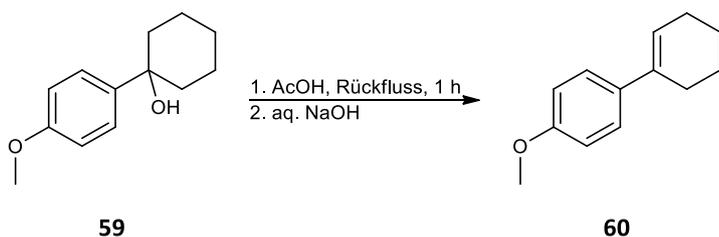
LC-MS: t_R = 3.22 min; (ESI) m/z = 189 [M-OH]⁺.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.48 – 7.36 (m, 2H, H8/H12), 6.93 – 6.82 (m, 2H, H9/H11), 3.80 (s, 3H, H13), 1.87 – 1.68 (m, 8H), 1.66 – 1.56 (m, 2H), 1.35 – 1.24 (m, 1H).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 158.3 (s, 1C, C10), 141.7 (s, 1C, C7), 125.9 (d, 2C, C8/C12), 113.5 (d, 2C, C9/C11), 72.8 (s, 1C, C1), 55.3 (q, 1C, C13), 39.0 (t, 2C, C2/C6), 25.6 (t, 1C, C4), 22.3 (t, 2C, C3/C5).

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.^[535]

5.2.1.2.2.2 Synthese von 4'-Methoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1,1'-biphenyl (**60**)



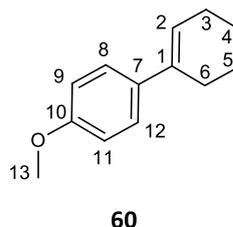
59

60

106 mg von Alkohol **59** (0.51 mmol, 1.00 Äq.) wurden in 1 ml konz. Essigsäure (17.49 mmol,

34.30 Äq.) eine Stunde unter Rückfluss erwärmt. Danach wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und der pH-Wert mit Hilfe von 1M NaOH-Lösung auf pH = 7 eingestellt, mit 5 ml EtOAc versetzt und die organische Phase abgetrennt. Die wässrige Phase wurde weitere zwei Mal mit EtOAc extrahiert (2 x 5 ml), die vereinigten organischen Phasen mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und im Vakuum konzentriert. Es wurden 62 mg von Cyclohexen **60** (0.33 mmol, 65%) als farbloses Öl erhalten.

M (C₁₃H₁₆O) = 188.27 g/mol.



LC-MS: $t_R = 4.55$ min; (ESI) $m/z = 189$ [M+H]⁺.

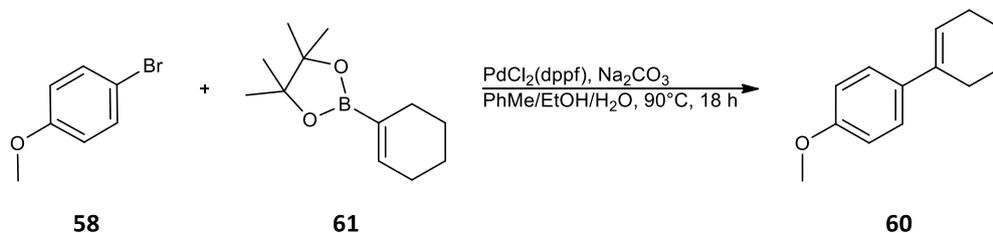
GC-MS: $t_R = 8.12$ min; (EI, 70 eV) m/z (%) = 188 [M]⁺ (100), 173 (24), 159 (51), 145 (25), 129 (38), 115 (34), 91 (27), 77 (22).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.34 – 7.27 (m, 2H, H8/H12), 6.86 – 6.80 (m, 2H, H9/H11), 6.05 – 5.99 (m, 1H, H2), 3.78 (s, 3H, H13), 2.40 – 2.32 (m, 2H), 2.22 – 2.14 (m, 2H), 1.80 – 1.70 (m, 2H), 1.68 – 1.59 (m, 2H).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 158.5 (s, 1C, C10), 136.0 (s, 1C), 135.4 (s, 1C), 126.0 (d, 2C, C8/C12), 123.2 (d, 1C, C2), 113.6 (d, 2C, C9/C11), 55.3 (q, 1C, C13), 27.6 (t, 1C), 25.9 (t, 1C), 23.2 (t, 1C), 22.3 (t, 1C).

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.^[535]

5.2.1.2.2.3 Synthese von 4'-Methoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1,1'-biphenyl (**60**)



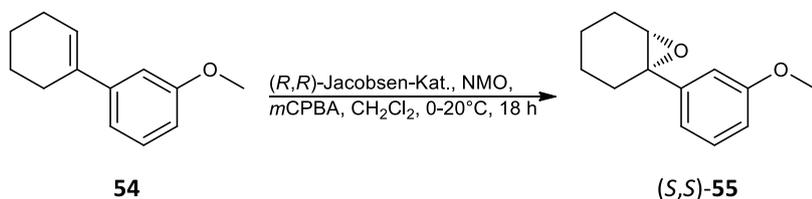
54 mg 4-Bromanisol (**58**) (0.29 mmol, 1.00 Äq.), 95 μ l 2-(Cyclohex-1-en-1-yl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan (**61**) (0.44 mmol, 1.50 Äq.), 92 mg Na₂CO₃ (0.87 mmol, 3.00 Äq.) und 11 mg PdCl₂(dppf) (0.015 mmol, 0.05 Äq.) wurden, gelöst in 1.25 ml einer 1:1:0.5-Mischung aus Toluol, Ethanol und Wasser, 18 Stunden bei 90°C gerührt. Danach wurden 2 ml EtOAc und

2 ml Wasser zugegeben, die organische Phase abgetrennt und die wässrige Phase weitere zwei Mal mit EtOAc extrahiert (2 x 5 ml). Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser, ges. NaHCO₃- und ges. NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer konzentriert. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch über Kieselgel gereinigt (Cy/EtOAc, 0→5% EtOAc), wodurch 21 mg von Cyclohexen **60** (0.11 mmol, 38%) als farbloses Öl erhalten wurden.

Die analytischen Daten stimmen mit den Daten aus Abschnitt 5.2.1.2.2.2 überein.

5.2.1.2.3 Enantioselektive Epoxidierung

5.2.1.2.3.1 Synthese von (1*S*,6*S*)-1-(3-Methoxyphenyl)-7-oxabicyclo[4.1.0]heptan ((*S,S*)-**55**)



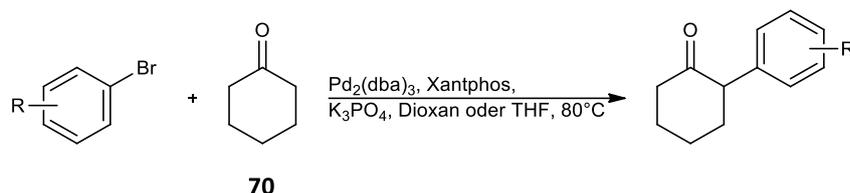
Eine Lösung aus 25 mg Cyclohexen **54** (0.13 mmol, 1.00 Äq.), 3 mg (*R,R*)-(-)-*N,N'*-Bis(3,5-di-*tert*-butylsalicyliden)-1,2-cyclohexandiaminomangan(III) chlorid (0.005 mmol, 0.04 Äq.) und 88 mg *N*-Methylmorpholin-*N*-oxid·H₂O (0.65 mmol, 5.00 Äq.) in 1.4 ml CH₂Cl₂ wurde bei 0°C mit 45 mg *meta*-Chlorperbenzoesäure (0.26 mmol, 2.00 Äq.) versetzt. Nachdem die Reaktionsmischung 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt wurde, wurden 1.3 ml einer 1M NaOH-Lösung (1.30 mmol, 10.00 Äq.) zugegeben und die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ extrahiert (3 x 5 ml). Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und bei reduziertem Druck konzentriert. Nach einer säulenchromatographischen Reinigung über Kieselgel (Cy/EtOAc, 0→5% EtOAc) wurden 5 mg von (*S,S*)-Epoxid **55** (0.02 mmol, 19%) als farbloses Öl erhalten.

Chirale HPLC: $t_R = 56.28$ min; *n*-Heptan/MTBE = 99:1; 1 ml/min.

Die übrigen analytischen Daten stimmen mit den Daten aus Abschnitt 5.2.1.2.1.3 überein.

5.2.1.3 Herstellung von α -Arylcyclohexanon-Derivaten per Pd-katalysierter α -Arylierung von Cyclohexanon

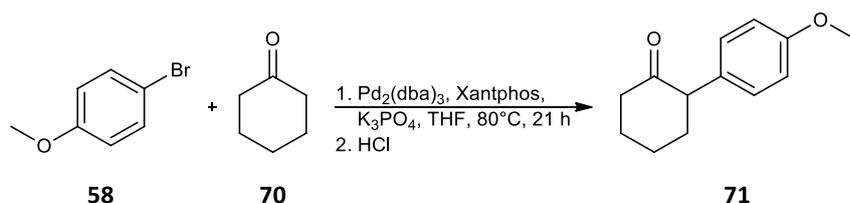
5.2.1.3.1 Allgemeine Arbeitsvorschrift A (Tabelle 3 und Tabelle 4)



2.30 Äq. Kaliumphosphat, 0.5 mol%. $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ und 1.1 mol% Xantphos wurden in einem ofengetrockneten Schlenkrohr mit Magnetrührstab unter Stickstoffatmosphäre vorgelegt. Das Reaktionsgefäß wurde 3x evakuiert und mit Stickstoff befüllt. Danach wurde über ein Gummiseptum wasserfreies Dioxan oder THF zugegeben (1M Lösung) und mit Arylbromid (1.00 Äq.) und Cyclohexanon (**70**) (2.00 Äq.) versetzt. Die Reaktionslösung wurde anschließend so lange auf 80°C im Ölbad oder unter Mikrowellenbestrahlung erwärmt, bis das Edukt komplett verbraucht war (LC-Kontrolle).

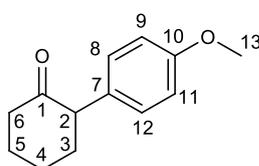
Danach wurde auf 0°C abgekühlt und die Reaktion durch Zugabe von 1M HCl beendet. Die wässrige Phase wurde mit EtOAc extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und im Vakuum konzentriert. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch über Kieselgel gereinigt (Cy/EtOAc, 0→20% EtOAc).

5.2.1.3.1.1 Synthese von 2-(4-Methoxyphenyl)cyclohexanon (**71**)



Titelverbindung **71** wurde entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift **A** aus 4-Bromanisol (**58**) (377 μl , 3.00 mmol) hergestellt. Unter Verwendung des Lösungsmittels THF wurde die Reaktion wurde 21 Stunden auf 80°C im Ölbad erwärmt. Es wurden 106 mg von Keton **71** (0.52 mmol, 17%) als farbloser Feststoff isoliert.

M ($\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_2$) = 204.26 g/mol.



LC-MS: $t_R = 3.14$ min; (ESI) $m/z = 205$ $[M+H]^+$, 246 $[M+ACN+H]^+$.

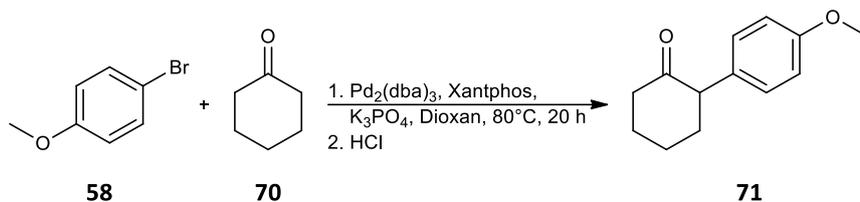
GC-MS: $t_R = 9.64$ min; (EI, 70 eV) m/z (%) = 204 $[M]^+$ (59), 176 (16), 147 (100), 121 (30).

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = $7.08 - 7.01$ (m, 2H, H8/H12), $6.90 - 6.83$ (m, 2H, H9/H11), 3.77 (s, 3H, H13), 3.55 (dd, $^3J = 12.2, 5.4$ Hz, 1H, H2), $2.55 - 2.36$ (m, 2H), $2.28 - 2.18$ (m, 1H), $2.17 - 2.06$ (m, 1H), $2.04 - 1.91$ (m, 2H), $1.86 - 1.73$ (m, 2H).

^{13}C -NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 210.7 (s, 1C, C1), 158.4 (s, 1C, C10), 130.9 (s, 1C, C7), 129.4 (d, 2C, C8/C12), 113.8 (d, 2C, C9/C11), 56.5 (d, 1C, C2), 55.2 (q, 1C, C13), 42.2 (t, 1C), 35.3 (t, 1C), 27.9 (t, 1C), 25.4 (t, 1C).

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.^[345]

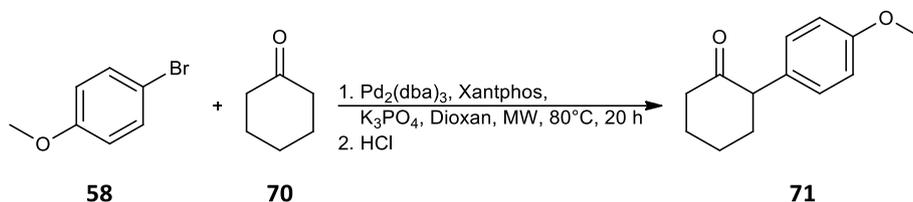
5.2.1.3.1.2 Synthese von 2-(4-Methoxyphenyl)cyclohexanon (71)



Titelverbindung **71** wurde entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift **A** aus 4-Bromanisol (**58**) ($377 \mu\text{l}$, 3.00 mmol) hergestellt. Unter Verwendung des Lösungsmittels Dioxan wurde die Reaktion wurde 20 Stunden auf 80°C im Ölbad erwärmt. Es wurden 142 mg von Keton **71** (0.70 mmol, 23%) als farbloser Feststoff isoliert.

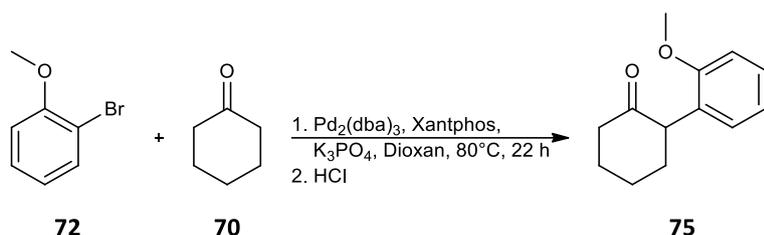
Die analytischen Daten stimmen mit den Daten aus Abschnitt 5.2.1.3.1.1 überein.

5.2.1.3.1.3 Synthese von 2-(4-Methoxyphenyl)cyclohexanon (71)



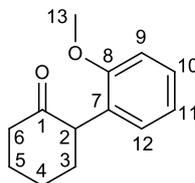
Titelverbindung **71** wurde entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift **A** aus 4-Bromanisol (**58**) ($753 \mu\text{l}$, 6.00 mmol) hergestellt. Unter Verwendung des Lösungsmittels Dioxan wurde die Reaktion wurde 20 Stunden auf 80°C unter Mikrowellenbestrahlung erwärmt. Es wurden 177 mg von Keton **71** (0.87 mmol, 14%) als farbloser Feststoff isoliert.

Die analytischen Daten stimmen mit den Daten aus Abschnitt 5.2.1.3.1.1 überein.

5.2.1.3.1.4 Synthese von 2-(2-Methoxyphenyl)cyclohexanon (**75**)

Titelverbindung **75** wurde entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift **A** aus 2-Bromanisol (**72**) (1.49 ml, 12.00 mmol) hergestellt. Unter Verwendung des Lösungsmittels Dioxan wurde die Reaktion wurde 22 Stunden auf 80°C im Ölbad erwärmt. Es wurden 532 mg von Keton **75** (2.60 mmol, 22%) als gelbliches Öl isoliert.

M (C₁₃H₁₆O₂) = 204.26 g/mol.



75

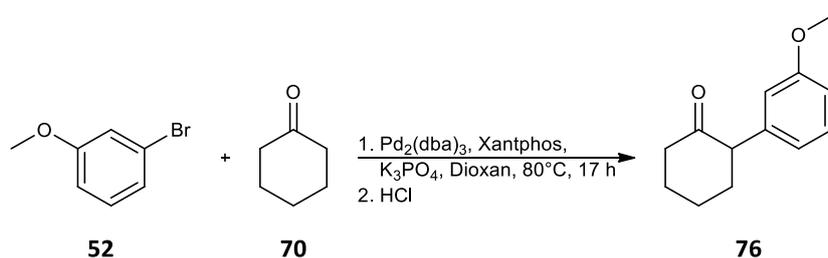
LC-MS: $t_R = 3.37 \text{ min}$; (ESI) $m/z = 205 [M+H]^+$, $246 [M+ACN+H]^+$, $268 [M+ACN+Na]^+$, $409 [2M+H]^+$.

GC-MS: $t_R = 9.23 \text{ min}$; (EI, 70 eV) $m/z (\%) = 204 [M]^+$ (100), 147 (69), 121 (30).

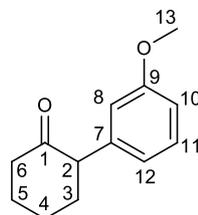
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.26 – 7.21 (m, 1H), 7.13 – 7.08 (m, 1H), 6.97 – 6.92 (m, 1H), 6.87 (d, $^3J = 8.2 \text{ Hz}$, 1H), 3.94 (dd, $^3J = 12.7, 5.4 \text{ Hz}$, 1H, H₂), 3.76 (s, 3H, H₁₃), 2.56 – 2.43 (m, 2H), 2.24 – 2.12 (m, 2H), 2.09 – 1.97 (m, 2H), 1.88 – 1.73 (m, 2H).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 210.0 (s, 1C, C₁), 157.0 (s, 1C, C₈), 128.8 (d, 1C), 128.0 (d, 1C), 127.9 (s, 1C, C₇), 120.6 (d, 1C), 110.6 (d, 1C, C₉), 55.5 (q, 1C, C₁₃), 51.1 (d, 1C, C₂), 42.4 (t, 1C), 33.5 (t, 1C), 27.7 (t, 1C), 25.8 (t, 1C).

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.^[536]

5.2.1.3.1.5 Synthese von 2-(3-Methoxyphenyl)cyclohexanon (**76**)

Titelverbindung **76** wurde entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift **A** aus 3-Bromanisol (**52**) (1.51 ml, 12.00 mmol) hergestellt. Unter Verwendung des Lösungsmittels Dioxan wurde die Reaktion wurde 17 Stunden auf 80°C im Ölbad erwärmt. Es wurden 1.27 g von Keton **76** (6.22 mmol, 52%) als hellgelbes Öl isoliert.



M (C₁₃H₁₆O₂) = 204.26 g/mol.

76

R_f = 0.54 (Cy/EtOAc, 4:1).

LC-MS: *t_R* = 3.14 min; (ESI) *m/z* = 205 [M+H]⁺, 246 [M+ACN+H]⁺, 268 [M+ACN+Na]⁺, 409 [2M+H]⁺.

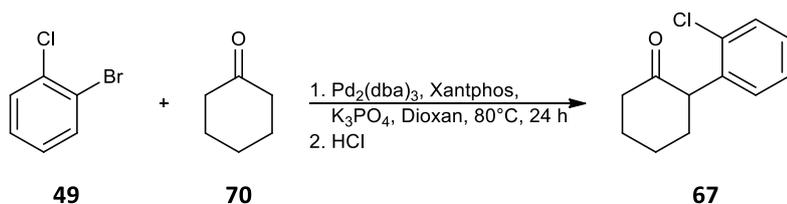
FT-IR [*ν* in cm⁻¹]: 2937 (m), 2863 (w), 2836 (w), 1709 (s), 1602 (m), 1585 (m), 1492 (m), 1450 (m), 1283 (m), 1259 (m), 1047 (m), 781 (m).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.22 (t, ³*J* = 7.9 Hz, 1H, H11), 6.77 (dd, ³*J* = 8.3, ⁴*J* = 2.6, 1.0 Hz, 1H), 6.73 – 6.65 (m, 2H), 3.74 (s, 3H, H13), 3.55 (dd, ³*J* = 12.1, 5.4 Hz, 1H, H2), 2.52 – 2.33 (m, 2H), 2.27 – 2.16 (m, 1H), 2.14 – 1.88 (m, 3H), 1.83 – 1.70 (m, 2H).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 209.9 (s, 1C, C1), 159.3 (s, 1C, C9), 140.2 (s, 1C, C7), 129.1 (d, 1C), 120.7 (d, 1C), 114.3 (d, 1C), 111.9 (d, 1C), 57.1 (d, 1C, C2), 54.9 (q, 1C, C13), 42.0 (t, 1C), 34.8 (t, 1C), 27.6 (t, 1C), 25.1 (t, 1C).

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.^[536]

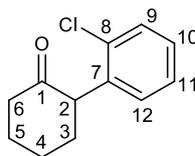
5.2.1.3.1.6 Synthese von 2-(2-Chlorphenyl)cyclohexanon (**67**)



Titelverbindung **67** wurde entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift **A** aus 1-Brom-2-chlorbenzol (**49**) (348 µl, 3.00 mmol) hergestellt. Unter Verwendung des Lösungsmittels Dioxan wurde die Reaktion wurde 24 Stunden auf 80°C im Ölbad erwärmt. Es wurden 230 mg von

Keton **67** (1.10 mmol, 37%) als hellgelber Feststoff isoliert.

M (C₁₂H₁₃ClO) = 208.68 g/mol.



67

LC-MS: $t_R = 3.48$ min; (ESI) $m/z = 209$ [M+H]⁺, 250 [M+ACN+H]⁺, 417 [2M+H]⁺.

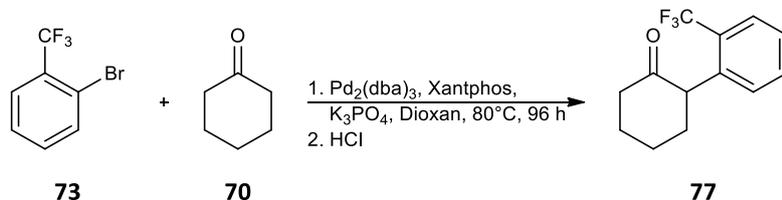
GC-MS: $t_R = 9.15$ min; (EI, 70 eV) m/z (%) = 208 [M]⁺ (2), 173 (100), 145 (24).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.33 (dd, ³J = 7.8 Hz, ⁴J = 1.4 Hz, 1H), 7.25 – 7.12 (m, 3H), 4.06 (dd, ³J = 12.9, 5.4 Hz, 1H, H2), 2.56 – 2.44 (m, 2H), 2.26 – 2.08 (m, 2H), 2.02 – 1.90 (m, 2H), 1.87 – 1.65 (m, 2H).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 208.4 (s, 1C, C1), 136.6 (s, 1C, C7), 134.0 (s, 1C, C8), 129.3 (d, 1C), 129.1 (d, 1C), 127.9 (d, 1C), 126.6 (d, 1C), 53.8 (d, 1C, C2), 42.2 (t, 1C, C6), 33.7 (t, 1C, C3), 27.5 (t, 1C, C5), 25.5 (t, 1C, C4).

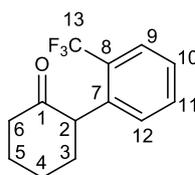
Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.^[537]

5.2.1.3.1.7 Synthese von 2-(2-(Trifluormethyl)phenyl)cyclohexanon (**77**)



Titelverbindung **77** wurde entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift **A** aus 1-Brom-2-(trifluormethyl)benzol (**73**) (1.62 ml, 12.00 mmol) hergestellt. Unter Verwendung des Lösungsmittels Dioxan wurde die Reaktion wurde 96 Stunden auf 80°C im Ölbad erwärmt. Es wurden 1.08 g von Keton **77** (4.46 mmol, 37%) als farbloses Öl isoliert.

M (C₁₃H₁₃F₃O) = 242.24 g/mol.



77

LC-MS: $t_R = 3.70$ min; (ESI) $m/z = 243$ [M+H]⁺, 284 [M+ACN+H]⁺.

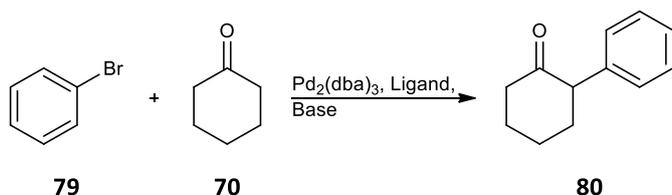
GC-MS: $t_R = 8.28$ min; (EI, 70 eV) m/z (%) = 242 $[M]^{+}$ (27), 198 (61), 172 (15), 129 (100).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 7.64 (d, $^3J = 8.3$ Hz, 1H, H9), 7.53 (t, $^3J = 7.7$ Hz, 1H, H11), 7.37 – 7.31 (m, 2H, H10/H12), 4.06 (dd, $^3J = 12.4, 5.2$ Hz, 1H, H2), 2.59 – 2.45 (m, 2H), 2.33 – 2.15 (m, 2H), 2.07 – 1.93 (m, 2H), 1.92 – 1.76 (m, 2H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 209.0 (s, 1C, C1), 137.8 (s, 1C, C7), 131.7 (d, 1C), 130.5 (d, 1C), 128.6 (sq, $^2J_{\text{CF}} = 29.2$ Hz, 1C, C8), 126.9 (d, 1C), 125.7 (dq, $^3J_{\text{CF}} = 5.8$ Hz, 1C, C9), 124.6 (sq, $^1J_{\text{CF}} = 274$ Hz, 1C, C13), 53.4 (d, 1C, C2), 42.4 (t, 1C, C6), 36.0 (t, 1C, C3), 28.0 (t, 1C, C5), 25.9 (t, 1C, C4).

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.^[538]

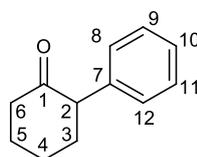
5.2.1.3.2 Allgemeine Arbeitsvorschrift B zur Optimierung der Synthese von 2-Phenylcyclohexanon (**80**) (Tabelle 5)



2.50 Äq. Base, 1.0 mol%. $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ und 2.2 mol% Xantphos (bzw. 4.4 mol% bei einzähligen Liganden) wurden in einem ofengetrockneten Schlenkrohr mit Magnetrührstab unter Argonatmosphäre vorgelegt. Das Reaktionsgefäß wurde 3x evakuiert und mit Argon befüllt. Daraufhin wurde durch Zugabe von wasserfreiem Lösungsmittel über ein Gummiseptum eine 1M Lösung hergestellt, die mit Brombenzol (**79**) (1.00 Äq.) versetzt wurde. Anschließend wurde Cyclohexanon (**70**) (2.00 Äq.) tropfenweise zugegeben und die Reaktionslösung so lange erwärmt, bis das Edukt komplett verbraucht war (GC-Kontrolle).

Danach wurde auf 0°C abgekühlt und die Reaktion durch Zugabe von Wasser beendet. Die wässrige Phase wurde mit MTBE extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und im Vakuum konzentriert. Keton (**80**) wurde durch eine säulenchromatographische Aufarbeitung über Kieselgel (Cy/EtOAc, 0→15% EtOAc) isoliert.

M ($\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{O}$) = 174.24 g/mol.



80

LC-MS: $t_R = 3.24$ min; (ESI) $m/z = 175 [M+H]^+$, $216 [M+ACN+H]^+$.

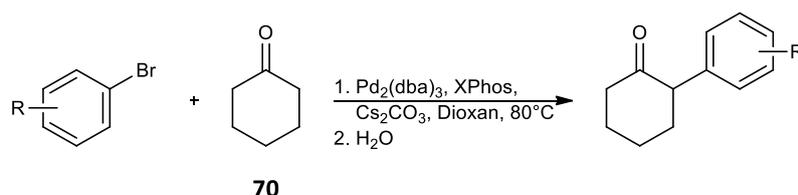
GC-MS: $t_R = 8.31$ min; (EI, 70 eV) m/z (%) = 174 $[M]^+$ (44), 130 (100), 117 (49), 104 (35), 91 (31).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 7.37 – 7.30 (m, 2H, H9/H11), 7.26 (tt, $^3J = 7.0$ Hz, $^4J = 1.4$ Hz, 1H, H10), 7.16 – 7.11 (m, 2H, H8/H12), 3.61 (dd, $^3J = 12.2, 5.3$ Hz, 1H, H2), 2.57 – 2.38 (m, 2H, H6), 2.31 – 2.22 (m, 1H, H3A), 2.20 – 2.10 (m, 1H, H5A), 2.10 – 1.93 (m, 2H, H3B/H4A), 1.89 – 1.77 (m, 2H, H4B/H5B).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 210.5 (s, 1C, C1), 138.8 (s, 1C, C7), 128.6 (d, 2C, C8/C12), 128.5 (d, 2C, C9/C11), 127.0 (d, 1C, C10), 57.5 (d, 1C, C2), 42.3 (t, 1C, C6), 35.2 (t, 1C, C3), 27.9 (t, 1C, C5), 25.5 (t, 1C, C4).

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.^[345]

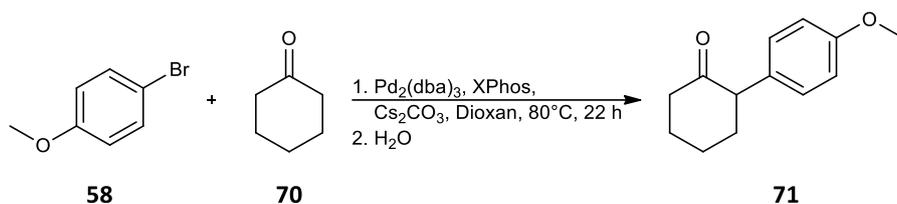
5.2.1.3.3 Allgemeine Arbeitsvorschrift C (Tabelle 6)



2.50 Äq. Cäsiumcarbonat, 1.0 mol%. $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ und 4.4 mol% XPhos wurden in einem ofengetrockneten Schlenkrohr mit Magnetührstab unter Argonatmosphäre vorgelegt. Das Reaktionsgefäß wurde 3x evakuiert und mit Argon befüllt. Danach wurde über ein Gummiseptum wasserfreies Dioxan zugegeben (1M Lösung) und mit Arylbromid (1.00 Äq.) und tropfenweise mit Cyclohexanon (2.00 Äq.) versetzt. Die Reaktionslösung wurde anschließend auf 80°C erwärmt, bis das Edukt komplett verbraucht war (LC-Kontrolle).

Danach wurde auf 0°C abgekühlt und die Reaktion durch Zugabe von Wasser beendet. Die wässrige Phase wurde mit MTBE extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und im Vakuum konzentriert. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch über Kieselgel gereinigt (Cy/EtOAc, 0→20% EtOAc).

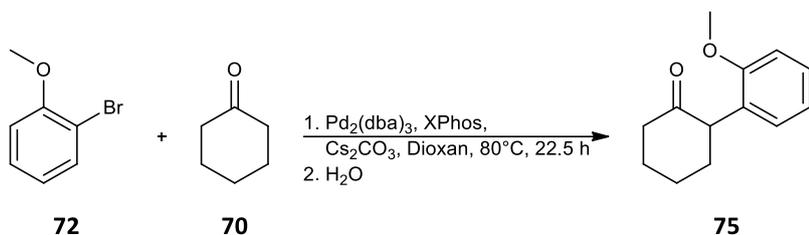
5.2.1.3.3.1 Synthese von 2-(4-Methoxyphenyl)cyclohexanon (**71**)



Titelverbindung **71** wurde entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift **C** aus 4-Bromanisol (**58**) (492 μl , 3.93 mmol) hergestellt. Die Reaktion wurde 22 Stunden auf 80°C erwärmt. Es wurden 546 mg von Keton **71** (2.67 mmol, 68%) als farbloser Feststoff isoliert.

Die analytischen Daten stimmen mit den Daten aus Abschnitt 5.2.1.3.1.1 überein.

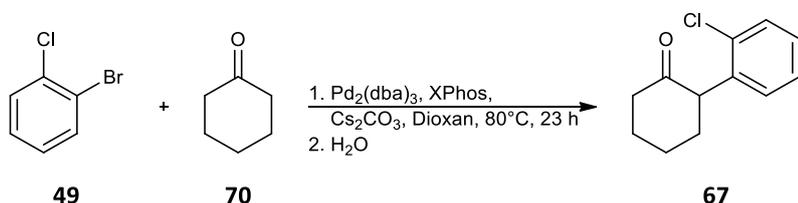
5.2.1.3.3.2 Synthese von 2-(2-Methoxyphenyl)cyclohexanon (**75**)



Titelverbindung **75** wurde entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift **C** aus 2-Bromanisol (**72**) (487 μl , 3.93 mmol) hergestellt. Die Reaktion wurde 22.5 Stunden auf 80°C erwärmt. Es wurden 329 mg von Keton **75** (1.61 mmol, 41%) als gelbliches Öl isoliert.

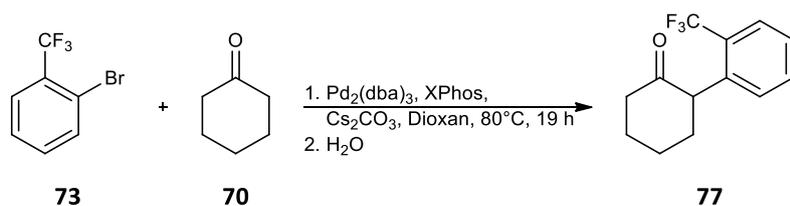
Die analytischen Daten stimmen mit den Daten aus Abschnitt 5.2.1.3.1.4 überein.

5.2.1.3.3.3 Synthese von 2-(2-Chlorphenyl)cyclohexanon (**67**)



Titelverbindung **67** wurde entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift **C** aus 1-Brom-2-chlorbenzol (**49**) (458 μl , 3.90 mmol) hergestellt. Die Reaktion wurde 23 Stunden auf 80°C erwärmt. Es wurden 285 mg von Keton **67** (1.37 mmol, 35%) als hellgelber Feststoff isoliert.

Die analytischen Daten stimmen mit den Daten aus Abschnitt 5.2.1.3.1.6 überein.

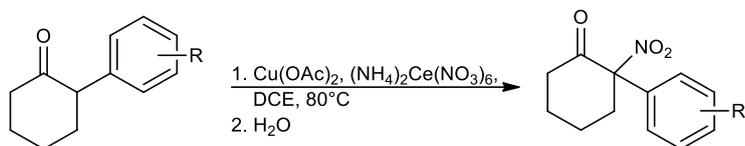
5.2.1.3.3.4 Synthese von 2-(2-(Trifluormethyl)phenyl)cyclohexanon (77)

Titelverbindung **77** wurde entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift **C** aus 1-Brom-2-(trifluormethyl)benzol (**73**) (532 μ l, 3.90 mmol) hergestellt. Die Reaktion wurde 19 Stunden auf 80°C erwärmt. Es wurden 113 mg von Keton **77** (0.47 mmol, 12%) als farbloses Öl isoliert.

Die analytischen Daten stimmen mit den Daten aus Abschnitt 5.2.1.3.1.7 überein.

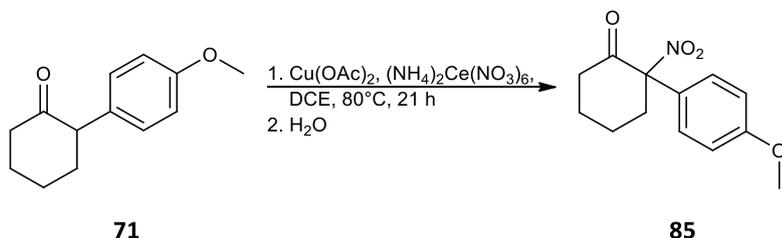
5.2.1.4 Herstellung von α -Nitro- α -Arylcyclohexanon-Derivaten

5.2.1.4.1 Allgemeine Arbeitsvorschrift D zur α -Nitrierung von α -Arylcyclohexanonen mit Cerammoniumnitrat (Tabelle 7)



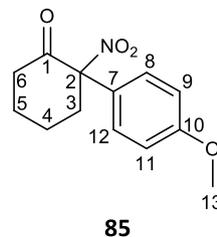
1.00 Äq. eines 2-Arylcyclohexanons wurden in Dichlorethan unter einer Stickstoffatmosphäre gelöst (0.1 M Lösung). Die Lösung wurde mit 0.20 Äq. $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ versetzt und auf 80°C erwärmt. Danach wurden 2.00 Äq. Cerammoniumnitrat portionsweise über einen Zeitraum von zwei Stunden eingebracht und die Suspension so lange bei 80°C gerührt, bis das Keton vollständig verbraucht war (LC-Kontrolle). Die Reaktionsmischung wurde anschließend auf Raumtemperatur gekühlt und mit Wasser versetzt, die wässrige Phase mit EtOAc extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4 getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wurde mit Hilfe eines Rotationsverdampfers entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch über Kieselgel gereinigt (Cy/EtOAc, $0 \rightarrow 15\%$ EtOAc).

5.2.1.4.1.1 Synthese von 2-(4-Methoxyphenyl)-2-nitrocyclohexanon (**85**)



Titelverbindung **85** wurde entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift **D** aus Keton **71** (142 mg, 0.70 mmol) hergestellt. Die Reaktion wurde 21 Stunden auf 80°C erwärmt. Es wurden 31 mg der Nitroverbindung **85** (0.12 mmol, 18%) als gelb-oranges Öl isoliert.

M ($\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{NO}_4$) = 249.26 g/mol.



R_f = 0.22 (Cy/EtOAc, 4:1).

LC-MS: t_R = 3.23 min; (ESI) m/z = 203 $[\text{M}-\text{NO}_2]^+$, 267 $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$, 313 $[\text{M}+\text{ACN}+\text{Na}]^+$.

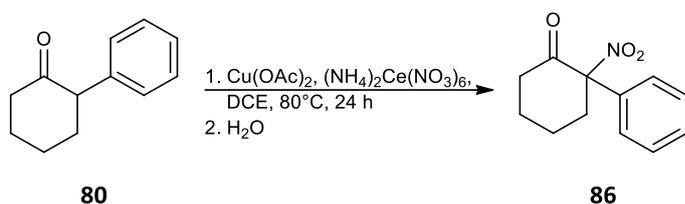
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 7.31 – 7.25 (m, 2H, H8/H12), 7.00 – 6.94 (m, 2H, H9/H11),

3.84 (s, 3H, H13), 3.09 – 2.99 (m, 1H), 2.93 – 2.84 (m, 1H), 2.67 – 2.48 (m, 2H), 2.00 – 1.84 (m, 3H), 1.82 – 1.69 (m, 1H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 201.0 (s, 1C, C1), 160.9 (s, 1C, C10), 129.9 (d, 2C, C8/C12), 123.7 (s, 1C, C7), 114.6 (d, 2C, C9/C11), 100.9 (s, 1C, C2), 55.5 (q, 1C, C13), 40.0 (t, 1C, C6), 35.1 (t, 1C, C3), 27.3 (t, 1C, C5), 22.1 (t, 1C, C4).

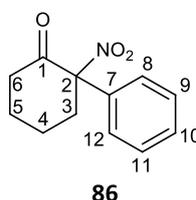
Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.^[539]

5.2.1.4.1.2 Synthese von 2-Nitro-2-phenylcyclohexanon (**86**)



Titelverbindung **86** wurde entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift **D** aus Keton **80** (1000 mg, 5.74 mmol) hergestellt. Die Reaktion wurde 24 Stunden auf 80°C erwärmt. Es wurden 600 mg der Nitroverbindung **86** (2.74 mmol, 48%) (Lit.: 53-60%)^[306,540] als gelbes Öl isoliert.

M ($\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{NO}_3$) = 219.24 g/mol.



R_f = 0.27 (Cy/EtOAc, 4:1).

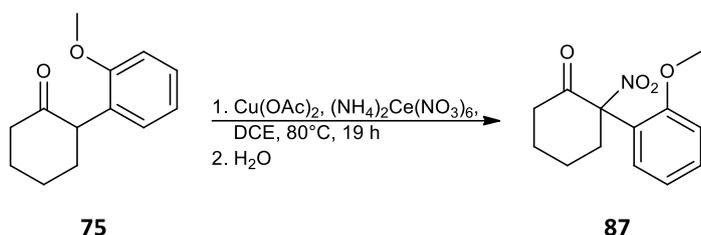
LC-MS: t_R = 2.98 min; (ESI) m/z = 218 $[\text{M-H}]^-$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 7.49 – 7.42 (m, 3H, H9-11), 7.37 – 7.31 (m, 2H, H8/H12), 3.10 – 2.99 (m, 1H, H3A), 2.95 – 2.86 (m, 1H, H3B), 2.69 – 2.60 (m, 1H, H6A), 2.60 – 2.48 (m, 1H, H6B), 2.00 – 1.83 (m, 3H, H4A/H5), 1.81 – 1.66 (m, 1H, H4B).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 200.6 (s, 1C, C1), 132.0 (s, 1C, C7), 130.1 (d, 1C, C10), 129.2 (d, 2C, C9/C11), 128.3 (d, 2C, C8/C12), 101.0 (s, 1C, C2), 40.1 (t, 1C, C6), 35.1 (t, 1C, C3), 27.2 (t, 1C, C5), 22.0 (t, 1C, C4).

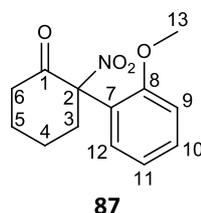
Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.^[306]

5.2.1.4.1.3 Synthese von 2-(2-Methoxyphenyl)-2-nitrocyclohexanon (**87**)



Titelverbindung **87** wurde entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift **D** aus Keton **75** (49 mg, 0.24 mmol) hergestellt. Die Reaktion wurde 19 Stunden auf 80°C erwärmt. Es wurden 22 mg der Nitroverbindung **87** (0.09 mmol, 37%) als hellgelber Feststoff isoliert.

M (C₁₃H₁₅NO₄) = 249.26 g/mol.



R_f = 0.22 (Cy/EtOAc, 4:1).

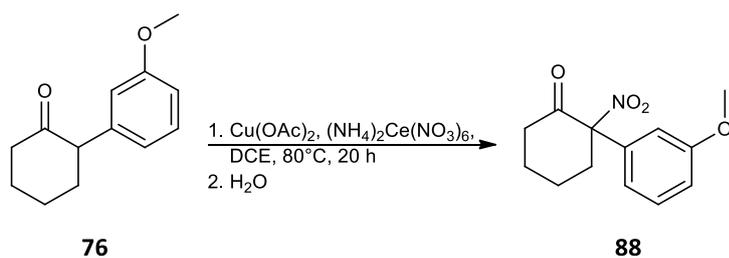
LC-MS: t_R = 3.28 min; (ESI) m/z = 267 [M+NH₄]⁺, 313 [M+ACN+Na]⁺.

FT-IR [ν in cm⁻¹]: 2945 (w), 2868 (w), 2841 (w), 1731 (s), 1548 (s), 1495 (m), 1464 (m), 1363 (m), 1271 (s), 1217 (m), 1110 (m), 1022 (m), 757 (s).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.45 (td, ³J = 7.9 Hz, ⁴J = 1.6 Hz, 1H, H10), 7.31 (dd, ³J = 7.9 Hz, ⁴J = 1.6 Hz, 1H, H12), 7.08 – 7.00 (m, 2H, H9/H11), 3.78 (s, 3H, H13), 3.13 – 3.05 (m, 1H, H3A), 2.84 – 2.72 (m, 1H, H3B), 2.64 – 2.56 (m, 1H, H6A), 2.56 – 2.45 (m, 1H, H6B), 2.02 – 1.91 (m, 1H, H5A), 1.91 – 1.71 (m, 2H, H4A/H5B), 1.66 – 1.52 (m, 1H, H4B).

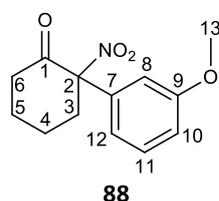
¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 200.7 (s, 1C, C1), 158.4 (s, 1C, C8), 131.9 (d, 1C, C10), 127.8 (d, 1C, C12), 122.4 (s, 1C, C7), 121.4 (d, 1C, C11), 113.1 (d, 1C, C9), 99.7 (s, 1C, C2), 55.9 (q, 1C, C13), 40.0 (t, 1C, C6), 36.0 (t, 1C, C3), 28.0 (t, 1C, C5), 22.2 (t, 1C, C4).

HR-MS (ESI): m/z berechnet für C₁₃H₁₅NNaO₄ [M+Na]⁺: 272.08933; gefunden: 272.08934.

5.2.1.4.1.4 Synthese von 2-(3-Methoxyphenyl)-2-nitrocyclohexanon (**88**)

Titelverbindung **88** wurde entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift **D** aus Keton **76** (1.27 g, 6.22 mmol) hergestellt. Die Reaktion wurde 20 Stunden auf 80°C erwärmt. Es wurden 804 mg der Nitroverbindung **88** (3.23 mmol, 52%) (Lit.: 46%)^[306,540] als hellgelbes Öl isoliert.

M (C₁₃H₁₅NO₄) = 249.26 g/mol.



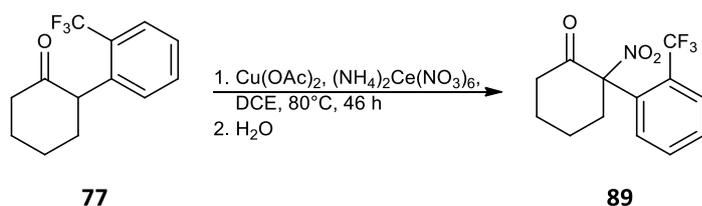
R_f = 0.29 (Cy/EtOAc, 4:1).

LC-MS: *t_R* = 3.20 min; (ESI) *m/z* = 267 [M+NH₄]⁺, 313 [M+ACN+Na]⁺.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.38 (t, ³*J* = 8.1 Hz, 1H, H11), 6.98 (dd, ³*J* = 8.3 Hz, ⁴*J* = 2.5 Hz, 1H), 6.92 (dd, ³*J* = 7.8 Hz, ⁴*J* = 1.9 Hz, 1H), 6.87 (dd, ⁴*J* = 2.2 Hz, 1H, H8), 3.81 (s, 3H, H13), 3.08 – 2.97 (m, 1H), 2.92 – 2.82 (m, 1H), 2.70 – 2.61 (m, 1H), 2.61 – 2.51 (m, 1H), 1.98 – 1.85 (m, 3H), 1.82 – 1.70 (m, 1H).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 200.5 (s, 1C, C1), 160.1 (s, 1C, C9), 133.4 (s, 1C, C7), 130.2 (d, 1C, C11), 120.5 (d, 1C, C12), 115.1 (d, 1C), 114.7 (d, 1C), 100.9 (s, 1C, C2), 55.5 (q, 1C, C13), 40.2 (t, 1C, C6), 35.3 (t, 1C, C3), 27.2 (t, 1C, C5), 22.1 (t, 1C, C4).

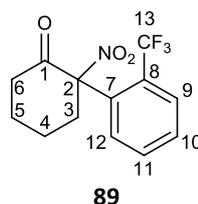
Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.^[306]

5.2.1.4.1.5 Synthese von 2-Nitro-2-(2-(trifluormethyl)phenyl)cyclohexanon (**89**)

Titelverbindung **89** wurde entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift **D** aus Keton **77** (190 mg, 0.78 mmol) hergestellt. Die Reaktion wurde 46 Stunden auf 80°C erwärmt. Es wurden

74 mg der Nitroverbindung **89** (0.26 mmol, 33%) (Lit.: 27%)^[307] als hellgelbes Öl isoliert.

M (C₁₃H₁₂F₃NO₃) = 287.23 g/mol.



R_f = 0.37 (Cy/EtOAc, 4:1).

LC-MS: t_R = 3.76 min; (ESI) m/z = 286 [M-H]⁻, 332 [M+FA-H]⁻.

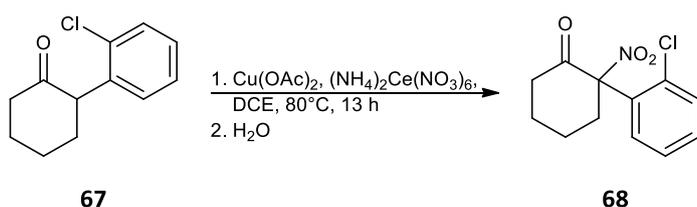
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.83 – 7.78 (m, 1H, H9), 7.63 – 7.54 (m, 2H, H10/H11), 7.17 – 7.11 (m, 1H, H12), 2.96 (t, ³J = 6.0 Hz, 2H, H3), 2.74 (td, ³J = 6.7 Hz, ⁴J = 1.6 Hz, 2H, H6), 1.94 (quint, ³J = 6.5 Hz, 2H, H5), 1.88 – 1.77 (m, 1H, H4A), 1.70 – 1.59 (m, 1H, H4B).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 199.4 (s, 1C, C1), 132.5 (d, 1C), 131.7 (s, 1C, C7), 131.4 (d, 1C, C12), 130.1 (d, 1C), 129.2 (dq, ³J_(CF) = 5.8 Hz, 1C, C9), 128.5 (sq, ²J_(CF) = 31.4 Hz, 1C, C8), 124.1 (sq, ¹J_(CF) = 274 Hz, 1C, C13), 102.8 (s, 1C, C2), 40.5 (t, 1C, C6), 36.6 (t, 1C, C3), 26.1 (t, 1C, C5), 21.6 (t, 1C, C4).

¹⁹F-NMR (376 MHz, CDCl₃) δ [ppm] = -54.36.

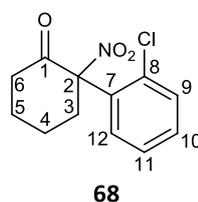
Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.^[307]

5.2.1.4.1.6 Synthese von 2-(2-Chlorphenyl)-2-nitrocyclohexanon (**68**)



Titelverbindung **68** wurde entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift **D** aus Keton **67** (230 mg, 1.10 mmol) hergestellt. Die Reaktion wurde 13 Stunden auf 80°C erwärmt. Es wurden 92 mg der Nitroverbindung **68** (0.36 mmol, 33%) (Lit.: 51%)^[306] als farbloses Öl isoliert.

M (C₁₂H₁₂ClNO₃) = 253.68 g/mol.



R_f = 0.33 (Cy/EtOAc, 4:1).

LC-MS: $t_R = 3.30$ min; (ESI) $m/z = 252$ [M-H]⁻, 317 [M+ACN+Na]⁺.

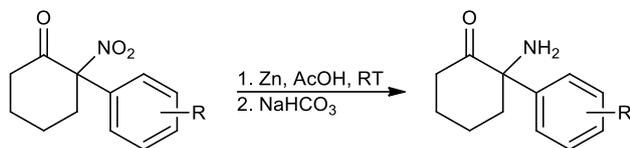
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.51 – 7.46 (m, 1H), 7.42 – 7.29 (m, 3H), 3.24 – 3.15 (m, 1H), 2.93 – 2.83 (m, 1H), 2.79 – 2.63 (m, 2H), 2.06 – 1.80 (m, 3H), 1.74 – 1.63 (m, 1H).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 199.7 (s, 1C, C1), 135.2 (s, 1C), 132.0 (d, 1C), 131.6 (s, 1C), 131.2 (d, 1C), 129.2 (d, 1C), 127.5 (d, 1C), 101.5 (s, 1C, C2), 40.7 (t, 1C), 36.6 (t, 1C), 27.4 (t, 1C), 21.9 (t, 1C).

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.^[306]

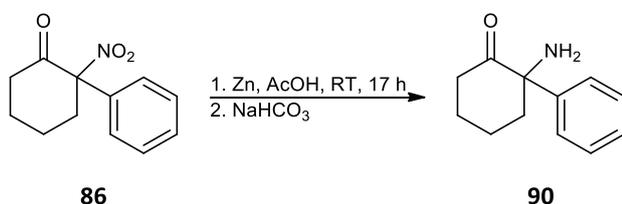
5.2.1.5 Herstellung von Norketamin-Derivaten per Reduktion von α -Nitro- α -Arylcyclohexanon

5.2.1.5.1 Allgemeine Arbeitsvorschrift E zur Reduktion der Nitrogruppe mit Zink und Essigsäure (Tabelle 8)



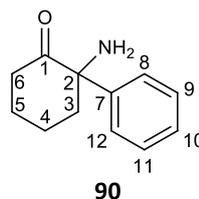
1.00 Äq. der Nitroverbindung wurden in Essigsäure gelöst (0.1M Lösung) und portionsweise innerhalb eines Zeitraums von zwei Stunden mit 6.00 Äq. aktiviertem Zinkstaub versetzt. Die Suspension wurde bis zum vollständigen Umsatz (LC-MS-Kontrolle) bei Raumtemperatur gerührt. Danach wurde der Feststoff abfiltriert und mit wenig Essigsäure gewaschen. Das Filtrat wurde unter reduziertem Druck konzentriert, zum Rückstand wurden Dichlormethan und Wasser gegeben und die wässrige Phase mit Hilfe einer ges. NaHCO_3 -Lösung auf $\text{pH} = 9-10$ eingestellt. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und mit Hilfe eines Rotationsverdampfers vom Lösungsmittel befreit.

5.2.1.5.1.1 Synthese von Deschloronorketamin (90)



Titelverbindung **90** wurde entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift **E** aus Nitroverbindung **86** (548 mg, 2.50 mmol) hergestellt. Die Reaktion wurde 17 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. 470 mg von Aminoketon **90** (2.49 mmol, 99%) wurden als farbloses Öl isoliert.

M ($\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NO}$) = 189.25 g/mol.



$R_f = 0.67$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 9:1).

LC-MS: $t_R = 1.14$ min; (ESI) $m/z = 190$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, 231 $[\text{M}+\text{ACN}+\text{H}]^+$, 379 $[2\text{M}+\text{H}]^+$.

GC-MS: $t_R = 8.57$ min; (EI, 70 eV) m/z (%) = 161 [M-CO]⁺ (23), 137 (12), 132 (100), 104 (18), 77 (15).

FT-IR [ν in cm^{-1}]: 3363 (br), 3058 (w), 3025 (w), 2936 (m), 2863 (m), 1711 (s), 1599 (w), 1448 (m), 1311 (m).

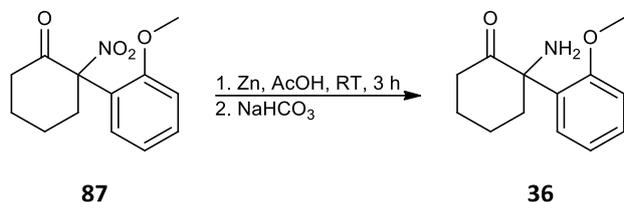
¹H-NMR (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 7.42 – 7.35 (m, 2H, H9/H11), 7.33 – 7.28 (m, 1H, H10), 7.28 – 7.24 (m, 2H, H8/H12), 2.93 – 2.82 (m, 1H, H3A), 2.66 (s, 2H, NH), 2.50 – 2.33 (m, 2H, H6), 2.03 – 1.92 (m, 1H, H5A), 1.83 – 1.64 (m, 4H, H3B/H4/H5B).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 213.5 (s, 1C, C1), 141.6 (s, 1C, C7), 129.4 (d, 2C, C9/C11), 127.9 (d, 1C, C10), 126.2 (d, 2C, C8/C12), 66.6 (s, 1C, C2), 39.9 (t, 1C, C6), 39.3 (t, 1C, C3), 28.3 (t, 1C, C5), 22.8 (t, 1C, C4).

HR-MS (ESI): wurde in Abschnitt 5.2.5.1.1.7 mit dem entsprechenden Ammoniumsalz gemessen.

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.^[291]

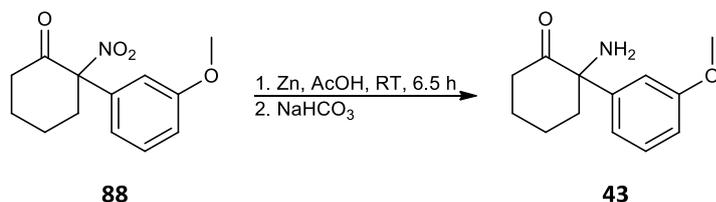
5.2.1.5.1.2 Synthese von 2-Amino-2-(2-methoxyphenyl)cyclohexanon (**36**)



Titelverbindung **36** wurde entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift E aus Nitroverbindung **87** (166 mg, 0.67 mmol) hergestellt. Die Reaktion wurde 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. 131 mg von Aminoketon **36** (0.60 mmol, 90%) wurden als hellbraunes Öl isoliert.

Die analytischen Daten stimmen mit den Daten aus Abschnitt 5.2.1.1.2.5 überein.

5.2.1.5.1.3 Synthese von 2-Amino-2-(3-methoxyphenyl)cyclohexanon (**43**)

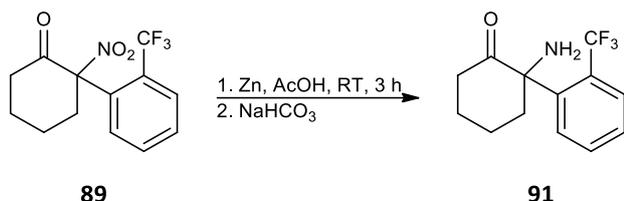


Titelverbindung **43** wurde entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift E aus

Nitroverbindung **88** (116 mg, 0.47 mmol) hergestellt. Die Reaktion wurde 6.5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach einer säulenchromatographischen Aufreinigung (Cy/EtOAc, 0→50% EtOAc) wurden 66 mg von Aminoketon **43** (0.30 mmol, 64%) als gelbliches Öl isoliert.

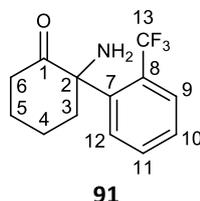
Die analytischen Daten stimmen mit den Daten aus Abschnitt 5.2.1.2.1.6 überein.

5.2.1.5.1.4 Synthese von 2-Amino-2-(2-(trifluormethyl)phenyl)cyclohexanon (**91**)



Titelverbindung **91** wurde entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift **E** aus Nitroverbindung **89** (303 mg, 1.05 mmol) hergestellt. Die Reaktion wurde 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach einer säulenchromatographischen Aufreinigung (Cy/EtOAc, 0→50% EtOAc) wurden 167 mg von Aminoketon **91** (0.65 mmol, 62%) als hellgelbes Öl isoliert.

M (C₁₃H₁₄F₃NO) = 257.25g/mol.



R_f = 0.51 (CH₂Cl₂/MeOH, 9:1).

LC-MS: t_R = 1.36 min; (ESI) m/z = 258 [M+H]⁺, 299 [M+ACN+H]⁺, 515 [2M+H]⁺.

GC-MS: t_R = 8.97 min; (EI, 70 eV) m/z (%) = 257 [M]⁺ (1), 229 (25), 200 (100), 180 (38), 152 (17).

FT-IR [ν in cm⁻¹]: 3393 (br), 3321 (br), 2951 (m), 2919 (m), 2870 (w), 1705 (s), 1630 (s), 1578 (m), 1470 (m), 1375 (m), 1311 (s), 1116 (s), 770 (m).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.98 (d, ³J = 8.1 Hz, 1H, H12), 7.68 (dd, ³J = 7.9 Hz, ⁴J = 1.5 Hz, 1H, H9), 7.58 (td, ³J = 7.7 Hz, ⁴J = 1.4 Hz, 1H, H10), 7.42 (t, ³J = 7.7 Hz, 1H, H11), 2.77 – 2.67 (m, 1H, H6A), 2.54 – 2.39 (m, 2H, H3A/H6B), 2.02 – 1.85 (m, 4H, H5/NH), 1.85 – 1.70 (m, 3H, H3B/H4).

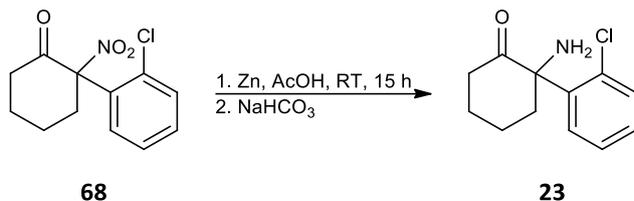
¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 210.1 (s, 1C, C1), 141.5 (s, 1C, C7), 132.0 (d, 1C, C10), 128.4 (dq, ³J_(CF) = 5.6 Hz, 1C, C9), 128.0 (d, 1C, C12), 127.7 (d, 1C, C11), 127.5 (sq, ²J_(CF) = 30.4 Hz, 1C, C8), 124.6 (sq, ¹J_(CF) = 274 Hz, 1C, C13), 65.6 (s, 1C, C2), 41.5 (t, 1C, C3), 37.9 (t, 1C, C6), 26.4

(t, 1C, C5), 21.6 (t, 1C, C4).

HR-MS (ESI): wurde in Abschnitt 5.2.5.1.1.8 mit dem entsprechenden Ammoniumsalz gemessen.

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.^[262]

5.2.1.5.1.5 Synthese von Norketamin (**23**)



Titelverbindung **23** wurde entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift **E** aus Nitroverbindung **68** (92 mg, 0.36 mmol) hergestellt. Die Reaktion wurde 15 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. 71 mg von Aminoketon **23** (0.32 mmol, 89%) (Lit.: 89%)^[306] wurden als grau-bräunliches Öl isoliert.

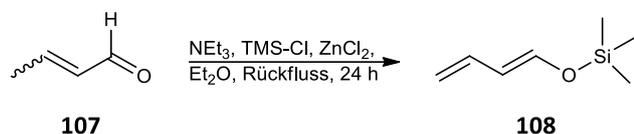
Die analytischen Daten stimmen mit den Daten aus Abschnitt 5.2.1.1.1.3 überein.

5.2.2 Herstellung von Norketamin-Derivaten per Diels-Alder Reaktion

5.2.2.1 Synthese von Diels-Alder Edukten

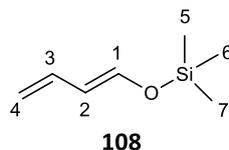
5.2.2.1.1 Synthese der Diene

5.2.2.1.1.1 Synthese von (*E*)-(Buta-1,3-dien-1-yloxy)trimethylsilan (**108**)



Zu einer Lösung aus 2.05 ml *E*-/*Z*-Crotonaldehyd (**107**) (25.00 mmol, 1.00 Äq.) in 4 ml Ether wurden sukzessiv 6.52 ml Triethylamin (47.00 mmol, 1.88 Äq.), 34 mg Zink(II)-chlorid (0.25 mmol, 0.01 Äq.) und tropfenweise 3.50 ml Trimethylsilylchlorid (27.50 mmol, 1.10 Äq.) gegeben. Nachdem die trübe Reaktionsmischung 24 Stunden unter Rückfluss erwärmt wurde, wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und mit 15 ml *n*-Pentan verdünnt. Der farblose Niederschlag wurde abfiltriert und das Produkt mit Hilfe einer Vakuumdestillation (68 mbar, 50°C) isoliert, wodurch 825 mg von TMS-Enolether **108** (5.80 mmol, 23%) (Lit.: 94%)^[417] als farbloses Öl erhalten wurden.

M (C₇H₁₄OSi) = 142.27 g/mol.



R_f = 0.86 (Cy/EtOAc, 19:1).

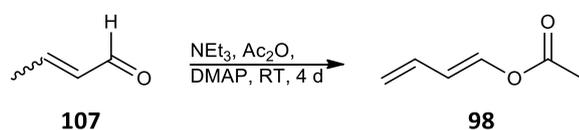
GC-MS: t_R = 4.35 min; (EI, 70 eV) m/z (%) = 142 [M]⁺ (81), 127 (68), 99 (34), 73 (100), 59 (17), 45 (33).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 6.54 (d, ³*J* = 11.9 Hz, 1H, H1), 6.28 – 6.16 (m, 1H, H3), 5.72 (t, ³*J* = 11.4 Hz, 1H, H2), 4.99 (dd, ³*J* = 16.7 Hz, ²*J* = 1.8 Hz, 1H, H4_{trans}), 4.82 (dd, ³*J* = 10.3 Hz, ²*J* = 1.8 Hz, 1H, H4_{cis}), 0.21 (s, 9H, H5-7).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 144.8 (d, 1C, C1), 133.4 (d, 1C, C3), 114.5 (d, 1C, C2), 112.2 (t, 1C, C4), -0.3 (q, 3C, C5-7).

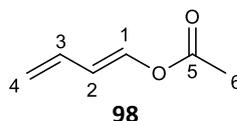
Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.^[541]

5.2.2.1.1.2 Synthese von (*E*)-Buta-1,3-dien-1-yl acetat (**98**)



Eine Mischung aus 2.00 ml *E*-/*Z*-Crotonaldehyd (**107**) (24.34 mmol, 1.00 Äq.), 11.76 ml Essigsäureanhydrid (124.38 mmol, 5.11 Äq.), 7.02 ml Triethylamin (50.63 mmol, 2.08 Äq.) und 595 mg 4-(Dimethylamino)-pyridin (4.87 mmol, 0.20 Äq.) wurde 4 Tage unter einer Stickstoffatmosphäre bei Raumtemperatur gerührt. Danach wurde mit 10 ml Ether verdünnt, die organische Phase mit einer ges. NaHCO₃-Lösung (2 x 5 ml) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Nach einer Destillation (50 mbar, 70°C), wurden 2.24 g von Dien **98** (19.98 mmol, 82%) (Lit.: 80%)^[422] als farblose Flüssigkeit erhalten.

M (C₆H₈O₂) = 112.13 g/mol.



R_f = 0.23 (Cy/EtOAc, 4:1).

GC-MS: t_R = 4.53 min; (EI, 70 eV) m/z (%) = 112 [M]⁺ (52), 70 (100).

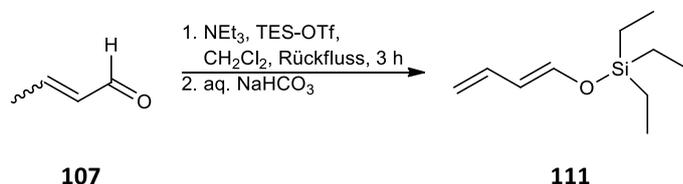
FT-IR [ν in cm⁻¹]: 2943 (w), 1751 (s), 1676 (w), 1428 (w), 1373 (m), 1221 (s).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.40 (d, ³*J* = 12.4 Hz, 1H, H₁), 6.34 – 6.19 (m, 1H, H₃), 6.04 (t, ³*J* = 12.4 Hz, 1H, H₂), 5.22 (d, ³*J* = 17.1 Hz, 1H, H_{4trans}), 5.09 (d, ³*J* = 10.2 Hz, 1H, H_{4cis}), 2.15 (s, 3H, H₆).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 168.0 (s, 1C, C₅), 138.8 (d, 1C, C₁), 131.8 (d, 1C, C₃), 117.4 (t, 1C, C₄), 116.2 (d, 1C, C₂), 20.8 (q, 1C, C₆).

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.^[422]

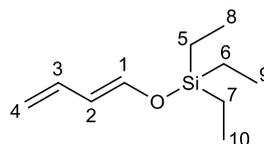
5.2.2.1.1.3 Synthese von (*E*)-(Buta-1,3-dien-1-yloxy)triethylsilan (**111**)



3.11 ml *E*-/*Z*-Crotonaldehyd (**107**) (37.90 mmol, 1.00 Äq.) und 7.09 ml Triethylamin (51.17 mmol, 1.35 Äq.) wurden in 30 ml Dichlormethan gelöst. Die Lösung wurde auf 0°C gekühlt und 8.18 ml Triethylsilyltrifluormethansulfonat (37.90 mmol, 1.00 Äq.) wurde tropfenweise zugegeben. Danach wurde die Reaktionslösung 3 Stunden unter Rückfluss erwärmt. Die Lösung wurde auf Raumtemperatur abgekühlt, mit 30 ml Ether verdünnt und

sukzessiv mit einer ges. NaHCO₃-Lösung (2 x 15 ml) und einer ges. NaCl-Lösung (2 x 15 ml) gewaschen. Die organische Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel mit Hilfe eines Rotationsverdampfers entfernt. Der Rückstand wurde über eine kurze, mit Kieselgel befüllte Glasfritte mit *n*-Pentan eluiert. Das Filtrat wurde bei vermindertem Druck vom Lösungsmittel befreit, wodurch 6.90 g von Silylenolether **111** (37.47 mmol, 99%) als farblose Flüssigkeit erhalten wurden.

M (C₁₀H₂₀OSi) = 184.35 g/mol.



111

R_f = 0.33 (Cy).

GC-MS: t_R = 5.60 min; (EI, 70 eV) m/z (%) = 184 [M]⁺ (84), 155 (46), 127 (100), 115 (33), 99 (48), 87 (54), 59 (39).

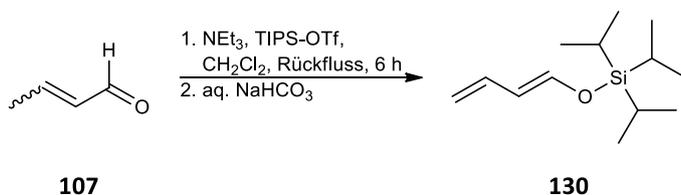
FT-IR [ν in cm⁻¹]: 2957 (m), 2914 (m), 2878 (m), 1645 (m), 1601 (w), 1459 (w), 1417 (w), 1241 (w), 1170 (s).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 6.58 (d, ³J = 11.9, 1H, H₁), 6.28 – 6.15 (m, 1H, H₃), 5.73 (t, ³J = 11.9 Hz, 1H, H₂), 4.98 (dd, ³J = 16.9 Hz, ²J = 1.9 Hz, 1H, H_{4trans}), 4.81 (dd, ³J = 10.6 Hz, ²J = 1.9 Hz, 1H, H_{4cis}), 0.98 (t, ³J = 7.9 Hz, 9H, H₈₋₁₀), 0.68 (q, ³J = 7.9 Hz, 6H, H₅₋₇).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 145.4 (d, 1C, C₁), 133.5 (d, 1C, C₃), 114.2 (d, 1C, C₂), 111.9 (t, 1C, C₄), 6.6 (q, 3C, C₈₋₁₀), 4.5 (t, 3C, C₅₋₇).

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.^[542]

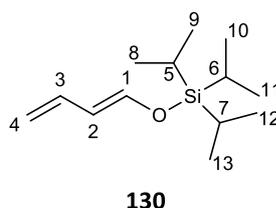
5.2.2.1.4 Synthese von (*E*)-(Buta-1,3-dien-1-yloxy)triisopropylsilan (**130**)



4.69 ml *E*/*Z*-Crotonaldehyd (**107**) (57.05 mmol, 1.75 Äq.) und 10.85 ml Triethylamin (78.24 mmol, 2.40 Äq.) wurden in 24 ml Dichlormethan gelöst. Die Lösung wurde auf 0°C gekühlt und 8.76 ml Triisopropylsilyltrifluormethansulfonat (32.60 mmol, 1.00 Äq.) wurde tropfenweise zugegeben. Danach wurde die Reaktionsmischung 6 Stunden unter Rückfluss

erwärmt. Die Lösung wurde auf Raumtemperatur abgekühlt, mit 24 ml Ether verdünnt und sukzessiv mit einer ges. NaHCO₃-Lösung (2 x 12 ml) und einer ges. NaCl-Lösung (2 x 12 ml) gewaschen. Die organische Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel mit Hilfe eines Rotationsverdampfers entfernt. Der Rückstand wurde über eine kurze, mit Kieselgel befüllte Glasfritte mit *n*-Pentan eluiert. Das Filtrat wurde bei vermindertem Druck vom Lösungsmittel befreit, wodurch 7.38 g von Silylenolether **130** (32.60 mmol, quantitative Ausbeute) (Lit.: 87%)^[441] als farblose Flüssigkeit erhalten wurden.

M (C₁₃H₂₆OSi) = 226.43 g/mol.



R_f = 0.55 (Cy).

GC-MS: t_R = 6.60 min; (EI, 70 eV) m/z (%) = 226 [M]⁺ (87), 183 (64), 141 (95), 113 (100), 99 (43), 75 (39), 59 (45).

FT-IR [ν in cm⁻¹]: 2945 (m), 2867 (m), 1644 (s), 1602 (w), 1463 (m), 1417 (w), 1174 (s).

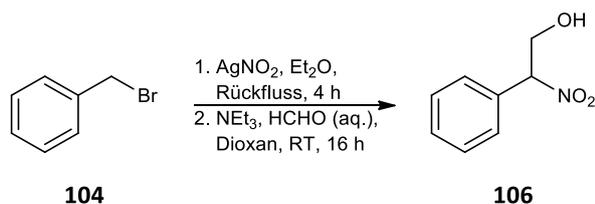
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 6.65 (dd, ³J = 11.7 Hz, 1H, H1), 6.29 – 6.16 (m, 1H, H3), 5.75 (t, ³J = 11.7 Hz, 1H, H2), 4.98 (dd, ³J = 16.9 Hz, ²J = 1.9 Hz, 1H, H4_{trans}), 4.80 (dd, ³J = 10.3 Hz, ²J = 1.9 Hz, 1H, H4_{cis}), 1.20 – 1.12 (m, 3H, H5-7), 1.10 – 1.06 (m, 18H, H8-13).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 146.0 (d, 1C, C1), 133.6 (d, 1C, C3), 114.1 (d, 1C, C2), 111.7 (t, 1C, C4), 17.8 (q, 6C, C8-13), 12.1 (d, 3C, C5-7).

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.^[441]

5.2.2.1.2 Synthese der Dienophilprecursor und Dienophile

5.2.2.1.2.1 Synthese von 2-Nitro-2-phenylethanol (106)

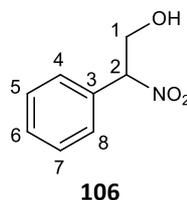


Nachdem eine Suspension aus 500 mg Silber(I)-nitrit (3.25 mmol, 1.30 Äq.) in 6.5 ml trockenem Ether 15 min unter einer Stickstoffatmosphäre im Dunklen gerührt wurde, wurde eine Lösung

aus 297 μl Benzylbromid (**104**) (2.50 mmol, 1.00 Äq.) in 425 μl Ether zugetropft. Die Reaktionsmischung wurde anschließend unter Lichtausschluss 4 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurde der Feststoff durch eine Filtration über eine kurze, mit Celite befüllte Fritte abgetrennt und mit 20 ml EtOAc gewaschen. Das Filtrat wurde bei vermindertem Druck vom Lösungsmittel befreit, wodurch 341 mg von Phenylnitromethan (2.49 mmol, 99%) (Lit.: 56%)^[413] erhalten wurden, das ohne eine weitere Reinigung direkt für die nächste Reaktion eingesetzt wurde.

341 mg Phenylnitromethan (2.49 mmol, 1.00 Äq.) wurden in 5 ml Dioxan gelöst, mit 347 μl Triethylamin (2.50 mmol, 1.00 Äq.) und 226 μl einer 37%igen wässrigen Formaldehydlösung (3.00 mmol, 1.20 Äq.) versetzt. Nachdem die Reaktionsmischung 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt wurde, wurde mit 5 ml ges. NH_4Cl -Lösung versetzt, die wässrige Phase mit EtOAc extrahiert (3 x 10 ml), die vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und bei vermindertem Druck vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch über Kieselgel gereinigt (Cy/EtOAc, 0 \rightarrow 45% EtOAc), wodurch 259 mg von Nitroethanol **106** (1.55 mmol, 62%) (Lit.: 45%)^[414] als farbloses Öl erhalten wurden.

M ($\text{C}_8\text{H}_9\text{NO}_3$) = 167.16 g/mol.



R_f = 0.30 (Cy/EtOAc, 2:1).

LC-MS: t_R = 2.43 min; (ESI) m/z = 166 $[\text{M}-\text{H}]^-$, 212 $[\text{M}+\text{FA}-\text{H}]^-$.

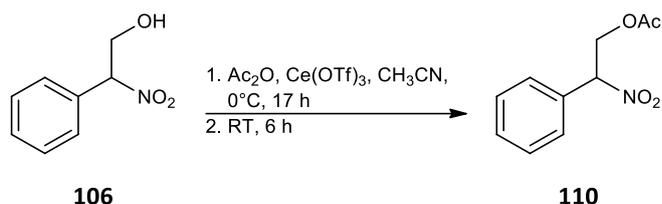
GC-MS: t_R = 8.21 min; (EI, 70 eV) m/z (%) = 121 $[\text{M}-\text{NO}_2]^+$ (95), 103 (100), 91 (51), 77 (51).

FT-IR [ν in cm^{-1}]: 3381 (br), 2951 (w), 1542 (s), 1450 (m), 1352 (m).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 7.46 – 7.35 (m, 5H, H4-8), 5.63 (dd, 3J = 9.8, 3.7 Hz, 1H, H2), 4.57 (dd, 2J = 12.6 Hz, 3J = 9.8 Hz, 1H, H1A), 3.95 (dd, 2J = 12.6 Hz, 3J = 3.7 Hz, 1H, H1B), 2.57 (s, 1H, OH).

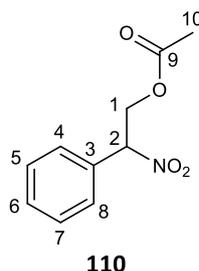
$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 131.5 (s, 1C, C3), 130.3 (d, 1C, C6), 129.3 (d, 2C, C5/C7), 127.7 (d, 2C, C4/C8), 92.4 (d, 1C, C2), 63.9 (t, 1C, C1).

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.^[415]

5.2.2.1.2.2 Synthese von 2-Nitro-2-phenylethylacetat (**110**)

378 mg von Nitroalkohol **106** (2.26 mmol, 1.00 Äq.) wurden unter einer Stickstoffatmosphäre in 6 ml trockenem Acetonitril gelöst und auf 0°C abgekühlt. Dann wurden 320 µl Essigsäureanhydrid (3.39 mmol, 1.50 Äq.) und 17 mg Ce(OTf)₃ (0.03 mmol, 0.01 Äq.) zugegeben, die Lösung 17 Stunden bei 0°C und anschließend 6 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Danach wurde mit 10 ml Wasser versetzt, die wässrige Phase mit EtOAc extrahiert (3 x 10 ml), die vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und bei reduziertem Druck vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch über Kieselgel gereinigt (Cy/EtOAc, 0→20% EtOAc), wodurch 374 mg von Nitroacetat **110** (1.79 mmol, 79%) (Lit.: 90%)^[414] als farbloses Öl erhalten wurden.

M (C₁₀H₁₁NO₄) = 209.20 g/mol.



R_f = 0.67 (Cy/EtOAc, 7:3).

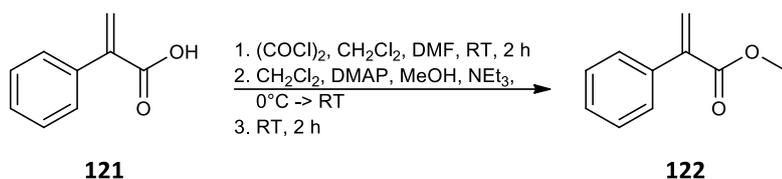
RP-HPLC: t_R = 2.89 min.

GC-MS: t_R = 8.72 min; (EI, 70 eV) m/z (%) = 163 [M-NO₂]⁺ (88), 137 (23), 121 (17), 103 (100), 77 (59).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.48 – 7.38 (m, 5H, H4-8), 5.73 (dd, ³J = 10.6, 3.4 Hz, 1H, H2), 4.95 (dd, ²J = 12.4, ³J = 10.6 Hz, 1H, H1A), 4.50 (dd, ²J = 12.4, ³J = 3.4 Hz, 1H, H1B), 2.08 (s, 3H, H10).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 170.3 (s, 1C, C9), 130.7 (s, 1C, C3), 130.6 (d, 1C, C6), 129.4 (d, 2C, C5/C7), 127.7 (d, 2C, C4/C8), 88.9 (d, 1C, C2), 63.9 (t, 1C, C1), 20.6 (q, 1C, C10).

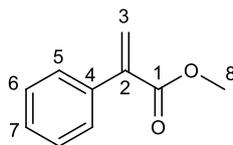
Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.^[414]

5.2.2.1.2.3 Synthese von Methyl 2-Phenylacrylat (**122**)

298 mg 2-Phenylacrylsäure (**121**) (2.01 mmol, 1.00 Äq.) wurden unter einer Stickstoffatmosphäre in 4 ml CH_2Cl_2 gelöst und mit 10 μl DMF versetzt. Die farblose Lösung wurde tropfenweise mit 207 μl Oxalylchlorid (2.41 mmol, 1.20 Äq.) versetzt und anschließend zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nachdem das Lösungsmittel und überschüssiges Oxalylchlorid bei reduziertem Druck entfernt wurden, wurde der Rückstand in 4 ml CH_2Cl_2 gelöst und bei Raumtemperatur mit 2 mg DMAP (0.02 mmol, 0.01 Äq.) und 122 μl Methanol (3.02 mmol, 1.50 Äq.) versetzt. Anschließend wurden 840 μl Triethylamin (6.03 mmol, 3.00 Äq.) bei 0°C zugegeben und bei Raumtemperatur gerührt.

Nach zwei Stunden wurde mit 5 ml EtOAc verdünnt und die Reaktion durch Zugabe von 4 ml 1M Salzsäure beendet. Nachdem die organische Phase abgetrennt wurde, wurde die wässrige Phase mit EtOAc extrahiert (2 x 5 ml). Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und bei reduziertem Druck vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch über Kieselgel gereinigt (Cy/EtOAc, 0→5% EtOAc), wodurch 170 mg von Acrylester **122** (1.05 mmol, 52%) (Lit.: 82%)^[435] als farblose Flüssigkeit erhalten wurden.

M ($\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{O}_2$) = 162.19 g/mol.



122

R_f = 0.46 (Cy/EtOAc, 9:1).

LC-MS: t_R = 3.07 min; (ESI) m/z = 163 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 204 $[\text{M}+\text{ACN}+\text{H}]^+$.

GC-MS: t_R = 6.75 min; (EI, 70 eV) m/z (%) = 162 $[\text{M}]^+$ (53), 131 (17), 103 (100), 77 (31), 51 (14).

FT-IR [ν in cm^{-1}]: 3027 (w), 2952 (w), 1720 (s), 1495 (m), 1435 (m), 1201 (s), 1178 (s), 1094 (m), 775 (m), 700 (s).

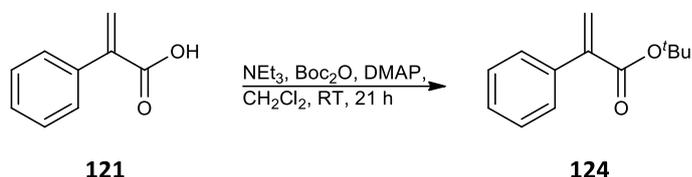
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 7.44 – 7.32 (m, 5H, H5-7), 6.37 (d, 2J = 1.3 Hz, 1H, H3A), 5.89 (d, 2J = 1.3 Hz, 1H, H3B), 3.82 (s, 3H, H8).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 167.4 (s, 1C, C1), 141.4 (s, 1C, C2), 136.8 (s, 1C, C4), 128.4

(d, 2C), 128.3 (d, 1C, C7), 128.2 (d, 2C), 127.0 (t, 1C, C3), 52.3 (q, 1C, C8).

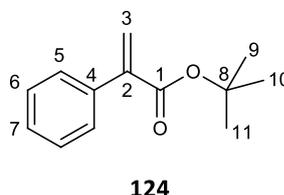
Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.^[543]

5.2.2.1.2.4 Synthese von *tert*-Butyl 2-Phenylacrylat (**124**)



Zu einer Lösung aus 296 mg 2-Phenylacrylsäure (**121**) (2.00 mmol, 1.00 Äq.) in 4 ml Dichlormethan wurden 279 μl Triethylamin (2.00 mmol, 1.00 Äq.), 689 μl Boc_2O (3.00 mmol, 1.50 Äq.) und 98 mg DMAP (0.8 mmol, 0.40 Äq.) gegeben. Nach der Zugabe von DMAP wurde eine starke Gasentwicklung beobachtet. Nachdem 21 Stunden bei Raumtemperatur gerührt wurde, wurde das Lösungsmittel mit Hilfe eines Rotationsverdampfers entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch über Kieselgel gereinigt (Cy/EtOAc, 0 \rightarrow 5% EtOAc), wodurch 294 mg von Ester **124** (1.44 mmol, 72%) (Lit.: 94%)^[435] als farbloses Öl isoliert wurden.

M ($\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_2$) = 204.26 g/mol.



R_f = 0.68 (Cy/EtOAc, 9:1).

RP-HPLC: t_R = 4.04 min.

GC-MS: t_R = 7.16 min; (EI, 70 eV) m/z (%) = 204 [M]⁺ (22), 148 (96), 131 (22), 103 (86), 77 (26), 57 (100).

FT-IR [ν in cm^{-1}]: 2978 (m), 2933 (w), 1714 (s), 1495 (w), 1456 (w), 1368 (m), 1212 (m), 1159 (s), 1091 (m), 700 (m).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 7.44 – 7.29 (m, 5H, H5-7), 6.24 (d, 2J = 1.4 Hz, 1H, H3A), 5.81 (d, 2J = 1.4 Hz, 1H, H3B), 1.53 (s, 9H, H9-11).

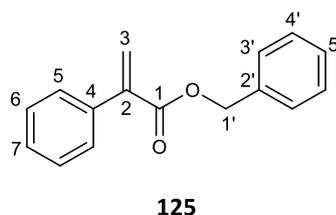
¹³C-NMR (101 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 166.2 (s, 1C, C1), 143.1 (s, 1C, C2), 137.3 (s, 1C, C4), 128.5 (d, 2C), 128.1 (d, 2C), 128.0 (d, 1C, C7), 125.6 (t, 1C, C3), 81.4 (s, 1C, C8), 28.2 (q, 3C, C9-11).

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.^[435]

5.2.2.1.2.5 Synthese von Benzyl 2-Phenylacrylat (**125**)

1.50 g 2-Phenylacrylsäure (**121**) (10.12 mmol, 1.05 Äq.) wurden in 6 ml DMF gelöst. Zu dieser Lösung wurden 786 mg K_2CO_3 (5.69 mmol, 0.59 Äq.) und 1145 μl Benzylbromid (9.64 mmol, 1.00 Äq.) gegeben und die Reaktionsmischung wurde 8 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Danach wurden 10 ml Wasser zugegeben, die wässrige Phase mit EtOAc extrahiert (3 x 10 ml), die vereinigten organischen Phasen über MgSO_4 getrocknet, filtriert und bei reduziertem Druck vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch über Kieselgel gereinigt (Cy/EtOAc, 0→10% EtOAc), wodurch 2.13 g von Benzylester **125** (8.94 mmol, 93%) (Lit.: 100%)^[436] als farblose Flüssigkeit erhalten wurden.

M ($\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{O}_2$) = 238.28 g/mol.



$R_f = 0.68$ (Cy/EtOAc, 4:1).

LC-MS: $t_R = 3.96$ min; (ESI) $m/z = 239$ $[\text{M}-\text{H}]^-$, 280 $[\text{M}+\text{ACN}+\text{H}]^+$.

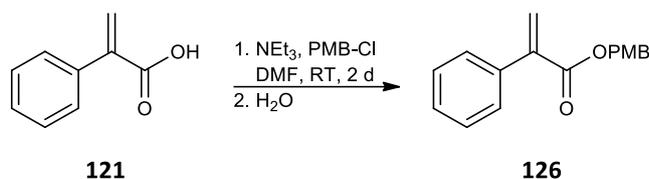
GC-MS: $t_R = 9.30$ min; (EI, 70 eV) m/z (%) = 238 $[\text{M}]^+$ (21), 220 (10), 193 (37), 160 (18), 103 (83), 91 (100), 77 (32).

FT-IR [ν in cm^{-1}]: 3033 (w), 1717 (s), 1614 (w), 1497 (m), 1455 (m), 1175 (s), 1089 (m).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 7.45 – 7.29 (m, 10H, H5-7/H3'-5'), 6.42 – 6.35 (m, 1H, H3A), 5.94 – 5.87 (m, 1H, H3B), 5.27 (s, 2H, H1').

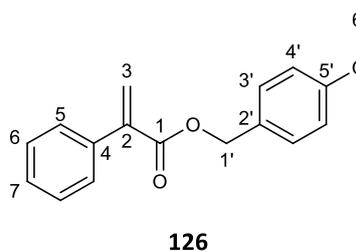
$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 166.7 (s, 1C, C1), 141.4 (s, 1C, C2), 136.8 (s, 1C, C4), 136.0 (s, 1C, C2'), 128.7 (d, 2C), 128.5 (d, 2C), 128.3 (d, 1C), 128.3 (d, 1C), 128.3 (d, 2C), 128.2 (d, 2C), 127.2 (t, 1C, C3), 66.9 (t, 1C, C1').

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.^[436]

5.2.2.1.2.6 Synthese von 4-Methoxybenzyl 2-Phenylacrylat (**126**)

Zu einer Lösung aus 1.00 g 2-Phenylacrylsäure (**121**) (6.75 mmol, 1.00 Äq.) in 8 ml DMF wurden 2.82 ml Triethylamin (20.25 mmol, 3.00 Äq.) und 1.10 ml 4-Methoxybenzylchlorid (8.10 mmol, 1.20 Äq.) gegeben. Nachdem die Reaktionslösung 2 Tage bei Raumtemperatur gerührt wurde, wurden 5 ml Wasser zugegeben. Die wässrige Phase wurde mit EtOAc (3 x 10 ml) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel mit Hilfe eines Rotationsverdampfers entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch über Kieselgel gereinigt (Cy/EtOAc, 0→10% EtOAc), wodurch 1.36 g von Ester **126** (5.07 mmol, 75%) als farbloses Öl erhalten wurden.

M (C₁₇H₁₆O₃) = 268.31 g/mol.



R_f = 0.59 (Cy/EtOAc, 4:1).

RP-HPLC: t_R = 3.93 min.

GC-MS: t_R = 10.21 min; (EI, 70 eV) m/z (%) = 268 [M]⁺ (12), 137 (2), 121 (100), 103 (11), 77 (19).

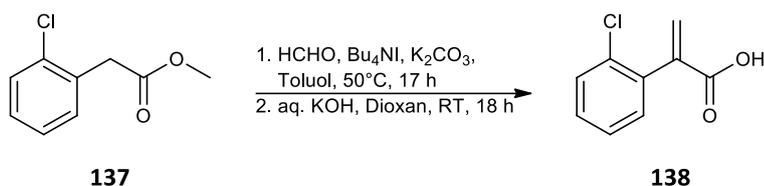
FT-IR [ν in cm⁻¹]: 3033 (w), 2956 (w), 2836 (w), 1713 (s), 1612 (m), 1586 (w), 1246 (s), 1169 (s).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.43 – 7.38 (m, 2H, H₆), 7.37 – 7.30 (m, 5H, H₅/H₇/H_{3'}), 6.89 (d, ³J = 8.9 Hz, 2H, H_{4'}), 6.38 – 6.33 (m, 1H, H_{3A}), 5.91 – 5.86 (m, 1H, H_{3B}), 5.21 (s, 2H, H_{1'}), 3.80 (s, 3H, H_{6'}).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 166.8 (s, 1C, C₁), 159.8 (s, 1C, C_{5'}), 141.5 (s, 1C, C₂), 136.8 (s, 1C, C₄), 130.2 (d, 2C, C_{3'}), 128.4 (d, 2C, C₆), 128.3 (d, 1C, C₇), 128.2 (d, 2C, C₅), 126.9 (t, 1C, C₃), 114.1 (d, 2C, C_{4'}), 66.8 (t, 1C, C_{1'}), 55.4 (q, 1C, C_{6'}).

HR-MS (ESI): m/z berechnet für C₁₇H₁₆NaO₃ [M+Na]⁺: 291.09917; gefunden: 291.09948.

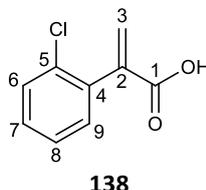
Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.^[435]

5.2.2.1.2.7 Synthese von 2-(2-Chlorphenyl)acrylsäure (**138**)

Eine Mischung aus 6.00 g Methyl 2-(2-chlorphenyl)acetat (**137**) (32.5 mmol, 1.00 Äq.), 2.73 g Paraformaldehyd (91.00 mmol, 2.80 Äq.), 480 mg Tetrabutylammoniumiodid (1.30 mmol, 0.04 Äq.) und 13.47 g K₂CO₃ (97.50 mmol, 3.00 Äq.) in 39 ml Toluol wurde unter Rühren 17 Stunden auf 50°C erwärmt. Nachdem auf Raumtemperatur abgekühlt wurde, wurden 30 ml Wasser zugegeben, die wässrige Phase mit EtOAc extrahiert (3 x 20 ml) und die vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Filtration und entfernen des Lösungsmittels im Vakuum, wurde das Rohprodukt ohne weitere Aufarbeitung direkt für die nächste Reaktion eingesetzt.

Das Rohprodukt wurde 18 Stunden bei Raumtemperatur in einer Lösung aus 48.75 ml 2M KOH (97.50 mmol, 3.00 Äq.) und 90 ml Dioxan gerührt. Nach vollständiger Verseifung wurde etwa die Hälfte des Lösungsmittels mit Hilfe eines Rotationsverdampfers entfernt und der Rückstand mit 4M HCl auf pH = 1-2 eingestellt. Die wässrige Phase wurde mit Dichlormethan extrahiert (3 x 20 ml), die vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Anschließend wurde das Rohprodukte säulenchromatographisch über Kieselgel gereinigt (Cy/EtOAc, 0→30% EtOAc) wodurch 1.50 g von Säure **138** (8.21 mmol, 25%) als farbloser Feststoff erhalten wurden.

M (C₉H₇ClO₂) = 182.60 g/mol.



R_f = 0.36 (Cy/EtOAc, 1:1).

LC-MS: t_R = 2.44 min; (ESI) m/z = 181 [M-H]⁻, 224 [M+ACN+H]⁺.

GC-MS: t_R = 7.63 min; (EI, 70 eV) m/z (%) = 182 [M]⁺ (12), 147 (100), 101 (23), 75 (20).

FT-IR [ν in cm⁻¹]: 3050 (br), 2895 (w), 1684 (s), 1473 (m), 1444 (m), 1328 (m), 1267 (m), 1225 (m).

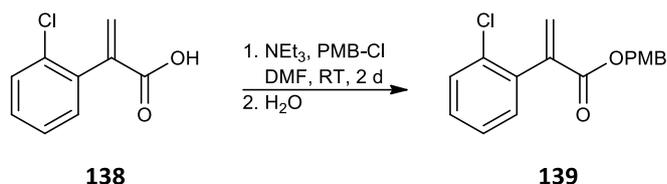
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 11.90 (br, 1H, OH), 7.42 – 7.37 (m, 1H), 7.32 – 7.24 (m,

3H), 6.67 (d, $^2J = 1.1$ Hz, 1H, H3A), 5.92 (d, $^2J = 1.1$ Hz, 1H, H3B).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 171.5 (s, 1C, C1), 139.6 (s, 1C, C2), 135.9 (s, 1C, C4), 133.5 (s, 1C, C5), 131.7 (t, 1C, C3), 131.1 (d, 1C), 129.8 (d, 1C), 129.5 (d, 1C), 126.9 (d, 1C).

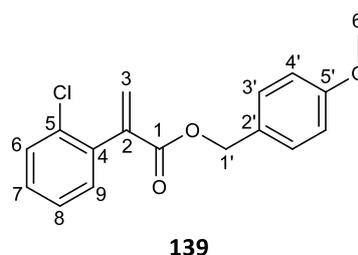
HR-MS (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_9\text{H}_7\text{ClNaO}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 205.00268; gefunden: 205.00286.

5.2.2.1.2.8 Synthese von 4-Methoxybenzyl 2-(2-Chlorphenyl)acrylat (139)



Zu einer Lösung von 1.17 g Säure **138** (6.41 mmol, 1.00 Äq.) in 7.6 ml DMF wurden 2.68 ml Triethylamin (19.23 mmol, 3.00 Äq.) und 1.04 ml 4-Methoxybenzylchlorid (7.69 mmol, 1.20 Äq.) gegeben. Nachdem die Reaktionsmischung 2 Tage bei Raumtemperatur gerührt wurde, wurden 5 ml Wasser zugegeben. Die wässrige Phase wurde mit EtOAc (3 x 15 ml) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel mit Hilfe eines Rotationsverdampfers entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch über Kieselgel gereinigt (Cy/EtOAc, 0→10% EtOAc), wodurch 1.59 g von Ester **139** (5.25 mmol, 82%) als farbloses Öl erhalten wurden.

M ($\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{ClO}_3$) = 302.75 g/mol.



$R_f = 0.54$ (Cy/EtOAc, 4:1).

RP-HPLC: $t_R = 4.02$ min.

GC-MS: $t_R = 10.68$ min; (EI, 70 eV) m/z (%) = 302 $[\text{M}]^+$ (46), 267 (6), 137 (26), 121 (100).

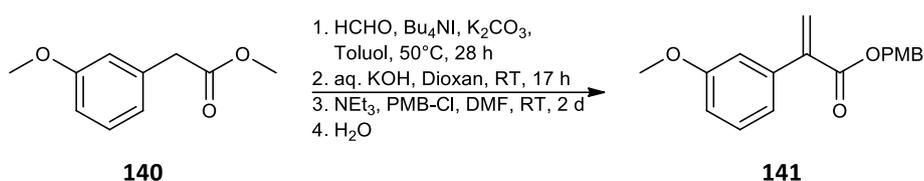
FT-IR [ν in cm^{-1}]: 2956 (w), 2837 (w), 1716 (s), 1612 (m), 1586 (w), 1514 (s), 566 (m).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 7.40 – 7.35 (m, 1H, H6), 7.29 – 7.22 (m, 5H, H7/H8/H9/H3'), 6.85 (d, $^3J = 8.7$ Hz, 2H, H4'), 6.52 (d, $^2J = 1.3$ Hz, 1H, H3A), 5.78 (d, $^2J = 1.3$ Hz, 1H, H3B), 5.17 (s, 2H, H1'), 3.79 (s, 3H, H6').

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 166.0 (s, 1C, C1), 159.7 (s, 1C, C5'), 140.5 (s, 1C, C2), 136.7 (s, 1C, C4), 133.4 (s, 1C, C5), 131.0 (d, 1C), 130.1 (d, 2C, C3'), 129.6 (d, 1C), 129.4 (d, 1C, C6), 129.3 (t, 1C, C3), 128.1 (s, 1C, C2'), 126.8 (d, 1C), 113.9 (d, 2C, C4'), 66.9 (t, 1C, C1'), 55.4 (q, 1C, C6').

HR-MS (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{ClNaO}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 325.06019; gefunden: 325.06004.

5.2.2.1.2.9 Synthese von 4-Methoxybenzyl 2-(3-Methoxyphenyl)acrylat (**141**)



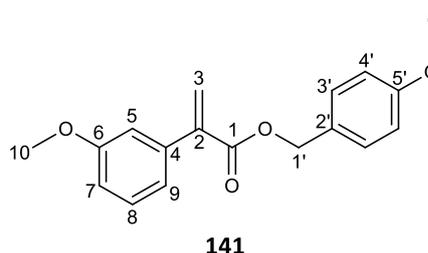
Eine Mischung aus 1.00 g Methyl 2-(3-methoxyphenyl)acetat (**140**) (5.55 mmol, 1.00 Äq.), 467 mg Paraformaldehyd (15.54 mmol, 2.80 Äq.), 82 mg Tetrabutylammoniumiodid (0.22 mmol, 0.04 Äq.) und 2.30 g K_2CO_3 (16.65 mmol, 3.00 Äq.) in 7.2 ml Toluol wurde unter Rühren 28 Stunden auf 50°C erwärmt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurden 10 ml Wasser zugegeben, die wässrige Phase mit EtOAc extrahiert (3 x 10 ml) und die vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Filtration und dem Entfernen des Lösungsmittels bei reduziertem Druck wurde der Acrylester ohne weitere Aufarbeitung direkt für die nächste Reaktion eingesetzt.

Das oben erhaltene Rohprodukt wurde 17 Stunden bei Raumtemperatur in einer Lösung aus 8.33 ml 2M KOH (16.65 mmol, 3.00 Äq.) und 14 ml Dioxan gerührt. Nach vollständigem Verbrauch des Edukts wurde die Reaktionslösung auf die Hälfte des Volumens mit Hilfe eines Rotationsverdampfers eingeengt und der Rückstand mit 4M HCl auf pH = 1-2 eingestellt. Die wässrige Phase wurde mit Dichlormethan extrahiert (3 x 10 ml), die vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Rohprodukt der Acrylsäure im Vakuum aufkonzentriert.

Zu einer Lösung der ungereinigten Acrylsäure in 6.6 ml DMF wurden 2.32 ml Triethylamin (16.65 mmol, 3.00 Äq.) und 903 μl 4-Methoxybenzylchlorid (6.66 mmol, 1.20 Äq.) gegeben. Nachdem die Reaktionslösung 2 Tage bei Raumtemperatur gerührt wurde, wurden 5 ml Wasser zugegeben. Die wässrige Phase wurde mit EtOAc (3 x 15 ml) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel mit Hilfe eines Rotationsverdampfers entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch über Kieselgel

gereinigt (Cy/EtOAc, 0→10% EtOAc), wodurch 380 mg von Ester **141** (1.27 mmol, 23%) als gelbes Öl erhalten wurden.

M (C₁₈H₁₈O₄) = 298.33 g/mol.



R_f = 0.27 (Cy/EtOAc, 9:1).

RP-HPLC: t_R = 4.02 min.

GC-MS: t_R = 11.02 min; (EI, 70 eV) m/z (%) = 298 [M]⁺ (7), 177 (1), 121 (100).

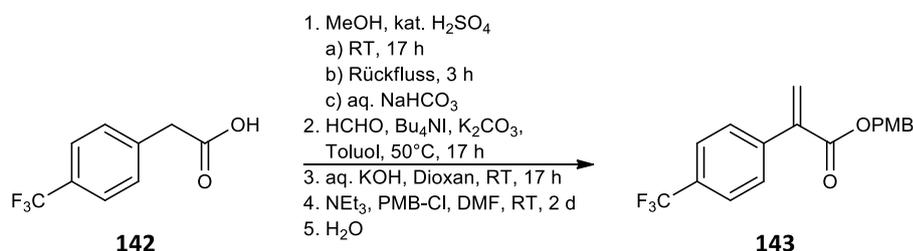
FT-IR [ν in cm⁻¹]: 3001 (w), 2957 (w), 2836 (w), 1716 (s), 1612 (m), 1515 (m), 1303 (w), 1243 (s).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.33 (d, ³J = 8.6 Hz, 2H, H3'), 7.25 (t, ³J = 7.6 Hz, 1H, H8), 6.99 (d, ³J = 7.6 Hz, 1H, H9), 6.96 – 6.94 (m, 1H, H5), 6.91 – 6.84 (m, 3H, H7/H4'), 6.37 – 6.33 (m, 1H, H3A), 5.91 – 5.87 (m, 1H, H3B), 5.20 (s, 2H, H1'), 3.79 (s, 3H, H6'), 3.77 (s, 3H, H10).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 166.6 (s, 1C, C1), 159.7 (s, 1C, 5'), 159.3 (s, 1C, C6), 141.2 (s, 1C, C2), 138.0 (s, 1C, C4), 130.2 (d, 2C, C3'), 129.5 (d, 1C, C7), 129.2 (d, 1C, C8), 128.1 (s, 1C, C2'), 127.1 (t, 1C, C3), 121.0 (d, 1C, C9), 114.0 (d, 2C, C4'), 113.9 (d, 1C, C5), 66.7 (t, 1C, C1'), 55.3 (q, 1C, C6'), 55.3 (q, 1C, C10).

HR-MS (ESI): m/z berechnet für C₁₈H₁₈NaO₄ [M+Na]⁺: 321.10973; gefunden: 321.11003.

5.2.2.1.2.10 Synthese von 4-Methoxybenzyl 2-(4-(Trifluormethyl)phenyl)acrylat (**143**)



Zu einer Lösung aus 1.00 g 2-(4-(Trifluormethyl)phenyl)essigsäure (**142**) (4.90 mmol, 1.00 Äq.) in 12.5 ml MeOH wurden 245 µl konz. H₂SO₄ gegeben. Die Lösung wurde zunächst über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und danach 3 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurde ein Großteil des Lösungsmittels im Vakuum entfernt, der

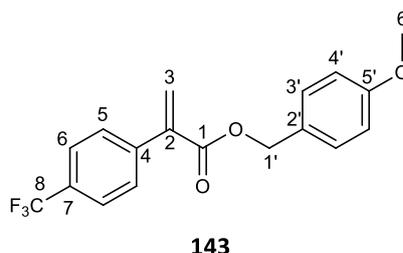
Rückstand mit einer ges. NaHCO_3 -Lösung neutralisiert, die wässrige Phase mit Dichlormethan extrahiert (3 x 10 ml), die vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Der so erhaltene Methylester wurde für die folgende Reaktion ohne eine weitere Aufreinigung eingesetzt.

Das oben erhaltene Rohprodukt wurde in 6.4 ml Toluol gelöst. Zu dieser Lösung wurden sukzessiv 412 mg Paraformaldehyd (13.72 mmol, 2.80 Äq.), 74 mg Tetrabutylammoniumiodid (0.20 mmol, 0.04 Äq.) und 2.03 g K_2CO_3 (14.70 mmol, 3.00 Äq.) gegeben und die Suspension 17 Stunden auf 50°C erwärmt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurden 10 ml Wasser zugegeben, die wässrige Phase mit EtOAc extrahiert (3 x 10 ml) und die vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Filtration und dem Entfernen des Lösungsmittels bei reduziertem Druck wurde der Acrylester ohne weitere Aufarbeitung direkt für die nächste Reaktion eingesetzt.

Das oben erhaltene Acrylester wurde 17 Stunden bei Raumtemperatur in einer Lösung aus 7.35 ml 2M KOH (14.70 mmol, 3.00 Äq.) und 14 ml Dioxan gerührt. Nach vollständigem Verbrauch des Edukts wurde die Reaktionslösung auf die Hälfte des Volumens mit Hilfe eines Rotationsverdampfers eingeengt und der Rückstand mit 4M HCl auf pH = 1-2 eingestellt. Die wässrige Phase wurde mit Dichlormethan extrahiert (3 x 10 ml), die vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Rohprodukt der Acrylsäure im Vakuum aufkonzentriert.

Zu einer Lösung der ungereinigten Acrylsäure in 5.8 ml DMF wurden 2.05 ml Triethylamin (14.70 mmol, 3.00 Äq.) und 797 μl 4-Methoxybenzylchlorid (5.88 mmol, 1.20 Äq.) gegeben. Nachdem die Reaktion 3 Tage bei Raumtemperatur gerührt wurde, wurden 5 ml Wasser zugegeben. Die wässrige Phase wurde mit EtOAc (3 x 10 ml) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel mit Hilfe eines Rotationsverdampfers entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch über Kieselgel gereinigt (Cy/EtOAc, 0→10% EtOAc), wodurch 450 mg von Ester **143** (1.34 mmol, 27%) als farbloser Feststoff erhalten wurden.

M (C₁₈H₁₅F₃O₃) = 336.31 g/mol.



R_f = 0.53 (Cy/EtOAc, 4:1).

RP-HPLC: t_R = 4.35 min.

GC-MS: t_R = 10.15 min; (EI, 70 eV) m/z (%) = 336 [M]⁺ (17), 171 (6), 121 (100).

FT-IR [ν in cm⁻¹]: 2941 (w), 2842 (w), 1712 (s), 1615 (m), 1589 (w), 1517 (m), 1405 (w), 1171 (s).

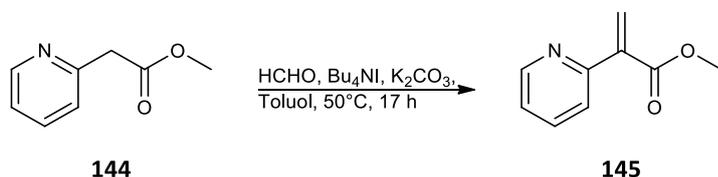
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.63 – 7.56 (m, 2H, H₆), 7.55 – 7.48 (m, 2H, H₅), 7.37 – 7.28 (m, 2H, H_{3'}), 6.94 – 6.85 (m, 2H, H_{4'}), 6.50 – 6.43 (m, 1H, H_{3A}), 5.98 – 5.92 (m, 1H, H_{3B}), 5.21 (s, 2H, H_{1'}), 3.80 (s, 3H, H_{6'}).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 166.0 (s, 1C, C₁), 159.8 (s, 1C, C_{5'}), 140.3 (s, 1C, C₂), 130.3 (d, 2C, C_{3'}), 130.2 (sq, ²J_(CF) = 32.6 Hz, 1C, C₇), 128.9 (d, 2C, C₅), 128.7 (t, 1C, C₃), 127.9 (s, 1C, C_{2'}), 125.1 (dq, ³J_(CF) = 3.5 Hz, 2C, C₆), 124.2 (sq, ¹J_(CF) = 273 Hz, 1C, C₈), 114.1 (d, 2C, C_{4'}), 67.0 (t, 1C, C_{1'}), 55.3 (q, 1C, C_{6'}).

¹⁹F-NMR: (376 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = -62.59.

HR-MS (ESI): m/z berechnet für C₁₈H₁₅F₃NaO₃ [M+Na]⁺: 359.08655; gefunden: 359.08619.

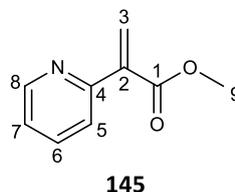
5.2.2.1.2.11 Synthese von Methyl 2-(Pyridin-2-yl)acrylat (**145**)



675 µl Methyl 2-(pyridin-2-yl)acetat (**144**) (5.00 mmol, 1.00 Äq.) wurden in 6.4 ml Toluol gelöst. Zu dieser Lösung wurden sukzessiv 420 mg Paraformaldehyd (14.00 mmol, 2.80 Äq.), 74 mg Tetrabutylammoniumiodid (0.20 mmol, 0.04 Äq.) und 2.07 g K₂CO₃ (15.00 mmol, 3.00 Äq.) gegeben und die Suspension 17 Stunden auf 50°C erwärmt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurden 10 ml Wasser zugegeben, die wässrige Phase mit EtOAc extrahiert (3 x 10 ml) und die vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Filtration und dem Entfernen des Lösungsmittels unter reduziertem Druck wurde der Acrylester

säulenchromatographisch über Kieselgel gereinigt (Cy/EtOAc, 0→40% EtOAc), wodurch 62 mg von Ester **145** (0.38 mmol, 8%) als gelbgrünes Öl erhalten wurden.

M (C₉H₉NO₂) = 163.17 g/mol.



R_f = 0.17 (Cy/EtOAc, 4:1).

LC-MS: t_R = 1.23 min; (ESI) m/z = 164 [M+H]⁺, 327 [2M+H]⁺.

GC-MS: t_R = 6.95 min; (EI, 70 eV) m/z (%) = 163 [M]⁺ (36), 132 (11), 104 (100), 78 (43).

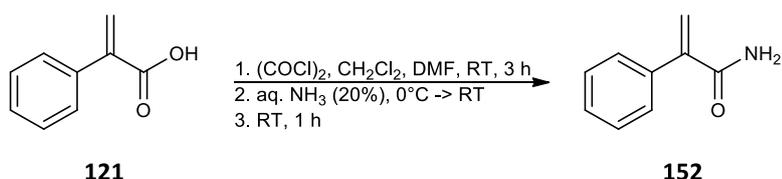
FT-IR [ν in cm⁻¹]: 2949 (w), 1712 (s), 1665 (m), 1524 (s), 1468 (m), 1432 (s), 1236 (s).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 8.61 (d, ³J = 4.8 Hz, 1H, H8), 7.69 (t, ³J = 7.6 Hz, 1H, H6), 7.61 (d, ³J = 8.0 Hz, 1H, H5), 7.24 (t, ³J = 7.6, 4.8 Hz, 1H, H7), 6.49 – 6.46 (m, 2H, H3), 3.85 (s, 3H, H9).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 167.0 (s, 1C, C1), 154.0 (s, 1C, C4), 149.3 (d, 1C, C8), 140.4 (s, 1C, C2), 136.4 (d, 1C, C6), 129.2 (t, 1C, C3), 123.2 (d, 1C), 123.1 (d, 1C), 52.3 (q, 1C, C9).

HR-MS (ESI): m/z berechnet für C₉H₁₀NO₂ [M+H]⁺: 164.07061; gefunden: 164.07067.

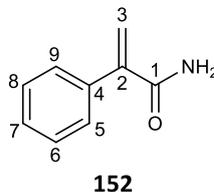
5.2.2.1.2.12 Synthese von 2-Phenylacrylamid (**152**)



Zu einer Lösung aus 500 mg 2-Phenylacrylsäure (**121**) (3.37 mmol, 1.00 Äq.) in 6.7 ml CH₂Cl₂ und 346 µl Oxalylchlorid (4.04 mmol, 1.20 Äq.) wurden unter einer Stickstoffatmosphäre 10 µl DMF gegeben. Die Reaktion wurde danach drei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nachdem das Lösungsmittel und überschüssiges Oxalylchlorid unter reduziertem Druck entfernt wurden, wurde der Rückstand bei 0°C mit 544 µl einer 20%igen NH₃-Lösung (5.90 mmol, 1.75 Äq.) versetzt und anschließend eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit EtOAc extrahiert (3 x 15 ml), die vereinigten organischen Phasen mit einer ges. NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und bei vermindertem Druck vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch über Kieselgel gereinigt (CH₂Cl₂/MeOH,

0→20% MeOH), wodurch 42 mg von Amid **152** (0.29 mmol, 9%) (Lit.: 74%)^[449] als farbloser Feststoff erhalten wurden.

M (C₉H₉NO) = 147.17 g/mol.



R_f = 0.87 (CH₂Cl₂/MeOH, 9:1).

LC-MS: t_R = 1.50 min; (ESI) m/z = 148 [M+H]⁺, 189 [M+ACN+H]⁺, 295 [2M+H]⁺.

GC-MS: t_R = 8.38 min; (EI, 70 eV) m/z (%) = 147 [M]⁺ (95), 129 (19), 118 (46), 103 (100), 77 (65), 51 (45).

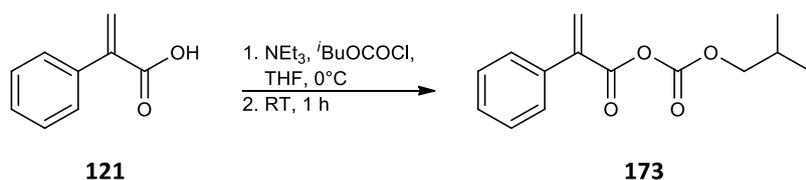
FT-IR [ν in cm⁻¹]: 3334 (m), 3169 (m), 3082 (w), 3061 (w), 1655 (s), 1598 (s), 1495 (m), 1427 (s), 1258 (m), 1120 (m), 936 (m), 775 (m), 693 (s).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.42 – 7.33 (m, 5H, H5-9), 6.72 (s, 1H, NH), 6.16 (d, ²J = 1.2 Hz, 1H, H3A), 5.77 (s, 1H, NH), 5.66 (d, ²J = 1.2 Hz, 1H, H3B).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 169.9 (s, 1C, C1), 144.2 (s, 1C, C2), 137.1 (s, 1C, C4), 128.8 (d, 2C), 128.6 (d, 1C, C7), 128.2 (d, 2C), 123.2 (t, 1C, C3).

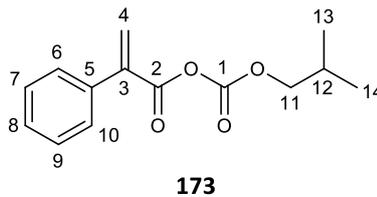
Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.^[449]

5.2.2.1.2.13 Synthese von (Isobutyrcarboxyl) 2-Phenylacrylanhydrid (**173**)



Zu einer Lösung aus 445 mg 2-Phenylacrylsäure (**121**) (3.00 mmol, 1.00 Äq.) in 15 ml THF wurden bei 0°C 418 µl Triethylamin (3.00 mmol, 1.00 Äq.) und 390 µl Chlorameisensäureisobutylester (3.00 mmol, 1.00 Äq.) gegeben. Die milchige Suspension wurde mit 15 ml THF verdünnt und eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wurde filtriert und das Filtrat im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch über Kieselgel gereinigt (Cy/EtOAc, 0→10% EtOAc), wodurch 566 mg von Anhydrid **173** (2.28 mmol, 76%) als farblose Flüssigkeit erhalten wurden.

M (C₁₄H₁₆O₄) = 248.27 g/mol.



R_f = 0.75 (Cy/EtOAc, 2:1).

LC-MS: t_R = 4.03 min; (ESI) m/z = 312 [M+ACN+H]⁺.

FT-IR [ν in cm⁻¹]: 3060 (m), 2965 (w), 2877 (w), 1801 (s), 1745 (s), 1497 (m), 1470 (m), 1228 (s), 1129 (s), 1062 (s), 1008 (s), 943 (m), 775 (m), 700 (m).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.48 – 7.34 (m, 5H, H6-10), 6.57 – 6.52 (m, 1H, H4A), 6.15 – 6.12 (m, 1H, H4B), 4.09 (d, ³J = 6.7 Hz, 2H, H11), 2.12 – 1.97 (m, 1H, H12), 0.98 (d, ³J = 6.7 Hz, 6H, H13-14).

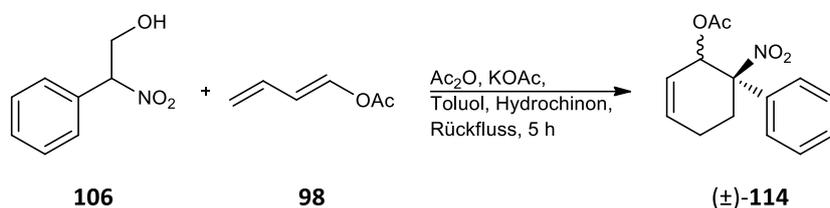
¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 161.2 (s, 1C, C2), 149.6 (s, 1C, C1), 139.5 (s, 1C, C3), 135.4 (s, 1C, C5), 130.8 (t, 1C, C4), 128.9 (d, 1C, C8), 128.5 (d, 2C), 128.4 (d, 2C), 75.9 (t, 1C, C11), 27.8 (d, 1C, C12), 18.9 (q, 2C, C13-14).

HR-MS (ESI): m/z berechnet für C₁₄H₁₆NaO₄ [M+Na]⁺: 271.09408; gefunden: 271.09423.

5.2.2.2 Diels-Alder Reaktionen

5.2.2.2.1 Diels-Alder Reaktionen mit α -Nitrostyrol (Tabelle 9)

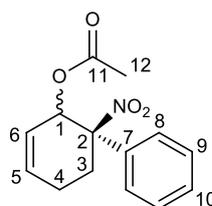
5.2.2.2.1.1 Synthese von (\pm)-(1*R*)-1-Nitro-1,2,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl Acetat ((\pm)-**114**)



50 mg 2-Nitroethanol **106** (0.30 mmol, 1.00 Äq.) wurden unter einer Argonatmosphäre in 3 ml Toluol gelöst. Die Lösung wurde mit 101 mg Dien **98** (0.90 mmol, 3.00 Äq.), 28.4 μ l Acetanhydrid (0.30 mmol, 1.00 Äq.), 30 mg Kaliumacetat (0.30 mmol, 1.00 Äq.) und einer kleinen Spatelspitze Hydrochinon versetzt. Nachdem die Reaktionsmischung 5 Stunden unter Rückfluss erwärmt wurde, wurde auf Raumtemperatur abgekühlt, das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch über Kieselgel (Cy/EtOAc, 0 \rightarrow 10% EtOAc) gereinigt. 6 mg einer *endo*-/*exo*-Diastereomerenmischung (2:1) von Nitroverbindung (\pm)-**114** (0.02 mmol, 8%) wurden als gelbliches Öl isoliert.

Das *endo*-Diastereomer (\pm)-*syn*-**114** wurde aus der Diastereomerenmischung mittels präparativer HPLC (Kromasil 100 C18; Wasser/Acetonitril, 20 \rightarrow 80 Acetonitril) als farbloses Öl isoliert.

M (C₁₄H₁₅NO₄) = 261.27 g/mol.



(\pm)-114

R_f = 0.31 (Cy/EtOAc, 9:1).

LC-MS: t_R = 3.42 min; (ESI) m/z = 215 [M-NO₂]⁺.

GC-MS: t_R = 9.96 min; (EI, 70 eV) m/z (%) = 215 [M-NO₂]⁺ (51), 159 (29), 137 (100), 77 (49).

FT-IR [ν in cm⁻¹]: 3027 (w), 2922 (w), 1745 (s), 1676 (w), 1600 (w), 1546 (s), 1493 (m), 1450 (m), 1366 (m), 1230 (s), 1019 (s), 972 (m), 759 (m), 695 (s).

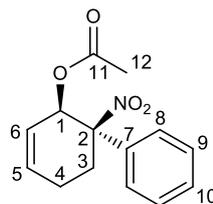
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.49 – 7.35 (m, 5H, H8-10), 6.38 – 6.24 (m, 1H, H1), 6.16 – 5.88 (m, 2H, H5-6), 3.05 – 2.79 (m, 1H, H3A), 2.68 – 2.52 (m, 1H, H3B), 2.39 – 2.26 (m, 1H, H4A),

2.04 – 1.67 (m, 3H, H12), 1.67 – 1.59 (m, 1H, H4B).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 169.7/169.3 (s, 1C, C11), 134.7/134.5 (s, 1C, C7), 134.1/123.4 (d, 1C, C5), 132.3/122.7 (d, 1C, C6), 129.7/129.5 (d, 1C, C10), 128.9/128.9 (d, 2C), 126.0/125.8 (d, 2C), 92.1/92.0 (s, 1C, C2), 68.2/67.2 (d, 1C, C1), 27.1/26.8 (t, 1C, C3), 24.3/22.8 (t, 1C, C4), 21.0/20.6 (q, 1C, C12).

HR-MS (ESI): m/z berechnet für C₁₄H₁₅NNaO₄ [M+Na]⁺: 284.08933; gefunden: 284.08954.

M (C₁₄H₁₅NO₄) = 261.27 g/mol.

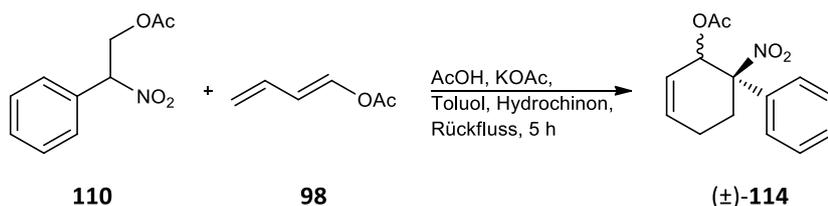


(±)-syn-114

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.46 – 7.36 (m, 5H, H8-10), 6.26 (d, ³J = 5.8 Hz, 1H, H1), 6.16 – 6.09 (m, 1H, H6), 5.94 – 5.88 (m, 1H, H5), 2.88 – 2.79 (m, 1H, H3A), 2.69 – 2.57 (m, 1H, H3B), 2.38 – 2.26 (m, 1H, H4A), 2.04 (s, 3H, H12), 1.72 – 1.63 (m, 1H, H4B).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 169.7 (s, 1C, C11), 134.5 (s, 1C, C7), 134.1 (d, 1C, C5), 129.7 (d, 1C, C10), 128.9 (d, 2C), 126.0 (d, 2C), 122.7 (d, 1C, C6), 92.0 (s, 1C, C2), 68.2 (d, 1C, C1), 26.8 (t, 1C, C3), 24.3 (t, 1C, C4), 21.0 (q, 1C, C12).

5.2.2.2.1.2 Synthese von (±)-(1*R*)-1-Nitro-1,2,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl Acetat ((±)-114)

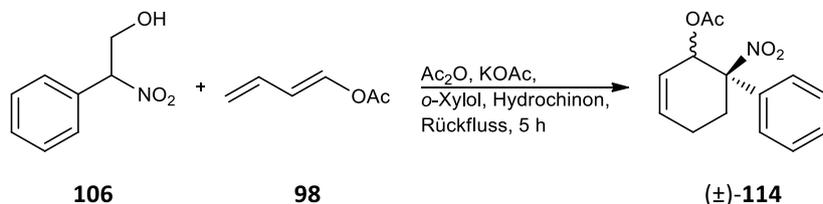


63 mg Acetat **110** (0.30 mmol, 1.00 Äq.) wurden unter einer Argonatmosphäre in 3 ml Toluol gelöst. Die Lösung wurde mit 101 mg Dien **98** (0.90 mmol, 3.00 Äq.), 17.2 µl Essigsäure (0.30 mmol, 1.00 Äq.), 30 mg Kaliumacetat (0.30 mmol, 1.00 Äq.) und einer kleinen Spatelspitze Hydrochinon versetzt. Nachdem die Reaktionsmischung 5 Stunden unter Rückfluss erwärmt wurde, wurde auf Raumtemperatur abgekühlt, das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch über Kieselgel (Cy/EtOAc, 0→10% EtOAc) gereinigt. 6 mg einer *endo*-/*exo*-Diastereomerenmischung (2:1) von Nitroverbindung (±)-**114**

(0.02 mmol, 8%) wurden als gelbliches Öl isoliert.

Die analytischen Daten stimmen mit den Daten aus Abschnitt 5.2.2.2.1.1 überein.

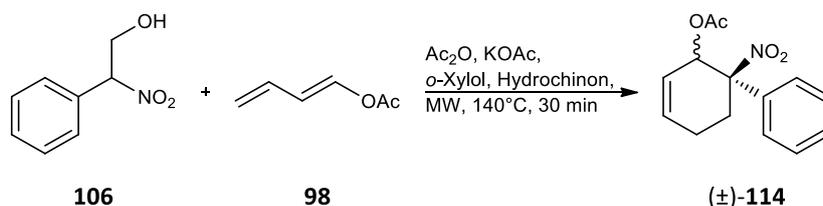
5.2.2.2.1.3 Synthese von (±)-(1*R*)-1-Nitro-1,2,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl Acetat ((±)-114)



50 mg 2-Nitroethanol **106** (0.30 mmol, 1.00 Äq.) wurden unter einer Argonatmosphäre in 3 ml *o*-Xylol gelöst. Die Lösung wurde mit 101 mg Dien **98** (0.90 mmol, 3.00 Äq.), 28.4 µl Acetanhydrid (0.30 mmol, 1.00 Äq.), 30 mg Kaliumacetat (0.30 mmol, 1.00 Äq.) und einer kleinen Spatelspitze Hydrochinon versetzt. Nachdem die Reaktionsmischung 5 Stunden unter Rückfluss erwärmt wurde, wurde auf Raumtemperatur abgekühlt, das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch über Kieselgel (Cy/EtOAc, 0→10% EtOAc) gereinigt. 6 mg einer *endo*-/*exo*-Diastereomerenmischung (2:1) von Nitroverbindung (±)-**114** (0.02 mmol, 8%) wurden als gelbliches Öl isoliert.

Die analytischen Daten stimmen mit den Daten aus Abschnitt 5.2.2.2.1.1 überein.

5.2.2.2.1.4 Synthese von (±)-(1*R*)-1-Nitro-1,2,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl Acetat ((±)-114)

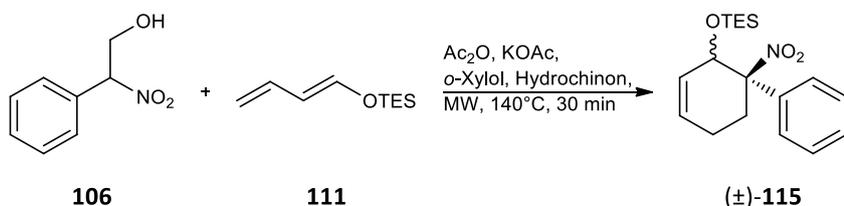


Eine Mischung aus 31 mg Nitroethanol **106** (0.19 mmol, 1.00 Äq.), 64 mg Dien **98** (0.57 mmol, 3.00 Äq.), 18 µl Acetanhydrid (0.19 mmol, 1.00 Äq.), 19 mg Kaliumacetat (0.19 mmol, 1.00 Äq.) und einer kleinen Spatelspitze Hydrochinon in 1.9 ml *o*-Xylol wurde 30 Minuten unter Mikrowellenbestrahlung auf 140°C erwärmt. Nachdem auf Raumtemperatur abgekühlt wurde, wurde mit 5 ml Wasser versetzt und die wässrige Phase mit MTBE extrahiert (3 x 5 ml). Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und bei vermindertem Druck vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch über Kieselgel gereinigt (Cy/EtOAc, 0→20% EtOAc), wodurch 7 mg einer *endo*-/*exo*-

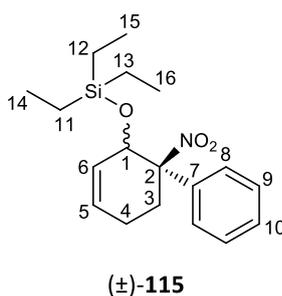
Diastereomerenmischung (2:1) von Nitroverbindung (\pm)-**114** (0.03 mmol, 16%) als gelbliches Öl isoliert wurden.

Die analytischen Daten stimmen mit den Daten aus Abschnitt 5.2.2.2.1.1 überein.

5.2.2.2.1.5 Synthese von (\pm)-Triethyl(((1*R*)-1-nitro-1,2,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)oxy)silan ((\pm)-**115**)



Eine Mischung aus 33 mg Nitroethanol **106** (0.20 mmol, 1.00 Äq.), 111 mg Dien **111** (0.60 mmol, 3.00 Äq.), 18.9 μl Acetanhydrid (0.20 mmol, 1.00 Äq.), 20 mg Kaliumacetat (0.20 mmol, 1.00 Äq.) und einer kleinen Spatelspitze Hydrochinon in 2 ml *o*-Xylol wurde 30 Minuten unter Mikrowellenbestrahlung auf 140°C erwärmt. Nachdem auf Raumtemperatur abgekühlt wurde, wurde mit 5 ml Wasser versetzt und die wässrige Phase mit MTBE extrahiert (3 x 5 ml). Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und bei vermindertem Druck vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch über Kieselgel gereinigt (Cy/EtOAc, 0 \rightarrow 20% EtOAc), wodurch 22 mg einer *endo*-/*exo*-Diastereomerenmischung (3:2) von Nitroverbindung (\pm)-**115** (0.07 mmol, 33%) als gelbes Harz isoliert wurden.



M ($\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{NO}_3\text{Si}$) = 333.50 g/mol.

R_f = 0.58 (Cy/EtOAc, 9:1).

LC-MS: t_R = 5.65 min; (ESI) m/z = 334 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 366 $[\text{M}+\text{MeOH}+\text{H}]^+$.

FT-IR [ν in cm^{-1}]: 3034 (w), 2955 (m), 2921 (m), 1546 (s), 1499 (w), 1450 (w), 1345 (m), 1238 (m), 1087 (s), 1059 (m).

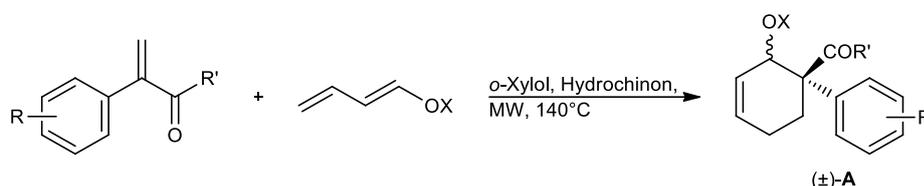
$^1\text{H-NMR}$: (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 7.46 – 7.30 (m, 5H, H8-10), 6.01 – 5.70 (m, 2H, H5-6), 5.17 – 4.97 (m, 1H, H1), 2.80 – 2.52 (m, 2H, H3), 2.28 – 2.19 (m, 1H, H4A), 1.58 – 1.46 (m, 1H,

H4B), 0.97 – 0.71 (m, 9H, H14-16), 0.67 – 0.21 (m, 6H, H11-13).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃) δ [ppm] = 138.2/136.0 (s, 1C, C7), 131.4/128.9 (d, 1C, C5), 129.1/129.1 (d, 1C, C10), 128.6/128.5 (d, 2C), 128.0/126.6 (d, 1C, C6), 126.2/126.2 (d, 2C), 94.5/94.3 (s, 1C, C2), 68.0/67.1 (d, 1C, C1), 25.9/25.2 (t, 1C, C3), 24.5/23.3 (t, 1C, C4), 6.9/6.7 (q, 3C, C14-16), 5.2/4.8 (t, 3C, C11-13).

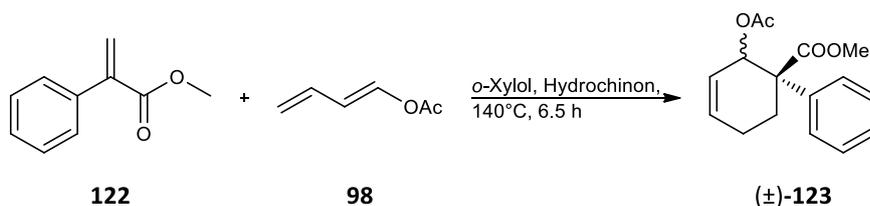
HR-MS (ESI): m/z berechnet für C₁₈H₂₇NNaO₃Si [M+Na]⁺: 356.16524; gefunden: 356.16486.

5.2.2.2 Allgemeine Arbeitsvorschrift F zur mikrowellen-unterstützten Diels-Alder-Reaktion mit Arylacrylsäure-Derivaten (Tabelle 10 bis Tabelle 14)



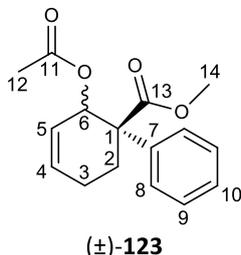
1.00 Äq. eines Arylacrylsäure-Derivats wurden in *o*-Xylol gelöst (1M Lösung). Nachdem 4-6 Äq. des entsprechenden Diens und eine kleine Spatelspitze Hydrochinon zugegeben wurden, wurde die Reaktionsmischung unter Mikrowellenbestrahlung auf 140°C erwärmt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurde das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch über Kieselgel aufgereinigt.

5.2.2.2.1 Synthese von (±)-(1*R*)-Methyl 6-Acetoxy-1,2,3,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-1-carboxylat ((±)-123)



Zu einer Lösung aus 52 mg Ester **122** (0.32 mmol, 1.00 Äq.) in 0.32 ml *o*-Xylol wurden 144 mg Dien **98** (1.28 mmol, 4.00 Äq.) und eine kleine Spatelspitze Hydrochinon gegeben. Die Reaktionsmischung wurde 6.5 Stunden in einem Ölbad auf 140°C erhitzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurde das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch über Kieselgel aufgereinigt (Cy/EtOAc, 0→20% EtOAc), wodurch 66 mg eines *endo*-/*exo*-Gemisches (2:1) von Cyclohexen (±)-**123** (0.24 mmol, 75%) als farbloses Öl erhalten wurden.

Das *endo*-Diastereomer (\pm)-*syn*-**123** wurde aus der Diastereomerenmischung mittels präparativer HPLC (Kromasil 100 C18; Wasser/Acetonitril, 20→80 Acetonitril) als farbloses Öl isoliert.



M (C₁₆H₁₈O₄) = 274.31 g/mol.

R_f = 0.23 (Cy/EtOAc, 9:1).

LC-MS: t_R = 3.44 min und 3.56 min; (ESI) m/z = 275 [M+H]⁺, 273 [M-H]⁻.

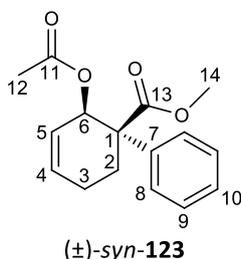
GC-MS: t_R = 9.14 min; (EI, 70 eV) m/z (%) = 274 [M]⁺ (4), 242 (6), 231 (37), 215 (9), 163 (61), 155 (100), 131 (51), 112 (88), 103 (61).

FT-IR [ν in cm⁻¹]: 3034 (w), 2952 (w), 2845 (w), 1732 (s), 1692 (m), 1597 (m), 1496 (m), 1449 (m), 1369 (m), 1232 (s), 1171 (s), 1084 (w), 1017 (m), 734 (m), 698 (m).

¹H-NMR: (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = δ 7.38 – 7.22 (m, 5H, H8-10), 6.09 – 5.89 (m, 3H, H4-6), 3.68 – 3.56 (m, 3H, H14), 2.58 – 2.15 (m, 4H, H2-3), 2.13 – 2.02 (m, 3H, H12).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃) δ [ppm] = 174.0/173.4 (s, 1C, C13), 170.1/170.0 (s, 1C, C11), 139.8/138.0 (s, 1C, C7), 134.4/124.8 (d, 1C, C6), 132.4/123.0 (d, 1C, C5), 128.5/128.5 (d, 2C), 127.4/127.4 (d, 1C, C10), 126.4/126.3 (d, 2C), 69.1/68.9 (d, 1C, C6), 53.2/52.8 (s, 1C, C1), 52.5/52.2 (q, 1C, C14), 26.3/23.7 (t, 1C, C4), 24.0/22.5 (t, 1C, C3), 21.1/20.7 (q, 1C, C12).

HR-MS (ESI): m/z berechnet für C₁₆H₁₈NaO₄ [M+Na]⁺: 297.10973; gefunden: 297.10982.



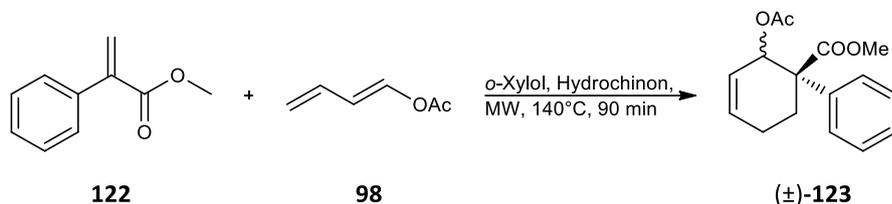
M (C₁₆H₁₈O₄) = 274.31 g/mol.

¹H-NMR: (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.39 – 7.26 (m, 5H, H8-10), 6.09 – 5.87 (m, 3H, H4-6), 3.65 (s, 3H, H14), 2.59 – 2.49 (m, 1H, H3A), 2.39 – 2.14 (m, 3H, H2/H3B), 1.62 (s, 3H, H12).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃) δ [ppm] = 173.4 (s, 1C, C13), 170.0 (s, 1C, C11), 139.9 (s, 1C, C7),

132.4 (d, 1C, C5), 128.5 (d, 2C), 127.5 (d, 1C, C10), 126.4 (d, 2C), 124.8 (d, 1C, C6), 68.9 (d, 1C, C6), 53.2 (s, 1C, C1), 52.5 (q, 1C, C14), 24.1 (t, 1C, C3), 23.7 (t, 1C, C4), 20.7 (q, 1C, C12).

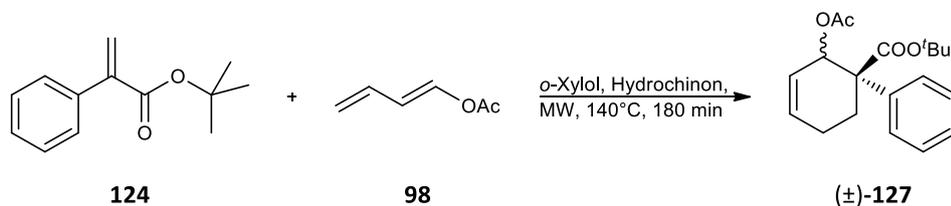
5.2.2.2.2 Synthese von (\pm)-(1*R*)-Methyl 6-Acetoxy-1,2,3,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-1-carboxylat ((\pm)-123)



Titelverbindung (\pm)-**123** wurde entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift **F** aus Ester **122** (36 mg, 0.22 mmol) und 4.00 Äq. Dien **98** hergestellt. Die Reaktion wurde 90 Minuten unter Mikrowellenbestrahlung erwärmt. Die säulenchromatographische Reinigung erfolgte über Kieselgel (Cy/EtOAc, 0→20% EtOAc), wodurch 53 mg eines *endo*-/*exo*-Gemisches (5:4) von Cyclohexen (\pm)-**123** (0.19 mmol, 87%) als farbloses Öl isoliert wurden.

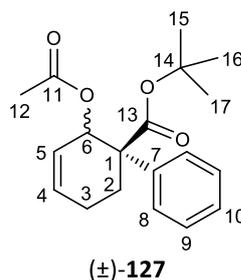
Die analytischen Daten stimmen mit den Daten aus Abschnitt 5.2.2.2.1 überein.

5.2.2.2.3 Synthese von (\pm)-(1*R*)-*tert*-Butyl 6-Acetoxy-1,2,3,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-1-carboxylat ((\pm)-127)



Titelverbindung (\pm)-**127** wurde entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift **F** aus Ester **124** (47 mg, 0.23 mmol) und 4.00 Äq. Dien **98** hergestellt. Die Reaktion wurde 180 Minuten unter Mikrowellenbestrahlung erwärmt. Die säulenchromatographische Reinigung erfolgte über Kieselgel (Cy/EtOAc, 0→15% EtOAc), wodurch 47 mg eines *endo*-/*exo*-Gemisches (4:3) von Cyclohexen (\pm)-**127** (0.15 mmol, 65%) als farbloses Öl isoliert wurden.

M (C₁₉H₂₄O₄) = 316.39 g/mol.



$R_f = 0.38$ (Cy/EtOAc, 9:1).

RP-HPLC: $t_R = 4.41$ min.

GC-MS: $t_R = 9.30$ min und 9.33 min; (EI, 70 eV) m/z (%) = 260 [M-tBu]⁺ (6), 200 (10), 173 (14), 156 (100), 105 (15).

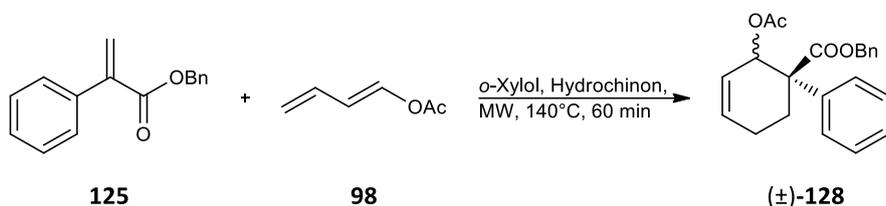
FT-IR [ν in cm^{-1}]: 3034 (w), 2977 (m), 2934 (w), 1733 (s), 1496 (w), 1448 (m), 1392 (w), 1369 (s), 1227 (s), 1155 (s), 1017 (m), 970 (m), 699 (m).

¹H-NMR: (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.39 – 7.22 (m, 5H, H8-10), 6.09 – 5.86 (m, 3H, H4-6), 2.51 – 2.08 (m, 4H, H2-3), 2.06 – 1.61 (m, 3H, H12), 1.39 – 1.26 (m, 9H, H15-17).

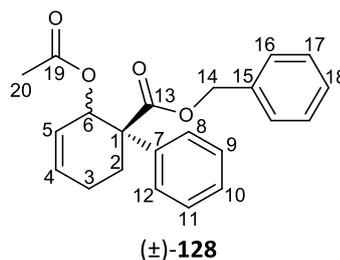
¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃) δ [ppm] = 172.4/171.8 (s, 1C, C13), 170.1/170.0 (s, 1C, C11), 140.5/138.7 (s, 1C, C7), 134.4, 132.4, 128.3/128.3 (d, 2C), 127.1/127.0 (d, 1C, C10), 126.3/126.3 (d, 2C), 125.0, 123.1, 81.5/80.7 (s, 1C, C14), 69.1/69.1 (d, 1C, C6), 53.5/53.2 (s, 1C, C1), 27.8/27.8 (q, 3C, C15-17), 26.0, 24.1, 23.7, 22.7, 21.3/20.8 (q, 1C, C12).

HR-MS (ESI): m/z berechnet für C₁₉H₂₄NaO₄ [M+Na]⁺: 339.15668; gefunden: 339.15609.

5.2.2.2.4 Synthese von (±)-(1*R*)-Benzyl 6-Acetoxy-1,2,3,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-1-carboxylat ((±)-**128**)



Titelverbindung (±)-**128** wurde entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift **F** aus Ester **125** (55 mg, 0.23 mmol) und 4.00 Äq. Dien **98** hergestellt. Die Reaktion wurde 60 Minuten unter Mikrowellenbestrahlung erwärmt. Die säulenchromatographische Reinigung erfolgte über Kieselgel (Cy/EtOAc, 0→10% EtOAc), wodurch 57 mg eines *endo*-/*exo*-Gemisches (2:1) von Cyclohexen (±)-**128** (0.16 mmol, 71%) als farbloses Öl isoliert wurden.



M (C₂₂H₂₂O₄) = 350.41 g/mol.

$R_f = 0.40$ (Cy/EtOAc, 9:1).

LC-MS: $t_R = 4.65$ min; (ESI) $m/z = 349$ $[M-H]^-$.

GC-MS: $t_R = 11.09$ min; (EI, 70 eV) m/z (%) = 350 $[M]^+$ (1), 290 (2), 233 (8), 217 (10), 199 (9), 171 (17), 155 (100), 91 (99), 77 (18).

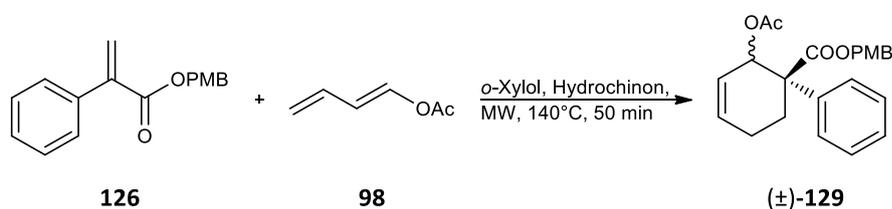
FT-IR [ν in cm^{-1}]: 3034 (w), 2934 (w), 1733 (s), 1497 (w), 1448 (w), 1370 (m), 1231 (s), 1166 (m), 1017 (m), 968 (m).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 7.41 – 7.10 (m, 10H, H8-12/H16-18), 6.12 – 5.82 (m, 3H, H4-6), 5.19 – 4.86 (m, 2H, H14), 2.60 – 2.01 (m, 4H, H2-3), 1.71 – 1.57 (m, 3H, H20).

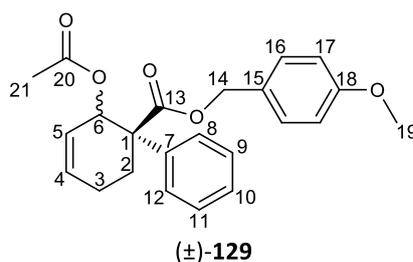
$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 173.2/172.6 (s, 1C, C13), 170.1/169.9 (s, 1C, C20), 139.7/137.9 (s, 1C, C7), 135.9/135.7 (s, 1C, C15), 134.3, 132.4, 128.6/128.5 (d, 2C), 128.5/128.4 (d, 2C), 128.4/128.2 (d, 1C), 128.2/128.1 (d, 2C), 127.4/127.3 (d, 1C), 126.5/126.4 (d, 2C), 124.8, 123.0, 68.9/68.8 (d, 1C, C6), 66.8/66.5 (t, 1C, C14), 53.2/52.7 (s, 1C, C1), 26.1, 24.0, 23.6, 22.5, 20.8/20.7 (q, 1C, C20).

HR-MS (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{NaO}_4$ $[M+\text{Na}]^+$: 373.14103; gefunden: 373.14121.

5.2.2.2.5 Synthese von (\pm)-(1*R*)-4-Methoxybenzyl 6-Acetoxy-1,2,3,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-1-carboxylat ((\pm)-**129**)



Titelverbindung (\pm)-**129** wurde entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift **F** aus Ester **126** (54 mg, 0.20 mmol) und 4.00 Äq. Dien **98** hergestellt. Die Reaktion wurde 50 Minuten unter Mikrowellenbestrahlung erwärmt. Die säulenchromatographische Reinigung erfolgte über Kieselgel (Cy/EtOAc, 0→10% EtOAc), wodurch 56 mg eines *endo*-/*exo*-Gemisches (5:2) von Cyclohexen (\pm)-**129** (0.15 mmol, 74%) als farbloses Öl isoliert wurden.



M ($\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{O}_5$) = 380.43 g/mol.

R_f = 0.14 (Cy/EtOAc, 9:1).

LC-MS: $t_R = 4.30$ min; (ESI) $m/z = 444$ $[M+ACN+Na]^+$.

GC-MS: $t_R = 12.16$ min; (EI, 70 eV) m/z (%) = 380 $[M]^+$ (5), 233 (10), 215 (63), 207 (22), 159 (42), 137 (74), 121 (100), 77 (59).

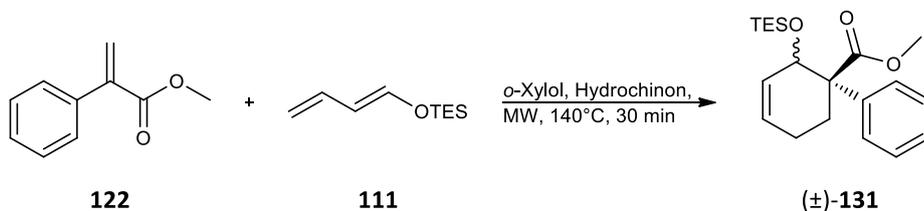
FT-IR [ν in cm^{-1}]: 2939 (w), 2907 (w), 2837 (w), 1732 (s), 1612 (m), 1448 (m), 1370 (m), 1232 (s), 1166 (m), 823 (m).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 7.35 – 7.21 (m, 5H, H8-12), 7.14 – 7.09 (m, 2H, H16), 6.82 – 6.77 (m, 2H, H17), 6.07 – 5.84 (m, 3H, H4-6), 5.12 – 4.91 (m, 2H, H14), 3.79 – 3.75 (m, 3H, H19), 2.57 – 2.11 (m, 4H, H2/H3), 1.69 – 1.57 (m, 3H, H21).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 173.2/172.6 (s, 1C, C19), 170.0/169.9 (s, 1C, C21), 159.6/159.6 (s, 1C, C18), 139.7/138.0 (s, 1C, C7), 134.2, 132.4, 130.2/130.0 (d, 2C), 128.4/128.3 (d, 2C), 128.0/127.8 (s, 1C, C15), 127.3/127.3 (d, 1C, C10), 126.4/126.3 (d, 2C), 124.7, 123.0, 113.8/113.8 (d, 2C, C17), 68.9/68.8 (d, 1C, C6), 66.6/66.2 (t, 1C, C14), 55.3/55.3 (q, 1C, C19), 53.1/52.6 (s, 1C, C1), 26.1, 24.0, 23.5, 22.5, 20.7/20.6 (q, 1C, C21).

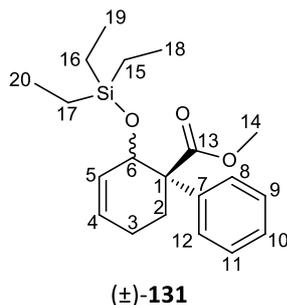
HR-MS (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{NaO}_5$ $[M+Na]^+$: 403.15160; gefunden: 403.15140.

5.2.2.2.6 Synthese von (\pm)-(1*R*)-Methyl 6-((Triethylsilyl)oxy)-1,2,3,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-1-carboxylat ((\pm)-**131**)



Titelverbindung (\pm)-**131** wurde entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift **F** aus Ester **122** (60 mg, 0.37 mmol) und 4.00 Äq. Dien **111** hergestellt. Die Reaktion wurde 30 Minuten unter Mikrowellenbestrahlung erwärmt. Die säulenchromatographische Reinigung erfolgte über Kieselgel (Cy/EtOAc, 0→15% EtOAc), wodurch 111 mg eines *endo*-/*exo*-Gemisches (5:4) von Cyclohexen (\pm)-**131** (0.32 mmol, 87%) als farbloses Öl isoliert wurden.

M (C₂₀H₃₀O₃Si) = 346.54 g/mol.



R_f = 0.68 und 0.72 (Cy/EtOAc, 9:1).

LC-MS: *t_R* = 5.38 min und 5.61 min; (ESI) *m/z* = 347 [M+H]⁺, 410 [M+ACN+Na]⁺.

GC-MS: *t_R* = 9.48 min und 9.68 min; (EI, 70 eV) *m/z* (%) = 346 [M]⁺ (1), 317 (53), 184 (100), 155 (21), 103 (18), 59 (9).

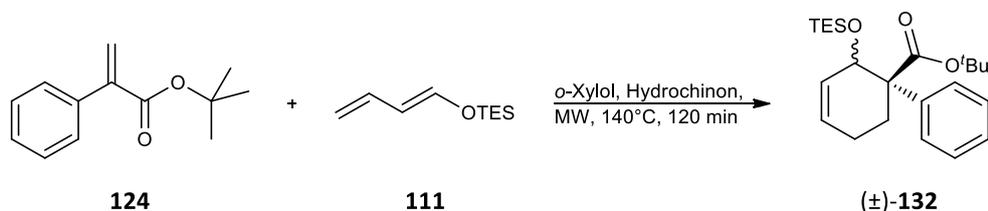
FT-IR [*ν* in cm⁻¹]: 3027 (w), 2952 (m), 2911 (m), 2876 (m), 1733 (s), 1497 (w), 1433 (m), 1414 (m), 1237 (s), 1201 (m), 1169 (m), 1064 (s), 1006 (m), 827 (m), 728 (s), 697 (s).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.35 – 7.18 (m, 5H, H8-12), 5.99 – 5.71 (m, 2H, H4-5), 4.89 – 4.62 (m, 1H, H6), 3.63 – 3.57 (m, 3H, H14), 2.52 – 1.93 (m, 4H, H2-3), 0.98 – 0.68 (m, 9H, H18-20), 0.64 – 0.15 (m, 6H, H15-17).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 174.9/174.9 (s, 1C, C13), 141.6/139.7 (s, 1C, C7), 131.6/128.8 (d, 1C, C4), 129.7/127.1 (d, 1C, C5), 128.2/128.2 (d, 2C), 126.9/126.8 (d, 2C), 126.6 (d, 1C, C10), 68.4/67.2 (d, 1C, C6), 55.2/55.2 (s, 1C, C1), 52.0/51.9 (q, 1C, C14), 25.5/23.3 (t, 1C, C2), 24.1/22.8 (t, 1C, C3), 7.0/6.8 (q, 3C, C18-20), 5.5/4.9 (3C, C15-17).

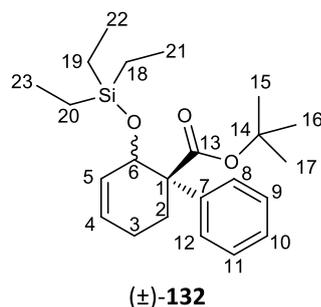
HR-MS (ESI): *m/z* berechnet für C₂₀H₂₀NaO₃Si [M+Na]⁺: 369.18564; gefunden: 369.18552.

5.2.2.2.7 Synthese von (±)-(1*R*)-*tert*-Butyl 6-((Triethylsilyl)oxy)-1,2,3,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-1-carboxylat ((±)-**132**)



Titelverbindung (±)-**132** wurde entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift **F** aus Ester **124** (60 mg, 0.29 mmol) und 4.00 Äq. Dien **111** hergestellt. Die Reaktion wurde 120 Minuten unter Mikrowellenbestrahlung erwärmt. Die säulenchromatographische Reinigung erfolgte über Kieselgel (Cy/EtOAc, 0→15% EtOAc), wodurch 99 mg eines *endo*-/*exo*-Gemisches (3:2) von

Cyclohexen (\pm)-**132** (0.25 mmol, 87%) als farbloses Öl isoliert wurden.



M ($C_{23}H_{36}O_3Si$) = 388.62 g/mol.

R_f = 0.80 (Cy/EtOAc, 9:1).

GC-MS: t_R = 9.56 min und 9.80 min; (EI, 70 eV) m/z (%) = 359 [$M-Et$] $^+$ (1), 303 (37), 184 (100), 155 (22), 103 (39), 57 (17).

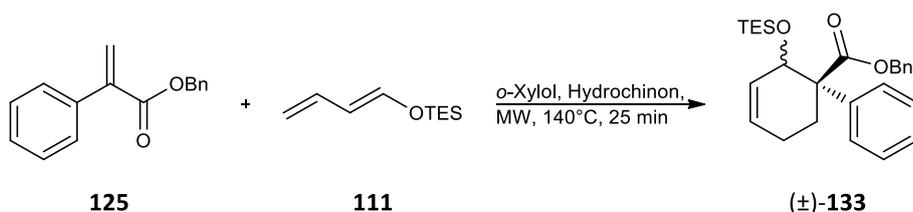
FT-IR [ν in cm^{-1}]: 3027 (m), 2955 (m), 2912 (w), 2877 (m), 1730 (s), 1497 (w), 1414 (w), 1367 (m), 1246 (s), 1156 (s), 1063 (s), 1007 (m), 847 (m), 726 (s), 697 (s).

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 7.36 – 7.16 (m, 5H, H8-12), 6.01 – 5.66 (m, 2H, H4-5), 4.93 – 4.55 (m, 1H, H6), 2.48 – 1.56 (m, 4H, H2-3), 1.38 – 1.27 (m, 9H, H15-17), 0.99 – 0.67 (m, 9H, H21-23), 0.67 – -0.12 (m, 6H, H18-20).

^{13}C -NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 173.4/173.3 (s, 1C, C13), 142.2/140.2 (s, 1C, C7), 131.7/128.8 (d, 1C, C4), 129.8/127.3 (d, 1C, C5), 128.0/127.9 (d, 2C), 126.8/126.7 (d, 2C), 126.6/126.5 (d, 1C, C10), 80.6/80.0 (s, 1C, C14), 68.4/67.3 (d, 1C, C6), 55.5/55.4 (s, 1C, C1), 27.9/27.9 (q, 3C, C15-17), 24.8/23.2 (t, 1C), 24.2/23.2 (t, 1C), 7.2/6.8 (q, 3C, C21-23), 5.8/4.9 (t, 3C, C18-20).

HR-MS (ESI): m/z berechnet für $C_{23}H_{36}NaO_3Si$ [$M+Na$] $^+$: 411.23259; gefunden: 411.23246.

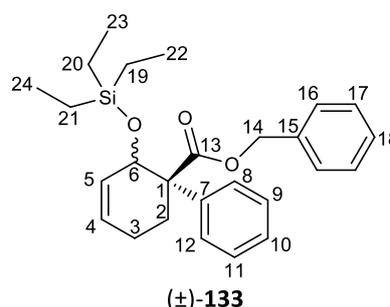
5.2.2.2.8 Synthese von (\pm)-(1*R*)-Benzyl 6-((Triethylsilyl)oxy)-1,2,3,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-1-carboxylat ((\pm)-**133**)



Titelverbindung (\pm)-**133** wurde entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift **F** aus Ester **125** (75 mg, 0.31 mmol) und 4.00 Äq. Dien **111** hergestellt. Die Reaktion wurde 25 Minuten unter Mikrowellenbestrahlung erwärmt. Die säulenchromatographische Reinigung erfolgte über

Kieselgel (Cy/EtOAc, 0→20% EtOAc), wodurch 115 mg eines *endo*-/*exo*-Gemisches (3:2) von Cyclohexen (\pm)-**133** (0.27 mmol, 88%) als farbloses Öl isoliert wurden.

M (C₂₆H₃₄O₃Si) = 422.63 g/mol.



R_f = 0.78 (Cy/EtOAc, 9:1).

GC-MS: t_R = 11.33 min und 11.45 min; (EI, 70 eV) m/z (%) = 422 [M]⁺ (1), 393 (22), 375 (11), 193 (51), 184 (28), 91 (100).

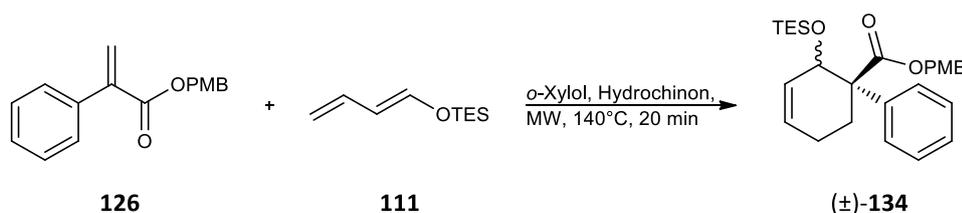
FT-IR [ν in cm⁻¹]: 3063 (w), 3029 (w), 2954 (m), 2911 (w), 2876 (m), 1732 (s), 1498 (m), 1456 (m), 1414 (w), 1232 (s), 1198 (m), 1166 (m), 822 (m), 728 (s), 697 (s).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.33 – 6.99 (m, 10H, H8-12/H16-18), 6.00 – 5.70 (m, 2H, H4-5), 5.24 – 4.64 (m, 3H, H6/H14), 2.52 – 1.47 (m, 4H, H2-3), 0.95 – 0.67 (m, 9H, H22-24), 0.62 – 0.14 (m, 6H, H19-21).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 174.2/174.0 (s, 1C, C13), 141.4/139.5 (s, 1C, C7), 136.4/136.0 (s, 1C, C15), 131.7/128.9 (d, 1C, C4), 129.6/127.0 (d, 1C, C5), 128.5/128.3 (d, 2C), 128.2/128.1 (d, 2C), 128.1/128.1 (d, 1C), 127.8/127.5 (d, 2C), 126.9/126.9 (d, 1C), 126.8/126.8 (d, 2C), 68.3/67.2 (d, 1C, C6), 66.4/66.0 (t, 1C, C14), 55.4/55.1 (s, 1C, C1), 25.1/23.2 (t, 1C, C2), 24.1/22.9 (t, 1C, C3), 7.0/6.8 (q, 3C, C22-24), 5.6/4.9 (t, 3C, C19-21).

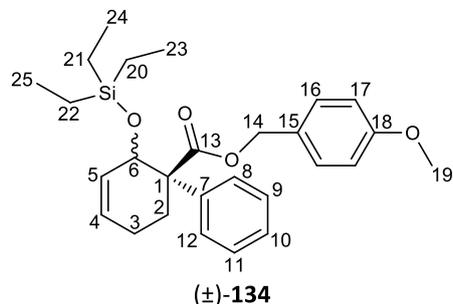
HR-MS (ESI): m/z berechnet für C₂₆H₃₄NaO₃Si [M+Na]⁺: 445.21694; gefunden: 445.21693.

5.2.2.2.9 Synthese von (\pm)-(1*R*)-4-Methoxybenzyl 6-((Triethylsilyl)oxy)-1,2,3,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-1-carboxylat ((\pm)-**134**)



Titelverbindung (\pm)-**134** wurde entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift **F** aus Ester **126** (47 mg, 0.18 mmol) und 4.00 Äq. Dien **111** hergestellt. Die Reaktion wurde 20 Minuten unter

Mikrowellenbestrahlung erwärmt. Die säulenchromatographische Reinigung erfolgte über Kieselgel (Cy/EtOAc, 0→10% EtOAc), wodurch 68 mg eines *endo*-/*exo*-Gemisches (2:1) von Cyclohexen (±)-**134** (0.15 mmol, 86%) als farbloses Öl isoliert wurden.



M (C₂₇H₃₆O₄Si) = 452.66 g/mol.

R_f = 0.68 und 0.70 (Cy/EtOAc, 9:1).

RP-HPLC: t_R = 4.34 min.

GC-MS: t_R = 12.65 min und 12.78 min; (EI, 70 eV) m/z (%) = 452 [M]⁺ (1), 423 (1), 331 (4), 184 (64), 121 (100).

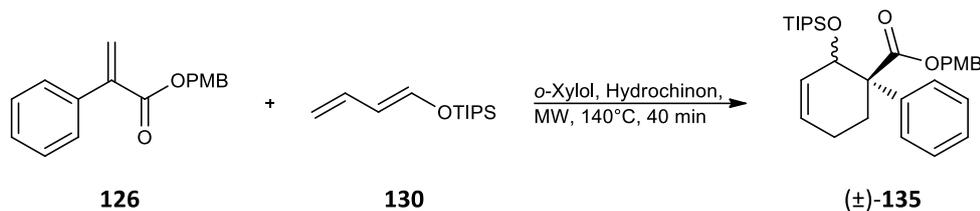
FT-IR [ν in cm⁻¹]: 3027 (m), 2955 (m), 2911 (m), 2836 (w), 1727 (s), 1614 (m), 1515 (s), 1461 (m), 1374 (w), 1246 (s), 1173 (s), 1062 (s), 1037 (s).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.30 – 6.72 (m, 9H, H8-12, H16-17), 6.00 – 5.68 (m, 2H, H4/H5), 5.14 – 4.61 (m, 3H, H6/H14), 3.79 – 3.74 (m, 3H, H19), 2.52 – 1.33 (m, 4H, H2/H3), 0.96 – 0.66 (m, 9H, H23-25), 0.62 – 0.12 (m, 6H, H20-22).

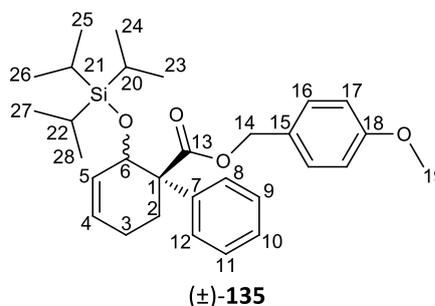
¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 174.2/174.1 (s, 1C, C13), 159.5/159.3 (s, 1C, C18), 141.5/139.6 (s, 1C, C7), 131.6/128.9 (d, 1C, C4), 130.0/129.4 (d, 2C, C16), 129.6/127.1 (d, 1C, C5), 128.5/128.2 (s, 1C, C15), 128.1/128.1 (d, 2C), 126.9/126.8 (d, 1C, C10), 126.7/126.7 (d, 2C), 113.8/113.7 (d, 2C, C17), 68.3/67.1 (d, 1C, C6), 66.2/65.9 (t, 1C, C14), 55.4/55.1 (s, 1C, C1), 55.3/55.3 (q, 1C, C19), 25.1/23.1 (t, 1C, C2), 24.0/22.9 (t, 1C, C3), 7.0/6.8 (q, 3C, C23-25), 5.5/4.9 (t, 3C, C20-22).

HR-MS (ESI): m/z berechnet für C₂₇H₃₆NaO₄Si [M+Na]⁺: 475.22751; gefunden: 475.22759.

5.2.2.2.10 Synthese von (\pm)-(1*R*)-4-Methoxybenzyl 6-((Triisopropylsilyl)oxy)-1,2,3,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-1-carboxylat ((\pm)-**135**)



Titelverbindung (\pm)-**135** wurde entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift **F** aus Ester **126** (149 mg, 0.56 mmol) und 4.00 Äq. Dien **130** hergestellt. Die Reaktion wurde 40 Minuten unter Mikrowellenbestrahlung erwärmt. Die säulenchromatographische Reinigung erfolgte über Kieselgel (Cy/EtOAc, 0→5% EtOAc), wodurch 177 mg eines *endo*-/*exo*-Gemisches (1:1) von Cyclohexen (\pm)-**135** (0.36 mmol, 64%) als farbloses Öl isoliert wurden.



M (C₃₀H₄₂O₄Si) = 494.74 g/mol.

R_f = 0.48 (Cy/EtOAc, 9:1).

GC-MS: t_R = 14.10 min und 14.18 min; (EI, 70 eV) m/z (%) = 451 [M-ⁱPr]⁺ (1), 329 (2), 226 (2), 183 (2), 121 (100).

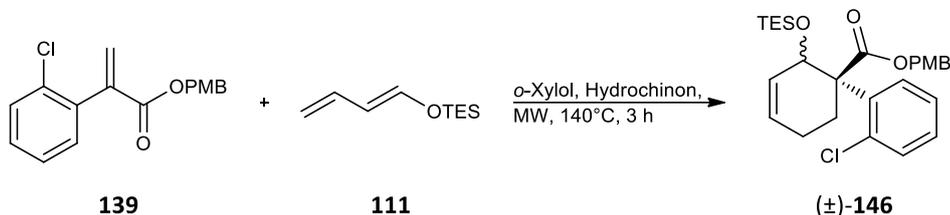
FT-IR [ν in cm⁻¹]: 2942 (s), 2865 (s), 1730 (s), 1655 (m), 1613 (w), 1515 (s), 1462 (m), 1233 (s), 1057 (s), 678 (s).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.36 – 6.72 (m, 9H, H8-10/H16-17), 6.06 – 5.69 (m, 2H, H4-5), 5.17 – 4.76 (m, 3H, H6/H14), 3.81 – 3.74 (m, 3H, H19), 2.55 – 1.96 (m, 4H, H2-3), 1.06 – 0.80 (m, 21H, H20-28).

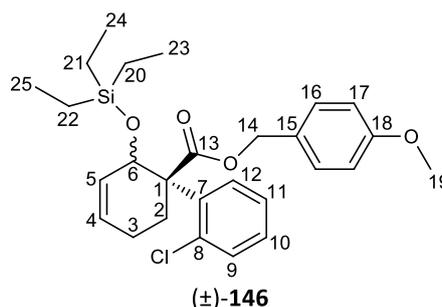
¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 174.1/174.1 (s, 1C, C13), 159.5/159.3 (s, 1C, C18), 141.4/139.5 (s, 1C, C7), 131.9/129.2 (d, 1C, C4), 129.8/129.4 (d, 2C, C16), 129.5/126.8 (d, 1C, C5), 128.5/128.2 (s, 1C, C15), 128.2/128.1 (d, 3C), 126.8/126.8 (d, 2C), 113.8/113.6 (d, 2C, C17), 68.8/67.5 (d, 1C, C6), 66.2/65.9 (t, 1C, C14), 55.4/55.4 (q, 1C, C19), 55.4/55.1 (s, 1C, C1), 24.8/23.0 (t, 1C, C2), 24.1/22.9 (t, 1C, C3), 18.4/18.3/18.1/18.1 (q, 6C, C23-28), 13.2/12.9 (d, 3C, C20-22).

HR-MS (ESI): m/z berechnet für C₃₀H₄₂NaO₄Si [M+Na]⁺: 517.27446; gefunden: 517.27453.

5.2.2.2.11 Synthese von (±)-(1R)-4-Methoxybenzyl 2'-Chlor-6-((triethylsilyl)oxy)-1,2,3,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-1-carboxylat ((±)-146)



Titelverbindung (±)-**146** wurde entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift **F** aus Ester **139** (303 mg, 1.00 mmol) und 6.00 Äq. Dien **111** hergestellt. Die Reaktion wurde 3 Stunden unter Mikrowellenbestrahlung erwärmt. Die säulenchromatographische Reinigung erfolgte über Kieselgel (Cy/EtOAc, 0→10% EtOAc), wodurch 380 mg eines *endo*-/*exo*-Gemisches (2:1) von Cyclohexen (±)-**146** (0.78 mmol, 78%) als farbloses Öl isoliert wurden.



M (C₂₇H₃₅ClO₄Si) = 487.10 g/mol.

R_f = 0.37 und 0.40 (Cy/EtOAc, 9:1).

RP-HPLC: t_R = 4.78 min.

GC-MS: t_R = 13.78 min und 14.15 min; (EI, 70 eV) m/z (%) = 486 [M]⁺ (2), 457 (4), 365 (2), 321 (2), 184 (29), 121 (100).

FT-IR [ν in cm⁻¹]: 2953 (m), 2876 (m), 2835 (w), 1725 (s), 1613 (m), 1587 (w), 1515 (s), 1462 (m), 1243 (s), 1060 (s), 822 (m), 745 (s).

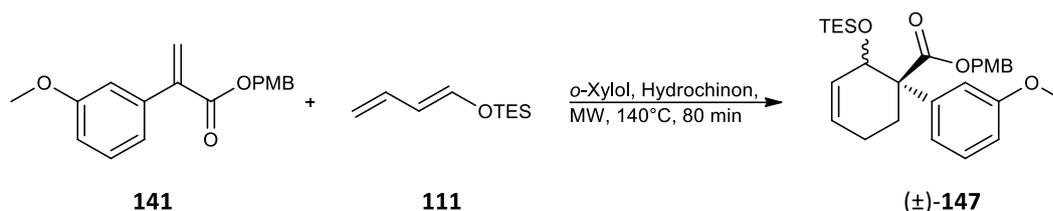
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.51 – 6.75 (m, 8H, H₉₋₁₂, H₁₆₋₁₇), 6.07 – 5.68 (m, 2H, H₄₋₅), 5.16 – 4.60 (m, 3H, H₆/H₁₄), 3.83 – 3.69 (m, 3H, H₁₉), 2.62 – 1.08 (m, 4H, H₂₋₃), 0.95 – 0.27 (m, 15H, H₂₀₋₂₅).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 173.6/173.3 (s, 1C, C₁₃), 159.4/159.3 (s, 1C, C₁₈), 139.3/137.8 (s, 1C, C₇), 133.6 (s, 1C, C₈), 132.0/127.2 (d, 1C, C₄), 130.8/130.5 (d, 1C), 130.1/130.0 (d, 1C), 129.8 (d, 2C, C₁₆), 129.7/127.5 (d, 1C, C₅), 128.3/128.2 (s, 1C, C₁₅),

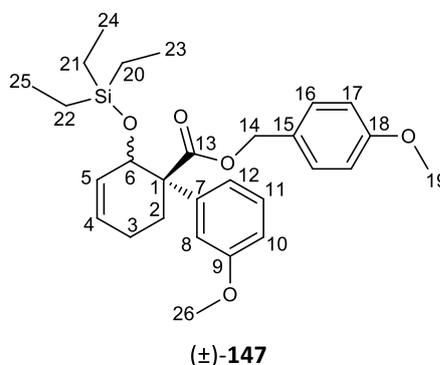
128.1/127.9 (d, 1C), 126.2/126.0 (d, 1C), 113.7 (d, 2C, C17), 68.9 (d, 1C, C6), 66.4 (t, 1C, C14), 55.6/55.2 (s, 1C, C1), 55.2 (q, 1C, C19), 26.9/23.0 (t, 1C, C2), 23.4/22.3 (t, 1C, C3), 7.0/6.8 (q, 3C, C23-25), 5.5/4.8 (t, 3C, C20-22).

HR-MS (ESI): m/z berechnet für $C_{27}H_{35}ClNaO_4Si$ $[M+Na]^+$: 509.18853; gefunden: 509.18867.

5.2.2.2.12 Synthese von (\pm)-(1*R*)-4-Methoxybenzyl 3'-Methoxy-6-((triethylsilyl)oxy)-1,2,3,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-1-carboxylat ((\pm)-**147**)



Titelverbindung (\pm)-**147** wurde entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift **F** aus Ester **141** (60 mg, 0.20 mmol) und 4.00 Äq. Dien **111** hergestellt. Die Reaktion wurde 80 Minuten unter Mikrowellenbestrahlung erwärmt. Die säulenchromatographische Reinigung erfolgte über Kieselgel (Cy/EtOAc, 0→10% EtOAc), wodurch 70 mg eines *endo*-/*exo*-Gemisches (3:2) von Cyclohexen (\pm)-**147** (0.15 mmol, 73%) als farbloses Öl isoliert wurden.



M ($C_{28}H_{38}O_5Si$) = 482.68 g/mol.

R_f = 0.26 und 0.29 (Cy/EtOAc, 9:1).

RP-HPLC: t_R = 3.98 min und 4.02 min.

GC-MS: t_R = 13.52 min und 13.75 min; (EI, 70 eV) m/z (%) = 482 $[M]^+$ (1), 414 (1), 184 (12), 121 (100), 78 (8).

FT-IR [ν in cm^{-1}]: 2955 (s), 2910 (m), 2876 (m), 1730 (s), 1611 (m), 1584 (m), 1515 (s), 1493 (m), 1462 (m), 1248 (s), 1174 (s), 1057 (s).

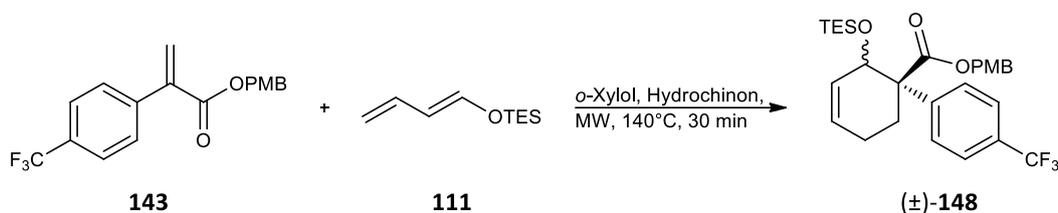
¹H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 7.36 – 6.68 (m, 8H, H8/H10-12/H16-17), 5.98 – 5.70 (m, 2H, H4-5), 5.15 – 4.60 (m, 3H, H6/H14), 3.81 – 3.68 (m, 6H, H19/H26), 2.50 – 1.38 (m, 4H, H2-3),

0.97 – 0.67 (m, 9H, H23-25), 0.62 – 0.15 (m, 6H, H20-22).

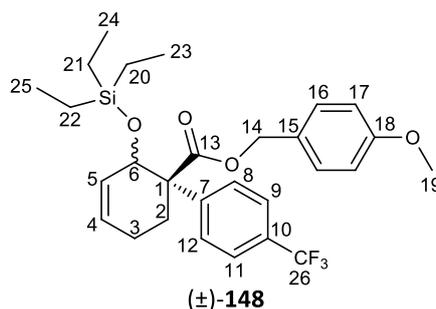
¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 174.1/173.9 (s, 1C, C13), 159.5/159.3 (s, 1C, C9), 159.5/159.3 (s, 1C, C18), 143.1/141.2 (s, 1C, C7), 131.7/128.9 (d, 1C, C4), 130.2/130.0 (d, 1C), 129.5/127.1 (d, 1C, C5), 129.5/129.0 (d, 2C), 128.5/128.1 (s, 1C, C15), 119.3/119.3 (d, 1C), 113.8/113.7 (d, 2C, C17), 113.2/112.3 (d, 1C), 68.4/67.2 (d, 1C, C6), 66.2/65.9 (t, 2C, C14), 55.4/55.1 (s, 1C, C1), 55.4/55.3 (q, 1C), 55.2/55.2 (q, 1C), 25.3/23.2 (t, 1C, C2), 24.0/22.9 (t, 1C, C3), 7.0/6.8 (q, 3C, C23-25), 5.5/4.9 (t, 3C, C20-22).

HR-MS (ESI): m/z berechnet für C₂₈H₃₈NaO₅Si [M+Na]⁺: 505.23807; gefunden: 505.23831.

5.2.2.2.13 Synthese von (±)-(1*R*)-4-Methoxybenzyl 6-((Triethylsilyl)oxy)-4'-(trifluormethyl)-1,2,3,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-1-carboxylat ((±)-**148**)



Titelverbindung (±)-**148** wurde entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift **F** aus Ester **143** (73 mg, 0.22 mmol) und 4.00 Äq. Dien **111** hergestellt. Die Reaktion wurde 30 Minuten unter Mikrowellenbestrahlung erwärmt. Die säulenchromatographische Reinigung erfolgte über Kieselgel (Cy/EtOAc, 0→10% EtOAc), wodurch 91 mg eines *endo*-/*exo*-Gemisches (1:1) von Cyclohexen (±)-**148** (0.17 mmol, 79%) als farbloses Öl isoliert wurden.



M (C₂₈H₃₅F₃O₄Si) = 520.66 g/mol.

R_f = 0.45 und 0.49 (Cy/EtOAc, 9:1).

RP-HPLC: 4.36 min.

GC-MS: t_R = 12.51 min und 12.64 min; (EI, 70 eV) m/z (%) = 491 (1) [M-Et]⁺, 399 (2), 301 (3), 221 (2), 184 (9), 121 (100).

FT-IR [ν in cm⁻¹]: 2956 (s), 2912 (m), 2877 (m), 1732 (s), 1615 (m), 1516 (m), 1460 (w), 1413 (w),

1327 (s), 1236 (s), 725 (m).

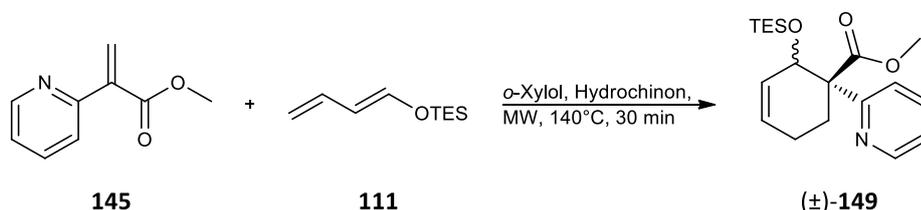
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.54 – 7.24 (m, 4H, H8-9/H11-12), 7.15 – 6.71 (m, 4H, H16-17), 6.00 – 5.72 (m, 2H, H4-5), 5.16 – 4.63 (m, 3H, H6/H14), 3.80 – 3.75 (m, 3H, H19), 2.54 – 1.31 (m, 4H, H2-3), 0.97 – 0.65 (m, 9H, H23-25), 0.63 – 0.13 (m, 6H, H20-22).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 173.5/173.3 (s, 1C, C13), 159.7/159.5 (s, 1C, C18), 145.6/143.8 (s, 1C, C7), 131.8/129.1 (d, 1C, C4), 130.1/129.6 (d, 2C, C16), 129.2/126.8 (d, 1C, C5), 128.1/127.8 (s, 1C, C15), 127.3/127.2 (d, 2C, C8/C12), 125.0/125.0 (dq, ³J_(CF) = 3.6 Hz, 2C, C9/C11), 113.9/113.7 (d, 2C, C17), 68.3/67.0 (d, 1C, C6), 66.6/66.2 (t, 1C, C14), 55.6/55.3 (s, 1C, C1), 55.4/55.3 (q, 1C, C19), 25.1/23.3 (t, 1C, C2), 23.9/22.7 (t, 1C, C3), 7.0/6.7 (q, 3C, C23-25), 5.5/4.9 (t, 3C, C20-22).

¹⁹F-NMR: (376 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = -62.50, -62.53.

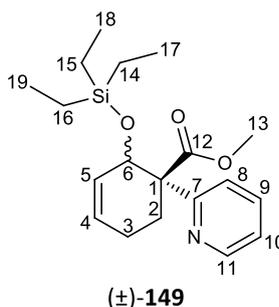
HR-MS (ESI): m/z berechnet für C₂₈H₃₅F₃NaO₄Si [M+Na]⁺: 543.21489; gefunden: 543.21433.

5.2.2.2.14 Synthese von (±)-(1*R*)-Methyl 1-(Pyridin-2-yl)-2-((triethylsilyl)oxy)cyclohex-3-enecarboxylat ((±)-149)



Zu einer Lösung aus 33 mg Ester **145** (0.20 mmol, 1.00 Äq.) in 0.20 ml *o*-Xylol wurden 148 mg Dien **111** (0.80 mmol, 4.00 Äq.) und eine kleine Spatelspitze Hydrochinon gegeben. Die Reaktionslösung wurde 30 Minuten unter Mikrowellenbestrahlung auf 140°C erwärmt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurde das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt, der Rückstand über Kieselgel filtriert und mit *n*-Pentan eluiert, wodurch 44 mg eines *endo*-/*exo*-Gemisches (5:2) von Cyclohexen (±)-**149** (0.13 mmol, 64%) als rötliches Öl erhalten wurden.

Das *endo*-Diastereomer (±)-*syn*-**149** wurde aus der Diastereomerenmischung mittels präparativer HPLC (Kromasil 100 C18; Wasser/Acetonitril, 20→80 Acetonitril) als farbloses Öl isoliert.



M (C₁₉H₂₉NO₃Si) = 347.52 g/mol.

R_f = 0.41 (Cy/EtOAc, 4:1).

LC-MS: t_R = 5.00 min; (ESI) m/z = 348 [M+H]⁺, 411 [M+ACN+Na]⁺.

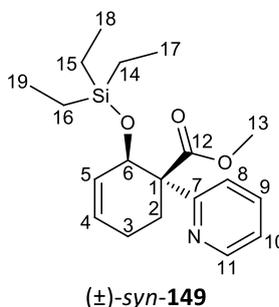
GC-MS: t_R = 9.63 min und 9.75 min; (EI, 70 eV) m/z (%) = 347 [M]⁺ (9), 318 (20), 288 (63), 184 (12), 156 (100), 117 (29).

FT-IR [ν in cm⁻¹]: 2954 (s), 2877 (s), 1741 (s), 1588 (m), 1467 (m), 1433 (m), 1240 (s), 1052 (s), 1015 (m), 829 (w), 745 (m).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 8.58 – 7.09 (m, 4H, H8-11), 6.01 – 5.69 (m, 2H, H4-5), 5.06 – 4.80 (m, 1H, H6), 3.69 – 3.55 (m, 3H, H13), 2.59 – 1.29 (m, 4H, H2-3), 0.98 – 0.69 (m, 9H, H14-16), 0.65 – 0.17 (m, 6H, H17-19).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 174.3/173.9 (s, 1C, C12), 161.5/159.5 (s, 1C, C7), 149.1/148.8 (d, 1C, C11), 136.1/136.0 (d, 1C, C9), 130.7/128.6 (d, 1C, C4), 129.5/127.6 (d, 1C, C5), 122.2/121.7 (d, 1C, C8), 121.8/121.3 (d, 1C, C10), 67.8/66.9 (d, 1C, C6), 58.2/58.1 (s, 1C, C1), 52.0/51.9 (q, 1C, C13), 24.6/23.6 (t, 1C, C2), 23.9/22.7 (t, 1C, C3), 7.0/6.8 (q, 3C, C17-19), 5.5/4.8 (t, 3C, C14-16).

HR-MS (ESI): m/z berechnet für C₁₉H₂₉NNaO₃Si [M+Na]⁺: 370.18089; gefunden: 370.18143.



M (C₁₉H₂₉NO₃Si) = 347.52 g/mol.

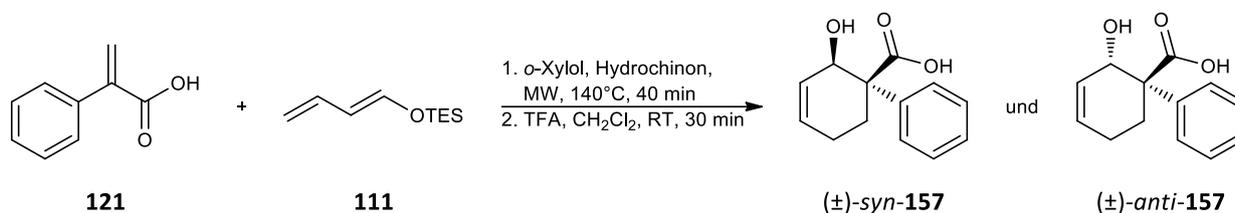
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 8.56 (d, ³J = 4.8 Hz, 1H, H11), 7.59 (t, ³J = 7.8, 1H, H9), 7.24 (d, ³J = 8.0 Hz, 1H, H8), 7.13 (dd, ³J = 7.5, 4.8, 1H, H10), 6.01 – 5.95 (m, 1H, H5), 5.76 – 5.70 (m, 1H, H4), 5.04 (d, ³J = 5.1 Hz, 1H, H6), 3.61 (s, 3H, H13), 2.50 – 2.33 (m, 2H, H2), 2.08 – 1.97 (m,

^1H , H3A), 1.45 – 1.26 (m, 1H, H3B), 0.96 (t, $^3J = 7.9$ Hz, 9H, H17-19), 0.62 (q, $^3J = 7.9$ Hz, 6H, H14-16).

^{13}C -NMR (101 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 174.0 (s, 1C, C12), 159.5 (s, 1C, C7), 149.2 (d, 1C, C11), 136.1 (d, 1C, C9), 130.8 (d, 1C, C4), 127.6 (d, 1C, C5), 121.8 (d, 1C, C8), 121.3 (d, 1C, C10), 66.9 (d, 1C, C6), 58.1 (s, 1C, C1), 52.0 (q, 1C, C13), 24.7 (t, 1C, C2), 22.7 (t, 1C, C3), 7.0 (q, 3C, C17-19), 5.5 (t, 3C, C14-16).

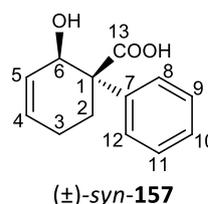
5.2.2.2.3 Diels-Alder Reaktionen mit weiteren Carbonsäurederivaten von Arylacrylsäuren (Tabelle 14)

5.2.2.2.3.1 Synthese von (\pm)-(1*R*,6*R*)-6-Hydroxy-1,2,3,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-1-carbonsäure ((\pm)-*syn*-157) und (\pm)-(1*R*,6*S*)-6-Hydroxy-1,2,3,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-1-carbonsäure ((\pm)-*anti*-157)



Zu einer Lösung aus 296 mg 2-Phenylacrylsäure (**121**) (2.00 mmol, 1.00 Äq.) in 2 ml *o*-Xylol wurden 1475 mg Dien **111** (8.00 mmol, 4.00 Äq.) und eine kleine Spatelspitze Hydrochinon gegeben. Die Reaktionslösung wurde 40 Minuten unter Mikrowellenbestrahlung auf 140°C erwärmt. Nach dem Abkühlen auf 0°C wurden 1233 μl Trifluoressigsäure (16.00 mmol, 8.00 Äq.) zugegeben und 30 Minuten bei Raumtemperatur weitergerührt, wobei sich die Lösung rot-schwarz verfärbte. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels bei vermindertem Druck, wurde der Rückstand säulenchromatographisch über Kieselgel aufgereinigt (Cy/EtOAc, 0→60% EtOAc) wodurch 153 mg von Cyclohexen (\pm)-*syn*-157 (0.70 mmol, 35%) als gelbliches Öl und 125 mg von Cyclohexen (\pm)-*anti*-157 (0.57 mmol, 29%) als gelblicher Feststoff erhalten wurden.

M ($\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{O}_3$) = 218.25 g/mol.



$R_f = 0.15$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 10:1).

LC-MS: $t_R = 2.08$ min; (ESI) $m/z = 217$ [M-H] $^-$, 263 [M+FA-H] $^-$, 435 [2M-H] $^-$.

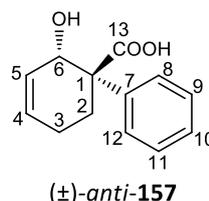
FT-IR [ν in cm^{-1}]: 3028 (br), 2935 (m), 1705 (s), 1497 (w), 1447 (m), 1237 (m), 967 (m).

¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): δ [ppm] = 7.34 – 7.18 (m, 5H, H8-12), 6.02 – 5.95 (m, 1H, H5), 5.80 – 5.73 (m, 1H, H4), 4.76 (d, ³J = 4.6 Hz, 1H, H6), 2.33 – 2.23 (m, 1H, H2A), 2.21 – 2.13 (m, 1H, H2B), 2.18 – 1.98 (m, 1H, H3A), 1.56 – 1.43 (m, 1H, H3B).

¹³C-NMR (101 MHz, CD₃OD): δ [ppm] = 178.1 (s, 1C, C13), 141.4 (s, 1C, C7), 132.0 (d, 1C, C4), 129.1 (d, 2C), 128.6 (d, 1C, C5), 127.8 (d, 1C, C10), 127.6 (d, 2C), 68.0 (d, 1C, C6), 55.7 (s, 1C, C1), 27.4 (t, 1C, C2), 23.7 (t, 1C, C3).

HR-MS (ESI): m/z berechnet für C₁₃H₁₃O₃ [M-H]⁻: 217.08702; gefunden: 217.08741.

M (C₁₃H₁₄O₃) = 218.25 g/mol.



R_f = 0.23 (CH₂Cl₂/MeOH, 10:1).

LC-MS: t_R = 1.59 min; (ESI) m/z = 217 [M-H]⁻, 263 [M+FA-H]⁻, 435 [2M-H]⁻.

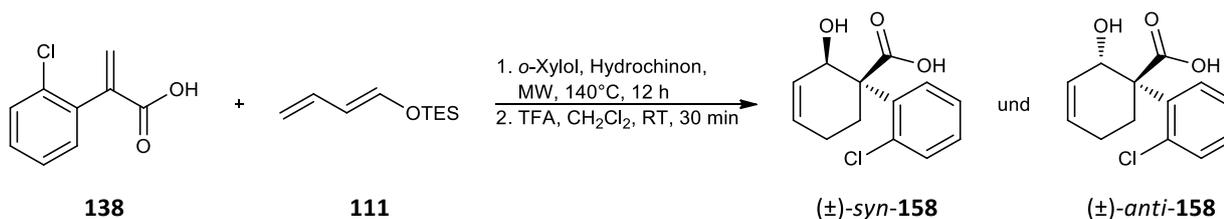
FT-IR [ν in cm⁻¹]: 3328 (br), 3030 (m), 2939 (w), 1699 (s), 1497 (w), 1448 (w).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.49 – 7.44 (m, 2H, H8/H12), 7.35 (t, ³J = 7.4 Hz, 2H, H9/H11), 7.28 (t, ³J = 7.4 Hz, 1H, H10), 5.97 – 5.85 (m, 2H, H4-5), 4.74 (d, ³J = 4.3 Hz, 1H, H6), 2.40 – 2.32 (m, 1H, H2A), 2.28 – 2.13 (m, 3H, H2B/H3).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 179.2 (s, 1C, C13), 139.3 (s, 1C, C7), 131.0 (d, 1C, C4), 128.9 (d, 2C, C9/C11), 127.8 (d, 1C, C10), 127.2 (d, 1C, C5), 126.9 (d, 2C, C8/C12), 67.7 (d, 1C, C6), 53.8 (s, 1C, C1), 23.6 (d, 1C, C3), 23.6 (d, 1C, C2).

HR-MS (ESI): m/z berechnet für C₁₃H₁₃O₃ [M-H]⁻: 217.08702; gefunden: 217.08747.

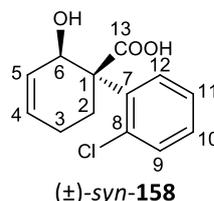
5.2.2.2.3.2 Synthese von (±)-(1*R*,6*R*)-2'-Chlor-6-hydroxy-1,2,3,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-1-carbonsäure ((±)-*syn*-158) und (±)-(1*R*,6*S*)-2'-Chlor-6-hydroxy-1,2,3,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-1-carbonsäure ((±)-*anti*-158)



Zu einer Lösung aus 91 mg Arylacrylsäure **138** (0.50 mmol, 1.00 Äq.) in 0.5 ml *o*-Xylol wurden

553 Dien **111** (3.00 mmol, 6.00 Äq.) und eine kleine Spatelspitze Hydrochinon gegeben. Die Reaktionslösung wurde 12 Stunden unter Mikrowellenbestrahlung auf 140°C erwärmt. Nach dem Abkühlen auf 0°C wurden 308 µl Trifluoressigsäure (4.00 mmol, 8.00 Äq.) zugegeben und 30 Minuten bei Raumtemperatur weitergerührt. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels bei vermindertem Druck, wurde der Rückstand säulenchromatographisch über Kieselgel aufgereinigt (Cy/EtOAc, 0→60% EtOAc) wodurch 24 mg von Cyclohexen (±)-*syn*-**158** (0.09 mmol, 19%) und 12 mg von Cyclohexen (±)-*anti*-**158** (0.05 mmol, 9%) als gelblicher Feststoff erhalten wurden.

M (C₁₃H₁₃ClO₃) = 252.69 g/mol.



R_f = 0.17 (CH₂Cl₂/MeOH, 10:1).

LC-MS: t_R = 2.10 min; (ESI) m/z = 251 [M-H]⁻, 503 [2M-H]⁻.

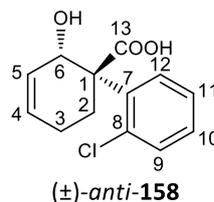
FT-IR [ν in cm⁻¹]: 3384 (br), 3029 (m), 2915 (m), 2833 (m), 1712 (s), 1473 (m), 1430 (m), 1250 (m), 751 (m).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.39 – 7.35 (m, 1H), 7.25 – 7.15 (m, 3H), 6.13 – 6.07 (m, 1H, H₅), 5.99 – 5.92 (m, 1H, H₄), 4.64 (d, ³ J = 4.4 Hz, 1H, H₆), 2.59 – 2.51 (m, 1H, H_{2A}), 2.24 – 2.14 (m, 1H), 2.09 – 1.99 (m, 1H), 1.40 – 1.30 (m, 1H).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 133.1 (d, 1C, C₄), 131.2 (d, 1C), 129.0 (d, 1C), 128.7 (d, 1C), 127.0 (d, 1C, C₅), 126.6 (d, 1C), 68.3 (d, 1C, C₆), 55.1 (s, 1C, C₁), 23.0 (t, 1C), 22.8 (t, 1C).

HR-MS (ESI): m/z berechnet für C₁₃H₁₃ClNaO₃ [M+Na]⁺: 275.04454; gefunden: 275.04490.

M (C₁₃H₁₃ClO₃) = 252.69 g/mol.



R_f = 0.22 (CH₂Cl₂/MeOH, 10:1).

LC-MS: t_R = 1.75 min; (ESI) m/z = 251 [M-H]⁻, 503 [2M-H]⁻.

FT-IR [ν in cm⁻¹]: 3405 (br), 3031 (m), 2938 (m), 2841 (m), 1705 (s), 1474 (m), 1435 (m), 1240

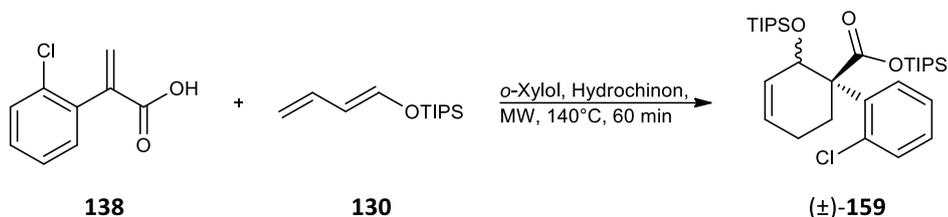
(m), 746 (m).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.68 – 7.63 (m, 1H), 7.40 – 7.35 (m, 1H), 7.28 – 7.21 (m, 2H), 5.97 – 5.91 (m, 1H, H5), 5.89 – 5.82 (m, 1H, H4), 4.95 – 4.89 (m, 1H, H1), 2.55 – 2.46 (m, 1H, H2A), 2.22 – 2.13 (m, 1H, H2B), 2.09 – 1.88 (m, 2H, H3).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 179.8 (s, 1C, C13), 136.5 (s, 1C), 133.9 (s, 1C), 131.0 (d, 1C), 130.9 (d, 1C), 129.2 (d, 1C), 129.0 (d, 1C), 127.9 (d, 1C, C5), 126.6 (d, 1C), 67.5 (d, 1C, C6), 54.9 (s, 1C, C1), 26.9 (t, 1C, C2), 23.0 (t, 1C, C3).

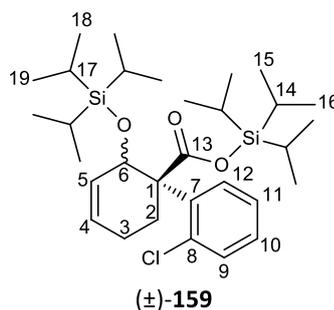
HR-MS (ESI): m/z berechnet für C₁₃H₁₃ClNaO₃ [M+Na]⁺: 275.04454; gefunden: 275.04488.

5.2.2.2.3.3 Synthese von (±)-(1*R*)-Triisopropylsilyl 2'-Chlor-6-((triisopropylsilyl)oxy)-1,2,3,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-1-carboxylat ((±)-159)



Titelverbindung (±)-**159** wurde entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift **F** aus Säure **138** (91 mg, 0.50 mmol) und 6.00 Äq. Dien **130** hergestellt. Die Reaktion wurde 60 Minuten unter Mikrowellenbestrahlung erwärmt. Die säulenchromatographische Reinigung erfolgte über Kieselgel (Cy/Toluol, 0→20% Toluol), wodurch 28 mg eines *endo*-/*exo*-Gemisches (2:1) von Cyclohexen (±)-**159** (0.05 mmol, 10%) als farbloses Öl isoliert wurden.

M (C₃₁H₅₃ClO₃Si₂) = 565.37 g/mol.



R_f = 0.18 (Cy/Toluol, 9:1).

RP-HPLC: t_R = 4.22 min.

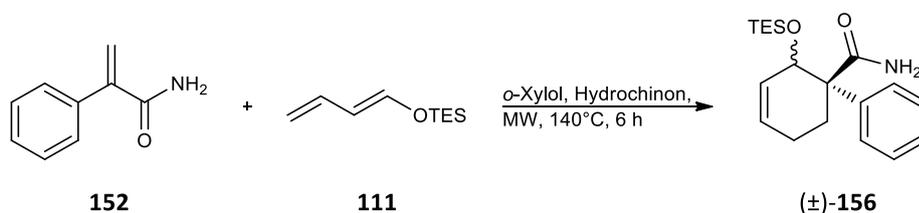
FT-IR [ν in cm⁻¹]: 3031 (w), 2944 (m), 2867 (s), 1728 (s), 1464 (m), 1390 (w), 1260 (m), 1232 (s), 1174 (m), 1093 (m), 1060 (s), 883 (m), 744 (m), 707 (m), 680 (s).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 7.45 – 7.09 (m, 4H, H9-12), 6.18 – 5.72 (m, 2H, H4-5), 5.37 – 4.97 (m, 1H, H6), 2.97 – 2.00 (m, 4H, H2-3), 1.12 – 0.79 (m, 42H, H14-19).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 171.7/171.0 (s, 1C, C13), 140.5/137.6 (s, 1C, C7), 134.1/133.9 (s, 1C, C8), 132.9, 131.2, 130.5, 130.4, 129.6, 129.3, 128.0, 127.8, 127.5, 127.1, 126.5, 125.9, 69.3/65.6 (d, 1C, C6), 56.7/56.6 (s, 1C, C1), 26.6/23.9 (t, 1C, C3), 24.0/21.6 (t, 1C, C2), 18.6/18.5/18.2/18.1/18.1/17.9/17.8/17.7 (q, 12C, C15-16/C18-19), 13.9/13.1/12.5/12.2 (d, 6C, C14/C16).

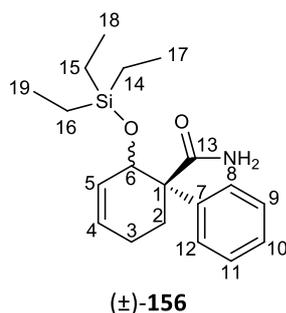
HR-MS (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{31}\text{H}_{53}\text{ClNaO}_3\text{Si}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 587.31140; gefunden: 587.31183.

5.2.2.2.3.4 Synthese von (\pm)-(1*R*)-6-((Triethylsilyl)oxy)-1,2,3,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-1-carboxamid ((\pm)-**156**)



Titelverbindung (\pm)-**156** wurde entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift **F** aus Amid **152** (36 mg, 0.24 mmol) und 6.00 Äq. Dien **111** hergestellt. Die Reaktion wurde 6 Stunden unter Mikrowellenbestrahlung erwärmt. Die säulenchromatographische Reinigung erfolgte über Kieselgel (Cy/EtOAc, 0→50% EtOAc), wodurch 61 mg eines *endo*-/*exo*-Gemisches (5:3) von Cyclohexen (\pm)-**156** (0.18 mmol, 77%) als gelbliches Öl isoliert wurden.

M ($\text{C}_{19}\text{H}_{29}\text{NO}_2\text{Si}$) = 331.52 g/mol.



R_f = 0.18 (Cy/EtOAc, 9:1).

GC-MS: t_R = 10.72 min und 11.07 min; (EI, 70 eV) m/z (%) = 331 $[\text{M}]^+$ (4), 302 (100), 262 (31), 232 (30), 184 (54), 155 (25), 127 (18), 87 (19).

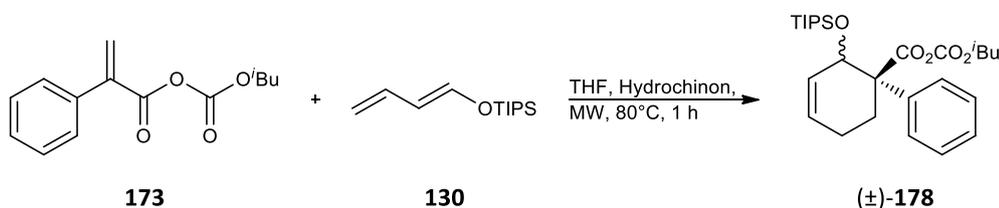
FT-IR [ν in cm^{-1}]: 3339 (br), 3193 (br), 3059 (w), 3028 (w), 2954 (s), 2876 (s), 1666 (s), 1599 (m), 1496 (m), 1458 (m), 1238 (m), 1065 (s), 1006 (s), 814 (m), 742 (s), 699 (s).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.55 – 7.19 (m, 5H, H8-12), 6.20 (br, 1H, NH), 5.88 – 5.61 (m, 2H, H4-5), 5.48 (br, 1H, NH), 4.78 – 4.64 (m, 1H, H6), 2.54 – 1.72 (m, 4H, H2-3), 0.87 – 0.28 (m, 15H, H14-19).

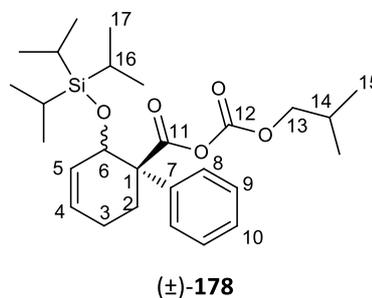
¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 178.1/176.4 (s, 1C, C13), 142.7/140.5 (s, 1C, C7), 130.6, 130.6, 129.7, 128.5, 128.4, 128.0, 127.9, 127.0, 126.9, 126.9, 75.0/71.2 (d, 1C, C6), 55.4/55.2 (s, 1C, C1), 31.7/28.9 (t, 1C, C2), 24.1/23.2 (t, 1C, C3), 6.9/6.7 (q, 3C, C17-19), 5.0/4.6 (d, 3C, C14-16).

HR-MS (ESI): m/z berechnet für C₁₉H₂₉NNaO₂Si [M+Na]⁺: 354.18598; gefunden: 354.18602.

5.2.2.2.3.5 Synthese von (±)-(Isobutylkohlenensäure) (1*R*)-6-((Triisopropylsilyl)oxy)-1,2,3,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-1-carbonsäureanhydrid ((±)-**178**)



Eine Mischung aus 49 mg Anhydrid **173** (0.20 mmol, 1.00 Äq.), 362 mg Dien **130** (1.60 mmol, 8.00 Äq.) und einer kleinen Spatelspitze Hydrochinon in 0.2 ml THF wurde eine Stunde unter Mikrowellenbestrahlung auf 80°C erwärmt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurde das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch über Kieselgel aufgereinigt (Cy/EtOAc, 0→15% EtOAc), wodurch 72 mg eines *endo*-/*exo*-Gemisches (2:1) von Cyclohexen (±)-**178** (0.15 mmol, 77%) als farbloses viskoses Öl erhalten wurden.



M (C₂₇H₄₂O₅Si) = 474.70 g/mol.

R_f = 0.86 und 0.92 (Cy/EtOAc, 9:1).

LC-MS: t_R = 5.04 min und 5.51 min; (ESI) m/z = 475 [M+H]⁺, 516 [M+ACN+H]⁺.

FT-IR [ν in cm⁻¹]: 3030 (m), 2943 (m), 2866 (m), 1801 (m), 1755 (m), 1498 (w), 1464 (m), 1392

(w), 1246 (m), 1208 (m), 1133 (s), 1049 (s), 942 (s), 697 (m), 678 (m).

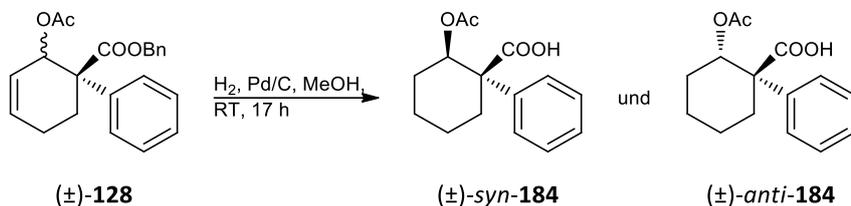
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.47 – 7.19 (m, 5H, H8-10), 6.09 – 5.77 (m, 2H, H4-5), 5.06 – 4.77 (m, 1H, H6), 3.98 – 3.82 (m, 2H, H13), 2.61 – 2.00 (m, 3H), 2.00 – 1.85 (m, 1H, H14), 1.50 – 1.37 (m, 1H), 1.11 – 0.81 (m, 27H, H15-17).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 169.0/168.3 (s, 1C, C11), 149.5/149.4 (s, 1C, C12), 139.5/137.5 (s, 1C, C7), 132.2/129.3 (d, 1C, C4), 129.1/126.4 (d, 1C, C5), 128.5 (d, 2C), 127.5 (d, 1C, C10), 127.0/126.9 (d, 2C), 75.6/75.1 (t, 1C, C13), 68.6/67.0 (d, 1C, C6), 56.5/55.9 (s, 1C, C1), 27.7/27.7 (d, 1C, C14), 25.5/22.9 (t, 1C, C2), 24.0/22.7 (t, 1C, C3), 18.9/18.3/18.3/18.1/18.0/17.8 (q, 8C, C15/C17), 13.2/12.9 (d, 3C, C16).

HR-MS (ESI): m/z berechnet für C₂₇H₄₂NaO₅Si [M+Na]⁺: 497.26937; gefunden: 497.26928.

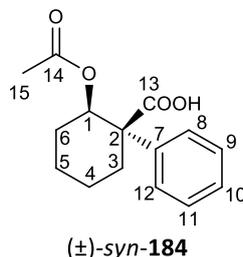
5.2.2.3 Modifikation von Diels-Alder Produkten zu Deschloronorketamin (90) und Deschloroketamin (199)

5.2.2.3.1 Synthese von (\pm)-(1*R*,2*R*)-2-Acetoxy-1-phenylcyclohexancarbonsäure ((\pm)-*syn*-184) und (\pm)-(1*R*,2*S*)-2-Acetoxy-1-phenylcyclohexancarbonsäure ((\pm)-*anti*-184)



150 mg Cyclohexen (\pm)-128 (0.43 mmol, 1.00 Äq.) wurden in 20 ml Methanol gelöst, eine Spatelspitze Palladium (10%) auf aktivierter Kohle zugegeben und 17 Stunden unter einer Wasserstoffatmosphäre bei Raumtemperatur gerührt. Danach wurde der Katalysator abfiltriert und das Filtrat im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch über Kieselgel aufgereinigt (Cy/EtOAc, 0→30% EtOAc) wodurch 67 mg von Cyclohexen (\pm)-*syn*-184 (0.26 mmol, 59%) als farbloser Feststoff und 34 mg von Cyclohexen (\pm)-*anti*-184 (0.13 mmol, 30%) als gelblicher Feststoff erhalten wurden.

M (C₁₅H₁₈O₄) = 262.30 g/mol.



R_f = 0.47 (Cy/EtOAc, 4:1).

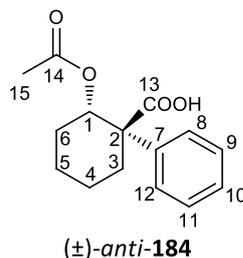
LC-MS: t_R = 2.94 min; (ESI) m/z = 261 [M-H]⁻, 307 [M+FA-H]⁻, 523 [2M-H]⁻.

FT-IR [ν in cm⁻¹]: 3061 (w), 2941 (m), 2865 (w), 1737 (s), 1701 (s), 1599 (w), 1500 (w), 1448 (m), 1373 (m), 1237 (s), 1155 (m), 1021 (m).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 10.53 (br, 1H, COOH), 7.40 (d, ³J = 7.7 Hz, 2H, H8/H12), 7.29 (t, ³J = 7.5 Hz, 2H, H9/H11), 7.22 (t, ³J = 7.5 Hz, 1H, H10), 5.89 – 5.80 (m, 1H, H1), 2.62 – 2.51 (m, 1H, H3A), 2.10 – 2.01 (m, 1H, H3B), 1.97 – 1.79 (m, 3H, H5A/H6), 1.68 (s, 3H, H15), 1.57 – 1.37 (m, 3H, H4/H5B).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 179.1 (s, 1C, C13), 170.2 (s, 1C, C14), 140.1 (s, 1C, C7), 128.5 (d, 2C, C9/C11), 127.4 (d, 1C, C10), 126.2 (d, 2C, C8/C12), 72.4 (d, 1C, C1), 53.8 (s, 1C, C2), 28.0 (t, 1C, C6), 27.9 (t, 1C, C3), 23.1 (t, 1C, C5), 20.8 (q, 1C, C15), 19.6 (t, 1C, C4).

HR-MS (ESI): m/z berechnet für $C_{15}H_{18}NaO_4$ $[M+Na]^+$: 285.10973; gefunden: 285.10985.



M ($C_{15}H_{18}O_4$) = 262.30 g/mol.

R_f = 0.57 (Cy/EtOAc, 4:1).

LC-MS: t_R = 2.88 min; (ESI) m/z = 261 $[M-H]^-$, 307 $[M+FA-H]^-$, 523 $[2M-H]^-$.

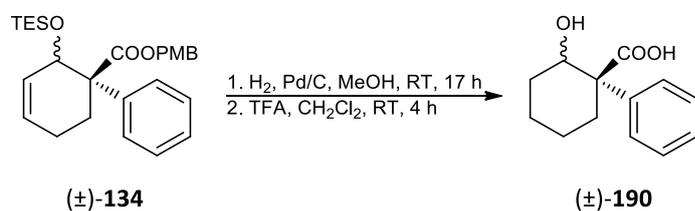
FT-IR [ν in cm^{-1}]: 2938 (m), 2865 (w), 1736 (s), 1703 (s), 1599 (w), 1499 (m), 1448 (m), 1378 (m), 1238 (s), 1147 (m), 1018 (m).

¹H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 10.40 (br, 1H, COOH), 7.47 (d, $^3J = 7.8$ Hz, 2H, H8/H12), 7.35 (t, $^3J = 7.6$ Hz, 2H, H9/H11), 7.27 (d, $^3J = 7.2$ Hz, 1H, H10), 5.85 (d, $^3J = 5.2$ Hz, 1H, H1), 2.53 – 2.42 (m, 1H, H3A), 2.28 – 2.18 (m, 1H, H3B), 1.99 (s, 3H, H15), 1.92 – 1.84 (m, 1H, H6A), 1.62 – 1.48 (m, 3H, H5/H6B), 1.42 – 1.29 (m, 2H, H4).

¹³C-NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 179.4 (s, 1C, C13), 170.3 (s, 1C, C14), 137.4 (s, 1C, C7), 128.9 (d, 2C, C9/C11), 127.7 (d, 1C, C10), 127.5 (d, 2C, C8/C12), 73.6 (d, 1C, C1), 53.4 (s, 1C, C2), 27.9 (t, 1C, C3), 26.0 (t, 1C, C6), 21.2 (q, 1C, C15), 21.1 (t, 1C, C5), 20.5 (t, 1C, C4).

HR-MS (ESI): m/z berechnet für $C_{15}H_{18}NaO_4$ $[M+Na]^+$: 285.10973; gefunden: 285.10995.

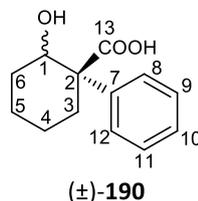
5.2.2.3.1.2 Synthese von (±)-(1R)-2-Hydroxy-1-phenylcyclohexancarbonsäure ((±)-190)



180 mg Cyclohexen (±)-**134** (0.40 mmol, 1.00 Äq.) wurden in 4 ml Methanol gelöst, eine Spatelspitze Palladium (10%) auf aktivierter Kohle zugegeben und 17 Stunden unter einer Wasserstoffatmosphäre bei Raumtemperatur gerührt. Danach wurde der Katalysator abfiltriert und das Filtrat im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wurde in 4 ml Dichlormethan gelöst, die Lösung auf 0°C gekühlt und 308 μ l Trifluoressigsäure (4.00 mmol, 10.00 Äq.) zugegeben. Nachdem 4 Stunden bei Raumtemperatur gerührt wurde, wurde das

Lösungsmittel mit Hilfe eines Rotationsverdampfers entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch über Kieselgel aufgereinigt (Cy/EtOAc, 0→40% EtOAc) wodurch 81 mg eines *endo*-/*exo*-Gemisches (3:2) der Hydroxycarbonsäure (±)-**190** (0.37 mmol, 92%) als farbloses Öl erhalten wurden.

M (C₁₃H₁₆O₃) = 220.26 g/mol.



R_f = 0.13 (Cy/EtOAc, 4:1).

LC-MS: t_R = 2.02 min und 2.46 min; (ESI) m/z = 219 [M-H]⁻, 265 [M+FA-H]⁻, 439 [2M-H]⁻.

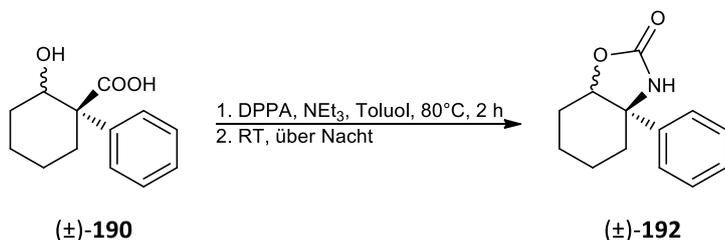
FT-IR [ν in cm⁻¹]: 3500-2500 (br), 3059 (m), 2940 (s), 2865 (m), 1698 (s), 1498 (w), 1447 (m).

¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): δ [ppm] = 7.51 – 7.42 (m, 2H, H8/H12), 7.36 – 7.29 (m, 2H, H9/H11), 7.27 – 7.19 (m, 1H, H10), 4.64 – 4.30 (m, 1H, H1), 2.43 – 1.37 (m, 8H, H3-6).

¹³C-NMR (101 MHz, CD₃OD): δ [ppm] = 178.3/177.9 (s, 1C, C13), 143.2/142.4 (s, 1C, C7), 129.5/129.3 (d, 2C, C9/C11), 128.0 (d, 2C, C8/C12), 127.8/127.6 (d, 1C, C10), 73.8/71.2 (d, 1C, C1), 57.5/56.0 (s, 1C, C2), 32.6, 31.8, 28.0, 24.5, 23.9, 23.6, 20.2.

HR-MS (ESI): m/z berechnet für C₁₃H₁₅O₃ [M-H]⁻: 219.10267; gefunden: 219.10302.

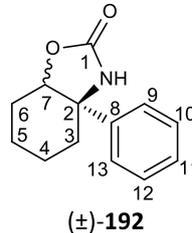
5.2.2.3.1.3 Synthese von (±)-(3*aR*)-3*a*-Phenylhexahydrobenzo[*d*]oxazol-2(3*H*)-on ((±)-**192**)



Zu 163 mg Hydroxycarbonsäure (±)-**190** (0.74 mmol, 1.00 Äq.), gelöst in 6.5 ml Toluol, wurden 309 µl Triethylamin (2.22 mmol, 3.00 Äq.) und 478 µl Diphenylphosphorylazid (2.22 mmol, 3.00 Äq.) gegeben. Die Lösung wurde zunächst 2 Stunden auf 80°C erwärmt, wobei eine Gasentwicklung beobachtet wurde und danach über Nacht bei Raumtemperatur weitergerührt. Die Reaktion wurde mit 10 ml EtOAc und 10 ml Wasser versetzt, und mit EtOAc extrahiert (3 x 10 ml). Die vereinigten organischen Phasen wurden mit einer ges. NaHCO₃-Lösung und einer ges. NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und im Vakuum aufkonzentriert.

Der Rückstand wurde säulenchromatographisch über Kieselgel gereinigt (Cy/EtOAc, 0→60% EtOAc), wodurch 115 mg eines *endo*-/*exo*-Gemisches (1:1) von Carbamat (\pm)-**192** (0.53 mmol, 72%) als hellgelbes Öl erhalten wurden.

M ($C_{13}H_{15}NO_2$) = 217.26 g/mol.



R_f = 0.43 und 0.47 (Cy/EtOAc, 1:1).

LC-MS: t_R = 2.51 min und 2.63 min; (ESI) m/z = 218 $[M+H]^+$, 259 $[M+ACN+H]^+$, 439 $[2M+H]^+$.

GC-MS: t_R = 11.29 min und 11.58 min; (EI, 70 eV) m/z (%) = 217 $[M]^+$ (59), 174 (100), 77 (20).

FT-IR [ν in cm^{-1}]: 3261 (br), 3060 (w), 2942 (m), 2866 (w), 1746 (s), 1601 (w), 1496 (w), 1448 (w), 1372 (w).

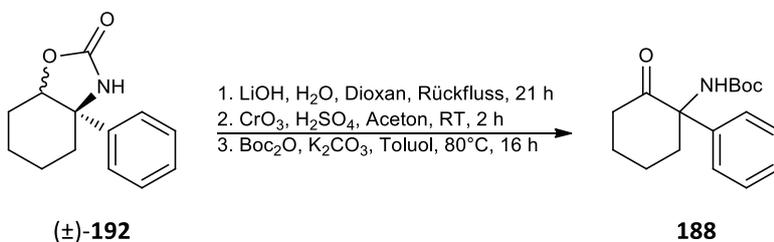
1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 7.57 – 7.25 (m, 5H, H9-13), 6.66/5.77 (br, 1H, NH), 4.66 – 4.47 (m, 1H, H7), 2.79 – 1.18 (m, 8H, H3-6).

^{13}C -NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 160.3/159.6 (s, 1C, C1), 143.4/139.9 (s, 1C, C7), 129.4/128.8 (d, 2C), 128.1/127.8 (d, 1C, C11), 126.7/125.4 (d, 2C), 87.6/82.3 (d, 1C, C7), 64.2/61.9 (s, 1C, C2), 34.9, 34.0, 25.9, 24.8, 24.3, 21.9, 19.6, 17.8.

HR-MS (ESI): m/z berechnet für $C_{13}H_{15}NNaO_2$ $[M+Na]^+$: 240.09950; gefunden: 240.09960.

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.^[473,544]

5.2.2.3.1.4 Synthese von *tert*-Butyl (2-Oxo-1-phenylcyclohexyl)carbammat (**188**)

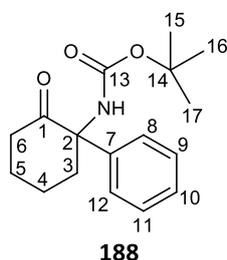


Zu 78 mg Carbamat (\pm)-**192** (0.36 mmol, 1.00 Äq.), gelöst in einer Mischung aus 7.5 ml Dioxan und 5 ml Wasser, wurden 196 mg $LiOH \cdot H_2O$ (4.68 mmol, 13.00 Äq.) gegeben und 21 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurde mit 5 ml Wasser verdünnt und die wässrige Phase mit EtOAc extrahiert (3 x 10 ml). Die vereinigten organischen

Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und bei vermindertem Druck vom Lösungsmittel befreit.

Der Rückstand wurde in 5 ml Aceton gelöst und bei 0°C mit 0.75 ml einer 2M Lösung von CrO_3 in H_2SO_4 (1.50 mmol, 4.15 Äq.) tropfenweise versetzt. Im Anschluss wurde zunächst 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und die Reaktion danach durch Zugabe von 10 ml Isopropanol beendet. Die Lösung wurde mit 2M NaOH auf $\text{pH} = 12$ eingestellt, die wässrige Phase mit Ether extrahiert (3 x 7 ml), die vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und mit Hilfe eines Rotationsverdampfers vom Lösungsmittel befreit.

Der Rückstand wurde in 4.1 ml Toluol gelöst, mit 149 mg K_2CO_3 (1.08 mmol, 3.00 Äq.) und $124 \mu\text{l}$ Boc_2O (0.54 mmol, 1.50 Äq.) versetzt und 16 Stunden auf 80°C erwärmt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurde mit 7 ml EtOAc und 7 ml Wasser verdünnt, die wässrige Phase mit EtOAc extrahiert (3 x 7 ml), die vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und im Vakuum aufkonzentriert. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch über Kieselgel gereinigt (Cy/EtOAc, $0 \rightarrow 20\%$ EtOAc), wodurch 79 mg des Boc-geschützten Amins **188** (0.27 mmol, 76%) als farbloses Öl erhalten wurden.



M ($\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{NO}_3$) = 289.37 g/mol.

$R_f = 0.63$ (Cy/EtOAc, 4:1).

LC-MS: $t_R = 3.86$ min; (ESI) $m/z = 290$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, 353 $[\text{M}+\text{ACN}+\text{Na}]^+$.

FT-IR [ν in cm^{-1}]: 3408 (w), 2957 (w), 2930 (w), 2870 (w), 1752 (m), 1720 (s), 1596 (w), 1491 (m), 1295 (s), 1160 (w).

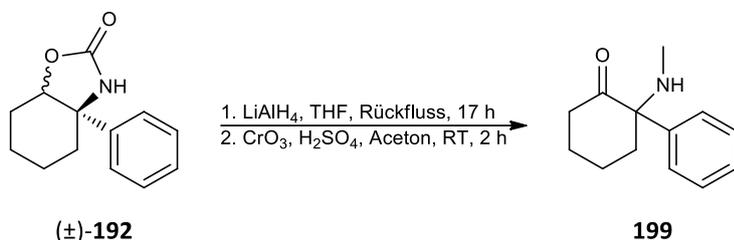
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 7.39 – 7.33 (m, 4H, H8-9/H11-12), 7.30 – 7.25 (m, 1H, H10), 6.34 (br, 1H, NH), 3.68 – 3.56 (m, 1H, H3A), 2.43 – 2.35 (m, 1H, H6A), 2.34 – 2.19 (m, 1H, H6B), 2.03 – 1.93 (m, 2H, H3B/H5A), 1.89 – 1.80 (m, 2H, H4), 1.80 – 1.67 (m, 1H, H5B), 1.32 (s, 9H, H15-17).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 208.0 (s, 1C, C1), 153.7 (s, 1C, C13), 138.1 (s, 1C, C7), 128.7 (d, 2C), 127.8 (d, 1C, C10), 127.4 (d, 2C), 79.1 (s, 1C, C14), 66.5 (s, 1C, C2), 38.8 (t, 1C, C6),

36.2 (t, 1C, C3), 28.4 (q, 3C, C15-17), 28.3 (t, 1C, C5), 22.6 (t, 1C, C4).

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.^[263]

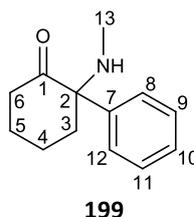
5.2.2.3.1.5 Synthese von Deschloroketamin (199)



Eine Lösung aus 115 mg Carbamat (\pm) -**192** (0.53 mmol, 1.00 Äq.) in 2.5 ml THF wurde bei 0°C portionsweise mit 101 mg Lithiumaluminiumhydrid (2.65 mmol, 5.00 Äq.) versetzt. Nachdem die gräuliche Suspension eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt wurde, wurde 17 Stunden unter Rückfluss erwärmt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurde die Suspension mit 3 ml Ether verdünnt und auf 0°C abgekühlt. Dann wurden tropfenweise 100 µl Wasser, 100 µl 15%iger aq. NaOH-Lösung und 300 µl Wasser zugegeben. Nachdem 15 Minuten bei Raumtemperatur gerührt wurde, wurde wasserfreies MgSO₄ zugegeben und weitere 15 Minuten gerührt. Danach wurde der Feststoff abfiltriert und das Filtrat unter reduziertem Druck vom Lösungsmittel befreit.

Der Rückstand wurde in 10.6 ml Aceton gelöst und bei 0°C mit 1.1 ml einer 2M Lösung von CrO₃ in H₂SO₄ (2.20 mmol, 4.15 Äq.) tropfenweise versetzt. Im Anschluss wurde zunächst 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und die Reaktion danach durch Zugabe von 20 ml Isopropanol beendet. Die Lösung wurde mit 2M NaOH auf pH = 12 eingestellt, die wässrige Phase mit Ether extrahiert (3 x 10 ml), die vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und mit Hilfe eines Rotationsverdampfers vom Lösungsmittel befreit, wodurch 106 mg von Methylamin **199** (0.52 mmol, 98%) als gelbes Öl erhalten wurden.

M (C₁₃H₁₇NO) = 203.28 g/mol.



R_f = 0.63 (CH₂Cl₂/MeOH, 9:1).

LC-MS: t_R = 0.83 min; (ESI) m/z = 204 [M+H]⁺, 245 [M+ACN+H]⁺.

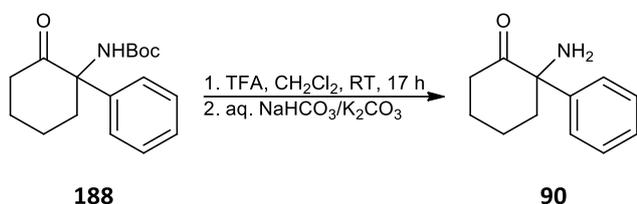
GC-MS: $t_R = 8.58$ min; (EI, 70 eV) m/z (%) = 203 [M]⁺ (2), 175 (34), 146 (100), 77 (11).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.41 – 7.35 (m, 2H, H9/H11), 7.31 – 7.26 (m, 1H, H10), 7.25 – 7.21 (m, 2H, H8/H12), 2.92 – 2.84 (m, 1H, H3A), 2.44 – 2.26 (m, 2H, H6), 2.02 (s, 3H, H13), 2.00 – 1.91 (m, 1H, H5A), 1.87 – 1.67 (m, 4H, H3B/H5B/H4).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 211.6 (s, 1C, C1), 138.9 (s, 1C, C7), 128.9 (d, 2C, C9/C11), 127.6 (d, 1C, C10), 127.2 (d, 2C, C8/C12), 69.9 (s, 1C, C2), 39.9 (t, 1C, C6), 35.4 (t, 1C, C3), 29.0 (q, 1C, C13), 27.9 (t, 1C, C5), 22.4 (t, 1C, C4).

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.^[545]

5.2.2.3.1.6 Synthese von Deschloronorketamin (90)

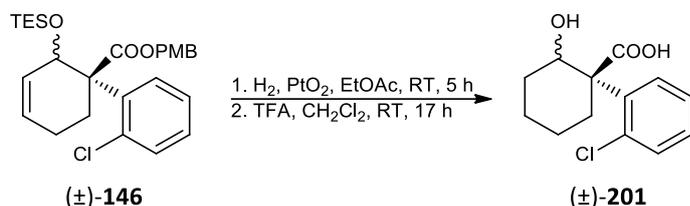


69 mg des Boc-geschützten Amins **188** (0.24 mmol, 1.00 Äq.) wurden in 4 ml CH₂Cl₂ gelöst und bei 0°C mit 185 μ l Trifluoressigsäure (2.40 mmol, 10.00 Äq.) versetzt. Die Lösung wurde 17 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und danach im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wurde in 4 ml Wasser gelöst und mit 4 ml einer 1:1-Mischung aus ges. NaHCO₃- und ges. K₂CO₃-Lösung versetzt. Die wässrige Phase wurde mit EtOAc extrahiert (3 x 10 ml), die vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Es wurden 45 mg von Amin **90** (0.24 mmol, 99%) als gelbliches Öl erhalten.

Die analytischen Daten stimmen mit den Daten aus Abschnitt 5.2.1.5.1.1 überein.

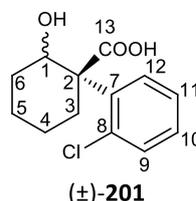
5.2.2.4 Modifikation von Diels-Alder-Produkten zu Norketamin (23)

5.2.2.4.1.1 Synthese von (±)-(1R)-1-(2-Chlorphenyl)-2-hydroxycyclohexancarbonsäure ((±)-201)



340 mg Cyclohexen (±)-**146** (0.70 mmol, 1.00 Äq.) wurden in 9 ml EtOAc gelöst, eine Spatelspitze Platin(IV)-oxid Hydrat zugegeben und 5 Stunden unter einer Wasserstoffatmosphäre bei Raumtemperatur gerührt. Danach wurde der Katalysator abfiltriert und das Filtrat im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wurde in 9 ml Dichlormethan gelöst, die Lösung auf 0°C gekühlt und 539 µl Trifluoressigsäure (7.00 mmol, 10.00 Äq.) zugegeben. Nachdem 17 Stunden bei Raumtemperatur gerührt wurde, wurde das Lösungsmittel mit Hilfe eines Rotationsverdampfers entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch über Kieselgel aufgereinigt (Cy/EtOAc, 0→40% EtOAc) wodurch 73 mg eines *endo/exo*-Gemisches (2:1) von Hydroxycarbonsäure (±)-**201** (0.29 mmol, 41%) als farbloser Feststoff erhalten wurden.

M (C₁₃H₁₅ClO₃) = 254.71 g/mol.



R_f = 0.17 (Cy/EtOAc, 4:1).

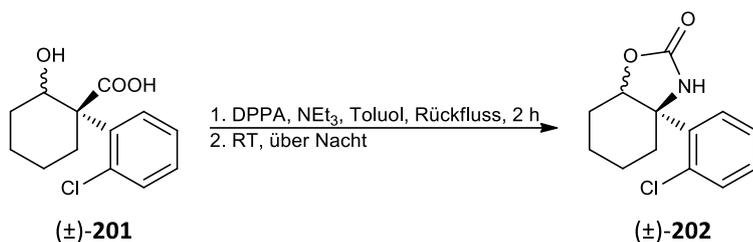
LC-MS: t_R = 2.09 min und 2.61 min; (ESI) m/z = 253 [M-H]⁻, 296 [M+ACN+H]⁺, 318 [M+ACN+Na]⁺.

FT-IR [ν in cm⁻¹]: 3300 (br), 2936 (s), 2865 (m), 1702 (s), 1472 (m), 1450 (m), 1225 (m), 747 (s).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.59 – 7.17 (m, 4H, H9-12), 4.75 – 4.51 (m, 1H, H1), 2.66 – 1.49 (m, 8H, H3-6).

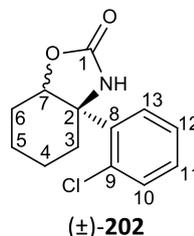
¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 179.9/179.6 (s, 1C, C13), 138.8/138.2 (s, 1C, C7), 133.9/133.8 (s, 1C, C8), 131.7/131.3 (d, 1C), 130.2, 129.3, 128.9, 128.6, 127.3/127.0 (d, 1C), 71.8/67.9 (d, 1C, C1), 56.9/55.5 (s, 1C, C2), 32.7, 31.2, 29.9, 29.1, 23.5, 22.1, 22.0, 20.2.

HR-MS (ESI): m/z berechnet für C₁₃H₁₆ClO₃ [M+H]⁺: 255.07825; gefunden: 255.07845.

5.2.2.4.1.2 Synthese von (±)-(3*aR*)-3*a*-(2-Chlorphenyl)hexahydrobenzo[*d*]oxazol-2(3*H*)-on ((±)-202**)**


Zu 73 mg Hydroxycarbonsäure (±)-**201** (0.29 mmol, 1.00 Äq.), gelöst in 2.5 ml Toluol, wurden 121 μl Triethylamin (0.87 mmol, 3.00 Äq.) und 187 μl Diphenylphosphorylazid (0.87 mmol, 3.00 Äq.) gegeben. Die Lösung wurde zunächst 2 Stunden unter Rückfluss erwärmt, wobei eine Gasentwicklung beobachtet wurde und danach über Nacht bei Raumtemperatur weitergerührt. Die Reaktion wurde mit 5 ml EtOAc und 5 ml Wasser versetzt, die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase mit EtOAc extrahiert (3 x 5 ml). Die vereinigten organischen Phasen wurden mit einer ges. NaHCO_3 -Lösung und einer ges. NaCl -Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und im Vakuum aufkonzentriert. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch über Kieselgel gereinigt (Cy/EtOAc, 0 \rightarrow 60% EtOAc), wodurch 26 mg eines *endo*-/*exo*-Gemisches (2:1) von Carbamat (±)-**202** (0.10 mmol, 36%) als farbloses Öl isoliert wurden.

M ($\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{ClNO}_2$) = 251.71 g/mol.



R_f = 0.63 (Cy/EtOAc, 1:1).

LC-MS: t_R = 2.85 min und 3.03 min; (ESI) m/z = 252 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 293 $[\text{M}+\text{ACN}+\text{H}]^+$, 315 $[\text{M}+\text{ACN}+\text{Na}]^+$, 503 $[2\text{M}+\text{H}]^+$.

GC-MS: t_R = 11.95 min und 12.52 min; (EI, 70 eV) m/z (%) = 251 $[\text{M}]^+$ (53), 208 (100), 159 (24), 137 (93).

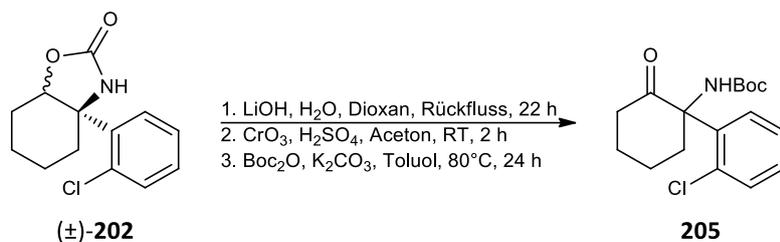
FT-IR [ν in cm^{-1}]: 3267 (br), 2938 (m), 2865 (w), 1746 (s), 1434 (w), 1379 (w), 1265 (w), 1214 (w), 1038 (m), 756 (m).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 7.47 – 7.24 (m, 4H, H10-13), 6.67/6.11 (br, 1H, NH), 5.14 – 4.66 (m, 1H, H7), 2.56 – 1.46 (m, 8H, H3-6).

^{13}C -NMR (101 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 159.4/158.9 (s, 1C, C1), 140.2 (s, 1C, C8), 132.1, 131.8 (s, 1C, C9), 129.5, 128.9, 128.0, 127.5, 127.1, 125.5, 82.5/79.5 (d, 1C, C7), 62.7/61.9 (s, 1C, C2), 34.9, 32.3, 27.7, 25.9, 19.9, 19.5, 18.3, 17.9.

HR-MS (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{ClNO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 252.07858; gefunden: 252.07885.

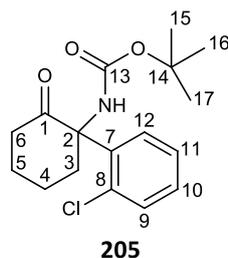
5.2.2.4.1.3 Synthese von *tert*-Butyl (1-(2-Chlorphenyl)-2-oxocyclohexyl)carbammat (**205**)



Zu 24 mg Carbamat (\pm) -**202** (0.10 mmol, 1.00 Äq.), gelöst in einer Mischung aus 2.1 ml Dioxan und 1.4 ml Wasser, wurden 55 mg $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (1.30 mmol, 13.00 Äq.) gegeben und 22 Stunden unter Rückfluss erwärmt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurde mit 5 ml Wasser verdünnt und die wässrige Phase mit EtOAc extrahiert (3 x 10 ml). Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und bei vermindertem Druck vom Lösungsmittel befreit.

Der Rückstand wurde in 3 ml Aceton gelöst und bei 0°C mit 0.21 ml einer 2M Lösung von CrO_3 in H_2SO_4 (0.42 mmol, 4.15 Äq.) tropfenweise versetzt. Im Anschluss wurde zunächst 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und die Reaktion danach durch Zugabe von 5 ml Isopropanol beendet. Die Lösung wurde mit 2M NaOH auf $\text{pH} = 12$ eingestellt, die wässrige Phase mit Ether extrahiert (3 x 5 ml), die vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und mit Hilfe eines Rotationsverdampfers vom Lösungsmittel befreit.

Der Rückstand wurde in 4 ml Toluol gelöst, mit 42 mg K_2CO_3 (0.30 mmol, 3.00 Äq.) und $34\ \mu\text{l}$ Boc_2O (0.15 mmol, 1.50 Äq.) versetzt und 24 Stunden auf 80°C erwärmt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurde mit 4 ml EtOAc und 4 ml Wasser verdünnt, die wässrige Phase mit EtOAc extrahiert (3 x 4 ml), die vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und im Vakuum aufkonzentriert. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch über Kieselgel gereinigt (Cy/EtOAc, 0→20% EtOAc), wodurch 14 mg des Boc-geschützten Amins **205** (0.04 mmol, 43%) als farbloses Öl erhalten wurden.



M (C₁₇H₂₂ClNO₃) = 323.81 g/mol.

R_f = 0.65 (Cy/EtOAc, 4:1).

LC-MS: t_R = 4.01 min; (ESI) m/z = 324 [M+H]⁺, 387 [M+ACN+Na]⁺, 647 [2M+H]⁺, 669 [2M+Na]⁺.

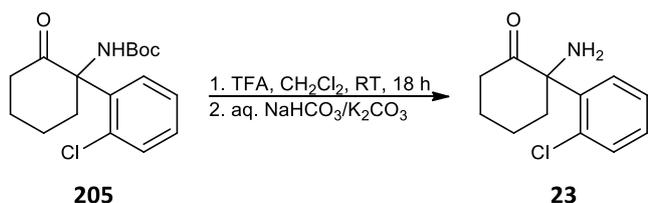
FT-IR [ν in cm⁻¹]: 3403 (br), 2976 (m), 2945 (m), 2868 (w), 1710 (s), 1481 (m), 1391 (m), 1294 (m), 1166 (s), 755 (m).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.86 (d, ³J = 8.0 Hz, 1H), 7.38 – 7.21 (m, 3H), 6.63 (br, 1H, NH), 3.92 – 3.78 (m, 1H, H3A), 2.46 – 2.24 (m, 2H, H6), 2.11 – 2.00 (m, 1H, H5A), 1.82 – 1.62 (m, 4H, H3B, H4, H5B), 1.31 (s, 9H, H15-17).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 208.8 (s, 1C, C1), 153.3 (s, 1C, C13), 135.0 (s, 1C), 133.6 (s, 1C), 131.5 (d, 1C), 130.8 (d, 1C), 129.2 (d, 1C), 126.1 (d, 1C), 78.9 (s, 1C, C14), 67.0 (s, 1C, C2), 39.4 (t, 1C, C3), 38.3 (t, 1C, C6), 30.8 (t, 1C, C5), 28.2 (q, 3C, C15-17), 22.3 (t, 1C, C4).

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.^[263]

5.2.2.4.1.4 Synthese von Norketamin (**23**)



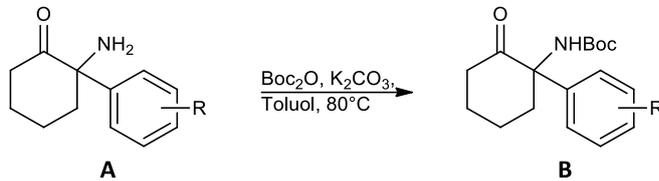
14 mg des Boc-geschützten Amins **205** (0.04 mmol, 1.00 Äq.) wurden in 670 µl CH₂Cl₂ gelöst und bei 0°C mit 31 µl Trifluoressigsäure (0.40 mmol, 10.00 Äq.) versetzt. Die Lösung wurde 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und danach im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wurde in 2 ml Wasser gelöst und mit 2 ml einer 1:1-Mischung aus ges. NaHCO₃- und ges. K₂CO₃-Lösung versetzt. Die wässrige Phase wurde mit EtOAc extrahiert (3 x 5 ml), die vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Es wurden 7 mg von Amin **23** (0.03 mmol, 78%) als gelbliches Öl erhalten.

Die analytischen Daten stimmen mit den Daten aus Abschnitt 5.2.1.1.1.3 überein.

5.2.3 Herstellung von Hydroxynorketamin-Derivaten

5.2.3.1 Modifikation von Norketamin-Derivaten

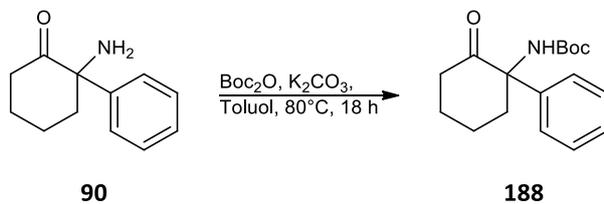
5.2.3.1.1 Allgemeine Arbeitsvorschrift G zur Boc-Schützung von Norketamin-Derivaten (Tabelle 16)



Zu einer Lösung aus 1.00 Äq. des entsprechenden Norketamin-Derivats in Toluol (0.08M) wurden 3.00 Äq. K_2CO_3 und 1.50 Äq. Boc_2O gegeben. Die Reaktionsmischung wurde anschließend so lange auf 80°C erwärmt, bis das Edukt vollständig verbraucht war (LC-MS-Kontrolle).

Danach wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und mit Wasser und EtOAc versetzt. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase weitere zwei Mal mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch über Kieselgel gereinigt (Cy/EtOAc, 0→20% EtOAc).

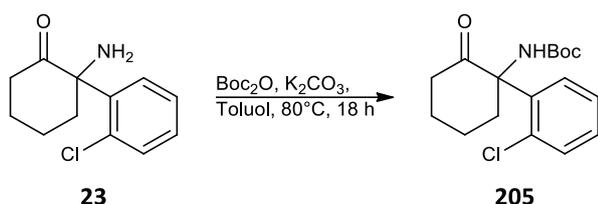
5.2.3.1.1.1 Synthese von *tert*-Butyl (2-Oxo-1-phenylcyclohexyl)carbamat (**188**)



Titelverbindung **188** wurde entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift **G** aus Deschloronorketamin (**90**) (475 mg, 2.51 mmol) hergestellt. Die Reaktion wurde 18 Stunden auf 80°C erwärmt. Es wurden 587 mg des Boc-geschützten Amins **188** (2.03 mmol, 81%) als farbloses Öl isoliert.

Die analytischen Daten stimmen mit den Daten aus Abschnitt 5.2.2.3.1.4 überein.

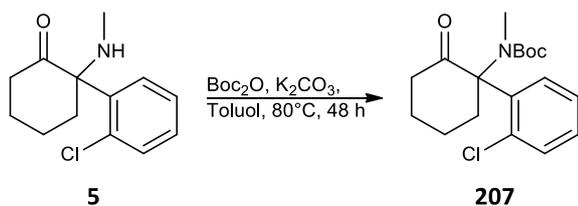
5.2.3.1.1.2 Synthese von *tert*-Butyl (1-(2-Chlorphenyl)-2-oxocyclohexyl)carbamat (**205**)



Titelverbindung **205** wurde entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift **G** aus Norketamin (**23**) (746 mg, 3.33 mmol) hergestellt. Die Reaktion wurde 18 Stunden auf 80°C erwärmt. Es wurden 1.04 g des Boc-geschützten Amins **205** (3.21 mmol, 96%) (Lit.: 92%)^[44] als farbloses Öl isoliert.

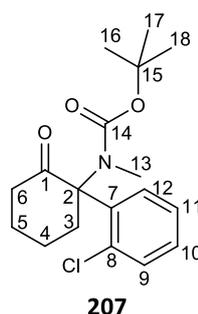
Die analytischen Daten stimmen mit den Daten aus Abschnitt 5.2.2.4.1.3 überein.

5.2.3.1.1.3 Synthese von *tert*-Butyl (1-(2-Chlorphenyl)-2-oxocyclohexyl)(methyl)carbamat (**207**)



Titelverbindung **207** wurde entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift **G** aus Ketamin (**5**) (172 mg, 0.72 mmol) hergestellt. Die Reaktion wurde 48 Stunden auf 80°C erwärmt. Es wurden 190 mg des Boc-geschützten Amins **207** (0.56 mmol, 78%) als farbloses Öl isoliert.

M (C₁₈H₂₄ClNO₃) = 337.84 g/mol.



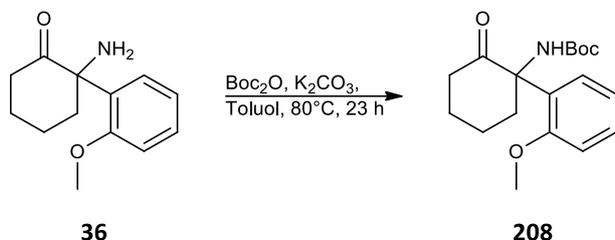
R_f = 0.53 (Cy/EtOAc, 4:1).

LC-MS: *t_R* = 4.14 min; (ESI) *m/z* = 338 [M+H]⁺.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.45 – 7.41 (m, 1H), 7.25 – 7.17 (m, 2H), 6.91 – 6.87 (m, 1H), 3.42 – 3.30 (m, 1H), 3.02 (s, 3H, H13), 2.81 – 2.69 (m, 1H), 2.53 – 2.45 (m, 1H), 2.25 – 2.16 (m, 1H), 2.11 – 2.01 (m, 1H), 1.92 – 1.80 (m, 1H), 1.80 – 1.71 (m, 2H), 1.40 (s, 9H, H16-18).

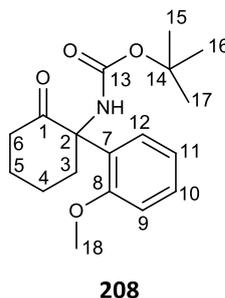
¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 201.3 (s, 1C, C1), 156.3 (s, 1C, C14), 135.2 (s, 1C), 134.7 (s, 1C), 132.8 (d, 1C), 128.6 (d, 1C), 128.3 (d, 1C), 126.4 (d, 1C), 74.9 (s, 1C, C2), 40.0 (t, 1C), 34.3 (t, 1C), 31.4 (q, 1C, C13), 28.1 (q, 3C, C16-18), 27.8 (t, 1C), 22.0 (t, 1C).

5.2.3.1.1.4 Synthese von *tert*-Butyl (1-(2-Methoxyphenyl)-2-oxocyclohexyl)carbammat (**208**)



Titelverbindung **208** wurde entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift **G** aus Norketamin-Derivat **36** (131 mg, 0.60 mmol) hergestellt. Die Reaktion wurde 23 Stunden auf 80°C erwärmt. Es wurden 144 mg des Boc-geschützten Amins **208** (0.45 mmol, 75%) (Lit.: 58%)^[307] als gelblicher Feststoff isoliert.

M (C₁₈H₂₅NO₄) = 319.40 g/mol.



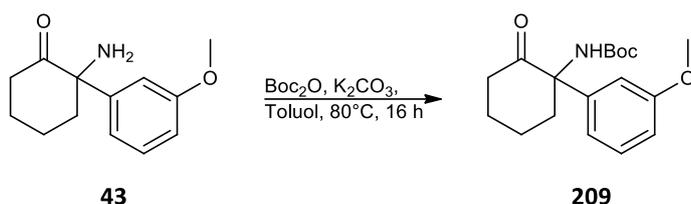
R_f = 0.59 (Cy/EtOAc, 4:1).

LC-MS: t_R = 3.99 min; (ESI) m/z = 320 [M+H]⁺, 283 [M+ACN+Na]⁺, 639 [2M+H]⁺, 661 [2M+Na]⁺.

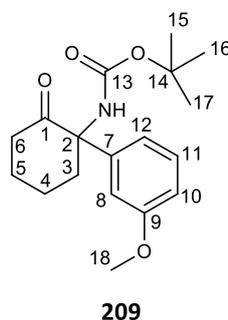
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.76 (d, ³J = 7.7 Hz, 1H, H12), 7.30 (t, ³J = 7.8 Hz, 1H, H10), 7.04 (t, ³J = 7.7 Hz, 1H, H11), 6.85 (d, ³J = 8.1 Hz, 1H, H9), 6.51 (br, 1H, NH), 3.91 – 3.74 (m, 1H, H3A), 3.68 (s, 3H, H18), 2.34 – 2.25 (m, 2H, H6), 2.03 – 1.92 (m, 1H, H5A), 1.77 – 1.66 (m, 3H, H4/H5B), 1.64 – 1.51 (m, 1H, H3B), 1.31 (s, 9H, H15-17).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 209.3 (s, 1C, C1), 156.5 (s, 1C, C8), 153.6 (s, 1C, C13), 130.3 (d, 1C, C12), 129.2 (d, 1C, C10), 126.5 (s, 1C, C7), 120.4 (d, 1C, C11), 111.5 (d, 1C, C9), 78.7 (s, 1C, C14), 64.5 (s, 1C, C2), 55.2 (q, 1C, C18), 37.9 (t, 1C, C3), 37.7 (t, 1C, C6), 30.1 (t, 1C, C5), 28.4 (q, 3C, C15-17), 22.2 (t, 1C, C4).

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.^[307]

5.2.3.1.1.5 Synthese von *tert*-Butyl (1-(3-Methoxyphenyl)-2-oxocyclohexyl)carbammat (**209**)

Titelverbindung **209** wurde entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift **G** aus Norketamin-Derivat **43** (177 mg, 0.81 mmol) hergestellt. Die Reaktion wurde 16 Stunden auf 80°C erwärmt. Es wurden 254 mg des Boc-geschützten Amins **209** (0.80 mmol, 98%) (Lit.: 89%)^[307] als farbloses Öl isoliert.



M (C₁₈H₂₅NO₄) = 319.40 g/mol.

R_f = 0.61 (Cy/EtOAc, 4:1).

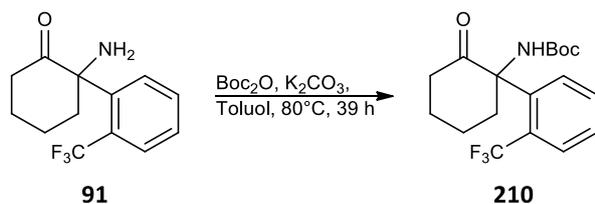
LC-MS: t_R = 3.73 min; (ESI) m/z = 320 [M+H]⁺, 283 [M+ACN+Na]⁺, 639 [2M+H]⁺, 661 [2M+Na]⁺.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.26 (t, ³J = 8.0 Hz, 1H, H11), 6.95 (d, ³J = 7.8 Hz, 1H), 6.87 (dd, ⁴J = 2.2 Hz, 1H, H8), 6.81 (dd, ³J = 8.2 Hz, ⁴J = 2.5 Hz, 1H), 6.30 (br, 1H, NH), 3.77 (s, 3H, H18), 3.60 – 3.49 (m, 1H), 2.44 – 2.35 (m, 1H), 2.34 – 2.20 (m, 1H), 2.04 – 1.92 (m, 2H), 1.92 – 1.81 (m, 2H), 1.79 – 1.64 (m, 1H), 1.33 (s, 9H, H15-17).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 207.4 (s, 1C, C1), 159.7 (s, 1C, C9), 153.5 (s, 1C, C13), 139.5 (s, 1C, C7), 129.4 (d, 1C), 119.5 (d, 1C), 113.4 (d, 1C), 112.6 (d, 1C), 78.8 (s, 1C, C14), 66.2 (s, 1C, C2), 55.0 (q, 1C, C18), 38.6 (t, 1C), 36.1 (t, 1C), 28.2 (q, 3C, C15-17), 27.9 (t, 1C), 22.5 (t, 1C).

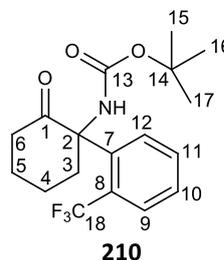
Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.^[307]

5.2.3.1.1.6 Synthese von *tert*-Butyl (2-Oxo-1-(2-(trifluormethyl)phenyl)cyclohexyl)carbamat (**210**)



Titelverbindung **210** wurde entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift **G** aus Norketamin-Derivat **91** (167 mg, 0.65 mmol) hergestellt. Die Reaktion wurde 39 Stunden auf 80°C erwärmt. Es wurden 211 mg des Boc-geschützten Amins **210** (0.59 mmol, 91%) (Lit.: 59%)^[307] als gelbliches Öl isoliert.

M (C₁₈H₂₂F₃NO₃) = 357.37g/mol.



R_f = 0.56 (Cy/EtOAc, 4:1).

LC-MS: *t_R* = 4.25 min; (ESI) *m/z* = 358 [M+H]⁺, 421 [M+ACN+Na]⁺, 715 [2M+H]⁺, 737 [2M+Na]⁺.

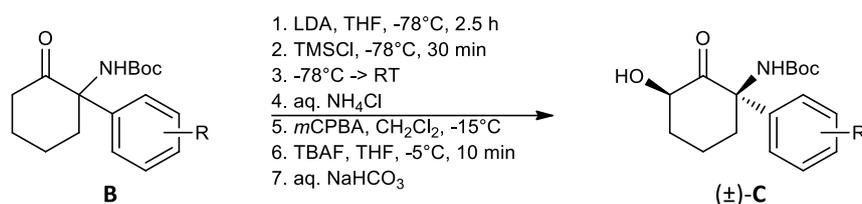
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 8.06 (d, ³*J* = 8.1 Hz, 1H, H12), 7.74 (d, ³*J* = 7.9 Hz, 1H, H9), 7.66 (t, ³*J* = 7.7 Hz, 1H, H11), 7.45 (t, ³*J* = 7.6 Hz, 1H, H10), 6.49 (br, 1H, NH), 3.92 – 3.80 (m, 1H, H3A), 2.46 – 2.37 (m, 1H, H6A), 2.36 – 2.24 (m, 1H, H6B), 2.11 – 1.99 (m, 1H, H5A), 1.88 – 1.72 (m, 4H, H3B/H4/H5B) 1.30 (s, 9H, H15-17).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 207.3 (s, 1C, C1), 153.3 (s, 1C, C13), 135.0 (s, 1C, C7), 131.8 (d, 1C, C12), 131.4 (d, 1C, C11), 128.3 (d, 1C, C10), 128.1 (dq, ³*J*_(CF) = 6.8 Hz, 1C, C9), 127.8 (sq, ²*J*_(CF) = 30.4 Hz, 1C, C8), 123.9 (sq, ¹*J*_(CF) = 274 Hz, 1C, C18), 79.0 (s, 1C, C14), 66.9 (s, 1C, C2), 41.0 (t, 1C, C3), 39.0 (t, 1C, C6), 30.9 (t, 1C, C5), 28.2 (q, 3C, C15-17), 22.6 (t, 1C, C4).

¹⁹F-NMR (376 MHz, CDCl₃) δ [ppm] = -56.71.

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.^[307]

5.2.3.1.2 Allgemeine Arbeitsvorschrift H zur Rubottom-Oxidation Boc-geschützter Norketamin-Derivate (Tabelle 16)

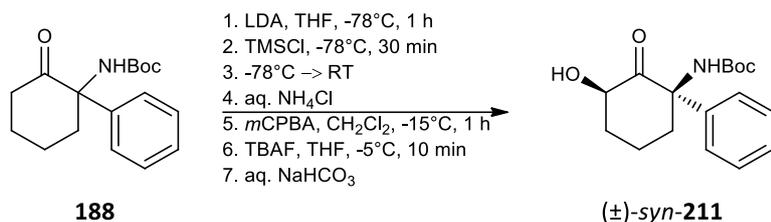


Eine Lösung aus 1.00 Äq. eines Boc-geschützten Norketamin-Derivats in wasserfreiem THF (0.2M Lösung) wurde mit 2.50 Äq. einer 2M LDA Lösung in THF bei -78°C unter Stickstoffatmosphäre tropfenweise versetzt und danach 2.5 Stunden bei -78°C gerührt. Anschließend wurden bei -78°C 3.00 Äq. TMS-Cl zugegeben und weitere 30 Minuten gerührt. Dann wurde innerhalb von einer Stunde auf Raumtemperatur erwärmt. Die Reaktion wurde durch Zugabe einer ges. NH₄Cl-Lösung beendet, die wässrige Phase mit EtOAc extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt.

Zu einer Lösung dieses Rohproduktes in CH₂Cl₂ (0.1M) wurden 1.10 Äq.^[44] bzw. 1.90 Äq.^[263] *m*CPBA bei -15°C gegeben und so lange bei dieser Temperatur gerührt, bis das Edukt verbraucht war (DC-Kontrolle). Die Reaktionsmischung wurde dann auf Raumtemperatur erwärmt, mit CH₂Cl₂ verdünnt, 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt und danach mit einer ges. Na₂SO₃-Lösung versetzt. Die wässrige Phase wurde mit CH₂Cl₂ extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und bei reduziertem Druck vom Lösungsmittel befreit.

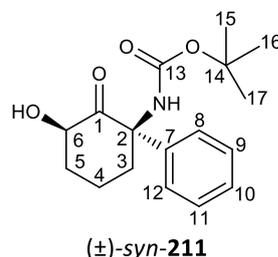
Der Rückstand wurde in THF gelöst (0.2M), bei -5°C mit 2.00 Äq. einer 1M Lösung TBAF in THF versetzt und 10 Minuten bei dieser Temperatur gerührt. Danach wurde eine ges. NaHCO₃-Lösung zugegeben, die wässrige Phase mit EtOAc extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch über Kieselgel gereinigt (Cy/EtOAc, 0→50% EtOAc).

5.2.3.1.2.1 Synthese von (\pm)-*tert*-Butyl ((1*R*,3*R*)-3-Hydroxy-2-oxo-1-phenylcyclohexyl)carbamat ((\pm)-*syn*-211)



Titelverbindung (\pm)-*syn*-211 wurde entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift **H** aus Boc-geschütztem Amin **188** (212 mg, 0.73 mmol) unter Verwendung von 1.10 Äq. *m*CPBA hergestellt. Die Reaktion wurde eine Stunde bei -15°C gerührt. Es wurden 80 mg von Hydroxyketon (\pm)-*syn*-211 (0.26 mmol, 36%) (Lit.: 75%)^[263] als farbloses Öl isoliert.

M ($\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{NO}_4$) = 305.37 g/mol.



$R_f = 0.29$ (Cy/EtOAc, 4:1).

LC-MS: $t_R = 3.05$ min; (ESI) $m/z = 306$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, 347 $[\text{M}+\text{ACN}+\text{H}]^+$, 369 $[\text{M}+\text{ACN}+\text{Na}]^+$.

FT-IR [ν in cm^{-1}]: 3410 (br), 2975 (w), 2872 (w), 1710 (s), 1484 (m), 1449 (w), 1367 (m), 1247 (m), 1165 (s).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 7.40 – 7.35 (m, 2H, H9/H11), 7.33 – 7.28 (m, 3H, H8/H10/H12), 6.21 (br, 1H, NH), 4.07 (dd, $^3J = 12.5, 6.7$ Hz, 1H, H6), 3.67 – 3.54 (m, 1H, H3A), 3.45 (br, 1H, OH), 2.38 – 2.29 (m, 1H, H5A), 2.12 – 1.96 (m, 1H, H3B), 1.91 – 1.80 (m, 2H, H4), 1.67 – 1.54 (m, 1H, H5B), 1.33 (s, 9H, H15-17).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 208.8 (s, 1C, C1), 137.2 (s, 1C, C7), 129.1 (d, 2C, C9/C11), 128.3 (d, 1C, C10), 127.3 (d, 2C, C8/C12), 79.5 (s, 1C, C14), 72.8 (d, 1C, C6), 66.3 (s, 1C, C2), 37.4 (t, 1C, C5), 35.9 (t, 1C, C3), 28.4 (q, 3C, C15-17), 19.8 (t, 1C, C4).

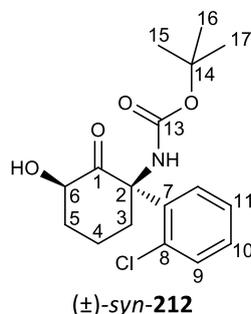
Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.^[263]

5.2.3.1.2.2 Synthese von (\pm)-*tert*-Butyl ((1*R*,3*R*)-1-(2-Chlorphenyl)-3-hydroxy-2-oxocyclohexyl)carbamat ((\pm)-*syn*-212)



Titelverbindung (\pm)-*syn*-212 wurde entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift **H** aus Bocgeschütztem Amin **205** (920 mg, 2.84 mmol) unter Verwendung von 1.10 Äq. *m*CPBA hergestellt. Die Reaktion wurde eine Stunde bei -15°C gerührt. Es wurden 523 mg von Hydroxyketon (\pm)-*syn*-212 (1.55 mmol, 55%) (Lit.: 87%)^[263] als gelbliches Harz isoliert.

M (C₁₇H₂₂ClNO₄) = 339.81 g/mol.



R_f = 0.30 (Cy/EtOAc, 4:1).

LC-MS: t_R = 3.08 min; (ESI) m/z = 340 [M+H]⁺, 381 [M+ACN+H]⁺, 403 [M+ACN+Na]⁺, 679 [2M+H]⁺, 701 [2M+Na]⁺.

FT-IR [ν in cm⁻¹]: 3404 (br), 3067 (w), 2976 (w), 2933 (w), 2873 (w), 1710 (s), 1637 (w), 1600 (m), 1589 (m), 1483 (s), 1434 (m), 1366 (m), 1291 (m), 1244 (m), 1163 (s), 1074 (m), 754 (s).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.82 (d, ³*J* = 8.0 Hz, 1H), 7.38 – 7.33 (m, 2H), 7.32 – 7.27 (m, 1H), 6.61 (br, 1H, NH), 4.14 (dd, ³*J* = 12.2, 6.2 Hz, 1H, H₆), 3.95 – 3.84 (m, 1H, H_{3A}), 3.31 (br, 1H, OH), 2.43 – 2.34 (m, 1H, H_{5A}), 1.81 – 1.72 (m, 2H, H₄), 1.68 – 1.59 (m, 1H, H_{3B}), 1.55 – 1.45 (m, 1H, H_{5B}), 1.32 (s, 9H, H₁₅₋₁₇).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 210.1 (s, 1C, C₁), 134.2 (s, 1C), 134.0 (s, 1C), 131.5 (d, 1C), 131.1 (d, 1C), 129.8 (d, 1C), 126.5 (d, 1C), 79.6 (s, 1C, C₁₄), 72.6 (d, 1C, C₆), 66.8 (s, 1C, C₂), 40.6 (t, 1C, C₅), 39.0 (t, 1C, C₃), 28.4 (q, 3C, C₁₅₋₁₇), 19.7 (t, 1C, C₄).

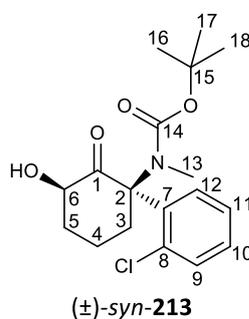
Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.^[263]

5.2.3.1.2.3 Synthese von (\pm)-*tert*-Butyl ((1*R*,3*R*)-1-(2-Chlorphenyl)-3-hydroxy-2-oxocyclohexyl) (methyl)carbamat ((\pm)-*syn*-213)



Titelverbindung (\pm)-*syn*-213 wurde entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift **H** aus Boc-geschütztem Amin **207** (190 mg, 0.56 mmol) unter Verwendung von 1.10 Äq. *m*CPBA hergestellt. Die Reaktion wurde eine Stunde bei -15°C gerührt. Es wurden 59 mg von Hydroxyketon (\pm)-*syn*-213 (0.17 mmol, 30%) als gelbliches Harz isoliert.

M (C₁₈H₂₄ClNO₄) = 353.84 g/mol.



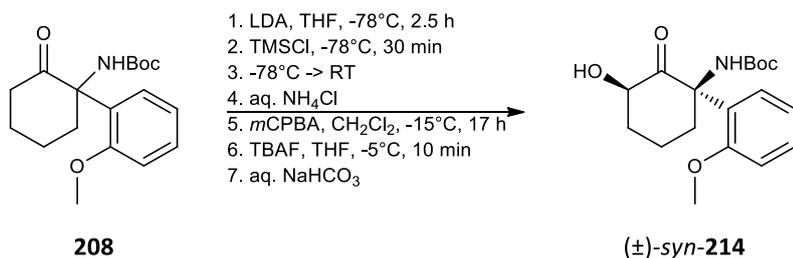
R_f = 0.13 (Cy/EtOAc, 4:1).

LC-MS: *t_R* = 3.48 min; (ESI) *m/z* = 354 [M+H]⁺.

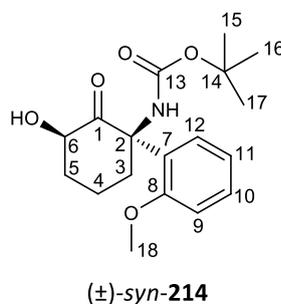
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.44 – 7.37 (m, 2H), 7.32 – 7.26 (m, 2H), 4.37 (dd, ³*J* = 11.8, 6.9 Hz, 1H, H6), 3.89 (br, 1H, OH), 3.24 – 3.16 (m, 1H, H3A), 2.84 – 2.77 (m, 1H, H3B), 2.74 (s, 3H, H13), 2.35 – 2.27 (m, 1H, H5A), 1.84 – 1.64 (m, 2H, H4A/H5B), 1.48 – 1.43 (m, 1H, H4B), 1.40 (s, 9H, H16-18).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 205.8 (s, 1C, C1), 156.0 (s, 1C, C14), 135.8 (s, 1C, C7), 134.5 (s, 1C, C8), 132.7 (d, 1C), 131.9 (d, 1C), 129.6 (d, 1C), 126.9 (d, 1C), 80.5 (s, 1C, C15), 75.5 (d, 1C, C6), 74.6 (s, 1C, C2), 36.5 (t, 1C, C5), 35.8 (t, 1C, C3), 33.6 (q, 1C, C13), 28.4 (q, 3C, C16-18), 19.6 (t, 1C, C4).

5.2.3.1.2.4 Synthese von (\pm)-*tert*-Butyl ((1*R*,3*R*)-3-Hydroxy-1-(2-methoxyphenyl)-2-oxocyclohexyl)carbamat ((\pm)-*syn*-214)



Titelverbindung (\pm)-*syn*-214 wurde entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift **H** aus Boc-geschütztem Amin **208** (144 mg, 0.45 mmol) unter Verwendung von 1.90 Äq. *m*CPBA hergestellt. Die Reaktion wurde 17 Stunden bei -15°C gerührt. Es wurden 20 mg von Hydroxyketon (\pm)-*syn*-214 (0.06 mmol, 13%) (Lit.: 65%)^[307] als beigefarbener Feststoff isoliert.



M ($\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{NO}_5$) = 335.39 g/mol.

R_f = 0.20 (Cy/EtOAc, 4:1).

LC-MS: t_R = 3.37 min; (ESI) m/z = 336 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 358 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 399 $[\text{M}+\text{ACN}+\text{Na}]^+$, 671 $[2\text{M}+\text{H}]^+$, 693 $[2\text{M}+\text{Na}]^+$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 7.78 – 7.67 (m, 1H, H12), 7.32 (td, 3J = 8.6 Hz, 4J = 1.6 Hz, 1H, H10), 7.05 (t, 3J = 7.7 Hz, 1H, H11), 6.86 (d, 3J = 8.3 Hz, 1H, H9), 6.45 (br, 1H, NH), 4.07 (dd, 3J = 11.9, 6.8 Hz, 1H, H6), 3.92 – 3.79 (m, 1H, H3A), 3.69 (s, 3H, H18), 3.44 (s, 1H, OH), 2.35 – 2.26 (m, 1H, H5A), 1.72 – 1.57 (m, 3H, H3B/H4), 1.45 – 1.40 (m, 1H, H5B), 1.32 (s, 9H, H15-17).

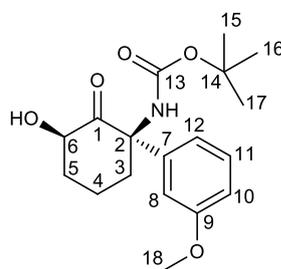
$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 210.0 (s, 1C, C1), 156.4 (s, 1C, C8), 130.1 (d, 1C, C12), 129.8 (d, 1C, C10), 125.6 (s, 1C, C7), 120.6 (d, 1C, C11), 111.6 (d, 1C, C9), 79.1 (s, 1C, C14), 72.0 (d, 1C, C6), 64.1 (s, 1C, C2), 55.5 (q, 1C, C18), 39.9 (t, 1C, C5), 37.4 (t, 1C, C3), 28.4 (q, 3C, C15-17), 19.4 (t, 1C, C4).

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.^[307]

5.2.3.1.2.5 Synthese von (\pm)-*tert*-Butyl ((1*R*,3*R*)-3-Hydroxy-1-(3-methoxyphenyl)-2-oxocyclohexyl)carbamate ((\pm)-*syn*-215)



Titelverbindung (\pm)-*syn*-215 wurde entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift **H** aus Boc-geschütztem Amin **209** (254 mg, 0.80 mmol) unter Verwendung von 1.10 Äq. *m*CPBA hergestellt. Die Reaktion wurde zwei Stunden bei -15°C gerührt. Es wurden 115 mg von Hydroxyketon (\pm)-*syn*-215 (0.34 mmol, 43%) (Lit.: 34%)^[307] als farbloser Feststoff isoliert.



(\pm)-*syn*-215

M ($\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{NO}_5$) = 335.39 g/mol.

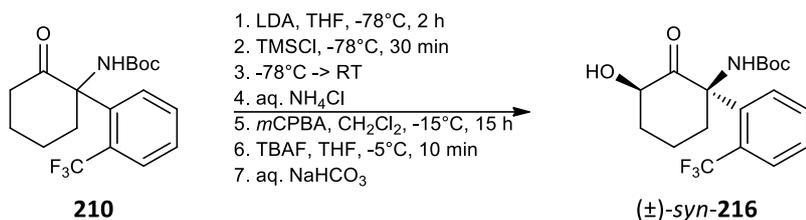
R_f = 0.23 (Cy/EtOAc, 4:1).

LC-MS: t_R = 3.13 min; (ESI) m/z = 336 [$\text{M}+\text{H}$]⁺, 358 [$\text{M}+\text{Na}$]⁺, 399 [$\text{M}+\text{ACN}+\text{Na}$]⁺, 671 [$2\text{M}+\text{H}$]⁺, 693 [$2\text{M}+\text{Na}$]⁺.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 7.31 – 7.24 (m, 1H, H11), 6.90 (d, $^3J = 7.8$ Hz, 1H), 6.86 – 6.78 (m, 2H), 6.18 (br, 1H, NH), 4.07 (dd, $^3J = 12.5, 6.6$ Hz, 1H, H6), 3.78 (s, 3H, H18), 3.60 – 3.47 (m, 1H, H3A), 2.37 – 2.26 (m, 1H, H5A), 2.15 – 1.99 (m, 1H, H3B), 1.93 – 1.80 (m, 2H, H4), 1.66 – 1.53 (m, 1H, H5B), 1.34 (s, 9H, H15-17).

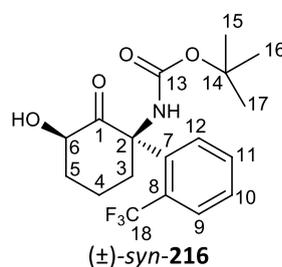
¹³C-NMR (101 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 208.3 (s, 1C, C1), 160.0 (s, 1C, C9), 153.5 (s, 1C, C13), 138.8 (s, 1C, C7), 130.0 (d, 1C, C11), 119.5 (d, 1C), 113.6 (d, 1C), 113.1 (d, 1C), 79.4 (s, 1C, C14), 72.8 (d, 1C, C6), 66.2 (s, 1C, C2), 55.3 (q, 1C, C18), 37.1 (t, 1C, C5), 35.8 (t, 1C, C3), 28.3 (q, 3C, C15-17), 19.7 (t, 1C, C4).

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.^[307]

5.2.3.1.2.6 Synthese von (\pm)-*tert*-Butyl ((1*R*,3*R*)-3-Hydroxy-2-oxo-1-(2-(trifluormethyl)phenyl)cyclohexyl)carbamat ((\pm)-*syn*-216)


Titelverbindung (\pm)-*syn*-216 wurde entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift **H** aus Boc-geschütztem Amin **210** (211 mg, 0.59 mmol) unter Verwendung von 1.90 Äq. *m*CPBA hergestellt. Die Reaktion wurde 15 Stunden bei -15°C gerührt. Es wurden 116 mg von Hydroxyketon (\pm)-*syn*-216 (0.31 mmol, 53%) (Lit.: 50%)^[307] als farbloses Öl isoliert.

M (C₁₈H₂₂F₃NO₄) = 373.37g/mol.



$R_f = 0.26$ (Cy/EtOAc, 4:1).

LC-MS: $t_R = 3.26$ min; (ESI) $m/z = 374$ [M+H]⁺, 396 [M+Na]⁺, 437 [M+ACN+Na]⁺, 747 [2M+H]⁺, 769 [2M+Na]⁺.

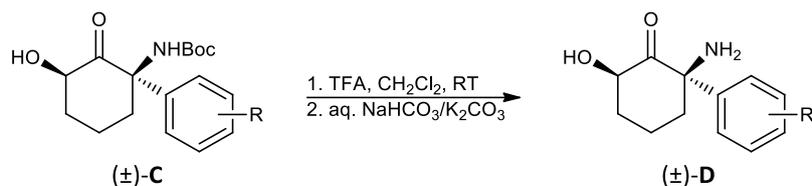
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 8.05 (d, ³ $J = 8.1$ Hz, 1H, H12), 7.76 (d, ³ $J = 7.9$ Hz, 1H, H9), 7.67 (t, ³ $J = 7.8$ Hz, 1H, H11), 7.48 (t, ³ $J = 7.6$ Hz, 1H, H10), 6.55 (br, 1H, NH), 4.10 (dd, ³ $J = 11.9$, 5.9 Hz, 1H, H6), 4.06 – 3.95 (m, 1H, H3A), 3.36 (s, 1H, OH), 2.43 – 2.32 (m, 1H, H5A), 1.87 – 1.76 (m, 2H, H4), 1.76 – 1.64 (m, 1H, H3B), 1.61 – 1.50 (m, 1H, H5B), 1.30 (s, 9H, H15-17).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 208.2 (s, 1C, C1), 153.2 (s, 1C, C13), 133.7 (s, 1C, C7), 131.9 (d, 1C, C12), 131.5 (d, 1C, C11), 128.7 (d, 1C, C10), 128.2 (dq, ³ $J_{(CF)} = 6.8$ Hz, 1C, C9), 127.8 (sq, ² $J_{(CF)} = 30.1$ Hz, 1C, C8), 123.8 (sq, ¹ $J_{(CF)} = 274$ Hz, 1C, C18), 79.4 (s, 1C, C14), 72.9 (d, 1C, C6), 66.4 (s, 1C, C2), 40.3 (t, 1C, C5), 40.3 (t, 1C, C3), 28.3 (q, 3C, C15-17), 19.6 (t, 1C, C4).

¹⁹F-NMR (376 MHz, CDCl₃) δ [ppm] = -57.02.

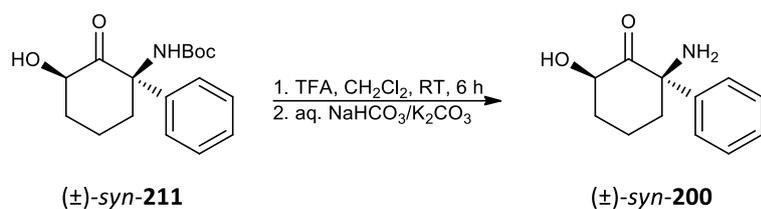
Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.^[307]

5.2.3.1.3 Allgemeine Arbeitsvorschrift I zur Boc-Entschützung (Tabelle 16)



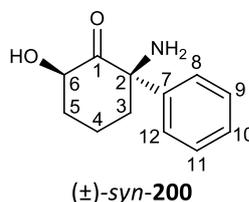
1.00 Äq. des Boc-geschützten Amins wurden in CH_2Cl_2 gelöst (0.1M Lösung) und mit 10.00 Äq. Trifluoressigsäure versetzt. Die Lösung wurde so lange bei Raumtemperatur gerührt, bis das Edukt vollständig verbraucht war (LC/MS-Kontrolle) und danach im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wurde in Wasser gelöst und mit einer 1:1-Mischung aus ges. NaHCO_3 - und ges. K_2CO_3 -Lösung versetzt. Die wässrige Phase wurde mit EtOAc extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit.

5.2.3.1.3.1 Synthese von (±)-(2R,6R)-Deschlorohydroxynorketamin ((±)-syn-200)



Titelverbindung (±)-syn-200 wurde entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift I aus Boc-geschütztem Amin (±)-syn-211 (42 mg, 0.14 mmol) hergestellt. Die Reaktion wurde 6 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Es wurden 28 mg von Aminoalkohol (±)-syn-200 (0.14 mmol, 98%) als gelber Feststoff isoliert.

M ($\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NO}_2$) = 205.25 g/mol.



R_f = 0.46 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 9:1).

LC-MS: t_R = 0.80 min; (ESI) m/z = 206 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 247 $[\text{M}+\text{ACN}]^+$.

FT-IR [ν in cm^{-1}]: 3354 (br), 3287 (br), 2942 (m), 2868 (m), 1785 (w), 1720 (s), 1644 (m), 1602 (m), 1377 (m), 1120 (m).

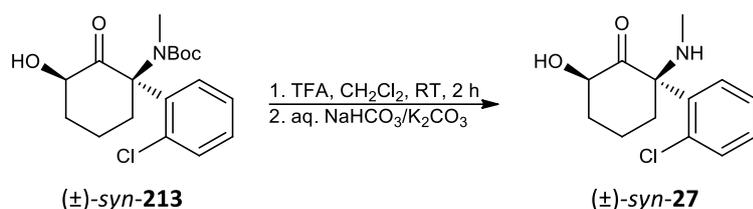
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 7.42 – 7.36 (m, 2H, H9/H11), 7.35 – 7.29 (m, 1H, H10), 7.25 – 7.20 (m, 2H, H8/H12), 4.21 (dd, 3J = 12.2, 7.0 Hz, 1H, H6), 2.93 – 2.85 (m, 1H, H3A), 2.38 –

(d, 1C), 129.8 (d, 1C, C12), 128.8 (d, 1C), 127.7 (d, 1C), 73.7 (d, 1C, C6), 67.2 (s, 1C, C2), 42.1 (t, 1C, C3), 40.0 (t, 1C, C5), 19.4 (t, 1C, C4).

HR-MS (ESI): wurde in Abschnitt 5.2.5.1.1.1 mit dem entsprechenden Ammoniumsalz gemessen.

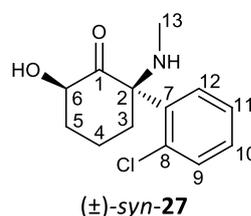
Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.^[146]

5.2.3.1.3.3 Synthese von (±)-(2*R*,6*R*)-Hydroxyketamin ((±)-*syn*-27)



Titelverbindung (±)-*syn*-27 wurde entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift I aus Bocgeschütztem Amin (±)-*syn*-213 (59 mg, 0.167 mmol) hergestellt. Die Reaktion wurde 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Es wurden 42 mg von Aminoalkohol (±)-*syn*-27 (0.17 mmol, 99%) als hellgelbes Harz isoliert.

M (C₁₃H₁₆ClNO₂) = 253.72 g/mol.



R_f = 0.55 (CH₂Cl₂/MeOH, 9:1).

LC-MS: t_R = 0.78 min; (ESI) m/z = 254 [M+H]⁺.

FT-IR [ν in cm⁻¹]: 3345 (br), 2950 (s), 2870 (m), 1720 (s), 1633 (m), 1557 (m), 1462 (m), 1430 (m), 1079 (s), 1041 (m), 752 (s).

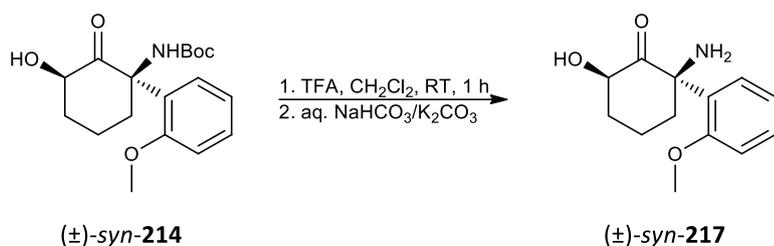
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.51 (d, ³J = 7.9 Hz, 1H, H12), 7.42 – 7.35 (m, 2H), 7.32 – 7.29 (m, 1H), 4.20 (dd, ³J = 11.6, 6.7 Hz, 1H, H6), 3.08 – 3.02 (m, 1H, H3A), 2.41 – 2.31 (m, 1H, H5A), 2.09 (s, 3H, H13), 1.79 – 1.71 (m, 1H, H4A), 1.68 – 1.54 (m, 2H, H3B/H4B), 1.52 – 1.42 (m, 1H, H5B).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 212.6 (s, 1C, C1), 135.3 (s, 1C, C7), 134.6 (s, 1C, C8), 131.7 (d, 1C), 129.9 (d, 1C, C12), 129.6 (d, 1C), 127.0 (d, 1C), 73.8 (d, 1C, C6), 70.8 (s, 1C, C2), 40.0 (t, 1C, C5), 38.9 (t, 1C, C3), 28.7 (q, 1C, C13), 19.4 (t, 1C, C4).

HR-MS (ESI): wurde in Abschnitt 5.2.5.1.1.4 mit dem entsprechenden Ammoniumsalz gemessen.

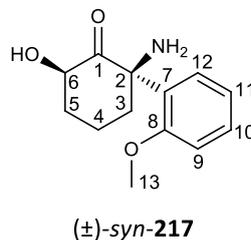
Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.^[546]

5.2.3.1.3.4 Synthese von (\pm)-(2*R*,6*R*)-2-Amino-6-hydroxy-2-(2-methoxyphenyl)cyclohexanon ((\pm)-*syn*-217)



Titelverbindung (\pm)-*syn*-217 wurde entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift I aus Boc-geschütztem Amin (\pm)-*syn*-214 (20 mg, 0.06 mmol) hergestellt. Die Reaktion wurde eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Es wurden 14 mg von Aminoalkohol (\pm)-*syn*-217 (0.06 mmol, 99%) (Lit.: 93%)^[307] als farbloses Öl isoliert.

M (C₁₃H₁₇NO₃) = 235.28 g/mol.



R_f = 0.42 (CH₂Cl₂/MeOH, 9:1).

LC-MS: t_R = 1.11 min; (ESI) m/z = 236 [M+H]⁺, 277 [M+ACN+H]⁺, 471 [2M+H]⁺.

FT-IR [ν in cm⁻¹]: 3354 (br), 3338 (br), 2919 (m), 2867 (m), 1721 (s), 1669 (m), 1596 (m), 1491 (s), 1462 (m), 1245 (s), 1130 (s), 1022 (s), 756 (m).

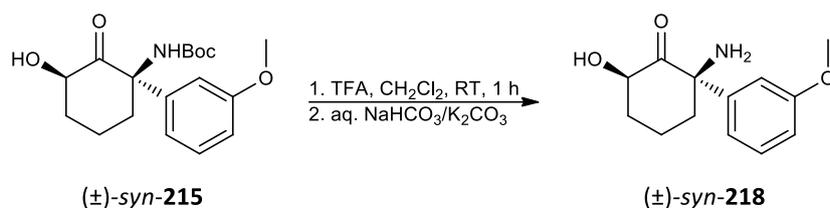
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.49 (dd, ³J = 7.8 Hz, ⁴J = 1.7 Hz, 1H, H12), 7.36 – 7.30 (m, 1H, H10), 7.06 (td, ³J = 7.6 Hz, ⁴J = 1.2 Hz, 1H, H11), 6.89 (dd, ³J = 8.2 Hz, ⁴J = 1.2 Hz, 1H, H9), 4.12 (dd, ³J = 11.8, 6.8 Hz, 1H, H6), 3.72 (s, 3H, H13), 2.86 – 2.79 (m, 1H, H3A), 2.66 (br, 3H, NH/OH), 2.32 – 2.24 (m, 1H, H5A), 1.70 – 1.61 (m, 2H, H4), 1.57 – 1.49 (m, 1H, H3B), 1.42 – 1.34 (m, 1H, H5B).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 214.2 (s, 1C, C1), 156.5 (s, 1C, C8), 129.8 (d, 1C, C10), 129.3 (s, 1C, C7), 127.4 (d, 1C, C12), 121.6 (d, 1C, C11), 111.9 (d, 1C, C9), 73.1 (d, 1C, C6), 64.3 (s, 1C, C2), 55.4 (q, 1C, C13), 40.9 (t, 1C, C3), 39.5 (t, 1C, C5), 19.3 (t, 1C, C4).

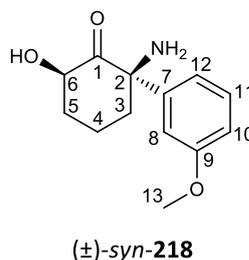
HR-MS (ESI): wurde in Abschnitt 5.2.5.1.1.10 mit dem entsprechenden Ammoniumsalz gemessen.

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.^[307]

5.2.3.1.3.5 Synthese von (\pm)-(2*R*,6*R*)-2-Amino-6-hydroxy-2-(3-methoxyphenyl)cyclohexanon ((\pm)-*syn*-218)



Titelverbindung (\pm)-*syn*-218 wurde entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift I aus Bocgeschütztem Amin (\pm)-*syn*-215 (115 mg, 0.34 mmol) hergestellt. Die Reaktion wurde eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Es wurden 80 mg von Aminoalkohol (\pm)-*syn*-218 (0.34 mmol, 99%) (Lit.: 91%)^[307] als hellgelbes Öl isoliert.



M (C₁₃H₁₇NO₃) = 235.28 g/mol.

R_f = 0.52 (CH₂Cl₂/MeOH, 9:1).

LC-MS: t_R = 0.85 min; (ESI) m/z = 236 [M+H]⁺, 277 [M+ACN+H]⁺, 471 [2M+H]⁺.

GC-MS: t_R = 14.08 min; (EI, 70 eV) m/z (%) = 218 [M-OH]⁺ (100), 187 (27), 147 (27), 134 (39), 103 (11), 77 (14).

FT-IR [ν in cm⁻¹]: 3384 (br), 2956 (m), 2917 (s), 2850 (m), 1733 (m), 1557 (m), 1468 (m), 1046 (m), 782 (w).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.31 – 7.25 (m, 1H, H11), 6.84 (dd, ³J = 8.3 Hz, ⁴J = 2.3 Hz, 1H, H10), 6.80 – 6.72 (m, 2H, H8/H12), 4.21 (dd, ³J = 12.2, 6.9 Hz, 1H, H6), 3.79 (s, 3H, H13), 3.08 (br, 3H, NH/OH), 2.88 – 2.80 (m, 1H, H3A), 2.34 – 2.26 (m, 1H, H5A), 1.79 – 1.67 (m, 3H, H3B/H4), 1.59 – 1.46 (m, 1H, H5B).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 213.8 (s, 1C, C1), 160.4 (s, 1C, C9), 142.1 (s, 1C, C7), 130.6 (d, 1C, C11), 118.3 (d, 1C, C12), 113.0 (d, 1C, C10), 112.4 (d, 1C, C8), 73.7 (d, 1C, C6), 66.3 (s, 1C,

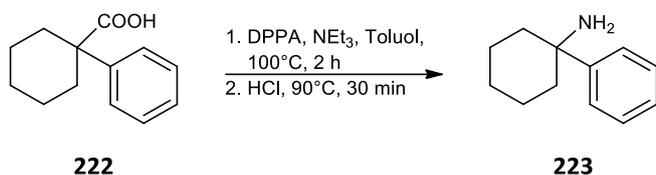
¹⁹F-NMR (376 MHz, CDCl₃) δ [ppm] = -56.31.

HR-MS (ESI): wurde in Abschnitt 5.2.5.1.1.12 mit dem entsprechenden Ammoniumsalz gemessen.

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.^[307]

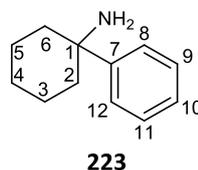
5.2.3.2 Modifikation von Diels-Alder-Produkten zu Deschlorohydroxynorketamin (±)-*syn*-200

5.2.3.2.1.1 Synthese von 1-Phenylcyclohexanamin (**223**)



Eine Lösung aus 41 mg Carbonsäure **222** (0.20 mmol, 1.00 Äq.), 84 µl Triethylamin (0.60 mmol, 3.00 Äq.) und 129 µl Diphenylphosphorylazid (0.60 mmol, 3.00 Äq.) in 1.75 ml Toluol wurde 2 Stunden unter Rückfluss erhitzt, wobei eine Gasentwicklung beobachtet wurde. Nachdem auf Raumtemperatur abgekühlt wurde, wurde mit 1.1 ml 4M Salzsäure (4.40 mmol, 22.00 Äq.) versetzt und danach 30 Minuten auf 90°C erwärmt. Die Lösung wurde auf Raumtemperatur abgekühlt, mit 3 ml EtOAc verdünnt und sukzessiv mit einer ges. NaHCO₃-Lösung (3 x 3 ml) und 3 ml einer ges. NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und mit Hilfe eines Rotationsverdampfers vom Lösungsmittel befreit. Nach einer säulenchromatographischen Reinigung über Kieselgel(Cy/EtOAc, 0→70% EtOAc) wurden 8 mg von Amin **223** (0.05 mmol, 25%) (Lit.: 66%)^[487] als farbloser kristalliner Feststoff erhalten.

M (C₁₂H₁₇N) = 175.27 g/mol.



R_f = 0.21 (Cy/EtOAc, 3:2).

LC-MS: t_R = 1.50 min; (ESI) m/z = 176 [M+H]⁺, 217 [M+ACN+H]⁺.

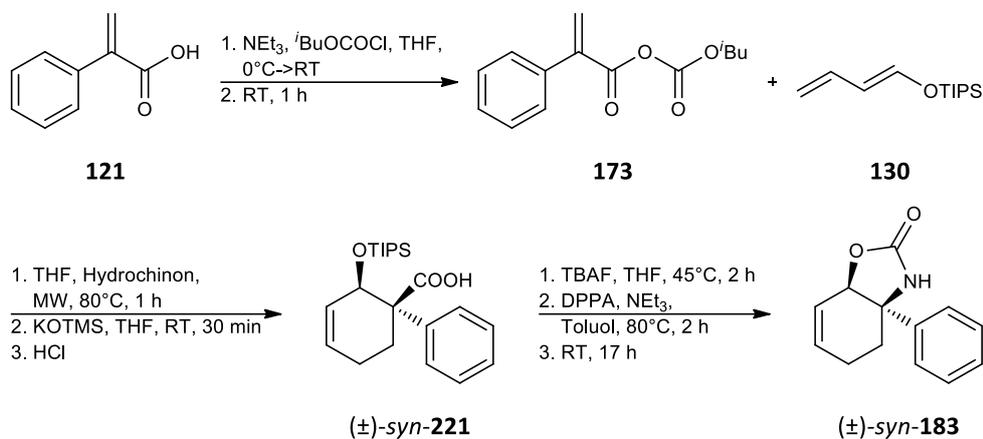
GC-MS: t_R = 7.49 min; (EI, 70 eV) m/z (%) = 175 [M]⁺ (22), 132 (100), 104 (39), 91 (28), 77 (12).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.52 (d, ³J = 7.7 Hz, 2H, H8/H12), 7.35 (t, ³J = 7.7 Hz, 2H, H9/H11), 7.22 (t, ³J = 7.3 Hz, 1H, H10), 2.02 – 1.93 (m, 2H, H2A/H6A), 1.88 (br, 2H, NH), 1.70 – 1.52 (m, 7H, H2B/H3/H4A/H5/H6B), 1.40 – 1.28 (m, 1H, H4B).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 149.8 (s, 1C, C7), 128.4 (d, 2C, C9/C11), 126.4 (d, 1C, C10), 125.3 (d, 2C, C8/C12), 54.0 (s, 1C, C1), 39.3 (t, 2C, C2/C6), 25.9 (t, 1C, C4), 22.6 (t, 2C, C3/C5).

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.^[547]

5.2.3.2.1.2 Synthese von (\pm)-(3*aR*,7*aR*)-3*a*-Phenyl-3,3*a*,4,5-tetrahydrobenzo[*d*]oxazol-2(7*aH*)-on ((\pm)-*syn*-183)



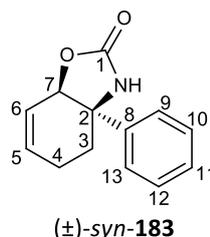
74 mg 2-Phenylacrylsäure (**121**) (0.50 mmol, 1.00 Äq.) wurden in 5 ml THF gelöst und mit 70 μ l Triethylamin (0.50 mmol, 1.00 Äq.) versetzt. Die Lösung wurde auf 0°C abgekühlt und 65 μ l Chlorameisensäureisobutylester (IBCF) (0.50 mmol, 1.00 Äq.) wurden zugegeben. Nachdem auf Raumtemperatur erwärmt wurde, wurde mit 5 ml THF verdünnt und eine Stunde lang gerührt. Die milchige Suspension wurde anschließend über einen Spritzenfilter filtriert und das Filtrat bei reduziertem Druck vom Lösungsmittel befreit.

Eine Lösung des Rohprodukts und 906 mg Dien **130** (4.00 mmol, 8.00 Äq.) in 0.5 ml THF wurde mit einer kleinen Spatelspitze Hydrochinon versetzt und eine Stunde unter Mikrowellenbestrahlung auf 80°C erwärmt. Nachdem auf Raumtemperatur abgekühlt wurde, wurden 275 μ l einer 2M Lösung aus Kaliumtrimethylsilanolat in THF (0.55 mmol, 1.10 Äq.) zugegeben und 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Danach wurden 1.5 ml 2M HCl zugegeben und die wässrige Phase mit Dichlormethan extrahiert (3 x 5 ml). Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und bei vermindertem Druck vom Lösungsmittel befreit.

Der Rückstand wurde in 1.4 ml THF gelöst und mit 1.03 ml einer 1M Lösung von Tetrabutylammoniumfluorid in THF (1.03 mmol, 2.05 Äq.) versetzt. Die Lösung wurde 2 Stunden auf 45°C erwärmt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurde mit 2 ml EtOAc verdünnt, die organische Phase mit 1M HCl und ges. NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und im Vakuum aufkonzentriert. Der Rückstand wurde in 4.1 ml Toluol gelöst und mit 209 μ l Triethylamin (1.50 mmol, 3.00 Äq.) und 323 μ l Diphenylphosphorylazid (1.50 mmol, 3.00 Äq.) versetzt. Die Lösung wurde zunächst 2 Stunden auf 80°C erwärmt, wobei eine Gasentwicklung beobachtet wurde und danach 17 Stunden bei Raumtemperatur weitergerührt.

Die Reaktion wurde mit 5 ml EtOAc verdünnt und mit einer ges. NaHCO₃-Lösung (3 x 5 ml) und einer ges. NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und im Vakuum aufkonzentriert. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch über Kieselgel gereinigt (Cy/EtOAc, 0→60% EtOAc), wodurch 25 mg von Carbamat (±)-*syn*-**183** (0.12 mmol, 23%) als hellgelbes Öl erhalten wurden.

M (C₁₃H₁₃NO₂) = 215.25 g/mol.



R_f = 0.21 (Cy/EtOAc, 4:1).

LC-MS: t_R = 2.33 min; (ESI) m/z = 216 [M+H]⁺, 257 [M+ACN+H]⁺, 431 [2M+H]⁺.

GC-MS: t_R = 11.64 min; (EI, 70 eV) m/z (%) = 215 [M]⁺ (100), 143 (39), 115 (38), 104 (84), 77 (38).

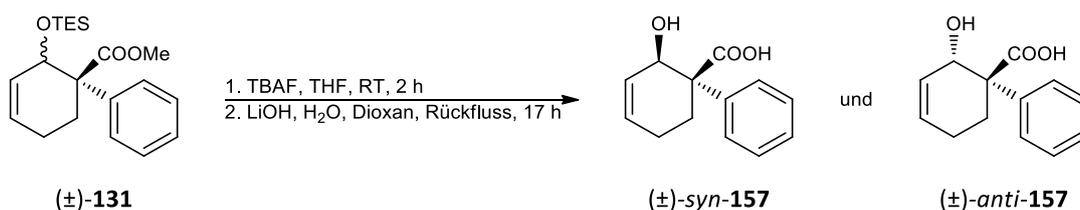
FT-IR [ν in cm⁻¹]: 3269 (w), 3033 (w), 2910 (w), 2842 (w), 1746 (s), 1497 (w), 1448 (w), 1232 (m).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.49 (s, 1H, NH), 7.41 – 7.28 (m, 5H, H9-13), 6.32 – 6.23 (m, 1H, H5), 6.02 – 5.95 (m, 1H, H6), 5.02 – 4.96 (m, 1H, H7), 2.36 – 2.24 (m, 1H, H4A), 2.13 – 1.88 (m, 3H, H3/H4B).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 159.7 (s, 1C, C1), 143.2 (s, 1C, C8), 134.7 (d, 1C, C5), 129.0 (d, 2C), 127.9 (d, 1C, C11), 124.7 (d, 2C), 123.4 (d, 1C, C6), 78.4 (d, 1C, C7), 62.0 (s, 1C, C2), 33.6 (t, 1C, C3), 21.7 (t, 1C, C4).

HR-MS (ESI): m/z berechnet für C₁₃H₁₃NNaO₂ [M+Na]⁺: 238.08385; gefunden: 238.08385.

5.2.3.2.1.3 Synthese von (±)-(1*R*,6*R*)-6-Hydroxy-1,2,3,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-1-carbonsäure ((±)-*syn*-**157**) und (±)-(1*R*,6*S*)-6-Hydroxy-1,2,3,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-1-carbonsäure ((±)-*anti*-**157**)



111 mg TES-Ether (±)-**131** (0.32 mmol, 1.00 Äq.), gelöst in 3.2 ml THF, wurden mit 640 µl einer

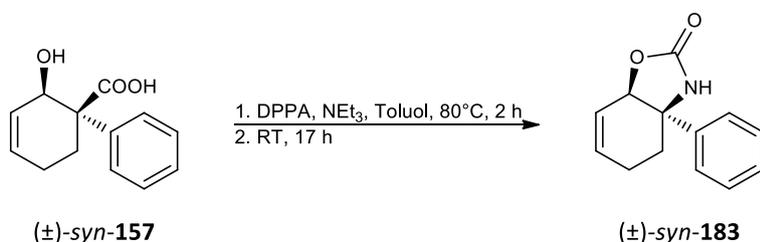
1M Lösung aus Tetrabutylammoniumfluorid in THF (0.64 mmol, 2.00 Äq.) versetzt und 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Danach wurde mit 5 ml einer ges. NaHCO₃-Lösung versetzt und die wässrige Phase mit Dichlormethan extrahiert (3 x 5 ml). Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und bei vermindertem Druck vom Lösungsmittel befreit.

Zum Rohprodukt, gelöst in 11.2 ml einer 3:2-Mischung aus Dioxan und Wasser, wurden 175 mg LiOH·H₂O (4.16 mmol, 13.00 Äq.) gegeben und die Reaktion wurde 17 Stunden unter Rückfluss erwärmt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurde mit 10 ml Wasser verdünnt und die wässrige Phase mit EtOAc extrahiert (6 x 10 ml). Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und bei vermindertem Druck vom Lösungsmittel befreit.

Der Rückstand wurde säulenchromatographisch über Kieselgel gereinigt (Cy/EtOAc, 0→60% EtOAc), wodurch 42 mg von Cyclohexen (±)-*syn*-**157** (0.19 mmol, 60%) als gelbliches Öl und 21 mg von Cyclohexen (±)-*anti*-**157** (0.10 mmol, 30%) als gelblicher Feststoff erhalten wurden.

Die analytischen Daten stimmen mit den Daten aus Abschnitt 5.2.2.2.3.1 überein.

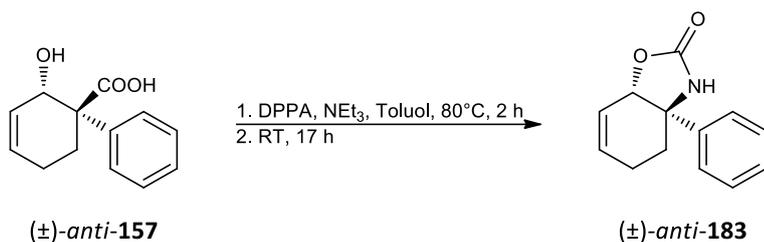
5.2.3.2.1.4 Synthese von (±)-(3*aR*,7*aR*)-3*a*-Phenyl-3,3*a*,4,5-tetrahydrobenzo[*d*]oxazol-2(7*aH*)-on ((±)-*syn*-**183**)



Eine Lösung aus 163 mg Hydroxycarbonsäure (±)-*syn*-**157** (0.75 mmol, 1.00 Äq.), 314 µl Triethylamin (2.25 mmol, 3.00 Äq.) und 484 µl Diphenylphosphorylazid (2.25 mmol, 3.00 Äq.) in 6.3 ml Toluol wurde zunächst 2 Stunden unter Rückfluss erwärmt, wobei eine Gasentwicklung beobachtet wurde und danach 17 Stunden bei Raumtemperatur weitergerührt. Die Lösung wurde mit 5 ml EtOAc verdünnt und sukzessiv mit einer ges. NaHCO₃-Lösung (3 x 5 ml) und 5 ml einer ges. NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und mit Hilfe eines Rotationsverdampfers vom Lösungsmittel befreit. Nach einer säulenchromatographischen Reinigung über Kieselgel (Cy/EtOAc, 0→60% EtOAc) wurden 77 mg von Carbamat (±)-*syn*-**183** (0.36 mmol, 48%) als gelbes Öl erhalten.

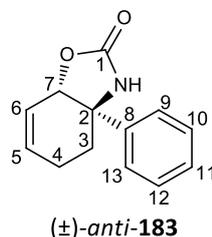
Die analytischen Daten stimmen mit den Daten aus Abschnitt 5.2.3.2.1.2 überein.

5.2.3.2.1.5 Synthese von (\pm)-(3aR,7aS)-3a-Phenyl-3,3a,4,5-tetrahydrobenzo[d]oxazol-2(7aH)-on ((\pm)-anti-183)



Eine Lösung aus 136 mg Hydroxycarbonsäure (\pm)-anti-157 (0.62 mmol, 1.00 Äq.), 259 μ l Triethylamin (1.86 mmol, 3.00 Äq.) und 400 μ l Diphenylphosphorylazid (1.86 mmol, 3.00 Äq.) in 5.2 ml Toluol wurde zunächst 2 Stunden auf 80°C erwärmt, wobei eine Gasentwicklung beobachtet wurde und danach 17 Stunden bei Raumtemperatur weitergerührt. Die Lösung wurde mit 5 ml EtOAc verdünnt und sukzessiv mit einer ges. NaHCO₃-Lösung (3 x 5 ml) und 5 ml einer ges. NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und mit Hilfe eines Rotationsverdampfers vom Lösungsmittel befreit. Nach einer säulenchromatographischen Reinigung über Kieselgel (Cy/EtOAc, 0→60% EtOAc) wurden 93 mg von Carbamat (\pm)-anti-183 (0.43 mmol, 70%) als farbloser Feststoff erhalten.

M (C₁₃H₁₃NO₂) = 215.25 g/mol.



R_f = 0.14 (Cy/EtOAc, 4:1).

LC-MS: t_R = 2.53 min; (ESI) m/z = 216 [M+H]⁺, 257 [M+ACN+H]⁺, 431 [2M+H]⁺.

GC-MS: t_R = 10.98 min; (EI, 70 eV) m/z (%) = 215 [M]⁺ (17), 144 (30), 115 (26), 103 (100), 77 (70).

FT-IR [ν in cm⁻¹]: 3280 (w), 3036 (w), 2957 (w), 2905 (w), 1751 (s), 1601 (w), 1496 (w), 1449 (w), 1264 (w).

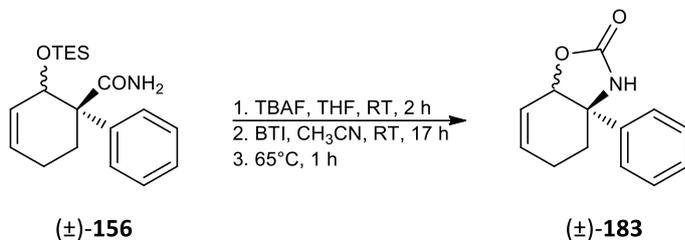
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.44 – 7.40 (m, 2H, H9/H13), 7.34 – 7.27 (m, 3H, H10-12), 6.31 – 6.25 (m, 1H, H5), 5.47 – 5.37 (m, 2H, NH/H6), 5.30 – 5.24 (m, 1H, H7), 2.72 – 2.65 (m, 1H, H3A), 2.34 – 2.14 (m, 2H, H3B/H4A), 1.86 – 1.72 (m, 1H, H4B).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 160.3 (s, 1C, C1), 139.2 (s, 1C, C8), 128.8 (d, 2C, C10/C12), 128.2 (d, 1C), 128.0 (d, 1C), 126.7 (d, 2C, C9/C13), 123.4 (d, 1C, C5), 83.4 (d, 1C, C7), 64.8 (s, 1C,

C2), 31.5 (t, 1C, C3), 24.8 (t, 1C, C4).

HR-MS (ESI): m/z berechnet für C₁₃H₁₃NNaO₂ [M+Na]⁺: 238.08385; gefunden: 238.08395.

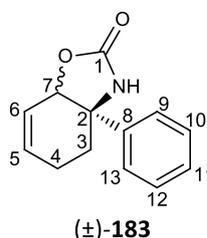
5.2.3.2.1.6 Synthese von (±)-(3*aR*)-3*a*-phenyl-3,3*a*,4,5-tetrahydrobenzo[*d*]oxazol-2(7*aH*)-on ((±)-**183**)



61 mg TES-Ether (±)-**156** (0.18 mmol, 1.00 Äq.), gelöst in 1.80 ml THF, wurden mit 360 µl einer 1M Lösung aus Tetrabutylammoniumfluorid in THF (0.36 mmol, 2.00 Äq.) versetzt und 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Danach wurde mit 5 ml einer ges. NaHCO₃-Lösung versetzt und die wässrige Phase mit Dichlormethan extrahiert (3 x 5 ml). Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet, über eine mit Kieselgel befüllte Glasfritte filtriert und bei vermindertem Druck vom Lösungsmittel befreit.

Das Rohprodukt wurde in 1.84 ml Acetonitril gelöst und mit 79 mg [Bis(trifluoracetoxy)iod]benzol (BTI) (0.18 mmol, 1.00 Äq.) versetzt und 17 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Danach wurde eine Stunde unter Rühren auf 65°C erwärmt. Nachdem auf Raumtemperatur abgekühlt wurde, wurde das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch über Kieselgel gereinigt (Cy/EtOAc, 0→50% EtOAc), wodurch 18 mg einer *syn*-/*anti*-Diastereomerenmischung (4:3) aus Carbamat (±)-**183** (0.08 mmol, 46%) als gelbliches Öl erhalten wurden.

M (C₁₃H₁₃NO₂) = 215.25 g/mol.



LC-MS: t_R = 2.33 min und 2.53 min; (ESI) m/z = 216 [M+H]⁺, 257 [M+ACN+H]⁺, 431 [2M+H]⁺.

FT-IR [ν in cm⁻¹]: 3265 (br), 2920 (w), 1746 (s), 1497 (w), 1449 (w), 759 (m), 700 (m).

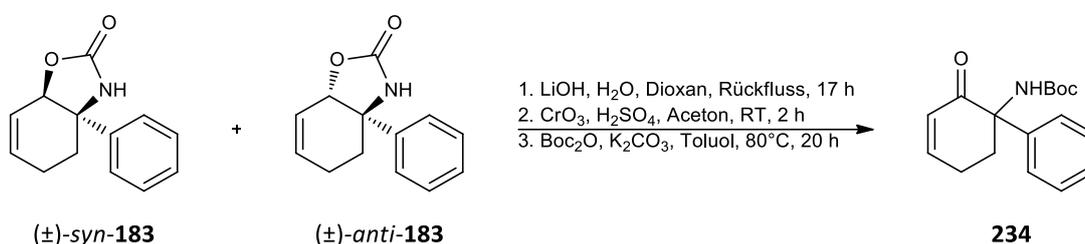
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.48 – 7.22 (m, 5H, H9-13), 7.06 (s, NH), 6.32 – 5.40 (m, 2H, H5-6), 5.79 (s, NH), 5.30 – 4.93 (m, 1H, H7), 2.72 – 1.73 (m, 4H, H3-4).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 160.5/159.5 (s, 1C, C1), 143.2/139.3 (s, 1C, C8), 134.6/123.4 (d, 1C, C5), 129.0, 128.7, 128.3, 127.9, 127.9, 126.7, 124.6, 123.4, 83.4/78.4 (d, 1C, C7), 64.8/61.9 (s, 1C, C2), 33.5/31.5 (t, 1C, C3), 24.8/21.7 (t, 1C, C4).

HR-MS (ESI): m/z berechnet für C₁₃H₁₃NNaO₂ [M+Na]⁺: 238.08385; gefunden: 238.08385.

Die analytischen Daten stimmen mit den Daten aus Abschnitt 5.2.3.2.1.2 und 5.2.3.2.1.5 überein.

5.2.3.2.1.7 Synthese von *tert*-Butyl (6-Oxo-1,2,3,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-1-yl)carbamat (**234**)



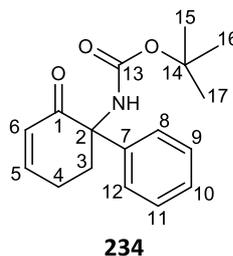
Zu einer Mischung aus 57 mg Carbamat (\pm)-*syn*-**183** und 75 mg Carbamat (\pm)-*anti*-**183** (zusammen 0.61 mmol, 1.00 Äq.), gelöst in 21.4 ml einer 3:2-Mischung aus Dioxan und Wasser, wurden 333 mg LiOH·H₂O (7.93 mmol, 13.00 Äq.) gegeben und 17 Stunden unter Rückfluss erwärmt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurde mit 20 ml Wasser verdünnt und die wässrige Phase mit EtOAc extrahiert (6 x 20 ml). Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und bei vermindertem Druck vom Lösungsmittel befreit.

Der Rückstand wurde in 10 ml Aceton gelöst und tropfenweise bei 0°C mit 1.27 ml einer 2M Lösung aus CrO₃ in H₂SO₄ (2.54 mmol, 4.17 Äq.) versetzt. Im Anschluss wurde 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und die Reaktion danach durch Zugabe von 10 ml Isopropanol beendet. Die Lösung wurde mit 2M NaOH auf pH = 12 eingestellt, die wässrige Phase mit Ether extrahiert (3 x 10 ml), die vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und mit Hilfe eines Rotationsverdampfers vom Lösungsmittel befreit.

Der Rückstand wurde in 7 ml Toluol gelöst, mit 253 mg K₂CO₃ (1.83 mmol, 3.00 Äq.) und 211 µl Boc₂O (0.92 mmol, 1.50 Äq.) versetzt und 20 Stunden auf 80°C erwärmt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurde mit 10 ml EtOAc und 10 ml Wasser verdünnt, die wässrige Phase mit EtOAc extrahiert (3 x 10 ml), die vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und im Vakuum aufkonzentriert. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch über Kieselgel gereinigt (Cy/EtOAc, 0→20% EtOAc), wodurch 87 mg von Enon **234** (0.30 mmol, 50%)

als farbloses Öl erhalten wurden.

M ($C_{17}H_{21}NO_3$) = 287.35 g/mol.



R_f = 0.48 (Cy/EtOAc, 4:1).

LC-MS: t_R = 3.63 min; (ESI) m/z = 288 $[M+H]^+$.

FT-IR [ν in cm^{-1}]: 2982 (w), 1715 (s), 1683 (s), 1484 (s), 1390 (m), 1250 (m), 1165 (s).

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 7.42 – 7.30 (m, 5H, H8-12), 6.85 – 6.77 (m, 1H, H5), 6.19 – 6.10 (m, 1H, H6), 5.74 (s, 1H, NH), 3.23 – 3.09 (m, 1H, H3A), 2.86 – 2.67 (m, 1H, H3B), 2.50 – 2.37 (m, 1H, H4A), 2.35 – 2.17 (m, 1H, H4B), 1.37 (s, 9H, H15-17).

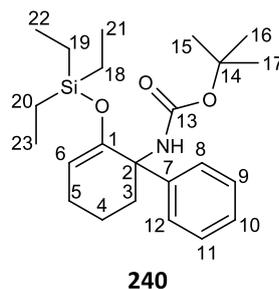
^{13}C -NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 197.1 (s, 1C, C1), 154.5 (s, 1C, C13), 150.4 (d, 1C, C5), 137.4 (s, 1C, C7), 128.6 (d, 2C), 128.5 (d, 1C, C6), 128.4 (d, 1C, C10), 127.1 (d, 2C), 79.6 (s, 1C, C14), 64.0 (s, 1C, C2), 31.9 (t, 1C, C3), 28.4 (q, 3C, C15-17), 25.0 (t, 1C, C4).

HR-MS (ESI): m/z berechnet für $C_{17}H_{21}NNaO_3$ $[M+Na]^+$: 310.14136; gefunden: 310.14164.

5.2.3.2.1.8 Synthese von *tert*-Butyl (6-((Triethylsilyl)oxy)-1,2,3,4-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-1-yl)carbamat (**240**)



1.39 ml Triethylsilan (8.70 mmol, 29.00 Äq.) wurden unter einer Stickstoffatmosphäre mit 12 Tropfen einer 2%igen Lösung eines Platin(0)-1,3-divinyl-1,1,3,3-tetramethyldisiloxan-Komplexes in Xylol versetzt und 15 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Danach wurde eine Lösung von 87 mg Enon **234** (0.30 mmol, 1.00 Äq.) in 2.8 ml THF zugetropft und 21 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die anfänglich gelbliche Lösung verfärbte sich mit fortschreitendem Reaktionsverlauf grünbräunlich. Die Reaktionslösung wurde danach unter reduziertem Druck aufkonzentriert und säulenchromatographisch über Kieselgel gereinigt (Cy/EtOAc, 0→10% EtOAc). 112 mg von Silylenolether **240** (0.28 mmol, 93%) wurden als graubraunes Öl isoliert.



M (C₂₃H₃₇NO₃Si) = 403.63 g/mol.

R_f = 0.53 (Cy/EtOAc, 9:1).

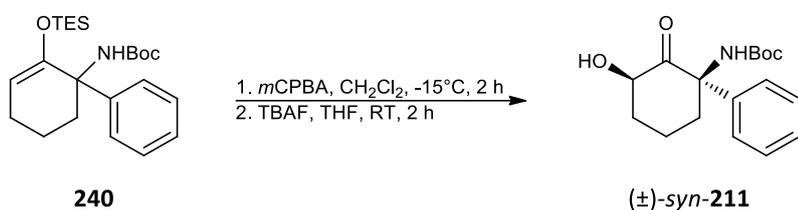
LC-MS: t_R = 3.38 min; (ESI) m/z = 404 [M+H]⁺.

FT-IR [ν in cm⁻¹]: 3355 (br), 2956 (m), 2877 (m), 1729 (s), 1664 (m), 1484 (s), 1390 (m), 1252 (s), 1185 (s), 1166 (s).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.49 – 7.44 (m, 2H, H8/H12), 7.30 (t, ³J = 7.8 Hz, 2H, H9/H11), 7.26 – 7.20 (m, 1H, H10), 5.12 – 5.03 (m, 2H, H6/NH), 2.96 – 2.81 (m, 1H, H3A), 2.27 – 1.99 (m, 3H, H3B/H5), 1.59 – 1.49 (m, 1H, H4A), 1.44 (s, 9H, H15-17), 1.36 – 1.21 (m, 1H, H4B), 0.90 (t, ³J = 7.8 Hz, 9H, H21-23), 0.64 (q, ³J = 7.8 Hz, 6H, H18-20).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 154.8 (s, 1C, C13), 149.0 (s, 1C, C1), 145.0 (s, 1C, C7), 128.0 (d, 2C, C9/C11), 127.1 (d, 2C, C8/C12), 127.0 (d, 1C, C10), 105.2 (d, 1C, C6), 78.9 (s, 1C, C14), 62.2 (s, 1C, C2), 35.7 (t, 1C, C3), 28.6 (q, 3C, C15-17), 24.1 (t, 1C, C5), 19.2 (t, 1C, C4), 6.9 (q, 3C, C21-23), 5.1 (t, 3C, C18-20).

5.2.3.2.1.9 Synthese von (±)-*tert*-Butyl ((1*R*,3*R*)-3-Hydroxy-2-oxo-1-phenylcyclohexyl)carbamate ((±)-*syn*-211)



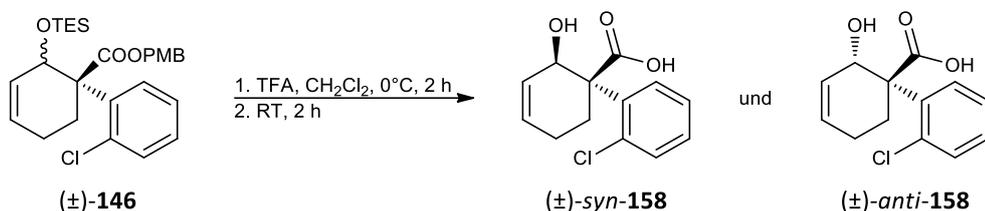
112 mg Silylenolether **240** (0.28 mmol, 1.00 Äq.) wurden unter einer Stickstoffatmosphäre in 2.52 ml Dichlormethan gelöst und auf -15°C abgekühlt. Bei dieser Temperatur wurden 91 mg *meta*-Chlorperbenzoesäure (0.53 mmol, 1.90 Äq.) zugegeben und die Reaktionsmischung wurde 2 Stunden gerührt. Danach wurden 2 ml einer ges. Na₂SO₃-Lösung zugegeben und die wässrige Phase mit Dichlormethan extrahiert (3 x 5 ml). Die vereinigten organischen Phasen wurden mit einer ges. NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und bei vermindertem Druck vom Lösungsmittel befreit.

Der Rückstand wurde in 2.75 ml THF gelöst und mit 560 μ l einer 1M Lösung aus Tetrabutylammoniumfluorid in THF (0.56 mmol, 2.00 Äq.) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und danach mit 2 ml einer ges. NaHCO₃-Lösung und 2 ml Dichlormethan versetzt. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase weitere zwei Mal mit Dichlormethan (2 x 2 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und bei reduziertem Druck vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch über Kieselgel gereinigt (Cy/EtOAc, 0→20% EtOAc). Es wurden 42 mg von Hydroxyketon (\pm)-*syn*-**211** (0.14 mmol, 50%) als farbloses Öl isoliert.

Die analytischen Daten stimmen mit den Daten aus Abschnitt 5.2.3.1.2.1 überein.

5.2.3.3 Modifikation von Diels-Alder-Produkten zu Hydroxynorketamin ((±)-syn-19)

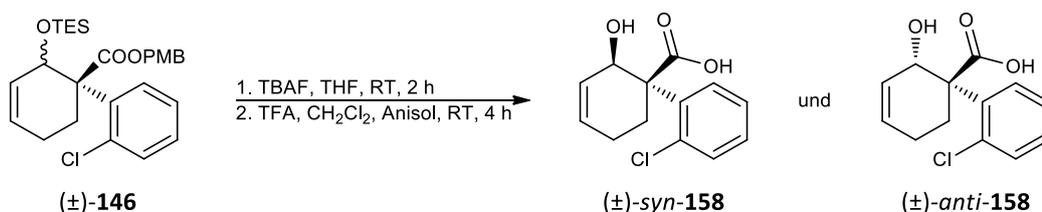
5.2.3.3.1 Synthese von (±)-(1*R*,6*R*)-2'-Chlor-6-hydroxy-1,2,3,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-1-carbonsäure ((±)-syn-158) und (±)-(1*R*,6*S*)-2'-Chlor-6-hydroxy-1,2,3,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-1-carbonsäure ((±)-anti-158)



101 mg TES-Ether (±)-**146** (0.21 mmol, 1.00 Äq.), gelöst in 5 ml Dichlormethan, wurden bei 0°C mit 162 µl Trifluoressigsäure (2.10 mmol, 10.00 Äq.) versetzt. Nachdem 2 Stunden bei 0°C gerührt wurde, wurde auf Raumtemperatur erwärmt und weitere 2 Stunden gerührt. Danach wurde das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch über Kieselgel gereinigt (Cy/EtOAc, 0→50% EtOAc). Es wurden 23 mg einer Mischung der Hydroxycarbonsäuren (±)-syn-**158** und (±)-anti-**158** (0.09 mmol, 43%) isoliert.

Die analytischen Daten stimmen mit den Daten aus Abschnitt 5.2.2.2.3.2 überein.

5.2.3.3.1.2 Synthese von (±)-(1*R*,6*R*)-2'-Chlor-6-hydroxy-1,2,3,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-1-carbonsäure ((±)-syn-158) und (±)-(1*R*,6*S*)-2'-Chlor-6-hydroxy-1,2,3,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-1-carbonsäure ((±)-anti-158)



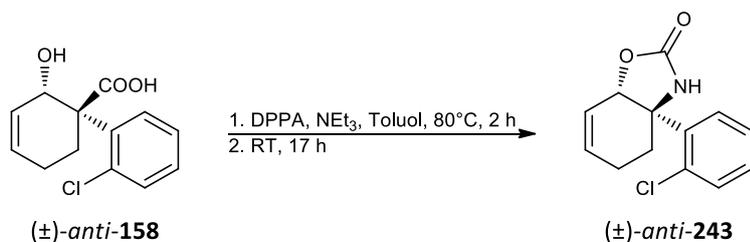
402 mg TES-Ether (±)-**146** (0.83 mmol, 1.00 Äq.), gelöst in 8.3 ml THF, wurde mit 1.66 ml einer 1M Lösung aus Tetrabutylammoniumfluorid in THF (1.66 mmol, 2.00 Äq.) versetzt und 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Danach wurde mit 10 ml einer ges. NaHCO₃-Lösung versetzt und die wässrige Phase mit Dichlormethan extrahiert (3 x 10 ml). Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und bei vermindertem Druck vom Lösungsmittel befreit.

Der Rückstand wurde in 8.3 ml Dichlormethan gelöst und bei 0°C mit 902 µl Anisol (8.30 mmol, 10.00 Äq.) und 639 µl Trifluoressigsäure (8.30 mmol, 10.00 Äq.) versetzt. Nachdem die Lösung 4 Stunden bei Raumtemperatur gerührt wurde, wurde das Lösungsmittel bei reduziertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch über Kieselgel gereinigt (Cy/EtOAc,

0→50% EtOAc). Es wurden 140 mg von Hydroxycarbonsäure (\pm)-*syn*-**158** (0.55 mmol, 67%) und 44 mg der Säure (\pm)-*anti*-**158** (0.17 mmol, 21%) isoliert.

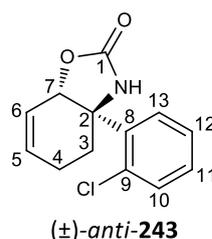
Die analytischen Daten stimmen mit den Daten aus Abschnitt 5.2.2.3.2 überein.

5.2.3.3.1.3 Synthese von (\pm)-(3*aR*,7*aS*)-3*a*-(2-Chlorphenyl)-3,3*a*,4,5-tetrahydrobenzo[d]oxazol-2(7*aH*)-on ((\pm)-*anti*-**243**)



Eine Lösung aus 44 mg Hydroxycarbonsäure (\pm)-*anti*-**158** (0.17 mmol, 1.00 Äq.), 71 μ l Triethylamin (0.51 mmol, 3.00 Äq.) und 110 μ l Diphenylphosphorylazid (0.51 mmol, 3.00 Äq.) in 1.46 ml Toluol wurde zunächst 2 Stunden unter Rückfluss erwärmt, wobei eine Gasentwicklung beobachtet wurde und danach 17 Stunden bei Raumtemperatur weitergerührt. Die Lösung wurde mit 5 ml EtOAc verdünnt und sukzessiv mit einer ges. NaHCO₃-Lösung (3 x 5 ml) und 5 ml einer ges. NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und mit Hilfe eines Rotationsverdampfers vom Lösungsmittel befreit. Nach einer säulenchromatographischen Reinigung über Kieselgel(Cy/EtOAc, 0→60% EtOAc) wurden 11 mg von Carbamat (\pm)-*anti*-**243** (0.04 mmol, 26%) als gelbes Öl erhalten.

M (C₁₃H₁₂ClNO₂) = 249.69 g/mol.



R_f = 0.40 (Cy/EtOAc, 4:1).

LC-MS: t_R = 2.91 min; (ESI) m/z = 250 [M+H]⁺, 291 [M+ACN+H]⁺, 499 [2M+H]⁺.

GC-MS: t_R = 11.48 min; (EI, 70 eV) m/z (%) = 249 [M]⁺ (10), 208 (73), 165 (23), 137 (100), 102 (39).

FT-IR [ν in cm⁻¹]: 3299 (br), 2884 (w), 1755 (s), 1471 (m), 1433 (m), 1374 (m), 1347 (m), 1284 (m), 1078 (m), 941 (m), 752 (s).

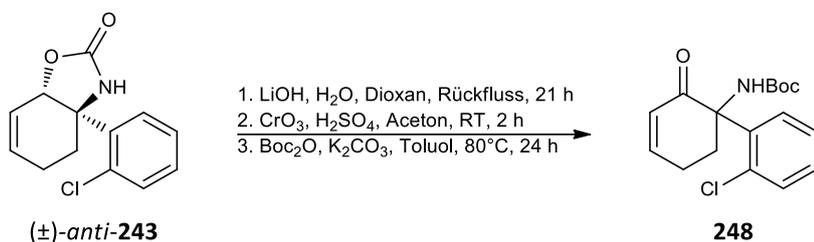
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.61 (dd, ³J = 8.0 Hz, ⁴J = 1.7 Hz, 1H, H13), 7.44 – 7.38 (m,

1H, H10), 7.24 (td, $^3J = 7.7$ Hz, $^4J = 1.7$ Hz, 1H, H11), 7.18 – 7.11 (m, 1H, H12), 6.41 – 6.34 (m, 1H, H5), 6.12 (s, 1H, NH), 5.61 – 5.54 (m, 1H, H6), 5.31 – 5.25 (m, 1H, H7), 3.17 (dd, $^3J = 13.0$, 6.8 Hz, 1H, H3A), 2.35 – 2.24 (m, 1H, H4A), 2.23 – 2.13 (m, 1H, H3B), 1.74 – 1.61 (m, 1H, H4B).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 159.9 (s, 1C, C1), 134.8 (s, 1C, C8), 132.4 (s, 1C, C9), 131.9 (d, 1C, C10), 130.2 (d, 1C, C13), 129.4 (d, 1C, C11), 128.4 (d, 1C, C6), 126.1 (d, 1C, C12), 122.9 (d, 1C, C5), 83.2 (d, 1C, C7), 65.2 (s, 1C, C2), 30.9 (t, 1C, C3), 24.9 (t, 1C, C4).

HR-MS (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{ClNaO}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 272.04488; gefunden: 272.04508.

5.2.3.3.1.4 Synthese von *tert*-Butyl (2'-Chlor-6-oxo-1,2,3,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-1-yl)carbamat (**248**)



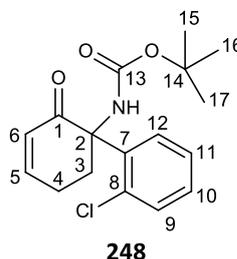
Zu 11 mg Carbamat (\pm) -*anti*-**243** (0.04 mmol, 1.00 Äq.), gelöst in 1.55 ml einer 3:2-Mischung aus Dioxan und Wasser, wurden 22 mg $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (0.52 mmol, 13.00 Äq.) gegeben und 21 Stunden unter Rückfluss erwärmt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurde mit 5 ml Wasser verdünnt und die wässrige Phase mit EtOAc extrahiert (6 x 5 ml). Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und bei vermindertem Druck vom Lösungsmittel befreit.

Der Rückstand wurde in 1 ml Aceton gelöst und tropfenweise bei 0°C mit 85 μl einer 2M Lösung aus CrO_3 in H_2SO_4 (0.17 mmol, 4.17 Äq.) versetzt. Im Anschluss wurde 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und die Reaktion danach durch Zugabe von 1 ml Isopropanol beendet. Die Lösung wurde mit 2M NaOH auf $\text{pH} = 12$ eingestellt, die wässrige Phase mit Ether extrahiert (3 x 2 ml), die vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und mit Hilfe eines Rotationsverdampfers vom Lösungsmittel befreit.

Der Rückstand wurde in 0.5 ml Toluol gelöst, mit 17 mg K_2CO_3 (0.12 mmol, 3.00 Äq.) und 14 μl Boc_2O (0.06 mmol, 1.50 Äq.) versetzt und 24 Stunden auf 80°C erwärmt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurde mit 2 ml EtOAc und 2 ml Wasser verdünnt, die wässrige Phase mit EtOAc extrahiert (3 x 2 ml), die vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und im Vakuum aufkonzentriert. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch über Kieselgel

gereinigt (Cy/EtOAc, 0→20% EtOAc), wodurch 7 mg von Enon **248** (0.02 mmol, 54%) als farbloses Öl erhalten wurden.

M ($C_{17}H_{20}ClNO_3$) = 321.80 g/mol.



R_f = 0.17 (Cy/EtOAc, 9:1).

LC-MS: t_R = 3.54 min; (ESI) m/z = 322 $[M+H]^+$, 385 $[M+ACN+Na]^+$, 643 $[2M+H]^+$, 665 $[2M+Na]^+$.

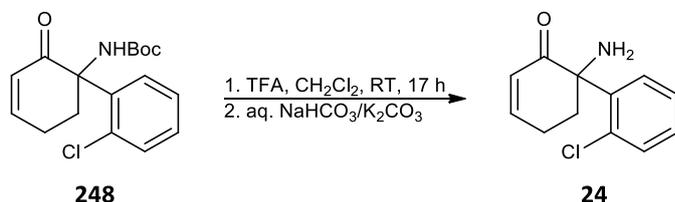
FT-IR [ν in cm^{-1}]: 3392 (br), 2977 (w), 2929 (w), 1718 (s), 1693 (s), 1485 (m), 1434 (w), 1390 (m), 1366 (m), 1247 (m), 1164 (s), 1042 (m), 756 (m).

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 7.44 – 7.34 (m, 2H), 7.27 – 7.20 (m, 2H), 6.87 – 6.79 (m, 1H, H5), 6.22 (d, 3J = 10.0 Hz, 1H, H6), 5.65 (s, 1H, NH), 3.37 – 3.28 (m, 1H, H3A), 2.85 – 2.64 (m, 1H, H3B), 2.48 – 2.37 (m, 1H, H4A), 2.27 – 2.14 (m, 1H, H4B), 1.41 (s, 9H, H15-17).

^{13}C -NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 196.8 (s, 1C, C1), 154.6 (s, 1C, C13), 149.2 (d, 1C, C5), 135.6 (s, 1C, C7), 132.9 (s, 1C, C8), 131.9 (d, 1C), 130.0 (d, 1C), 129.5 (d, 1C), 128.6 (d, 1C, C6), 126.5 (d, 1C), 79.9 (s, 1C, C14), 65.1 (s, 1C, C2), 30.9 (t, 1C, C3), 28.4 (q, 3C, C15-17), 24.8 (t, 1C, C4).

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.^[197]

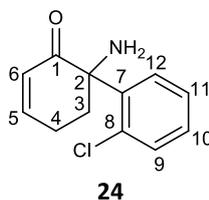
5.2.3.3.1.5 Synthese von Dehydronorketamin (**24**)



80 mg des Boc-geschützten Enons **248** (0.25 mmol, 1.0 Äq.) wurden in 1 ml CH_2Cl_2 gelöst, mit 193 μ l Trifluoressigsäure (2.50 mmol, 10.00 Äq.) versetzt und bei Raumtemperatur 17 Stunden gerührt. Danach wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt, der Rückstand mit 1 ml einer 1:1-Mischung aus ges. $NaHCO_3$ - und ges. Na_2CO_3 -Lösung gewaschen, die wässrige Phase mit EtOAc (3 x 5 ml) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4

getrocknet, filtriert und das Filtrat im Vakuum eingengt. Es wurden 52 mg Dehydronorketamin **24** (0.23 mmol, 94%) als hellgelber Feststoff erhalten.

M (C₁₂H₁₂ClNO) = 221.68 g/mol.



R_f = 0.53 (CH₂Cl₂/MeOH, 9:1).

LC-MS: t_R = 0.95 min; (ESI) m/z = 222 [M+H]⁺, 263 [M+ACN+H]⁺, 443 [2M+H]⁺.

FT-IR [ν in cm⁻¹]: 3376 (br), 3308 (br), 3064 (w), 3032 (w), 2955 (m), 2922 (m), 2851 (w), 1670 (s), 1557 (w), 1467 (m), 1437 (m), 1037 (m), 967 (m), 757 (s).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.68 (dd, ³J = 7.7, ⁴J = 1.7 Hz, 1H, H12), 7.35 (dd, ³J = 7.7 Hz, ⁴J = 1.6 Hz, 1H, H9), 7.30 – 7.19 (m, 2H, H10-11), 6.98 – 6.91 (m, 1H, H5), 6.19 (dt, ³J = 10.2, ⁴J = 2.0 Hz, 1H, H6), 2.99 – 2.89 (m, 1H, H3A), 2.58 – 2.46 (m, 1H, H4A), 2.36 – 2.26 (m, 1H, H4B), 2.12 (s, 2H, NH), 1.91 – 1.82 (m, 1H, H3B).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 198.7 (s, 1C, C1), 148.4 (d, 1C, C5), 141.5 (s, 1C, C7), 132.2 (s, 1C, C8), 131.0 (d, 1C, C9), 128.8 (d, 1C), 128.4 (d, 1C, C6), 128.1 (d, 1C, C12), 126.9 (d, 1C), 62.4 (s, 1C, C2), 33.8 (t, 1C, C3), 23.1 (t, 1C, C4).

HR-MS (ESI): wurde in Abschnitt 5.2.5.1.1.3 mit dem entsprechenden Ammoniumsalz gemessen.

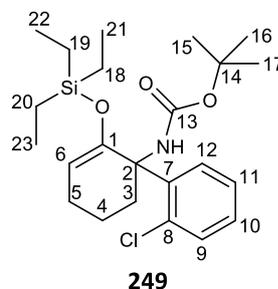
Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.^[197]

5.2.3.3.1.6 Synthese von *tert*-Butyl (2'-Chlor-6-((triethylsilyl)oxy)-1,2,3,4-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-1-yl)carbammat (**249**)



880 µl Triethylsilan (5.51 mmol, 29.00 Äq.) wurden unter einer Stickstoffatmosphäre mit 8 Tropfen einer 2%igen Lösung eines Platin(0)-1,3-divinyl-1,1,3,3-tetramethyldisiloxan-Komplexes in Xylol versetzt und 15 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Danach wurde eine Lösung von 61 mg Enon **248** (0.19 mmol, 1.00 Äq.) in 1.75 ml THF zugetropft und 21 Stunden bei

Raumtemperatur gerührt. Die anfänglich gelbliche Lösung verfärbte sich mit fortschreitendem Reaktionsverlauf grünlich. Die Reaktionslösung wurde danach unter reduziertem Druck aufkonzentriert und säulenchromatographisch über Kieselgel gereinigt (Cy/EtOAc, 0→10% EtOAc). 72 mg von Silylenolether **249** (0.16 mmol, 87%) wurden als graubraunes Öl isoliert.



M (C₂₃H₃₆ClNO₃Si) = 438.08 g/mol.

R_f = 0.63 (Cy/EtOAc, 9:1).

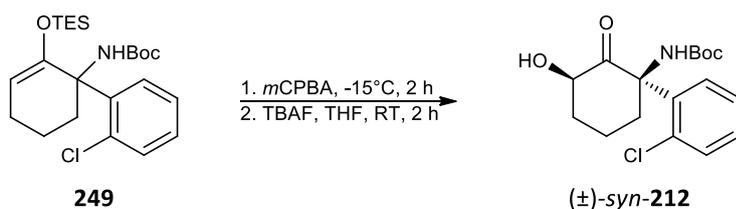
LC-MS: t_R = 3.65 min; (ESI) m/z = 338 [M-Boc]⁺.

FT-IR [ν in cm⁻¹]: 3449 (br), 2955 (s), 2876 (m), 1727 (s), 1665 (m), 1492 (s), 1365 (m), 1250 (s), 1167 (s), 1041 (m), 748 (s).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.45 (dd, ³J = 7.2 Hz, ⁴J = 2.5 Hz, 1H, H12), 7.35 – 7.31 (m, 1H, H9), 7.21 – 7.13 (m, 2H, H10-11), 5.08 – 5.00 (m, 2H, H6/NH), 2.94 – 2.78 (m, 1H, H3A), 2.60 – 2.50 (m, 1H, H3B), 2.26 – 2.02 (m, 2H, H5), 1.63 – 1.53 (m, 1H, H4A), 1.45 (s, 9H, H15-17), 1.33 – 1.28 (m, 1H, H4B), 0.88 (t, ³J = 7.9 Hz, 9H, H21-23), 0.65 (q, ³J = 7.9 Hz, 6H, H18-20).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 154.0 (s, 1C, C13), 148.9 (s, 1C, C1), 139.9 (s, 1C, C7), 132.3 (s, 1C, C8), 131.9 (d, 1C, C9), 131.5 (d, 1C, C12), 128.4 (d, 1C), 126.1 (d, 1C), 105.6 (d, 1C, C6), 78.9 (s, 1C, C14), 63.3 (s, 1C, C2), 29.8 (t, 1C, C3), 28.6 (q, 3C, C15-17), 24.0 (t, 1C, C5), 19.5 (t, 1C, C4), 6.9 (q, 3C, C21-23), 5.0 (t, 3C, C18-20).

5.2.3.3.1.7 Synthese von (±)-*tert*-Butyl ((1*R*,3*R*)-1-(2-Chlorphenyl)-3-hydroxy-2-oxocyclohexyl)carbammat ((±)-*syn*-**212**)



72 mg Silylenolether **249** (0.16 mmol, 1.00 Äq.) wurden unter einer Stickstoffatmosphäre in 1.47 ml Dichlormethan gelöst und auf -15°C abgekühlt. Bei dieser Temperatur wurden 52 mg *meta*-Chlorperbenzoesäure (0.30 mmol, 1.90 Äq.) zugegeben und die Reaktionsmischung

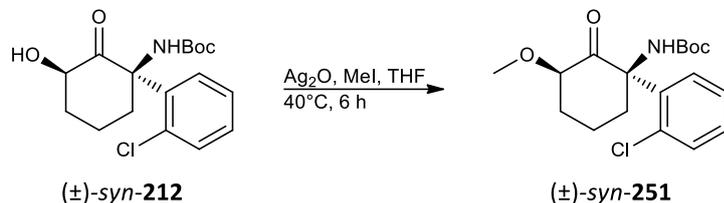
wurde 2 Stunden gerührt. Danach wurden 2 ml einer ges. Na₂SO₃-Lösung zugegeben und die wässrige Phase mit Dichlormethan extrahiert (3 x 5 ml). Die vereinigten organischen Phasen wurden mit einer ges. NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und bei vermindertem Druck vom Lösungsmittel befreit.

Der Rückstand wurde in 1.6 ml THF gelöst und mit 320 µl einer 1M Lösung aus Tetrabutylammoniumfluorid in THF (0.32 mmol, 2.00 Äq.) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und danach mit 2 ml einer ges. NaHCO₃-Lösung und 2 ml Dichlormethan versetzt. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase weitere zwei Mal mit Dichlormethan (2 x 2 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und bei reduziertem Druck vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch über Kieselgel gereinigt (Cy/EtOAc, 0→20% EtOAc). Es wurden 31 mg von Hydroxyketon (±)-*syn*-**212** (0.09 mmol, 57%) als farbloses Öl isoliert.

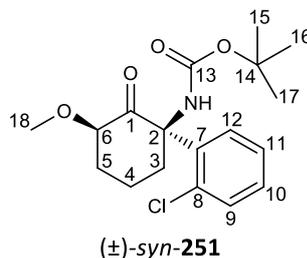
Die analytischen Daten stimmen mit den Daten aus Abschnitt 5.2.3.1.2.2 überein.

5.2.4 Herstellung *N*- und *O*-methylierter Norketamin- und Hydroxynorketamin-Derivate

5.2.4.1.1.1 Synthese von (\pm)-*tert*-Butyl ((2*R*,6*R*)-1-(2-Chlorphenyl)-3-methoxy-2-oxocyclohexyl)carbammat ((\pm)-*syn*-251)



200 mg Alkohol (\pm)-*syn*-212 (0.59 mmol, 1.00 Äq.), gelöst in 4 ml THF, wurden unter Stickstoffatmosphäre und Lichtausschluss mit 684 mg Ag_2O (2.95 mmol, 5.00 Äq.), 404 μl Methyljodid (6.49 mmol, 11.00 Äq.) und 176 mg pulverisiertem, aktiviertem 4Å Molekularsieb versetzt. Die Suspension wurde 6 Stunden auf 40°C erwärmt. Danach wurde der Feststoff mit Hilfe eines Spritzenfilters entfernt und das Filtrat im Vakuum eingengt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch über Kieselgel gereinigt (Cy/EtOAc, 0→15% EtOAc). Es wurden 180 mg von Methylether (\pm)-*syn*-251 (0.51 mmol, 86%) als farbloser Feststoff isoliert.



M ($\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{ClNO}_4$) = 353.84 g/mol.

R_f = 0.20 (Cy/EtOAc, 9:1).

LC-MS: t_{R} = 3.79 min; (ESI) m/z = 354 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

FT-IR [ν in cm^{-1}]: 3406 (br), 2925 (s), 2853 (m), 1715 (s), 1480 (s), 1392 (w), 1366 (m), 1288 (m), 1258 (m), 1231 (m), 1163 (s), 1130 (m), 1077 (m), 753 (m).

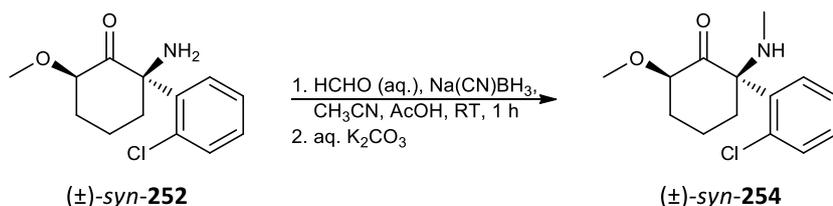
¹H-NMR (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 7.81 (d, 3J = 7.9 Hz, 1H), 7.40 – 7.34 (m, 2H), 7.32 – 7.27 (m, 1H), 6.70 (s, 1H, NH), 3.88 – 3.80 (m, 1H, H3A), 3.76 (dd, 3J = 11.9, 6.3 Hz, 1H, H6), 3.40 (s, 3H, H18), 2.34 – 2.25 (m, 1H, H5A), 1.86 – 1.78 (m, 2H, H4), 1.72 – 1.61 (m, 2H, H3B/H5B), 1.32 (s, 9H, H15-17).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 207.0 (s, 1C, C1), 153.4 (s, 1C, C13), 134.6 (s, 1C, C7), 133.7 (s, 1C, C8), 131.6 (d, 1C), 131.1 (d, 1C), 129.6 (d, 1C), 126.5 (d, 1C), 81.2 (d, 1C, C6), 79.3 (s, 1C, C14), 67.3 (s, 1C, C2), 57.8 (q, 1C, C18), 38.9 (t, 1C, C3), 37.3 (t, 1C, C5), 28.3 (q, 3C, C15-17), 19.9 (t, 1C, C4).

(d, 1C), 130.3 (d, 1C), 129.5 (d, 1C), 126.9 (d, 1C), 83.1 (d, 1C, C6), 75.3 (s, 1C, C2), 57.4 (q, 1C, C13), 39.4 (s, 2C, C14-15), 37.9 (t, 1C, C3), 36.0 (t, 1C, C5), 19.3 (t, 1C, C4).

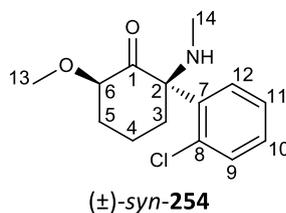
HR-MS (ESI): wurde in Abschnitt 5.2.5.1.1.14 mit dem entsprechenden Ammoniumsalz gemessen.

5.2.4.1.1.4 Synthese von (\pm)-(2*R*,6*R*)-2-(2-Chlorphenyl)-6-methoxy-2-(methylamino)cyclohexanon ((\pm)-*syn*-254)



Zu einer Lösung aus 78 mg Amin (\pm)-*syn*-252 (0.31 mmol, 1.00 Äq.) und 27.8 μ l einer aq. 37%igen Formaldehydlösung (0.37 mmol, 1.20 Äq.) in 5.3 ml CH₃CN wurden 30 mg Na(CN)BH₃ (0.47 mmol, 1.50 Äq.) gegeben und 15 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Der pH-Wert wurde regelmäßig kontrolliert und mit konz. Essigsäure auf pH = 7 eingestellt. Die Lösung wurde eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Danach wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand mit 5 ml einer ges. K₂CO₃-Lösung versetzt. Die wässrige Phase wurde mit CH₂Cl₂ extrahiert (3 x 5 ml), die vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Filtrat mit Hilfe eines Rotationsverdampfers vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch über Kieselgel gereinigt (Cy/EtOAc, 0→60% EtOAc). Es wurden 14 mg von Methylamin (\pm)-*syn*-254 (0.05 mmol, 17%) isoliert.

M (C₁₄H₁₈ClNO₂) = 267.75 g/mol.



R_f = 0.46 (CH₂Cl₂/MeOH, 9:1).

LC-MS: t_R = 1.27 min; (ESI) m/z = 268 [M+H]⁺, 309 [M+ACN+H]⁺.

FT-IR [ν in cm⁻¹]: 3213 (br), 2954 (s), 2917 (s), 2871 (m), 2850 (m), 1731 (s), 1634 (m), 1557 (m), 1471 (m), 1313 (m), 1081 (s), 751 (s).

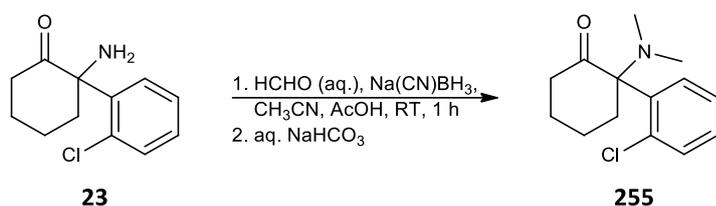
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.54 – 7.49 (m, 1H, H12), 7.45 – 7.28 (m, 3H), 3.90 – 3.77 (m, 1H, H6), 3.43 (s, 3H, H13), 3.08 – 2.97 (m, 1H, H3A), 2.32 – 2.25 (m, 1H, H5A), 2.05 (s, 3H,

H14), 1.77 – 1.58 (m, 4H, H3B/H4/H5B).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 209.3 (s, 1C, C1), 135.7 (s, 1C, C7), 134.3 (s, 1C, C8), 131.7 (d, 1C), 130.0 (d, 1C, C12), 129.5 (d, 1C), 127.0 (d, 1C), 82.3 (d, 1C, C6), 71.3 (s, 1C, C2), 57.9 (q, 1C, C13), 38.4 (t, 1C, C3), 36.7 (t, 1C, C5), 28.7 (q, 1C, C14), 19.6 (t, 1C, C4).

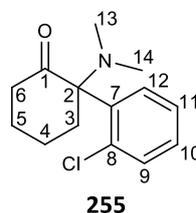
HR-MS (ESI): wurde in Abschnitt 5.2.5.1.1.15 mit dem entsprechenden Ammoniumsalz gemessen.

5.2.4.1.1.5 Synthese von 2-(2-Chlorphenyl)-2-(dimethylamino)cyclohexanon (**255**)



Zu einer Lösung aus 48 mg Norketamin **23** (0.21 mmol, 1.00 Äq.) und 162 μl einer aq. 37%igen Formaldehydlösung (2.15 mmol, 10.00 Äq.) in 1.5 ml CH_3CN wurden 42 mg Na(CN)BH_3 (0.67 mmol, 3.20 Äq.) gegeben und 15 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Der pH-Wert wurde regelmäßig kontrolliert und mit konz. Essigsäure auf $\text{pH} = 7$ eingestellt. Diese Lösung wurde eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Danach wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand mit 5 ml einer ges. NaHCO_3 -Lösung versetzt. Die wässrige Phase wurde mit CH_2Cl_2 extrahiert (3 x 3 ml), die vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Filtrat im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch über Kieselgel gereinigt (Cy/EtOAc, 0 \rightarrow 40% EtOAc). Es wurden 38 mg von Dimethylamin **255** (0.15 mmol, 70%) isoliert.

M ($\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{ClNO}$) = 251.75 g/mol.



R_f = 0.69 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 9:1).

LC-MS: $t_R = 1.33$ min; (ESI) $m/z = 252$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

FT-IR [ν in cm^{-1}]: 3392 (br), 2946 (s), 2867 (m), 1717 (s), 1462 (s), 1432 (m), 1042 (s), 756 (s).

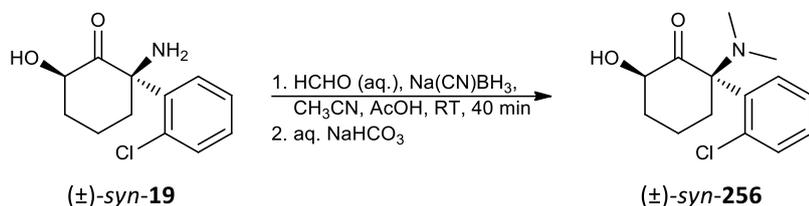
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 7.45 – 7.40 (m, 2H), 7.37 (t, $^3J = 8.1$ Hz, 1H), 7.28 (t, $^3J =$

7.5 Hz, 1H), 3.01 – 2.90 (m, 1H), 2.68 – 2.57 (m, 1H), 2.54 – 2.44 (m, 1H), 2.28 (s, 6H, H13/H14), 2.03 – 1.91 (m, 1H), 1.90 – 1.69 (m, 3H), 1.60 – 1.48 (m, 1H).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 210.1 (s, 1C, C1), 134.9 (s, 1C), 133.9 (s, 1C), 131.6 (d, 1C), 130.0 (d, 1C), 128.9 (d, 1C), 126.6 (d, 1C), 74.6 (s, 1C, C2), 41.9 (t, 1C), 39.4 (q, 2C, C13-14), 38.5 (t, 1C), 29.4 (t, 1C), 22.4 (t, 1C).

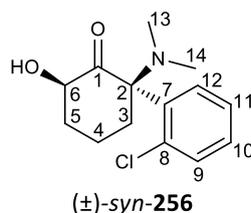
HR-MS (ESI): wurde in Abschnitt 5.2.5.1.1.16 mit dem entsprechenden Ammoniumsalz gemessen.

5.2.4.1.1.6 Synthese von (±)-(2*R*,6*R*)-2-(2-Chlorphenyl)-2-(dimethylamino)-6-hydroxycyclohexanon ((±)-*syn*-256)



Zu einer Lösung aus 24 mg Amin (±)-*syn*-19 (0.10 mmol, 1.00 Äq.) und 75 µl einer aq. 37%igen Formaldehydlösung (1.00 mmol, 10.00 Äq.) in 2 ml CH₃CN wurden 20 mg Na(CN)BH₃ (0.32 mmol, 3.20 Äq.) gegeben und 15 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Der pH-Wert wurde regelmäßig kontrolliert und mit konz. Essigsäure auf pH = 7 eingestellt. Diese Lösung wurde 40 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Danach wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand mit 3 ml einer ges. NaHCO₃-Lösung versetzt. Die wässrige Phase wurde mit EtOAc extrahiert (3 x 3 ml), die vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Filtrat im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch über Kieselgel gereinigt (Cy/EtOAc, 0→60% EtOAc). Es wurden 12 mg von Dimethylamin (±)-*syn*-256 (0.05 mmol, 45%) isoliert.

M (C₁₄H₁₈ClNO₂) = 267.75 g/mol.



R_f = 0.39 (CH₂Cl₂/MeOH, 9:1).

LC-MS: t_R = 0.90 min; (ESI) m/z = 268 [M+H]⁺, 309 [M+ACN+H]⁺.

FT-IR [ν in cm⁻¹]: 3366 (br), 2954 (s), 2918 (s), 2870 (m), 2850 (m), 1724 (m), 1468 (m), 1364 (m),

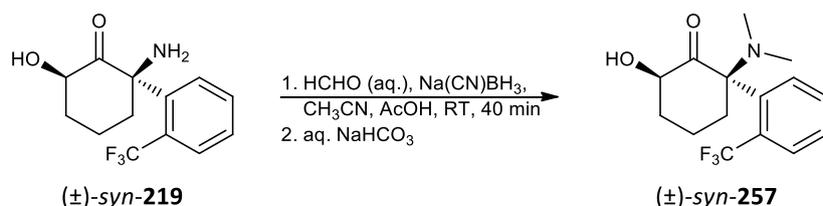
1188 (m), 1082 (m), 751 (m).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.47 – 7.43 (m, 1H), 7.43 – 7.36 (m, 2H), 7.35 – 7.30 (m, 1H), 4.31 (dd, ³J = 11.2, 6.7 Hz, 1H, H6), 3.10 – 2.99 (m, 1H, H3A), 2.35 – 2.28 (m, 1H, H5A), 2.25 (s, 6H, H13-14), 1.78 – 1.67 (m, 2H, H3B/H4A), 1.49 – 1.40 (m, 2H, H4B/H5B).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 212.0 (s, 1C, C1), 135.6 (s, 1C, C8), 131.7 (d, 1C), 131.3 (s, 1C, C7), 130.0 (d, 1C), 129.7 (d, 1C), 127.0 (d, 1C), 74.8 (d, 1C, C6), 74.8 (s, 1C, C2), 39.9 (t, 1C, C5), 39.3 (q, 2C, C13-14), 38.7 (t, 1C, C3), 19.2 (t, 1C, C4).

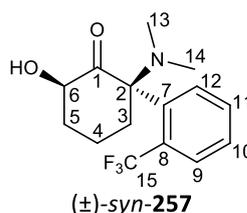
HR-MS (ESI): wurde in Abschnitt 5.2.5.1.1.17 mit dem entsprechenden Ammoniumsalz gemessen.

5.2.4.1.1.7 Synthese von (±)-(2R,6R)-2-(Dimethylamino)-6-hydroxy-2-(2-(trifluormethyl)phenyl)cyclohexanon ((±)-*syn*-257)



Zu einer Lösung aus 14 mg Amin (±)-*syn*-219 (0.05 mmol, 1.00 Äq.) und 38 µl einer aq. 37%igen Formaldehydlösung (0.51 mmol, 10.00 Äq.) in 1 ml CH₃CN wurden 10 mg Na(CN)BH₃ (0.16 mmol, 3.20 Äq.) gegeben und 15 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Der pH-Wert wurde regelmäßig kontrolliert und mit konz. Essigsäure auf pH = 5-7 eingestellt. Diese Lösung wurde 40 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Danach wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand mit 3 ml einer ges. NaHCO₃-Lösung versetzt. Die wässrige Phase wurde mit EtOAc extrahiert (3 x 3 ml), die vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Filtrat im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch über Kieselgel gereinigt (Cy/EtOAc, 0→60% EtOAc). Es wurden 9 mg von Dimethylamin (±)-*syn*-257 (0.03 mmol, 58%) als farbloser Feststoff isoliert.

M (C₁₅H₁₈F₃NO₂) = 301.30 g/mol.



R_f = 0.80 (CH₂Cl₂/MeOH, 9:1).

LC-MS: $t_R = 0.81$ min; (ESI) $m/z = 302$ $[M+H]^+$, 343 $[M+ACN+H]^+$.

FT-IR [ν in cm^{-1}]: 3438 (br), 2935 (m), 2872 (w), 2789 (w), 1721 (m), 1604 (w), 1578 (w), 1445 (w), 1308 (s), 1262 (m), 1171 (m), 1114 (s), 1037 (m), 773 (m).

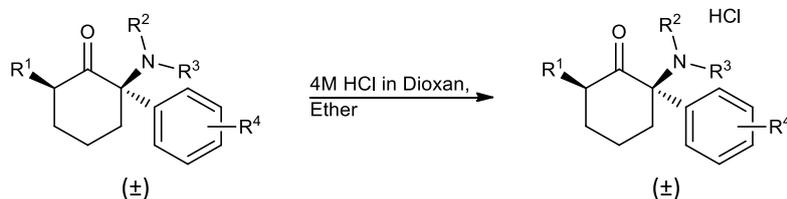
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 7.82 (d, $^3J = 7.9$ Hz, 1H, H9), 7.60 (t, $^3J = 7.6$ Hz, 1H, H11), 7.50 (t, $^3J = 7.7$ Hz, 1H, H10), 7.43 (d, $^3J = 8.1$ Hz, 1H, H12), 4.19 (t, $^3J = 8.6$ Hz, 1H, H6), 3.77 – 3.63 (m, 1H), 3.04 – 2.92 (m, 1H), 2.32 (s, 6H, H13-14), 2.05 – 1.93 (m, 1H), 1.81 – 1.72 (m, 1H), 1.54 – 1.40 (m, 2H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 210.4 (s, 1C, C1), 134.9 (s, 1C, C7), 131.9 (d, 1C, C12), 131.6 (d, 1C, C11), 129.7 (sq, $^2J_{\text{CF}} = 31.4$ Hz, 1C, C8), 129.6 (dq, $^3J_{\text{CF}} = 6.3$ Hz, 1C, C9), 128.7 (d, 1C, C10), 124.3 (sq, $^1J_{\text{CF}} = 275$ Hz, 1C, C15), 76.0 (s, 1C, C2), 74.1 (d, 1C, C6), 39.9 (q, 2C, C13-14), 39.0 (t, 1C, C3), 35.8 (t, 1C, C5), 19.2 (t, 1C, C4).

HR-MS (ESI): wurde in Abschnitt 5.2.5.1.1.18 mit dem entsprechenden Ammoniumsalz gemessen.

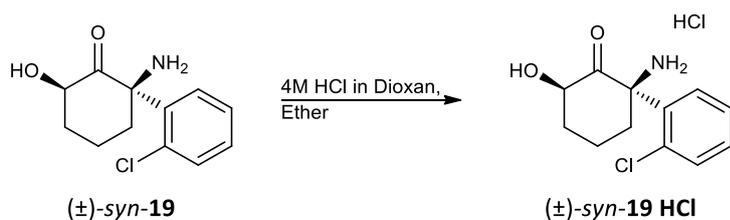
5.2.5 Herstellung von Ammoniumsalzen von Norketamin- bzw. Hydroxynorketamin-Derivaten

5.2.5.1.1 Allgemeine Arbeitsvorschrift J zur Herstellung von Ammoniumsalzen von Norketamin- bzw. Hydroxynorketamin-Derivaten



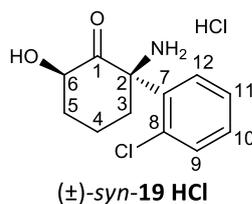
1.00 Äq. des entsprechendenamins wurde in Ether, Aceton, Methanol oder MTBE gelöst (0.2M Lösung) und mit 2.00 Äq. einer 4M Lösung von HCl in Dioxan versetzt, wobei sich ein milchiger Niederschlag bildete. Das Lösungsmittel wurde danach bei vermindertem Druck abdestilliert und der Rückstand im Vakuum getrocknet.

5.2.5.1.1.1 Synthese von (±)-(2R,6R)-Hydroxynorketamin Hydrochlorid ((±)-syn-19 HCl)



Titelverbindung (±)-syn-19 HCl wurde entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift J aus Amin (±)-syn-19 (53 mg, 0.22 mmol) hergestellt. Nach einer Trocknung im Vakuum wurden 60 mg von Hydrochlorid (±)-syn-19 HCl quantitativ als gelblicher Feststoff erhalten.

M ($C_{12}H_{15}Cl_2NO_2$) = 276.16 g/mol.



LC-MS: t_R = 0.72 min; (ESI) m/z = 240 $[M+H]^+$, 281 $[M+ACN+H]^+$, 479 $[2M+H]^+$.

FT-IR [ν in cm^{-1}]: 3357 (br), 2926 (m), 2872 (m), 1737 (s), 1623 (m), 1531 (m), 1437 (m), 1108 (s), 1080 (m), 749 (m).

1H -NMR (400 MHz, CD_3OD): δ [ppm] = 7.92 – 7.88 (m, 1H), 7.63 – 7.54 (m, 3H), 4.30 (dd, 3J = 11.6, 6.7 Hz, 1H, H6), 3.26 – 3.18 (m, 1H), 2.37 – 2.27 (m, 1H), 1.99 – 1.85 (m, 2H), 1.82 – 1.58 (m, 2H).

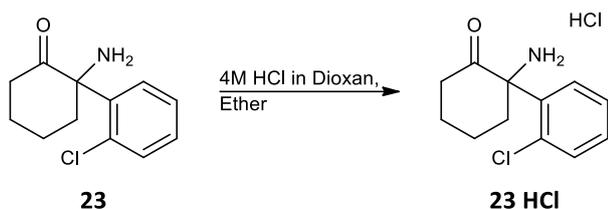
^{13}C -NMR (101 MHz, CD_3OD): δ [ppm] = 208.3 (s, 1C, C1), 135.4 (s, 1C), 133.5 (d, 1C), 133.0 (d,

1C), 132.0 (s, 1C), 131.5 (d, 1C), 129.7 (d, 1C), 74.5 (d, 1C, C6), 68.4 (s, 1C, C2), 39.9 (t, 1C), 38.6 (t, 1C), 20.1 (t, 1C).

HR-MS (ESI): m/z berechnet für $C_{12}H_{15}ClNO_2$ $[M+H]^+$: 240.07858; gefunden: 240.07865.

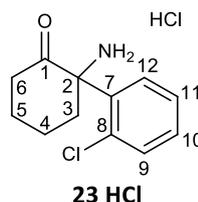
Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.^[263]

5.2.5.1.1.2 Synthese von Norketamin Hydrochlorid (**23 HCl**)



Titelverbindung **23 HCl** wurde entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift **J** aus Amin **23** (71 mg, 0.32 mmol) hergestellt. Nach einer Trocknung im Vakuum wurden 82 mg von Hydrochlorid **23 HCl** quantitativ als farbloser Feststoff erhalten.

M ($C_{12}H_{15}Cl_2NO$) = 260.16 g/mol.



LC-MS: $t_R = 1.18$ min; (ESI) m/z = 224 $[M+H]^+$, 265 $[M+ACN+H]^+$, 447 $[2M+H]^+$.

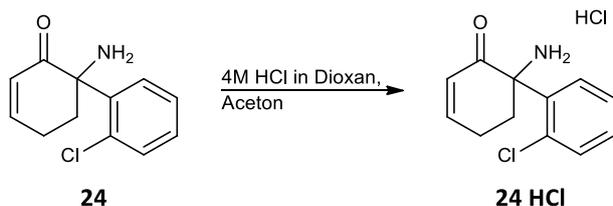
FT-IR [ν in cm^{-1}]: 3384 (br), 2939 (m), 2867 (m), 1725 (s), 1588 (w), 1480 (w), 1466 (w), 1436 (m), 764 (m), 714 (w).

1H -NMR (400 MHz, CD_3OD): δ [ppm] = 7.94 – 7.90 (m, 1H, H12), 7.64 – 7.53 (m, 3H, H9-11), 3.29 – 3.20 (m, 1H, H3A), 2.58 – 2.47 (m, 2H, H6), 2.19 – 2.09 (m, 1H, H5A), 2.03 – 1.94 (m, 1H, H3B), 1.92 – 1.74 (m, 3H, H4/H5B).

^{13}C -NMR (101 MHz, CD_3OD): δ [ppm] = 208.2 (s, 1C, C1), 135.4 (s, 1C, C8), 133.4 (d, 1C), 133.1 (d, 1C), 132.3 (s, 1C, C7), 131.6 (d, 1C, C12), 129.7 (d, 1C), 68.7 (s, 1C, C2), 40.1 (t, 1C, C6), 39.3 (t, 1C, C3), 31.0 (t, 1C, C5), 22.8 (t, 1C, C4).

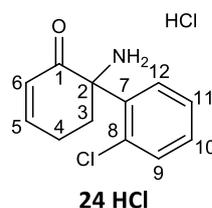
HR-MS (ESI): m/z berechnet für $C_{12}H_{14}ClNNaO$ $[M+Na]^+$: 246.06561; gefunden: 246.06555.

5.2.5.1.1.3 Synthese von Dehydronorketamin Hydrochlorid (**24 HCl**)



Titelverbindung **24 HCl** wurde entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift **J** aus Amin **24** (58 mg, 0.26 mmol) hergestellt. Nach einer Trocknung im Vakuum wurden 67 mg von Hydrochlorid **24 HCl** quantitativ als farbloser Feststoff erhalten.

M ($C_{12}H_{13}Cl_2NO$) = 258.14 g/mol.



LC-MS: $t_R = 1.02\ min$; (ESI) $m/z = 222\ [M+H]^+$, $263\ [M+ACN+H]^+$, $443\ [2M+H]^+$.

FT-IR [ν in cm^{-1}]: 3380 (br), 2922 (m), 2852 (m), 1682 (s), 1616 (m), 1478 (m), 1435 (m), 1386 (w), 1344 (w), 1224 (m), 1128 (m), 760 (s).

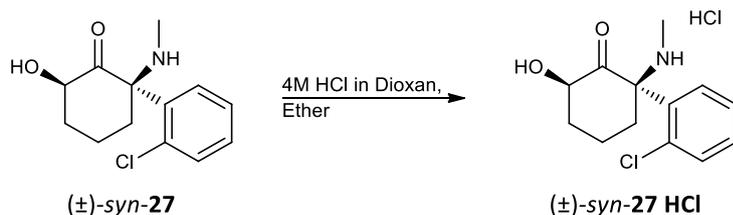
1H -NMR (400 MHz, CD_3OD): δ [ppm] = 7.61 – 7.56 (m, 1H), 7.54 – 7.47 (m, 1H), 7.45 – 7.35 (m, 2H), 7.14 – 7.06 (m, 1H, H5), 6.37 (dd, $^3J = 10.1\ Hz$, $^4J = 2.9\ Hz$, 1H, H6), 3.44 – 3.36 (m, 1H), 2.64 – 2.52 (m, 1H), 2.43 – 2.31 (m, 1H), 2.17 – 2.06 (m, 1H).

^{13}C -NMR (101 MHz, CD_3OD): δ [ppm] = 195.8 (s, 1C, C1), 153.2 (d, 1C, C5), 134.3 (s, 1C), 133.5 (d, 1C), 132.9 (d, 1C), 131.7 (d, 1C), 128.9 (d, 2C), 65.6 (s, 1C, C2), 32.9 (t, 1C, C3), 25.1 (t, 1C, C4).

HR-MS (ESI): m/z berechnet für $C_{12}H_{12}ClNNaO\ [M+Na]^+$: 244.04996; gefunden: 244.05005.

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.^[548]

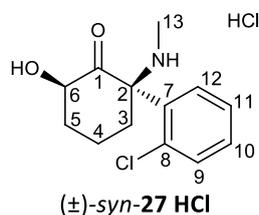
5.2.5.1.1.4 Synthese von (\pm)-(2*R*,6*R*)-Hydroxyketamin Hydrochlorid ((\pm)-*syn*-**27 HCl**)



Titelverbindung (\pm)-*syn*-**27 HCl** wurde entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift **J** aus

Amin (\pm)-*syn*-**27** (42 mg, 0.17 mmol) hergestellt. Nach einer Trocknung im Vakuum wurden 47 mg von Hydrochlorid (\pm)-*syn*-**27 HCl** quantitativ als gelblicher Feststoff erhalten.

M ($C_{13}H_{17}Cl_2NO_2$) = 290.19 g/mol.



LC-MS: t_R = 0.76 min; (ESI) m/z = 254 $[M+H]^+$.

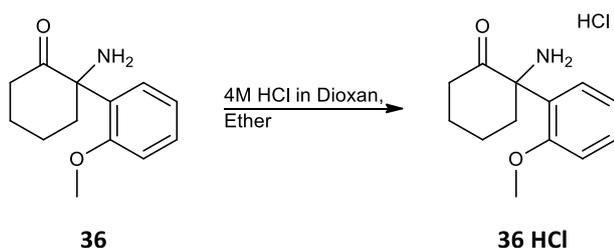
FT-IR [ν in cm^{-1}]: 3360 (br), 2946 (m), 2872 (m), 1735 (s), 1636 (m), 1587 (m), 1465 (m), 1435 (m), 1280 (m), 1099 (s), 1043 (m), 751 (s).

1H -NMR (400 MHz, CD_3OD): δ [ppm] = 7.97 – 7.91 (m, 1H), 7.67 – 7.60 (m, 3H), 4.32 (dd, 3J = 11.4, 6.7 Hz, 1H, H6), 3.44 – 3.36 (m, 1H), 2.43 (s, 3H, H13), 2.34 – 2.28 (m, 1H), 1.98 – 1.86 (m, 2H), 1.73 – 1.60 (m, 2H).

^{13}C -NMR (101 MHz, CD_3OD): δ [ppm] = 208.4 (s, 1C, C1), 135.9 (s, 1C), 134.0 (d, 1C), 133.2 (d, 1C), 133.1 (d, 1C), 129.8 (d, 1C), 128.9 (s, 1C), 75.0 (d, 1C, C6), 73.4 (s, 1C, C2), 39.9 (t, 1C), 37.0 (t, 1C), 28.2 (q, 1C, C13), 20.0 (t, 1C).

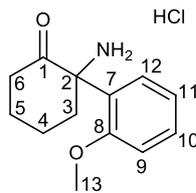
HR-MS (ESI): m/z berechnet für $C_{13}H_{16}Cl_2NO_2$ $[M+Na]^+$: 276.07618; gefunden: 276.07624.

5.2.5.1.1.5 Synthese von 2-Amino-2-(2-methoxyphenyl)cyclohexanon Hydrochlorid (**36 HCl**)



Titelverbindung **36 HCl** wurde entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift **J** aus Amin **36** (31 mg, 0.14 mmol) hergestellt. Nach einer Trocknung im Vakuum wurden 36 mg von Hydrochlorid **36 HCl** quantitativ als braun-schwarzer Feststoff erhalten.

M (C₁₃H₁₈ClNO₂) = 255.74 g/mol.



36 HCl

LC-MS: t_R = 1.18 min; (ESI) m/z = 220 [M+H]⁺, 261 [M+ACN+H]⁺, 439 [2M+H]⁺.

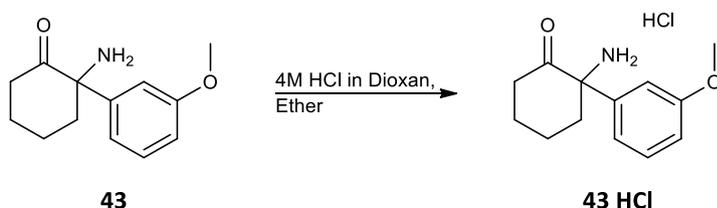
FT-IR [ν in cm⁻¹]: 3386 (br), 2931 (m), 2868 (m), 1726 (s), 1600 (m), 1585 (m), 1493 (s), 1463 (m), 1439 (w), 1253 (s), 1021 (m), 760 (m).

¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): δ [ppm] = 7.71 (dd, ³J = 7.8 Hz, ⁴J = 1.6 Hz, 1H, H12), 7.57 – 7.51 (m, 1H, H10), 7.22 – 7.12 (m, 2H, H9/H11), 3.79 (s, 3H, H13), 3.17 – 3.08 (m, 1H, H3A), 2.44 – 2.33 (m, 2H, H6), 2.13 – 2.03 (m, 1H, H5A), 1.97 – 1.68 (m, 4H, H3B/H4/H5B).

¹³C-NMR (101 MHz, CD₃OD): δ [ppm] = 207.7 (s, 1C, C1), 158.6 (s, 1C, C8), 133.3 (d, 1C, C10), 129.7 (d, 1C, C12), 122.7 (d, 1C, C11), 113.2 (d, 1C, C9), 66.3 (s, 1C, C2), 55.8 (q, 1C, C13), 39.1 (t, 1C, C6), 37.6 (t, 1C, C3), 30.3 (t, 1C, C5), 22.9 (t, 1C, C4).

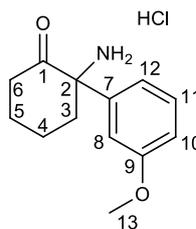
HR-MS (ESI): m/z berechnet für C₁₃H₁₇NNaO₂ [M+Na]⁺: 242.11515; gefunden: 242.11514.

5.2.5.1.1.6 Synthese von 2-Amino-2-(3-methoxyphenyl)cyclohexanon Hydrochlorid (43 HCl)



Titelverbindung **43 HCl** wurde entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift **J** aus Amin **43** (41 mg, 0.19 mmol) hergestellt. Nach einer Trocknung im Vakuum wurden 47 mg von Hydrochlorid **43 HCl** quantitativ als gelblicher Feststoff erhalten.

M (C₁₃H₁₈ClNO₂) = 255.74 g/mol.



43 HCl

LC-MS: t_R = 1.21 min; (ESI) m/z = 220 [M+H]⁺, 261 [M+ACN+H]⁺, 439 [2M+H]⁺.

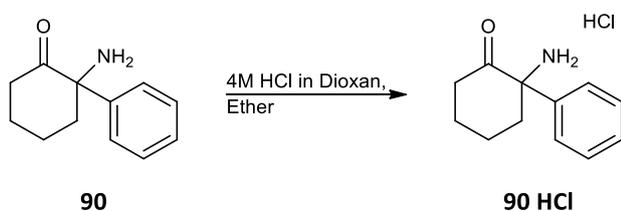
FT-IR [ν in cm^{-1}]: 3389 (br), 2939 (s), 2868 (s), 1722 (s), 1601 (m), 1517 (m), 1433 (m), 1292 (m), 1272 (m), 1250 (s), 1114 (m), 1041 (s), 790 (m).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ [ppm] = 7.49 (t, $^3J = 8.1$ Hz, 1H, H11), 7.09 (dd, $^3J = 8.4$ Hz, $^4J = 2.4$ Hz, 1H), 7.03 (dd, $^3J = 7.8$ Hz, $^4J = 1.8$ Hz, 1H), 6.99 – 6.95 (m, 1H, H8), 3.85 (s, 3H, H13), 3.19 – 3.09 (m, 1H), 2.53 – 2.42 (m, 2H), 2.16 – 2.02 (m, 2H), 2.00 – 1.90 (m, 1H), 1.88 – 1.70 (m, 2H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CD_3OD): δ [ppm] = 207.0 (s, 1C, C1), 162.2 (s, 1C, C9), 135.5 (s, 1C, C7), 132.3 (d, 1C), 120.3 (d, 1C), 116.4 (d, 1C), 114.3 (d, 1C), 68.2 (s, 1C, C2), 56.0 (q, 1C, C13), 39.9 (t, 1C), 35.7 (t, 1C), 28.6 (t, 1C), 22.8 (t, 1C).

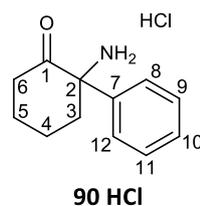
HR-MS (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NNaO}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 242.11515; gefunden: 242.11512.

5.2.5.1.1.7 Synthese von Deschloronorketamin Hydrochlorid (90 HCl)



Titelverbindung **90 HCl** wurde entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift J aus Amin **90** (45 mg, 0.24 mmol) hergestellt. Nach einer Trocknung im Vakuum wurden 53 mg von Hydrochlorid **90 HCl** quantitativ als farbloser Feststoff erhalten.

M ($\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{ClNO}$) = 225.71 g/mol.



LC-MS: $t_R = 0.93$ min; (ESI) $m/z = 190$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, 231 $[\text{M}+\text{ACN}+\text{H}]^+$, 379 $[2\text{M}+\text{H}]^+$.

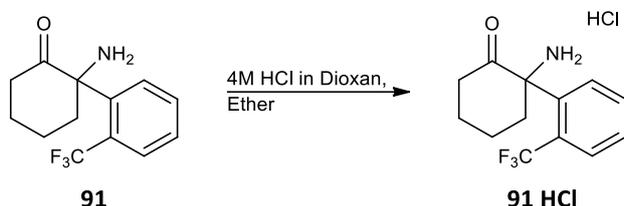
FT-IR [ν in cm^{-1}]: 3374 (br), 2951 (m), 1721 (s), 1623 (m), 1532 (m), 1452 (m), 1357 (m).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ [ppm] = 7.61 – 7.51 (m, 3H), 7.50 – 7.45 (m, 2H), 3.21 – 3.12 (m, 1H, H3A), 2.54 – 2.40 (m, 2H, H6), 2.16 – 2.02 (m, 2H, H3B/H5A), 2.01 – 1.88 (m, 1H, H4A), 1.86 – 1.71 (m, 2H, H4B/H5B).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CD_3OD): δ [ppm] = 207.1 (s, 1C, C1), 134.2 (s, 1C, C7), 131.4 (d, 1C, C10), 131.1 (d, 2C), 128.5 (d, 2C), 68.3 (s, 1C, C2), 39.9 (t, 1C, C6), 35.7 (t, 1C, C3), 28.7 (t, 1C, C5), 22.7 (t, 1C, C4).

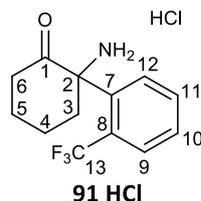
HR-MS (ESI): m/z berechnet für $C_{12}H_{15}NNaO$ $[M+Na]^+$: 212.10459; gefunden: 212.10457.

5.2.5.1.1.8 Synthese von 2-Amino-2-(2-(trifluormethyl)phenyl)cyclohexanon Hydrochlorid (**91 HCl**)



Titelverbindung **91 HCl** wurde entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift **J** aus Amin **91** (35 mg, 0.14 mmol) hergestellt. Nach einer Trocknung im Vakuum wurden 39 mg von Hydrochlorid **91 HCl** quantitativ als farbloser Feststoff erhalten.

M ($C_{13}H_{15}ClF_3NO$) = 293.71g/mol.



LC-MS: t_R = 1.39 min; (ESI) m/z = 258 $[M+H]^+$, 299 $[M+ACN+H]^+$, 515 $[2M+H]^+$.

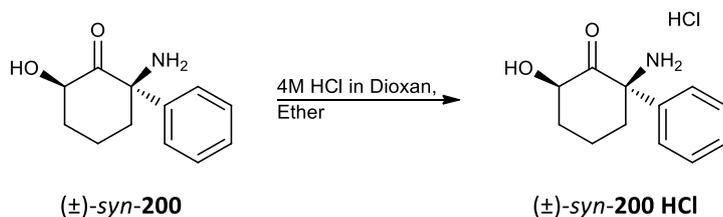
FT-IR [ν in cm^{-1}]: 3383 (br), 2931 (m), 2871 (m), 1729 (s), 1604 (w), 1448 (m), 1304 (s), 1182 (s), 1039 (m), 773 (m).

1H -NMR (400 MHz, CD_3OD): δ [ppm] = 8.12 (d, 3J = 8.1 Hz, 1H, H12), 7.99 (d, 3J = 7.9 Hz, 1H, H9), 7.94 (t, 3J = 7.6 Hz, 1H, H11), 7.80 (t, 3J = 7.6 Hz, 1H, H10), 3.48 – 3.39 (m, 1H, H3A), 2.54 – 2.44 (m, 2H, H6), 2.16 – 1.99 (m, 2H, H3B/H5A), 1.97 – 1.88 (m, 1H, H4A), 1.86 – 1.72 (m, 2H, H4B/H5B).

^{13}C -NMR (101 MHz, CD_3OD): δ [ppm] = 206.2 (s, 1C, C1), 135.1 (d, 1C, C11), 132.4 (d, 1C), 132.3 (d, 1C), 131.4 (s, 1C, C7), 130.3 (dq, $^3J_{(CF)}$ = 6.7 Hz, 1C, C9), 129.7 (sq, $^2J_{(CF)}$ = 31.2 Hz, 1C, C8), 125.0 (sq, $^1J_{(CF)}$ = 272 Hz, 1C, C13), 68.7 (s, 1C, C2), 40.6 (t, 1C), 40.5 (t, 1C), 31.1 (t, 1C, C5), 23.0 (t, 1C, C4).

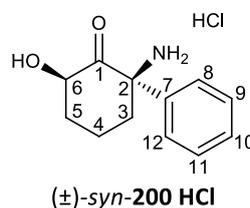
HR-MS (ESI): m/z berechnet für $C_{13}H_{14}F_3NNaO$ $[M+Na]^+$: 280.09197; gefunden: 280.09194.

5.2.5.1.1.9 Synthese von (\pm)-(2*R*,6*R*)-Deschlorohydroxynorketamin Hydrochlorid ((\pm)-*syn*-200 HCl)



Titelverbindung (\pm)-*syn*-200 HCl wurde entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift J aus Amin (\pm)-*syn*-200 (28 mg, 0.14 mmol) hergestellt. Nach einer Trocknung im Vakuum wurden 32 mg von Hydrochlorid (\pm)-*syn*-200 HCl quantitativ als farbloser Feststoff erhalten.

M ($C_{12}H_{16}ClNO_2$) = 241.71 g/mol.



LC-MS: t_R = 0.75 min; (ESI) m/z = 206 $[M+H]^+$, 247 $[M+ACN+H]^+$.

FT-IR [ν in cm^{-1}]: 3373 (br), 2926 (s), 2870 (s), 1734 (s), 1663 (m), 1557 (m), 1465 (m), 1450 (m), 1377 (w), 1105 (m).

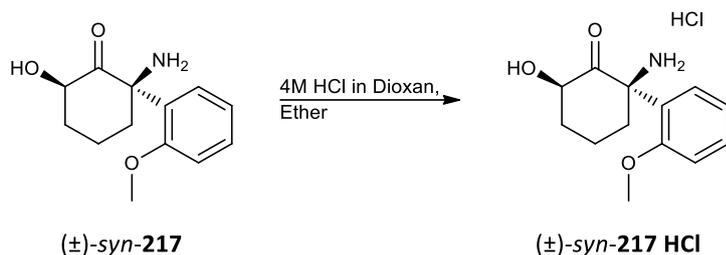
1H -NMR (400 MHz, CD_3OD): δ [ppm] = 7.61 – 7.53 (m, 3H, H9-11), 7.48 – 7.44 (m, 2H, H8/H12), 4.25 (dd, 3J = 12.1, 6.7 Hz, 1H, H6), 3.19 – 3.11 (m, 1H, H3A), 2.34 – 2.26 (m, 1H, H5A), 2.12 – 1.93 (m, 2H, H3B/H4A), 1.87 – 1.64 (m, 2H, H4B/H5B).

^{13}C -NMR (101 MHz, CD_3OD): δ [ppm] = 207.5 (s, 1C, C1), 134.0 (s, 1C, C7), 131.6 (t, 1C, C10), 131.2 (t, 2C, C9/C11), 128.5 (t, 2C, C8/C12), 74.3 (d, 1C, C6), 68.3 (s, 1C, C2), 37.8 (t, 1C, C5), 35.5 (t, 1C, C3), 20.2 (t, 1C, C4).

HR-MS (ESI): m/z berechnet für $C_{12}H_{16}NO_2$ $[M+H]^+$: 206.11756; gefunden: 206.11757.

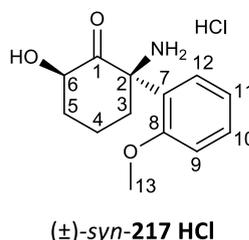
Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.^[263]

5.2.5.1.1.10 Synthese von (\pm)-(2*R*,6*R*)-2-Amino-6-hydroxy-2-(2-methoxyphenyl)cyclohexanon Hydrochlorid ((\pm)-*syn*-217 HCl)



Titelverbindung (\pm)-*syn*-217 HCl wurde entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift J aus Amin (\pm)-*syn*-217 (14 mg, 0.06 mmol) hergestellt. Nach einer Trocknung im Vakuum wurden 16 mg von Hydrochlorid (\pm)-*syn*-217 HCl quantitativ als gelblicher Feststoff erhalten.

M ($\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{ClNO}_3$) = 271.74 g/mol.



LC-MS: $t_R = 0.76$ min; (ESI) $m/z = 236$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$, 277 [$\text{M}+\text{ACN}+\text{H}$] $^+$, 471 [$2\text{M}+\text{H}$] $^+$.

FT-IR [ν in cm^{-1}]: 3383 (br), 2925 (s), 2854 (m), 1737 (s), 1634 (w), 1600 (m), 1586 (m), 1493 (s), 1463 (m), 1255 (s), 1182 (m), 1117 (m), 1021 (w), 758 (s).

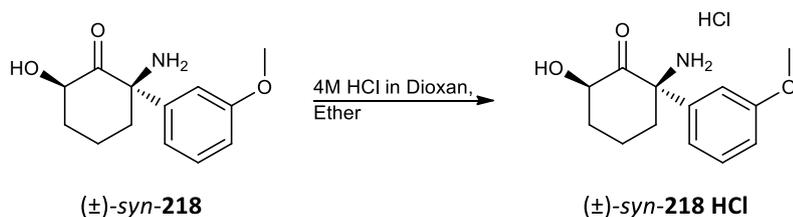
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ [ppm] = 7.67 (dd, $^3J = 7.9$ Hz, $^4J = 1.6$ Hz, 1H, H12), 7.57 – 7.52 (m, 1H, H10), 7.21 – 7.13 (m, 2H, H9/H11), 4.16 (dd, $^3J = 12.0$, 6.6 Hz, 1H, H6), 3.81 (s, 3H, H13), 3.13 – 3.06 (m, 1H, H3A), 2.30 – 2.21 (m, 1H, H5A), 1.92 – 1.72 (m, 3H, H3B/H4), 1.63 – 1.51 (m, 1H, H5B).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CD_3OD): δ [ppm] = 207.5 (s, 1C, C1), 158.5 (s, 1C, C8), 133.5 (d, 1C, C10), 129.5 (d, 1C, C12), 122.8 (d, 1C, C11), 122.4 (s, 1C, C7), 113.3 (d, 1C, C9), 73.5 (d, 1C, C6), 66.0 (s, 1C, C2), 56.1 (q, 1C, C13), 39.3 (t, 1C, C5), 37.0 (t, 1C, C3), 20.2 (t, 1C, C4).

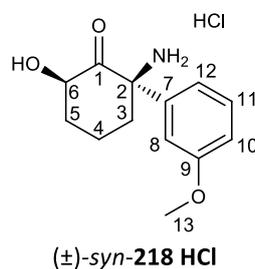
HR-MS (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NNaO}_3$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$: 258.11006; gefunden: 258.11009.

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.^[307]

5.2.5.1.11 Synthese von (±)-(2*R*,6*R*)-2-Amino-6-hydroxy-2-(3-methoxyphenyl)cyclohexanon Hydrochlorid ((±)-*syn*-218 HCl)



Titelverbindung (±)-*syn*-218 HCl wurde entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift J aus Amin (±)-*syn*-218 (80 mg, 0.34 mmol) hergestellt. Nach einer Trocknung im Vakuum wurden 92 mg von Hydrochlorid (±)-*syn*-218 HCl quantitativ als gelblicher Feststoff erhalten.



M (C₁₃H₁₈ClNO₃) = 271.74 g/mol.

LC-MS: $t_R = 0.76$ min; (ESI) $m/z = 236$ [M+H]⁺, 277 [M+ACN+H]⁺, 471 [2M+H]⁺.

FT-IR [ν in cm⁻¹]: 3369 (br), 2932 (m), 2871 (m), 1732 (s), 1601 (s), 1585 (m), 1433 (m), 1292 (s), 1260 (s), 1107 (m), 1040 (m), 787 (m).

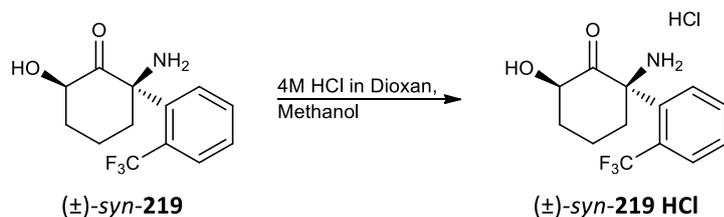
¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): δ [ppm] = 7.49 (t, ³ $J = 8.0$ Hz, 1H, H11), 7.10 (dd, ³ $J = 8.3$ Hz, ⁴ $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.03 (d, ³ $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.97 – 6.93 (m, 1H, H8), 4.27 (dd, ³ $J = 12.2$, 6.6 Hz, 1H, H6), 3.84 (s, 3H, H13), 3.16 – 3.08 (m, 1H), 2.34 – 2.25 (m, 1H), 2.10 – 1.94 (m, 2H), 1.89 – 1.61 (m, 2H).

¹³C-NMR (101 MHz, CD₃OD): δ [ppm] = 207.3 (s, 1C, C1), 162.3 (s, 1C, C9), 135.3 (s, 1C, C7), 132.4 (d, 1C), 120.2 (d, 1C), 116.7 (d, 1C), 114.3 (d, 1C), 74.4 (d, 1C, C6), 68.2 (s, 1C, C2), 56.0 (q, 1C, C13), 37.7 (t, 1C), 35.6 (t, 1C), 20.3 (t, 1C).

HR-MS (ESI): m/z berechnet für C₁₃H₁₇NNaO₃ [M+Na]⁺: 258.11006; gefunden: 258.11013.

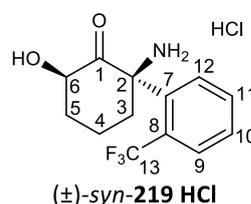
Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.^[307]

5.2.5.1.1.12 Synthese von (\pm)-(2*R*,6*R*)-2-Amino-6-hydroxy-2-(2-(trifluormethyl)phenyl)cyclohexanon Hydrochlorid ((\pm)-*syn*-219 HCl)



Titelverbindung (\pm)-*syn*-219 HCl wurde entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift J aus Amin (\pm)-*syn*-219 (85 mg, 0.31 mmol) hergestellt. Nach einer Trocknung im Vakuum wurden 96 mg von Hydrochlorid (\pm)-*syn*-219 HCl quantitativ als gelblicher Feststoff erhalten.

M ($C_{13}H_{15}ClF_3NO_2$) = 309.71g/mol.



LC-MS: $t_R = 0.77$ min; (ESI) $m/z = 274$ $[M+H]^+$, 315 $[M+ACN+H]^+$, 547 $[2M+H]^+$.

FT-IR [ν in cm^{-1}]: 3332 (br), 2951 (m), 2871 (m), 1739 (s), 1604 (w), 1449 (m), 1304 (s), 1182 (m), 11180 (s), 1040 (m), 774 (m).

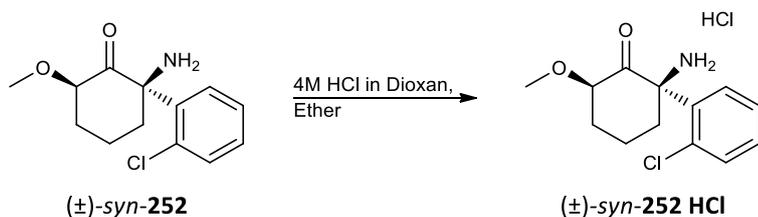
1H -NMR (400 MHz, CD_3OD): δ [ppm] = 8.09 (d, $^3J = 8.1$ Hz, 1H, H12), 8.00 (dd, $^3J = 7.9$ Hz, $^4J = 1.5$ Hz, 1H, H9), 7.93 (td, $^3J = 7.8$ Hz, $^4J = 1.5$ Hz, 1H, H11), 7.81 (t, $^3J = 7.7$ Hz, 1H, H10), 4.27 (dd, $^3J = 11.6$, 6.7 Hz, 1H, H6), 3.45 – 3.38 (m, 1H, H3A), 2.36 – 2.25 (m, 1H, H5A), 2.06 – 1.90 (m, 2H, H3B/H4A), 1.82 – 1.65 (m, 2H, H4B/H5B).

^{13}C -NMR (101 MHz, CD_3OD): δ [ppm] = 206.4 (s, 1C, C1), 135.1 (d, 1C, C11), 132.6 (d, 1C, C10), 132.3 (d, 1C, C12), 131.0 (s, 1C, C7), 130.3 (dq, $^3J_{CF} = 6.9$ Hz, 1C, C9), 129.7 (sq, $^2J_{CF} = 30.8$ Hz, 1C, C8), 125.0 (sq, $^1J_{CF} = 273$ Hz, 1C, C13), 74.6 (d, 1C, C6), 68.4 (s, 1C, C2), 40.1 (t, 1C, C5), 39.8 (t, 1C, C3), 20.1 (t, 1C, C4).

HR-MS (ESI): m/z berechnet für $C_{13}H_{15}F_3NO_2$ $[M+H]^+$: 274.10494; gefunden: 274.10505.

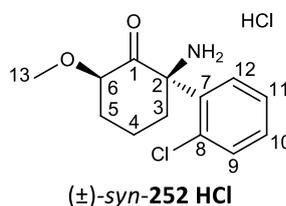
Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.^[307]

5.2.5.1.13 Synthese von (±)-(2*R*,6*R*)-2-Amino-2-(2-chlorphenyl)-6-methoxycyclohexanon Hydrochlorid ((±)-*syn*-252 HCl)



Titelverbindung (±)-*syn*-252 HCl wurde entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift J aus Amin (±)-*syn*-252 (29 mg, 0.11 mmol) hergestellt. Nach einer Trocknung im Vakuum wurden 32 mg von Hydrochlorid (±)-*syn*-252 HCl quantitativ als gelblicher Feststoff erhalten.

M (C₁₃H₁₇Cl₂NO₂) = 290.19 g/mol.



LC-MS: t_R = 1.02 min; (ESI) m/z = 254 [M+H]⁺, 295 [M+ACN+H]⁺, 507 [2M+H]⁺.

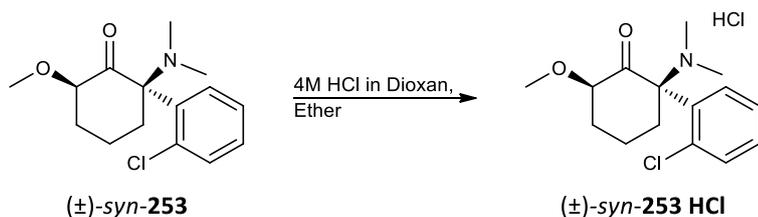
FT-IR [ν in cm⁻¹]: 3380 (br), 2921 (m), 2851 (m), 1737 (s), 1635 (m), 1465 (m), 1437 (m), 1203 (m), 1177 (m), 1105 (s), 751 (s).

¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): δ [ppm] = 7.93 – 7.83 (m, 1H), 7.65 – 7.32 (m, 3H), 4.02 – 3.88 (m, 1H, H6), 3.40 (s, 3H, H13), 3.27 – 3.11 (m, 1H), 2.40 – 2.24 (m, 1H), 2.00 – 1.70 (m, 3H), 1.68 – 1.50 (m, 1H).

¹³C-NMR (101 MHz, CD₃OD): δ [ppm] = 206.6 (s, 1C, C1), 136.7 (s, 1C), 135.2 (s, 1C), 133.7 (d, 1C), 133.0 (d, 1C), 131.7 (d, 1C), 129.8 (d, 1C), 82.8 (d, 1C, C6), 68.8 (s, 1C, C2), 58.1 (q, 1C, C13), 38.6 (t, 1C), 37.5 (t, 1C), 20.0 (t, 1C).

HR-MS (ESI): m/z berechnet für C₁₃H₁₇ClNO₂ [M+H]⁺: 254.09423; gefunden: 254.09437.

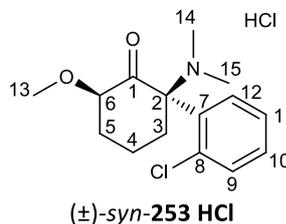
5.2.5.1.14 Synthese von (±)-(2*R*,6*R*)-2-(2-Chlorphenyl)-2-(dimethylamino)-6-methoxycyclohexanon Hydrochlorid ((±)-*syn*-253 HCl)



Titelverbindung (±)-*syn*-253 HCl wurde entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift J aus

Amin (\pm)-*syn*-**253** (36 mg, 0.13 mmol) hergestellt. Nach einer Trocknung im Vakuum wurden 40 mg von Hydrochlorid (\pm)-*syn*-**253 HCl** quantitativ als farbloser hygroskopischer Feststoff erhalten.

M ($C_{15}H_{21}Cl_2NO_2$) = 318.24 g/mol.



LC-MS: t_R = 1.08 min; (ESI) m/z = 282 $[M+H]^+$.

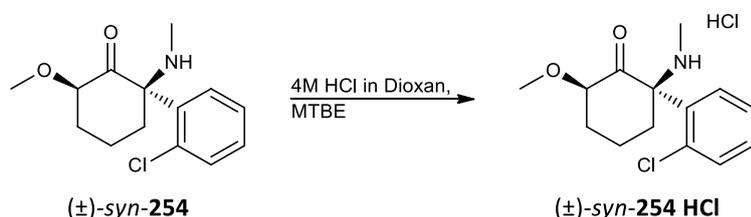
FT-IR [ν in cm^{-1}]: 3382 (br), 2931 (m), 1734 (s), 1634 (m), 1463 (m), 1432 (m), 1124 (s), 1088 (s), 750 (s).

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 8.17 – 8.05 (m, 1H), 7.69 – 7.52 (m, 3H), 3.99 (dd, 3J = 11.8, 6.6 Hz, 1H, H6), 3.50 (s, 3H, H13), 3.48 – 3.41 (m, 1H, H3A), 3.12 – 2.80 (m, 6H, H14/H15), 2.47 – 2.29 (m, 2H, H3B/H5A), 2.02 – 1.88 (m, 1H, H4A), 1.75 – 1.65 (m, 1H, H5B), 1.54 – 1.42 (m, 1H, H4B).

^{13}C -NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 202.7 (s, 1C, C1), 135.5 (s, 1C), 132.9 (d, 1C), 132.9 (d, 1C), 132.3 (d, 1C), 129.0 (d, 1C), 127.5 (s, 1C), 82.9 (d, 1C, C6), 69.9 (s, 1C, C2), 57.7 (q, 1C, C13), 36.7 (t, 1C, C3), 35.5 (t, 1C, C5), 18.9 (t, 1C, C4).

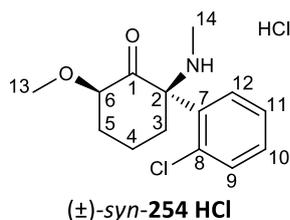
HR-MS (ESI): m/z berechnet für $C_{15}H_{21}ClNO_2$ $[M+H]^+$: 282.12553; gefunden: 282.12548.

5.2.5.1.15 Synthese von (\pm)-(2*R*,6*R*)-2-(2-Chlorphenyl)-6-methoxy-2-(methylamino)cyclohexanon Hydrochlorid ((\pm)-*syn*-**254 HCl**)



Titelverbindung (\pm)-*syn*-**254 HCl** wurde entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift **J** aus Amin (\pm)-*syn*-**254** (14 mg, 0.05 mmol) hergestellt. Nach einer Trocknung im Vakuum wurden 15 mg von Hydrochlorid (\pm)-*syn*-**254 HCl** quantitativ als farbloser Feststoff erhalten.

M (C₁₄H₁₉Cl₂NO₂) = 304.21 g/mol.



LC-MS: $t_R = 1.11$ min; (ESI) $m/z = 268$ [M+H]⁺, 309 [M+ACN+H]⁺.

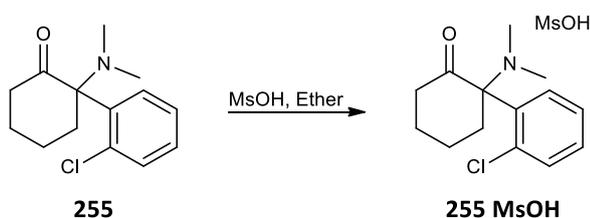
FT-IR [ν in cm⁻¹]: 3390 (br), 2932 (m), 2873 (m), 1735 (s), 1633 (w), 1588 (w), 1464 (m), 1203 (m), 1125 (s), 1096 (s), 1044 (m), 752 (s).

¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): δ [ppm] = 7.95 – 7.86 (m, 1H), 7.70 – 7.51 (m, 3H), 4.02 (dd, ³ $J = 11.6, 6.6$ Hz, 1H, H6), 3.43 (s, 3H, H13), 2.37 (s, 3H, H14), 2.00 – 1.72 (m, 4H), 1.69 – 1.56 (m, 2H).

¹³C-NMR (101 MHz, CD₃OD): δ [ppm] = 207.0 (s, 1C, C1), 135.6 (s, 1C), 134.1 (d, 1C), 133.3 (d, 1C), 133.3 (d, 1C), 129.8 (d, 1C), 128.8 (s, 1C), 83.2 (d, 1C, C6), 73.8 (s, 1C, C2), 58.1 (q, 1C, C13), 37.5 (t, 1C), 36.6 (t, 1C), 28.0 (q, 1C, C14), 19.9 (t, 1C, C4).

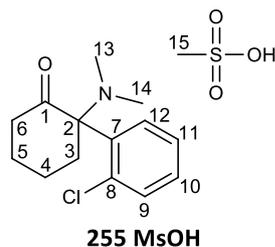
HR-MS (ESI): m/z berechnet für C₁₄H₁₉ClNO₂ [M+H]⁺: 268.10988; gefunden: 268.10995.

5.2.5.1.16 Synthese von 2-(2-Chlorphenyl)-2-(dimethylamino)cyclohexanon Mesylat (**255 MsOH**)



Zur Herstellung von Mesylat **255 MsOH** wurden 9.7 μ l Methansulfonsäure (0.15 mmol, 1.00 Äq.) zu einer Lösung aus 38 mg Dimethylamin **255** (0.15 mmol, 1.00 Äq.) in 0.5 ml Ether gegeben. Das Lösungsmittel wurde anschließend bei reduziertem Druck abdestilliert und der Rückstand im Vakuum getrocknet. Es wurden 52 mg von Mesylat **255 MsOH** quantitativ als farbloser Feststoff erhalten.

M (C₁₅H₂₂ClNO₄S) = 347.86 g/mol.



LC-MS: $t_R = 1.33$ min; (ESI) $m/z = 252$ [M+H]⁺.

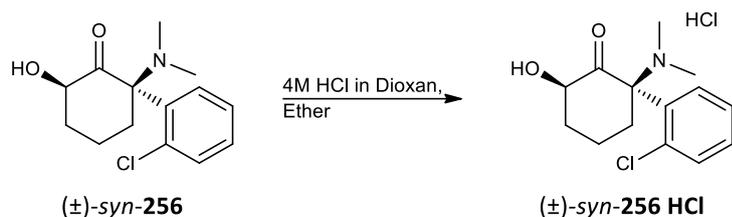
FT-IR [ν in cm⁻¹]: 3419 (br), 3026 (w), 2940 (m), 2869 (m), 1721 (s), 1651 (m), 1463 (m), 1434 (m), 1306 (w), 1179 (s), 1040 (s), 771 (m).

¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): δ [ppm] = 8.02 (d ³J = 7.5 Hz, 1H, H12), 7.74 – 7.64 (m, 3H, H9-11), 3.55 – 3.47 (m, 1H, H3A), 2.78 (s, 6H, H13-14), 2.72 (s, 3H, H15), 2.71 – 2.67 (m, 2H, H6), 2.15 – 2.05 (m, 1H, H5A), 2.01 – 1.88 (m, 2H, H3B, H4A), 1.85 – 1.72- (m, 1H, H5B), 1.61 – 1.47 (m, 1H, H4B).

¹³C-NMR (101 MHz, CD₃OD): δ [ppm] = 207.5 (s, 1C, C1), 137.1 (s, 1C, C8), 134.3 (d, 1C), 134.0 (d, 1C), 133.8 (d, 1C), 130.0 (d, 1C), 127.2 (s, 1C, C7), 79.3 (s, 1C, C2), 42.5 (t, 1C, C6), 41.2 (q, 1C, C13), 39.5 (q, 1C, C15), 38.8 (q, 1C, C14), 38.6 (t, 1C, C3), 31.0 (t, 1C, C5), 23.2 (t, 1C, C4).

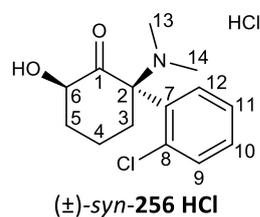
HR-MS (ESI): m/z berechnet für C₁₄H₁₈ClNNaO [M+Na]⁺: 274.09691; gefunden: 274.09686.

5.2.5.1.17 Synthese von (±)-(2*R*,6*R*)-2-(2-Chlorphenyl)-2-(dimethylamino)-6-hydroxycyclohexanon Hydrochlorid ((±)-*syn*-256 HCl)



Titelverbindung (±)-*syn*-256 HCl wurde entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift J aus Amin (±)-*syn*-256 (12 mg, 0.05 mmol) hergestellt. Nach einer Trocknung im Vakuum wurden 13 mg von Hydrochlorid (±)-*syn*-256 HCl quantitativ als farbloser hygroskopischer Feststoff erhalten.

M (C₁₄H₁₉Cl₂NO₂) = 304.21 g/mol.



LC-MS: $t_R = 0.77$ min; (ESI) $m/z = 268$ $[M+H]^+$, 309 $[M+ACN+H]^+$.

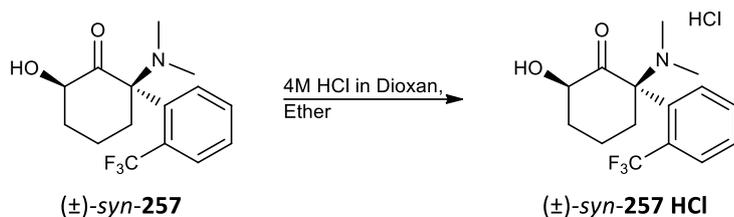
FT-IR [ν in cm^{-1}]: 3357 (br), 2948 (m), 2872 (m), 1731 (s), 1685 (m), 1635 (m), 1462 (m), 1433 (s), 1087 (s), 749 (s).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ [ppm] = 8.00 – 7.91 (m, 1H), 7.74 – 7.62 (m, 3H), 4.41 (dd, $^3J = 11.8, 6.7$ Hz, 1H, H6), 3.52 – 3.43 (m, 1H, H3A), 2.66 (s, 6H, H13-14), 2.33 – 2.24 (m, 1H, H5A), 1.96 – 1.81 (m, 2H, H3B/H4A), 1.70 – 1.47 (m, 2H, H4B/H5B).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CD_3OD): δ [ppm] = 134.5 (d, 1C), 133.8 (d, 1C), 133.8 (d, 1C), 129.9 (d, 1C), 76.2 (d, 1C, C6), 40.4 (q, 2C, C13-14), 39.7 (t, 1C, C5), 38.0 (t, 1C, C3), 20.1 (t, 1C, C4).

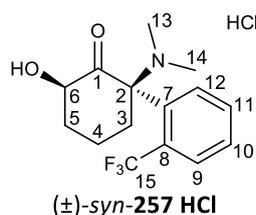
HR-MS (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{ClNNaO}_2$ $[M+Na]^+$: 290.09183; gefunden: 290.09186.

5.2.5.1.18 Synthese von (\pm)-(2*R*,6*R*)-2-(Dimethylamino)-6-hydroxy-2-(2-(trifluormethyl)phenyl)cyclohexanon Hydrochlorid ((\pm)-*syn*-257 HCl)



Titelverbindung (\pm)-*syn*-257 HCl wurde entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift J aus Amin (\pm)-*syn*-257 (9 mg, 0.03 mmol) hergestellt. Nach einer Trocknung im Vakuum wurden 10 mg von Hydrochlorid (\pm)-*syn*-257 HCl quantitativ als beiger Feststoff erhalten.

M ($\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{ClF}_3\text{NO}_2$) = 337.78 g/mol.



LC-MS: $t_R = 0.76$ min; (ESI) $m/z = 302$ $[M+H]^+$, 343 $[M+ACN+H]^+$.

FT-IR [ν in cm^{-1}]: 3373 (br), 2924 (w), 2853 (w), 1738 (m), 1654 (w), 1603 (w), 1580 (w), 1465 (m), 1448 (m), 1309 (s), 1182 (m), 1127 (s), 1086 (m), 778 (m).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ [ppm] = 8.17 (d, $^3J = 8.2$ Hz, 1H, H12), 8.06 (d, $^3J = 7.8$ Hz, 1H, H9), 7.98 (t, $^3J = 7.7$ Hz, 1H, H11), 7.92 – 7.86 (m, 1H, H10), 4.23 (dd, $^3J = 11.7, 6.8$ Hz, 1H, H6), 3.53 – 3.44 (m, 1H, H3A), 2.99 (s, 3H, H13), 2.48 (s, 3H, H14), 2.34 – 2.23 (m, 2H, H3B/H5A), 2.04 – 1.95 (m, 1H, H4A), 1.78 – 1.59 (m, 2H, H4B/H5B).

¹³C-NMR (101 MHz, CD₃OD): δ [ppm] = 205.4 (s, 1C, C1), 135.1 (d, 1C, C11), 134.3 (d, 1C, C12), 133.5 (d, 1C, C10), 131.3 (dq, ³J_(CF) = 6.3 Hz, 1C, C9), 130.8 (sq, ²J_(CF) = 30.9 Hz, 1C, C8), 127.6 (s, 1C, C7), 125.0 (sq, ¹J_(CF) = 275 Hz, 1C, C15), 79.8 (s, 1C, C2), 75.1 (d, 1C, C6), 42.4 (q, 1C, C13), 41.6 (q, 1C, C14), 39.6 (t, 1C, C5), 34.8 (t, 1C, C3), 20.3 (t, 1C, C4).

HR-MS (ESI): m/z berechnet für C₁₅H₁₈F₃NNaO₂ [M+Na]⁺: 324.11818; gefunden: 324.11820.

6 Literaturverzeichnis

- [1] (Hrsg.) für die Leitliniengruppe Unipolare Depression DGPPN, BÄK, KBV, AWMF, *S3-Leitlinie / Nationale Versorgungs-Leitlinie Unipolare Depression Langfassung*, Berlin, **2015**.
- [2] H.-U. Wittchen, F. Jacobi, M. Klose, L. Ryl, *Depressive Erkrankungen*, Robert Koch-Institut, Berlin, **2010**.
- [3] A. Dolatshah, H. R. Vosoughifar, *J. Water Sci. Res.* **2012**, *4*, 11–18.
- [4] S. J. Millard, K. Weston-Green, K. A. Newell, *Neurosci. Biobehav. Rev.* **2017**, *80*, 743–765.
- [5] E. Dale, B. Bang-Andersen, C. Sánchez, *Biochem. Pharmacol.* **2015**, *95*, 81–97.
- [6] J. J. Schildkraut, *Am. J. Psychiatry* **1965**, *122*, 509–522.
- [7] W. E. Bunney, J. M. Davis, *Arch. Gen. Psychiatry* **1965**, *13*, 483–494.
- [8] F. Quitkin, A. Rifkin, D. F. Klein, *Arch. Gen. Psychiatry* **1979**, *36*, 749–760.
- [9] S. M. Stahl, *J. Affect. Disord.* **1998**, *51*, 215–235.
- [10] I. Fagervall, S. B. Ross, *Biochem. Pharmacol.* **1986**, *35*, 1381–1387.
- [11] P. K. Gillman, *Br. J. Pharmacol.* **2007**, *151*, 737–748.
- [12] J. M. Ferguson, *J. Clin. Psychiatry* **2001**, *3*, 22–27.
- [13] R. A. Sansone, L. A. Sansone, *Innov. Clin. Neurosci.* **2014**, *11*, 37–42.
- [14] J. A. Rush, M. H. Trivedi, S. R. Wisniewski, A. A. Nierenberg, J. W. Stewart, D. Warden, G. Niederehe, M. E. Thase, P. W. Lavori, B. D. Lebowitz, *et al.*, *Am. J. Psychiatry* **2006**, *163*, 1905–1917.
- [15] C. Wijeratne, P. Sachdev, *Aust. N. Z. J. Psychiatry* **2008**, *42*, 751–762.
- [16] G. Collo, E. Merlo Pich, *Neural Regen. Res.* **2018**, *13*, 645–646.
- [17] C. Pittenger, R. S. Duman, *Neuropsychopharmacology* **2008**, *33*, 88–109.
- [18] R. S. Duman, *Eur. Psychiatry* **2002**, *17*, 306–310.
- [19] C. Normann, S. Frase, V. Haug, G. von Wolff, K. Clark, P. Münzer, A. Dorner, J. Scholliers, M. Horn, T. Vo Van, *et al.*, *Biol. Psychiatry* **2018**, *84*, 55–64.
- [20] C. T. Li, K. C. Yang, W. C. Lin, *Front. Psychiatry* **2019**, *9*, 1–11.
- [21] R. Trullas, P. Skolnick, *Eur. J. Pharmacol.* **1990**, *185*, 1–10.
- [22] L. Musazzi, G. Treccani, M. Popoli, *Expert Rev. Neurother.* **2012**, *12*, 1169–1172.
- [23] A. Pilc, J. M. Wierońska, P. Skolnick, *Biol. Psychiatry* **2013**, *73*, 1125–1132.
- [24] W. J. McEntee, T. H. Crook, *Psychopharmacology (Berl)*. **1993**, *111*, 391–401.
- [25] R. Machado-Vieira, G. Salvatore, L. Ibrahim, N. Diaz-Granados, C. Zarate Jr., *Curr.*

- Pharm. Des.* **2009**, *15*, 1595–1611.
- [26] M. W. Tyler, H. B. Yourish, D. F. Ionescu, S. J. Haggarty, *ACS Chem. Neurosci.* **2017**, *8*, 1122–1134.
- [27] C. L. Salussolia, M. L. Prodromou, P. Borker, L. P. Wollmuth, *J. Neurosci.* **2011**, *31*, 11295–11304.
- [28] M. Benveniste, M. L. Mayer, *Biophys. J.* **1991**, *59*, 560–573.
- [29] V. R. Rao, S. Finkbeiner, *Trends Neurosci.* **2007**, *30*, 284–291.
- [30] S. S. Kokane, R. J. Armant, C. A. Bolaños-Guzmán, L. I. Perrotti, *Behav. Brain Res.* **2020**, *384*, 112548.
- [31] J. F. MacDonald, M. C. Bartlett, I. Mody, J. N. Reynolds, M. W. Salter, *Adv. Exp. Med. Biol.* **1990**, *268*, 27–34.
- [32] I. H. Greger, E. B. Ziff, A. C. Penn, *Trends Neurosci.* **2007**, *30*, 407–416.
- [33] S. Cull-Candy, L. Kelly, M. Farrant, *Curr. Opin. Neurobiol.* **2006**, *16*, 288–297.
- [34] K. Hashimoto, *Psychiatry Clin. Neurosci.* **2019**, *73*, 613–627.
- [35] R. Machado-Vieira, I. D. Henter, C. A. Zarate, *Prog. Neurobiol.* **2017**, *152*, 21–37.
- [36] C. A. Zarate, *Eur. Neuropsychopharmacol.* **2022**, *54*, 72–74.
- [37] R. M. Berman, A. Cappiello, A. Anand, D. A. Oren, G. R. Heninger, D. S. Charney, J. H. Krystal, *Biol. Psychiatry* **2000**, *47*, 351–354.
- [38] C. A. Zarate, J. B. Singh, P. J. Carlson, N. E. Brutsche, R. Ameli, D. A. Luckenbaugh, D. S. Charney, H. K. Manji, *Arch. Gen. Psychiatry* **2006**, *63*, 856–864.
- [39] K. Kashiwagi, T. Masuko, C. D. Nguyen, T. Kuno, I. Tanaka, K. Igarashi, K. Williams, *Mol. Pharmacol.* **2002**, *61*, 533–545.
- [40] Y. Zhang, F. Ye, T. Zhang, S. Lv, L. Zhou, D. Du, H. Lin, F. Guo, C. Luo, S. Zhu, *Nature* **2021**, *596*, 301–305.
- [41] J. E. Huettner, B. P. Bean, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **1988**, *85*, 1307–1311.
- [42] A. E. Autry, M. Adachi, E. Nosyreva, E. S. Na, M. F. Los, P. F. Cheng, E. T. Kavalali, L. M. Monteggia, *Nature* **2011**, *475*, 91–96.
- [43] S. Maeng, C. A. Zarate, J. Du, R. J. Schloesser, J. McCammon, G. Chen, H. K. Manji, *Biol. Psychiatry* **2008**, *63*, 349–352.
- [44] P. Zanos, R. Moaddel, P. J. Morris, P. Georgiou, J. Fischell, G. I. Elmer, M. Alkondon, P. Yuan, H. J. Pribut, N. S. Singh, *et al.*, *Nature* **2016**, *533*, 481–486.
- [45] J. Kornhuber, M. Weller, K. Schoppmeyer, P. Riederer, *J. Neural Transm. Suppl.* **1994**, 91–104.
- [46] D. J. Newport, L. L. Carpenter, W. M. McDonald, J. B. Potash, M. Tohen, C. B. Nemeroff, *Am. J. Psychiatry* **2015**, *172*, 950–966.

- [47] L. Ibrahim, N. Diazgranados, L. Jolkovsky, N. Brutsche, D. A. Luckenbaugh, W. Joseph Herring, W. Z. Potter, C. A. Zarate, *J. Clin. Psychopharmacol.* **2012**, *32*, 551–557.
- [48] S. H. Preskorn, B. Baker, S. Kolluri, F. S. Menniti, M. Krams, J. W. Landen, *J. Clin. Psychopharmacol.* **2008**, *28*, 631–637.
- [49] G. Sanacora, M. A. Smith, S. Pathak, H. L. Su, P. H. Boeijinga, D. J. McCarthy, M. C. Quirk, *Mol. Psychiatry* **2014**, *19*, 978–985.
- [50] G. Sanacora, M. R. Johnson, A. Khan, S. D. Atkinson, R. R. Riesenber, J. P. Schronen, M. A. Burke, J. M. Zajecka, L. Barra, H. L. Su, *et al.*, *Neuropsychopharmacology* **2017**, *42*, 844–853.
- [51] I. D. Henter, L. T. Park, C. A. Zarate, *CNS Drugs* **2021**, *35*, 527–543.
- [52] T. Kishimoto, J. M. Chawla, K. Hagi, C. A. Zarate, J. M. Kane, M. Bauer, C. U. Correll, *Psychol. Med.* **2016**, *46*, 1459–1472.
- [53] R. S. Duman, G. K. Aghajanian, G. Sanacora, J. H. Krystal, *Nat. Med.* **2016**, *22*, 238–249.
- [54] R. S. Duman, S. Deyama, M. V. Fogaca, *Eur. J. Neurosci.* **2021**, *53*, 126–139.
- [55] D. Hebb, *The Organization of Behavior. A Neuropsychological Theory*, Wiley, New York, **1949**.
- [56] J. Savitz, W. C. Drevets, *Neurosci. Biobehav. Rev.* **2009**, *33*, 699–771.
- [57] G. M. MacQueen, K. Yucel, V. H. Taylor, K. Macdonald, R. Joffe, *Biol. Psychiatry* **2008**, *64*, 880–883.
- [58] J. D. Bremner, *CNS Spectr.* **2002**, *7*, 129–139.
- [59] H. J. Kang, B. Voleti, T. Hajszan, G. Rajkowska, C. A. Stockmeier, P. Licznarski, A. Lepack, M. S. Majik, L. S. Jeong, M. Banasr, *et al.*, *Nat. Med.* **2012**, *18*, 1413–1417.
- [60] C. P. C. Galts, L. E. B. Bettio, D. C. Jewett, C. C. Yang, P. S. Brocardo, A. L. S. Rodrigues, J. S. Thacker, J. Gil-Mohapel, *Neurosci. Biobehav. Rev.* **2019**, *102*, 56–84.
- [61] C. G. Lyketsos, C. Steele, L. Baker, E. Galik, S. Kopunek, M. Steinberg, A. Warren, *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* **1997**, *9*, 556–561.
- [62] K. Wolf, *InFo Neurol. Psychiatr.* **2014**, *16*, 69–70.
- [63] C. S. Jernigan, D. B. Goswami, M. C. Austin, A. H. Iyo, A. Chandran, C. A. Stockmeier, B. Karolewicz, *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* **2011**, *35*, 1774–1779.
- [64] J. Dukart, F. Regen, F. Kherif, M. Colla, M. Bajbouj, I. Heuser, R. S. Frackowiak, B. Draganski, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2014**, *111*, 1156–1161.
- [65] C. C. Abbott, T. Jones, N. T. Lemke, P. Gallegos, S. M. McClintock, A. R. Mayer, J. Bustillo, V. D. Calhoun, *Transl. Psychiatry* **2014**, *4*, e483–487.
- [66] J. F. M. Vetencourt, A. Sale, A. Viegi, L. Baroncelli, R. De Pasquale, O. F. O. Leary, E. Castrén, L. Maffei, *Science* **2008**, *320*, 385–389.
- [67] E. Ampuero, F. J. Rubio, R. Falcon, M. Sandoval, G. Diaz-Veliz, R. E. Gonzalez, N. Earle, A.

- Dagnino-Subiabre, F. Aboitiz, F. Orrego, *et al.*, *Neuroscience* **2010**, *169*, 98–108.
- [68] N. Li, R. Liu, J. M. Dwyer, M. Banasr, B. Lee, H. Son, X. Li, G. Aghajanian, R. S. Duman, *Biol. Psychiatry* **2011**, *69*, 754–761.
- [69] N. Li, B. Lee, R. Liu, M. Banasr, J. M. Dwyer, M. Iwata, X. Li, G. Aghajanian, R. S. Duman, *Science* **2010**, *329*, 959–964.
- [70] C. A. Browne, I. Lucki, *Front. Pharmacol.* **2013**, *4*, 1–18.
- [71] E. F. Domino, *Anesthesiology* **2010**, *113*, 678–686.
- [72] V. H. Maddox, E. F. Godefroi, R. F. Parcell, *J. Med. Chem.* **1965**, *8*, 230–235.
- [73] G. Chen, C. R. Ensor, D. Russell, B. Bohner, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1959**, *127*, 241–250.
- [74] A. T. Shulgin, D. E. MacLean, *Clin. Toxicol.* **1976**, *9*, 553–560.
- [75] F. E. Greifenstein, M. DeVault, J. Yoshitake, J. E. Gajewski, *Anesth. Analg.* **1958**, *37*, 283–294.
- [76] H. Morris, J. Wallach, *Drug Test. Anal.* **2014**, *6*, 614–632.
- [77] V. E. H. Kassin, R. Gérardy, T. Toupy, Di. Collin, E. Salvadeo, F. Toussaint, K. Van Hecke, J. C. M. Monbaliu, *Green Chem.* **2019**, *21*, 2952–2966.
- [78] C. L. Stevens, *Patent* **1966**, Pat. No. US 000003254124.
- [79] C. L. Stevens, *Patent* **1969**, Pat. No. DE 000001293761.
- [80] D. A. McCarthy, G. Chen, D. H. Kaump, C. Ensor, *J. New Drugs* **1965**, *5*, 21–33.
- [81] E. F. Domino, P. Chodoff, G. Corssen, *Clin. Pharmacol. Ther.* **1965**, *6*, 279–291.
- [82] G. Corssen, E. F. Domino, *Anesth. Analg.* **1966**, *45*, 29–40.
- [83] L. Li, P. E. Vlisides, *Front. Hum. Neurosci.* **2016**, *10*, 1–15.
- [84] C. Zhang, Y. Xu, B. Zhang, W. Hao, W. K. Tang, *Psychiatry Res.* **2020**, *291*, 113206.
- [85] A. Pribish, N. Wood, A. Kalava, *Anesthesiol. Res. Pract.* **2020**, *2020*, 5798285.
- [86] K. S. Na, Y. K. Kim, *Prog. Neuro-Psychopharmacology Biol. Psychiatry* **2021**, *104*, 110060.
- [87] P. Skolnick, R. T. Layer, P. Popik, G. Nowak, I. A. Paul, R. Trullas, *Pharmacopsychiatry* **1996**, *29*, 23–26.
- [88] D. T. Monaghan, V. R. Holets, D. W. Toy, C. W. Cotman, *Nature* **1983**, *306*, 176–179.
- [89] R. T. Layer, P. Popik, T. Olds, P. Skolnick, *Pharmacol. Biochem. Behav.* **1995**, *52*, 621–627.
- [90] D. Meloni, C. Gambarana, M. G. De Montis, P. Dal Prá, I. Taddei, A. Tagliamonte, *Pharmacol. Biochem. Behav.* **1993**, *46*, 423–426.
- [91] E. Moryl, W. Danysz, G. Quack, *Pharmacol. Toxicol.* **1993**, *72*, 394–397.
- [92] M. Papp, E. Moryl, *Eur. J. Pharmacol.* **1994**, *263*, 1–7.

- [93] M. Papp, E. Moryl, *Eur. J. Pharmacol.* **1996**, *316*, 145–151.
- [94] E. Przegaliński, E. Tatarczyńska, A. Dereń-Wesołek, E. Chojnacka-Wójcik, *Neuropharmacology* **1997**, *36*, 31–37.
- [95] E. Panconi, J. Roux, M. Altenbaumer, S. Hampe, R. D. Porsolt, *Pharmacol. Biochem. Behav.* **1993**, *46*, 15–20.
- [96] E. Crane, *Am. J. Psychiatry* **1959**, *115*, 1025–1026.
- [97] S. Vale, M. A. Espejel, J. C. Dominguez, *Lancet* **1971**, *2*, 437.
- [98] A. M. Thomson, D. C. West, D. Lodge, *Nature* **1985**, *313*, 479–481.
- [99] N. A. Anis, S. C. Berry, N. R. Burton, D. Lodge, *Br. J. Pharmacol.* **1983**, *79*, 565–575.
- [100] S. Marland, J. Ellerton, G. Andolfatto, G. Strapazon, O. Thomassen, B. Brandner, A. Weatherall, P. Paal, *CNS Neurosci. Ther.* **2013**, *19*, 381–389.
- [101] G. E. Correll, G. E. Futter, *Pain Med.* **2006**, *7*, 92–95.
- [102] A. Kudoh, Y. Takahira, H. Katagai, T. Takazawa, *Anesth. Analg.* **2002**, *95*, 114–118.
- [103] K. A. B. Lapidus, C. F. Levitch, A. M. Perez, J. W. Brallier, M. K. Parides, L. Soleimani, A. Feder, D. V. Iosifescu, D. S. Charney, J. W. Murrough, *Biol. Psychiatry* **2014**, *76*, 970–976.
- [104] J. W. Murrough, D. V. Iosifescu, L. C. Chang, R. K. Al Jurdi, C. E. Green, A. M. Perez, S. Iqbal, S. Pillemer, A. Foulkes, A. Shah, *et al.*, *Am. J. Psychiatry* **2013**, *170*, 1134–1142.
- [105] J. W. Murrough, A. M. Perez, S. Pillemer, J. Stern, M. K. Parides, M. Aan Het Rot, K. A. Collins, S. J. Mathew, D. S. Charney, D. V. Iosifescu, *Biol. Psychiatry* **2013**, *74*, 250–256.
- [106] J. B. Singh, M. Fedgchin, E. Daly, L. Xi, C. Melman, G. De Bruecker, A. Tadic, P. Sienaert, F. Wiegand, H. Manji, *et al.*, *Biol. Psychiatry* **2016**, *80*, 424–431.
- [107] J. B. Singh, M. Fedgchin, E. J. Daly, P. De Boer, K. Cooper, P. Lim, C. Pinter, J. W. Murrough, G. Sanacora, R. C. Shelton, *et al.*, *Am. J. Psychiatry* **2016**, *173*, 816–826.
- [108] T. P. Su, M. H. Chen, C. T. Li, W. C. Lin, C. J. Hong, R. Gueorguieva, P. C. Tu, Y. M. Bai, C. M. Cheng, J. H. Krystal, *Neuropsychopharmacology* **2017**, *42*, 2482–2492.
- [109] L. Ibrahim, N. Diazgranados, D. A. Luckenbaugh, R. Machado-Vieira, J. Baumann, A. G. Mallinger, C. A. Zarate, *Prog. Neuro-Psychopharmacology Biol. Psychiatry* **2011**, *35*, 1155–1159.
- [110] M. Aan Het Rot, C. A. Zarate, D. S. Charney, S. J. Mathew, *Biol. Psychiatry* **2012**, *72*, 537–547.
- [111] J. A. Clements, W. S. Nimmo, I. S. Grant, *J. Pharm. Sci.* **1982**, *71*, 539–542.
- [112] R. Bahr, A. Lopez, J. A. Rey, *Pharm. Ther.* **2019**, *44*, 340–375.
- [113] Y. Yanagihara, M. Ohtani, S. Kariya, K. Uchino, T. Hiraishi, N. Ashizawa, T. Aoyama, Y. Yamamura, Y. Yamada, T. Iga, *Biopharm. Drug Dispos.* **2003**, *24*, 37–43.
- [114] E. D. Kharasch, R. Labroo, *Anesthesiology* **1992**, *77*, 1201–1207.

- [115] C. Chong, S. A. Schug, M. Page-Sharp, B. Jenkins, K. F. Ilett, *Clin. Drug Investig.* **2009**, *29*, 317–324.
- [116] F. Weber, H. Wulf, M. Gruber, R. Biallas, *Paediatr. Anaesth.* **2004**, *14*, 983–988.
- [117] D. B. Carr, L. C. Goudas, W. T. Denman, D. Brookoff, P. S. Staats, L. Brennen, G. Green, R. Albin, D. Hamilton, M. C. Rogers, *et al.*, *Pain* **2004**, *108*, 17–27.
- [118] I. S. Grant, W. S. Nimmo, J. A. Clements, *Br. J. Anaesth.* **1981**, *53*, 805–810.
- [119] S. A. Irwin, A. Iglewicz, R. A. Nelesen, J. Y. Lo, C. H. Carr, S. D. Romero, L. S. Lloyd, *J. Palliat. Med.* **2013**, *16*, 958–965.
- [120] M. Jafarinia, M. Afarideh, A. Tafakhori, M. Arbabi, A. Ghajar, A. A. Noorbala, M. A. Saravi, E. Agah, S. Akhondzadeh, *J. Affect. Disord.* **2016**, *204*, 1–8.
- [121] S. Arabzadeh, E. Hakkikazazi, N. Shahmansouri, A. Tafakhori, A. Ghajar, M. Jafarinia, S. Akhondzadeh, *J. Affect. Disord.* **2018**, *235*, 236–241.
- [122] L. A. Jelen, A. H. Young, J. M. Stone, *J. Psychopharmacol.* **2021**, *35*, 109–123.
- [123] B. Ebert, S. Mikkelsen, C. Thorkildsen, F. M. Borgbjerg, *Eur. J. Pharmacol.* **1997**, *333*, 99–104.
- [124] E. J. Daly, J. B. Singh, M. Fedgchin, K. Cooper, P. Lim, R. C. Shelton, M. E. Thase, A. Winokur, L. Van Nueten, H. Manji, *et al.*, *JAMA Psychiatry* **2018**, *75*, 139–148.
- [125] R. Ochs-Ross, E. J. Daly, Y. Zhang, R. Lane, P. Lim, R. L. Morrison, D. Hough, H. Manji, W. C. Drevets, G. Sanacora, *et al.*, *Am. J. Geriatr. Psychiatry* **2020**, *28*, 121–141.
- [126] M. Fedgchin, M. Trivedi, E. J. Daly, R. Melkote, R. Lane, P. Lim, D. Vitagliano, P. Blier, M. Fava, M. Liebowitz, *et al.*, *Int. J. Neuropsychopharmacol.* **2019**, *22*, 616–630.
- [127] E. J. Daly, M. H. Trivedi, A. Janik, H. Li, Y. Zhang, X. Li, R. Lane, P. Lim, A. R. Duca, D. Hough, *et al.*, *JAMA Psychiatry* **2019**, *76*, 893–903.
- [128] V. Popova, E. J. Daly, M. Trivedi, K. Cooper, R. Lane, P. Lim, C. Mazzucco, D. Hough, M. E. Thase, R. C. Shelton, *et al.*, *Am. J. Psychiatry* **2019**, *176*, 428–438.
- [129] “FDA approves new nasal spray medication for treatment-resistant depression; available only at a certified doctor’s office or clinic,” gefunden unter <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-new-nasal-spray-medication-treatment-resistant-depression-available-only-certified>, **2019**.
- [130] E. H. Turner, *The Lancet Psychiatry* **2019**, *6*, 977–979.
- [131] J. Kim, T. Farchione, A. Potter, Q. Chen, R. Temple, *N. Engl. J. Med.* **2019**, *381*, 1–4.
- [132] H. Spießl, *Psychiatr. Prax.* **2021**, *48*, 227–230.
- [133] C. A. Zarate, N. E. Brutsche, L. Ibrahim, J. Franco-Chaves, N. Diazgranados, A. Cravchik, J. Selter, C. A. Marquardt, V. Liberty, D. A. Luckenbaugh, *Biol. Psychiatry* **2012**, *71*, 939–946.
- [134] J. T. Kantrowitz, B. Halberstam, J. Gangwisch, *J. Clin. Psychiatry* **2015**, *76*, 737–738.

- [135] N. Diazgranados, L. Ibrahim, N. E. Brutsche, A. Newberg, P. Kronstein, S. Khalife, W. A. Kammerer, Z. Quezado, D. A. Luckenbaugh, G. Salvatore, *et al.*, *Arch. Gen. Psychiatry* **2010**, *67*, 793–802.
- [136] N. DiazGranados, L. A. Ibrahim, N. E. Brutsche, R. Ameli, I. D. Henter, D. A. Luckenbaugh, R. Machado-Vieira, C. A. Zarate, *J. Clin. Psychiatry* **2010**, *71*, 1605–1611.
- [137] M. F. Grunebaum, H. C. Galfalvy, T. H. Choo, J. G. Keilp, V. K. Moitra, M. S. Parris, J. E. Marver, A. K. Burke, M. S. Milak, M. E. Sublette, *et al.*, *Am. J. Psychiatry* **2018**, *175*, 327–335.
- [138] D. F. Ionescu, M. B. Swee, K. J. Pavone, N. Taylor, O. Akeju, L. Baer, M. Nyer, P. Cassano, D. Mischoulon, J. E. Alpert, *et al.*, *J. Clin. Psychiatry* **2016**, *77*, e719–e725.
- [139] G. L. Larkin, A. L. Beautrais, *Int. J. Neuropsychopharmacol.* **2011**, *14*, 1127–1131.
- [140] J. W. Murrough, L. Soleimani, K. E. DeWilde, K. A. Collins, K. A. Lapidus, B. M. Iacoviello, M. Lener, M. Kautz, J. Kim, J. B. Stern, *et al.*, *Psychol. Med.* **2015**, *45*, 3571–3580.
- [141] R. B. Price, M. K. Nock, D. S. Charney, S. J. Mathew, *Biol. Psychiatry* **2009**, *66*, 522–526.
- [142] S. T. Wilkinson, E. D. Ballard, M. H. Bloch, S. J. Mathew, J. W. Murrough, A. Feder, P. Sos, G. Wang, C. A. Z. Jr, G. Sanacora, *et al.*, *Am. J. Psychiatry* **2018**, *175*, 150–158.
- [143] D. Zigman, P. Blier, *J. Clin. Psychopharmacol.* **2013**, *33*, 270–272.
- [144] A. C. Donoghue, M. G. Roback, K. R. Cullen, *Pediatrics* **2015**, *136*, e694–e696.
- [145] A. Feder, M. K. Parides, J. W. Murrough, A. M. Perez, J. E. Morgan, S. Saxena, K. Kirkwood, M. Aan Het Rot, K. A. B. Lapidus, L. Ben Wan, *et al.*, *JAMA Psychiatry* **2014**, *71*, 681–688.
- [146] L. Y. Leung, T. A. Baillie, *J. Med. Chem.* **1986**, *29*, 2396–2399.
- [147] D. Chou, H. Y. Peng, T. Bin Lin, C. Y. Lai, M. C. Hsieh, Y. C. Wen, A. S. Lee, H. H. Wang, P. S. Yang, G. Den Chen, *et al.*, *Neuropharmacology* **2018**, *139*, 1–12.
- [148] J. N. Highland, P. J. Morris, P. Zanos, J. Lovett, S. Ghosh, A. Q. Wang, C. A. Zarate, C. J. Thomas, R. Moaddel, T. D. Gould, *J. Psychopharmacol.* **2019**, *33*, 12–24.
- [149] T. H. Pham, C. Defaix, X. Xu, S. X. Deng, N. Fabresse, J. C. Alvarez, D. W. Landry, R. A. Brachman, C. A. Denny, A. M. Gardier, *Biol. Psychiatry* **2018**, *84*, e3–e6.
- [150] K. Fukumoto, M. V. Fogaca, R. J. Liu, C. Duman, T. Kato, X. Y. Li, R. S. Duman, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2019**, *116*, 297–302.
- [151] N. K. Savalia, L. X. Shao, A. C. Kwan, *Trends Neurosci.* **2021**, *44*, 260–275.
- [152] J. M. Witkin, A. E. Martin, L. K. Golani, N. Z. Xu, J. L. Smith, *Neuropsychotherapeutics*, Elsevier Inc., **2019**.
- [153] J. Moskal, J. Burgdorf, P. Stanton, R. Kroes, J. Disterhoft, R. Burch, M. Khan, *Curr. Neuropharmacol.* **2017**, *15*, 47–56.
- [154] R. J. Jaffe, V. Novakovic, E. D. Peselow, *Clin. Neuropharmacol.* **2013**, *36*, 24–26.

- [155] D. de Gregorio, A. Aguilar-Valles, K. H. Preller, B. D. Heifets, M. Hibicke, J. Mitchell, G. Gobbi, *J. Neurosci.* **2021**, *41*, 891–900.
- [156] C. Ly, A. C. Greb, L. P. Cameron, J. M. Wong, E. V. Barragan, P. C. Wilson, K. F. Burbach, S. S. Zarandi, A. Sood, M. R. Paddy, *et al.*, *Cell Rep.* **2018**, *23*, 3170–3182.
- [157] J. A. Morales-Garcia, J. Calleja-Conde, J. A. Lopez-Moreno, S. Alonso-Gil, M. Sanz-SanCristobal, J. Riba, A. Perez-Castillo, *Transl. Psychiatry* **2020**, *10*, 1–14.
- [158] T. Chang, A. J. Glazko, *Int Anesth. Clin.* **1974**, *12*, 157–177.
- [159] P. Zanos, R. Moaddel, P. J. Morris, L. M. Riggs, J. N. Highland, P. Georgiou, E. F. R. Pereira, E. X. Albuquerque, C. J. Thomas, C. A. Zarate, *et al.*, *Pharmacol. Rev.* **2018**, *70*, 621–660.
- [160] R. J. Dinis-Oliveira, *Forensic Sci. Res.* **2017**, *2*, 2–10.
- [161] Y. Hijazi, R. Boulieu, *Drug Metab. Dispos.* **2002**, *30*, 853–858.
- [162] C. A. Zarate, N. Brutsche, G. Laje, D. A. Luckenbaugh, S. L. V. Venkata, A. Ramamoorthy, R. Moaddel, I. W. Wainer, *Biol. Psychiatry* **2012**, *72*, 331–338.
- [163] S. Portmann, H. Y. Kwan, R. Theurillat, A. Schmitz, M. Mevissen, W. Thormann, *J. Chromatogr. A* **2010**, *1217*, 7942–7948.
- [164] J. D. Adams, T. A. Baillie, A. J. Trevor, N. Castagnoli, *Biomed. Mass Spectrom.* **1981**, *8*, 527–538.
- [165] Z. Desta, R. Moaddel, E. T. Ogburn, C. Xu, A. Ramamoorthy, S. L. V. Venkata, M. Sanghvi, M. E. Goldberg, M. C. Torjman, I. W. Wainer, *Xenobiotica* **2012**, *42*, 1076–1087.
- [166] T. F. Woolf, J. D. Adams, *Xenobiotica* **1987**, *17*, 839–847.
- [167] S. C. Turfus, M. C. Parkin, D. A. Cowan, J. M. Halket, N. W. Smith, R. A. Braithwaite, S. P. Elliot, G. B. Steventon, A. T. Kicman, *Drug Metab. Dispos.* **2009**, *37*, 1769–1778.
- [168] H. Ihmsen, G. Geisslinger, J. Schüttler, *Clin. Pharmacol. Ther.* **2001**, *70*, 431–438.
- [169] G. Geisslinger, W. Hering, P. Thomann, R. Knoll, H. D. Kamp, K. Brune, *Br. J. Anaesth.* **1993**, *70*, 666–671.
- [170] C. S. Ferguson, R. F. Tyndale, *Trends Pharmacol. Sci.* **2011**, *32*, 708–714.
- [171] R. Meyer, M. Gehlhaus, R. Knoth, B. Volk, *Curr. Drug Metab.* **2007**, *8*, 297–306.
- [172] R. Moaddel, M. Sanghvi, K. S. S. Dossou, A. Ramamoorthy, C. Green, J. Bupp, R. Swezey, K. O’Loughlin, I. W. Wainer, *Pharmacol. Res. Perspect.* **2015**, *3*, e157.
- [173] M. L. Cohen, S.-L. Chan, W. L. Way, A. J. Trevor, *Anesthesiology* **1973**, *30*, 370–376.
- [174] X. Zhao, S. L. V. Venkata, R. Moaddel, D. A. Luckenbaugh, N. E. Brutsche, L. Ibrahim, C. A. Zarate, D. E. Mager, I. W. Wainer, *Br. J. Clin. Pharmacol.* **2012**, *74*, 304–314.
- [175] E. W. Lumsden, T. A. Troppoli, S. J. Myers, P. Zanos, Y. Aracava, J. Kehr, J. Lovett, S. Kim, F. H. Wang, S. Schmidt, *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2019**, *116*, 5160–5169.

- [176] P. F. White, J. Schüttler, A. Shafer, D. R. Stanski, Y. Horai, A. J. Trevor, *Br. J. Anaesth.* **1985**, *57*, 197–203.
- [177] T. D. Gould, C. A. Zarate, S. M. Thompson, *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* **2019**, *59*, 213–236.
- [178] K. Zhang, K. Hashimoto, *Expert Rev. Neurother.* **2019**, *19*, 83–92.
- [179] M. A. Peltoniemi, N. M. Hagelberg, K. T. Olkkola, T. I. Saari, *Clin. Pharmacokinet.* **2016**, *55*, 1059–1077.
- [180] N. P. Franks, W. R. Lieb, *Nature* **1994**, *367*, 607–614.
- [181] F. S. Correia-Melo, F. C. Argolo, L. Araújo-de-Freitas, G. C. Leal, F. Kapczinski, A. L. Lacerda, L. C. Quarantini, *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* **2017**, *13*, 1627–1632.
- [182] C. M. Canuso, J. B. Singh, M. Fedgchin, L. Alphs, R. Lane, P. Lim, C. Pinter, D. Hough, G. Sanacora, H. Manji, *et al.*, *Am. J. Psychiatry* **2018**, *175*, 620–630.
- [183] F. S. Correia-Melo, G. C. Leal, F. Vieira, A. P. Jesus-Nunes, R. P. Mello, G. Magnavita, A. T. Caliman-Fontes, M. V. F. Echegaray, I. D. Bandeira, S. S. Silva, *et al.*, *J. Affect. Disord.* **2020**, *264*, 527–534.
- [184] A. Bahji, G. H. Vazquez, C. A. Zarate, *J. Affect. Disord.* **2021**, *278*, 542–555.
- [185] B. Singh, S. Kung, K. M. Schak, W. V. Bobo, M. A. Frye, J. L. L. Voort, *CNS Spectr.* **2022**, *27*, 232.
- [186] K. Fukumoto, H. Toki, M. Iijima, T. Hashihayata, J. I. Yamaguchi, K. Hashimoto, S. Chaki, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2017**, *361*, 9–16.
- [187] C. Yang, Y. Shirayama, J. C. Zhang, Q. Ren, W. Yao, M. Ma, C. Dong, K. Hashimoto, *Transl. Psychiatry* **2015**, *5*, 1–11.
- [188] J. C. Zhang, S. X. Li, K. Hashimoto, *Pharmacol. Biochem. Behav.* **2014**, *116*, 137–141.
- [189] P. Zanos, T. D. Gould, *Biol. Psychiatry* **2018**, *83*, 2–4.
- [190] G. C. Leal, I. D. Bandeira, F. S. Correia-Melo, M. Telles, R. P. Mello, F. Vieira, C. S. Lima, A. P. Jesus-Nunes, L. N. F. Guerreiro-Costa, R. F. Marback, *et al.*, *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* **2021**, *271*, 577–582.
- [191] “Perception’s PCN-101 safe and well-tolerated in Phase I clinical study,” gefunden unter <https://www.clinicaltrialsarena.com/news/perception-pcn-101-clinical-study/>, **2021**.
- [192] C. Yang, S. Kobayashi, K. Nakao, C. Dong, M. Han, Y. Qu, Q. Ren, J. chun Zhang, M. Ma, H. Toki, *et al.*, *Biol. Psychiatry* **2018**, *84*, 591–600.
- [193] R. Yokoyama, M. Higuchi, W. Tanabe, S. Tsukada, M. Naito, T. Yamaguchi, L. Chen, A. Kasai, K. Seiriki, T. Nakazawa, *et al.*, *Pharmacol. Biochem. Behav.* **2020**, *191*, 172876.
- [194] K. Sałat, A. Siwek, G. Starowicz, T. Librowski, G. Nowak, U. Drabik, R. Gajdosz, P. Popik, *Neuropharmacology* **2015**, *99*, 301–307.
- [195] R. K. Paul, N. S. Singh, M. Khadeer, R. Moaddel, M. Sanghvi, C. E. Green, K. O. Loughlin, M. C. Torjman, M. Bernier, I. W. Wainer, *Anesthesiology* **2014**, *121*, 149–159.

- [196] T. G. Gant, *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 3595–3611.
- [197] P. J. Morris, R. Moaddel, P. Zanos, C. E. Moore, T. Gould, C. A. Zarate, C. J. Thomas, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 4572–4575.
- [198] C. Yang, Y. Qu, M. Abe, D. Nozawa, S. Chaki, K. Hashimoto, *Biol. Psychiatry* **2017**, *82*, e43–e44.
- [199] Y. Shirayama, K. Hashimoto, *Int. J. Neuropsychopharmacol.* **2018**, *21*, 84–88.
- [200] K. Zhang, H. Toki, Y. Fujita, M. Ma, L. Chang, Y. Qu, S. Harada, T. Nemoto, A. Mizuno-Yasuhira, J. ichi Yamaguchi, *et al.*, *Psychopharmacology (Berl)*. **2018**, *235*, 3177–3185.
- [201] J. I. Yamaguchi, H. Toki, Y. Qu, C. Yang, H. Koike, K. Hashimoto, A. Mizuno-Yasuhira, S. Chaki, *Neuropsychopharmacology* **2018**, *43*, 1900–1907.
- [202] K. Hirota, D. G. Lambert, *Br. J. Anaesth.* **1996**, *77*, 441–444.
- [203] A. J. Polis, P. J. Fitzgerald, P. J. Hale, B. O. Watson, *Behav. Brain Res.* **2019**, *376*, 112153.
- [204] P. Zanos, T. D. Gould, *Mol. Psychiatry* **2018**, *23*, 801–811.
- [205] D. Matveychuk, R. K. Thomas, J. Swainson, A. Khullar, M.-A. MacKay, G. B. Baker, S. M. Dursun, *Ther. Adv. Psychopharmacol.* **2020**, *10*, 1–21.
- [206] C. G. Abdallah, T. G. Adams, B. Kelmendi, I. Esterlis, G. Sanacora, J. H. Krystal, *Depress Anxiety* **2016**, *33*, 689–697.
- [207] A. Breier, A. K. Malhotra, D. A. Pinals, N. I. Weisenfeld, D. Pickar, *Am. J. Psychiatry* **1997**, *154*, 805–811.
- [208] R. Masland, *Curr. Biol.* **2004**, *14*, 497–500.
- [209] H. Markram, M. Toledo-Rodriguez, Y. Wang, A. Gupta, G. Silberberg, C. Wu, *Nat. Rev. Neurosci.* **2004**, *5*, 793–807.
- [210] G. T. Neske, S. L. Patrick, B. W. Connors, *J. Neurosci.* **2015**, *35*, 1089–1105.
- [211] J. Seamans, *Nat. Chem. Biol.* **2008**, *4*, 91–93.
- [212] H. Homayoun, B. Moghaddam, *J. Neurosci.* **2007**, *27*, 11496–11500.
- [213] S. E. Kotermanski, J. W. Johnson, *J. Neurosci.* **2009**, *29*, 2774–2779.
- [214] N. Li, B. Lee, R. J. Liu, M. Banasr, J. M. Dwyer, M. Iwata, X. Y. Li, G. Aghajanian, R. S. Duman, *Science* **2010**, *329*, 959–965.
- [215] S. W. Park, J. G. Lee, M. K. Seo, C. H. Lee, H. Y. Cho, B. J. Lee, W. Seol, Y. H. Kim, *Int. J. Neuropsychopharmacol.* **2014**, *17*, 1831–1846.
- [216] A. Citri, R. C. Malenka, *Neuropsychopharmacology* **2008**, *33*, 18–41.
- [217] J. D. Rothstein, M. Dykes-Hoberg, C. A. Pardo, L. A. Bristol, L. Jin, R. W. Kuncl, Y. Kanai, M. A. Hediger, Y. Wang, J. P. Schielke, *et al.*, *Neuron* **1996**, *16*, 675–686.
- [218] E. Salińska, W. Danysz, J. W. Łazarewicz, *Folia Neuropathol.* **2005**, *43*, 322–339.

- [219] J. E. Heuser, T. S. Reese, M. J. Dennis, Y. Jan, L. Jan, L. Evans, *J. Cell Biol.* **1979**, *81*, 275–300.
- [220] M. A. Sutton, A. M. Taylor, H. T. Ito, A. Pham, E. M. Schuman, *Neuron* **2007**, *55*, 648–661.
- [221] M. A. Sutton, N. R. Wall, G. N. Aakalu, E. M. Schuman, *Science* **2004**, *304*, 1979–1983.
- [222] R. P. Lawson, C. L. Nord, B. Seymour, D. L. Thomas, P. Dayan, S. Pilling, J. P. Roiser, *Mol. Psychiatry* **2017**, *22*, 202–208.
- [223] L. J. Boulos, E. Darcq, B. L. Kieffer, *Biol. Psychiatry* **2017**, *81*, 296–305.
- [224] Y. Yang, Y. Cui, K. Sang, Y. Dong, Z. Ni, S. Ma, H. Hu, *Nature* **2018**, *554*, 317–322.
- [225] L. R. Aleksandrova, A. G. Phillips, Y. T. Wang, *J. Psychiatry Neurosci.* **2017**, *42*, 222–229.
- [226] S. Kohtala, *Pharmacol. Reports* **2021**, *73*, 323–345.
- [227] L. M. Riggs, Y. Aracava, P. Zanos, J. Fischell, E. X. Albuquerque, E. F. R. Pereira, S. M. Thompson, T. D. Gould, *Neuropsychopharmacology* **2020**, *45*, 426–436.
- [228] E. S. Schwenk, B. Pradhan, R. Nalamasu, L. Stolle, I. W. Wainer, M. Cirullo, A. Olsen, J. V. Pergolizzi, M. C. Torjman, E. R. Viscusi, *Curr. Pain Headache Rep.* **2021**, *25*, 57.
- [229] H. Koike, S. Chaki, *Behav. Brain Res.* **2014**, *271*, 111–115.
- [230] H. Koike, M. Iijima, S. Chaki, *Behav. Brain Res.* **2011**, *224*, 107–111.
- [231] C. F. Bigge, S. S. Nikam, *Expert Opin. Ther. Pat.* **1997**, *7*, 1099–1114.
- [232] M. Gordillo-Salas, R. Pascual-Antón, J. Ren, J. Greer, A. Adell, *Mol. Neurobiol.* **2020**, *57*, 3498–3507.
- [233] N. Yao, O. Skiteva, X. Zhang, P. Svenningsson, K. Chergui, *Mol. Psychiatry* **2018**, *23*, 2066–2077.
- [234] L. Cavalleri, E. Merlo Pich, M. J. Millan, C. Chiamulera, T. Kunath, P. F. Spano, G. Collo, *Mol. Psychiatry* **2018**, *23*, 812–823.
- [235] J. A. Abbott, G. K. Popescu, *Mol. Pharmacol.* **2020**, *98*, 203–210.
- [236] E. T. Kavalali, L. M. Monteggia, *Neuropsychopharmacology* **2018**, *43*, 221–222.
- [237] L. R. Aleksandrova, Y. T. Wang, A. G. Phillips, *Chronic Stress* **2017**, *1*, 1–12.
- [238] G. L. Collingridge, Y. Lee, Z. A. Bortolotto, H. Kang, D. Lodge, *Biol. Psychiatry* **2017**, *81*, e65–e67.
- [239] S. Chaki, J. I. Yamaguchi, *J. Exp. Neurosci.* **2018**, *12*, 1–3.
- [240] P. Zanos, R. Moaddel, P. J. Morris, I. W. Wainer, E. X. Albuquerque, S. M. Thompson, C. J. Thomas, C. A. Zarate, T. D. Gould, *Biol. Psychiatry* **2017**, *81*, e69–e71.
- [241] C. A. Zarate, R. Machado-Vieira, *Mol. Psychiatry* **2017**, *22*, 324–327.
- [242] N. R. Williams, B. D. Heifets, C. Blasey, K. Sudheimer, J. Pannu, H. Pankow, J. Hawkins, J.

- Birnbaum, D. M. Lyons, C. I. Rodriguez, *et al.*, *Am. J. Psychiatry* **2018**, *175*, 1205–1215.
- [243] T. T. Joseph, W. Bu, W. Lin, L. Zoubak, A. Yeliseev, R. Liu, R. G. Eckenhoff, G. Brannigan, *ACS Chem. Neurosci.* **2021**, *12*, 1487–1497.
- [244] P. Zanos, J. N. Highland, B. W. Stewart, P. Georgiou, C. E. Jenne, J. Lovett, P. J. Morris, C. J. Thomas, R. Moaddel, C. A. Zarate, *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2019**, *116*, 6441–6450.
- [245] D. S. Lorrain, C. S. Baccei, L. J. Bristow, J. J. Anderson, M. A. Varney, *Neuroscience* **2003**, *117*, 697–706.
- [246] S. Chaki, *Trends Pharmacol. Sci.* **2017**, *38*, 569–580.
- [247] J. M. Witkin, S. N. Mitchell, K. A. Wafford, G. Carter, G. Gilmour, J. Li, B. J. Eastwood, C. Overshiner, X. Li, L. Rorick-Kehn, *et al.*, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2017**, *361*, 68–86.
- [248] J. M. Dwyer, A. E. Lepack, R. S. Duman, *J. Mol. Psychiatry* **2013**, *1*, 15.
- [249] C. Dong, J. C. Zhang, W. Yao, Q. Ren, M. Ma, C. Yang, S. Chaki, K. Hashimoto, *Int. J. Neuropsychopharmacol.* **2017**, *20*, 228–236.
- [250] N. S. Philip, L. L. Carpenter, A. R. Tyrka, L. H. Price, *Psychopharmacology (Berl.)* **2010**, *212*, 1–12.
- [251] R. Moaddel, G. Abdrakhmanova, J. Kozak, K. Jozwiak, L. Toll, L. Jimenez, A. Rosenberg, T. Tran, Y. Xiao, C. A. Zarate, *et al.*, *Eur. J. Pharmacol.* **2013**, *698*, 228–234.
- [252] N. S. Singh, C. A. Zarate, R. Moaddel, M. Bernier, I. W. Wainer, *Expert Rev. Neurother.* **2014**, *14*, 1239–1242.
- [253] N. S. Singh, E. Rutkowska, A. Plazinska, M. Khadeer, R. Moaddel, K. Jozwiak, M. Bernier, I. W. Wainer, *PLoS One* **2016**, *11*, e0149499.
- [254] A. Aguilar-Valles, D. De Gregorio, E. Matta-Camacho, M. J. Eslamizade, A. Khlaifia, A. Skaleka, M. Lopez-Canul, A. Torres-Berrio, S. Bermudez, G. M. Rurak, *et al.*, *Nature* **2021**, *590*, 315–319.
- [255] P. C. Casarotto, M. Girych, S. M. Fred, V. Kovaleva, R. Moliner, G. Enkavi, C. Biojone, C. Cannarozzo, M. P. Sahu, K. Kaurinkoski, *et al.*, *Cell* **2021**, *184*, 1299–1313.
- [256] R. S. Duman, L. M. Monteggia, *Biol. Psychiatry* **2006**, *59*, 1116–1127.
- [257] E. Castrén, H. Antila, *Mol. Psychiatry* **2017**, *22*, 1085–1095.
- [258] A. E. Autry, L. M. Monteggia, *Pharmacol. Rev.* **2012**, *64*, 238–258.
- [259] E. Meng, S. T. Wu, T. L. Cha, G. H. Sun, D. S. Yu, S. Y. Chang, *Urol. Sci.* **2013**, *24*, 113–116.
- [260] P. S. K. Chu, W. K. Ma, S. C. W. Wong, R. W. H. Chu, C. H. Cheng, S. Wong, J. M. L. Tse, F. L. Lau, M. K. Yiu, C. W. Man, *BJU Int.* **2008**, *102*, 1616–1622.
- [261] I. Dimitrov, W. A. Denny, J. Jose, *Synth.* **2018**, *50*, 4201–4215.
- [262] I. V. Dimitrov, M. G. Harvey, L. J. Voss, J. W. Sleight, M. J. Bickerdike, W. A. Denny, *Molecules* **2020**, *25*, 2950.

- [263] Y. Han, K. M. Reddy, E. J. Corey, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 5224–5227.
- [264] C. L. Stevens, R. D. Elliott, B. L. Winch, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 1464–1470.
- [265] N. Zekri, R. Fareghi-Alamdari, B. Momeni-Fard, *J. Chem. Sci.* **2020**, *132*, 1–7.
- [266] S. C. Hong, J. N. Davisson, *J. Pharm. Sci.* **1982**, *71*, 912–914.
- [267] J. Jose, S. A. Gamage, M. G. Harvey, L. J. Voss, J. W. Sleight, W. A. Denny, *Bioorganic Med. Chem.* **2013**, *21*, 5098–5106.
- [268] R. F. Parcell, J. P. Sanchez, *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 5055–5060.
- [269] J. Liebig, *Ann. der Pharm.* **1838**, *25*, 1–31.
- [270] C. L. Stevens, A. Thuillier, F. A. Daniher, *J. Org. Chem.* **1965**, *30*, 2962–2966.
- [271] C. L. Stevens, H. T. Hanson, K. Grant Taylor, *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 2769–2774.
- [272] C. L. Stevens, A. B. Ash, A. Thuillier, J. H. Amin, A. Balys, W. E. Dennis, J. P. Dickerson, R. P. Glinski, H. T. Anson, M. D. Pillai, *et al.*, *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 2593–2601.
- [273] C. L. Stevens, A. Thuillier, K. G. Taylor, F. A. Daniher, J. P. Dickerson, H. T. Hanson, N. A. Nielsen, N. A. Tikotkar, R. M. Weier, *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 2601–2607.
- [274] C. L. Stevens, P. Blumbergs, M. Munk, *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 331–336.
- [275] E. H. Cordes, W. P. Jencks, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 2843–2848.
- [276] M. Chapal, P. McNicol, L. Jette, *Patent* **2006**, Pat. No. US 020060223884.
- [277] J. Kim, S. Ahn, Y. Jeon, D. Park, Y.-I. Yang, D. Lee, S. Lee, J. Ahn, J. Kim, K. Nam, *Patent* **2016**, Pat. No. WO 2016016421.
- [278] J. W. Coe, K. E. Bianco, B. P. Boscoe, P. R. Brooks, E. D. Cox, M. G. Vetelino, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 9964–9970.
- [279] B. Jurasek, M. Himl, R. Jurok, K. Hajkova, A. Vobinuskova, P. Rezanka, M. Kuchar, *RSC Adv.* **2017**, *7*, 56691–56696.
- [280] R. Myerson, J. Hull, P. Blaney, P. Rands, *Patent* **2019**, Pat. No. WO 2019077332.
- [281] S. Gao, X. Gao, Z. Yang, F. Zhang, *Org. Process Res. Dev.* **2020**, *24*, 555–566.
- [282] Y. Ma, J. Lv, C. Liu, X. Yao, G. Yan, W. Yu, J. Ye, *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2019**, *58*, 6756–6760.
- [283] A. Ahmadi, M. Khalili, R. Hajikhani, H. Hosseini, N. Afshin, B. Nahri-Niknafs, *Med. Chem. (Los. Angeles)*. **2012**, *8*, 246–251.
- [284] R. S. Sulake, C. Chen, H. R. Lin, A. C. Lua, *Bioorganic Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 5719–5721.
- [285] C. H. Senanayake, T. P. Jerussi, P. T. Grover, K. Fang, M. Currie, *Patent* **2003**, Pat. No. US 020030171440.
- [286] J. Meinwald, S. S. Labana, M. S. Chadha, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 582–585.

- [287] I. Karamé, M. L. Tommasino, M. Lemaire, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 7687–7689.
- [288] R. G. Harvey, J. Pataki, R. N. Wilke, *Cancer Lett.* **1976**, *1*, 339–344.
- [289] M. Lee, I. Ikeda, T. Kawabe, S. Mori, K. Kanematsu, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3406–3416.
- [290] J. Herscovici, K. Antonakis, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1980**, 561–562.
- [291] R. Da Silva Gomes, K. M. Reddy, E. J. Corey, *Org. Lett.* **2018**, *20*, 6310–6313.
- [292] I. A. O’Neil, S. Thompson, C. L. Murray, S. B. Kalindjian, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 7787–7790.
- [293] D. C. Batesky, M. J. Goldfogel, D. J. Weix, *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 9931–9936.
- [294] A. Bertho, J. Maier, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1932**, *113*, 50–61.
- [295] L. J. Rono, H. G. Yayla, D. Y. Wang, M. F. Armstrong, R. R. Knowles, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 17735–17738.
- [296] C. R. Illig, S. K. Ballentine, J. Chen, R. L. DesJarlais, S. K. Meegalla, M. Wall, K. Wilson, *Patent* **2007**, Pat. No. US 2007249649.
- [297] T. Katsuki, *Synlett* **2003**, 281–297.
- [298] W. Zhang, J. L. Loebach, S. R. Wilson, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 2801–2803.
- [299] E. N. Jacobsen, W. Zhang, A. R. Muci, J. R. Ecker, L. Deng, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7063–7064.
- [300] M. Palucki, P. J. Pospisil, W. Zhang, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 9333–9334.
- [301] M. Palucki, G. J. McCormick, E. N. Jacobsen, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 5457–5460.
- [302] K. Srinivasan, P. Michaud, J. K. Kochi, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 2309–2320.
- [303] T. Hashihayata, Y. Ito, T. Katsuki, *Synlett* **1996**, 1079–1081.
- [304] L. Kürti, M. M. Blewett, E. J. Corey, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4592–4595.
- [305] E. M. McGarrigle, D. G. Gilheany, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 1563–1602.
- [306] Z. Q. Zhang, T. Chen, F. M. Zhang, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 1124–1127.
- [307] T. Xue, J. Huang, W. Wang, Y. Chen, *Patent* **2019**, Pat. No. WO 002019192602.
- [308] X. Yang, R. J. Phipps, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 5225–5228.
- [309] J. González-Sabín, V. Gotor, F. Rebolledo, *Tetrahedron Asymmetry* **2005**, *16*, 3070–3076.
- [310] J. E. Lynch, W. B. Choi, H. R. O. Churchill, R. P. Volante, R. A. Reamer, R. G. Ball, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 9223–9228.
- [311] J. Heckmann, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1883**, *220*, 128–146.
- [312] S. Kessar, *Comprehensive Organic Synthesis*, Pergamon Press, New York, **1991**.

- [313] J. K. Kim, J. F. Bunnett, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 7463–7464.
- [314] E. A. Merritt, B. Olofsson, *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2009**, *48*, 9052–9070.
- [315] J. H. Ryan, P. J. Stang, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 5061–5064.
- [316] A. Varvoglis, *Synthesis (Stuttg.)*. **1984**, 709–726.
- [317] J. Morgan, J. T. Pinhey, B. A. Rowe, *J. Chem. Soc. - Perkin Trans. 1* **1997**, 1005–1008.
- [318] T. Mino, T. Matsuda, K. Maruhashi, M. Yamashita, *Organometallics* **1997**, *16*, 3241–3242.
- [319] M. Kawatsura, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 1473–1478.
- [320] J. M. Fox, X. Huang, A. Chieffi, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 1360–1370.
- [321] T. Satoh, Y. Kawamura, M. Miura, M. Nomura, *Angew. Chemie* **1997**, *109*, 1820–1822.
- [322] C. C. C. Johansson, T. J. Colacot, *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2010**, *49*, 676–707.
- [323] C. C. C. Johansson Seechurn, M. O. Kitching, T. J. Colacot, V. Snieckus, *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2012**, *51*, 5062–5085.
- [324] C. O. Kappe, *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2004**, *43*, 6250–6284.
- [325] M. Larhed, C. Moberg, A. Hallberg, *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35*, 717–727.
- [326] V. Krishnan, J. Kroin, B. Norman, E. Thomas, *Patent* **2006**, Pat. No. WO 002006088716.
- [327] I. Tossidis, *Inorg. Nucl. Chem. Lett.* **1976**, *12*, 609–615.
- [328] F. G. Bordwell, H. E. Fried, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4218–4223.
- [329] L. M. Alcazar-Roman, J. F. Hartwig, *Organometallics* **2002**, *21*, 491–502.
- [330] J. K. Stille, K. S. Y. Lau, *Acc. Chem. Res.* **1977**, *10*, 434–442.
- [331] C. Amatore, F. Pflüger, *Organometallics* **1990**, *9*, 2276–2282.
- [332] J. F. Fauvarque, F. Pflüger, M. Troupel, *J. Organomet. Chem.* **1981**, *208*, 419–427.
- [333] P. Fitton, E. A. Rick, *J. Organomet. Chem.* **1971**, *28*, 287–291.
- [334] J. S. Bradley, D. E. Connor, D. D. J. A. Labinger, J. A. Osborn, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 4043–4044.
- [335] J. B. Diccianni, J. Katigbak, C. Hu, T. Diao, *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 1788–1796.
- [336] L. M. Rendina, R. J. Puddephatt, *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 1735–1754.
- [337] M. Busch, M. D. Wodrich, C. Corminboeuf, *ACS Catal.* **2017**, *7*, 5643–5653.
- [338] S. Shekhar, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 13016–13027.
- [339] S. M. Raders, J. M. Jones, J. G. Semmes, S. P. Kelley, R. D. Rogers, K. H. Shaughnessy, *European J. Org. Chem.* **2014**, *2014*, 7395–7404.
- [340] J. Hornback, *Organic Chemistry*, Cengage Learning, **2005**.

- [341] T. Flessner, S. Doye, *J. für Prakt. Chemie - Pract. Appl. Chem.* **1999**, 341, 186–190.
- [342] G. Jander, K. F. Jahr, G. Schulze, J. Simon, *Maßanalyse: Theorie Und Praxis Der Titrationen Mit Chemischen Und Physikalischen Indikationen*, De Gruyter, Berlin, **2003**.
- [343] J. A. Cella, S. W. Bacon, *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 1122–1125.
- [344] W. A. Herrmann, *Angew. Chemie Int. Ed.* **2002**, 41, 1290.
- [345] X. Q. Hu, D. Lichte, I. Rodstein, P. Weber, A. K. Seitz, T. Scherpf, V. H. Gessner, L. J. Gooßen, *Org. Lett.* **2019**, 21, 7558–7562.
- [346] J. A. Molina De La Torre, P. Espinet, A. C. Albéniz, *Organometallics* **2013**, 32, 5428–5434.
- [347] Z. B. Dong, G. Manolikakes, L. Shi, P. Knochel, H. Mayr, *Chem. - A Eur. J.* **2010**, 16, 248–253.
- [348] V. John, M. Maillard, J. Tucker, J. Aquino, B. Jagodzinka, L. Brogley, S. Bowers, D. Dressen, G. Probst, N. Shah, *Patent* **2005**, Pat. No. WO 002005087751.
- [349] J. N. Scutt, C. J. Mathews, M. Muehlebach, *Patent* **2009**, Pat. No. WO 002009150093.
- [350] G. Pokol, T. Leskelä, L. Niinistö, *J. Therm. Anal.* **1994**, 42, 343–359.
- [351] L. Zhang, Z. Liu, H. Li, G. Fang, B. D. Barry, T. A. Belay, X. Bi, Q. Liu, *Org. Lett.* **2011**, 13, 6536–6539.
- [352] M. H. Chawla, R. S. Mittal, *Synthesis (Stuttg)*. **1985**, 70.
- [353] R. H. Frazier, R. L. Harlow, *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 5408–5411.
- [354] E. Baciocchi, A. Casu, R. Ruzziconi, *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 3707.
- [355] V. Sridharan, J. C. Menéndez, *Chem. Rev.* **2010**, 110, 3805–3849.
- [356] M. Orlandi, D. Brenna, R. Harms, S. Jost, M. Benaglia, *Org. Process Res. Dev.* **2018**, 22, 430–445.
- [357] J. Song, Z. F. Huang, L. Pan, K. Li, X. Zhang, L. Wang, J. J. Zou, *Appl. Catal. B Environ.* **2018**, 227, 386–408.
- [358] L. Wang, P. Li, Z. Wu, J. Yan, M. Wang, Y. Ding, *Synthesis (Stuttg)*. **2003**, 2001–2004.
- [359] R. M. Deshpande, A. N. Mahajan, M. M. Diwakar, P. S. Ozarde, R. V. Chaudhari, *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 4835–4838.
- [360] C. Yu, B. Liu, L. Hu, *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 919–924.
- [361] S. Maki, Y. Harada, R. Matsui, M. Okawa, T. Hirano, H. Niwa, M. Koizumi, Y. Nishiki, T. Furuta, H. Inoue, *et al.*, *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 8323–8327.
- [362] X. Yang, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, 137, 3205–3208.
- [363] S. Fries, J. Pytkowicz, T. Brigaud, *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 4761–4764.
- [364] E. J. Corey, *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2002**, 41, 1650–1667.
- [365] K. Alder, O. Diels, *Justus Liebig's Ann. der Chemie* **1927**, 31, 98–122.

- [366] K. C. Nicolaou, S. A. Snyder, T. Montagnon, G. Vassilikogiannakis, *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2002**, *41*, 1668–1698.
- [367] J.-A. Funel, S. Abele, *Angew. Chemie* **2013**, *125*, 3912–3955.
- [368] M. Gregoritzka, F. P. Brandl, *Eur. J. Pharm. Biopharm.* **2015**, *97*, 438–453.
- [369] K. Alder, G. Stein, *Angew. Chemie* **1937**, *50*, 510–519.
- [370] K. Alder, W. Günzl, *Chem. Ber.* **1960**, *93*, 809–825.
- [371] B. L. Oliveira, Z. Guo, G. J. L. Bernardes, *Chem. Soc. Rev.* **2017**, *46*, 4895–4950.
- [372] K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 4092–4094.
- [373] K. Alder, H. F. Rickert, *Justus Liebig's Ann. der Chemie* **1936**, 180–189.
- [374] K. Alder, G. Stein, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1934**, *514*, 1–33.
- [375] R. Hoffmann, R. B. Woodward, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 4388–4389.
- [376] L. Salem, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 553–566.
- [377] K. N. Houk, *Tetrahedron Lett.* **1970**, 2621–2624.
- [378] W. J. Lording, T. Fallon, M. S. Sherburn, M. N. Paddon-Row, *Chem. Sci.* **2020**, *11*, 11915–11926.
- [379] R. B. Woodward, H. Baer, *J. Am. Chem. Soc.* **1944**, *66*, 645–649.
- [380] Y. Apeloig, E. Matzner, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 5375–5376.
- [381] C. S. Wannere, A. Paul, R. Herges, K. N. Houk, H. F. Schaefer, P. von R. Schleyer, *J. Comput. Chem.* **2012**, *28*, 344–361.
- [382] J. I. García, J. A. Mayoral, L. Salvatella, *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 658–664.
- [383] J. I. García, J. A. Mayoral, L. Salvatella, *European J. Org. Chem.* **2004**, 85–90.
- [384] J. A. Berson, Z. Hamlet, W. A. Mueller, *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 297–304.
- [385] D. Suárez, J. A. Sordo, *Chem. Commun.* **1998**, *7*, 385–386.
- [386] J. Wang, Z. Liu, J. Li, Z. Song, C. Hu, Z. Su, *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 3940–3952.
- [387] M. Ge, B. M. Stoltz, E. J. Corey, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1927–1929.
- [388] Z. Liu, X. Lin, N. Yang, Z. Su, C. Hu, P. Xiao, Y. He, Z. Song, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 1877–1883.
- [389] S. J. Min, G. O. Jones, K. N. Houk, S. J. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 10078–10079.
- [390] M. Node, K. Nishide, H. Imazato, R. Kurosaki, T. Inoue, T. Ikariya, *Chem. Commun.* **1996**, *6*, 2559–2560.
- [391] J. Qi, W. R. Roush, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2795–2798.

- [392] M. M. Vallejos, N. Grimblat, S. C. Pellegrinet, *RSC Adv.* **2014**, *4*, 36385–36400.
- [393] T. Yoon, S. J. Danishefsky, S. De Gala, *Angew. Chemie Int. Ed.* **1994**, *33*, 853–855.
- [394] Y. H. Lam, P. H. Y. Cheong, J. M. B. Mata, S. J. Stanway, V. Gouverneur, K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 1947–1957.
- [395] M. Bakos, Z. Dobi, D. Fegyverneki, Á. Gyömöre, I. Fernández, T. Soós, *ACS Sustain. Chem. Eng.* **2018**, *6*, 10869–10875.
- [396] D. Yepes, P. Pérez, P. Jaque, I. Fernández, *Org. Chem. Front.* **2017**, *4*, 1390–1399.
- [397] Z. J. Jia, Q. Zhou, Q. Q. Zhou, P. Q. Chen, Y. C. Chen, *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2011**, *50*, 8638–8641.
- [398] K. Maruoka, H. Imoto, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 12115–12116.
- [399] J. H. Zhou, B. Jiang, F. F. Meng, Y. H. Xu, T. P. Loh, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 4432–4435.
- [400] K. N. Houk, R. W. Strozier, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 4094–4096.
- [401] J. Shen, C. H. Tan, *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 3229–3236.
- [402] X. Wang, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1991**, 1515–1517.
- [403] K. A. Ahrendt, C. J. Borths, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4243–4244.
- [404] J. P. Gouesnard, G. J. Martin, *Tetrahedron* **1974**, *30*, 151–157.
- [405] L. Pardo, V. Branchadell, D. Quimica, A. Oliva, J. Bertran, *J. Mol. Struct.* **1983**, *93*, 255–260.
- [406] P. A. Grieco, K. Yoshida, P. Garner, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 3137–3139.
- [407] R. Breslow, *Acc. Chem. Res.* **1991**, *24*, 159–164.
- [408] C. A. Kuttruff, S. Geiger, M. Cakmak, P. Mayer, D. Trauner, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1070–1073.
- [409] A. C. Huitric, W. D. Kumler, *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 614–622.
- [410] W. S. Tay, Y. Lu, X. Y. Yang, Y. Li, S. A. Pullarkat, P. H. Leung, *Chem. - A Eur. J.* **2019**, *25*, 11308–11317.
- [411] L. Lešetický, V. Fidler, M. Procházka, *Collect. Czechoslov. Chem. Commun.* **1973**, *38*, 459–464.
- [412] L. Lešetický, M. Procházka, *Collect. Czechoslov. Chem. Commun.* **1971**, *327*, 307–311.
- [413] T. Alaime, A. Delots, E. Pasquinet, F. Suzenet, G. Guillaumet, *Tetrahedron* **2016**, *72*, 1337–1341.
- [414] N. V. G. Moorthy, R. Dyapa, S. V. Pansare, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 5312–5315.
- [415] T. Ohwada, K. Okabe, T. Ohta, K. Shudo, *Tetrahedron* **1990**, *46*, 7539–7555.
- [416] G. Huang, S. Schramm, J. Heilmann, D. Biedermann, V. Křen, M. Decker, *Beilstein J. Org. Chem.* **2016**, *12*, 662–669.

- [417] Y. Cui, H. Jiang, Z. Li, N. Wu, Z. Yang, J. Quan, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4628–4631.
- [418] P. Cazeau, F. Duboudin, F. Moulines, O. Babot, J. Dunogues, *Tetrahedron* **1987**, *43*, 2089–2100.
- [419] W. F. Forbes, R. Shilton, *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 786–790.
- [420] A. J. Bowles, W. O. George, W. F. Maddams, *J. Chem. Soc. B* **1969**, 810–818.
- [421] R. Dalpozzo, A. De Nino, L. Maiuolo, A. Procopio, M. Nardi, G. Bartoli, R. Romeo, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 5621–5624.
- [422] D. Böse, W. Frey, J. Pietruszka, *Synth.* **2014**, *46*, 2524–2532.
- [423] J. Preindl, C. Leitner, S. Baldauf, J. Mulzer, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 4276–4279.
- [424] K. Yamatsugu, L. Yin, S. Kamijo, Y. Kimura, M. Kanai, M. Shibasaki, *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2009**, *48*, 1070–1076.
- [425] C. F. H. Allen, A. Bell, J. W. Gates, *J. Org. Chem.* **1943**, *8*, 373–379.
- [426] M. R. Bryce, J. M. Gardiner, *Tetrahedron* **1988**, *44*, 599–612.
- [427] R. A. Kunetsky, A. D. Dilman, M. I. Struchkova, V. A. Tartakovsky, S. L. Ioffe, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 5203–5205.
- [428] G. Satzinger, M. Herrmann, *Patent* **1972**, Pat. No. DE 000002166019.
- [429] A. De La Hoz, A. Díaz-Ortiz, A. Moreno, F. Langa, *European J. Org. Chem.* **2000**, 3659–3673.
- [430] C. O. Kappe, B. Pieber, D. Dallinger, *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2013**, *52*, 1088–1094.
- [431] G. Satzinger, *Patent* **1965**, Pat. No. DE 000001518959.
- [432] E. Friderichs, H. Buschmann, *Analgesics: From Chemistry and Pharmacology to Clinical Application*, Wiley-VCH Verlag GmbH, Weinheim, **2002**.
- [433] G. Satzinger, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1969**, *728*, 64–87.
- [434] G. Satzinger, W. A. Herrmann, M. Novak, M. Cherrylane, *Patent* **1969**, Pat. No. DE 000001923619.
- [435] S. Kawashima, K. Aikawa, K. Mikami, *European J. Org. Chem.* **2016**, *2016*, 3166–3170.
- [436] C. S. Buxton, D. C. Blakemore, J. F. Bower, *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2017**, *56*, 13824–13828.
- [437] A. Ilangovan, K. Anandhan, M. P. Kaushik, *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 1080–1084.
- [438] T. W. Greene, P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons Inc, New York, **1999**.
- [439] Y. Q. Wu, D. C. Limburg, D. E. Wilkinson, M. J. Vaal, G. S. Hamilton, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 2847–2849.
- [440] K. T. Howard, J. D. Chisholm, *Org. Prep. Proced. Int.* **2016**, *48*, 1–36.

- [441] B. Hurlocker, C. Hu, K. A. Woerpel, *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2015**, *54*, 4295–4298.
- [442] S. Kim, S. M. Jacobo, C. T. Chang, S. Bellone, W. S. Powell, J. Rokach, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 1973–1976.
- [443] H. Sajiki, T. Ikawa, K. Hattori, K. Hirota, *Chem. Commun.* **2003**, 1106.
- [444] J. Sauer, R. Sustmann, *Angew. Chemie Int. Ed. English* **1980**, *19*, 779–807.
- [445] K. N. Houk, J. González, Y. Li, *Acc. Chem. Res.* **1995**, *28*, 81–90.
- [446] F. X. Felpin, K. Miqueu, J. M. Sotiropoulos, E. Fouquet, O. Ibarguren, J. Laudien, *Chem. - A Eur. J.* **2010**, *16*, 5191–5204.
- [447] S. N. Mlynarski, A. S. Karns, J. P. Morken, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 16449–16451.
- [448] H. C. Brown, K. W. Kim, M. Srebnik, S. Bakthan, *Tetrahedron* **1987**, *43*, 4071–4078.
- [449] M. V. Popescu, A. Mekereeya, J. V. Alegre-Requena, R. S. Paton, M. D. Smith, *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2020**, *59*, 23020–23024.
- [450] A. W. Hofmann, *Berichte der Dtsch. Chem. Gesellschaft* **1881**, *14*, 2725–2736.
- [451] T. Shioiri, *Compr. Org. Synth.* **1991**, 795–828.
- [452] K. Yamatsugu, S. Kamijo, Y. Suto, M. Kanai, M. Shibasaki, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 1403–1406.
- [453] A. Arrieta, F. P. Cossi, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 6178–6180.
- [454] M. Coenen, K. Prater, H. Schnell, *Patent* **1957**, Pat. No. DE 1019295.
- [455] E.-I. Negishi, Ed. , *Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis*, John Wiley & Sons Inc, West Lafayette (Indiana), **2002**.
- [456] T. Curtius, *J. für Prakt. Chemie* **1894**, *50*, 275–294.
- [457] A. K. Ghosh, A. Sarkar, M. Brindisi, *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*, 2006–2027.
- [458] C. L. Arcus, J. Kenyon, *J. Chem. Soc.* **1939**, 916–920.
- [459] G. Tojo, M. Fernandez, *Oxidation of Alcohols to Aldehydes and Ketones*, Springer Science+Business Media Inc., New York, **2006**.
- [460] R. Roers, G. L. Verdine, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 3563–3565.
- [461] A. Ortiz, I. S. Young, J. R. Sawyer, Y. Hsiao, A. Singh, M. Sugiyama, R. M. Corbett, M. Chau, Z. Shi, D. A. Conlon, *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 5253–5257.
- [462] E. Didier, B. Loubinoux, G. H. Ramos Tombo, G. Rihs, *Tetrahedron* **1991**, *47*, 4941–4958.
- [463] R. E. Lee Trout, R. W. Marquis, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 2799–2801.
- [464] S. Abrecht, P. Harrington, H. Iding, M. Karpf, R. Trussardi, B. Wirz, U. Zutter, *Chimia (Aarau).* **2004**, *58*, 621–629.
- [465] S. Sudhakar, T. Y. Luh, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 6860–6862.

- [466] K. Ninomiya, T. Shioiri, S. Yamada, *Tetrahedron* **1974**, *30*, 2151–2157.
- [467] R. E. Lyle, J. R. Maloney, R. J. White, *Org. Prep. Proced. Int.* **1980**, *12*, 255–259.
- [468] Y. Sasano, S. Nagasawa, M. Yamazaki, M. Shibuya, J. Park, Y. Iwabuchi, *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2014**, *53*, 3236–3240.
- [469] D. Keirs, K. Overton, *J. Chem. Soc., Chem. Commun. Chem Soc* **1987**, *21*, 1660–1661.
- [470] A. Simay, L. Prokal, N. Bodor, *Tetrahedron* **1989**, *45*, 4091–4102.
- [471] D. B. Dess, J. C. Martin, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7277–7287.
- [472] M. Heilbron, E. R. H. Jones, *J. Chem. Soc.* **1946**, 39–45.
- [473] S. Sato, N. Takeda, M. Ueda, O. Miyata, *Synth.* **2016**, *48*, 882–892.
- [474] F. J. Urbano, J. M. Marinas, *J. Mol. Catal. A Chem.* **2001**, *173*, 329–345.
- [475] M. E. Jung, P. Koch, *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 6051–6054.
- [476] T. Shioiri, S. Yamada, *Chem. Pharm. Bull.* **1974**, *22*, 849–854.
- [477] M. R. Flid, L. M. Kartashov, Y. A. Treger, *Catalysts* **2020**, *10*, 216.
- [478] J. Enoch Johnson, R. H. Blizzard, H. W. Carhart, *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, *70*, 3664–3665.
- [479] C. G. Abdallah, *Biol. Psychiatry* **2017**, *81*, 61–63.
- [480] K. S. Williamson, D. J. Michaelis, T. P. Yoon, *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 8016–8036.
- [481] F. A. Davis, A. C. Sheppard, *Tetrahedron* **1989**, *45*, 5703–5742.
- [482] E. Chen, Bang-Chi; Zhou, Ping; Davis, Franklin; Ciganer, *Org. React.* **2003**, *62*, 1–356.
- [483] G. M. Rubottom, M. A. Vazquez, D. R. Pelegrina, *Tetrahedron Lett.* **1974**, *15*, 4319–4322.
- [484] G. M. Rubottom, J. M. Gruber, R. K. Boeckman, M. Ramaiah, J. B. Medwid, *Tetrahedron Lett.* **1978**, *19*, 4603–4606.
- [485] A. G. Brook, D. M. Macrae, *J. Organomet. Chem.* **1974**, *77*, 19–21.
- [486] R. K. Boeckman, M. Ramaiah, *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 1581–1586.
- [487] A. B. Weinstein, J. A. Ellman, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 3294–3297.
- [488] R. H. Boutin, G. Marc Loudon, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 4277–4284.
- [489] M. Loudon, A. S. Radhakrishna, M. R. Almond, J. K. Blodgett, R. H. Boutin, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 4272–4276.
- [490] A. Varvoglis, *Chem. Soc. Rev.* **1981**, *10*, 377–407.
- [491] M. R. Almond, J. B. Stimmel, E. A. Thompson, G. M. Loudon, *Org. Synth.* **1988**, *66*, 132.
- [492] B. Zhang, X. Li, B. Guo, Y. Du, *Chem. Commun.* **2020**, *56*, 14119–14136.
- [493] C. Yu, Y. Jiang, B. Liu, L. Hu, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 1449–1452.

- [494] I. E. Markó, A. Gautier, M. Tsukazaki, A. Llobet, E. Plantalech-Mir, C. J. Urch, S. M. Brown, *Angew. Chemie - Int. Ed.* **1999**, *38*, 1960–1962.
- [495] B. H. Lipshutz, W. Chrisman, K. Noson, P. Papa, J. A. Sclafani, R. W. Vivian, J. M. Keith, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 2779–2788.
- [496] W. S. Mahoney, D. M. Brestensky, J. M. Stryker, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 291–293.
- [497] T. Matsumoto, T. Sasamori, H. Miyake, N. Tokitoh, *Organometallics* **2014**, *33*, 1341–1344.
- [498] A. Mori, T. Kato, *Synlett* **2002**, *7*, 1167–1169.
- [499] C. R. Johnson, R. K. Raheja, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 2287–2288.
- [500] L. N. Lewis, J. Stein, Y. Gao, R. E. Colborn, G. Hutchins, *Platin. Metals Rev.* **1997**, *41*, 66–75.
- [501] P. B. Hitchcock, M. F. Lappert, N. J. W. Warhurst, *Angew. Chemie - Int. Ed.* **1991**, *30*, 438–440.
- [502] T. Tuttle, D. Wang, W. Thiel, J. Köhler, M. Hofmann, J. Weis, *Organometallics* **2006**, *25*, 4504–4513.
- [503] A. J. Chalk, J. F. Harrod, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 16–21.
- [504] B. Kralt, R. Moreira, M. Palmer, S. D. Taylor, *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 12021–12030.
- [505] R. F. Borch, A. I. Hassid, *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 1673–1674.
- [506] I. V. Dimitrov, M. G. Harvey, L. J. Voss, J. W. Sleigh, M. J. Bickerdike, W. A. Denny, *Bioorganic Med. Chem.* **2019**, *27*, 1226–1231.
- [507] Q. Yihong, C. Yisheng, Z. Geoff, Eds., *Developing Solid Oral Dosage Forms*, Elsevier Inc., Cambridge, **2017**.
- [508] Y. Hamada, *Bioorganic Med. Chem. Lett.* **2017**, *27*, 1627–1632.
- [509] L. Gomez, M. E. Massari, *Patent* **2018**, Pat. No. WO 002018044896.
- [510] P. Rands, M. Layzell, Z. Joel, A. Armstrong, R. Myerson, *Patent* **2017**, Pat. No. WO 002017208031.
- [511] P. Rands, M. Layzell, R. Myerson, T. Robins, B. Phillips, T. Benway, Z. Joel, E. James, *Patent* **2019**, Pat. No. WO 002019220139.
- [512] R. Volkmann, A. Marfat, *Patent* **2018**, Pat. No. WO002018053221.
- [513] Z. Qiang, Y. Tao, L. Shupeng, *Patent* **2020**, Pat. No. CN 110538169.
- [514] J. Gordon, S. Amini, M. K. White, *Methods Mol. Biol.* **2013**, *1078*, 1–8.
- [515] E. V. Jones, D. Cook, K. K. Murai, *Astrocytes. Methods in Molecular Biology*, Humana Press, New York, Dordrecht, Heidelberg, London, **2012**.
- [516] U. De Simone, F. Caloni, L. Gribaldo, T. Coccini, *Int. J. Toxicol.* **2017**, *36*, 463–477.

- [517] D. M. Sherry, M. M. Wang, L. J. Frishman, *Mol. Vis.* **2003**, *9*, 673–688.
- [518] S. A. Hitchcock, L. D. Pennington, *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 7559–7583.
- [519] S. Farley, K. Apazoglou, J. M. Witkin, B. Giros, E. T. Tzavara, *Int. J. Neuropsychopharmacol.* **2010**, *13*, 1207–1218.
- [520] D. Bleakman, A. Alt, J. Witkin, *CNS Neurol. Disord. - Drug Targets* **2007**, *6*, 117–126.
- [521] V. Duric, M. Banasr, C. A. Stockmeier, A. A. Simen, S. S. Newton, J. C. Overholser, G. J. Jurjus, L. Dieter, R. S. Duman, *Int. J. Neuropsychopharmacol.* **2013**, *16*, 69–82.
- [522] P. Stenberg, J. Idvall, *Anesth. Analg.* **1981**, *53*, 778.
- [523] J. Ng, L. M. W. Lui, J. D. Rosenblat, K. M. Teopiz, O. Lipsitz, D. S. Cha, J. Xiong, F. Nasri, Y. Lee, K. Kratiuk, *et al.*, *Psychopharmacology (Berl)*. **2021**, *238*, 917–926.
- [524] H. S. Smith, *Pain Physician* **2010**, *13*, 343–346.
- [525] N. W. Boaz, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 5505–5508.
- [526] E. A. Broger, W. Burkart, M. Hennig, M. Scalone, R. Schmid, *Tetrahedron Asymmetry* **1998**, *9*, 4043–4054.
- [527] W. Tang, D. Liu, X. Zhang, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 205–207.
- [528] L. Qiu, J. Wu, S. Chan, T. T. L. Au-Yeung, J. X. Ji, R. Guo, C. C. Pai, Z. Zhou, X. Li, Q. H. Fan, *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2004**, *101*, 5815–5820.
- [529] S. Wu, W. Wang, W. Tang, M. Lin, X. Zhang, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4495–4497.
- [530] H. Du, K. Ding, S. Ma, *Asymmetric Catalysis of Diels–Alder Reaction*, Wiley-VCH, Weinheim, **2009**.
- [531] G. R. Fulmer, A. J. M. Miller, N. H. Sherden, H. E. Gottlieb, A. Nudelman, B. M. Stoltz, J. E. Bercaw, K. I. Goldberg, *Organometallics* **2010**, *29*, 2176–2179.
- [532] J. M. White, A. R. Tunoori, B. J. Turunen, G. I. Georg, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 2573–2576.
- [533] X. Zhang, Z. Wang, X. Fan, J. Wang, *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 10660–10667.
- [534] S. T. Heller, J. N. Newton, T. Fu, R. Sarpong, *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2015**, *54*, 9839–9843.
- [535] M. O. Ganiu, A. H. Cleveland, J. L. Paul, R. Kartika, *Org. Lett.* **2019**, *21*, 5611–5615.
- [536] T. Iwama, V. H. Rawal, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5725–5728.
- [537] M. C. Willis, D. Taylor, A. T. Gillmore, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4755–4757.
- [538] X. Han, X. Wang, T. Pei, R. A. Widenhoefer, *Chem. - A Eur. J.* **2004**, *10*, 6333–6342.
- [539] Y. An, X. M. Zhang, Z. Y. Li, W. H. Xiong, R. D. Yu, F. M. Zhang, *Chem. Commun.* **2019**, *55*, 119–122.
- [540] F. Zhang, R. Peng, Z. Zhang, *Patent* **2017**, Pat. No. CN 000106632200.
- [541] V. Laina-Martín, R. Del Río-Rodríguez, S. Díaz-Tendero, J. A. Fernández-Salas, J. Alemán,

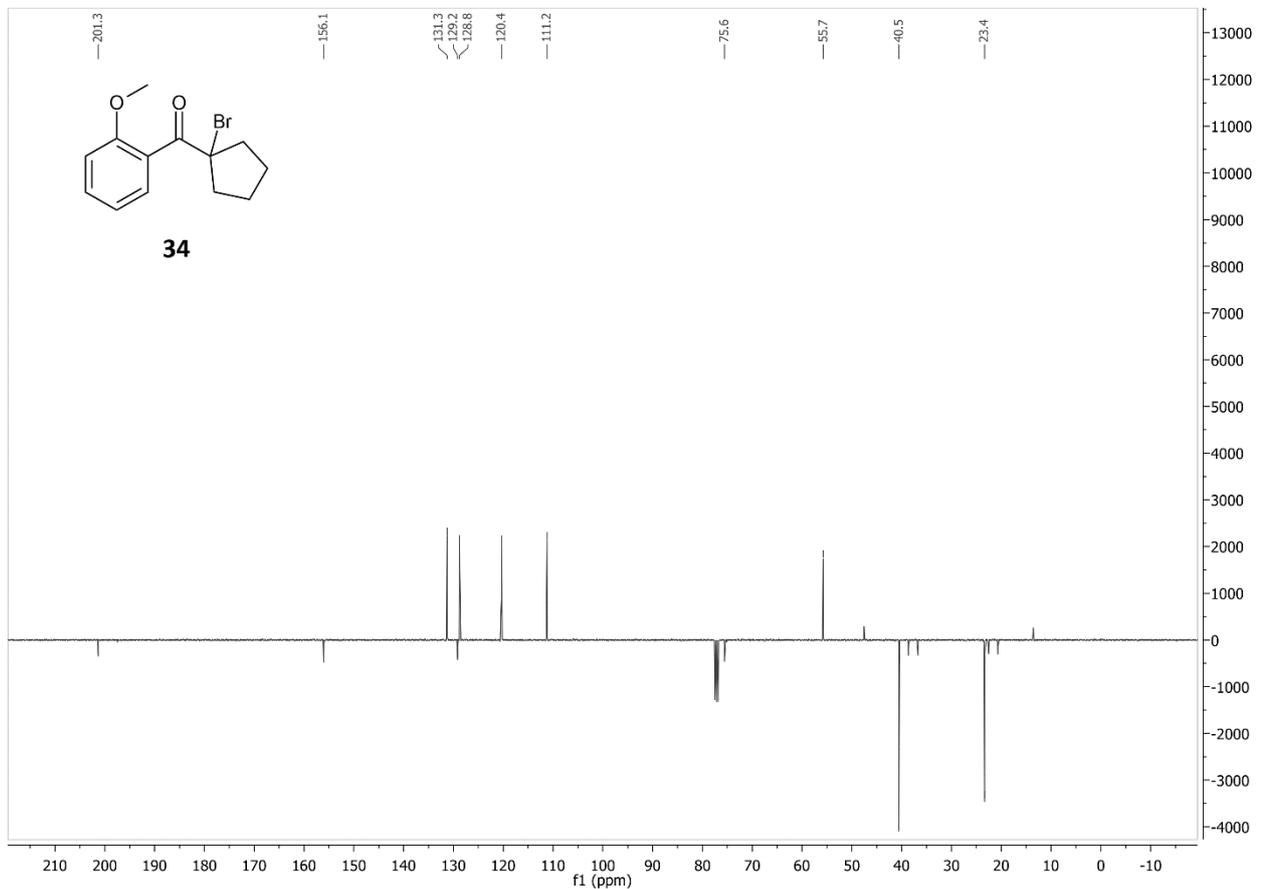
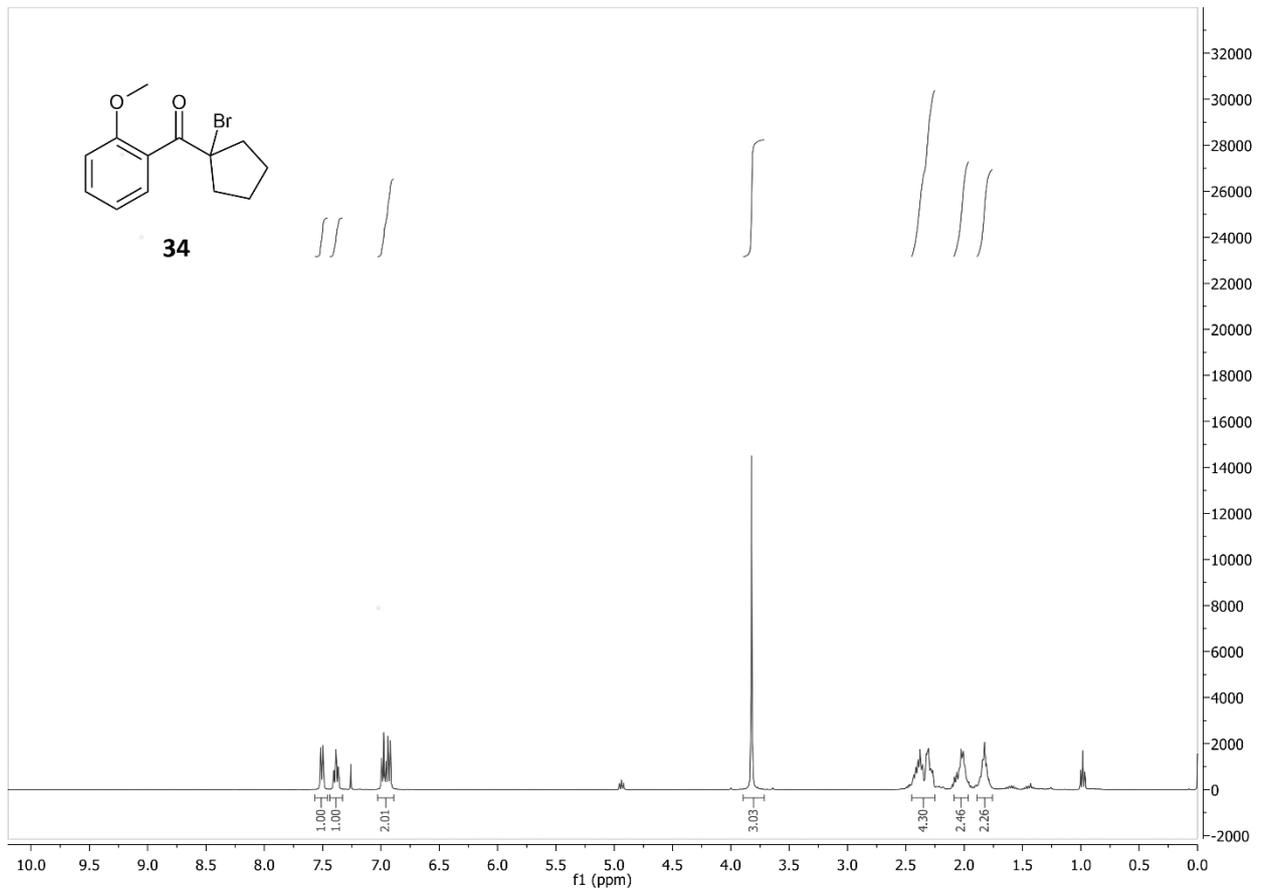
Chem. Commun. **2018**, *54*, 13941–13944.

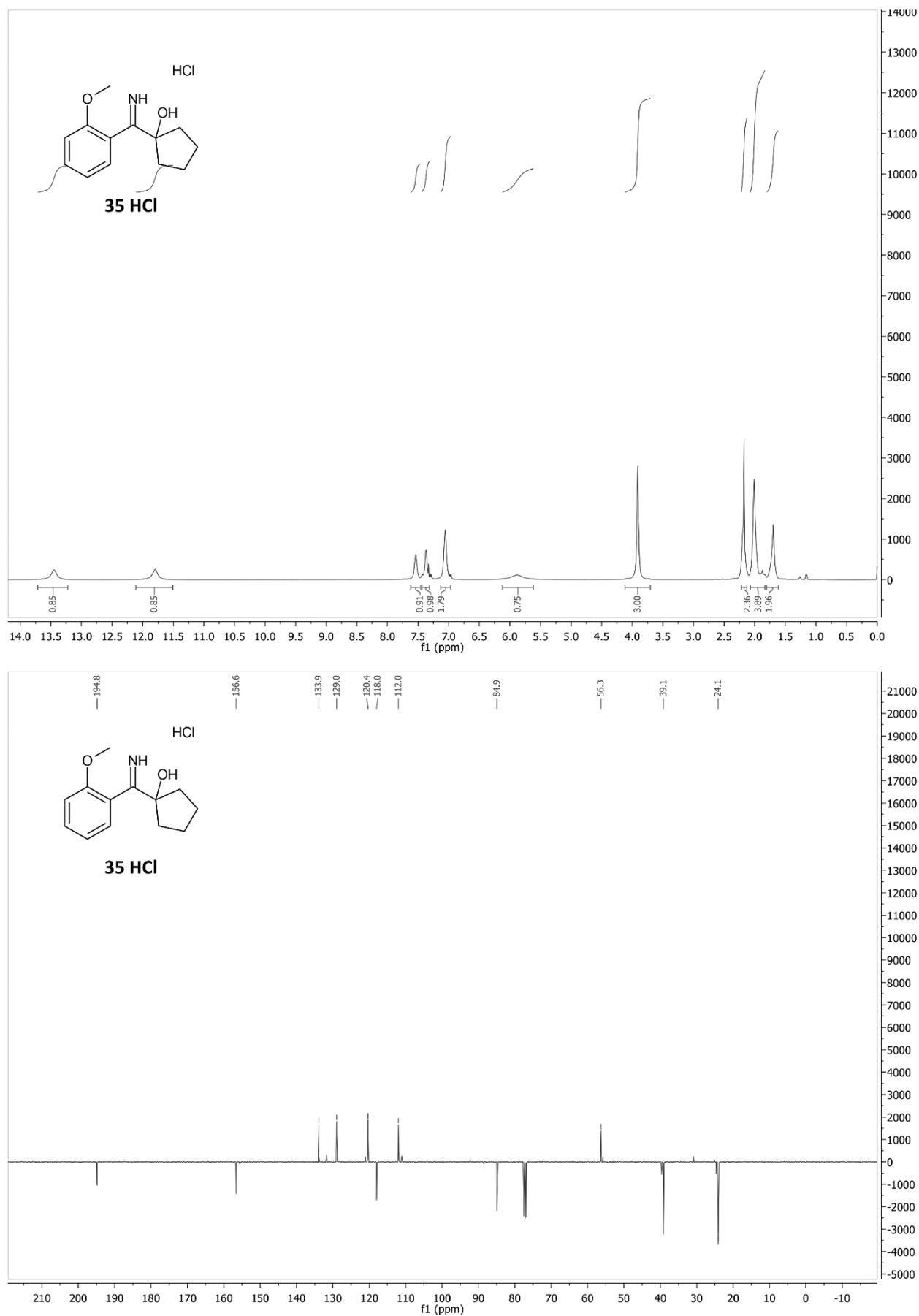
- [542] F. Le Bideau, F. Gillior, Y. Nilsson, C. Aubert, M. Malacria, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 7487–7510.
- [543] Y. Tsukamoto, S. Itoh, M. Kobayashi, Y. Obora, *Org. Lett.* **2019**, *21*, 3299–3303.
- [544] H. Lebel, L. Mamani Laparra, M. Khalifa, C. Trudel, C. Audubert, M. Szponarski, C. Dicaire Leduc, E. Azek, M. Ernzerhof, *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 4144–4158.
- [545] H. Brunner, H. B. Kagan, G. Kreutzer, *Tetrahedron Asymmetry* **2003**, *14*, 2177–2187.
- [546] T. Woolf, A. Trevor, T. Baillie, N. Castagnoli, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 3305–3310.
- [547] T. Miyoshi, S. Matsuya, M. Tsugawa, S. Sato, M. Ueda, O. Miyata, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 3374–3377.
- [548] I. W. Wainer, R. Moaddel, M. Bernier, C. A. Zarate, M. C. Torjman, M. E. Goldberg, *Patent* **2013**, Pat. No. WO 002013056229.
- [549] H.-M. Li, L.-B. Wu, Y.-L. Hu, *Chinese J. Pharm.* **2012**, *43*, 529–531.
- [550] E. Overman, C. B. Petty, R. J. Doedens, *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 4183–4185.

7 Anhang

Die Darstellung der NMR-Spektren wird (mit Ausnahme einiger literaturbekannter Endprodukte, die für die biologischen Testungen eingesetzt wurden) auf nicht literaturbekannte Verbindungen begrenzt.

7.1 NMR-Spektren aus Kapitel 5.2.1 bis Kapitel 5.2.4

Abbildung 62: ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren von **34**.

Abbildung 63: ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren von **35 HCl**.

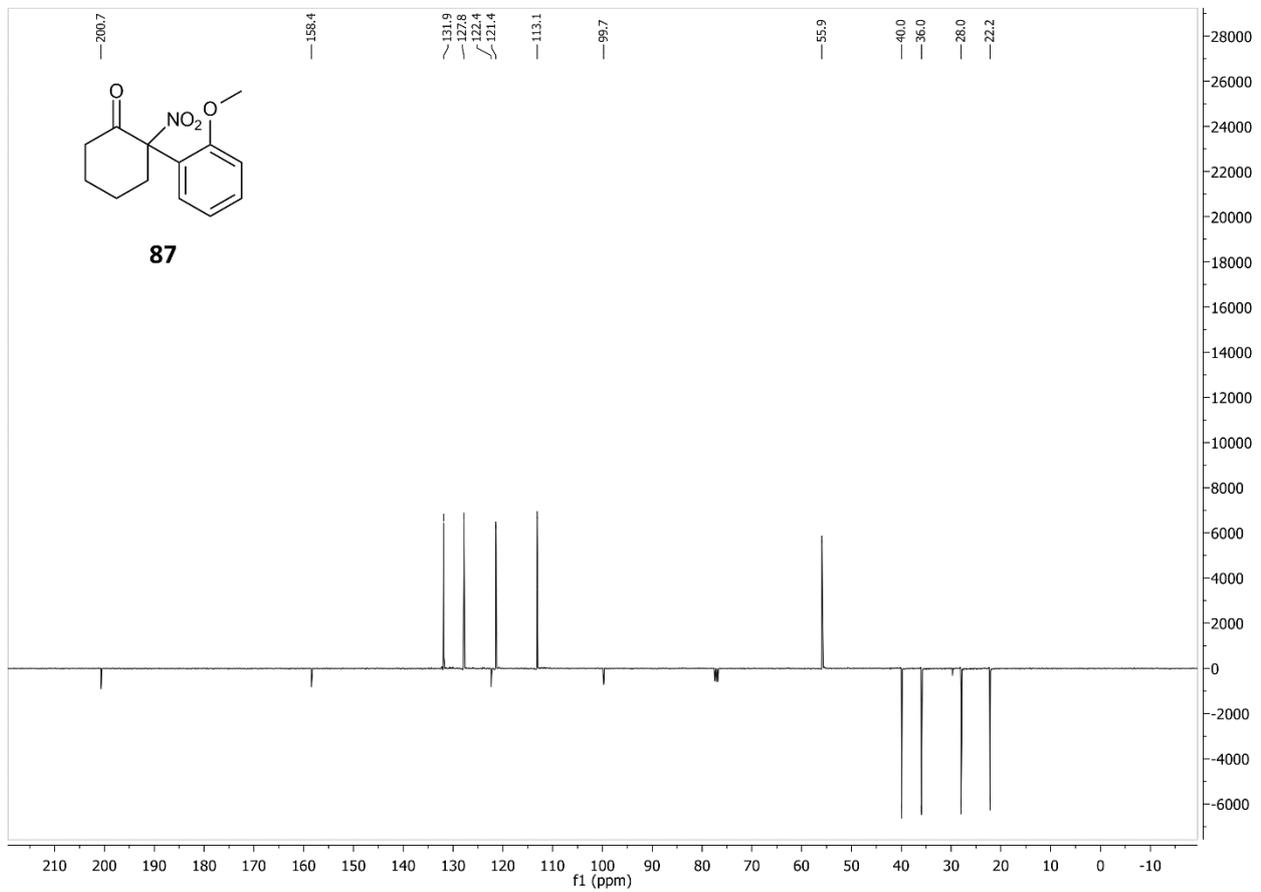
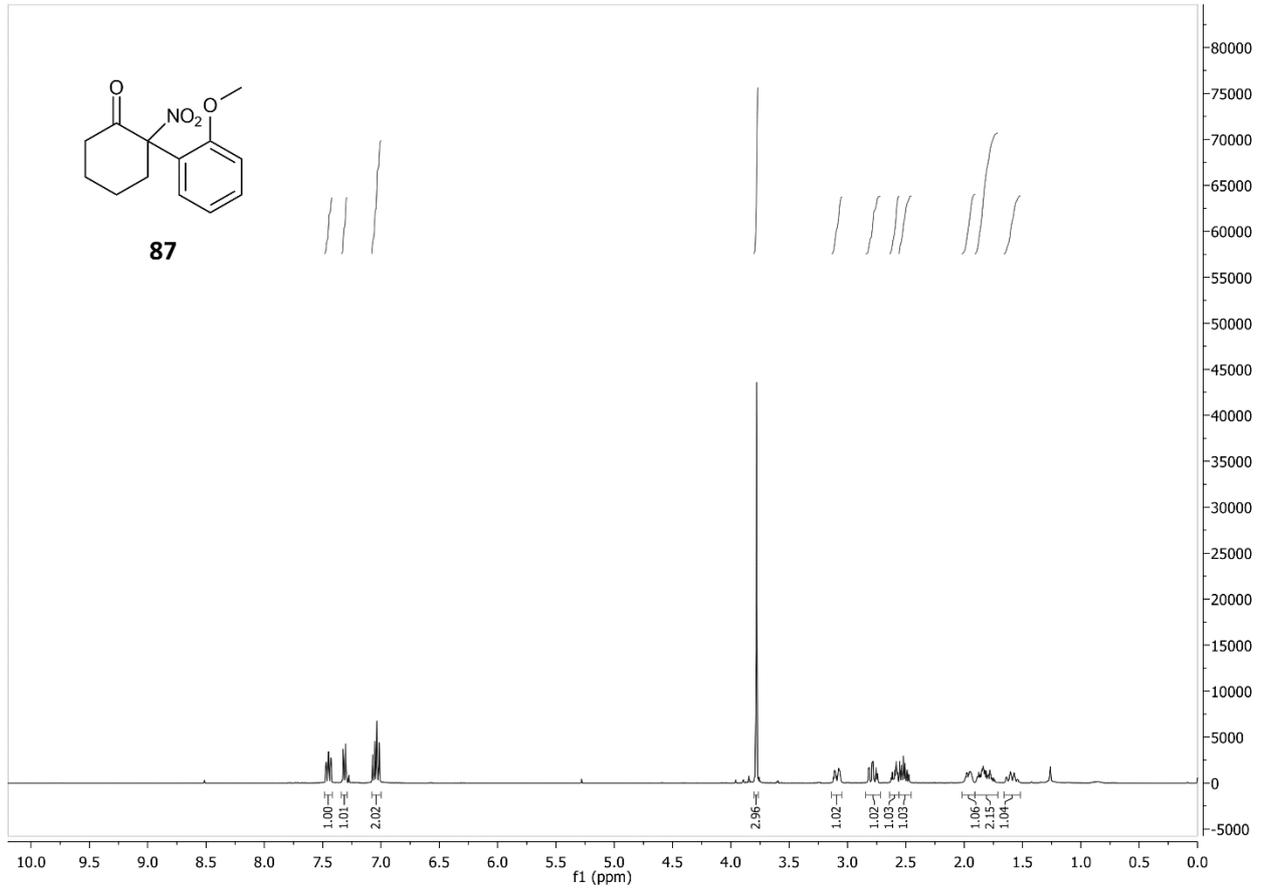
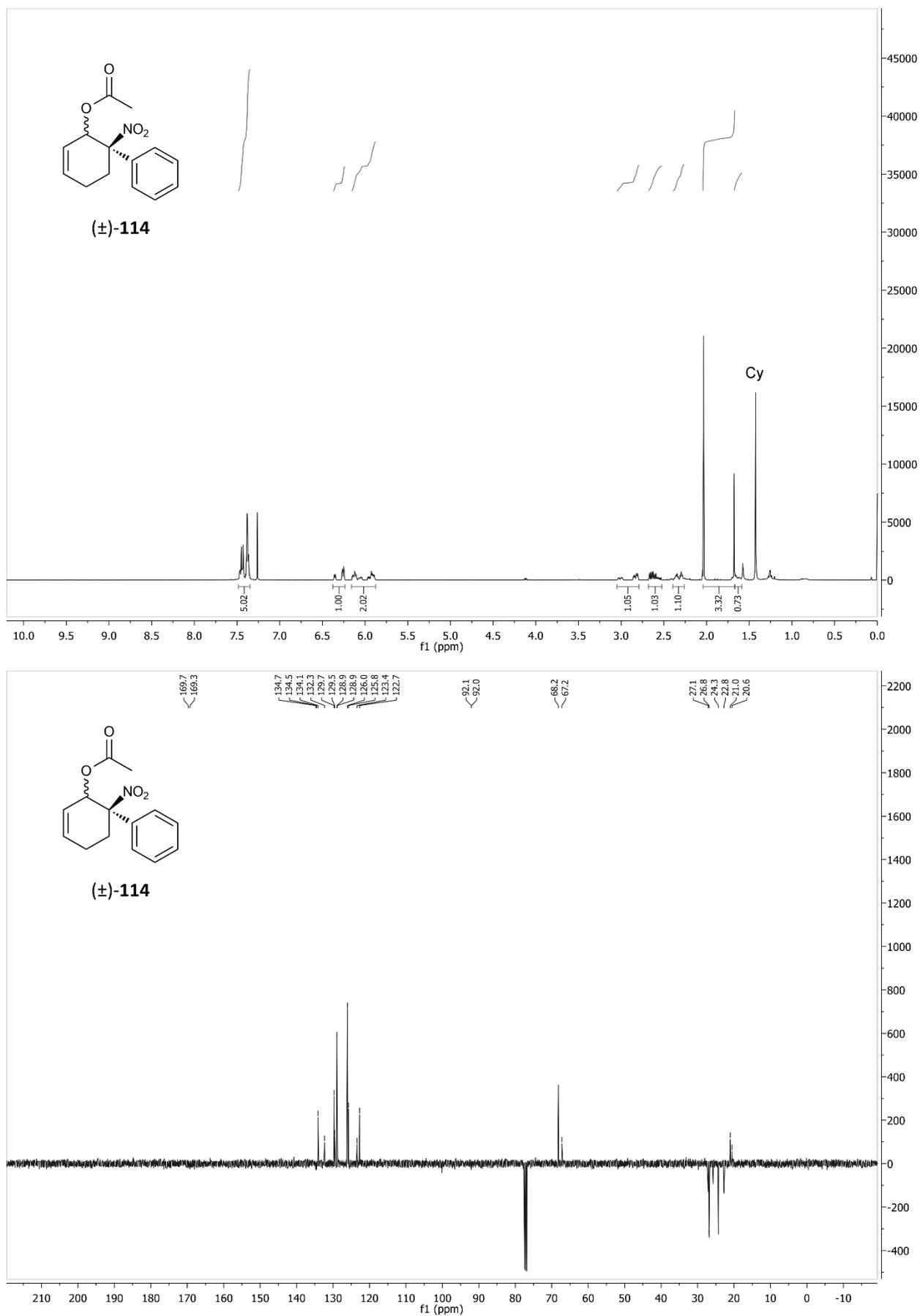


Abbildung 64: ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren von **87**.

Abbildung 65: ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren von **(±)-114**.

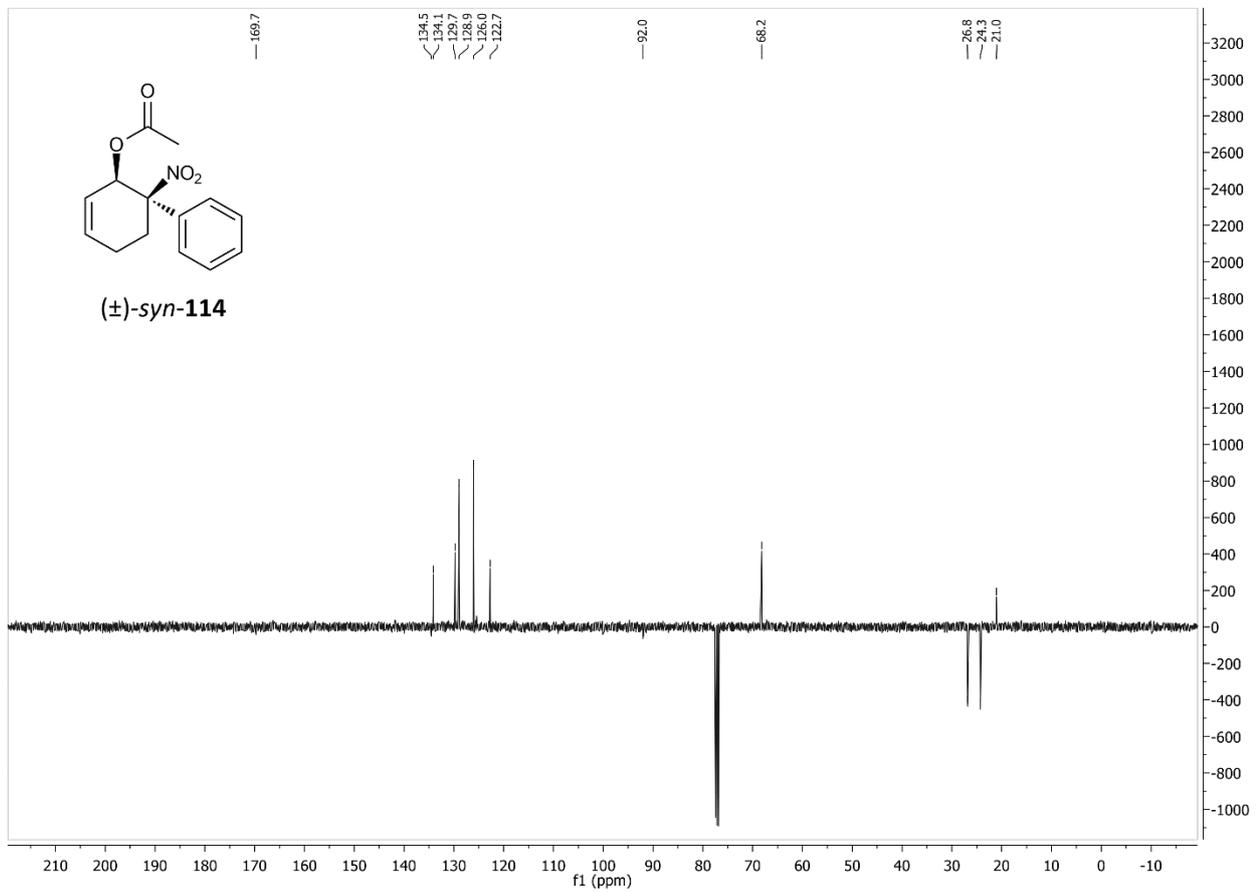
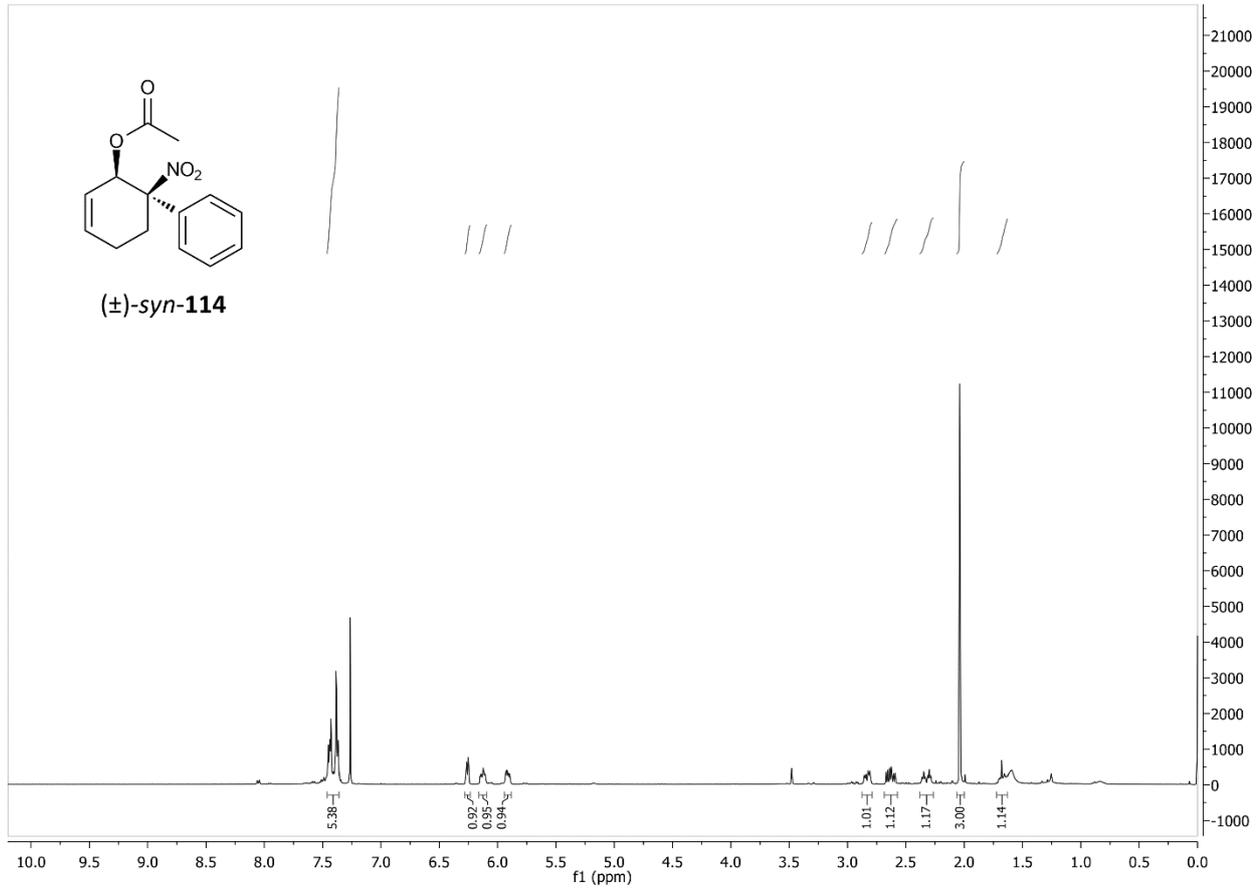
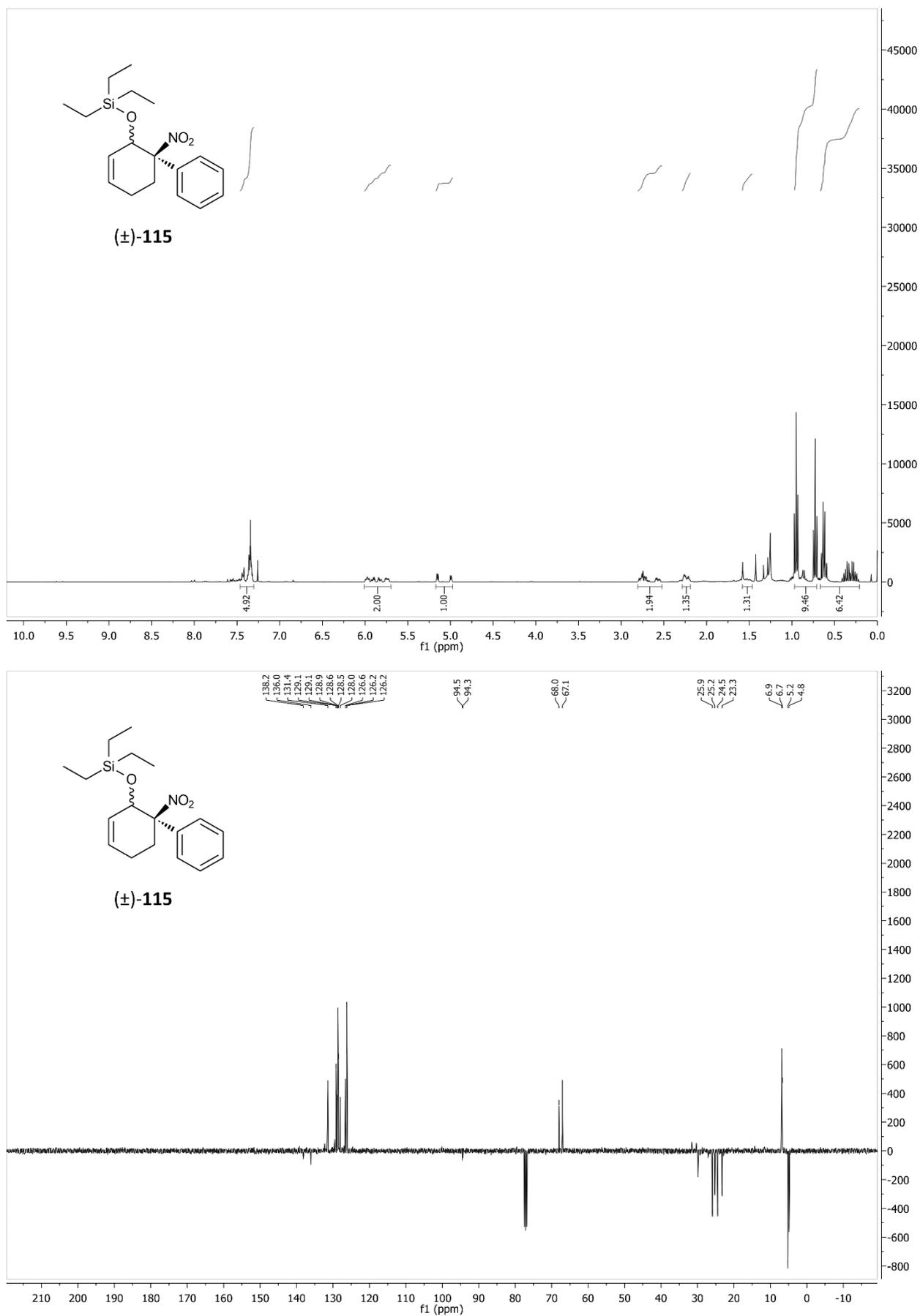


Abbildung 66: ¹H- und ¹³C-NMR-Spektren von (±)-syn-114.

Abbildung 67: ¹H- und ¹³C-NMR-Spektren von (±)-115.

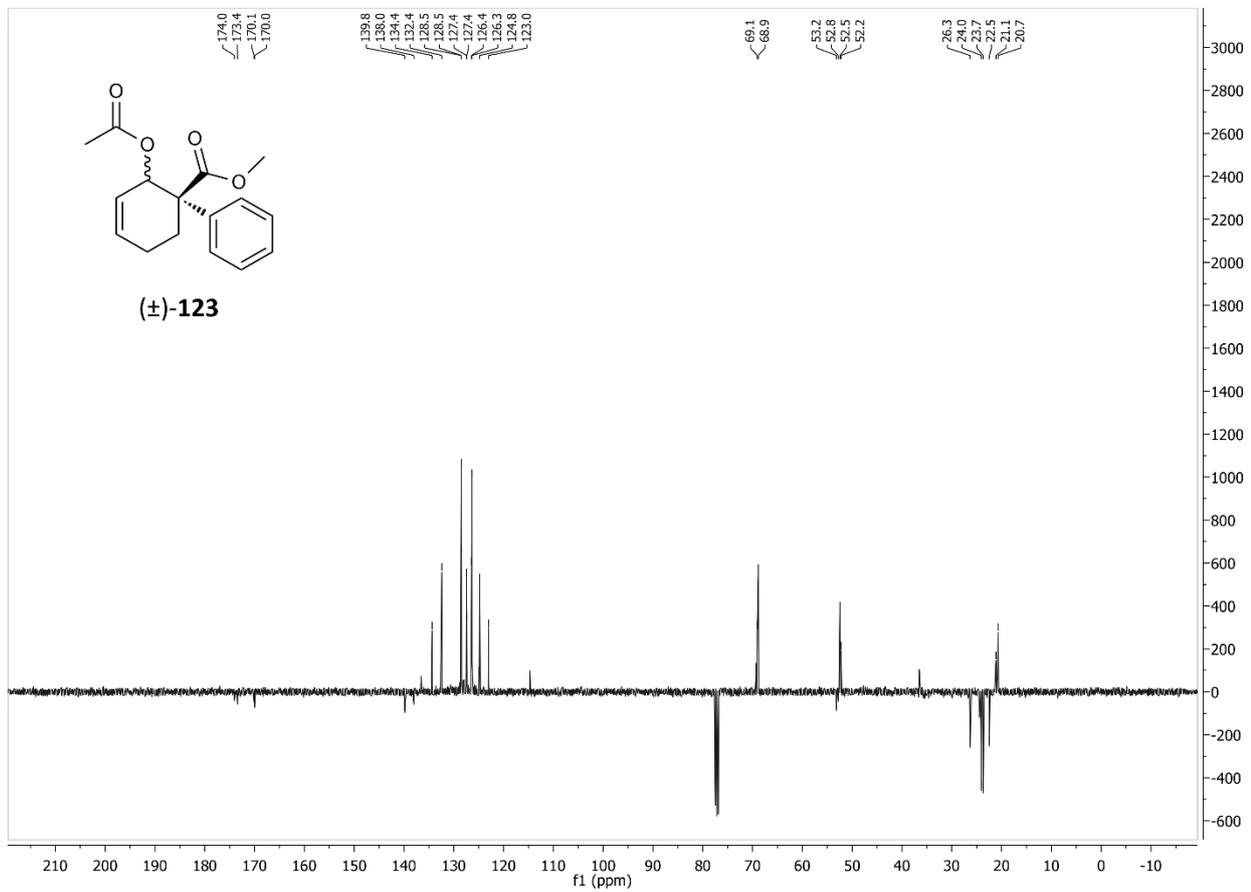
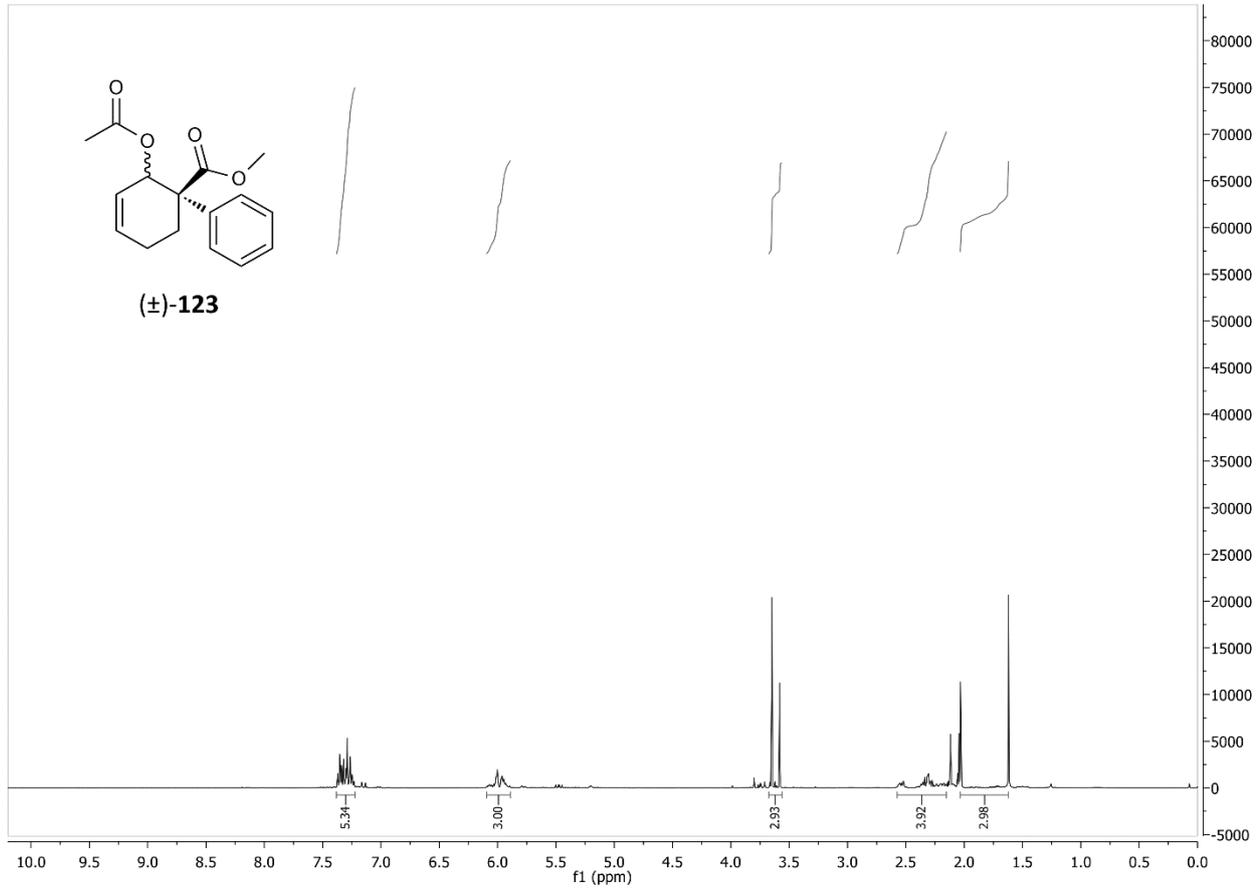
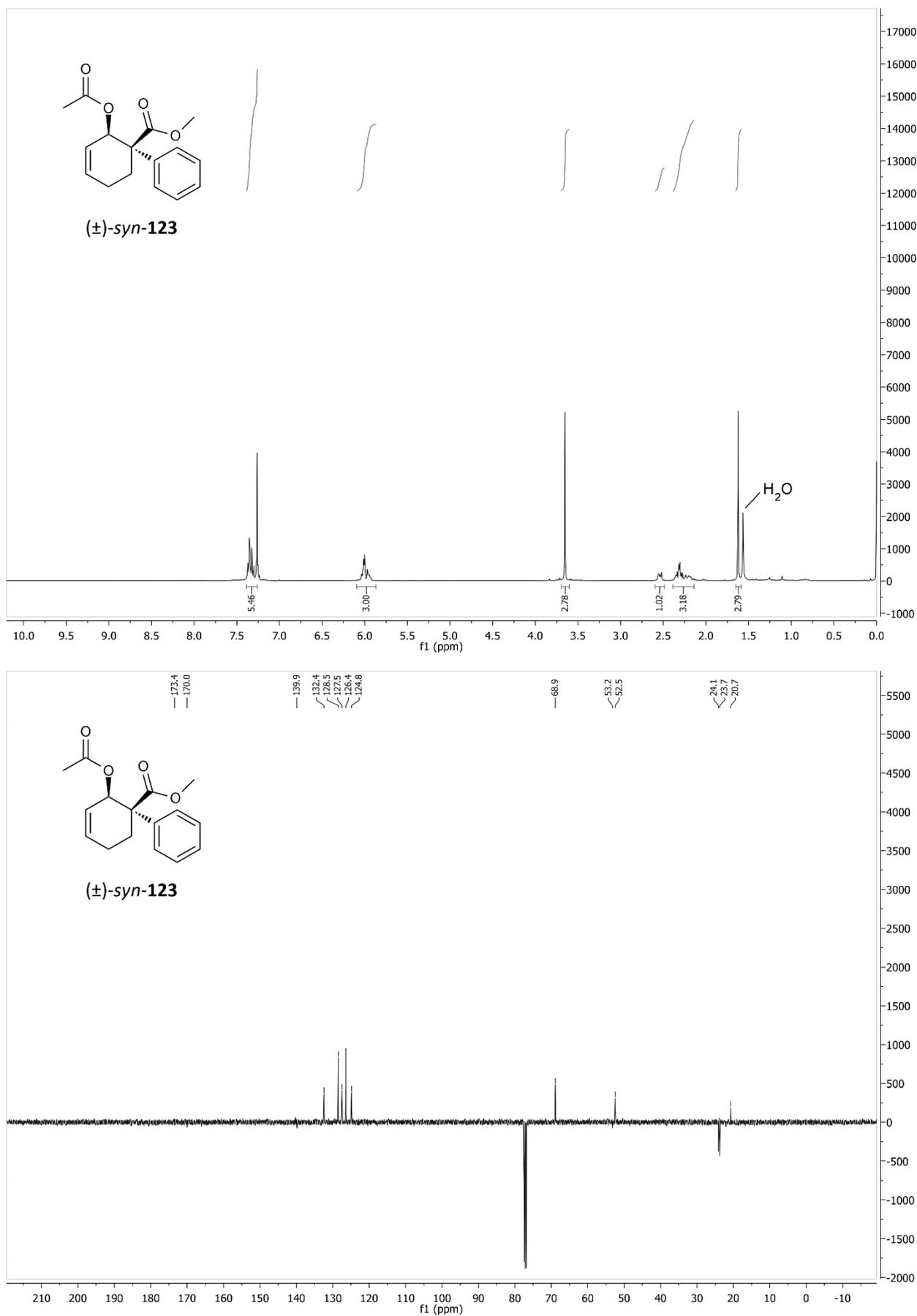


Abbildung 68: ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren von (±)-123.

Abbildung 69: ¹H- und ¹³C-NMR-Spektren von (±)-syn-123.

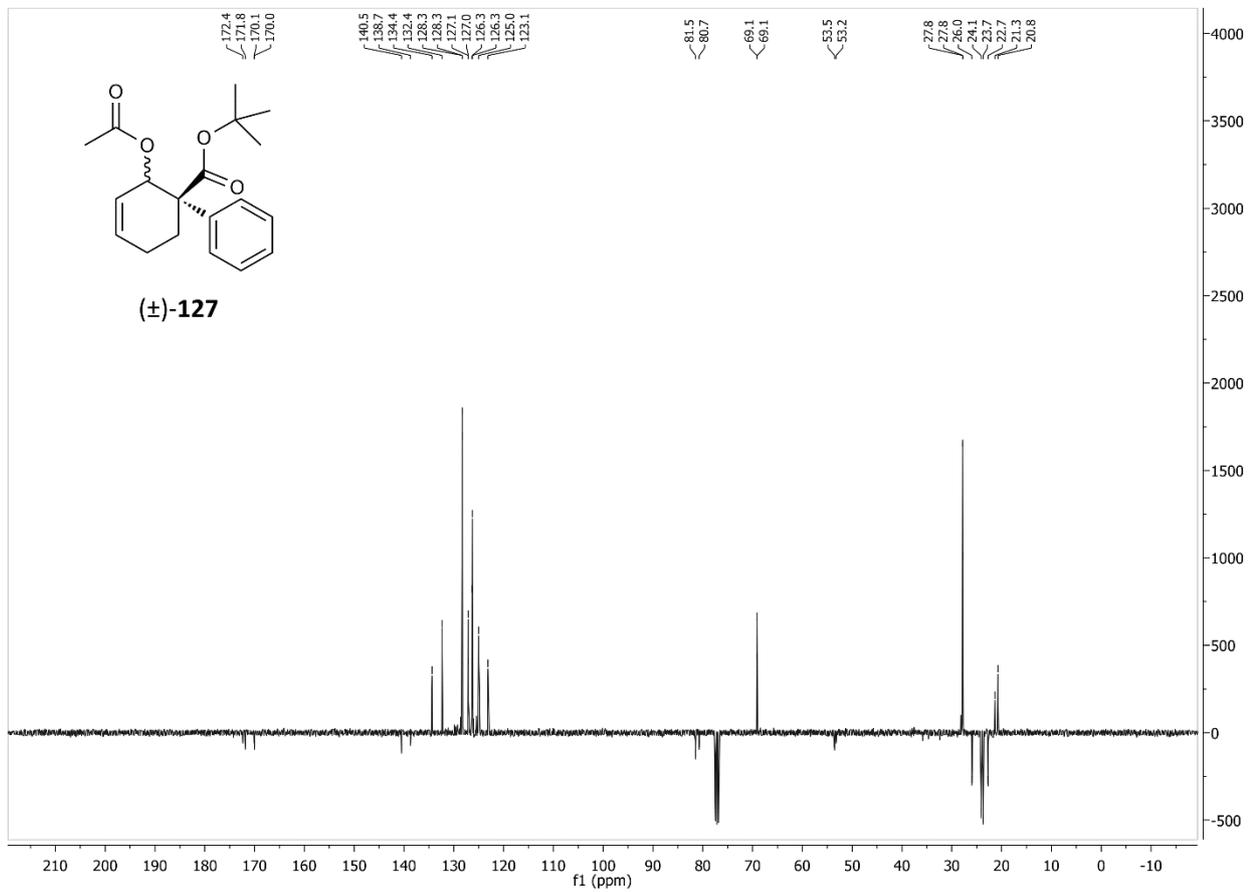
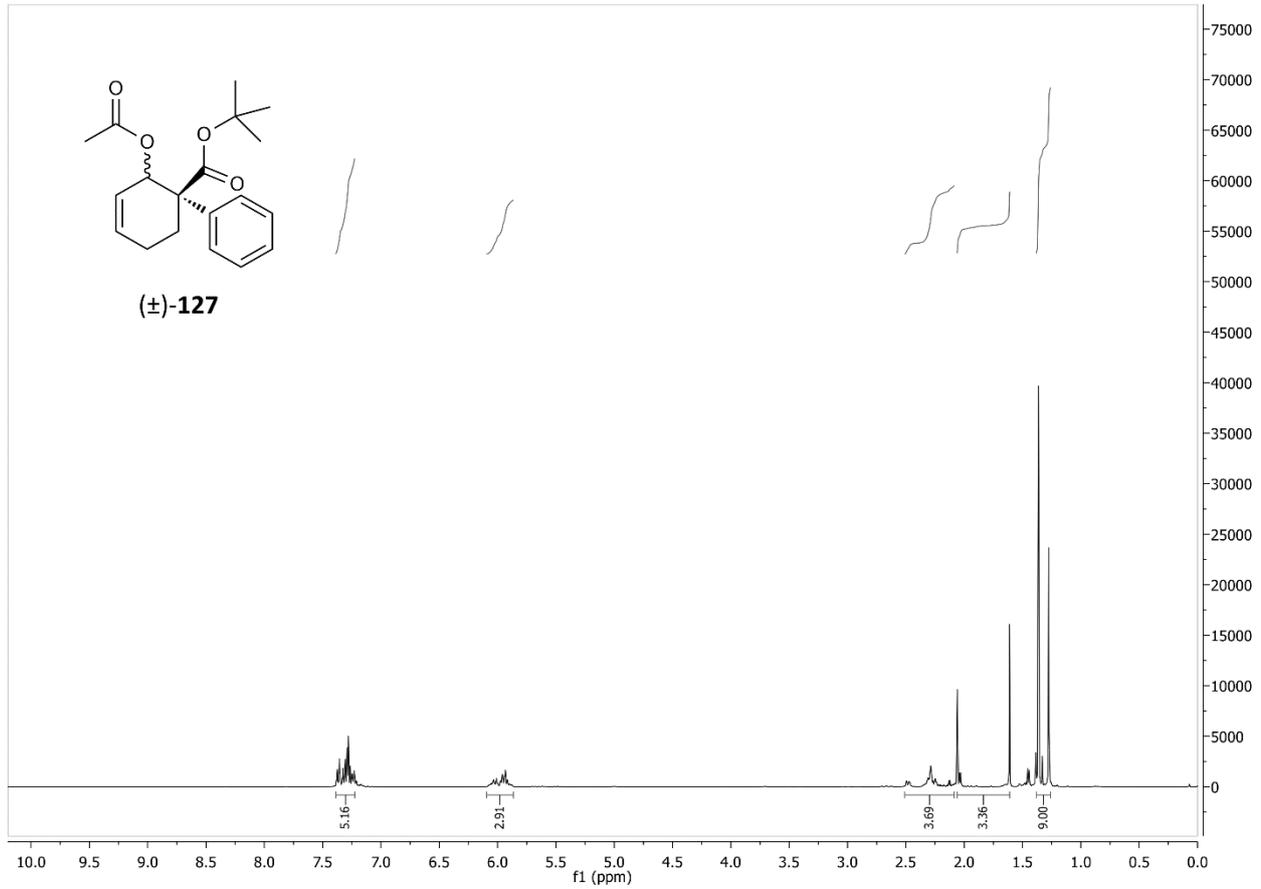
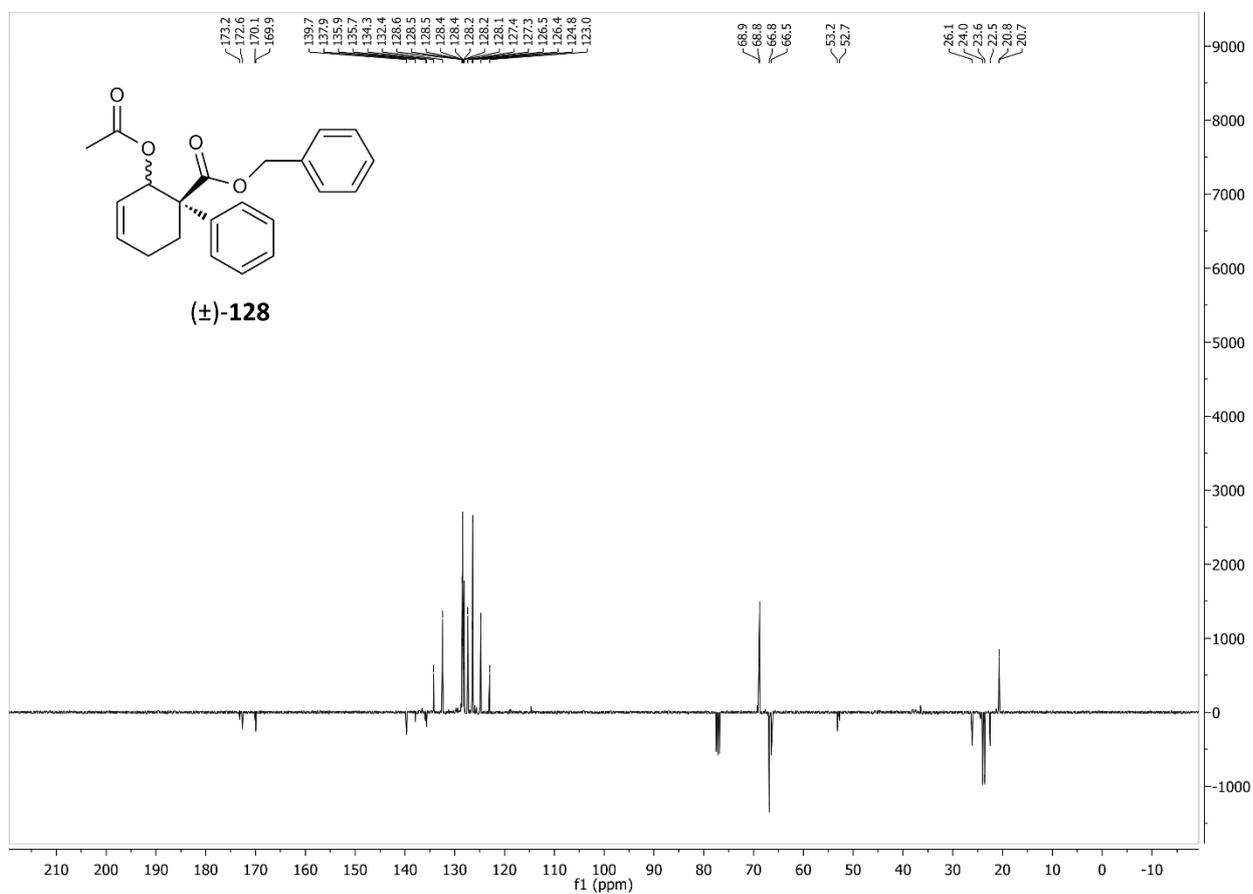
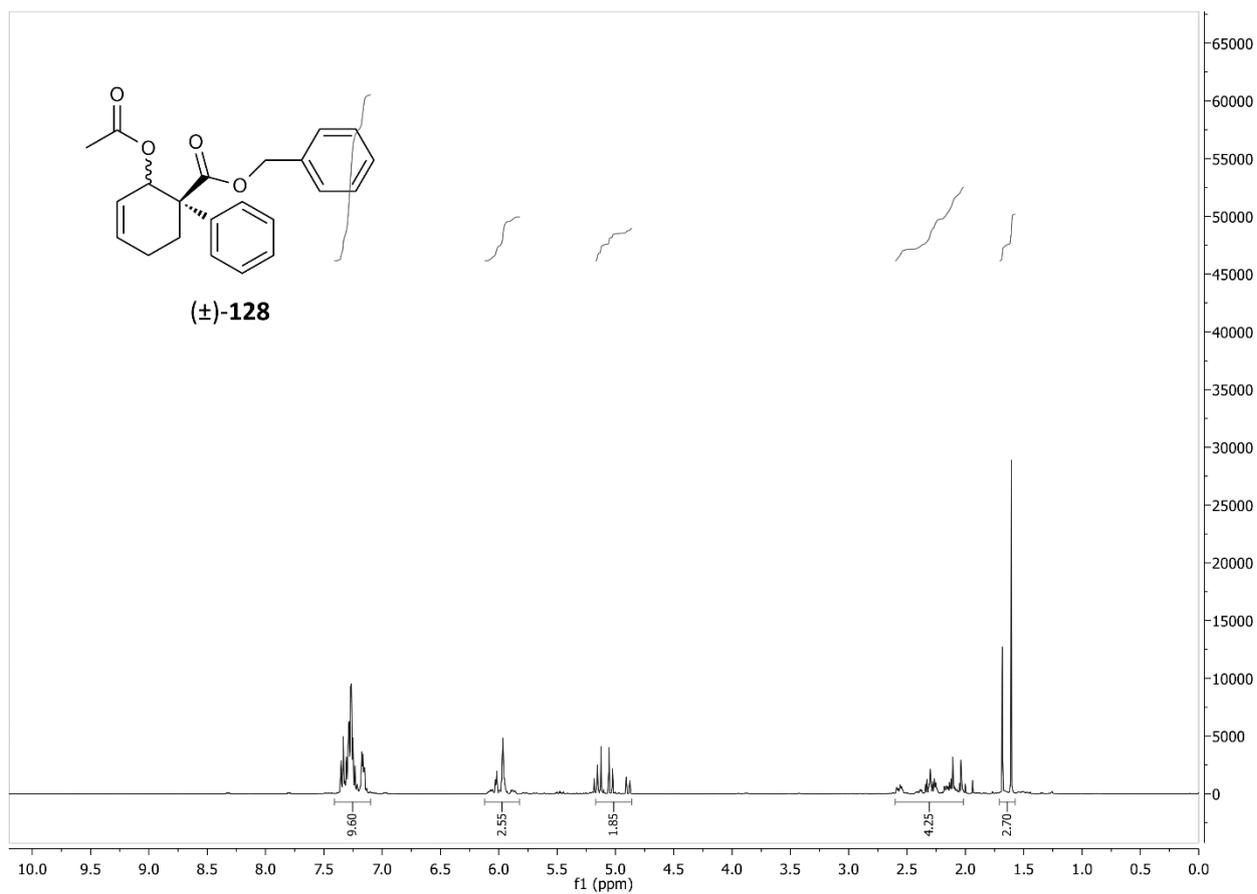


Abbildung 70: ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren von (±)-127.

Abbildung 71: ¹H- und ¹³C-NMR-Spektren von (±)-128.

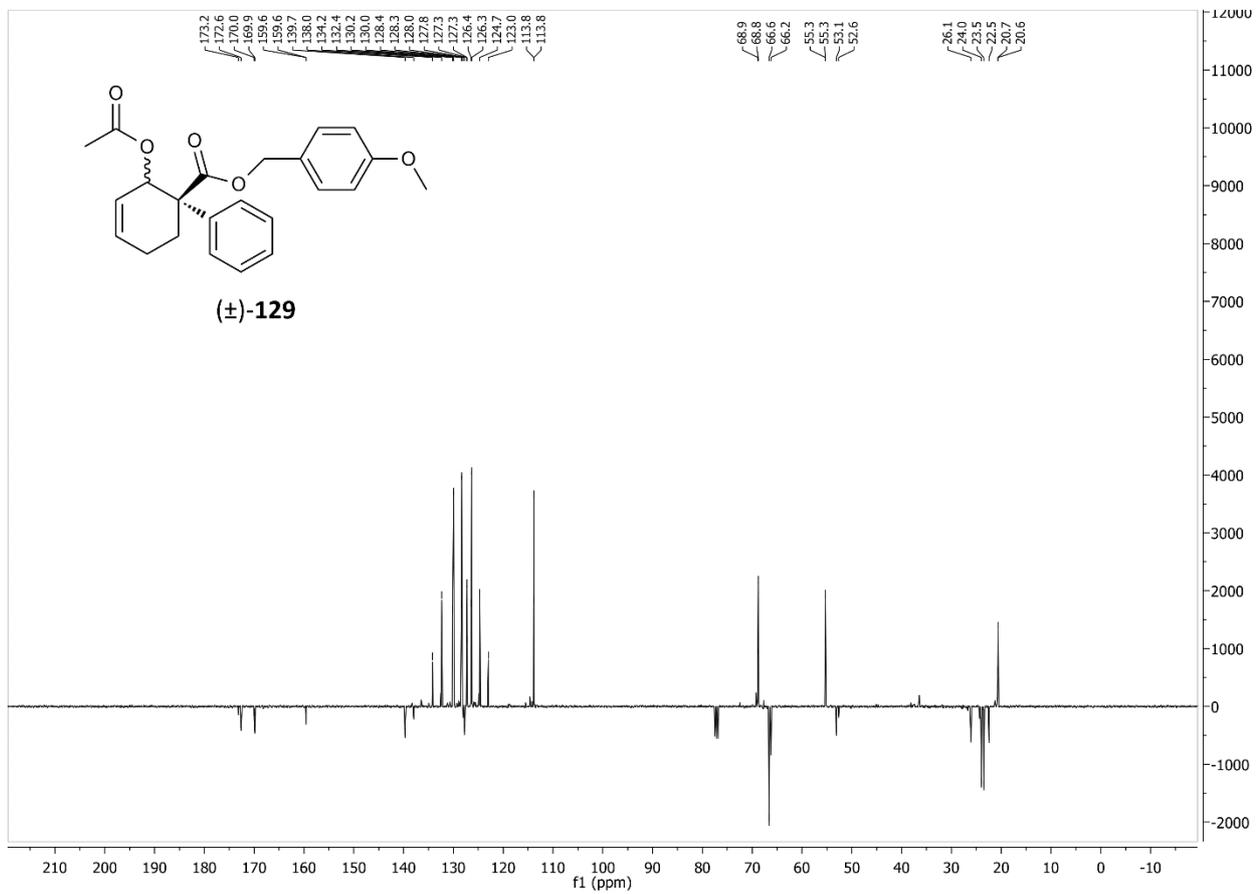
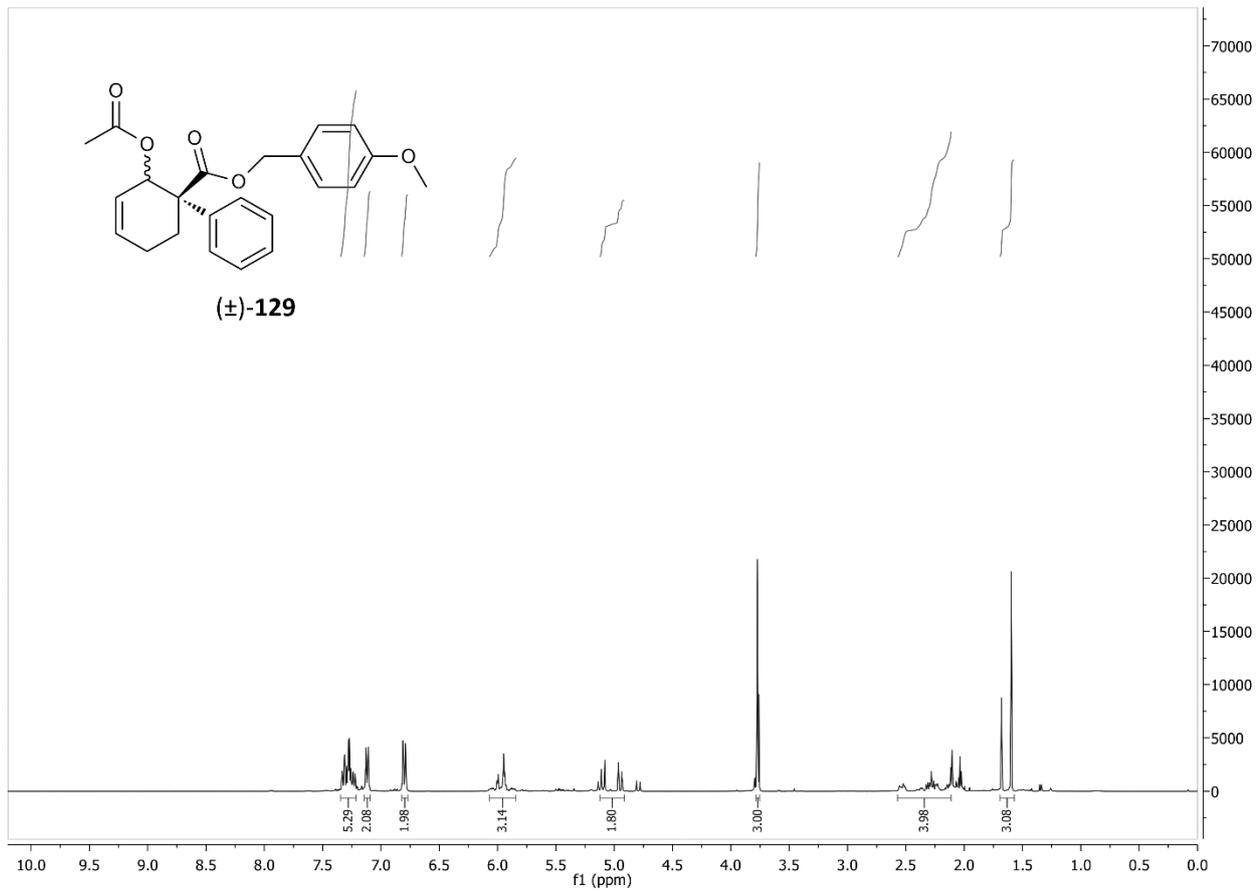
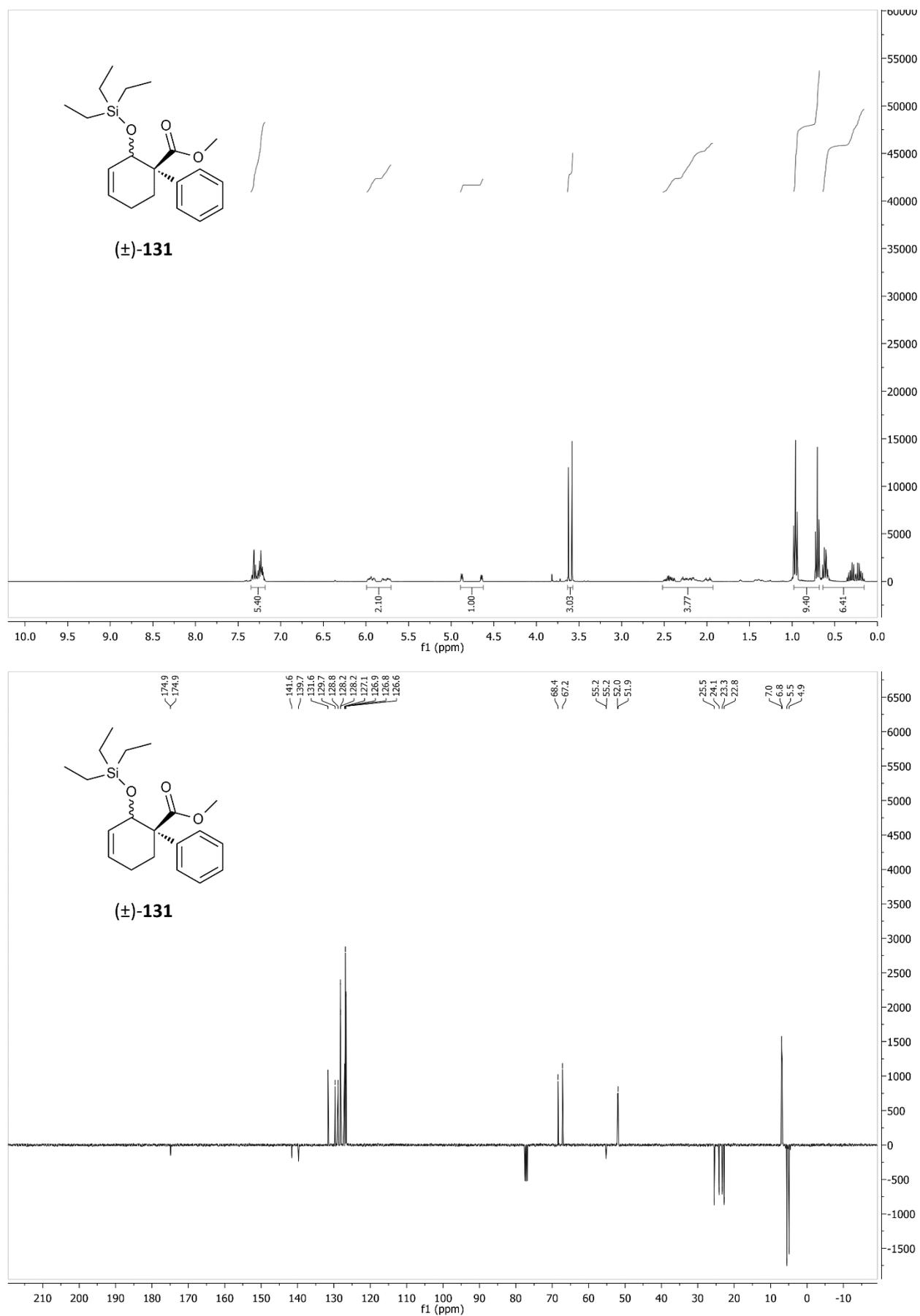


Abbildung 72: ¹H- und ¹³C-NMR-Spektren von (±)-129.

Abbildung 73: ¹H- und ¹³C-NMR-Spektren von (±)-131.

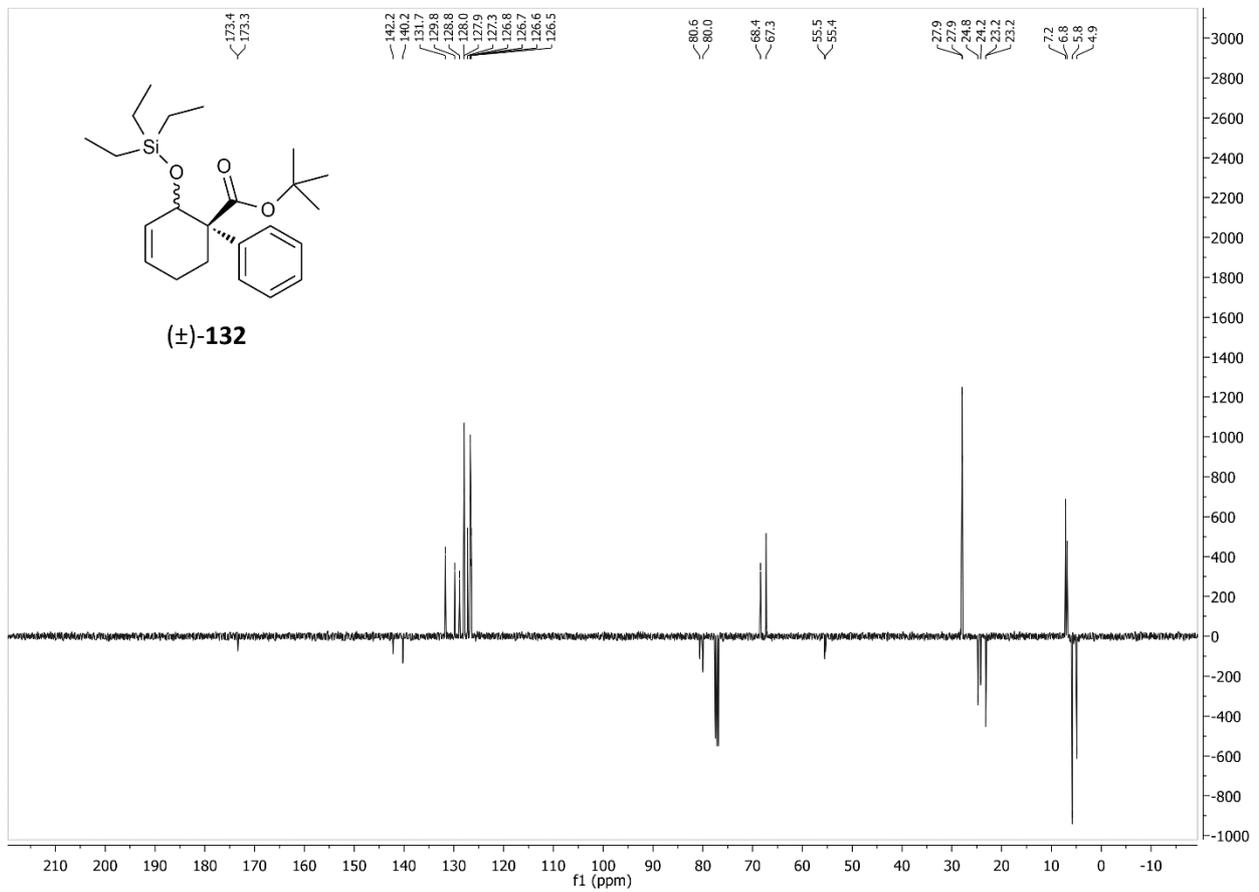
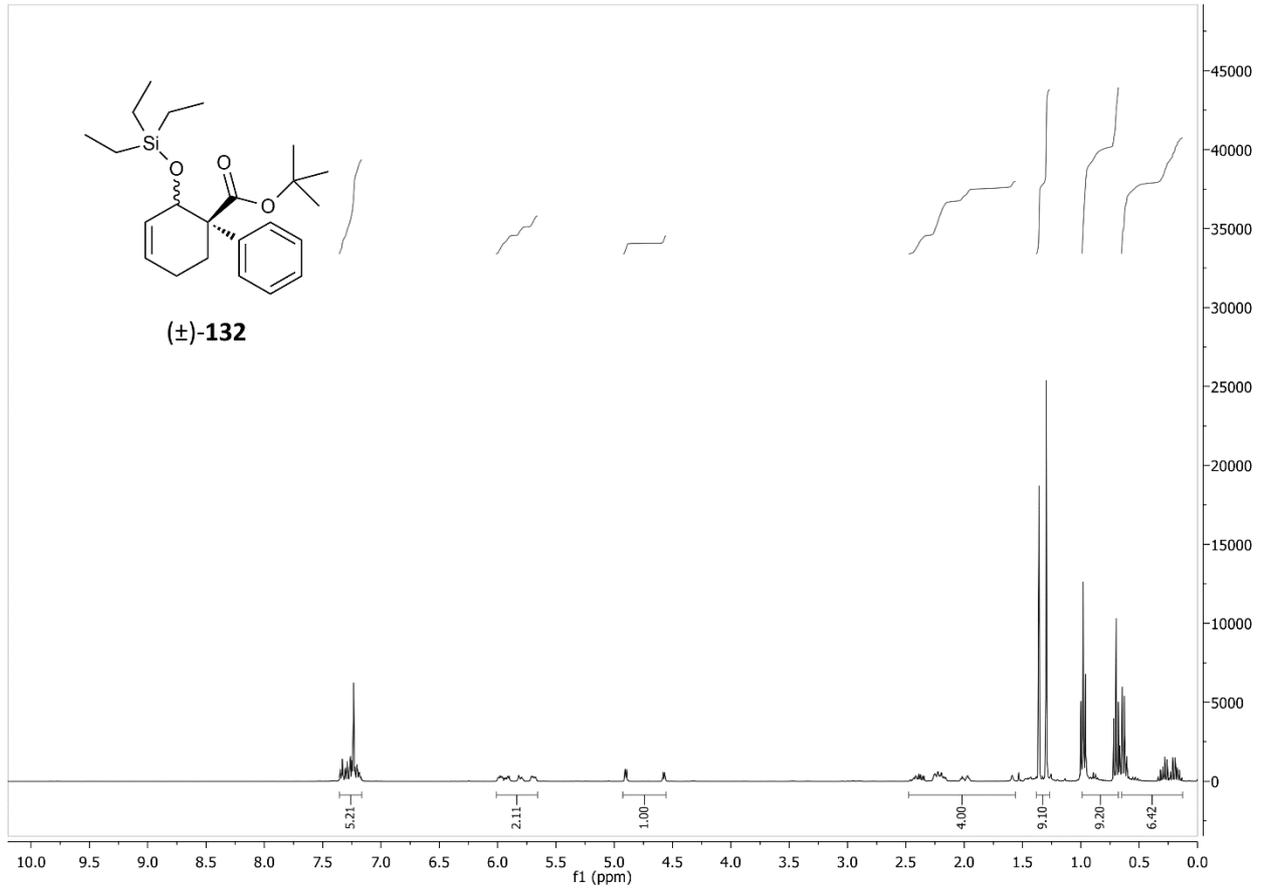
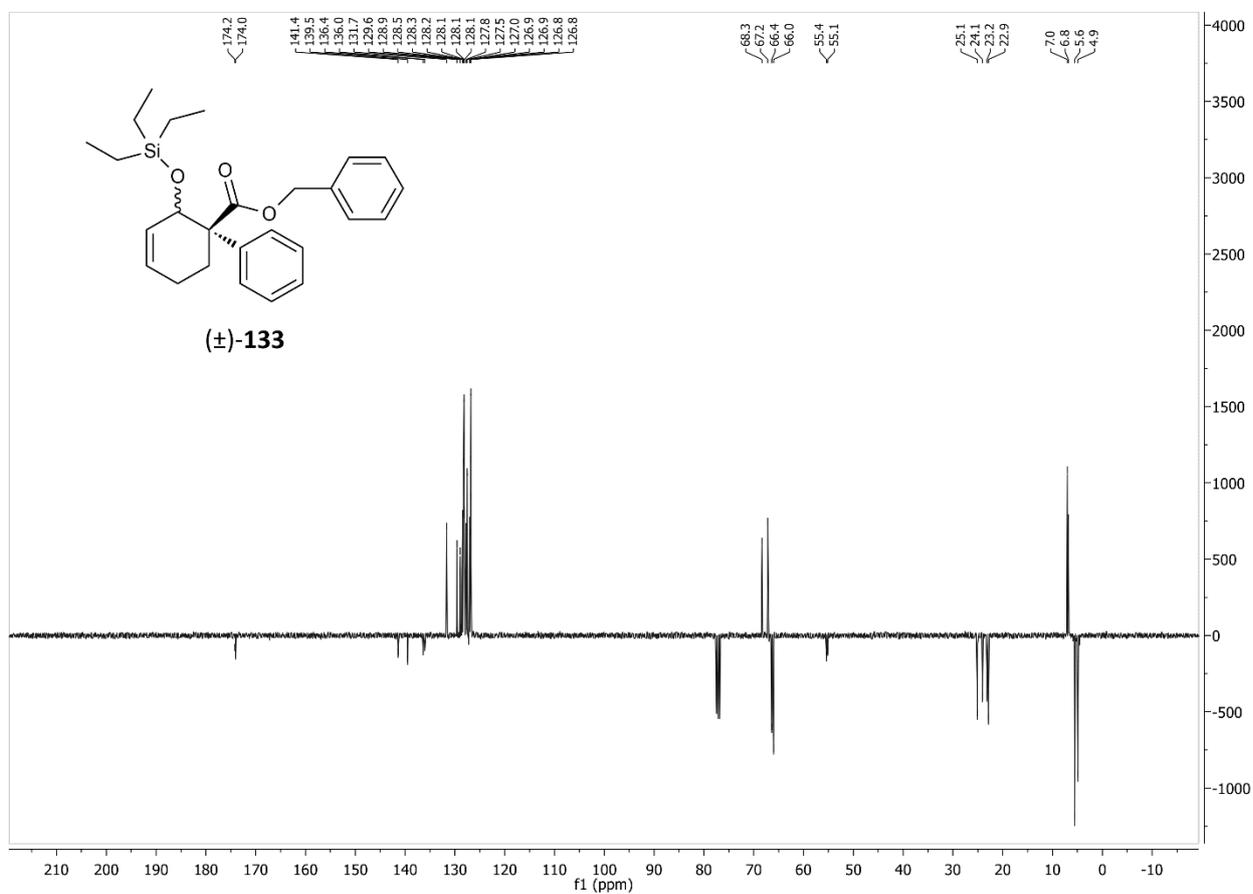
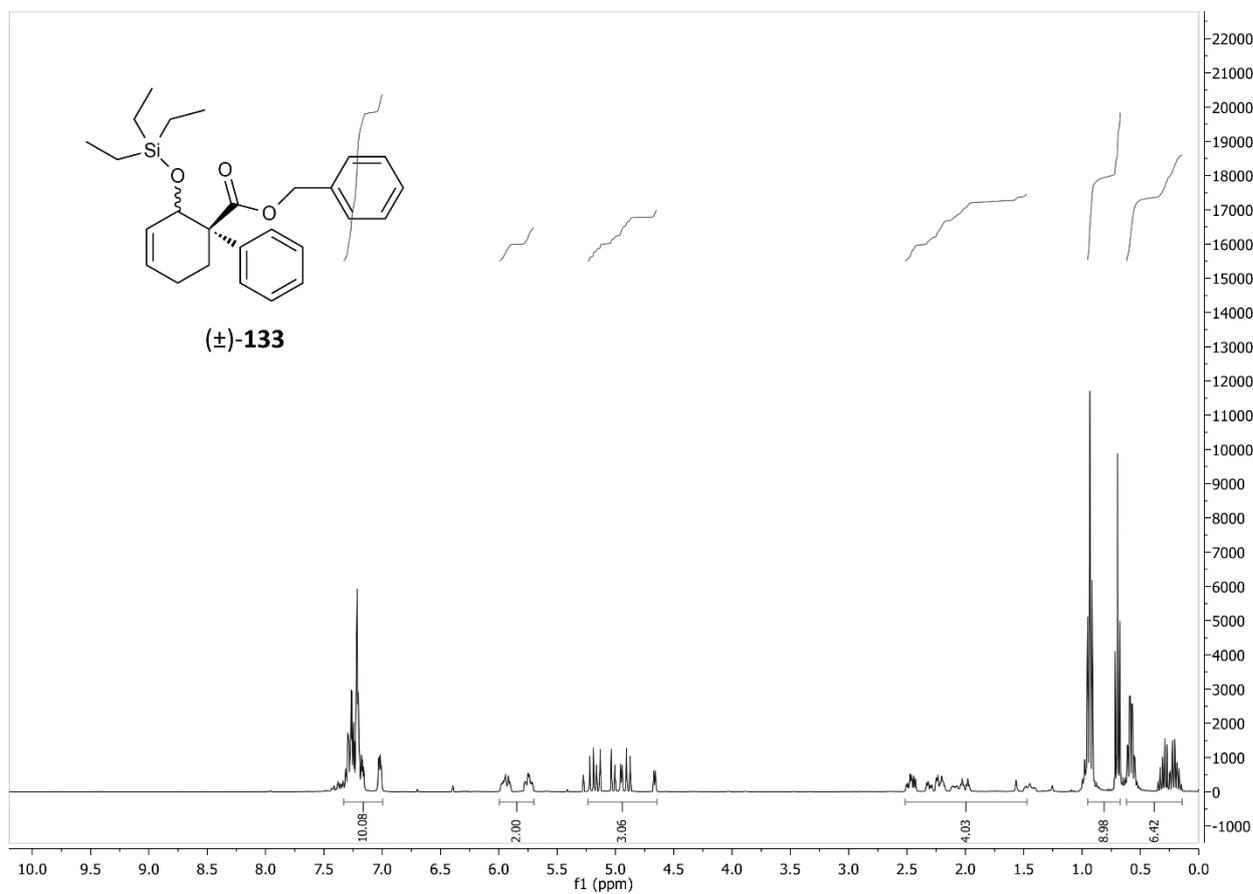


Abbildung 74: ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren von (±)-**132**.

Abbildung 75: ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren von **(±)-133**.

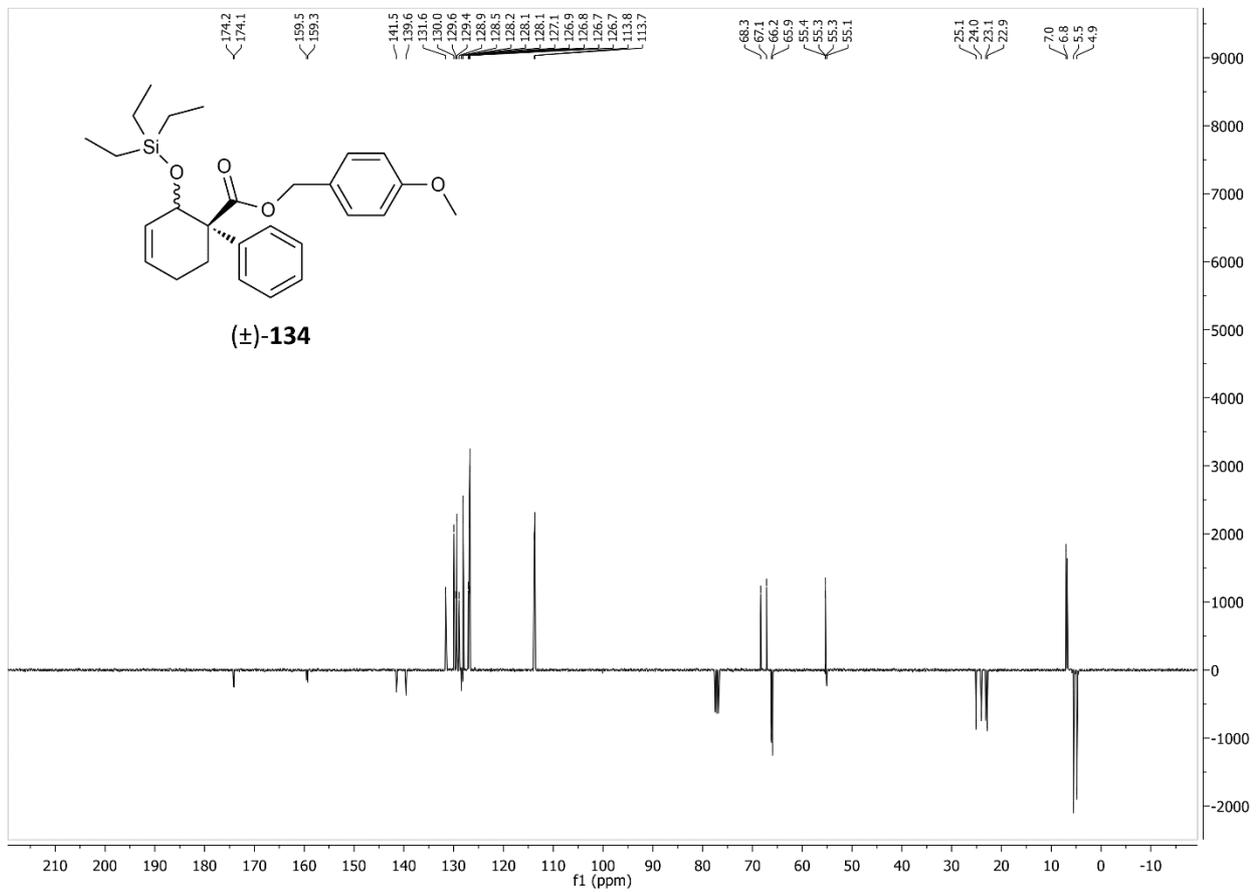
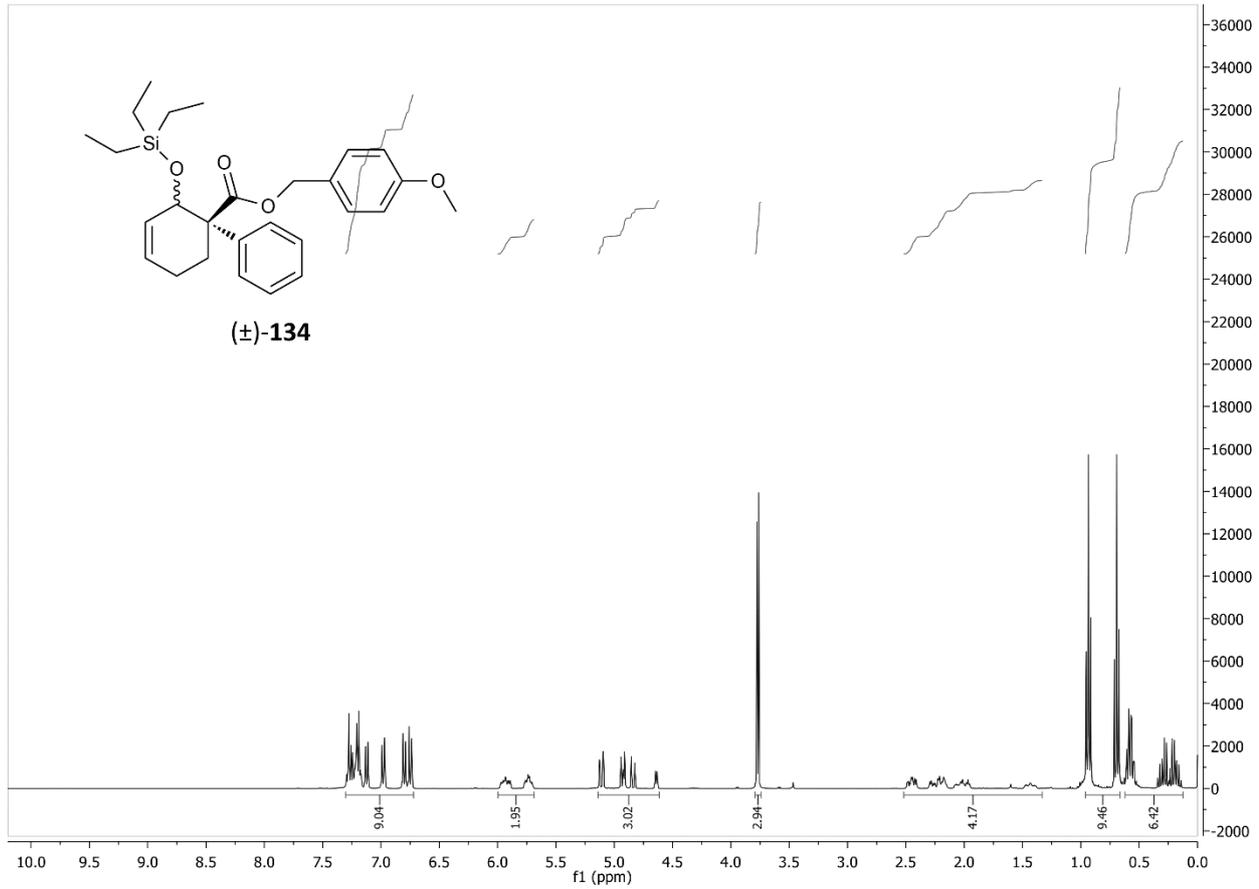
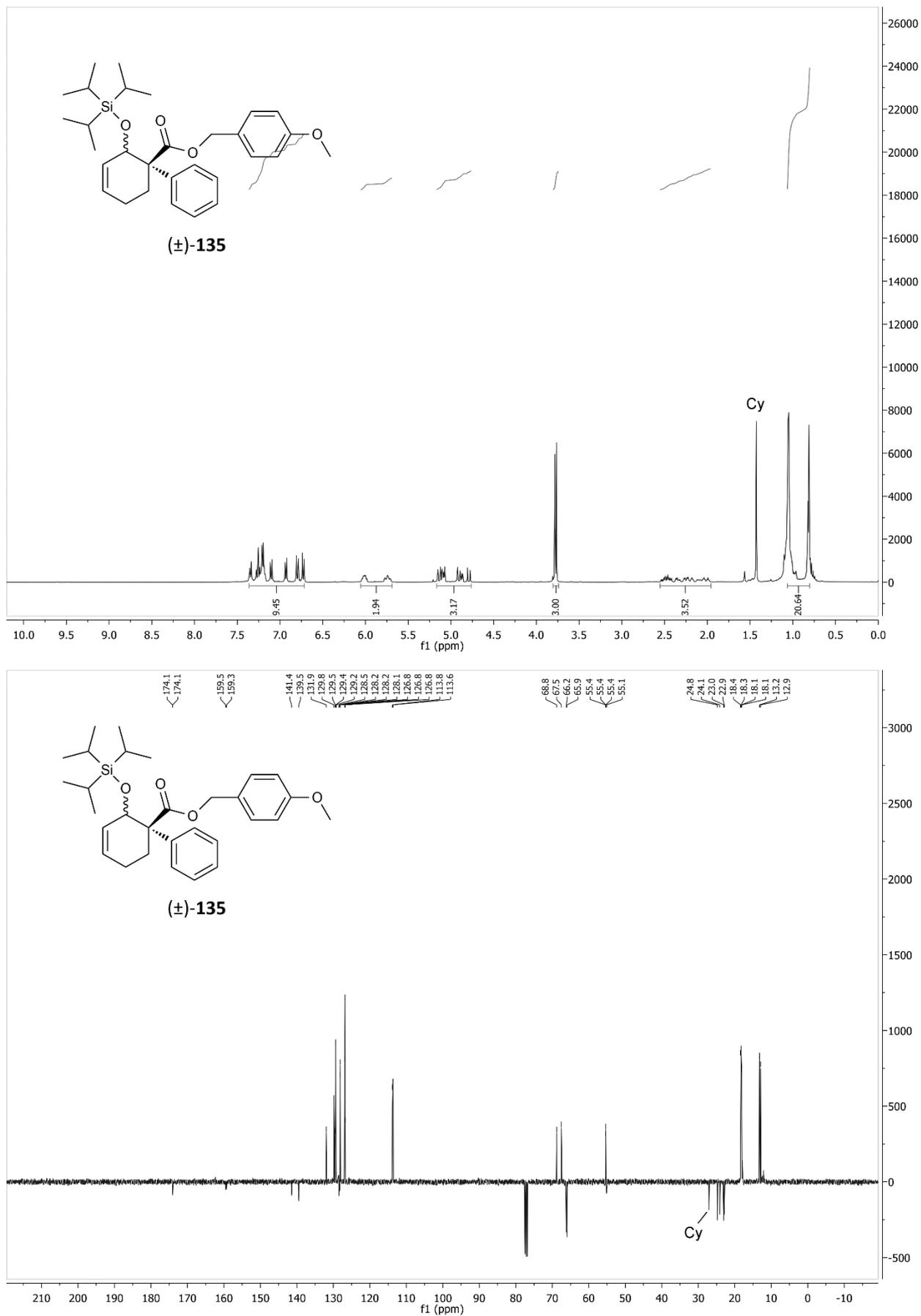


Abbildung 76: ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren von (±)-134.

Abbildung 77: ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren von (±)-135.

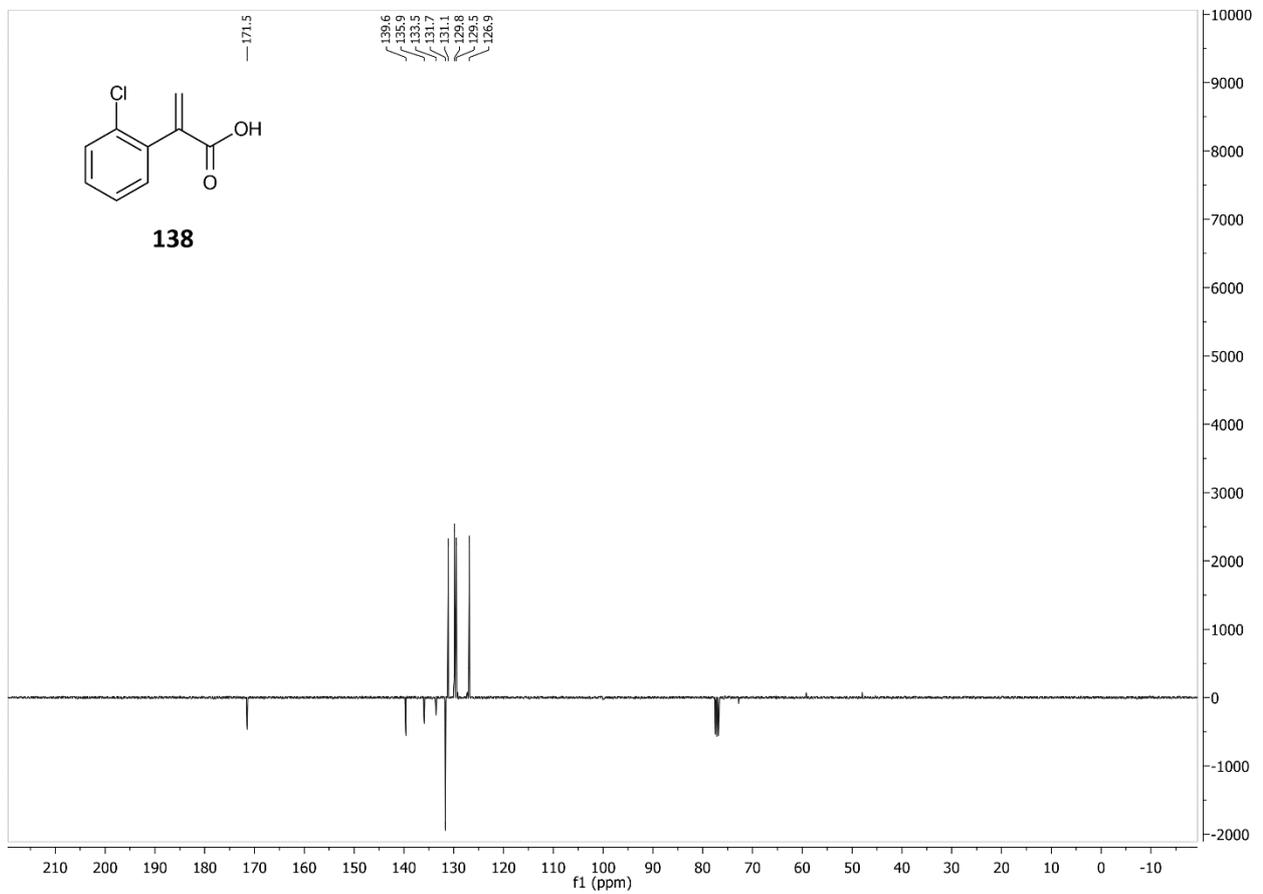
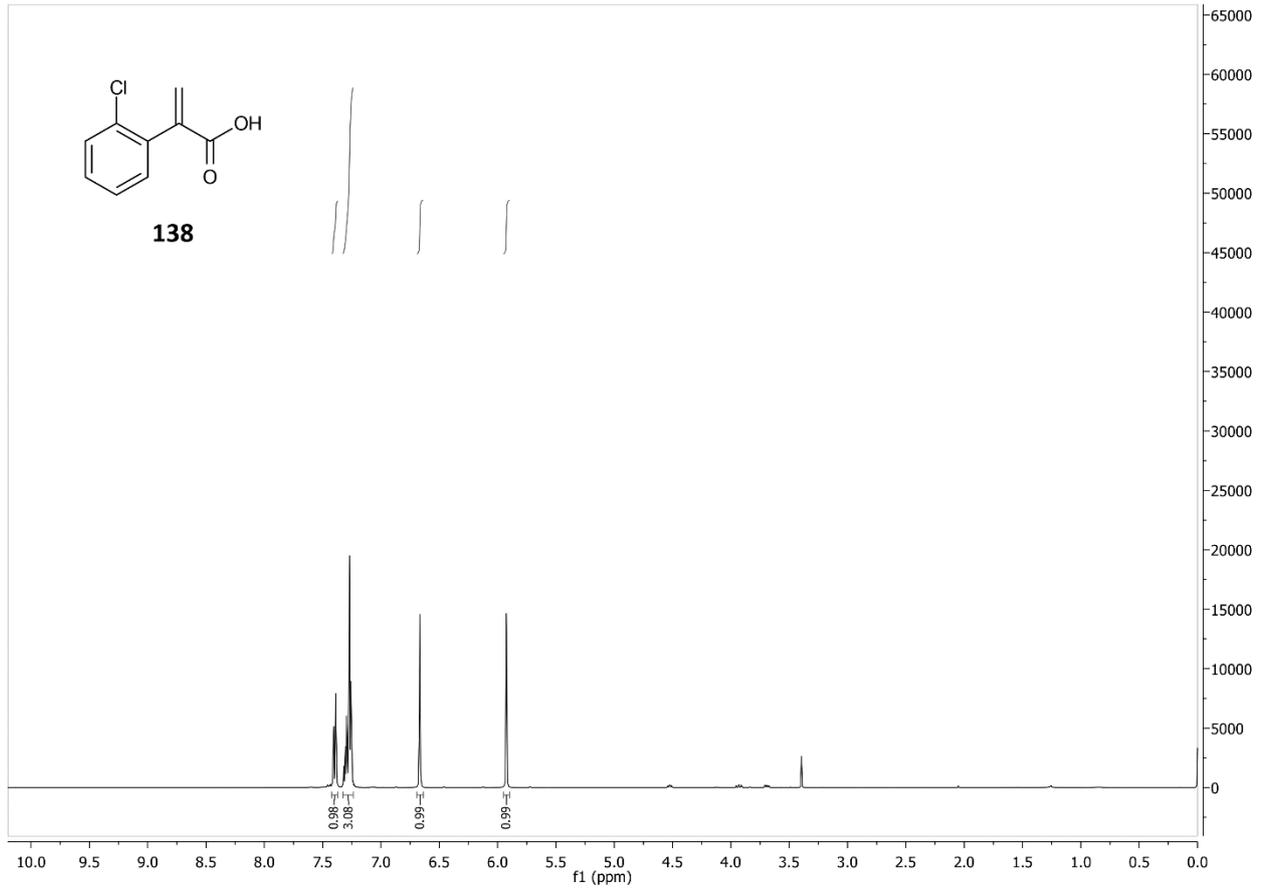
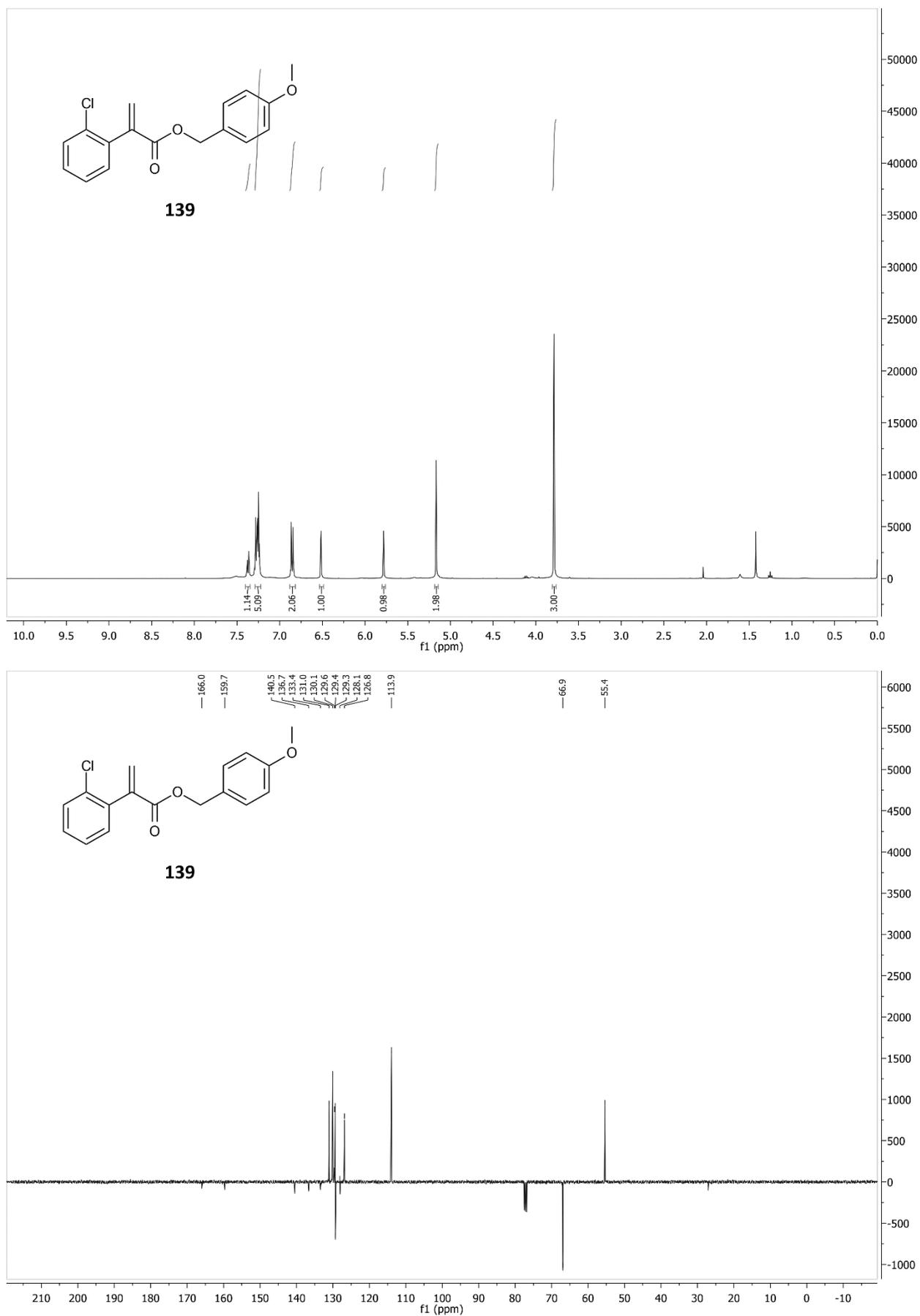


Abbildung 78: ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren von **138**.

Abbildung 79: ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren von **139**.

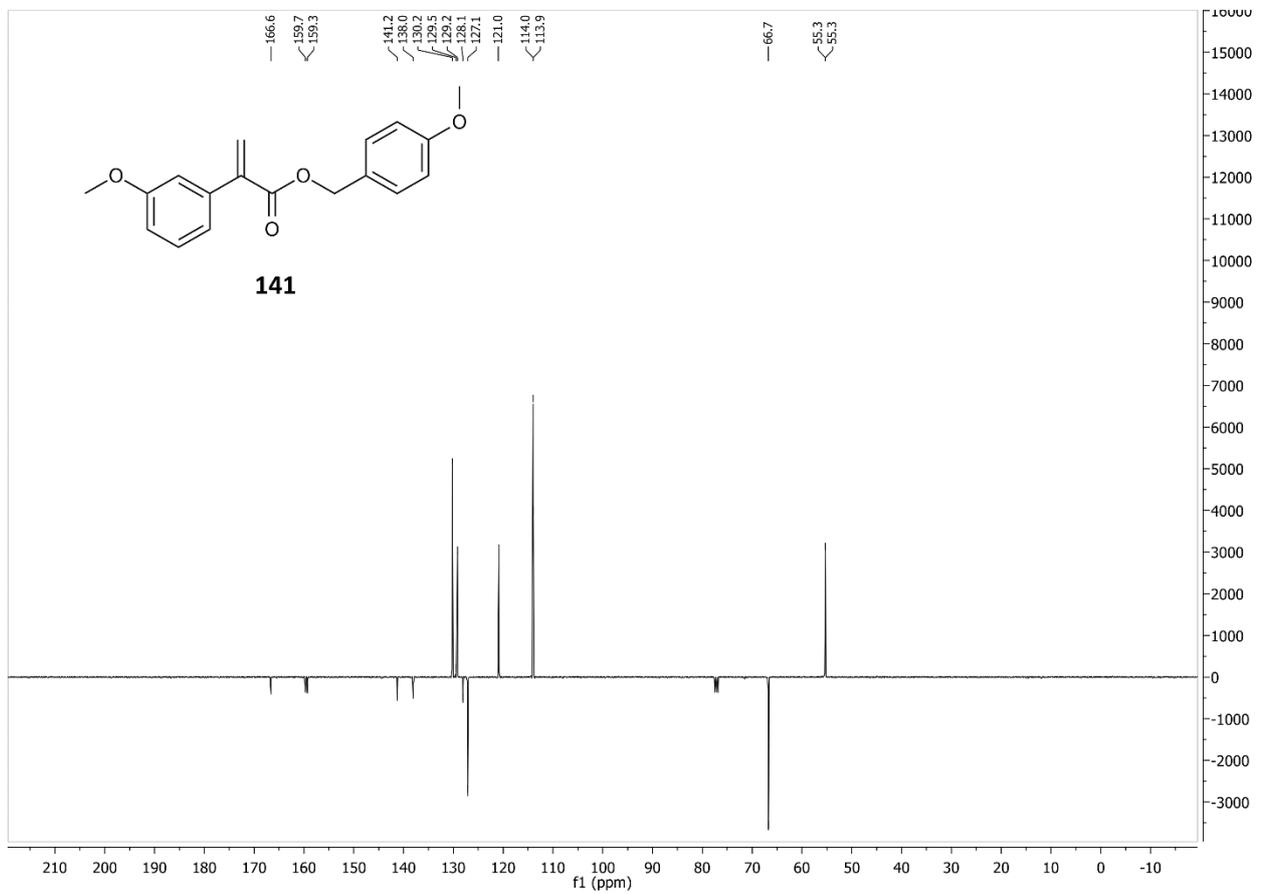
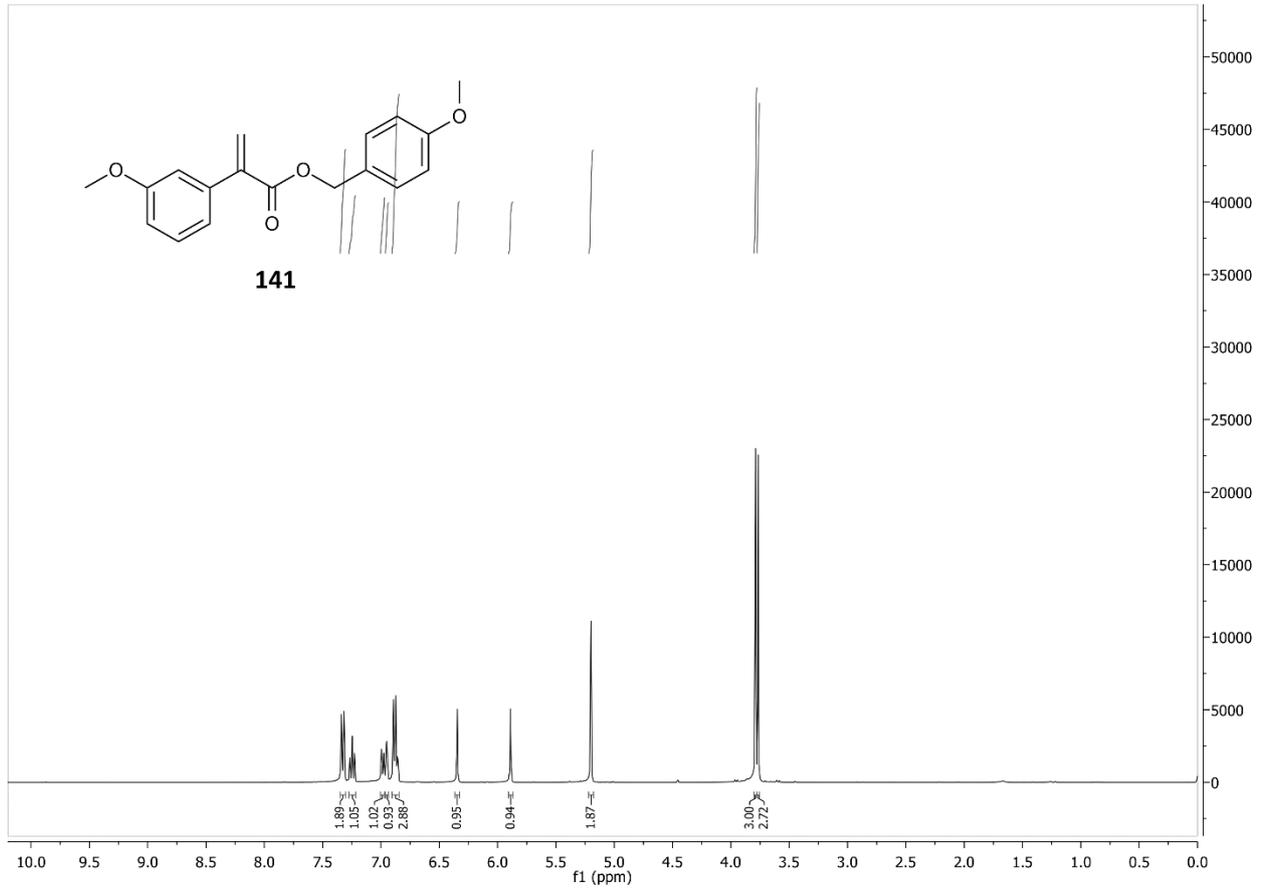
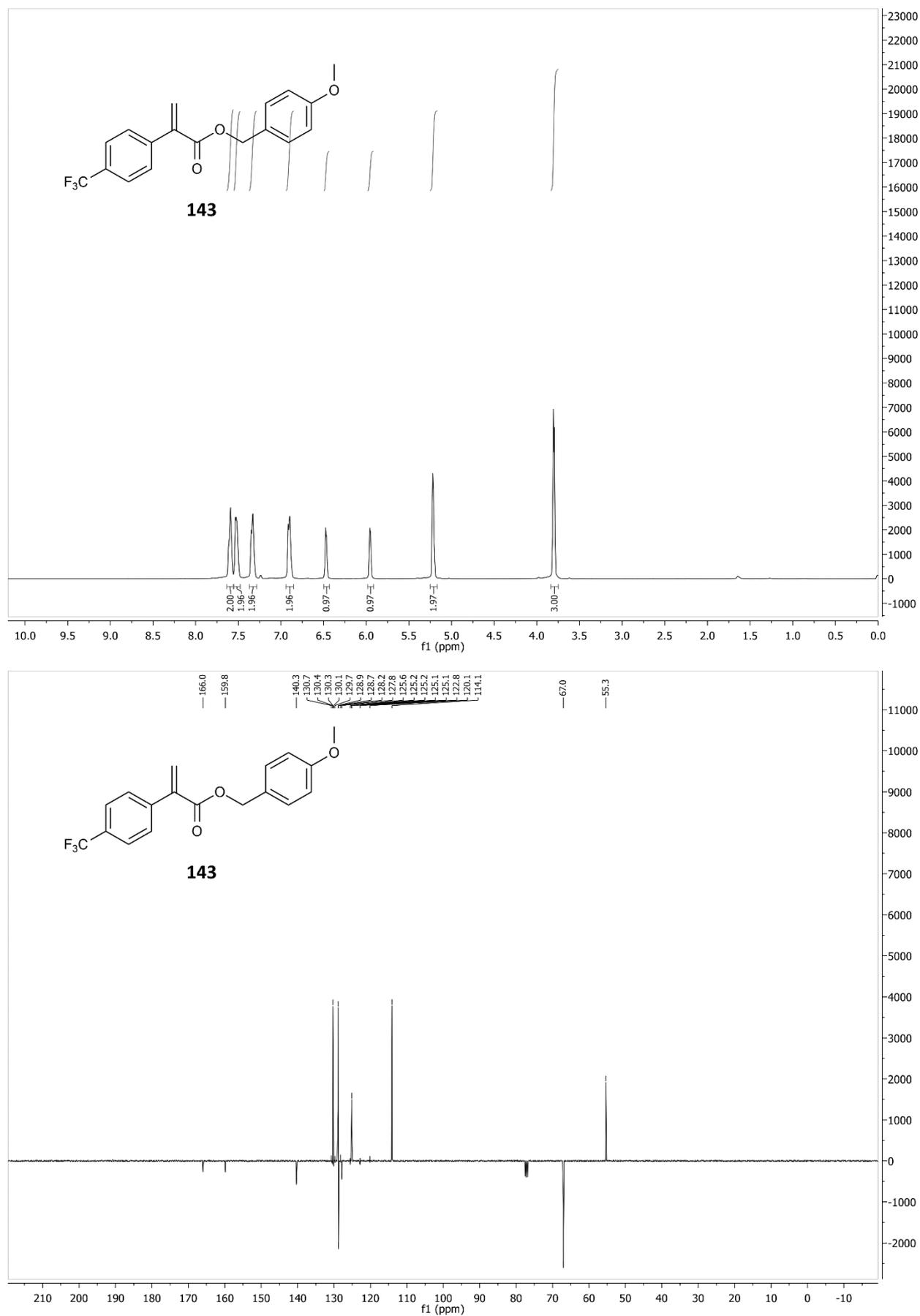


Abbildung 80: ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren von **141**.

Abbildung 81: ¹H- und ¹³C-NMR-Spektren von **143**.

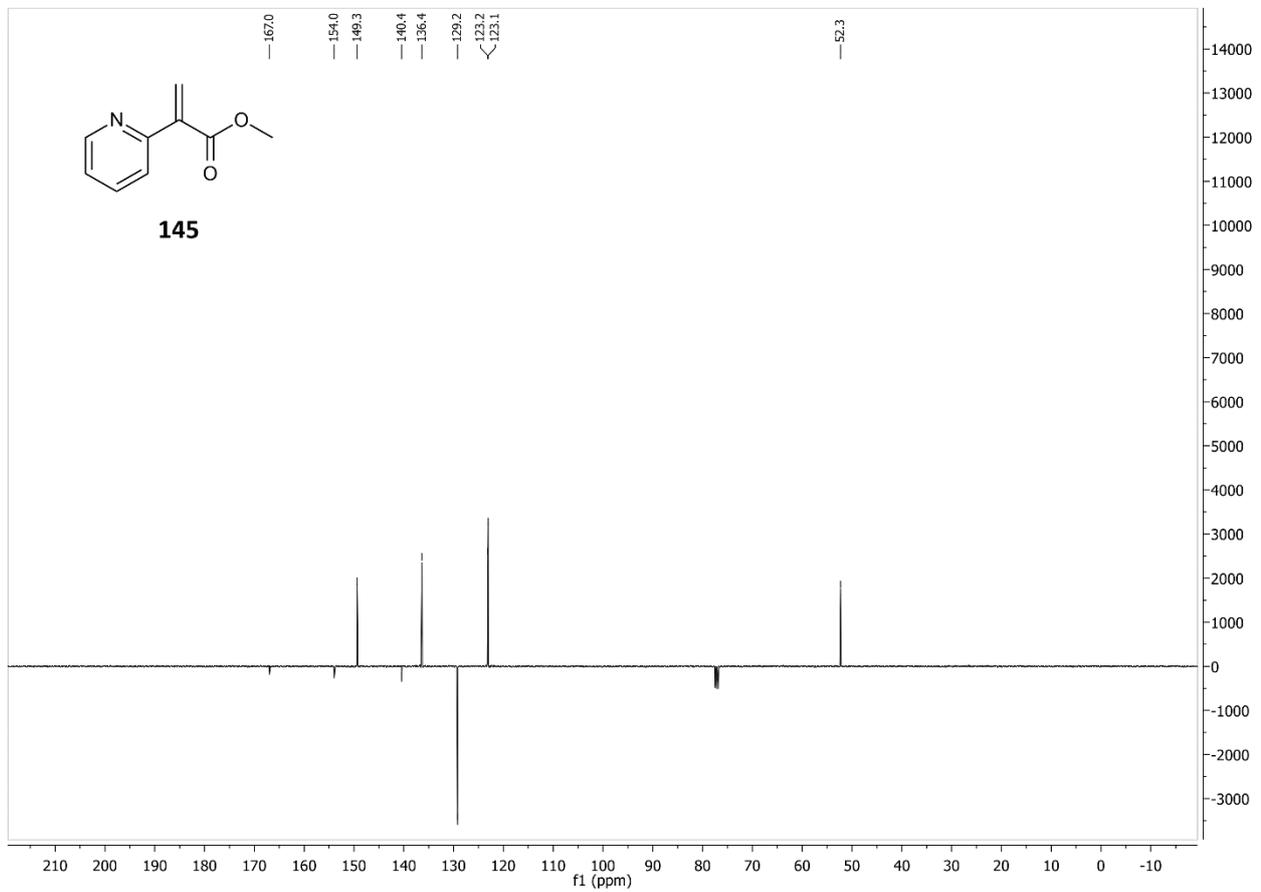
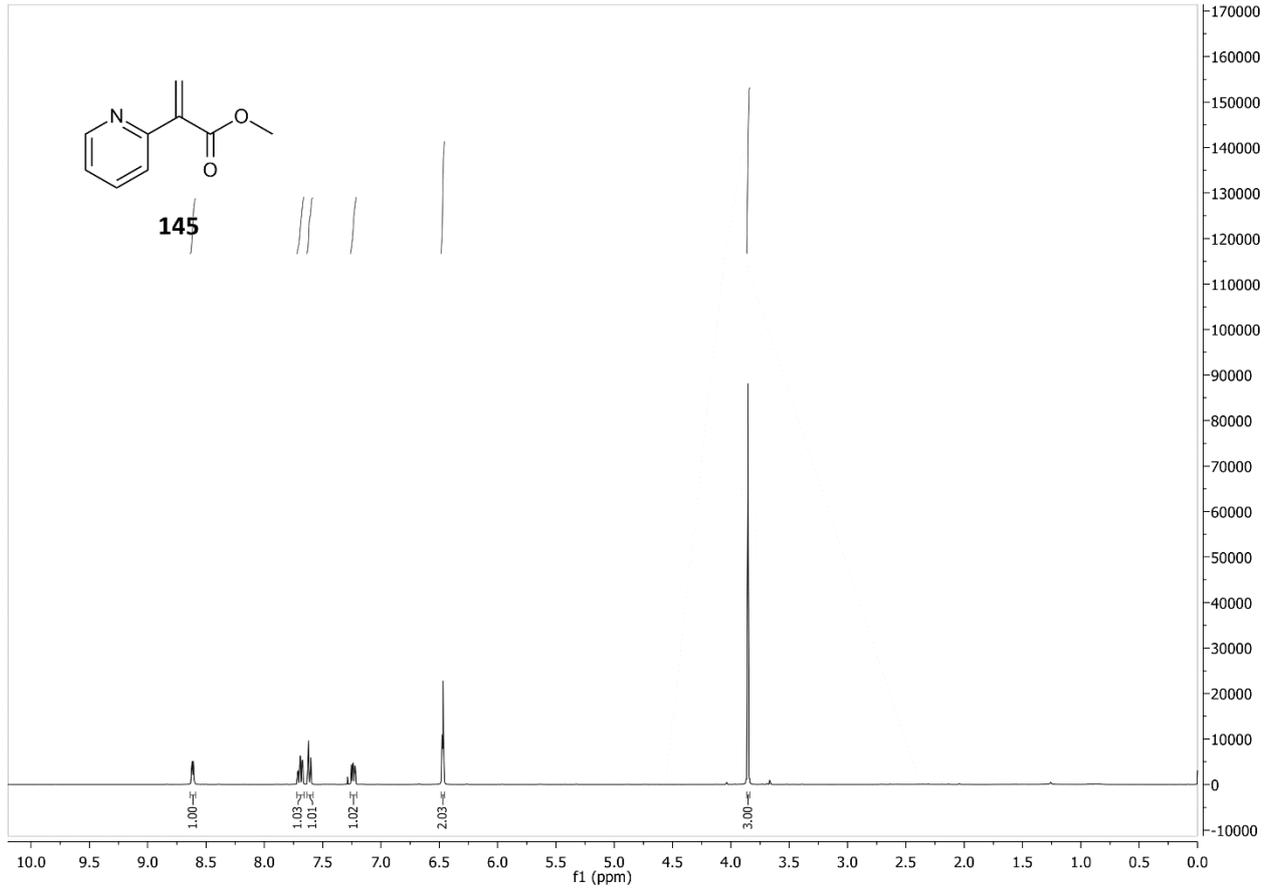
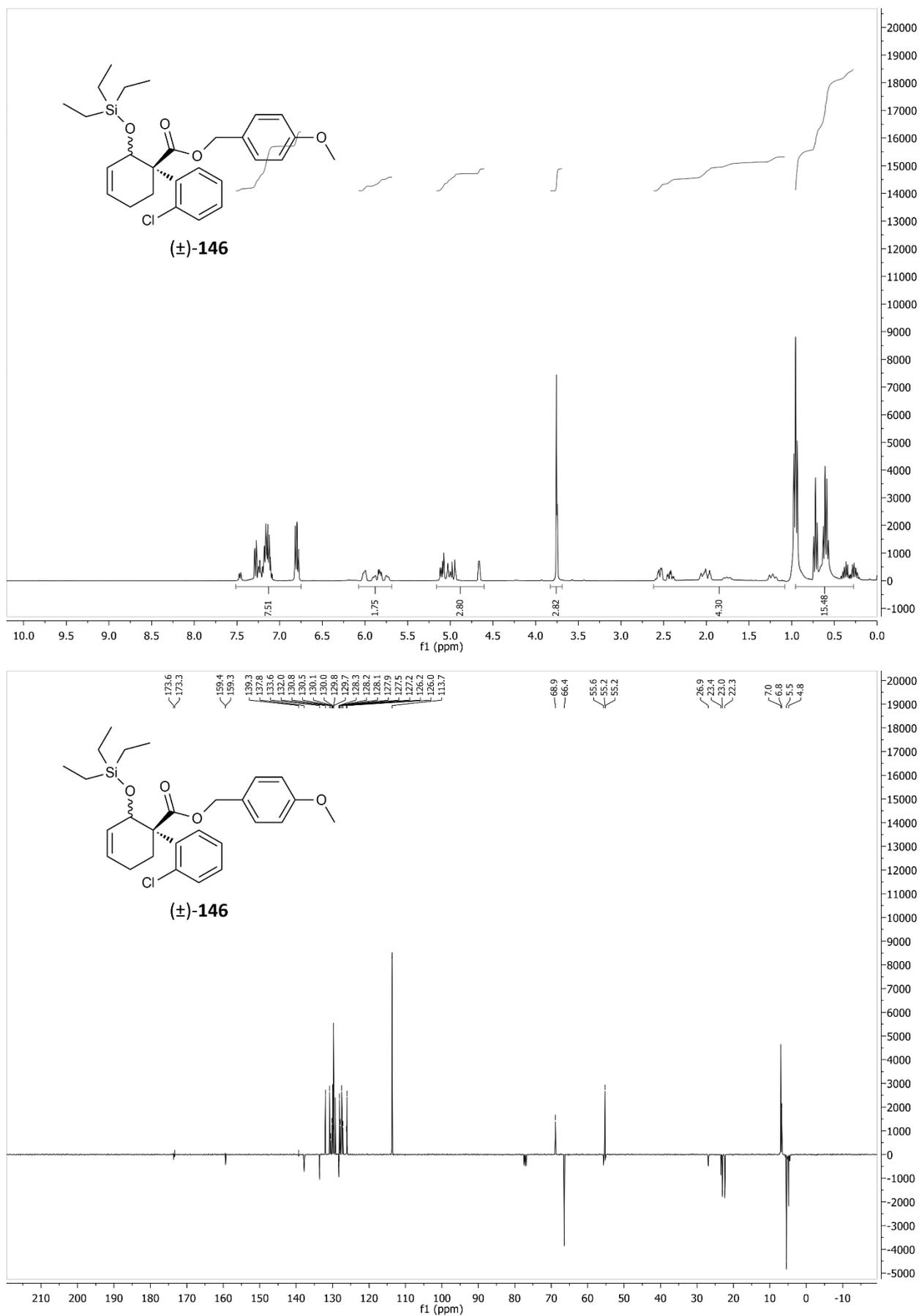


Abbildung 82: ¹H- und ¹³C-NMR-Spektren von **145**.

Abbildung 83: ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren von **(±)-146**.

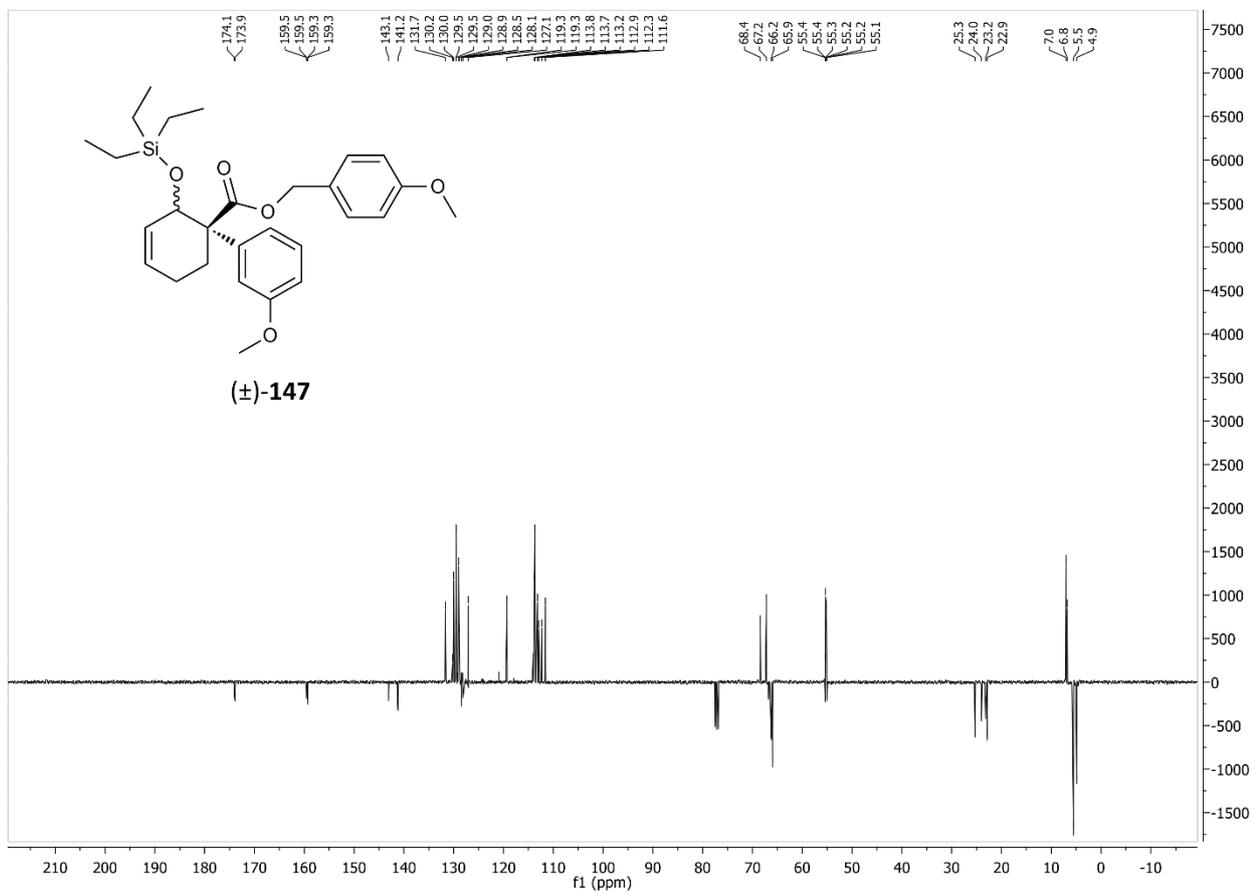
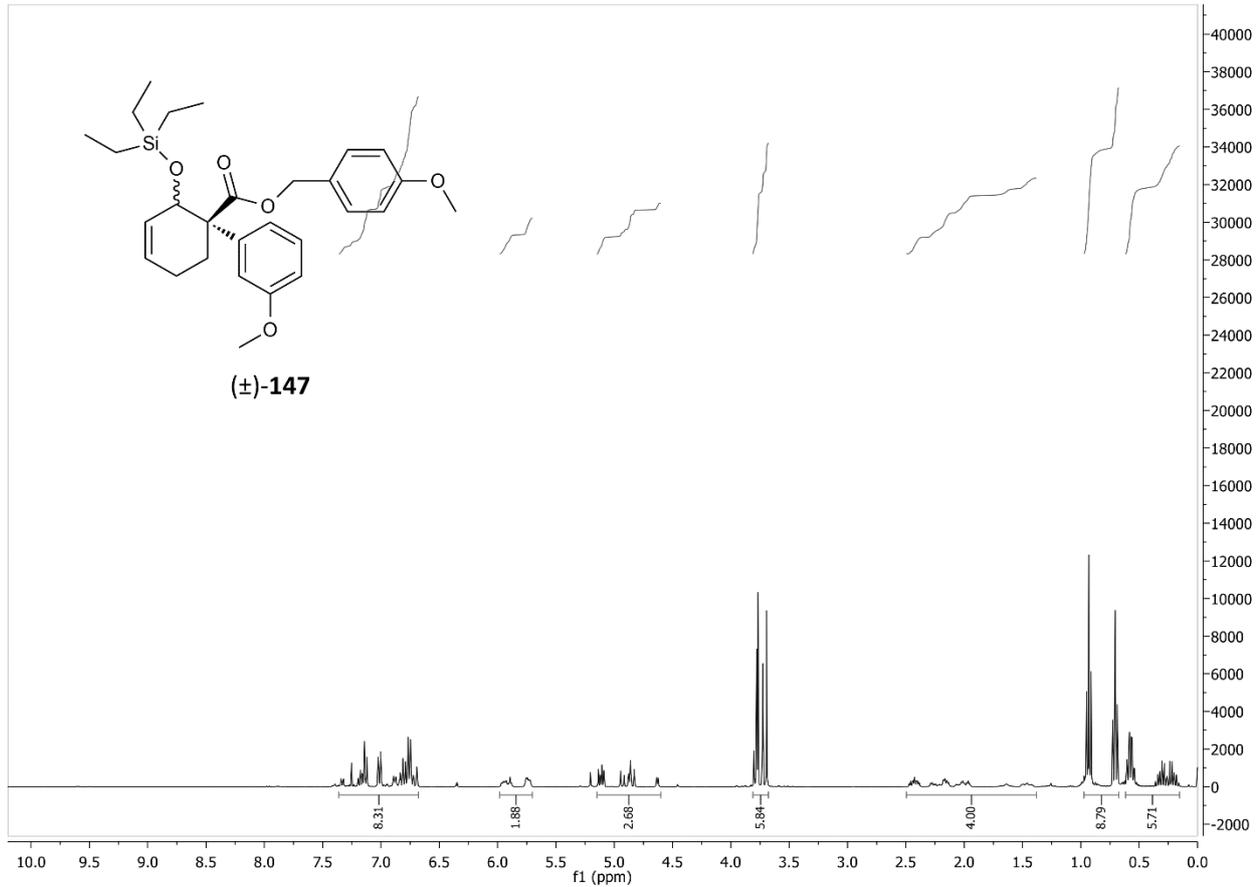
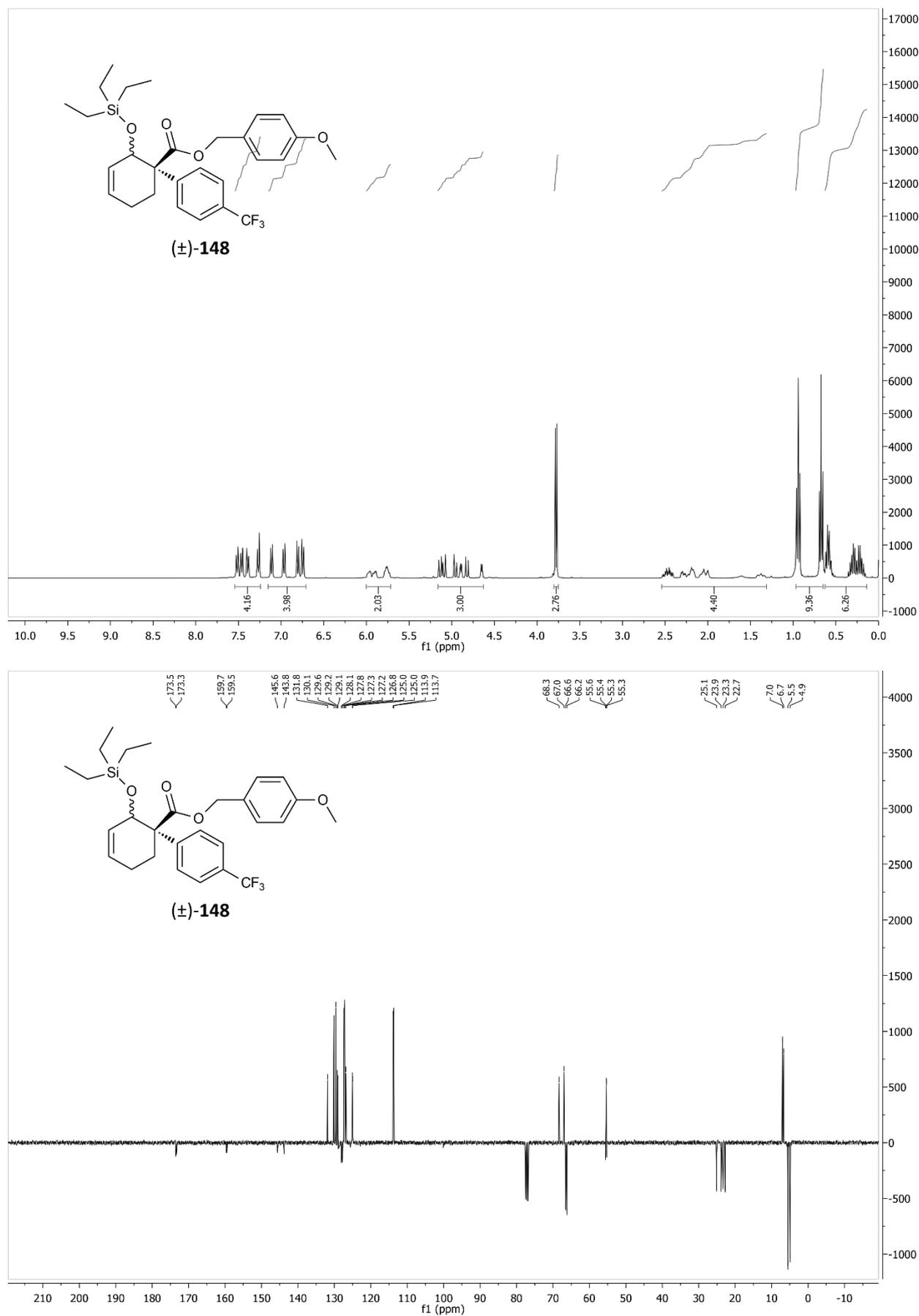


Abbildung 84: ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren von (±)-**147**.

Abbildung 85: ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren von **(±)-148**.

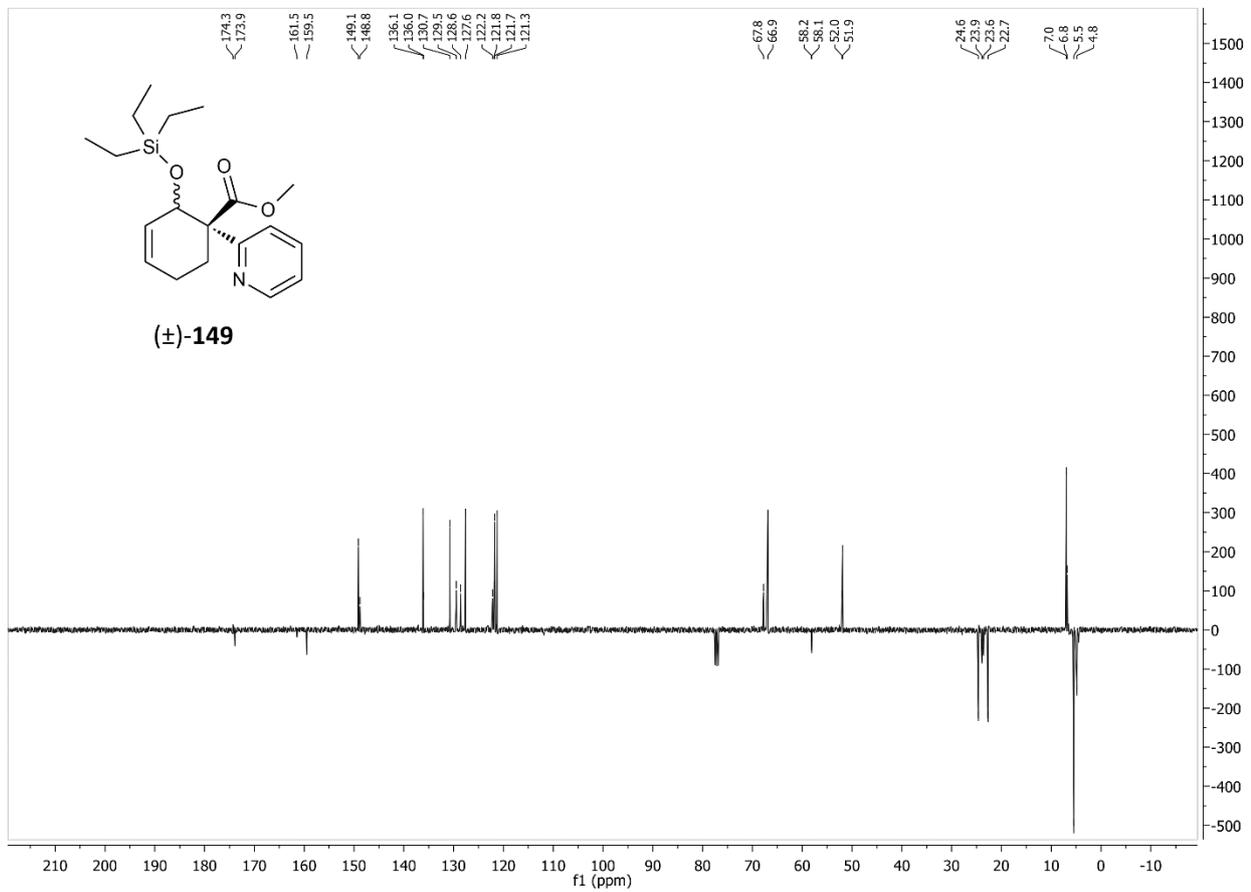
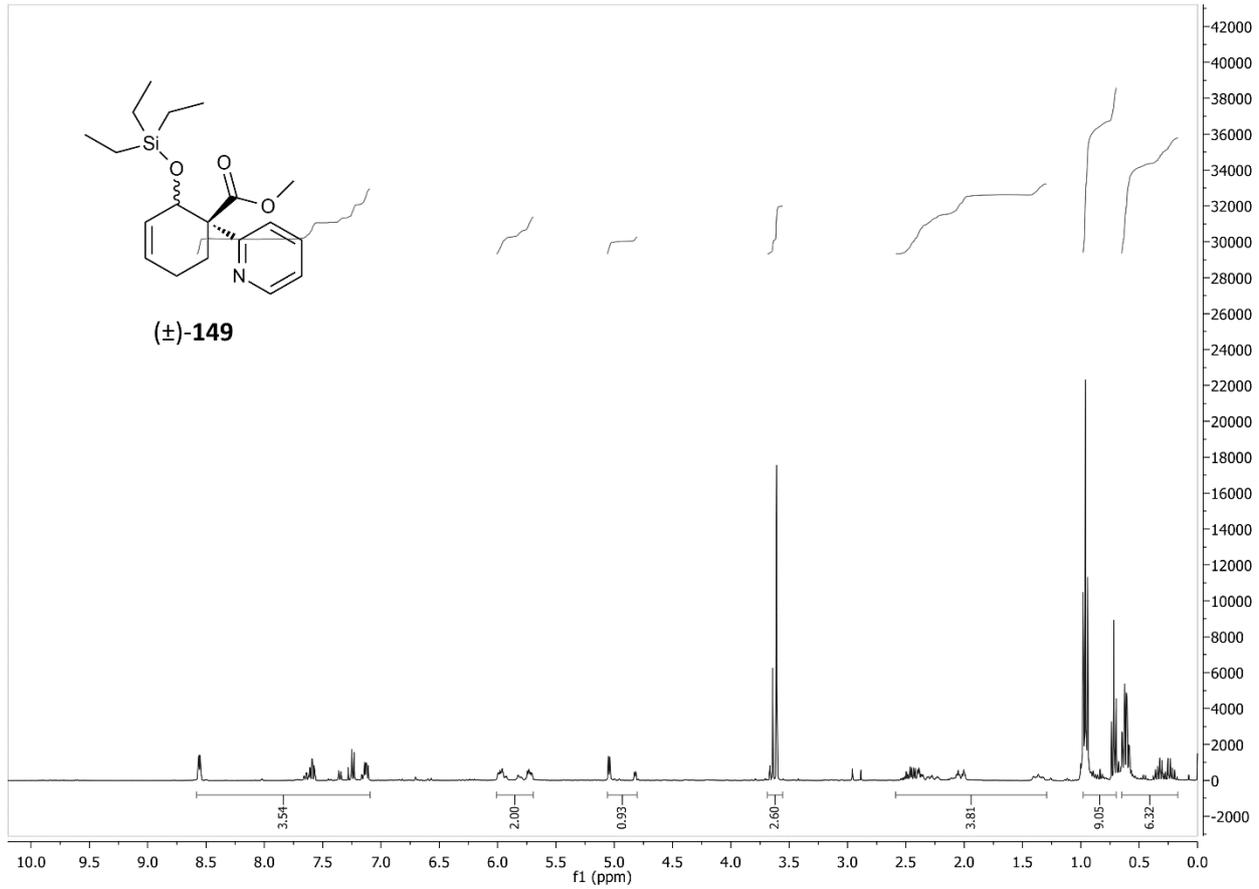
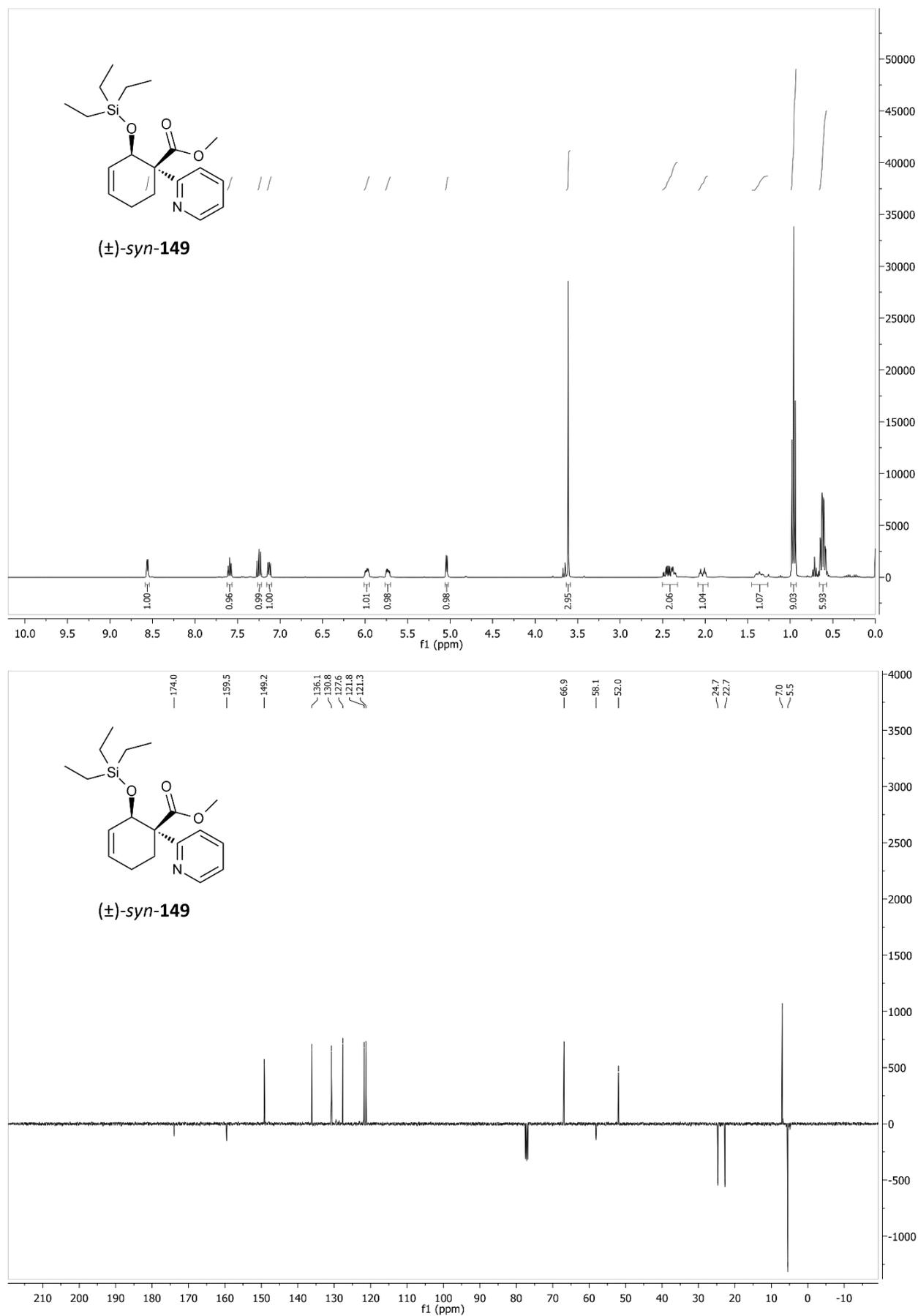


Abbildung 86: ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren von (±)-**149**.

Abbildung 87: ¹H- und ¹³C-NMR-Spektren von (±)-syn-149.

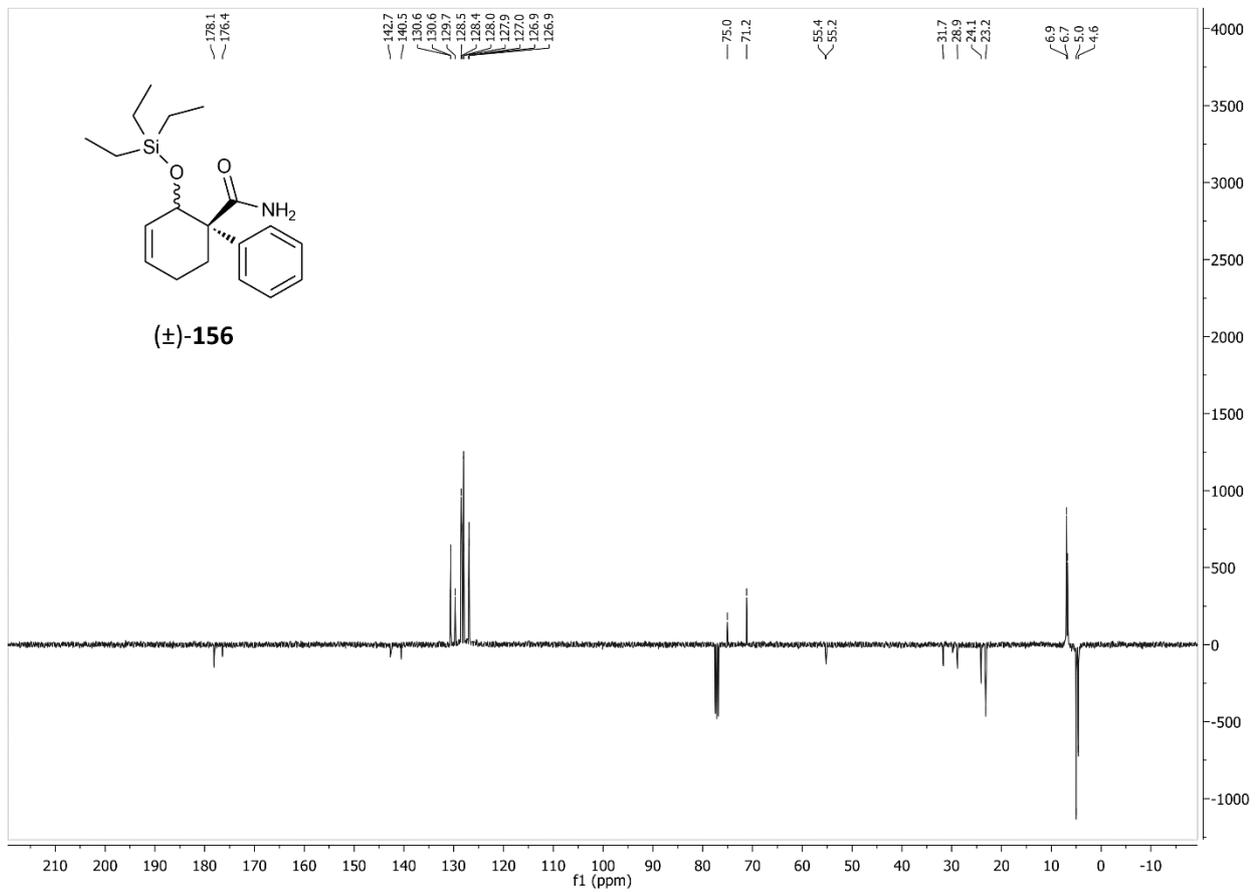
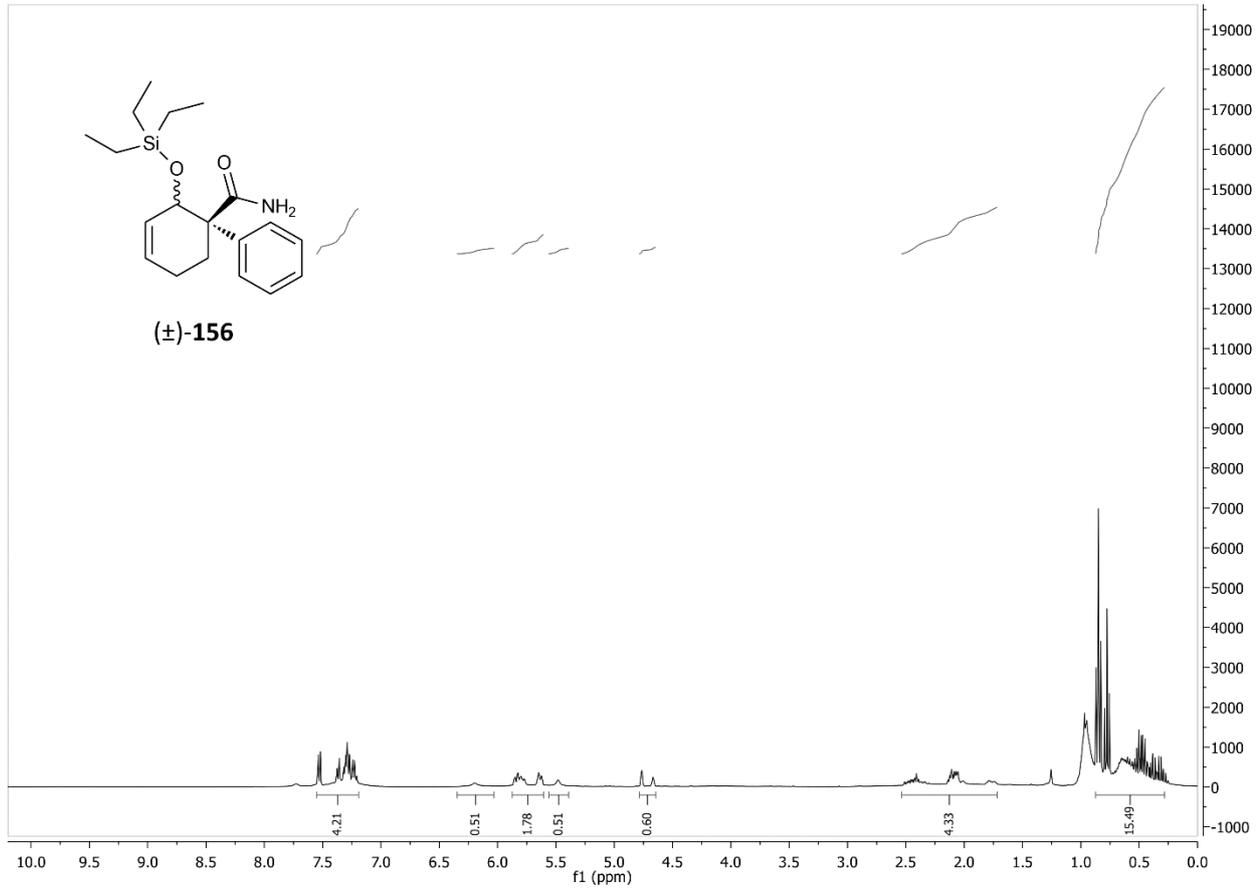
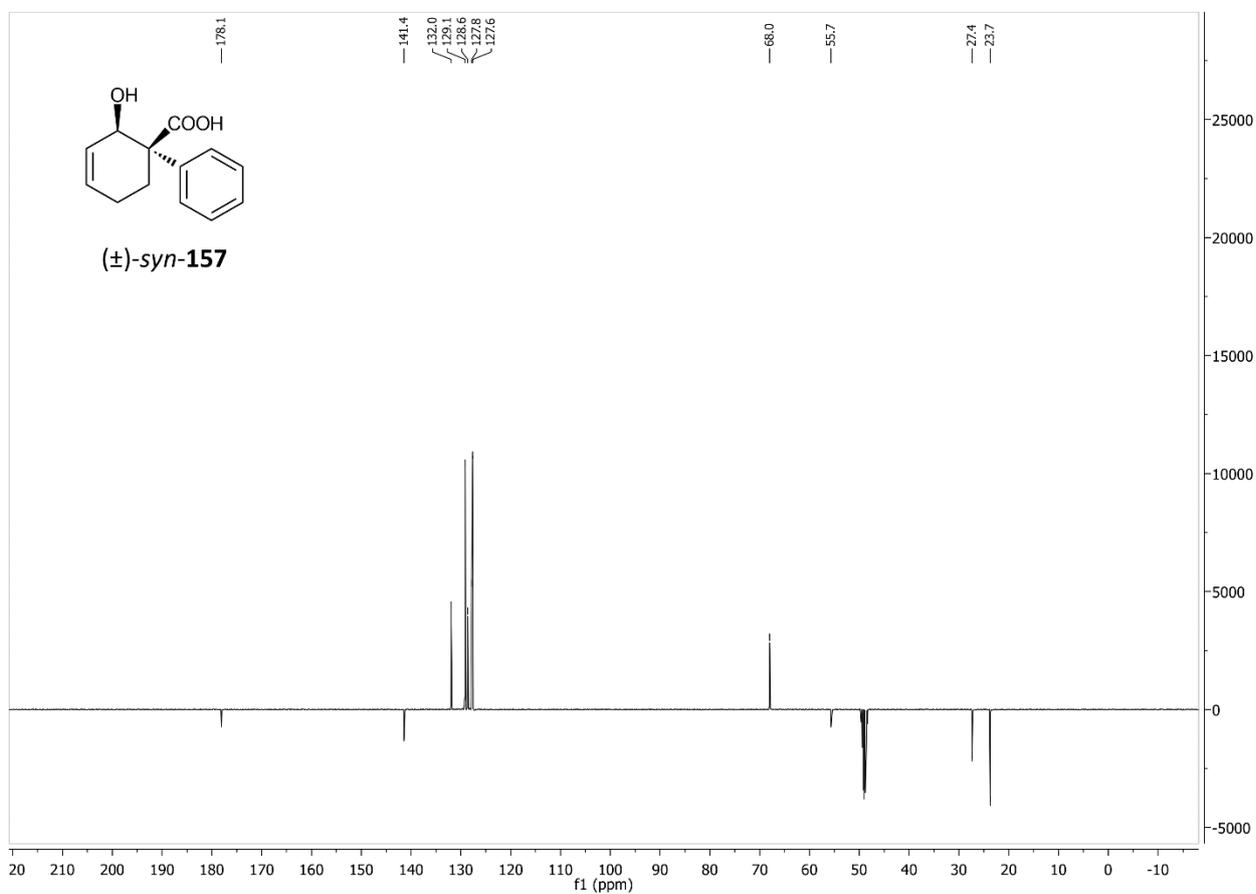
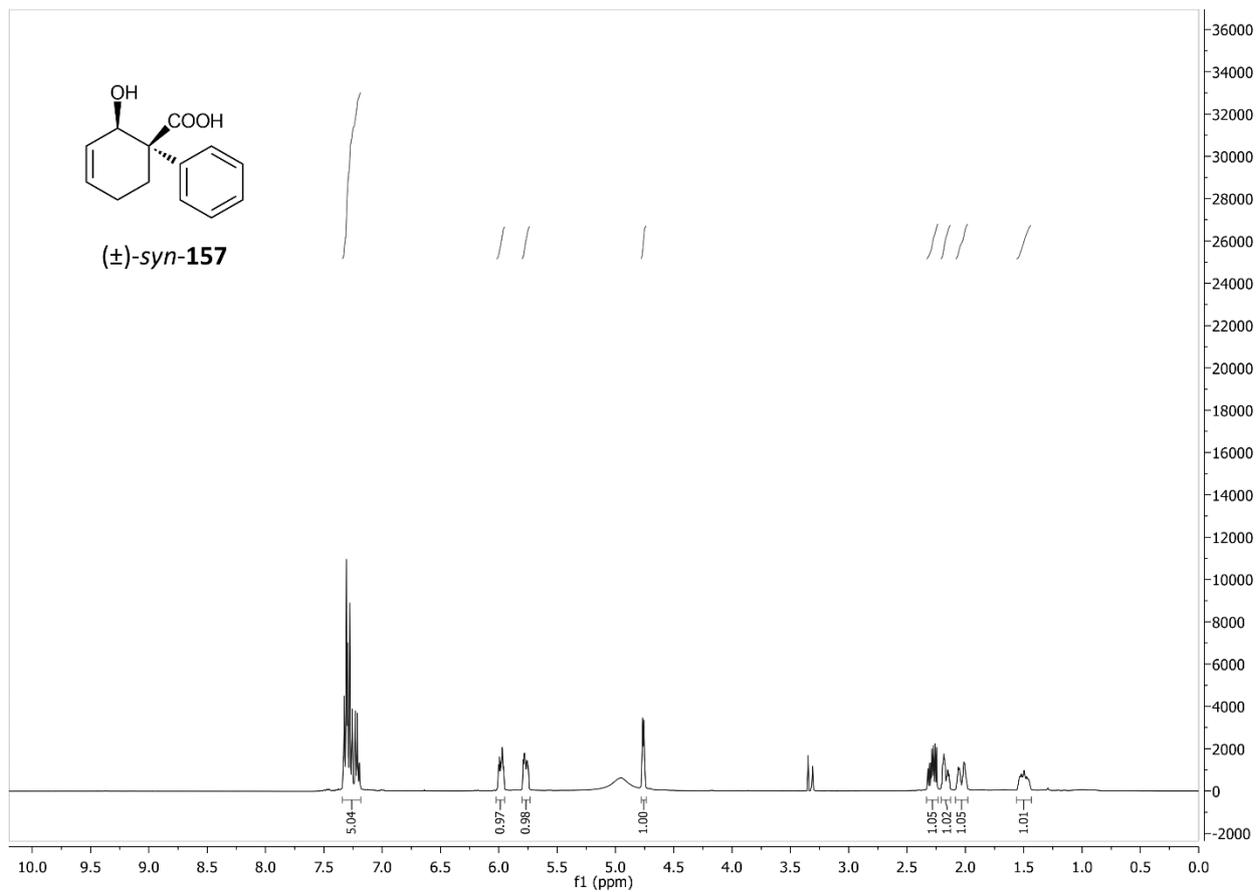


Abbildung 88: ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren von (±)-156.

Abbildung 89: ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren von (±)-syn-157.

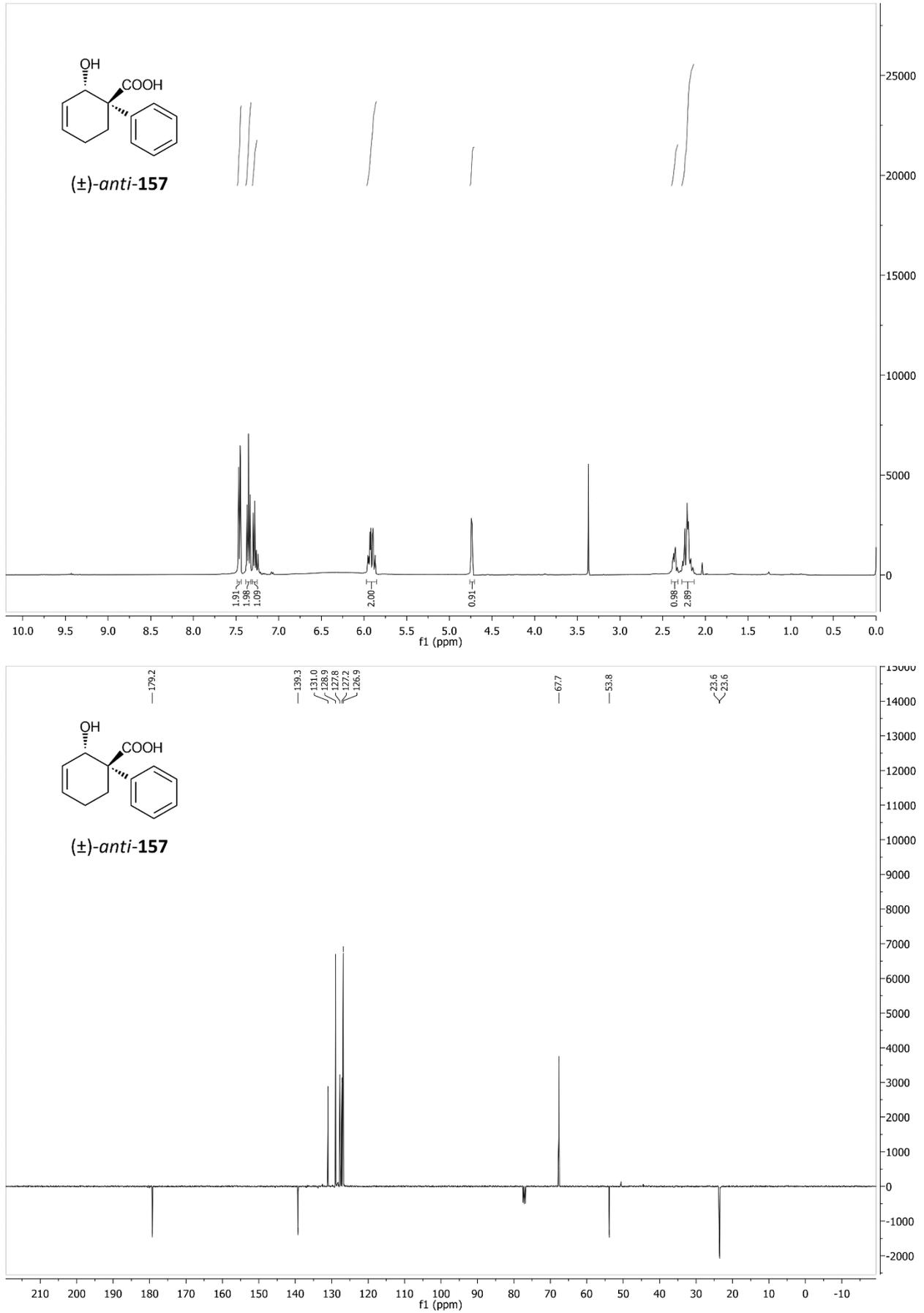
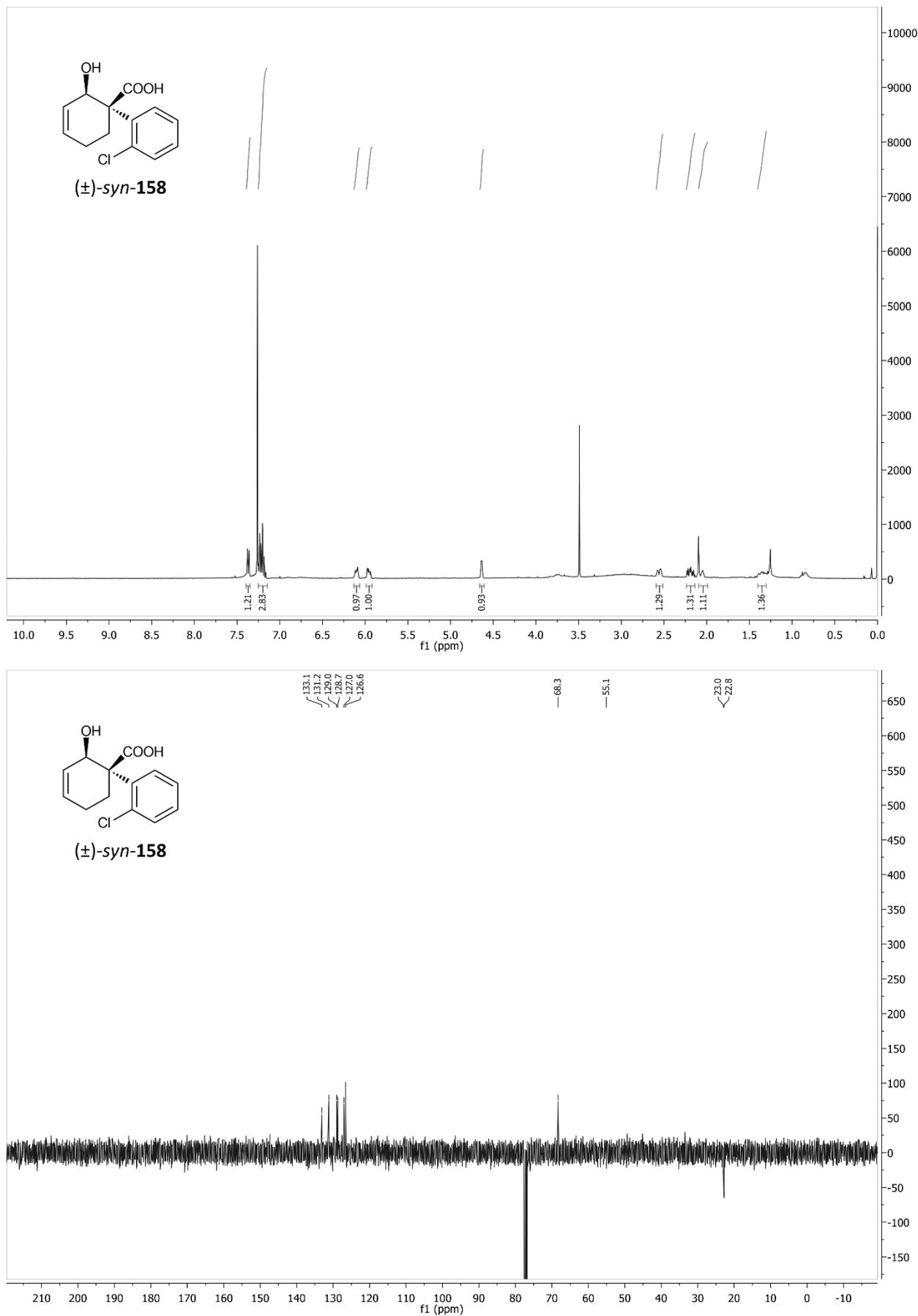


Abbildung 90: ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren von (\pm) -anti-157.

Abbildung 91: ¹H- und ¹³C-NMR-Spektren von (±)-syn-158.

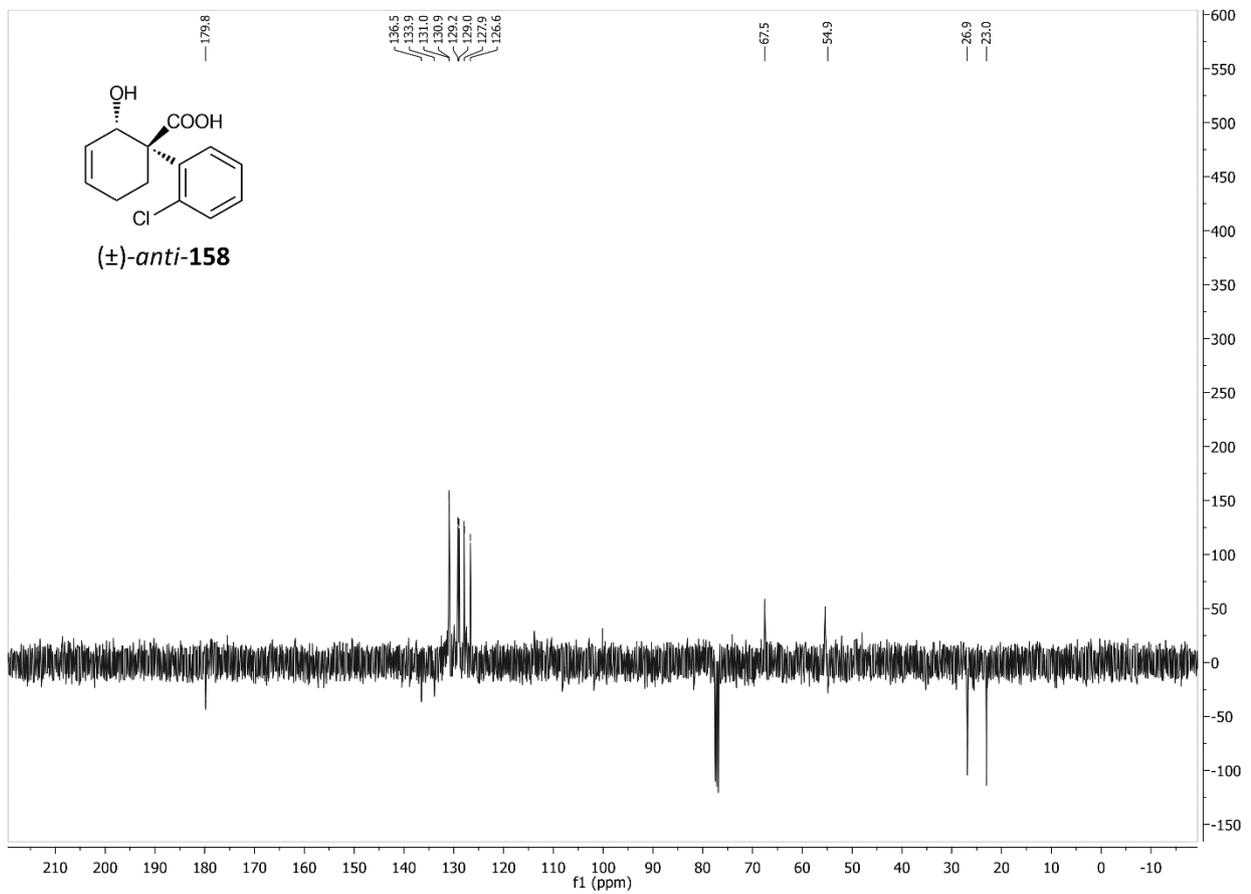
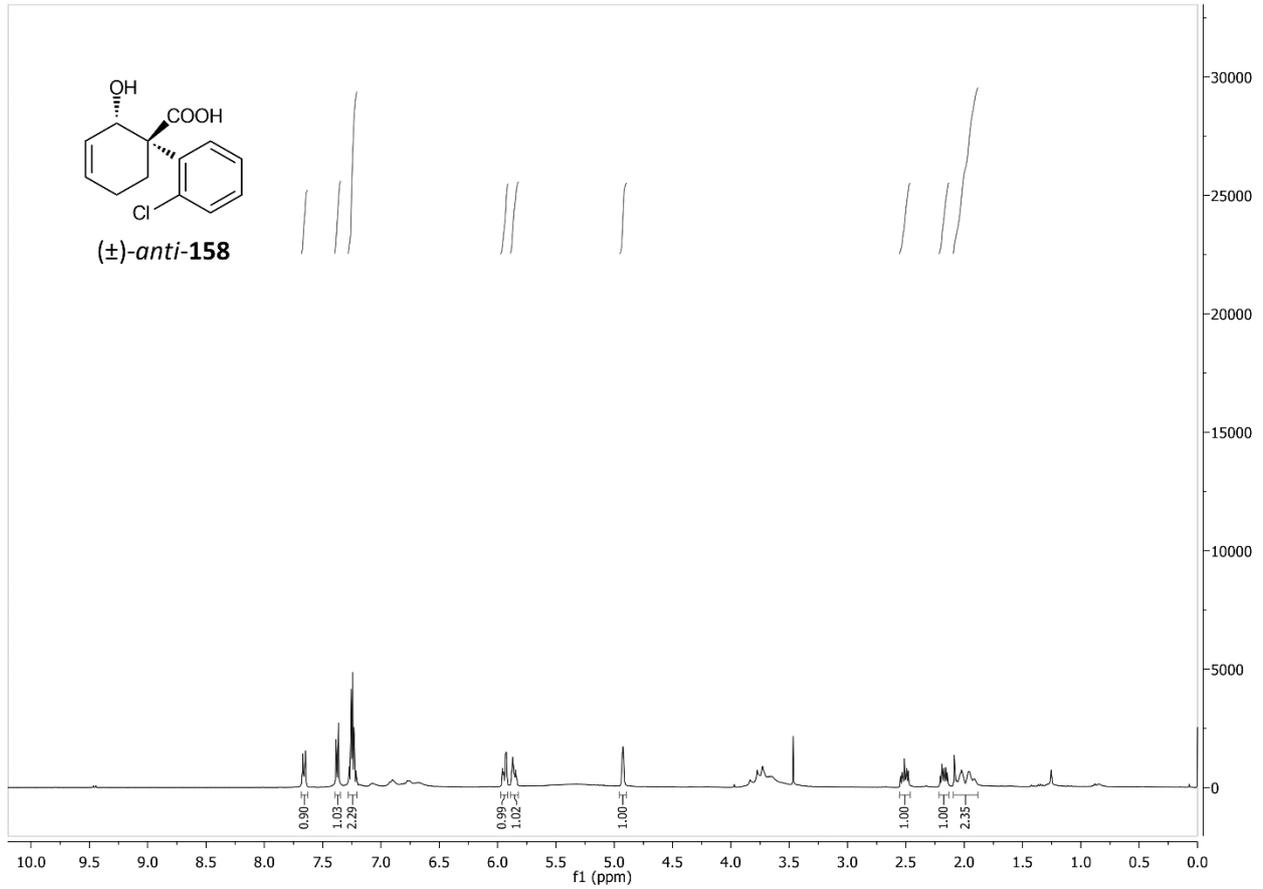
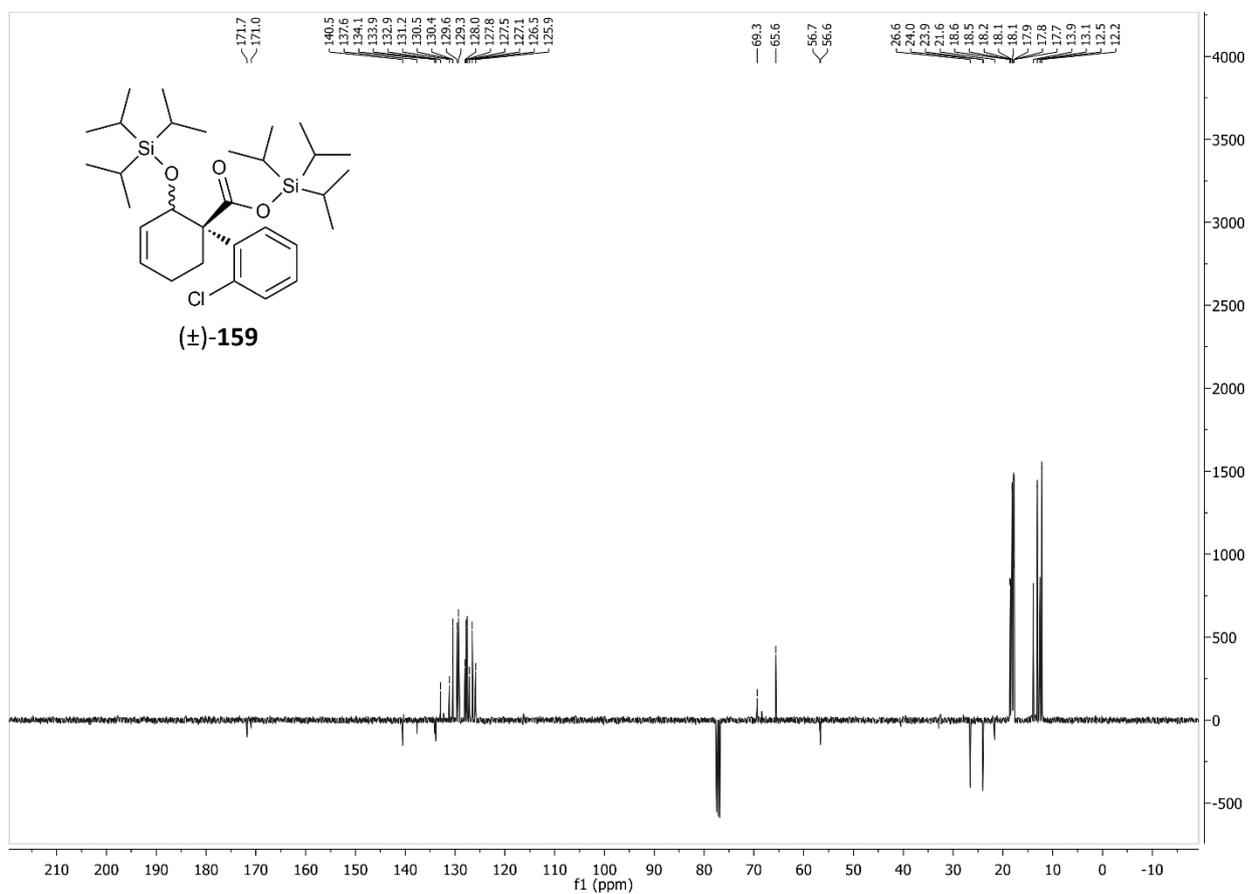
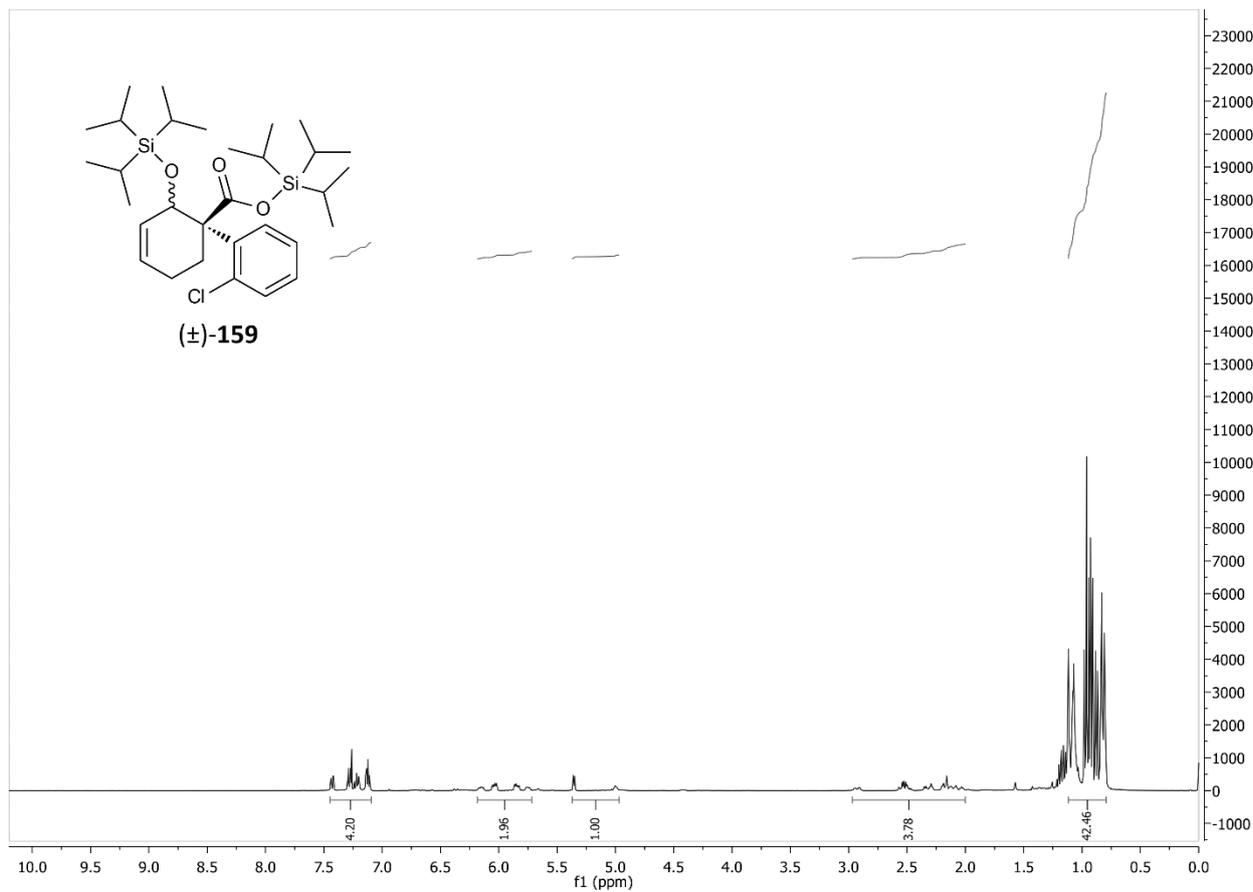


Abbildung 92: ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren von (±)-anti-158.

Abbildung 93: ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren von (±)-159.

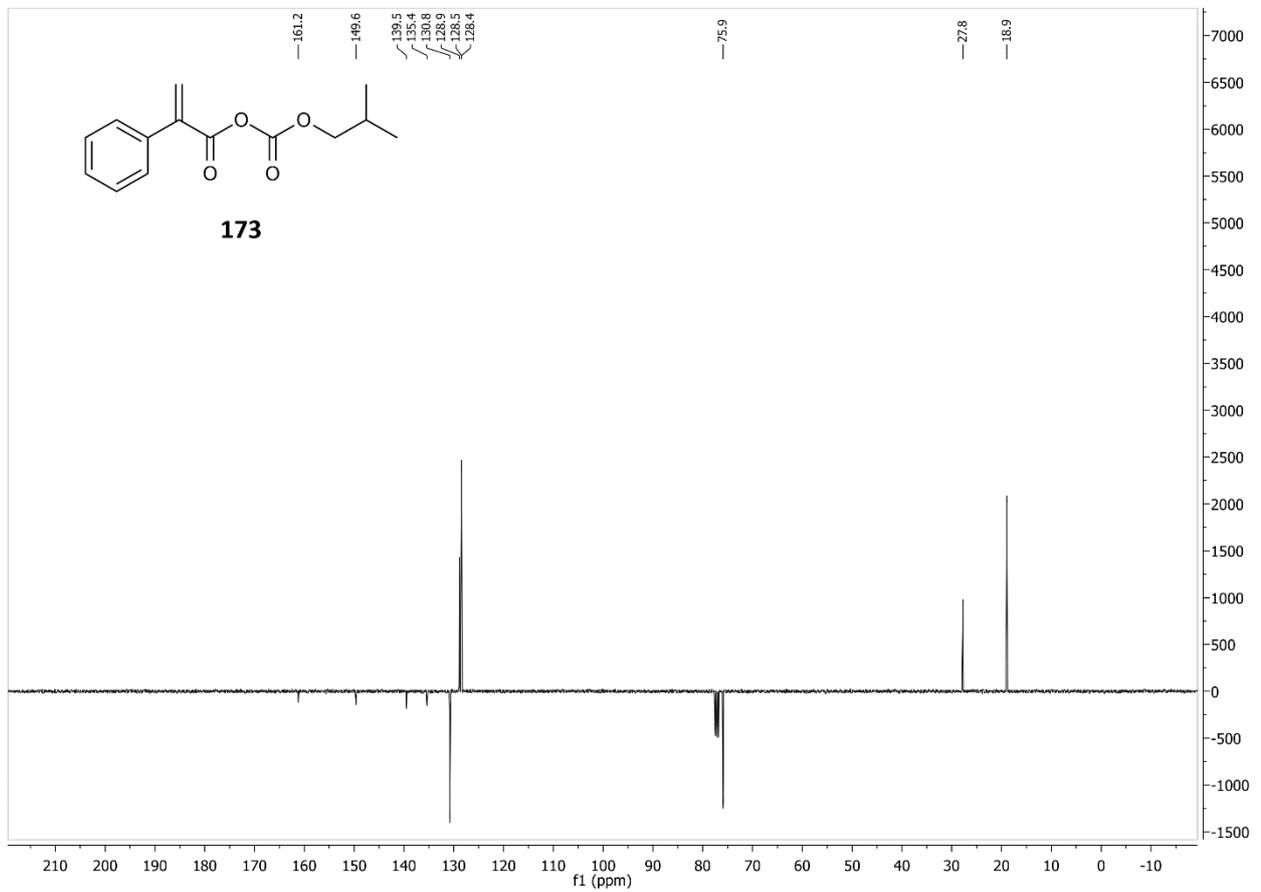
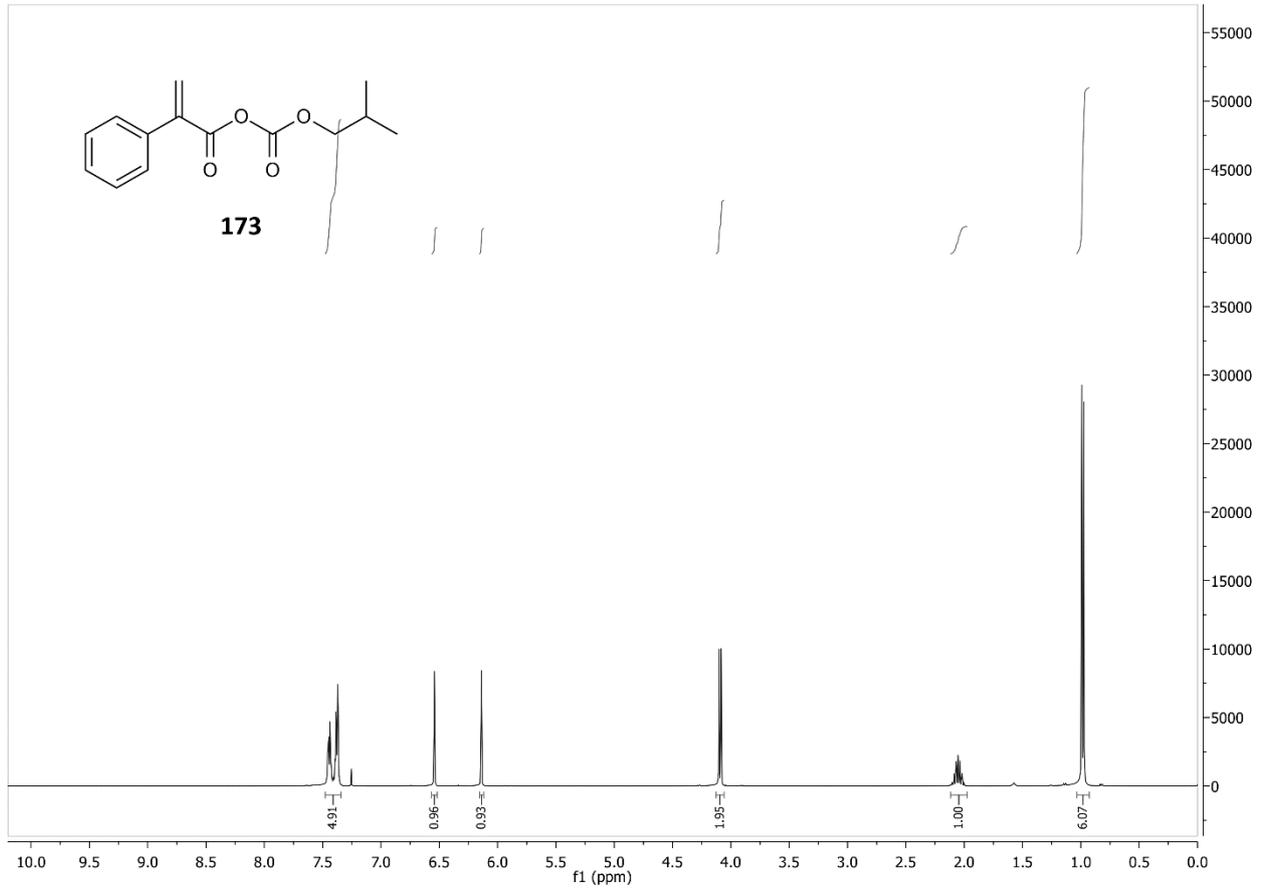
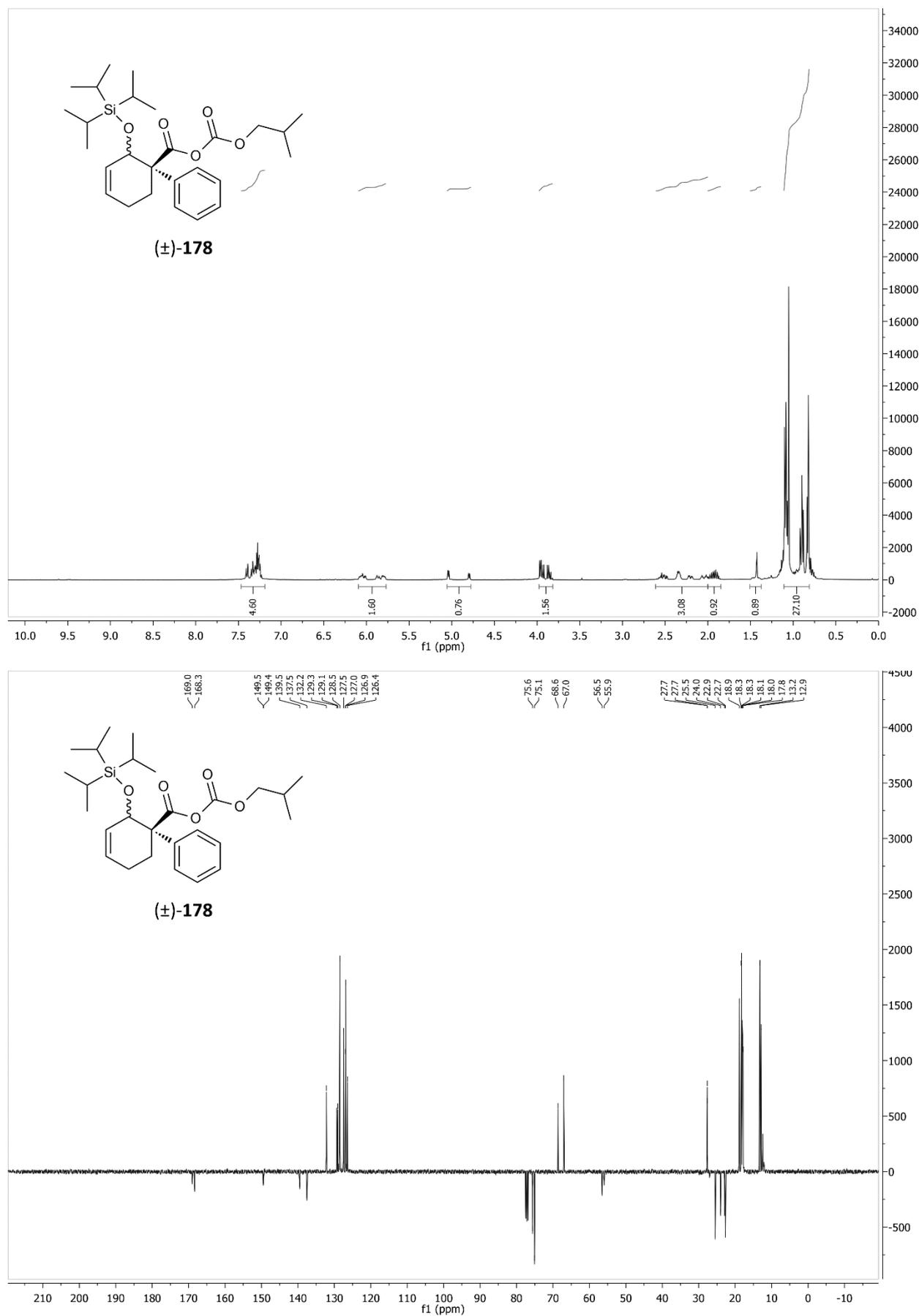


Abbildung 94: ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren von **173**.

Abbildung 95: ¹H- und ¹³C-NMR-Spektren von (±)-178.

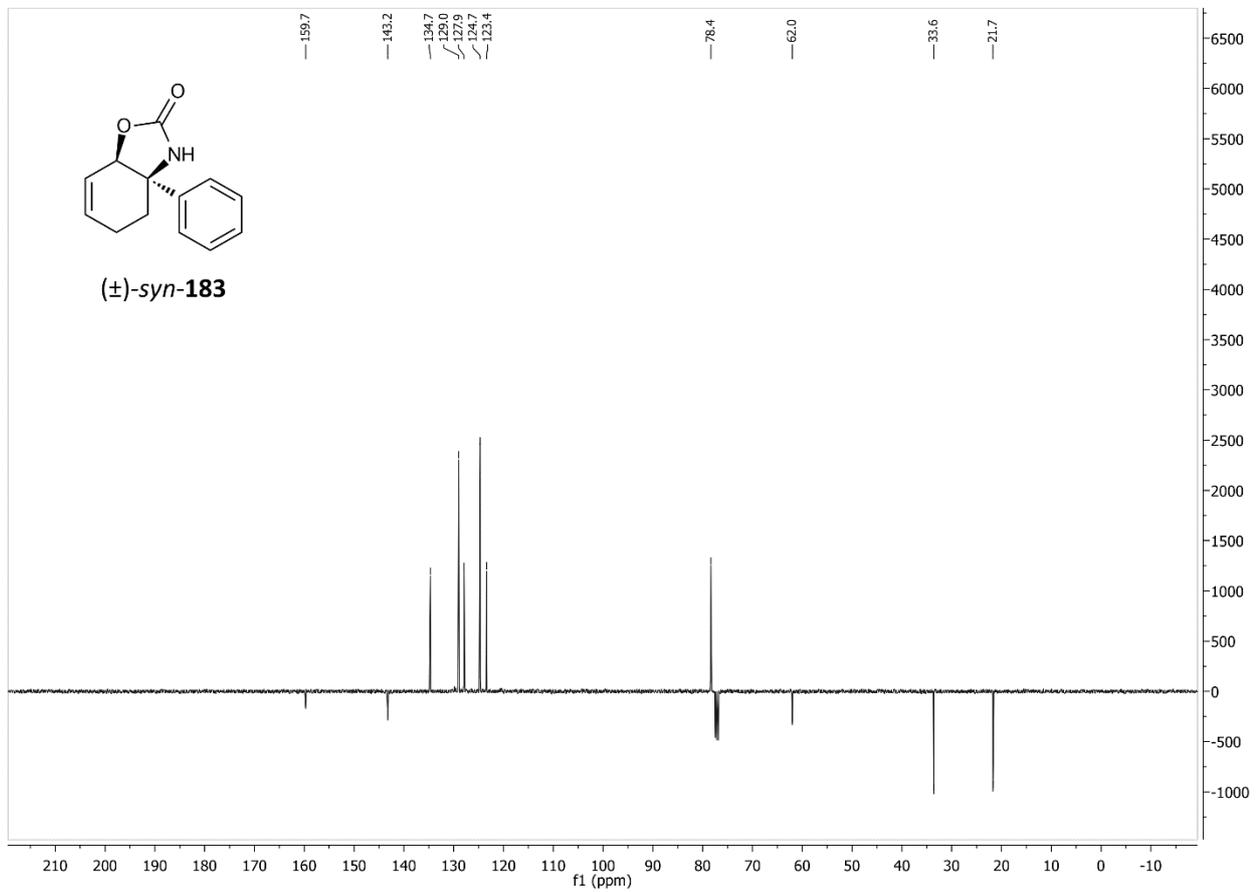
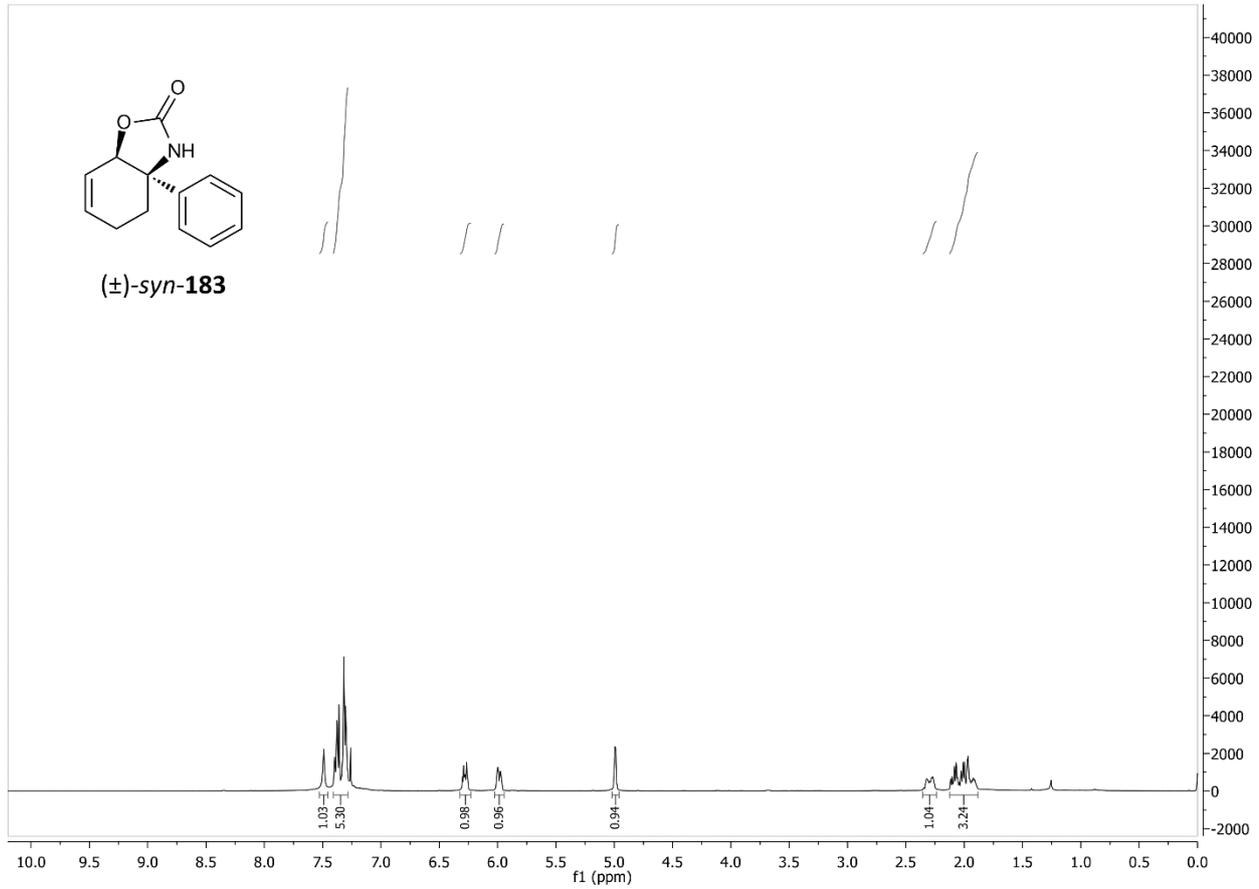
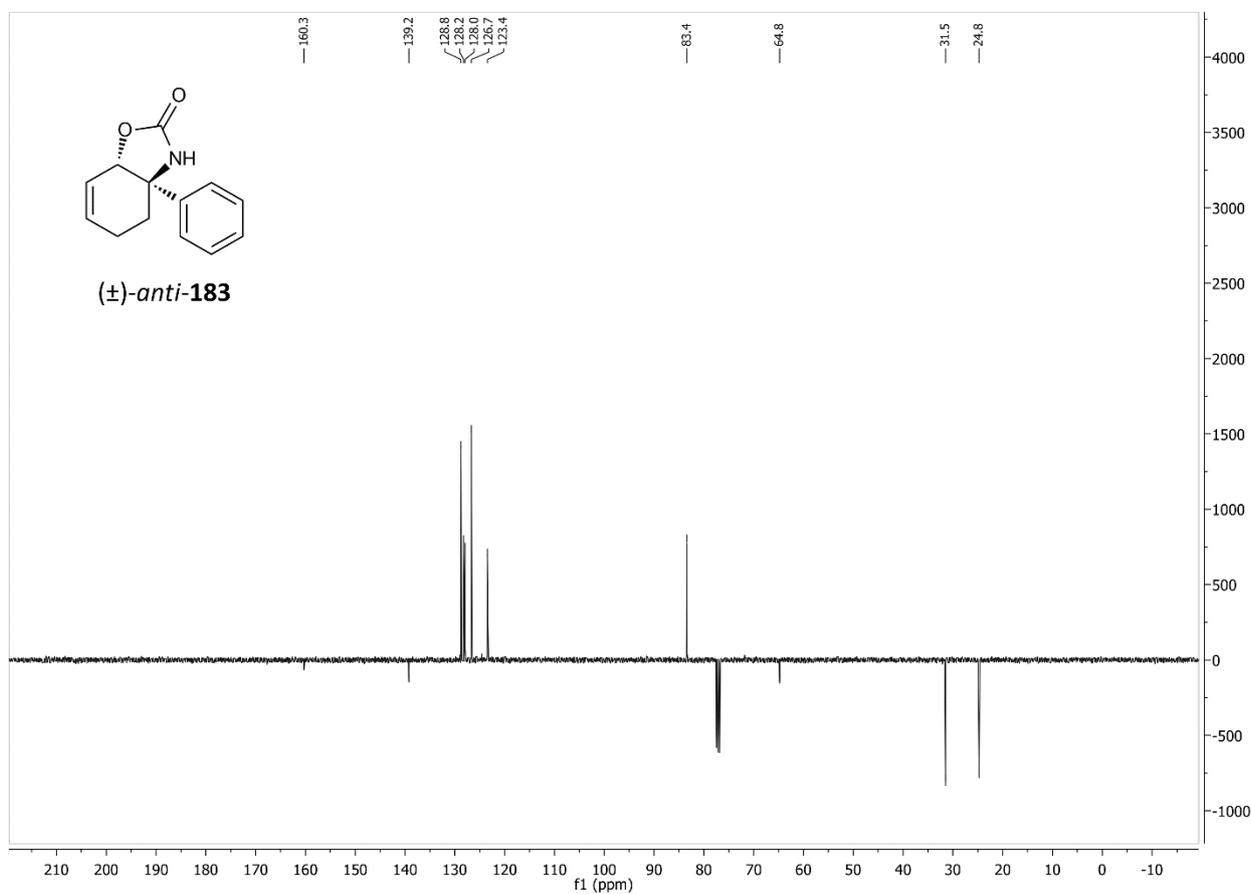
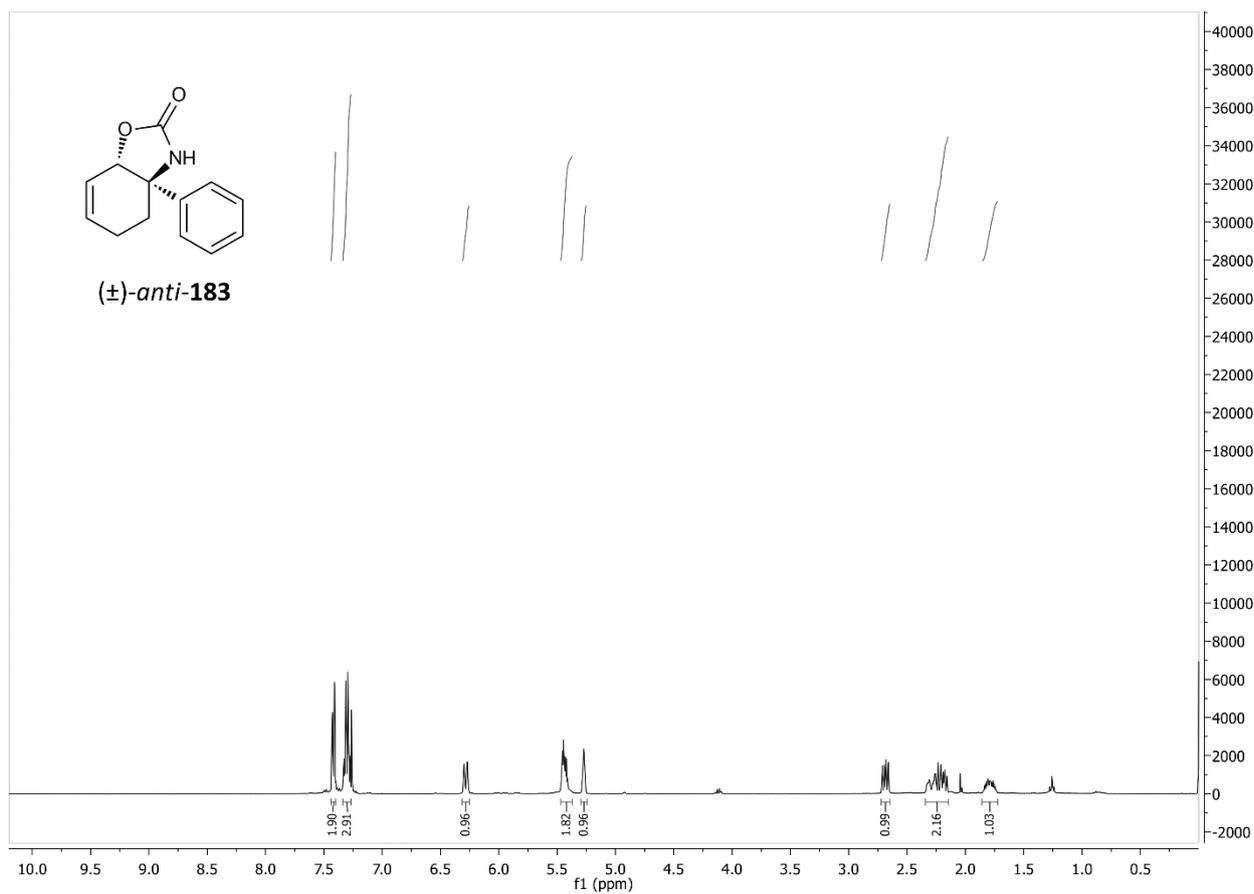


Abbildung 96: ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren von (±)-syn-183.

Abbildung 97: ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren von (±)-anti-183.

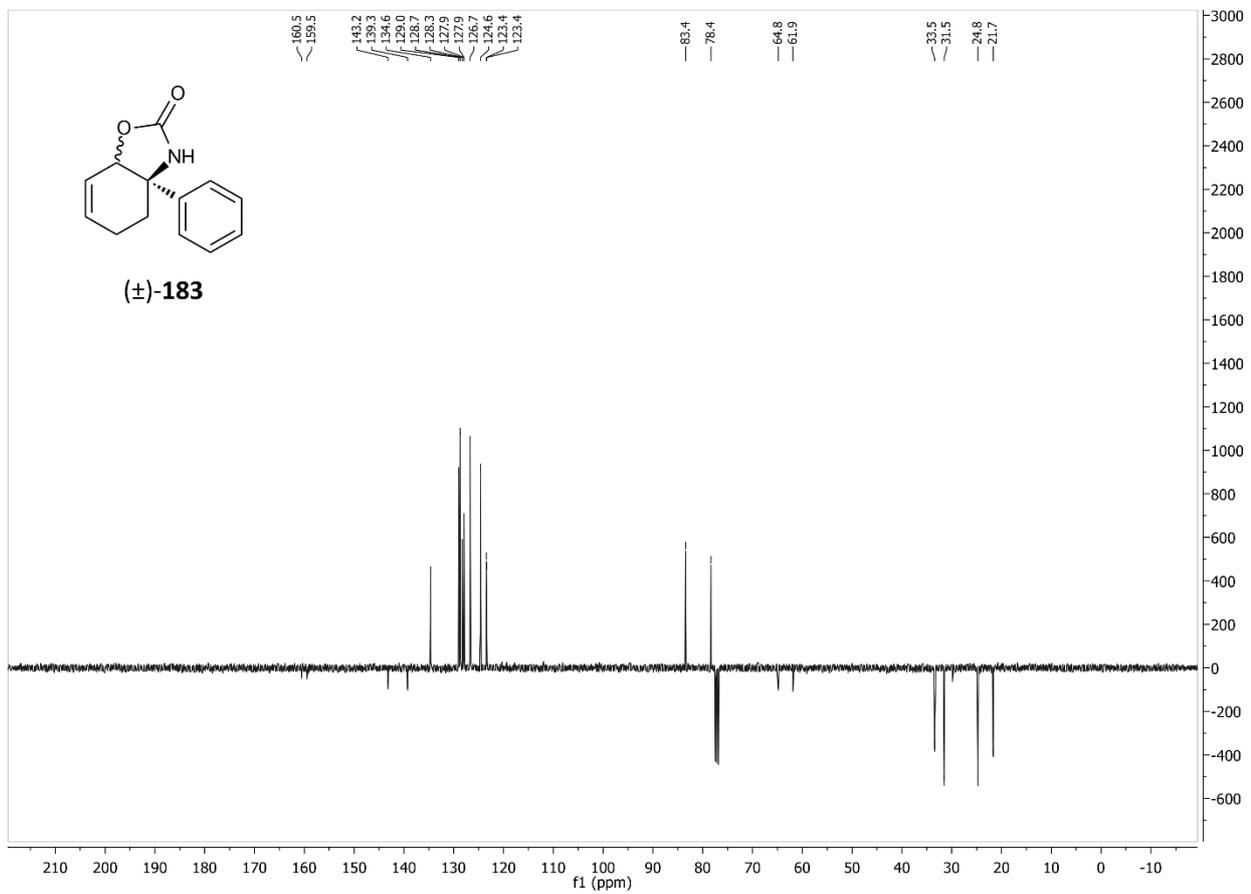
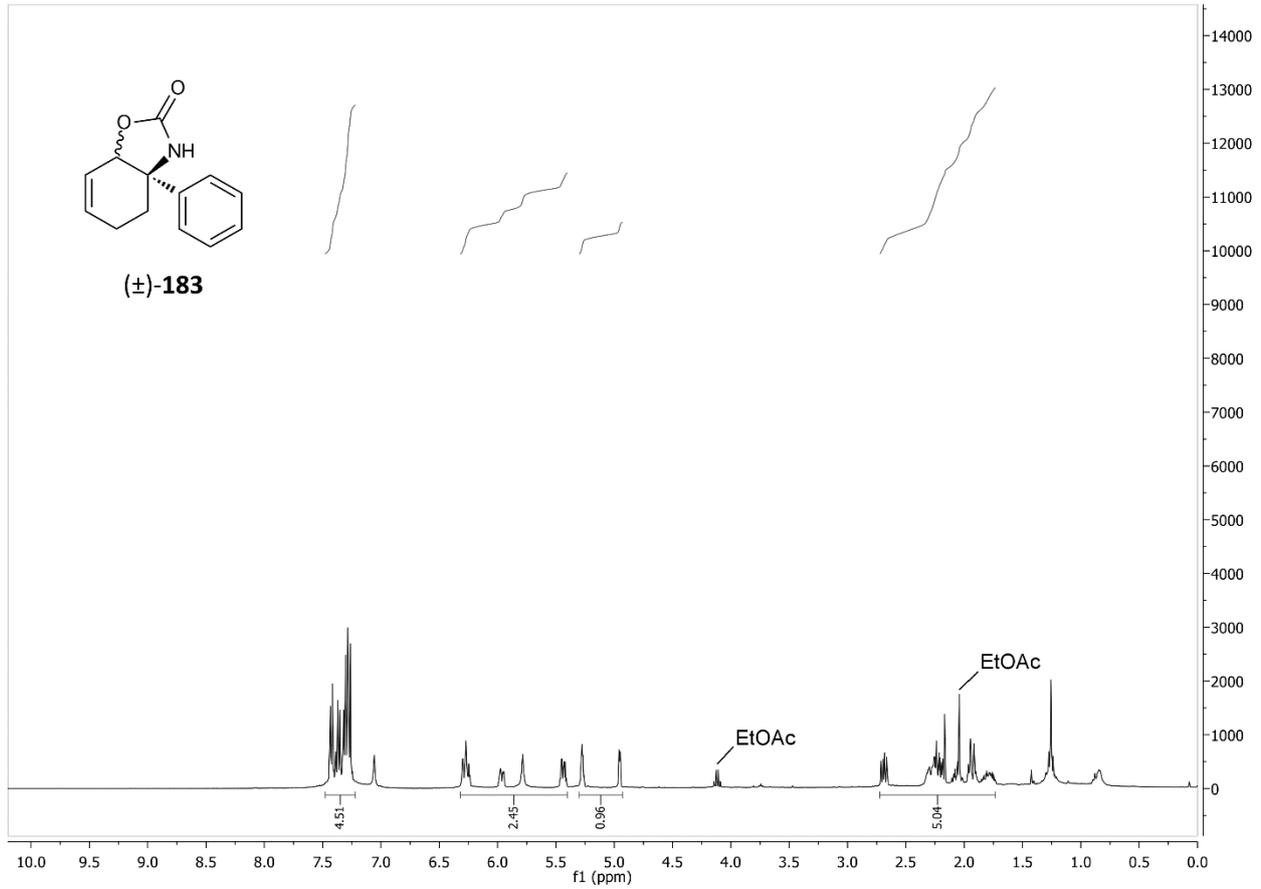
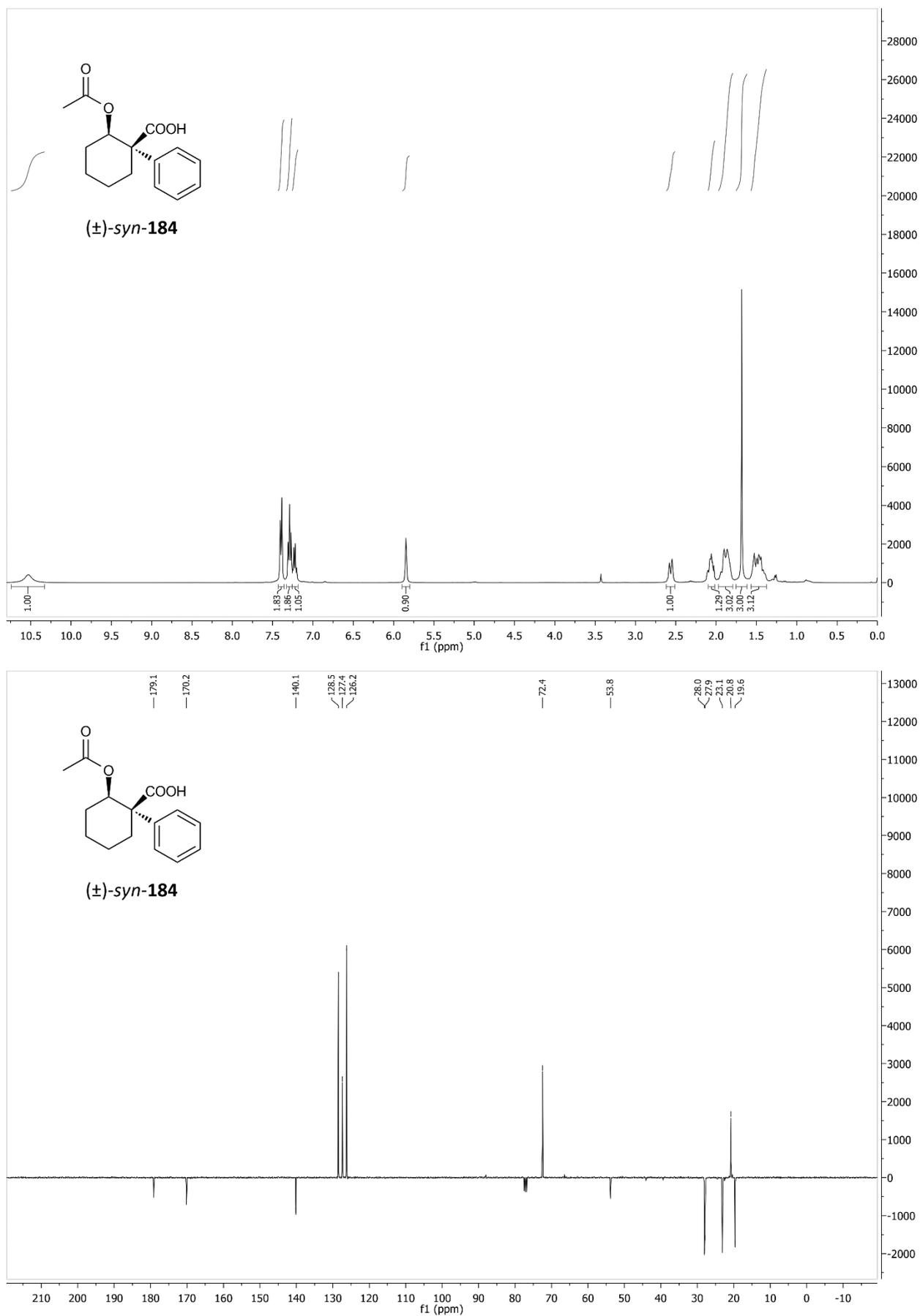


Abbildung 98: ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren von (±)-**183**.

Abbildung 99: ¹H- und ¹³C-NMR-Spektren von (±)-syn-184.

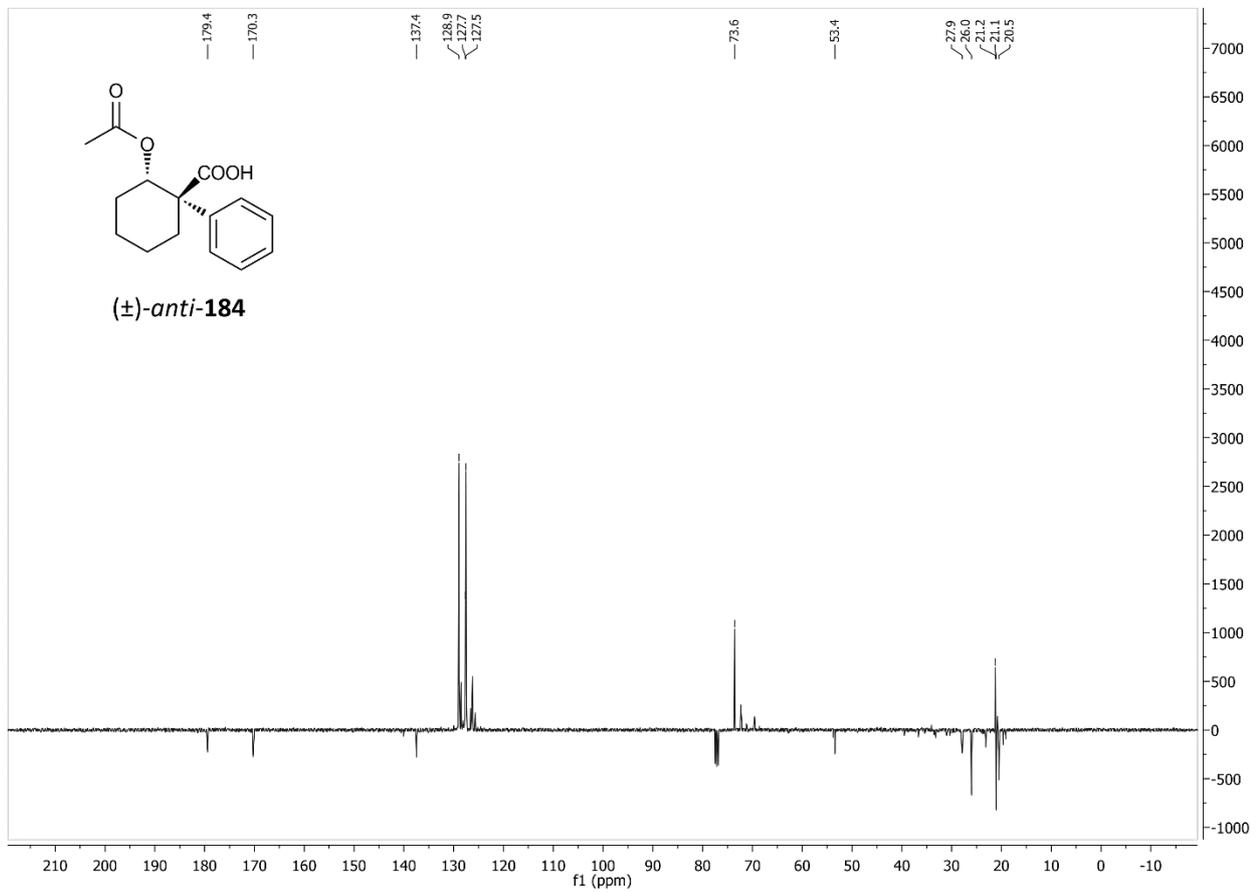
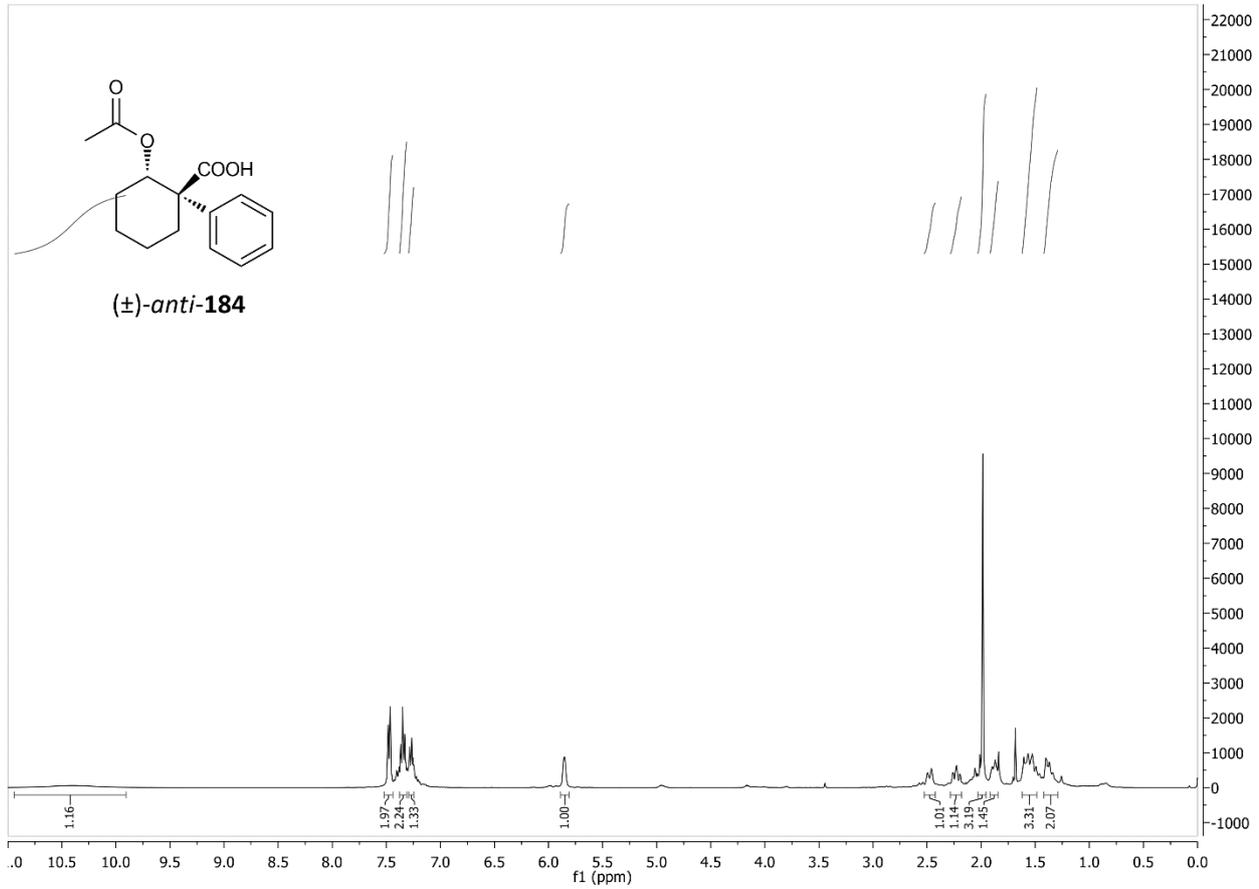
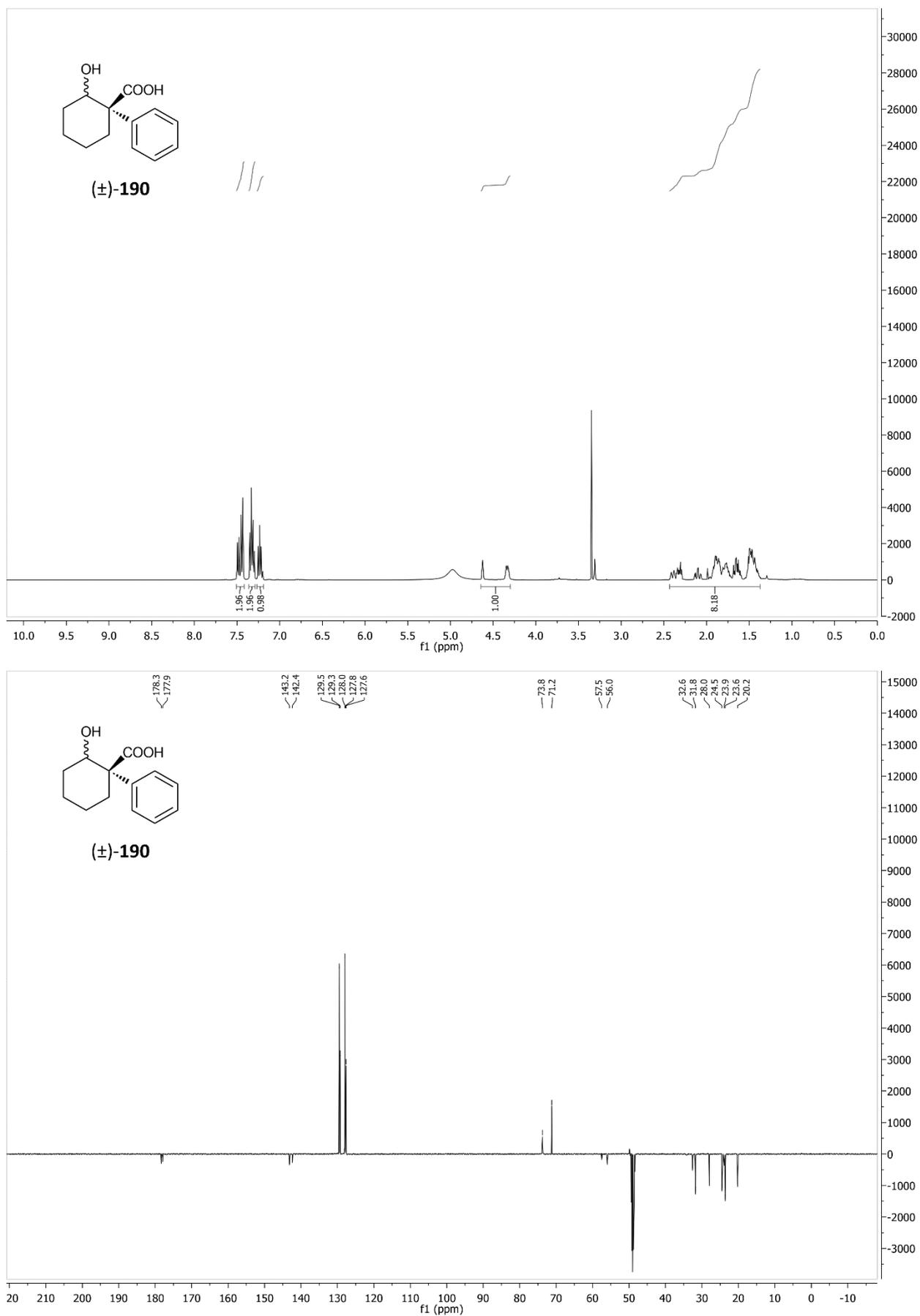


Abbildung 100: ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren von (±)-anti-184.

Abbildung 101: ¹H- und ¹³C-NMR-Spektren von (±)-190.

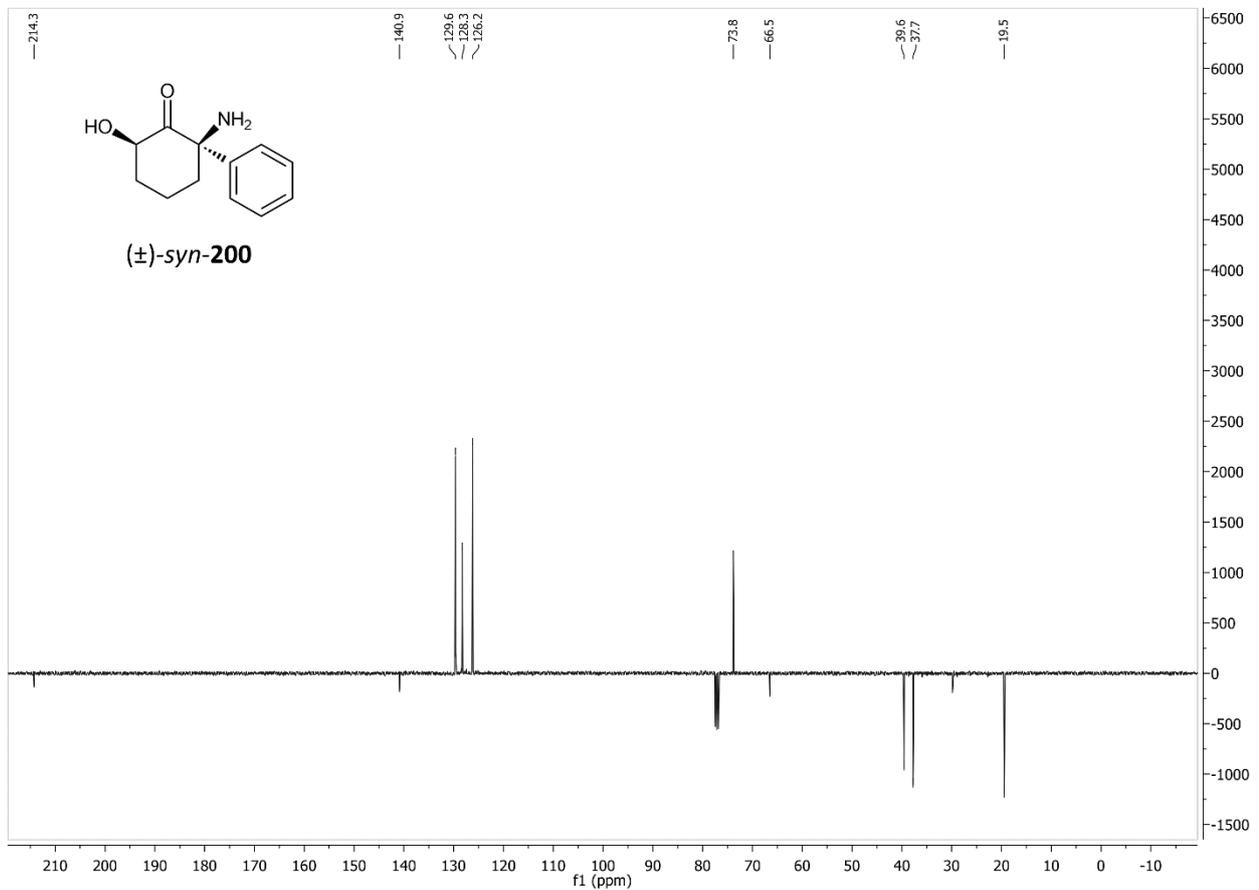
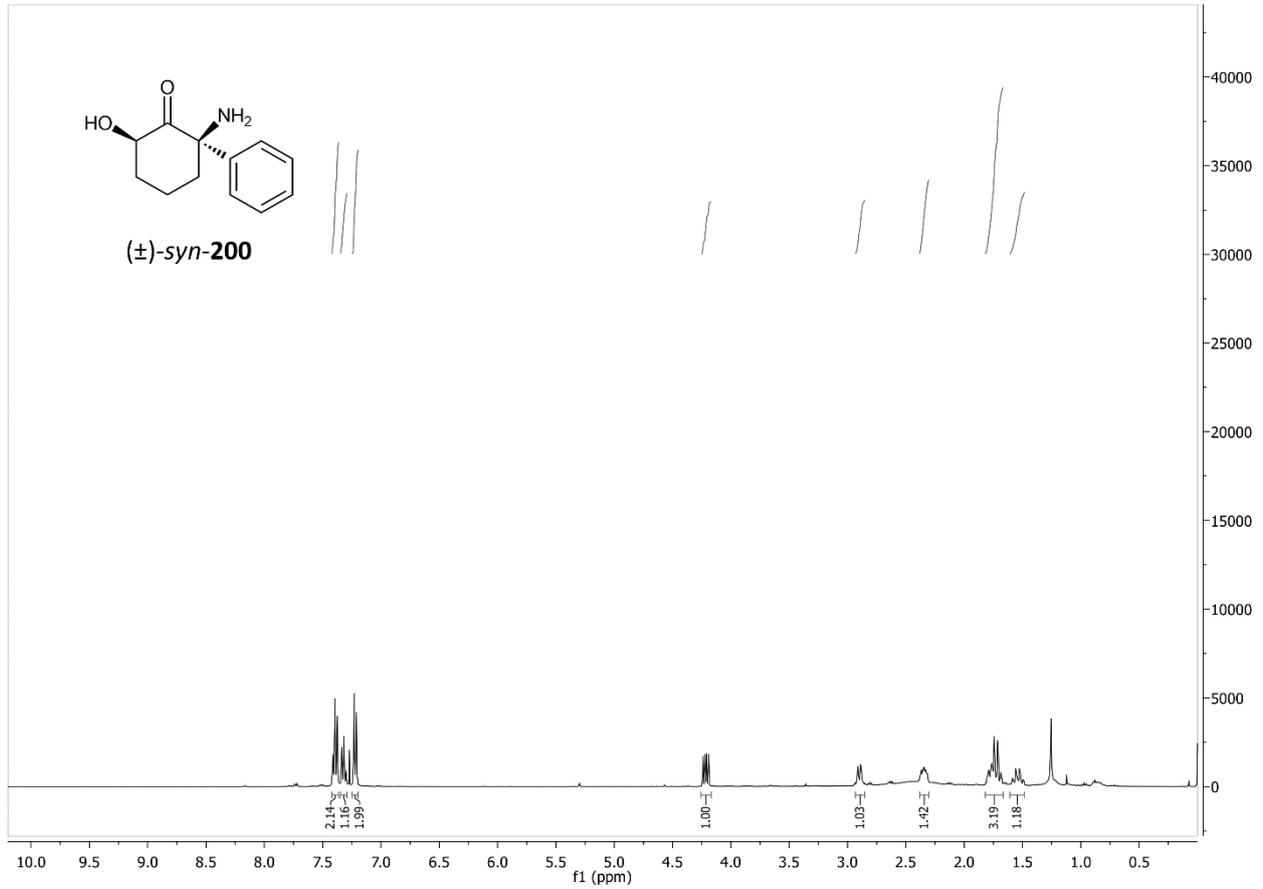
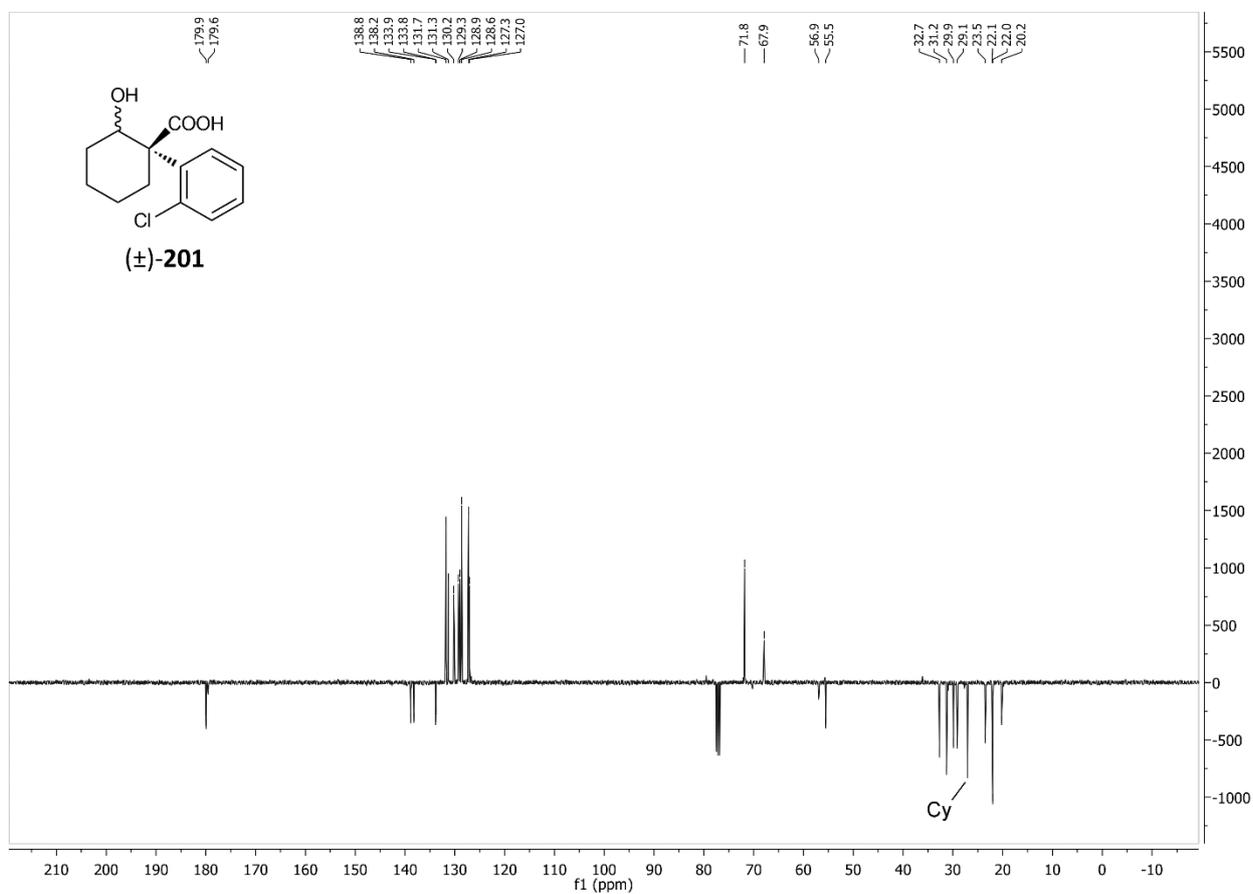
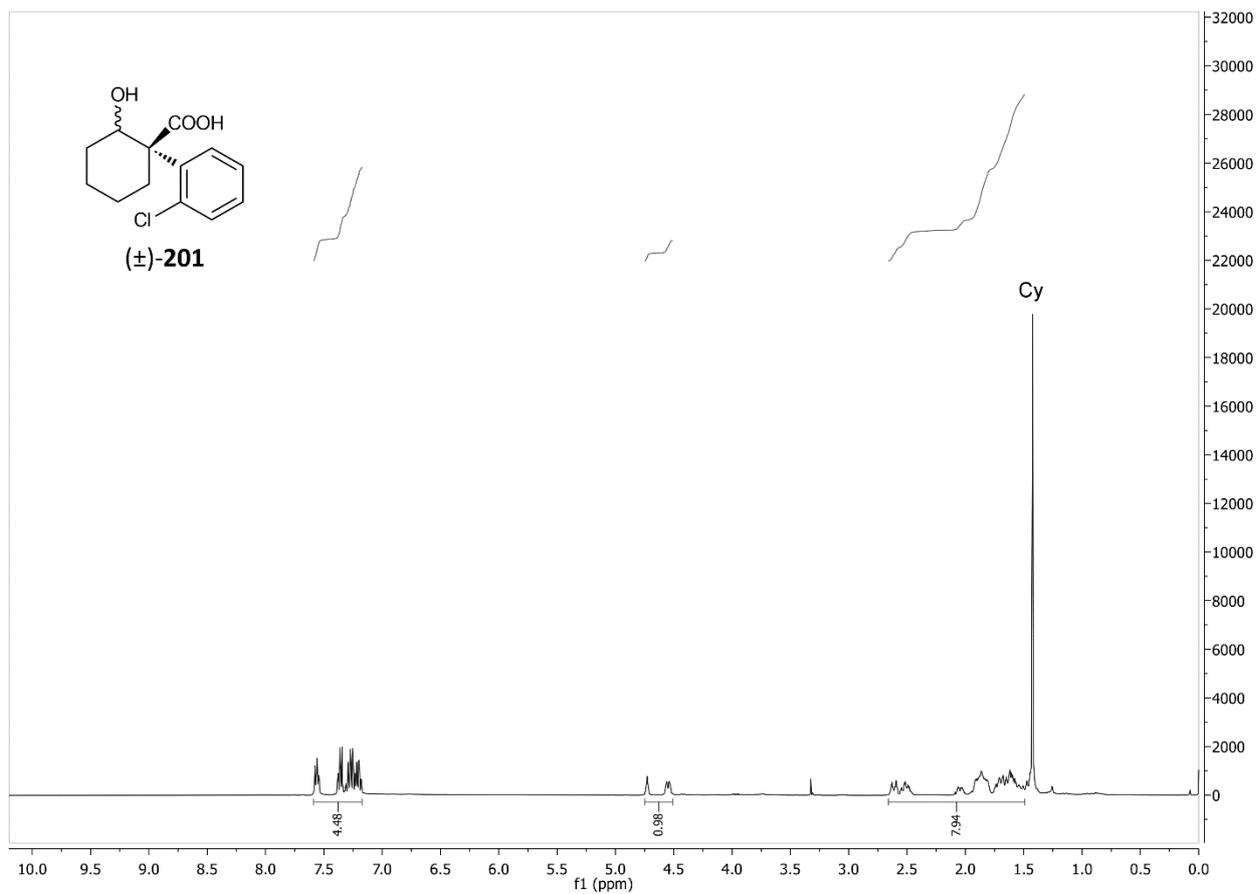


Abbildung 102: ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren von (±)-syn-200.

Abbildung 103: ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren von (±)-201.

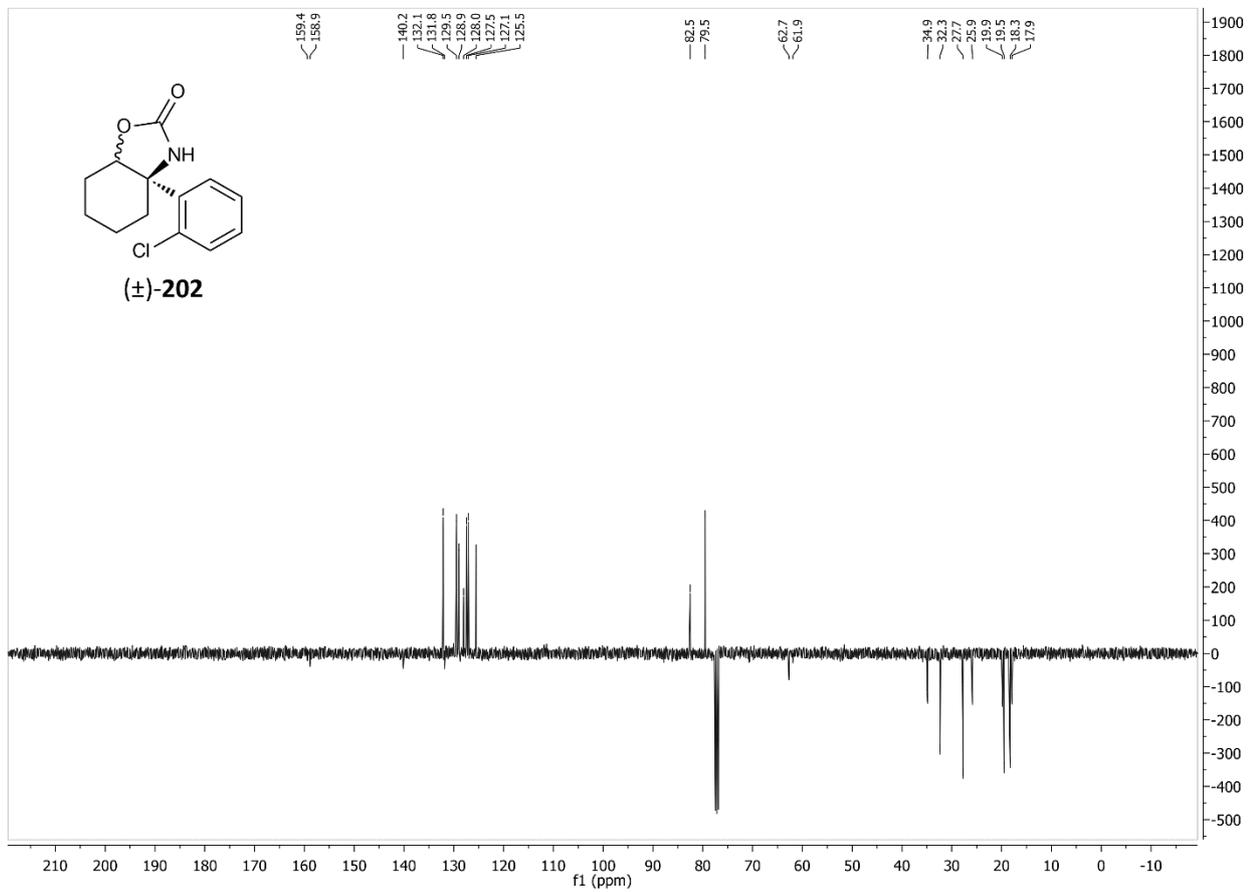
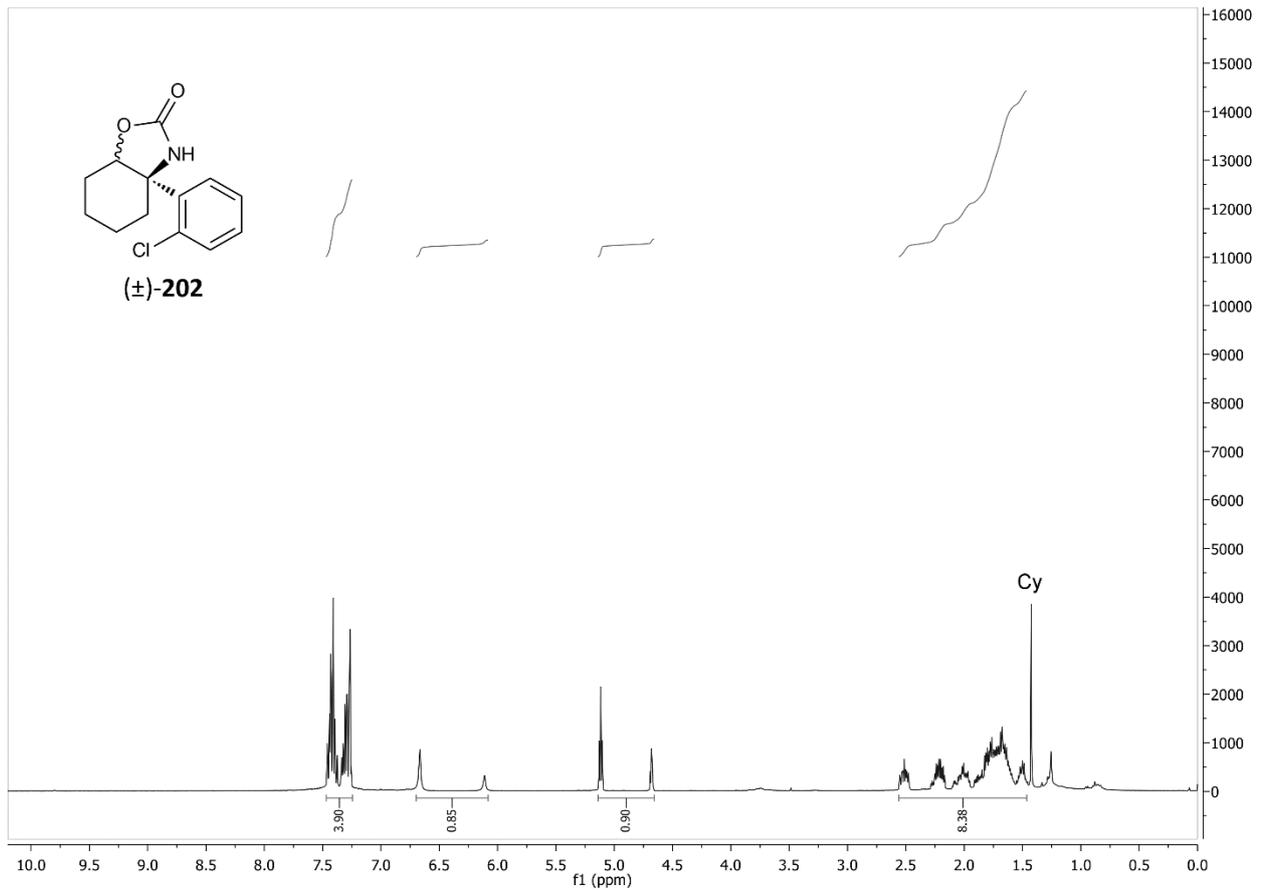
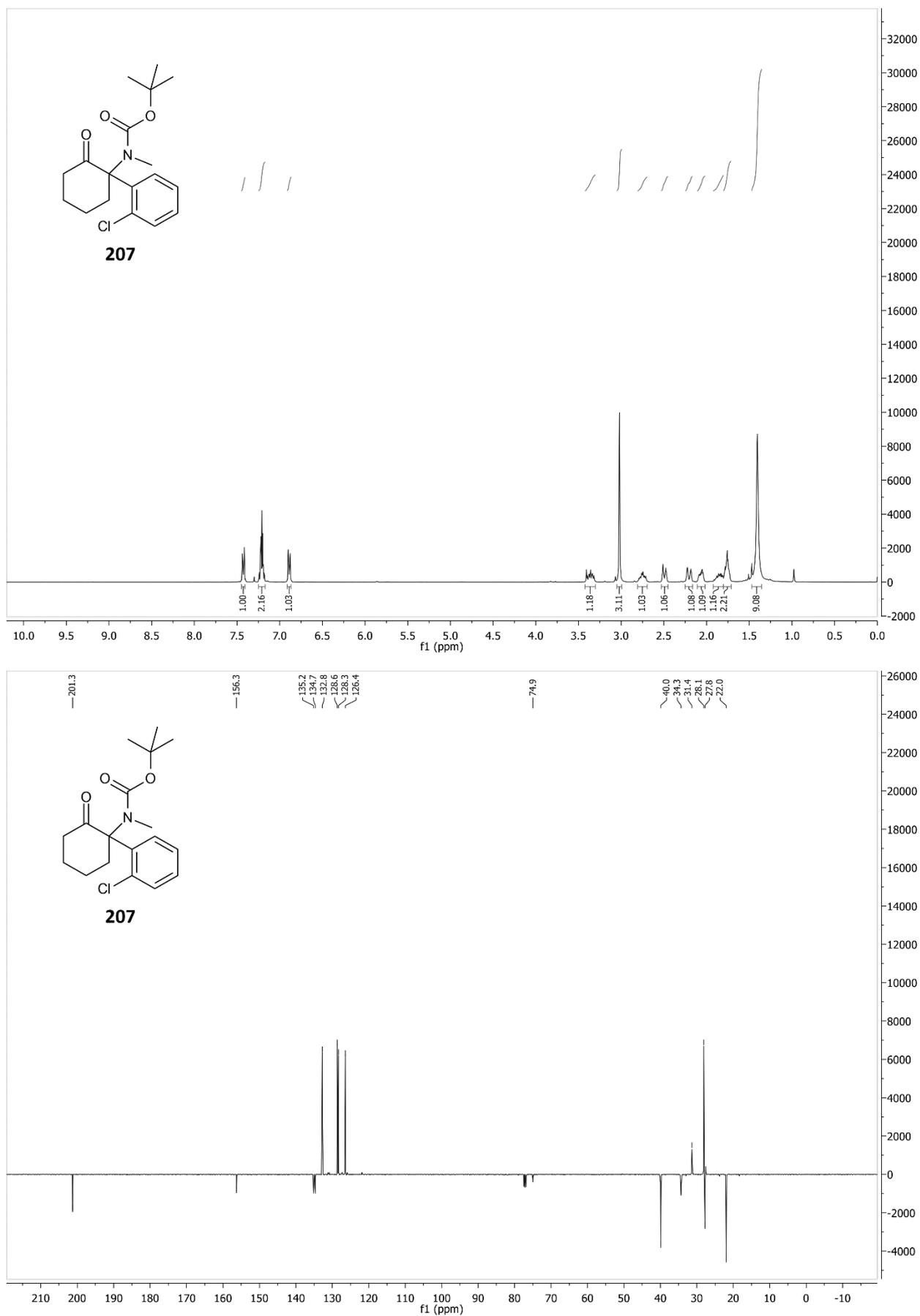


Abbildung 104: ¹H- und ¹³C-NMR-Spektren von (±)-202.

Abbildung 105: ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren von **207**.

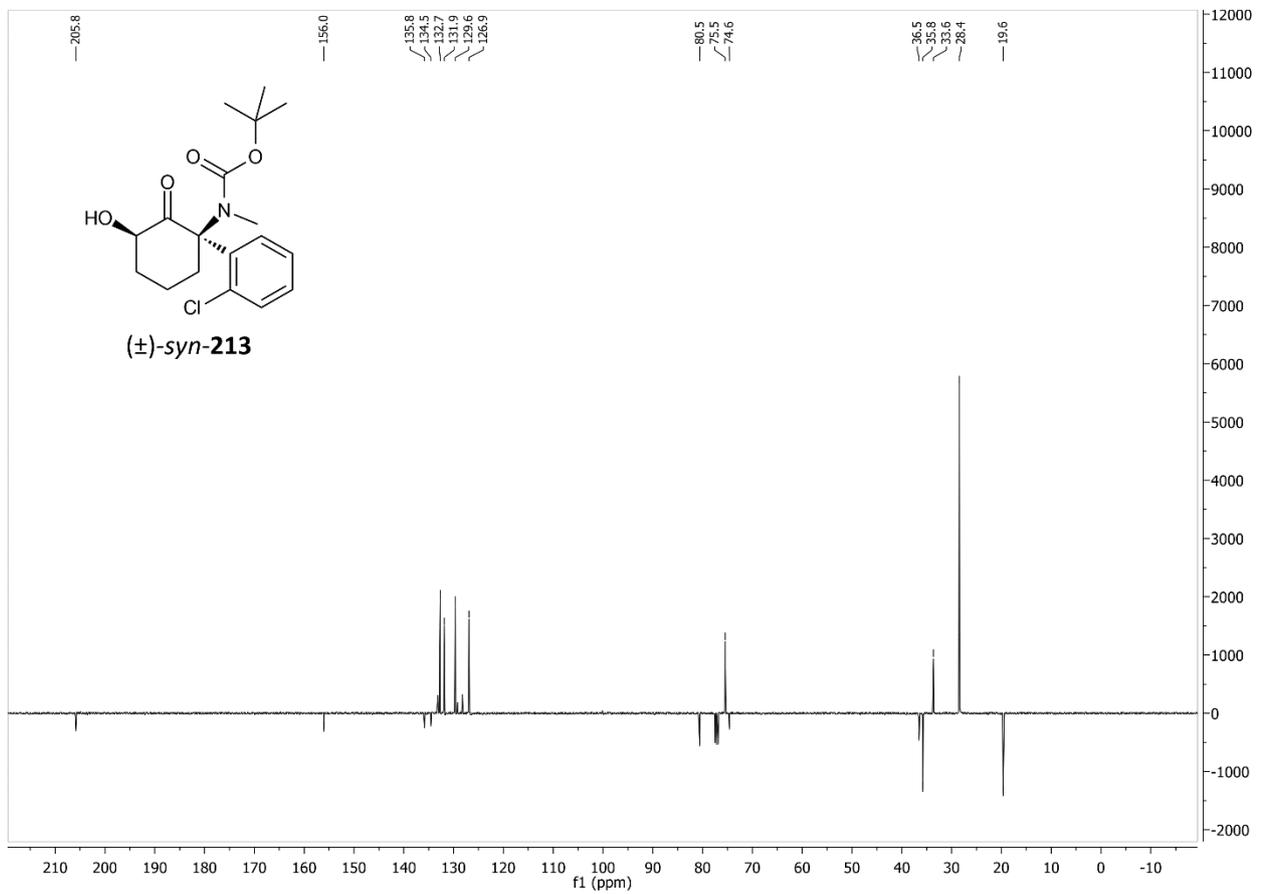
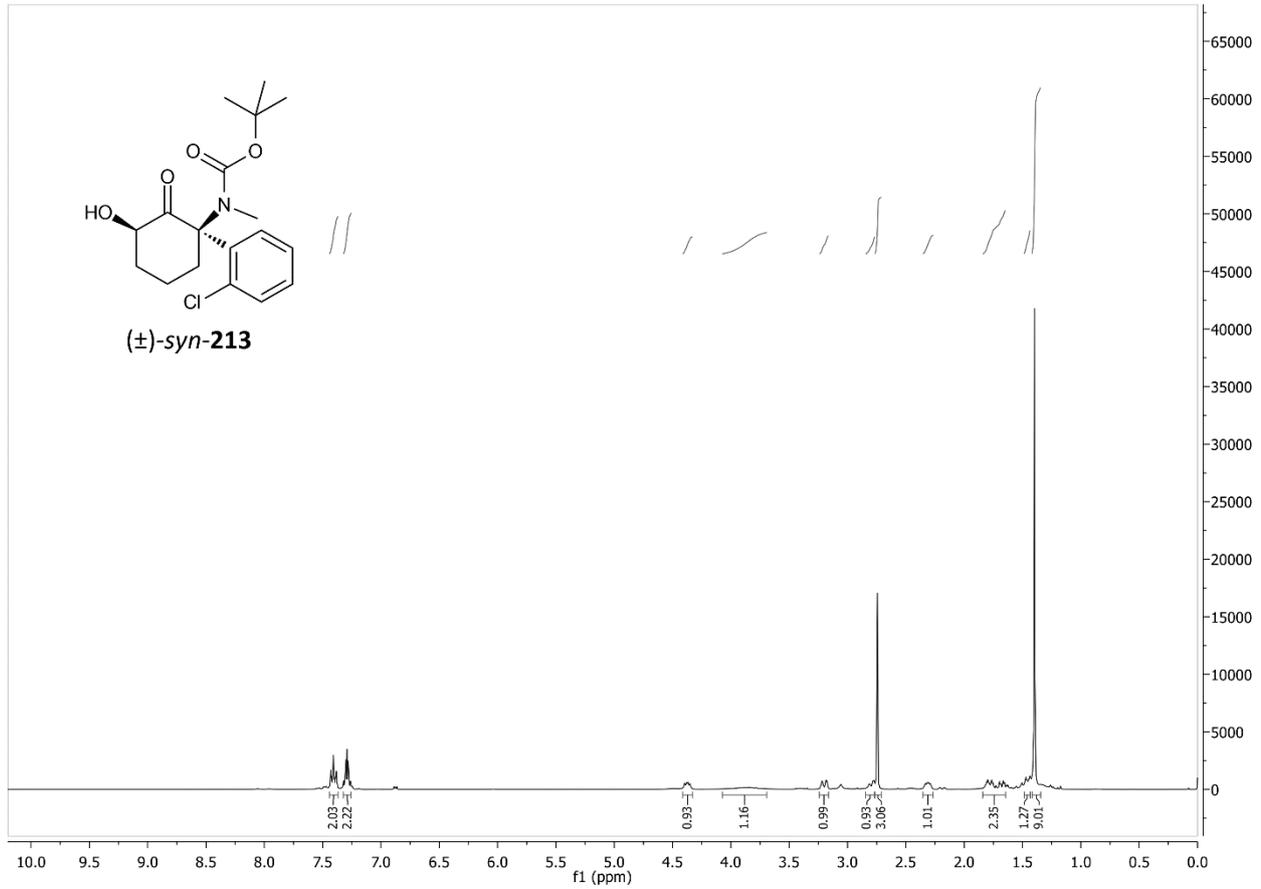
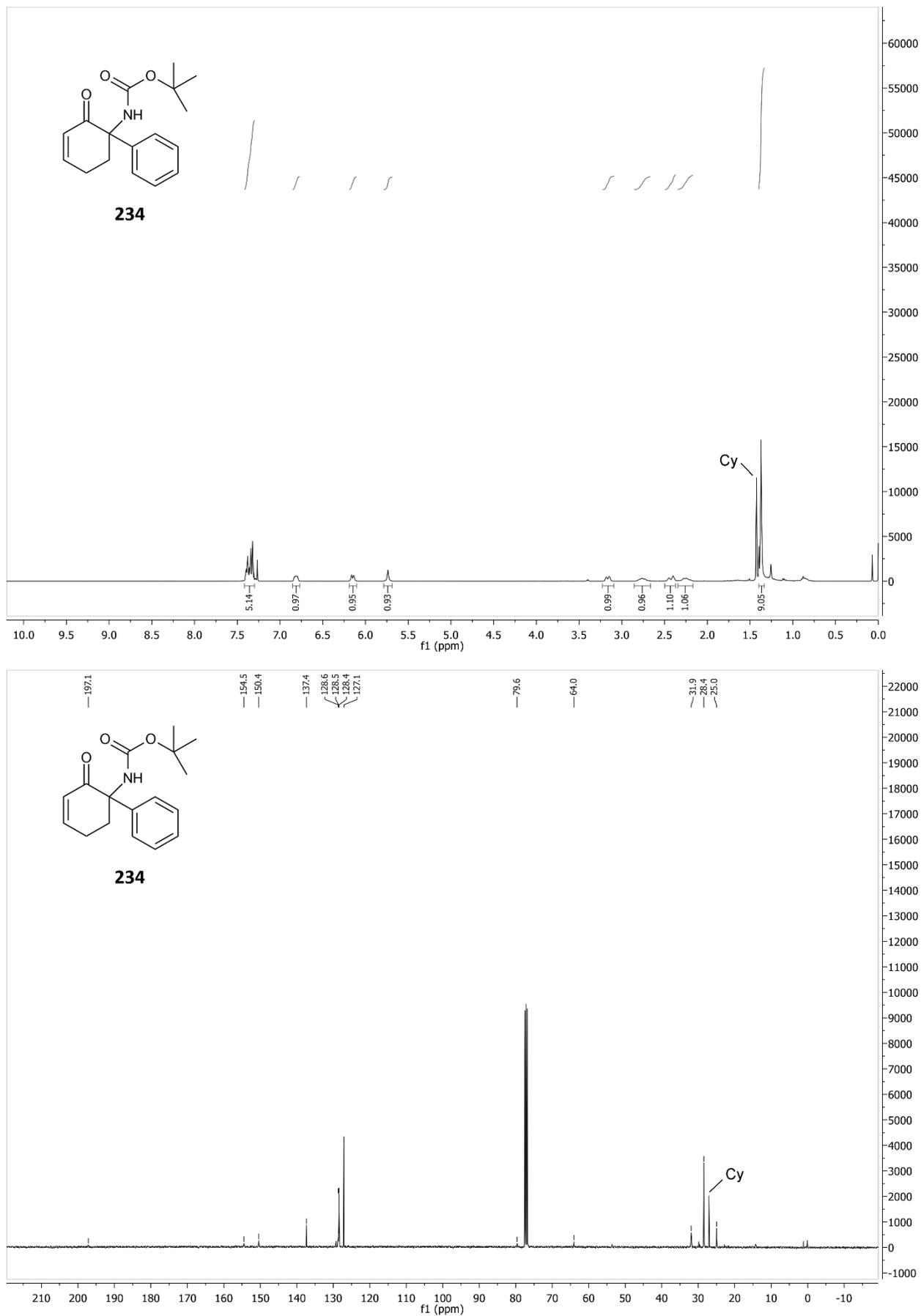


Abbildung 106: ¹H- und ¹³C-NMR-Spektren von (±)-syn-213.

Abbildung 107: ¹H- und ¹³C-NMR-Spektren von **234**.

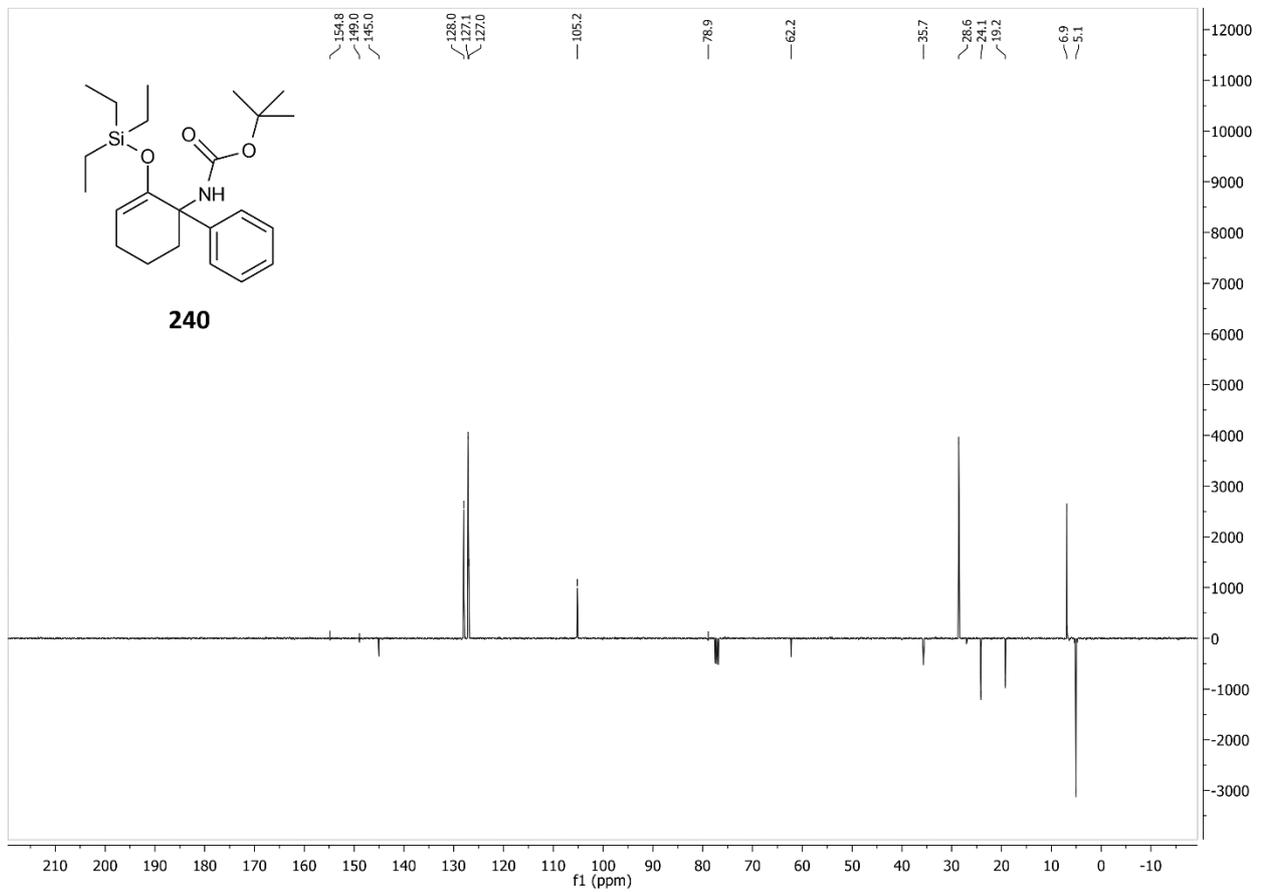
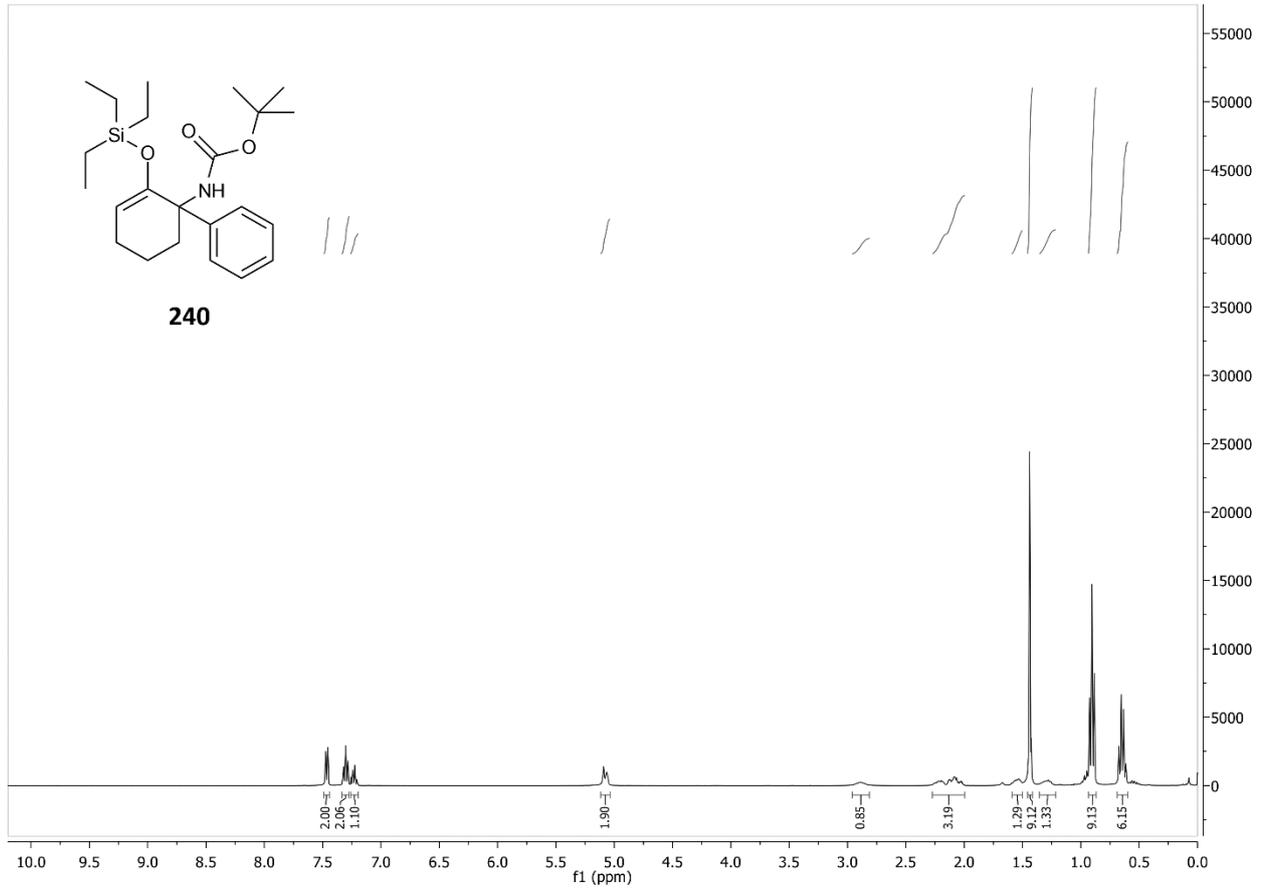
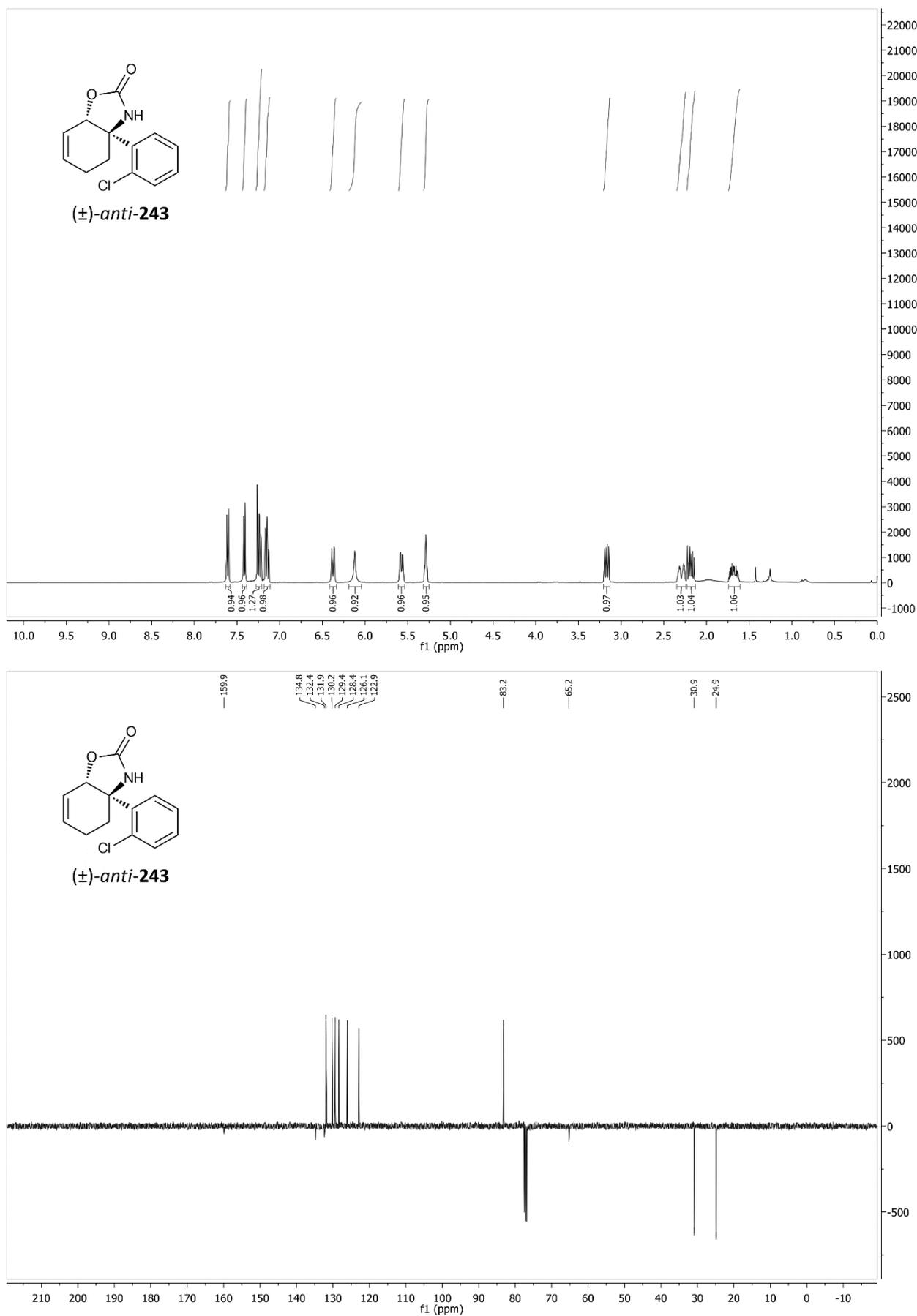


Abbildung 108: ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren von **240**.

Abbildung 109: ¹H- und ¹³C-NMR-Spektren von (±)-anti-243.

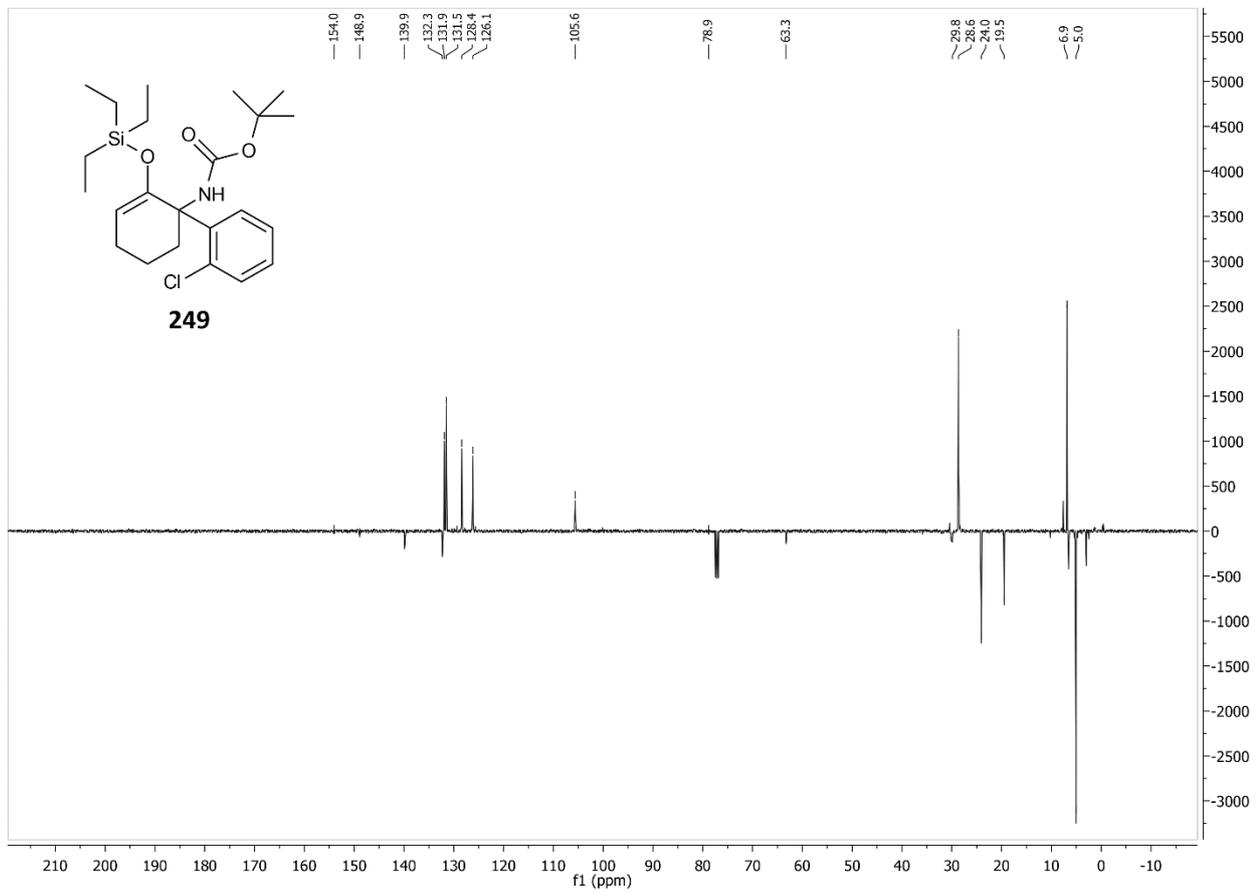
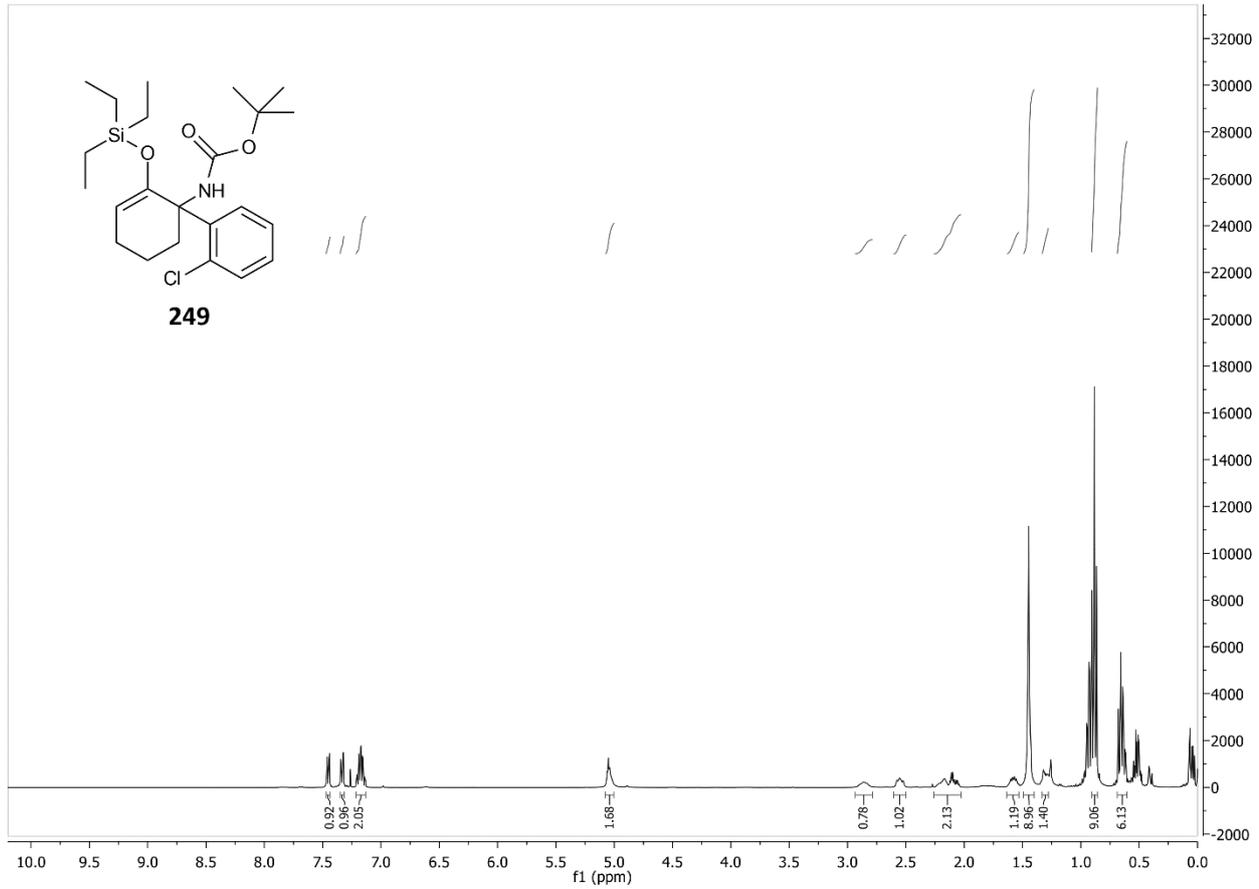
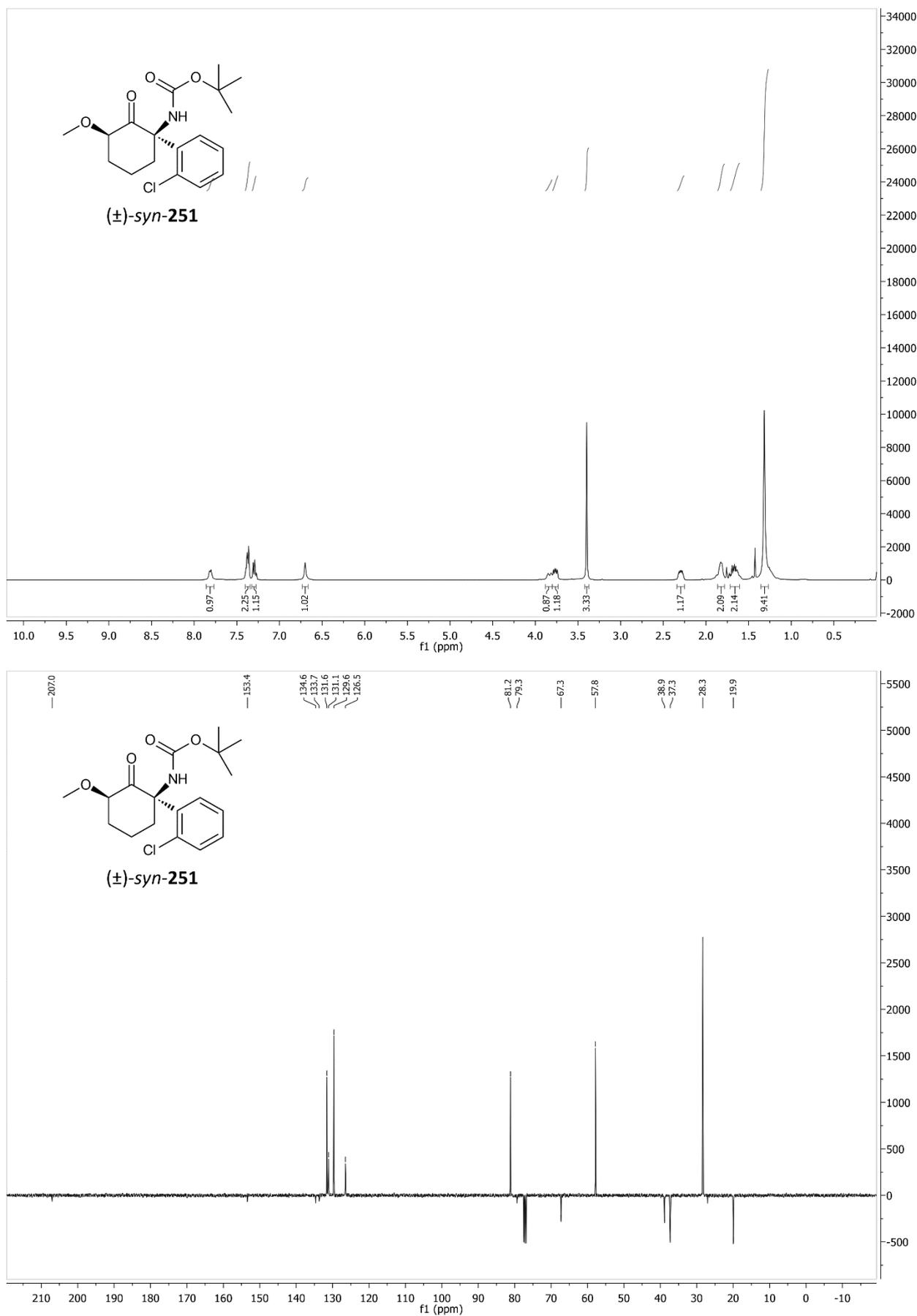
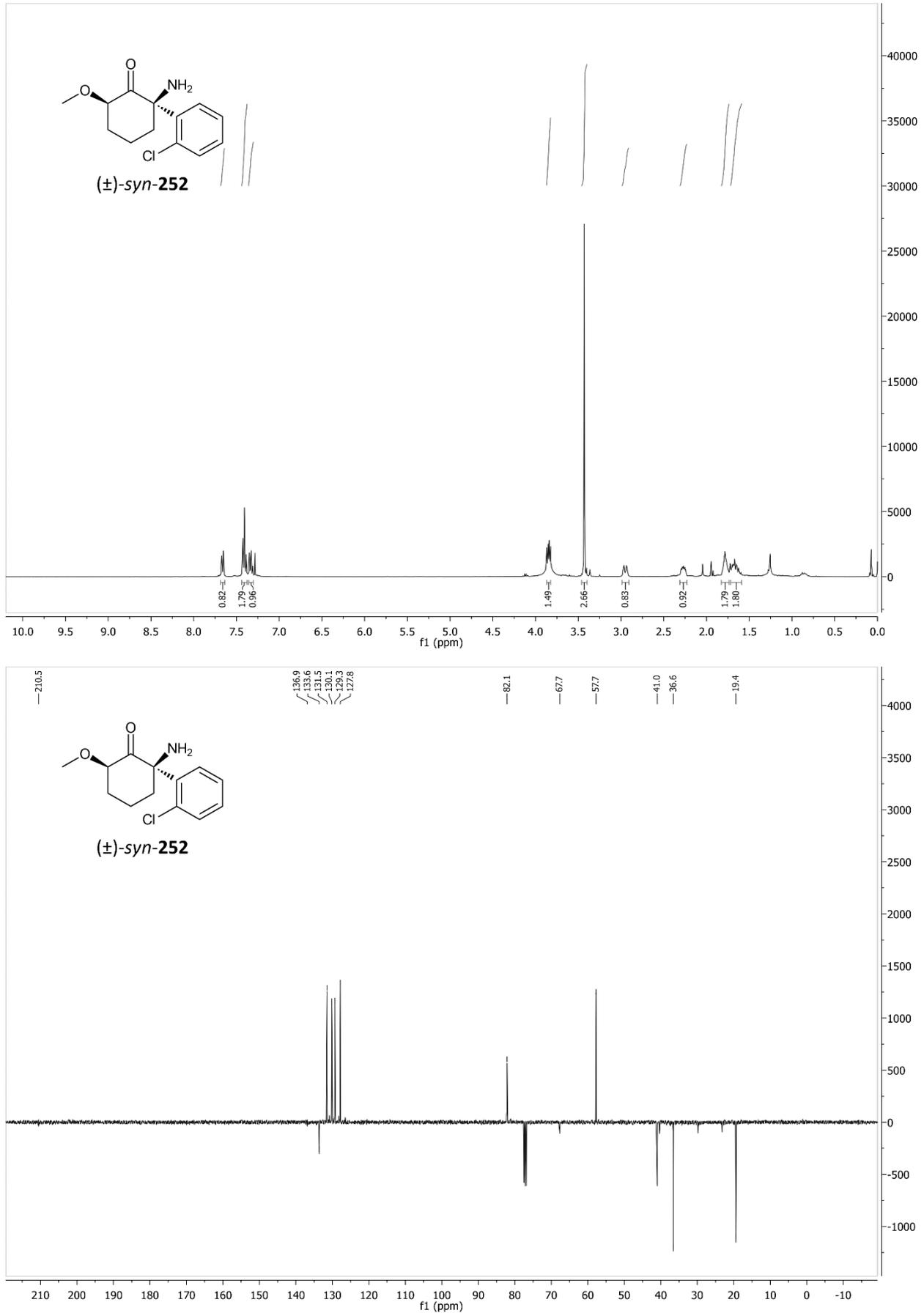
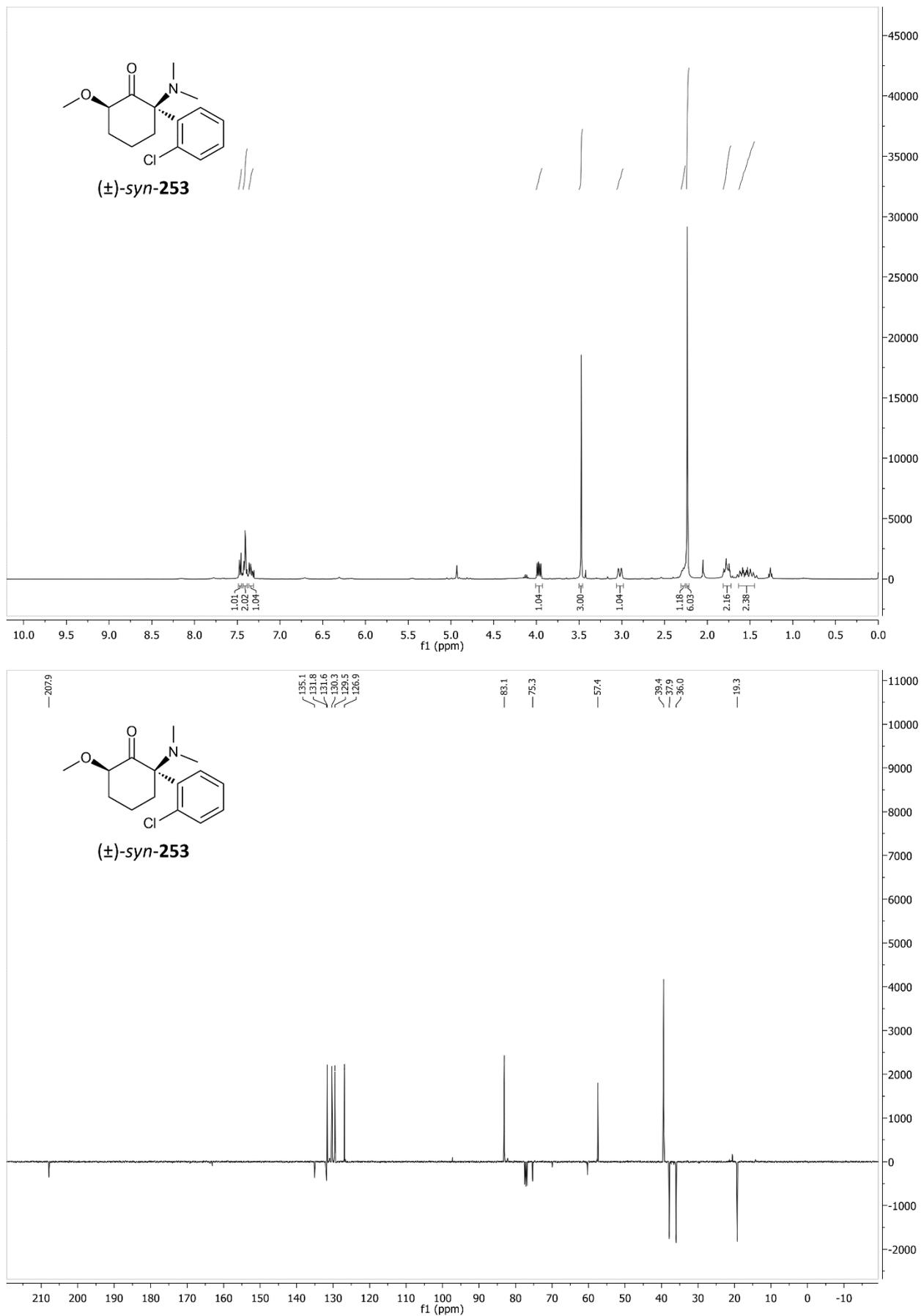


Abbildung 110: ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren von **249**.

Abbildung 111: ¹H- und ¹³C-NMR-Spektren von (±)-syn-251.

Abbildung 112: ¹H- und ¹³C-NMR-Spektren von (±)-syn-252.

Abbildung 113: ¹H- und ¹³C-NMR-Spektren von (±)-syn-253.

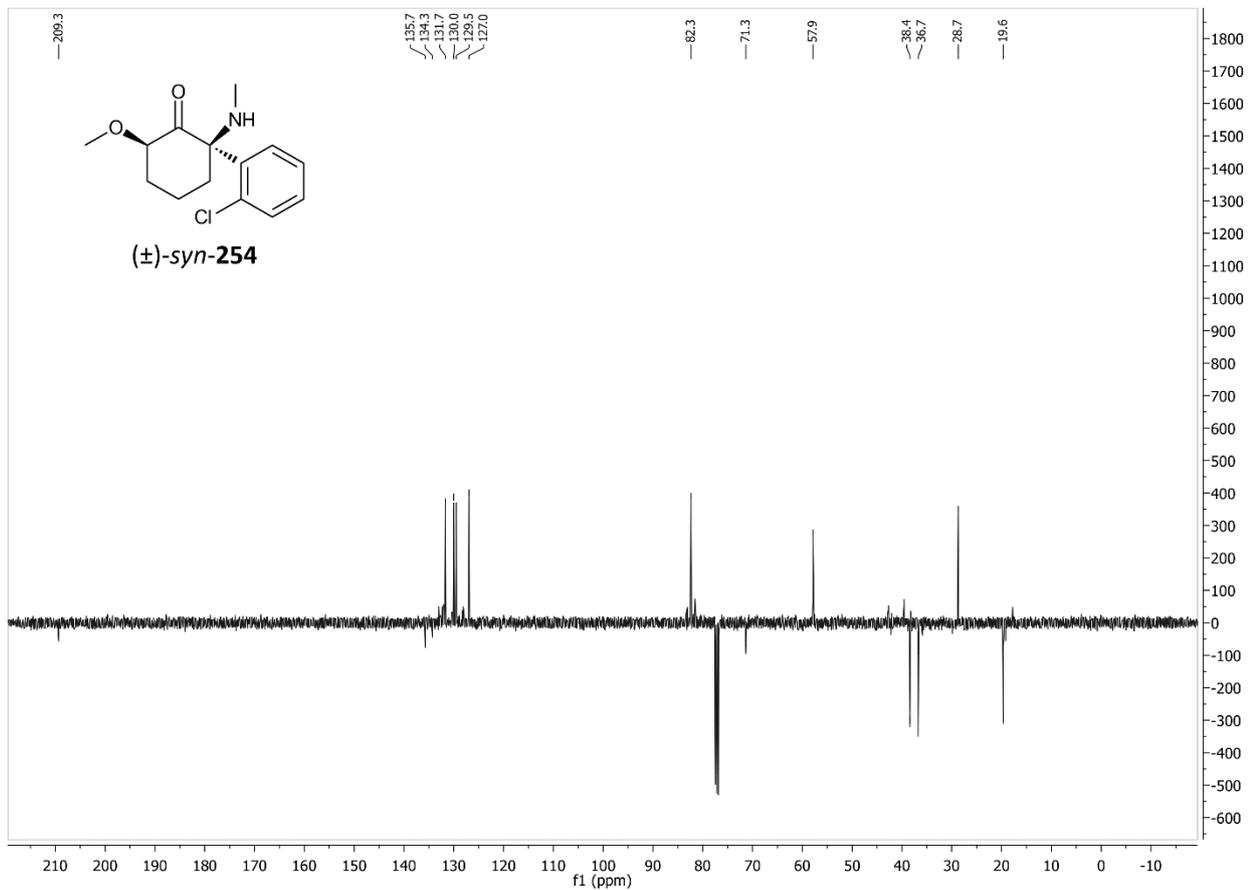
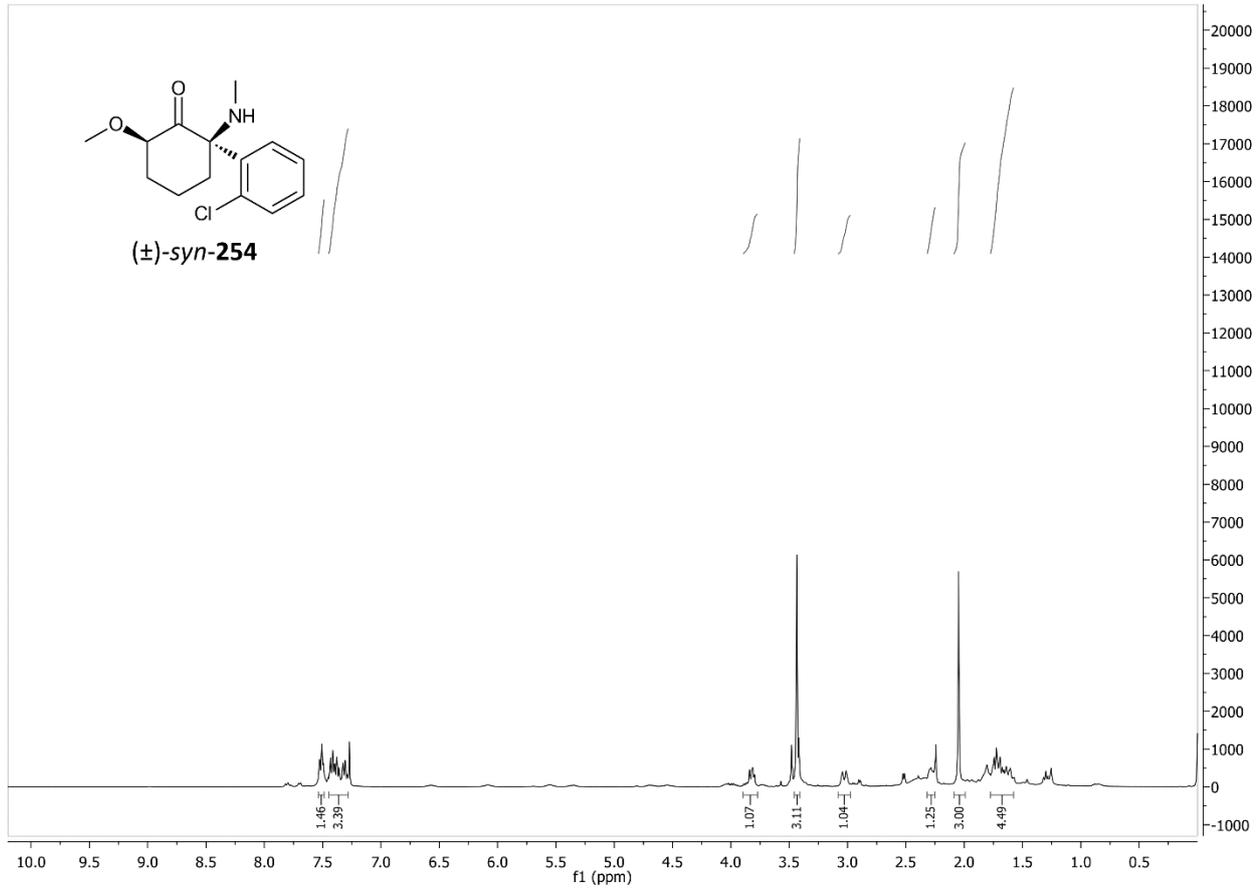
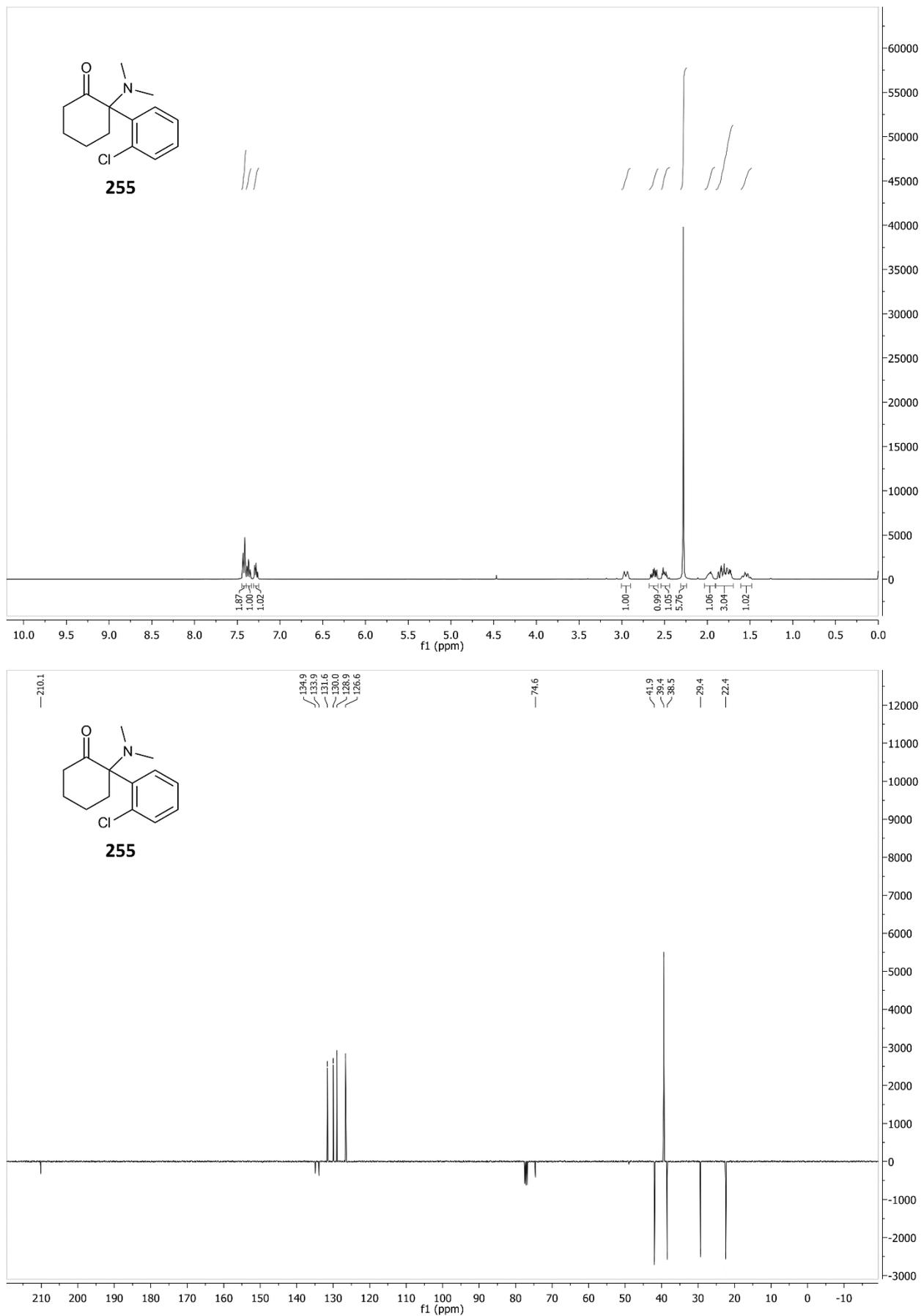
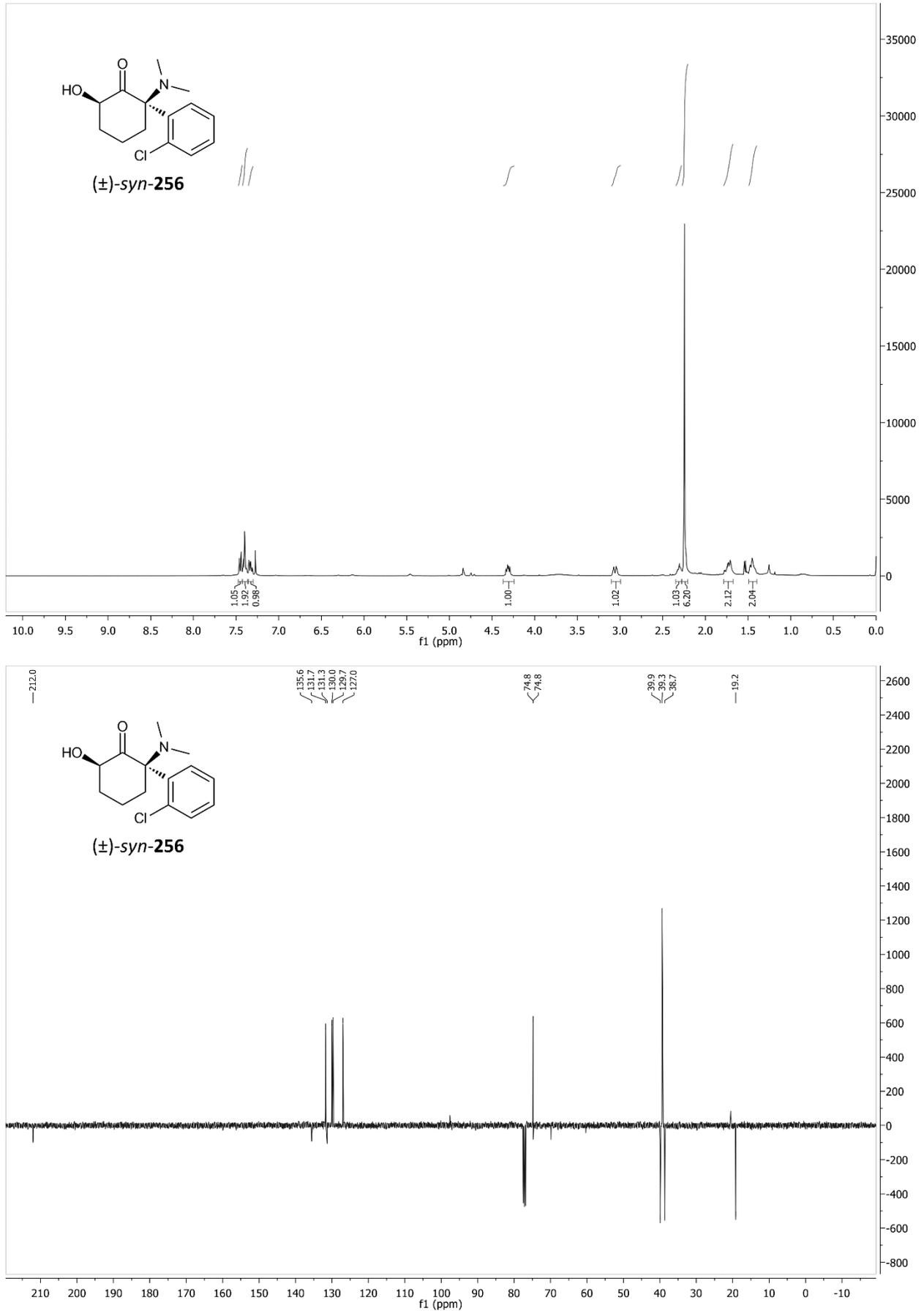
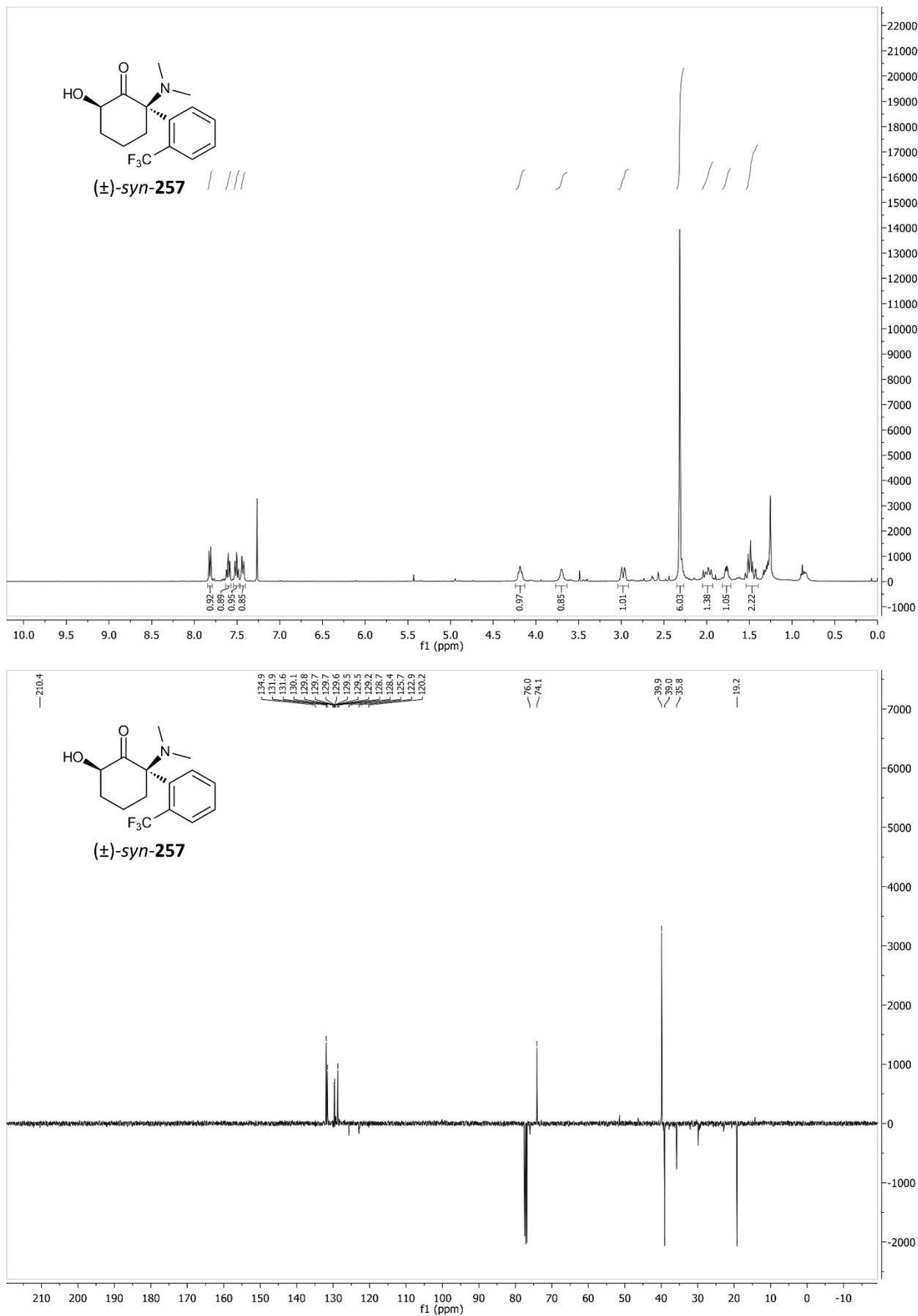


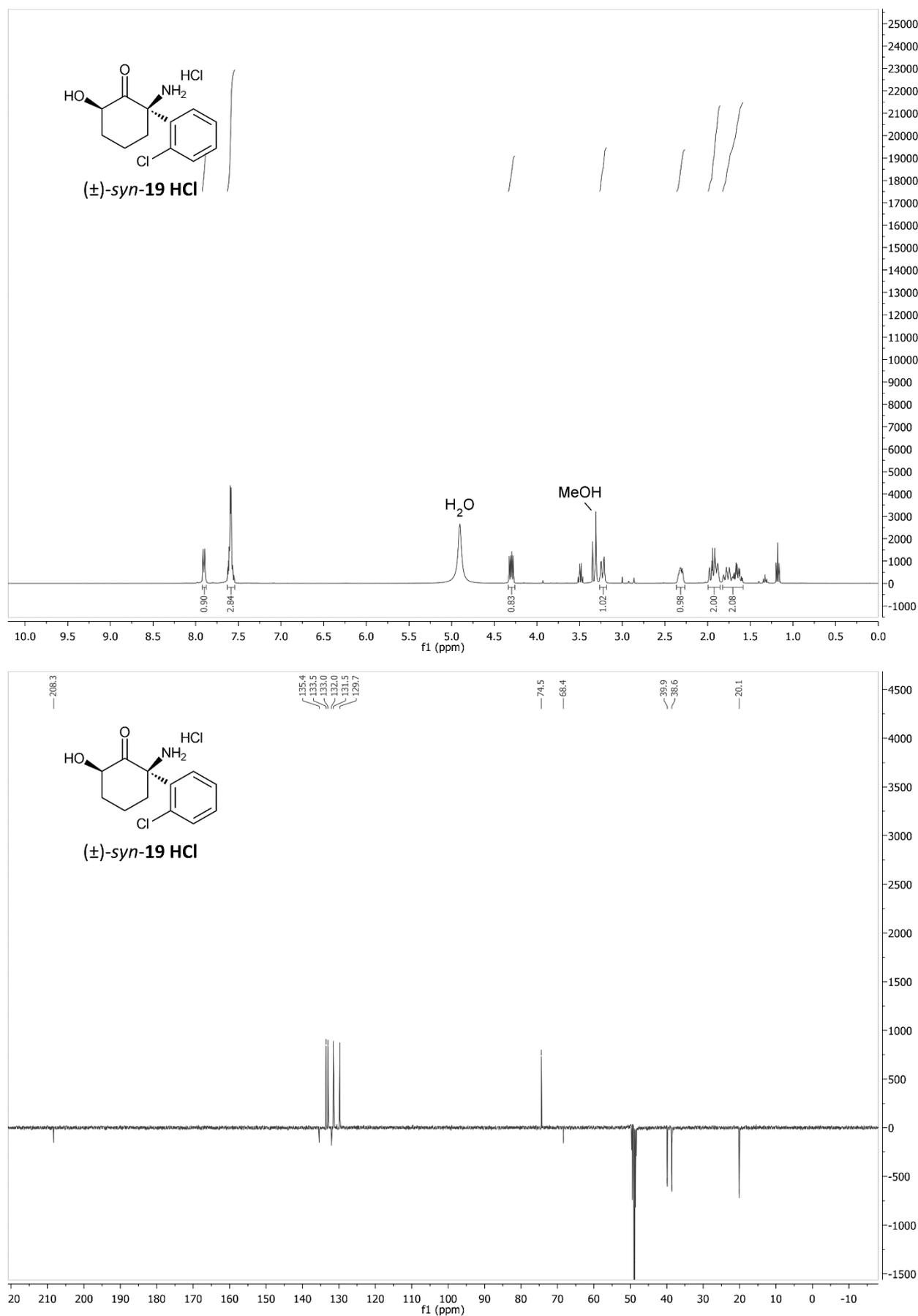
Abbildung 114: ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren von (±)-syn-254.

Abbildung 115: ¹H- und ¹³C-NMR-Spektren von **255**.

Abbildung 116: ¹H- und ¹³C-NMR-Spektren von (±)-syn-256.

Abbildung 117: ¹H- und ¹³C-NMR-Spektren von (±)-syn-257.

7.2 NMR-Spektren der Endprodukte

Abbildung 118: ¹H- und ¹³C-NMR-Spektren von (\pm) -syn-19 HCl.

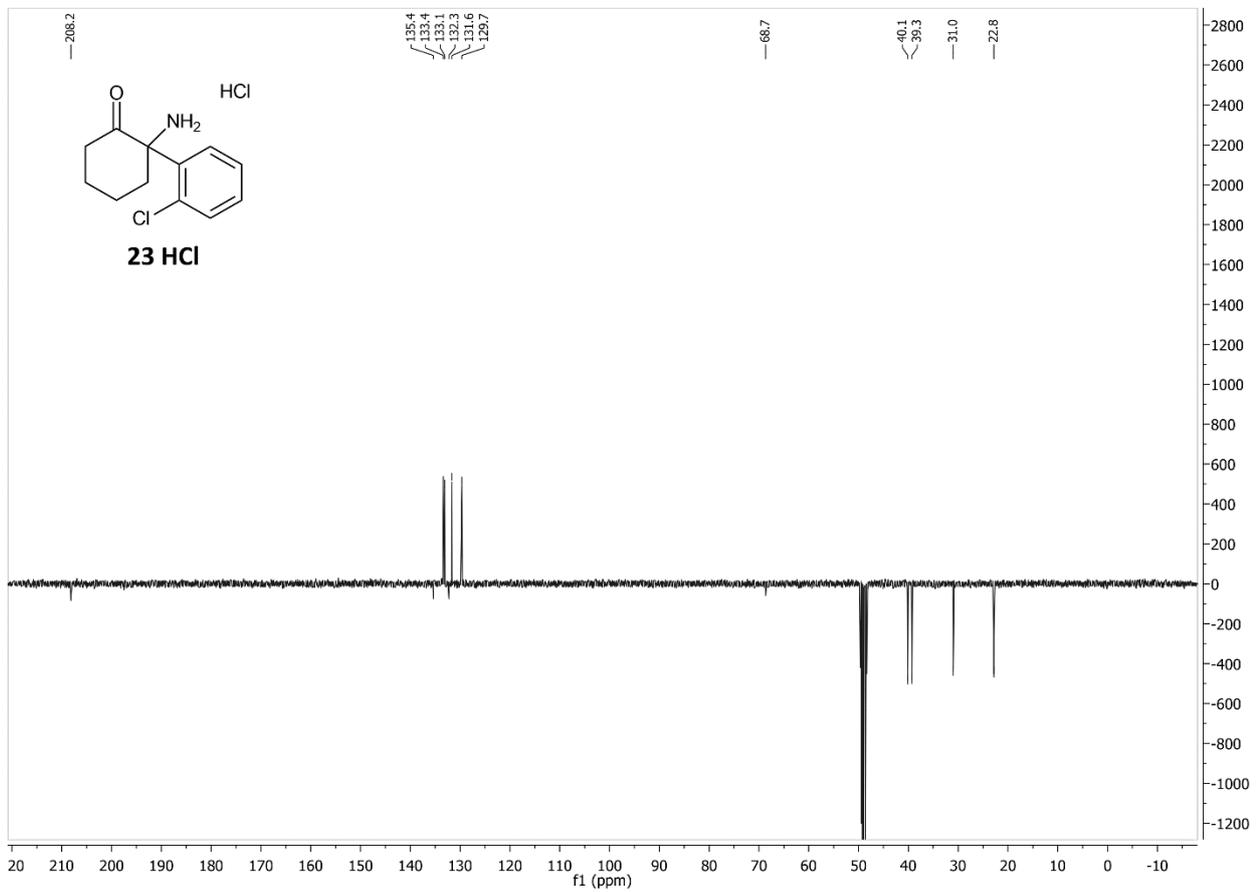
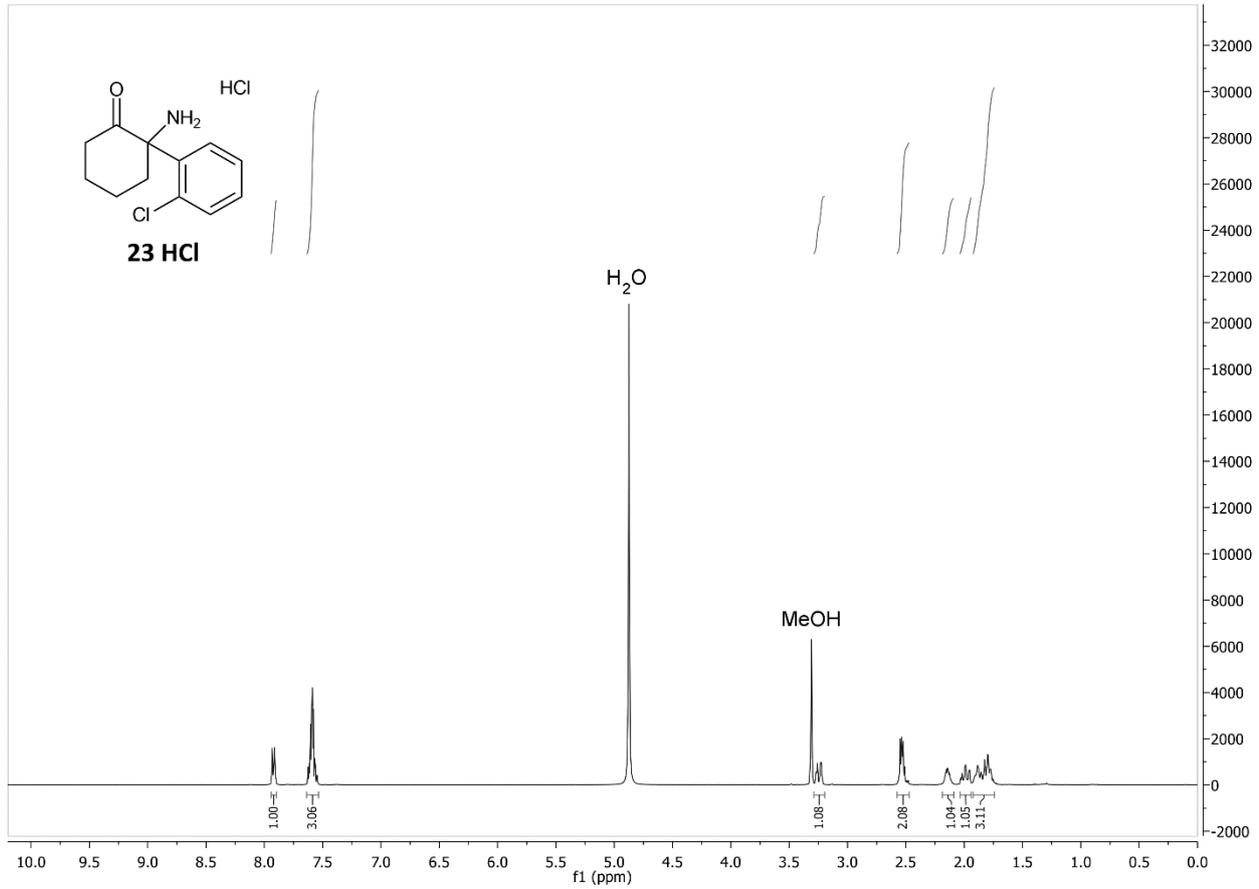
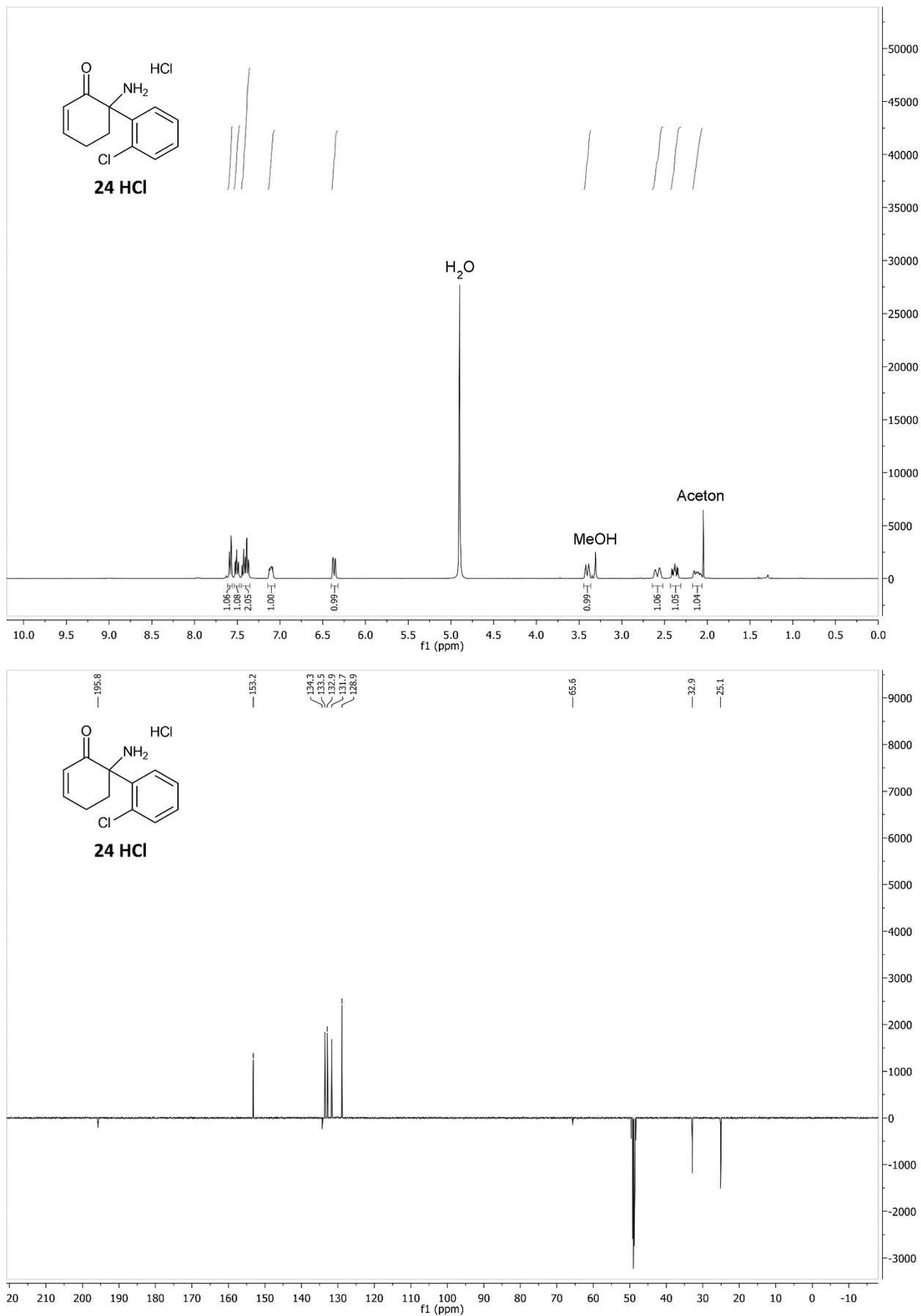


Abbildung 119: ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren von **23 HCl**.

Abbildung 120: ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren von **24 HCl**.

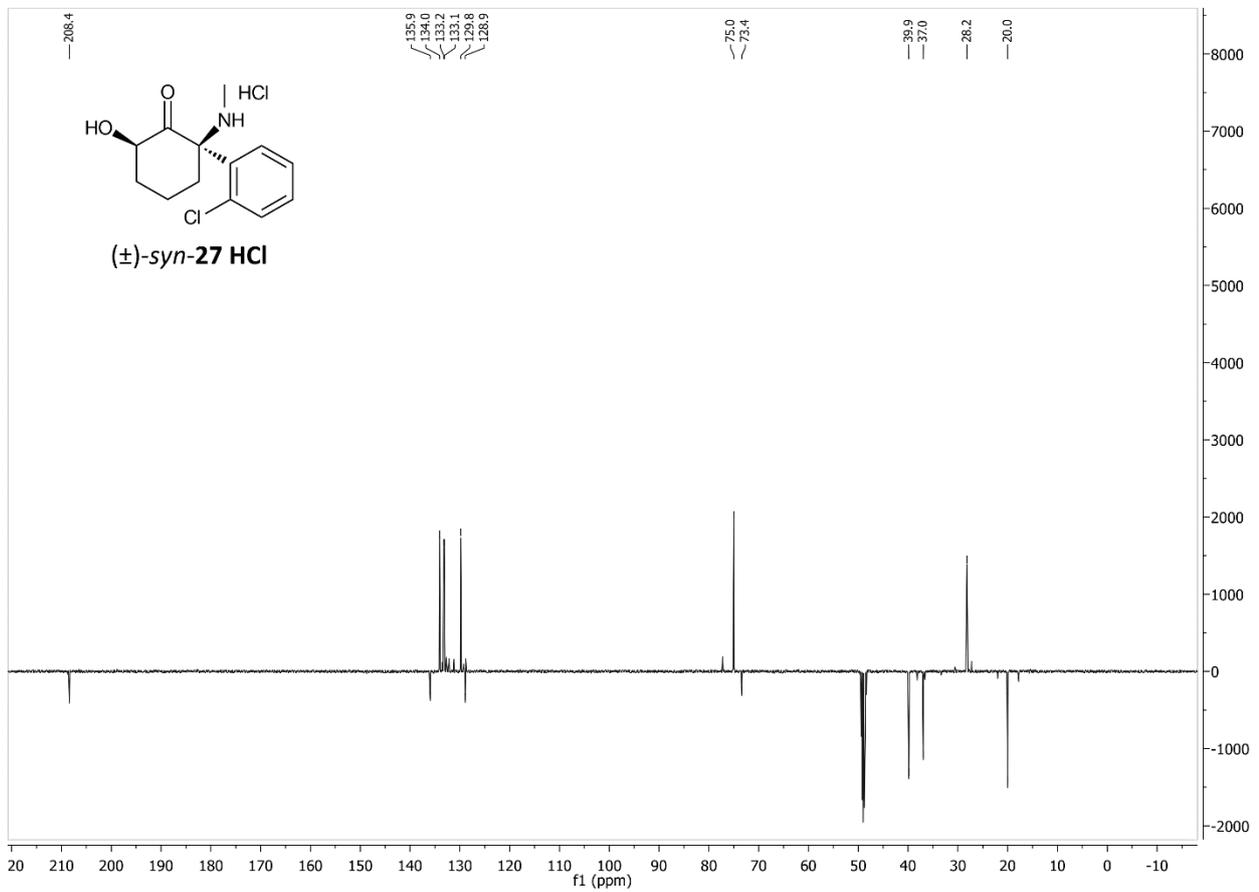
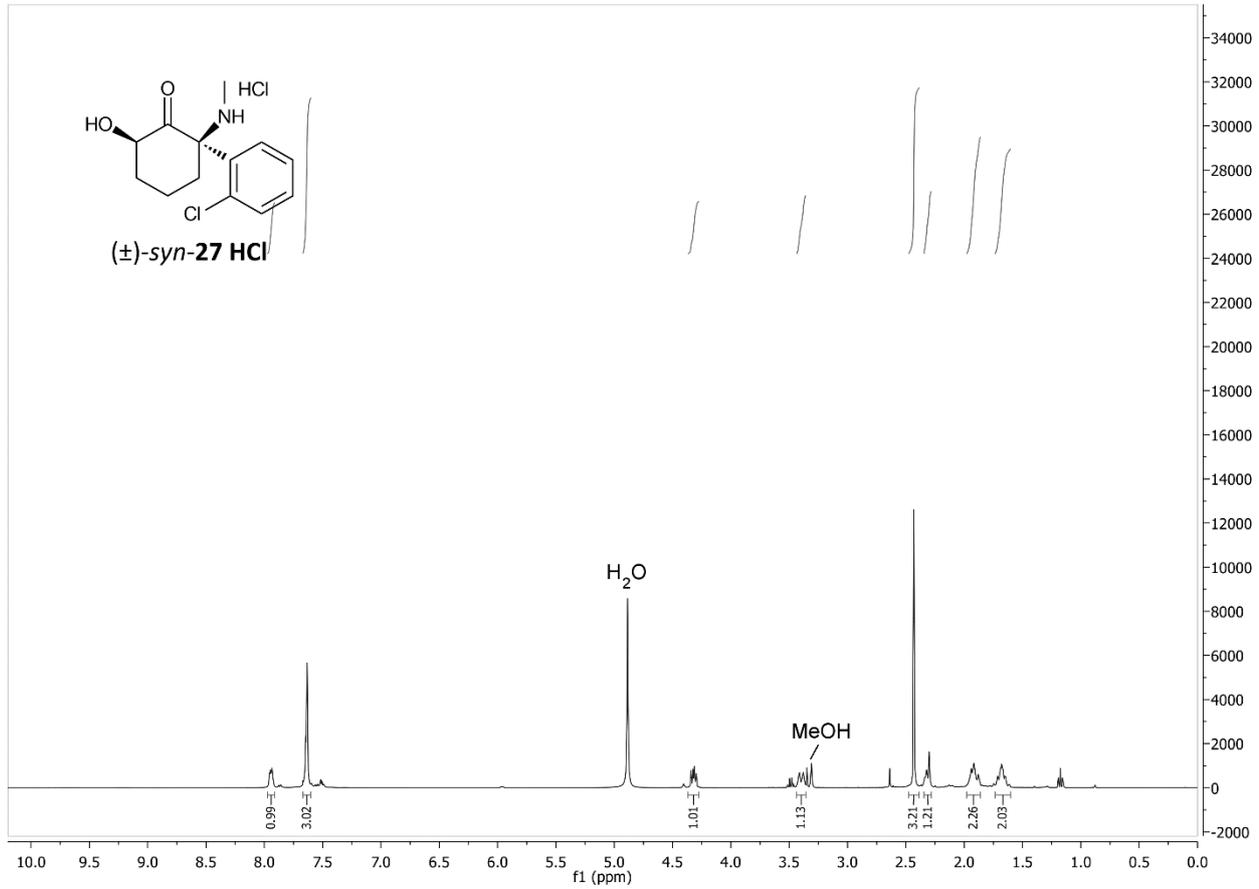
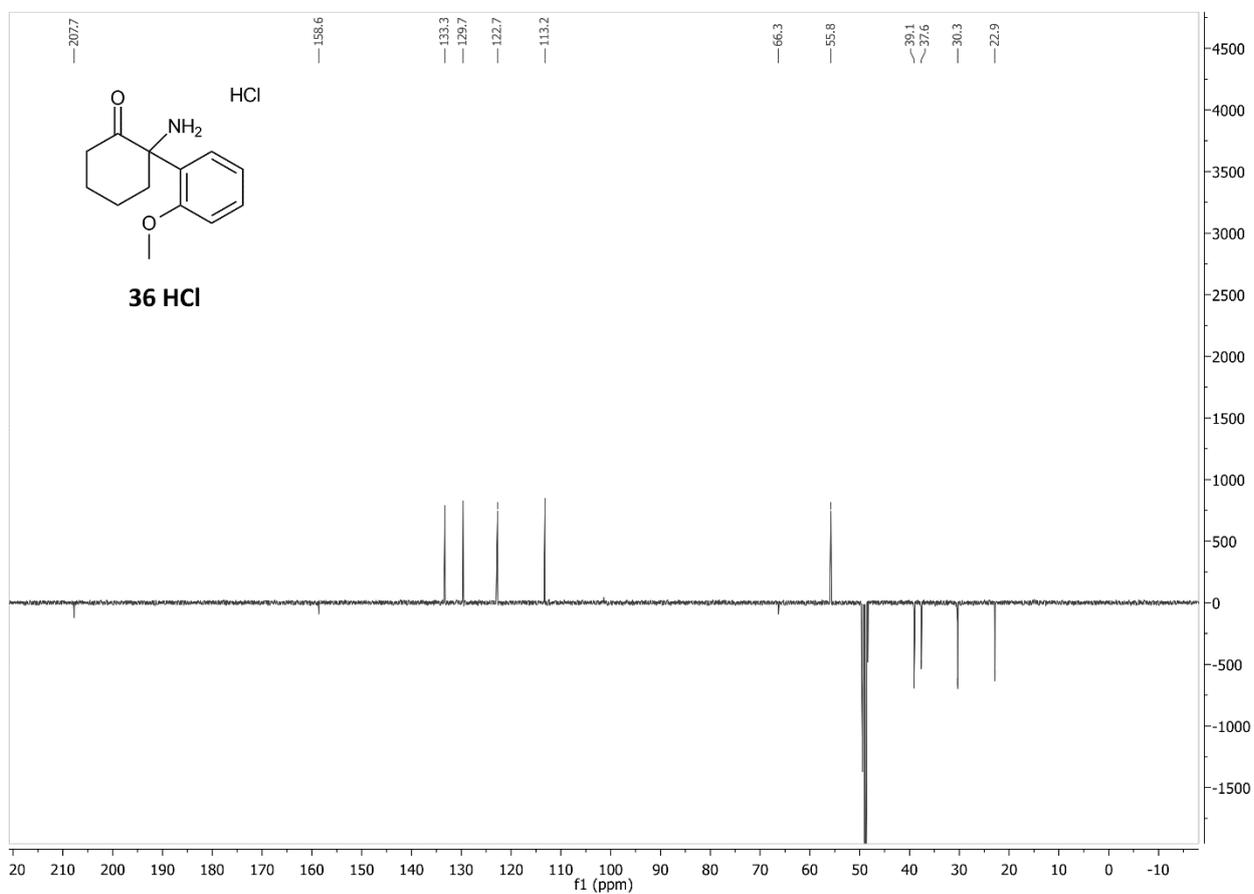
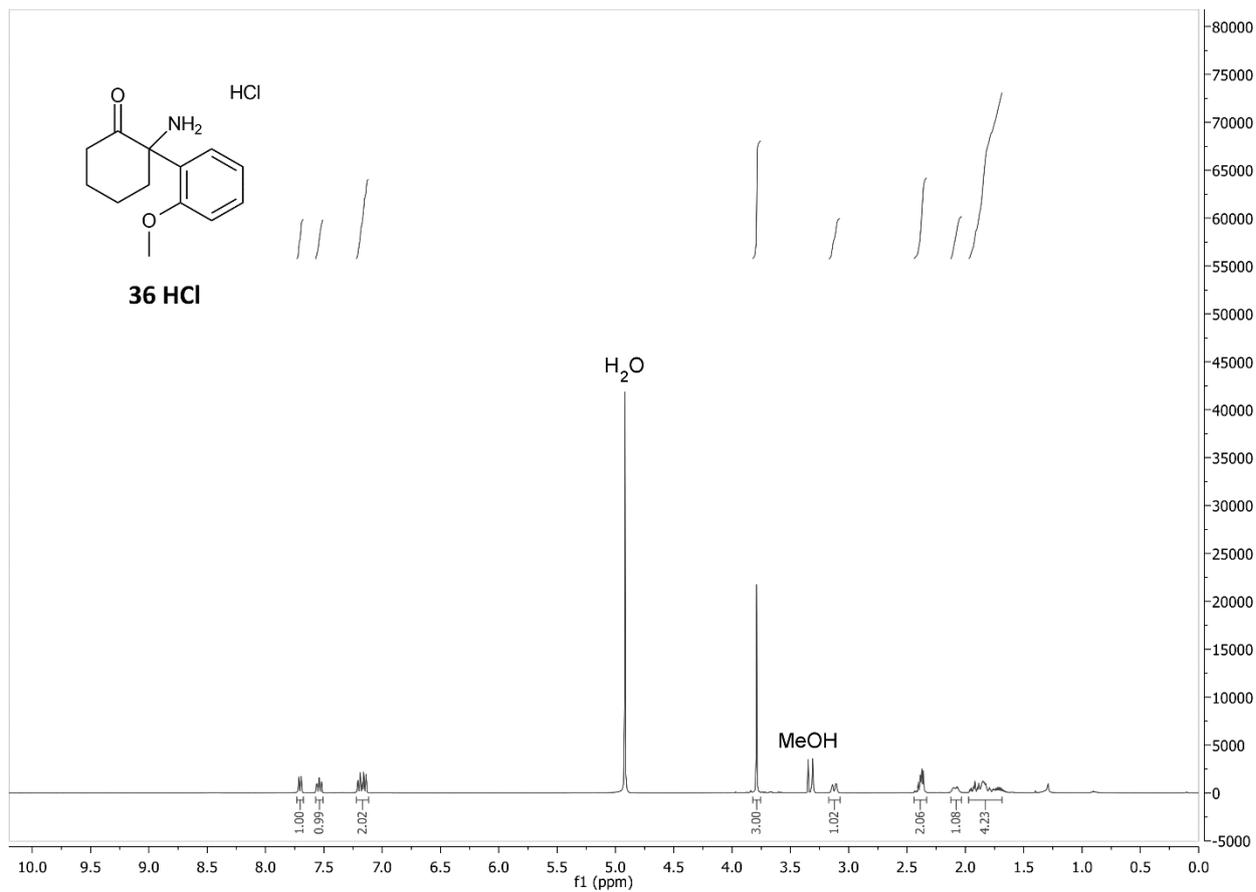


Abbildung 121: ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren von (\pm) -*syn*-27 HCl.

Abbildung 122: ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren von **36 HCl**.

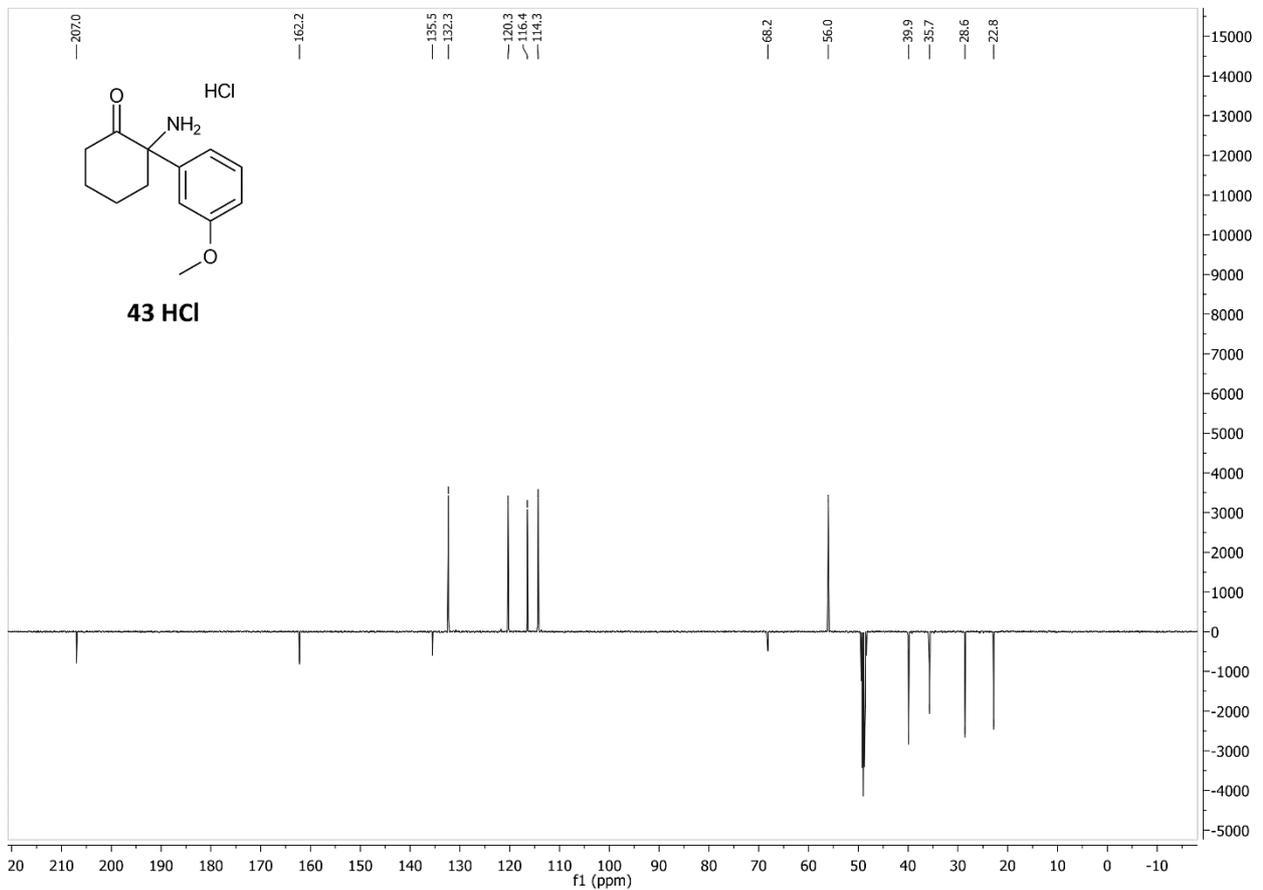
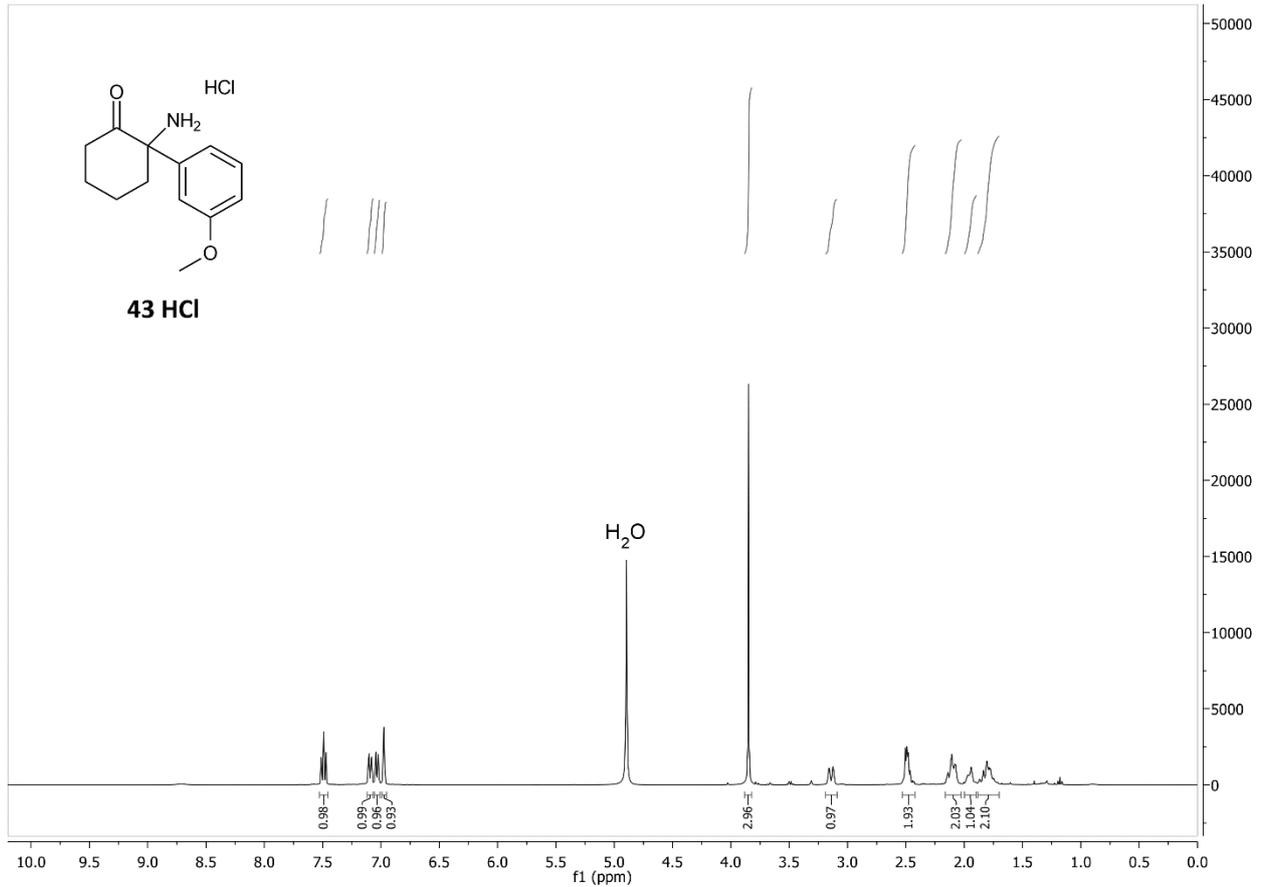
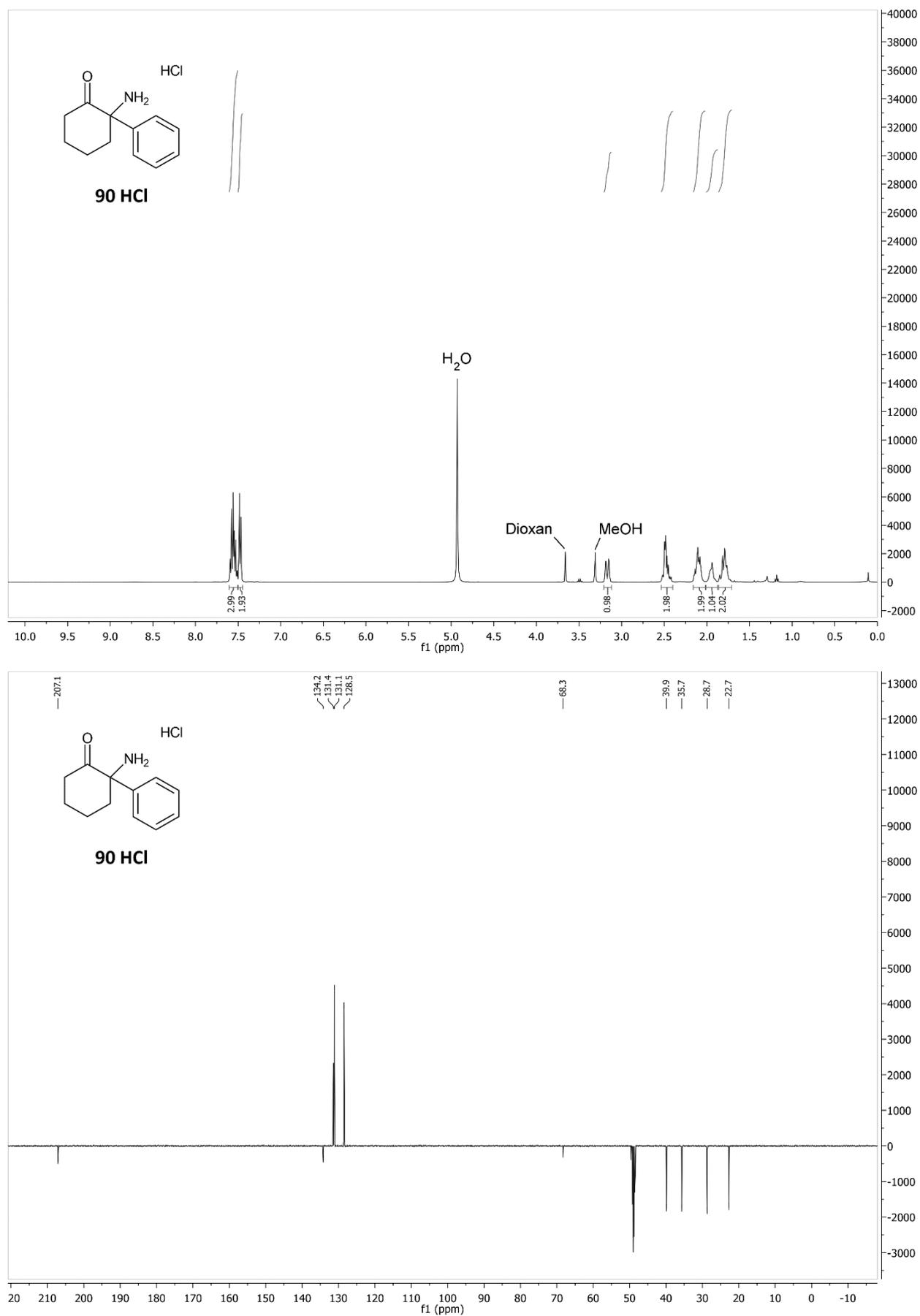


Abbildung 123: ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren von **43 HCl**.

Abbildung 124: ¹H- und ¹³C-NMR-Spektren von **90 HCl**.

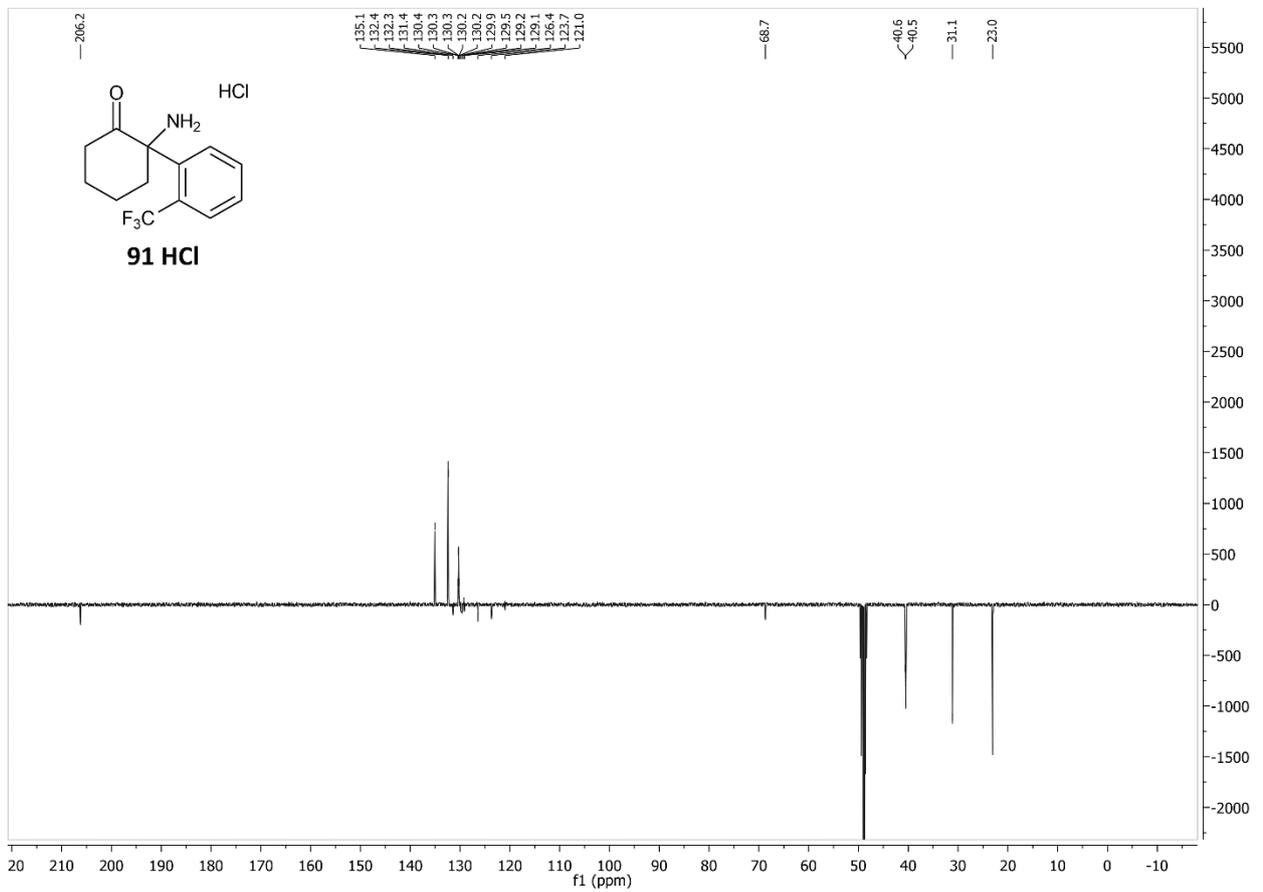
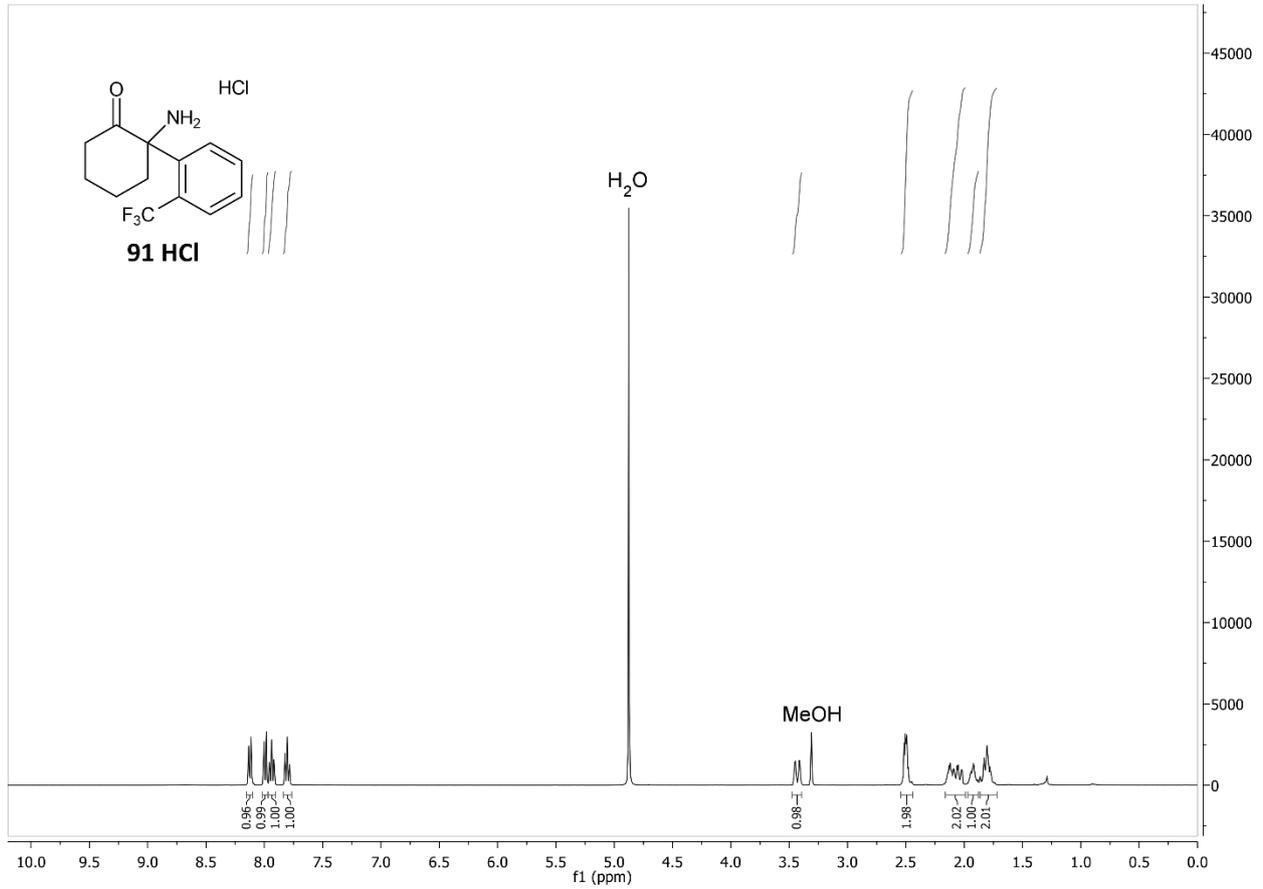
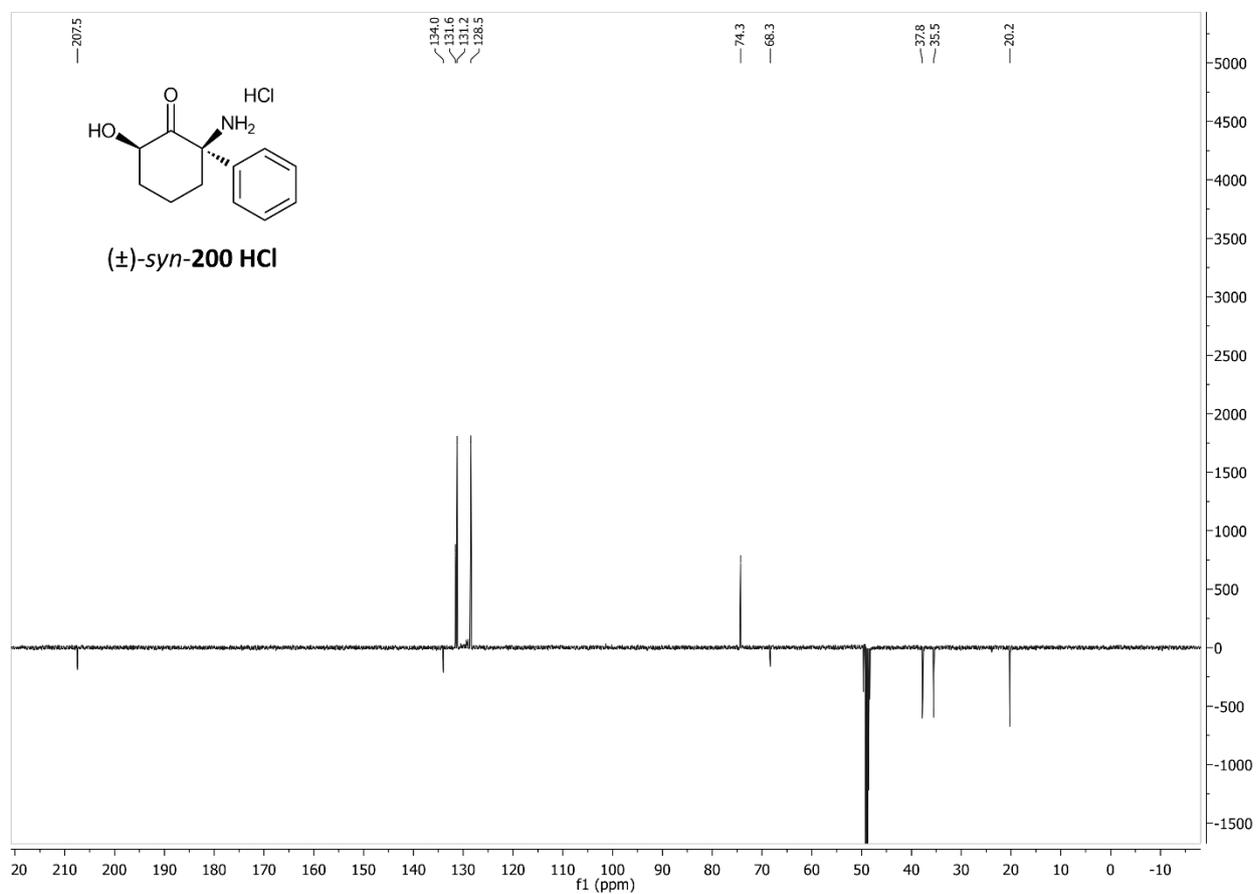
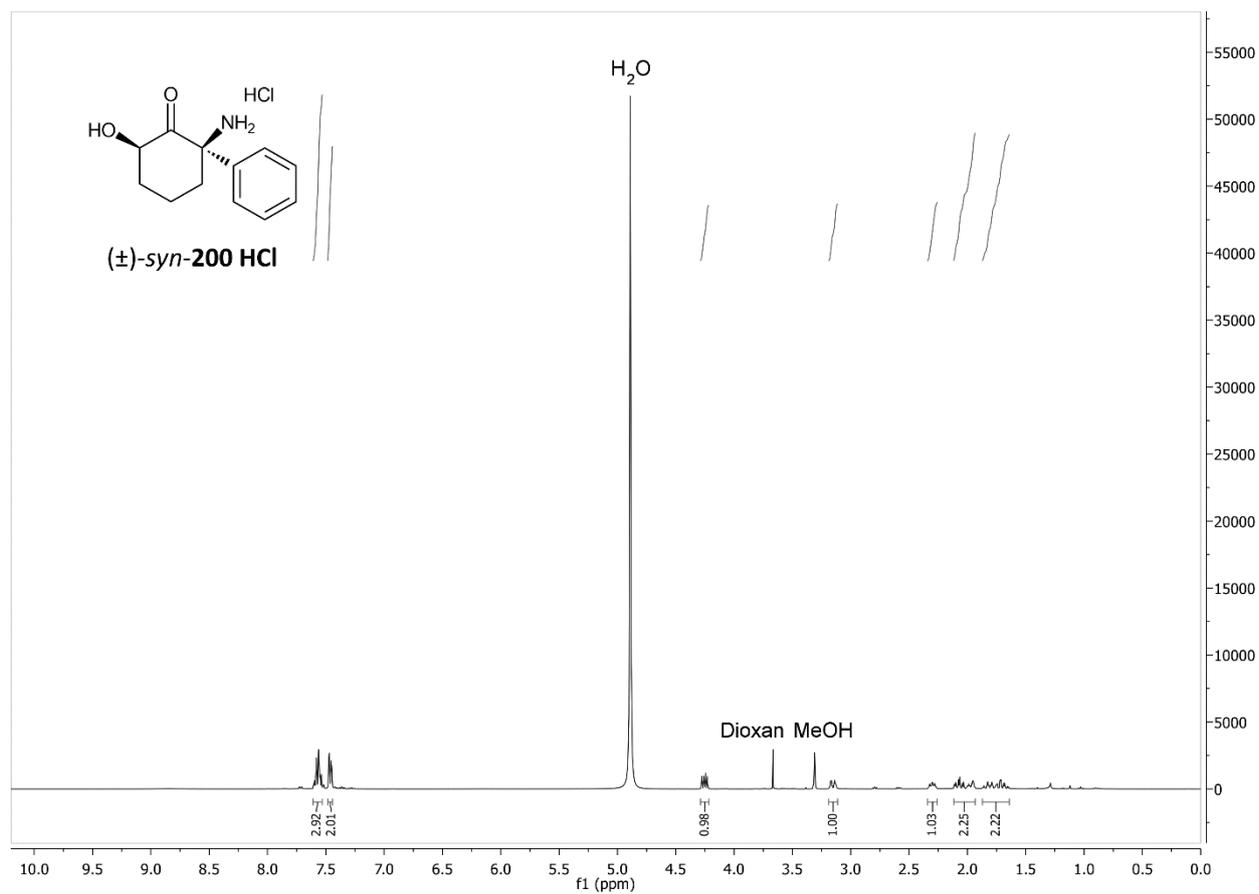


Abbildung 125: ¹H- und ¹³C-NMR-Spektren von **91 HCl**.

Abbildung 126: ¹H- und ¹³C-NMR-Spektren von (±)-syn-200 HCl.

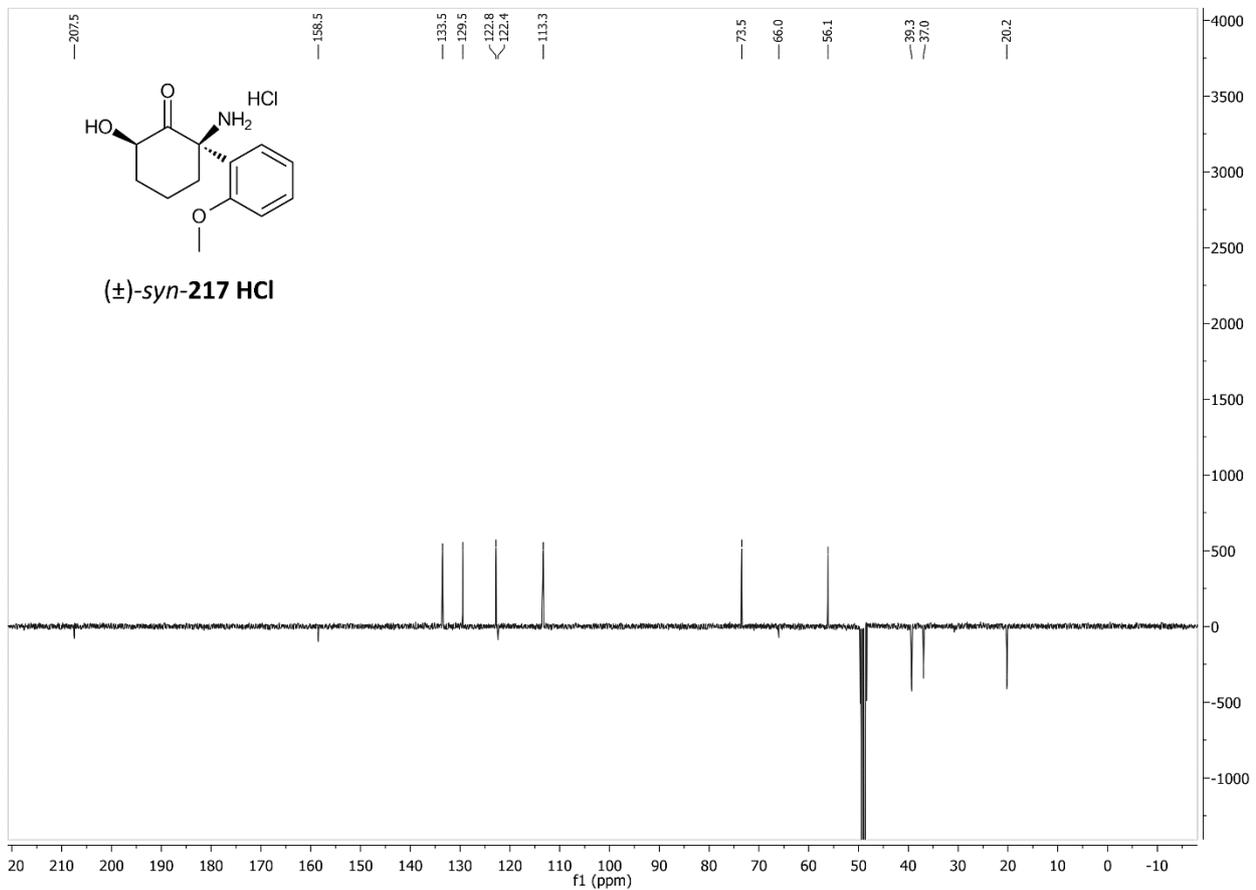
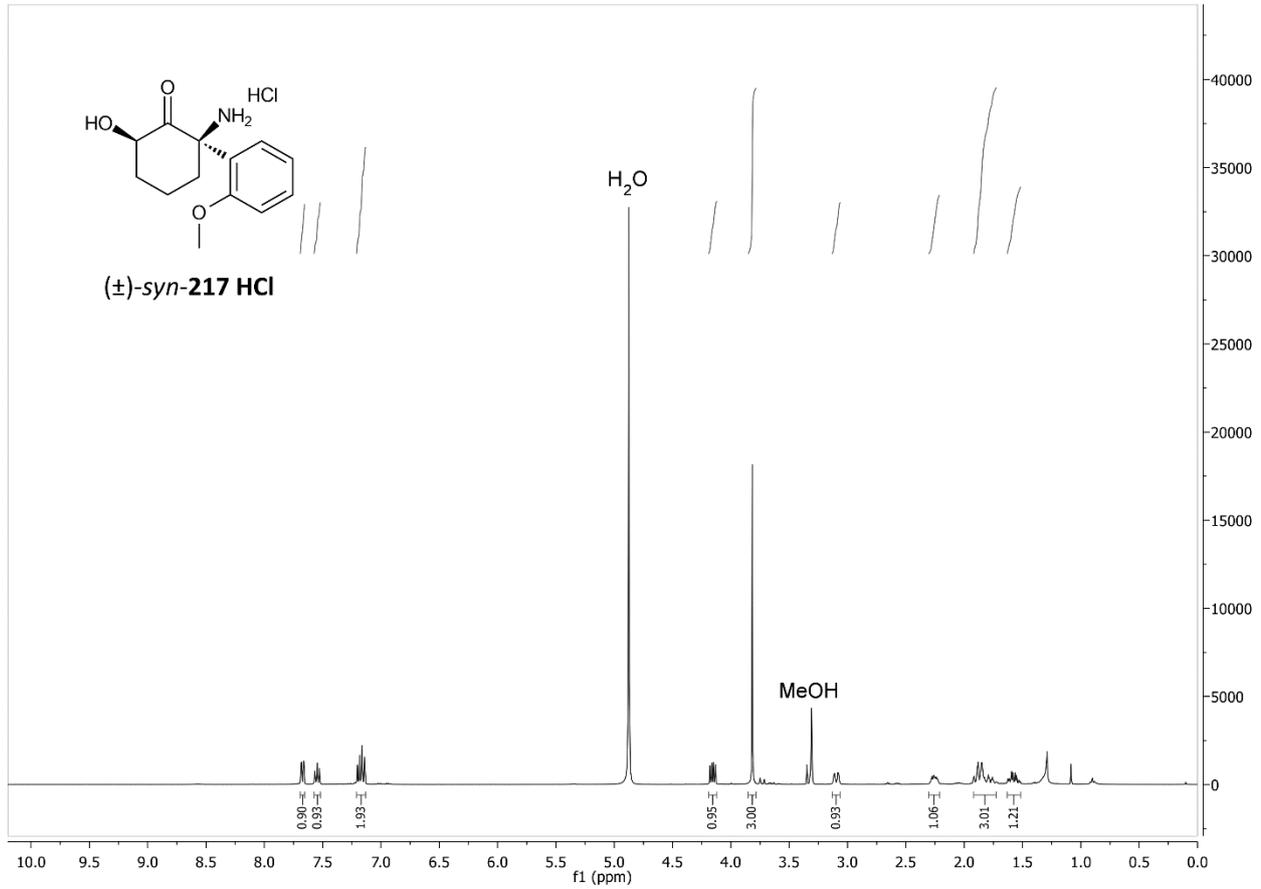


Abbildung 127: ¹H- und ¹³C-NMR-Spektren von (±)-syn-217 HCl.

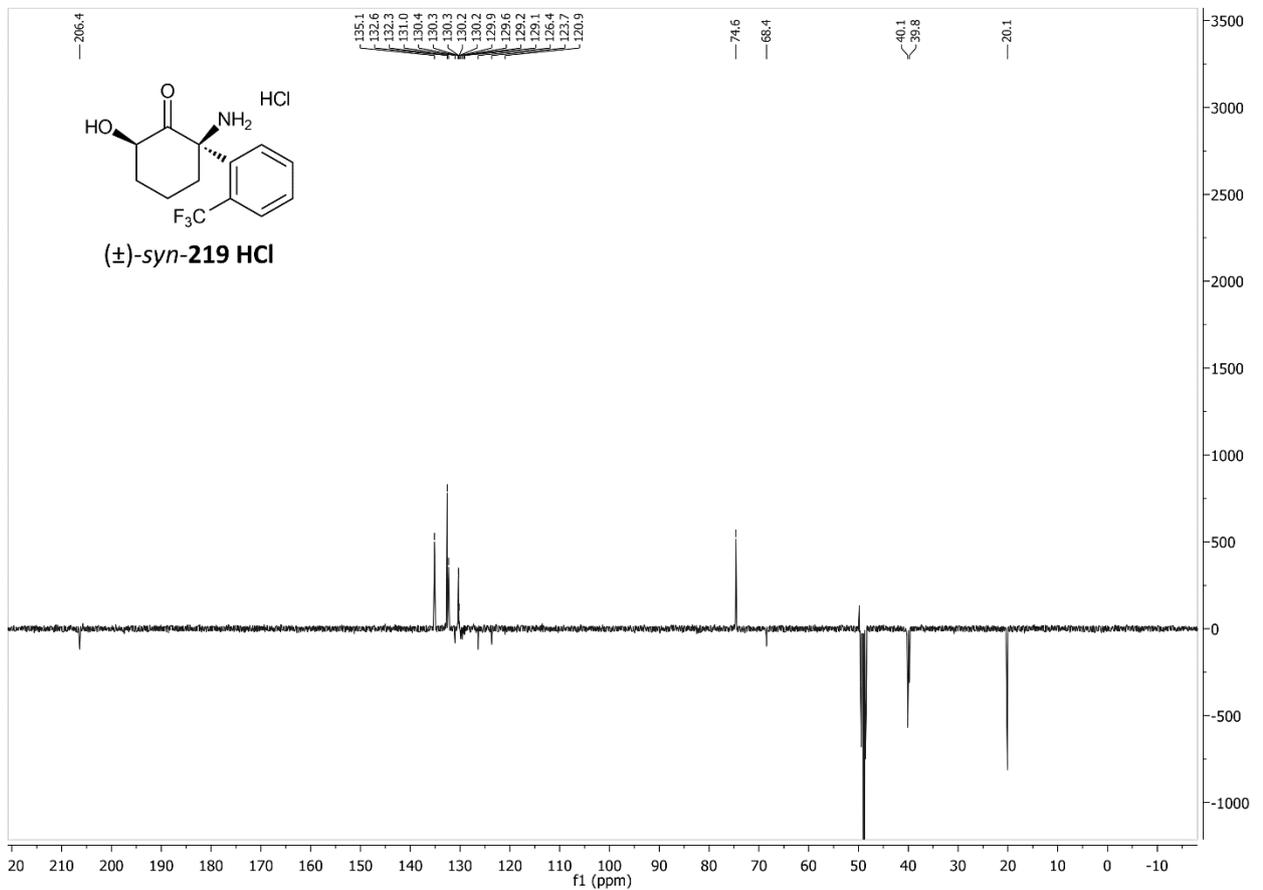
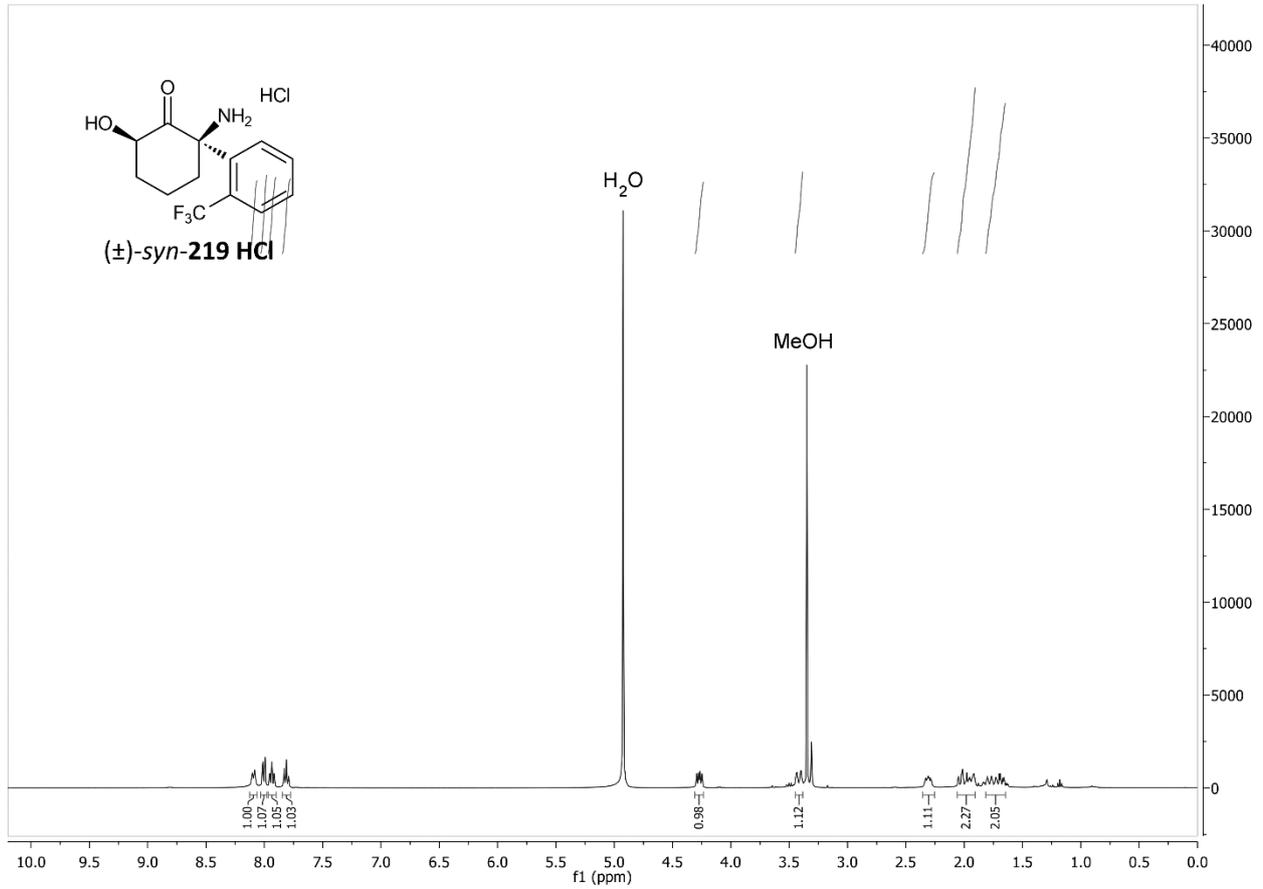
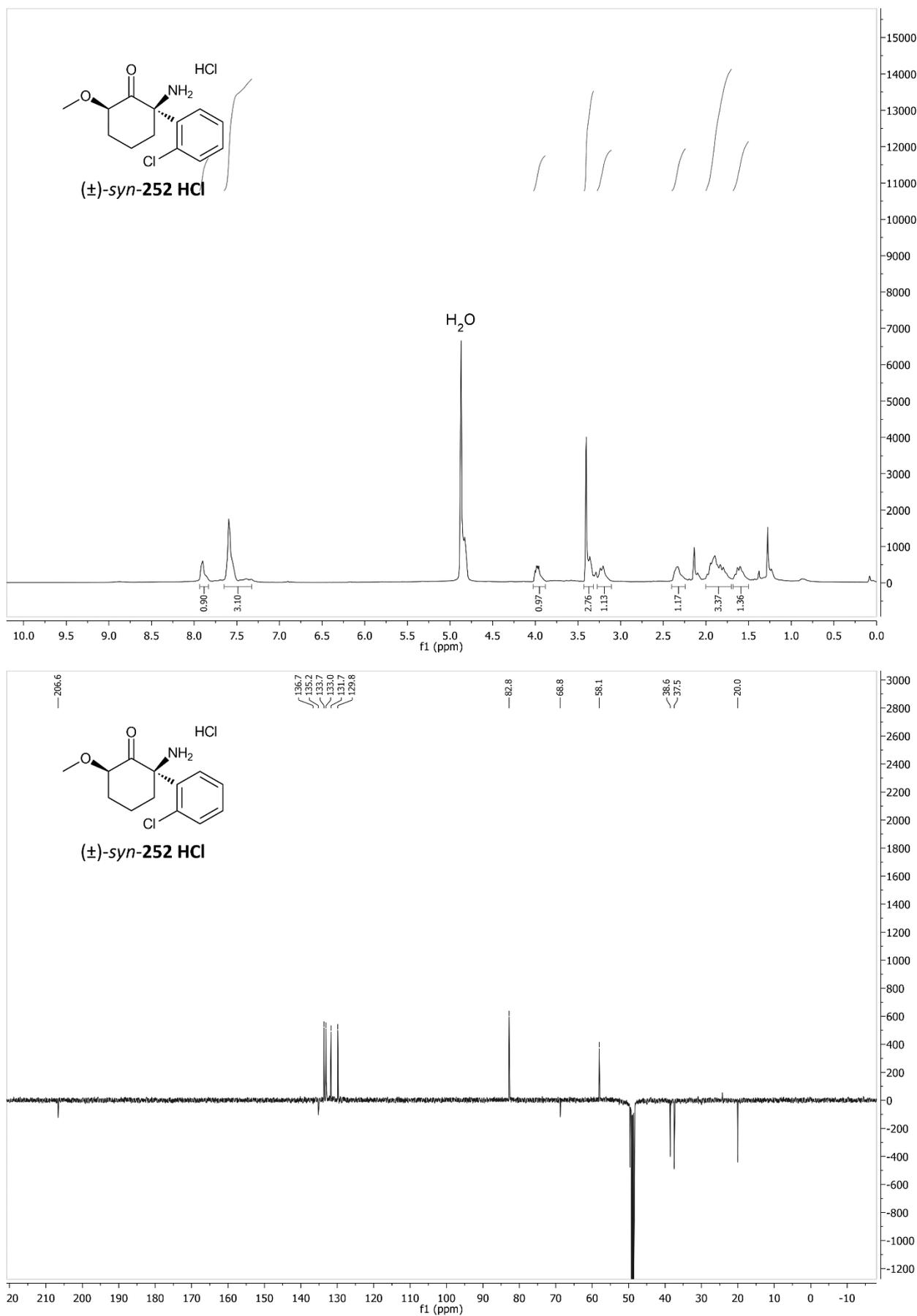


Abbildung 129: ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren von (±)-syn-219 HCl.

Abbildung 130: ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren von (\pm) -syn-252 HCl.

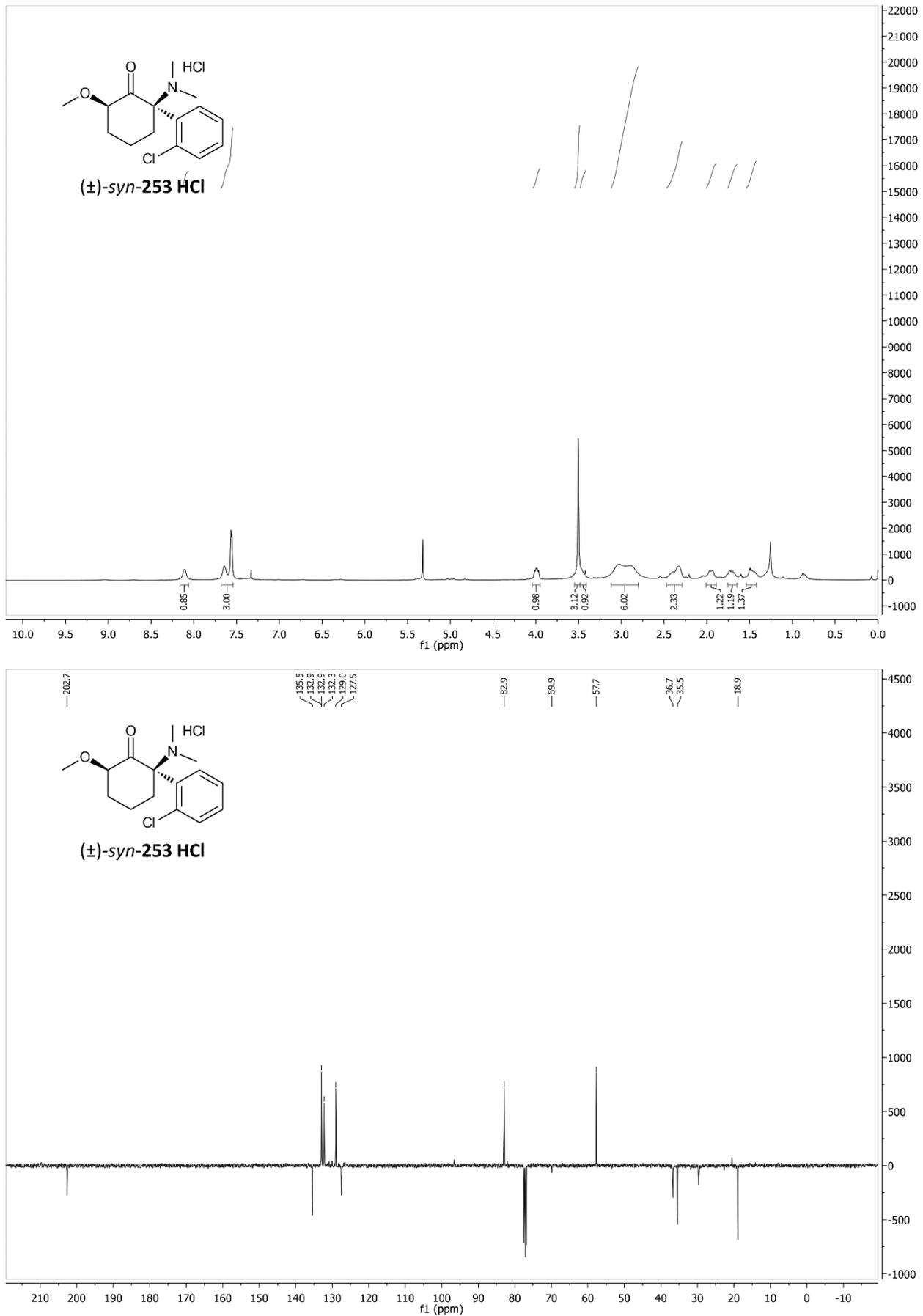
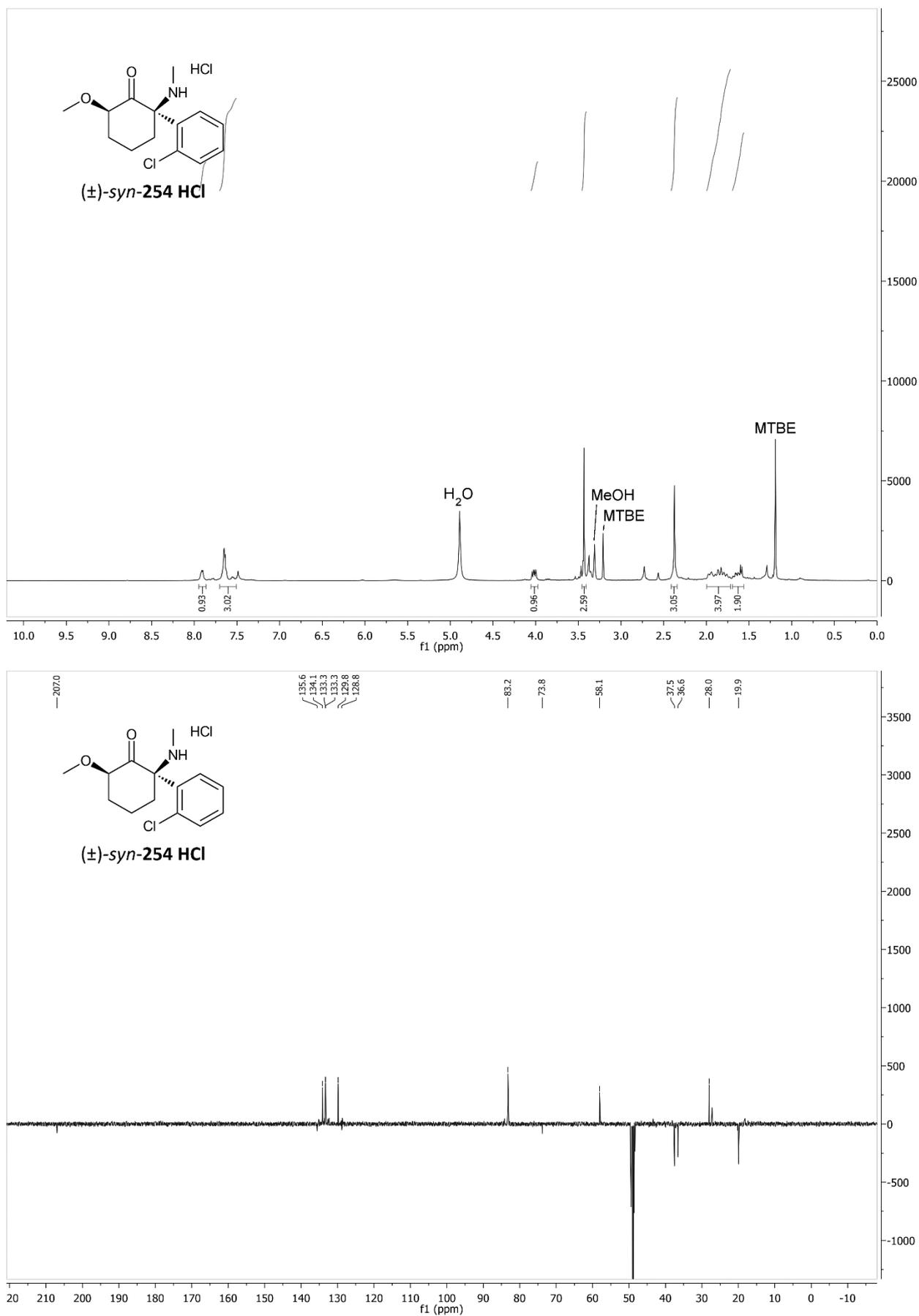


Abbildung 131: ¹H- und ¹³C-NMR-Spektren von (±)-syn-253 HCl.

Abbildung 132: ¹H- und ¹³C-NMR-Spektren von (±)-syn-254 HCl.

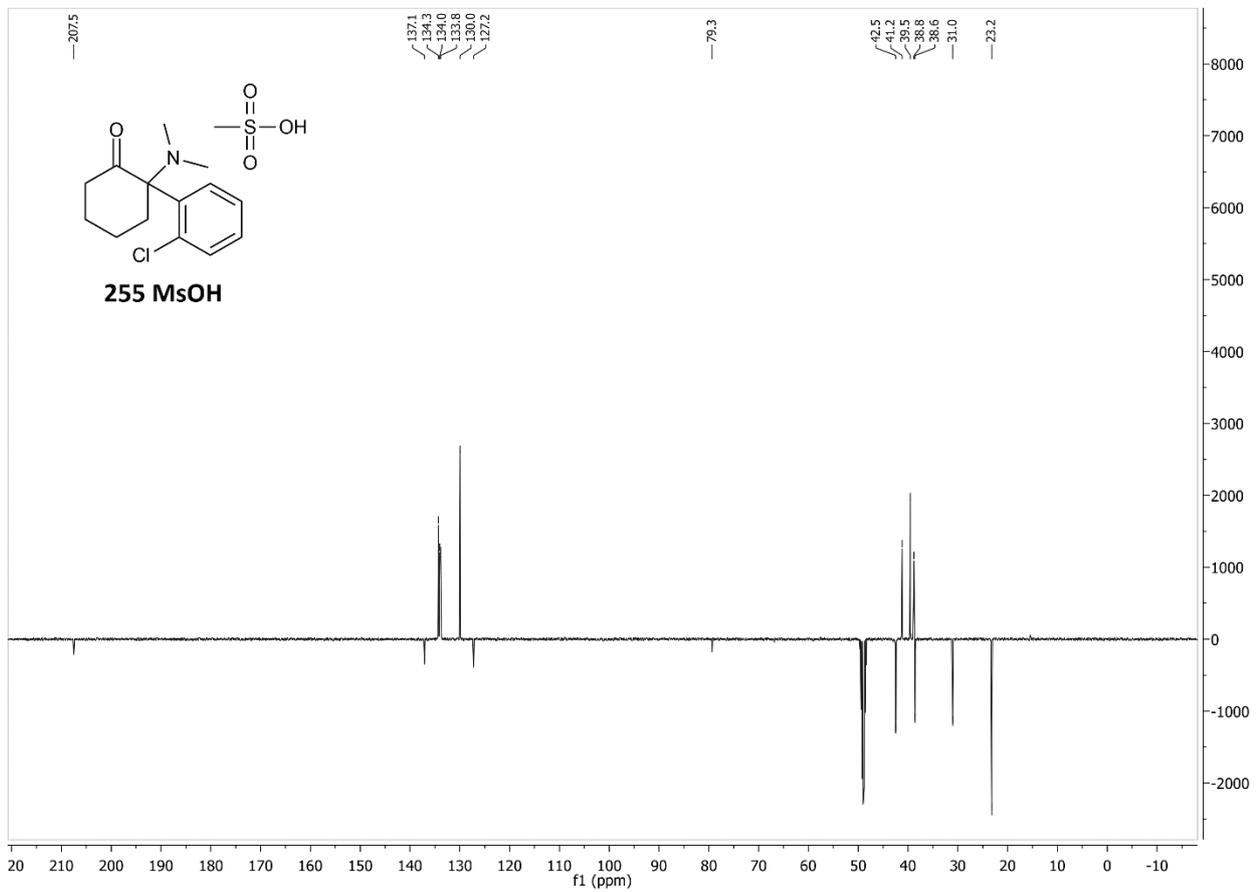
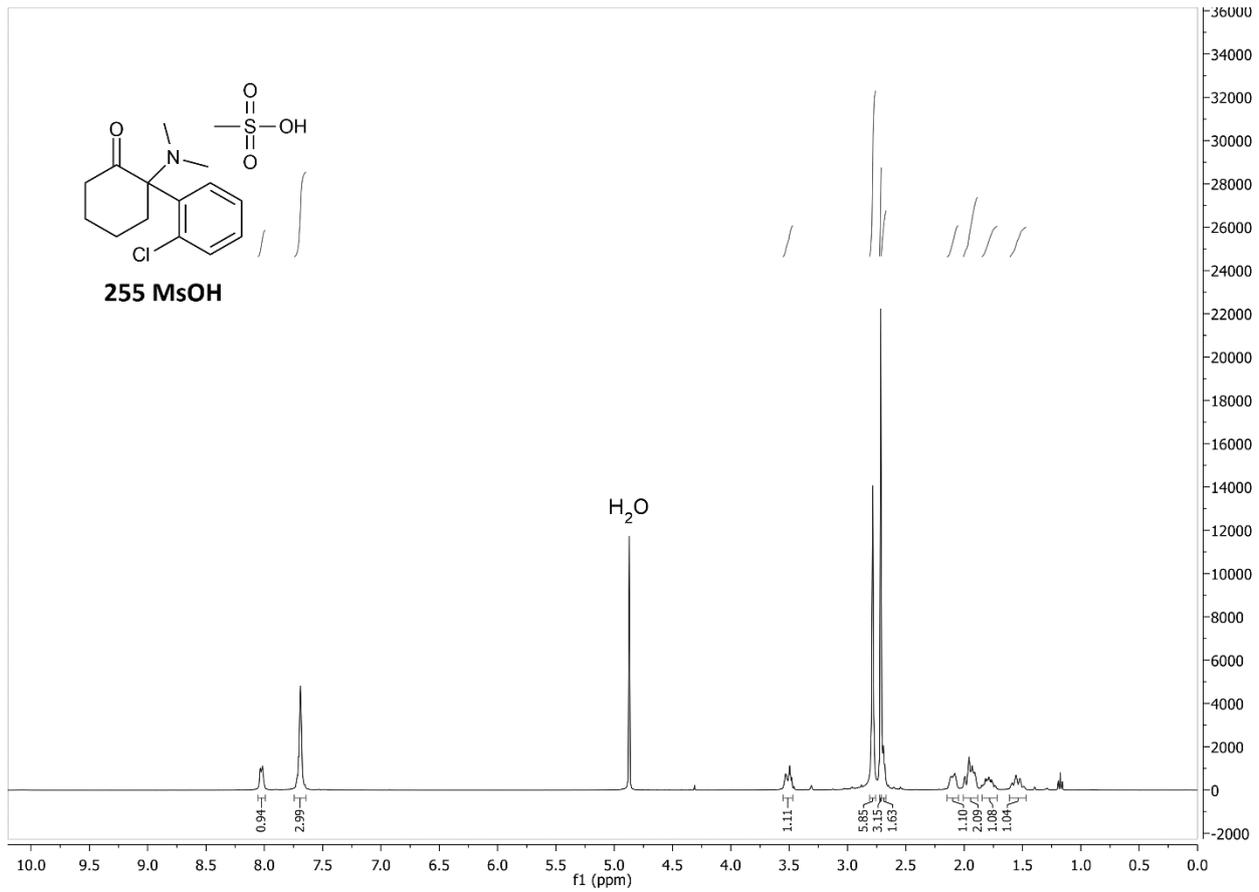
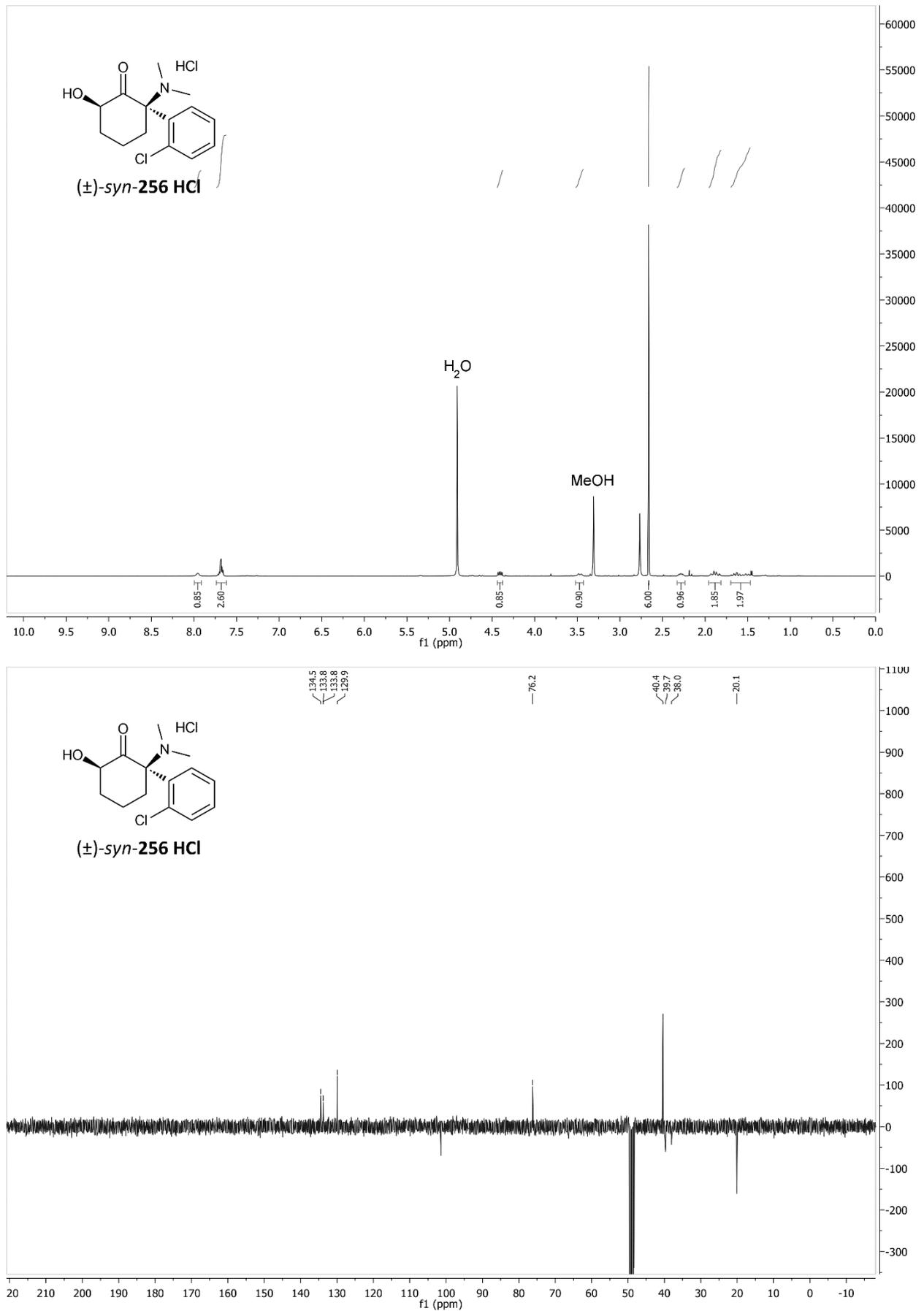


Abbildung 133: ¹H- und ¹³C-NMR-Spektren von **255 MsOH**.

Abbildung 134: ¹H- und ¹³C-NMR-Spektren von (±)-syn-256 HCl.

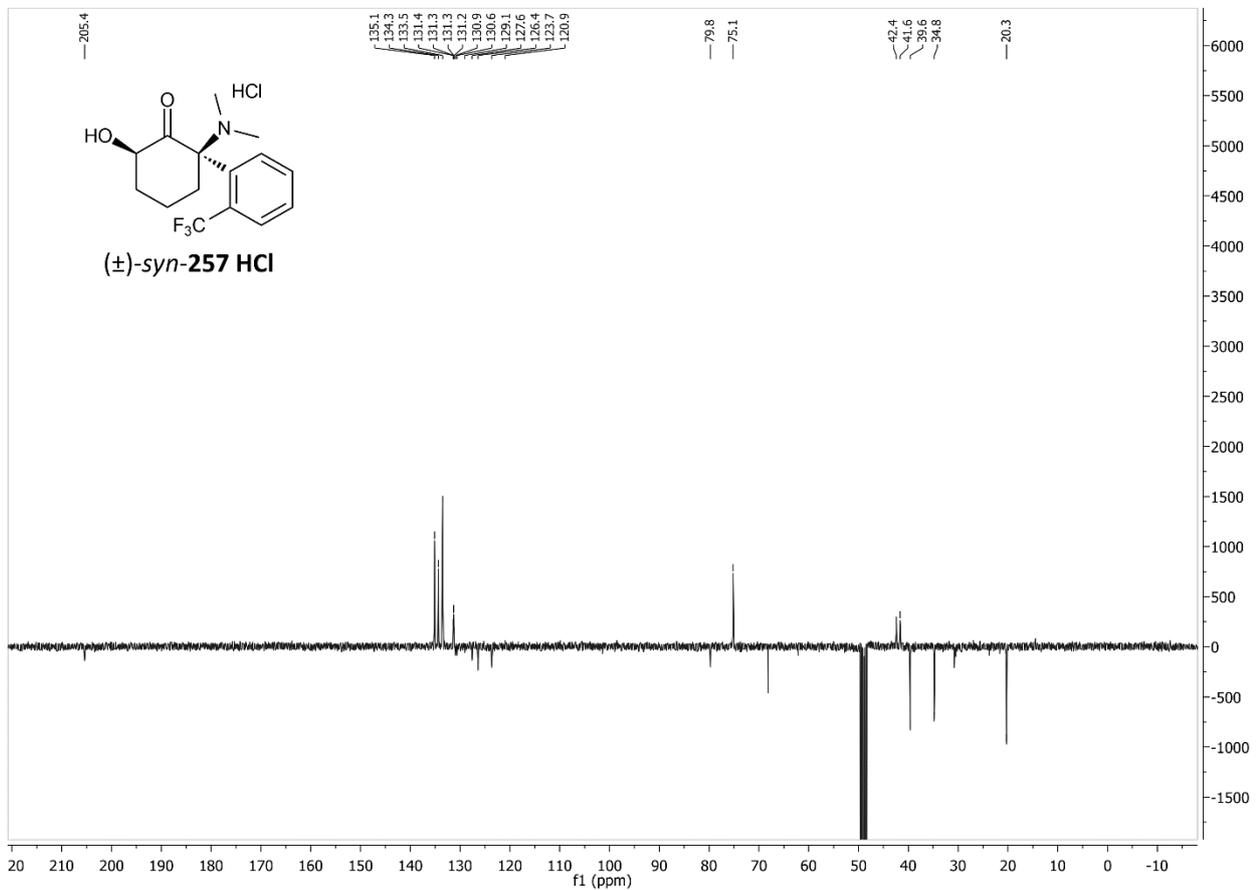
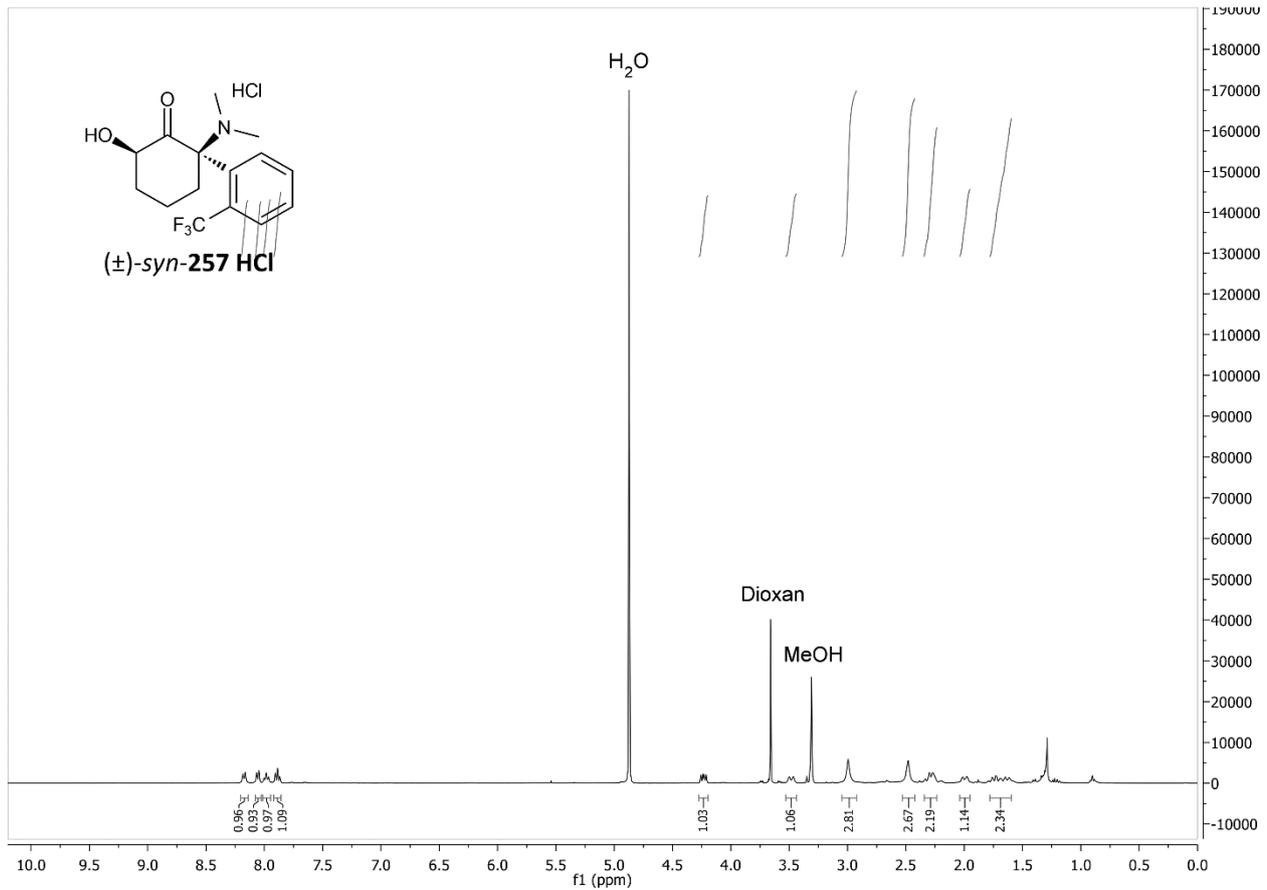


Abbildung 13⁵H- und ¹³C-NMR-Spektren von $(\pm)\text{-syn-257 HCl}$.

7.3 Chirale HPLC-Chromatogramme

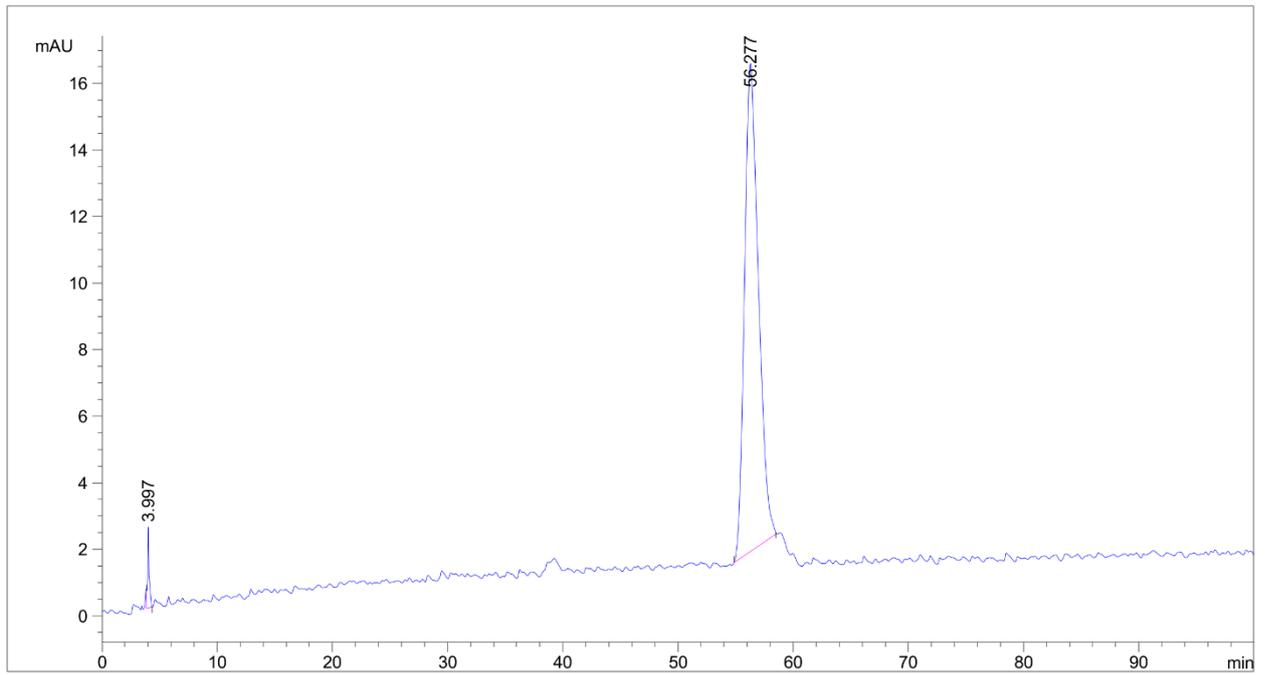


Abbildung 136: Chirales HPLC-Chromatogramm von Epoxid (*S,S*)-55 (Kromasil 5-CelluCoat 250 x 4.6 mm; $\lambda = 280$ nm; *n*-Heptan/MTBE = 99:1; 1 ml/min, RT).

7.4 Röntgenstrukturdaten

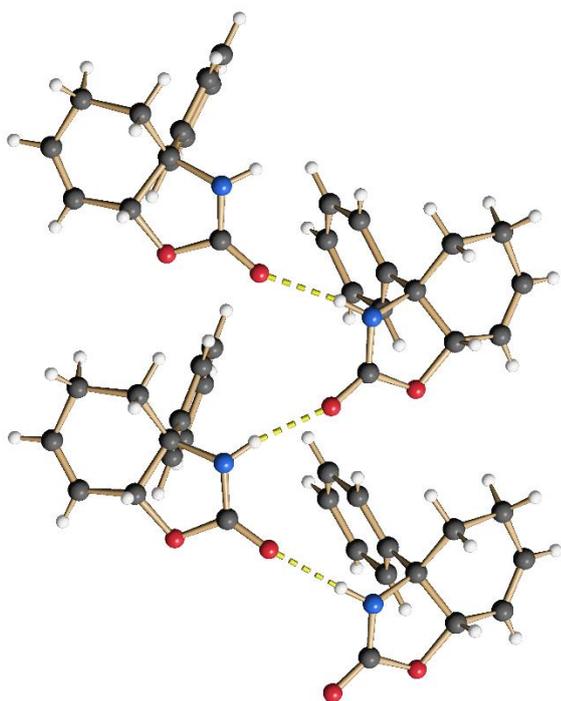


Abbildung 137: Röntgenkristallstruktur von Carbamat (±)-*anti*-183.

7.5 Abkürzungsverzeichnis

4E-BP	4E-binding protein
Ac	Acetyl
AMPA	α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid
AMPA-R	AMPA-Rezeptor
APT	attached proton test
Äq.	Äquivalente
Ar	Aryl
BDNF	brain-derived neurotrophic factor
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Bn	Benzyl
Boc	<i>tert</i> -Butyloxycarbonyl
BTI	[Bis(trifluoracetoxy)iod]benzol
BuLi	Butyllithium
CAN	Cerammoniumnitrat
CDI	Carbonyldiimidazol
Cy	Cyclohexan
CYP	Cytochrom P450
d.r.	Diastereomerenverhältnis (<i>diastereomeric ratio</i>)
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en
DC	Dünnschichtchromatographie
DCE	1,2-Dichlorethan
DMAP	4-(Dimethylamino)-pyridin
DMF	Dimethylformamid
DMP	Dess-Martin-Periodinan
DMSO	Dimethylsulfoxid
DPPA	Diphenylphosphorylazid
dppf	1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocen
EAAT2	excitatory amino acid transporter 2
EE	Ethylacetat

eEF2K	eukaryotic elongation factor-2 kinase
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur
ESI	Elektrosprayionisation
FDA	Food and Drug Administration
GABA	γ -Aminobuttersäure (<i>γ-aminobutyric acid</i>)
GC	Gas-Chromatographie
GLT-1	glutamate transporter 1
GSK3	Glykogensynthase-Kinase 3
HDRS	Hamilton Depression Rating Scale
HMBC	Heteronuclear multiple bond correlation
HNK	Hydroxynorketamin
HOMO	höchstes besetztes Molekülorbital (highest occupied molecular orbital)
HPLC	Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (<i>high performance liquid chromatography</i>)
HR-MS	Hochauflösende Massenspektrometrie (<i>high resolution mass spectroscopy</i>)
HSQC	Heteronuclear single quantum coherence
i.p.	Intraperitoneal
IBCF	Isobutylchlorformiat
IR	Infrarot
Kat.	Katalysator
LC	Flüssigchromatographie (<i>liquid chromatography</i>)
LDA	Lithiumdiisopropylamid
logP	Logarithmus des Verteilungskoeffizienten aus <i>n</i> -Octanol und Wasser
LUMO	tiefstes unbesetztes Molekülorbital (lowest unoccupied molecular orbital)
MAO	Monoaminoxidase
<i>m</i> CBA	<i>meta</i> -Chlorbenzoesäure
<i>m</i> CPBA	<i>meta</i> -Chlorperbenzoesäure
mGluR	metabotrope Glutamatrezeptoren
MRT	Magnetresonanztomographie
MS	Massenspektrometrie
MTBE	Methyl- <i>tert</i> -butylether

mTOR	mammalian target of rapamycin
mTORC1	mammalian target of rapamycin complex 1
MW	Mikrowelle
NBQX	2,3-Dihydroxy-6-nitro-7-sulfamoyl-benzo[f]chinoxalin-2,3-dion
NMDA	<i>N</i> -Methyl-D-Aspartat
NMDAR	NMDA-Rezeptor
NMO	<i>N</i> -Methylmorpholin- <i>N</i> -oxid
NMR	Kernspinresonanz (nuclear magnetic resonance)
NOESY	Nuclear overhauser enhancement and exchange spectroscopy
PCC	Pyridiniumchlorochromat
PCP	Phenylcyclohexylpiperidin
Pd ₂ (dba) ₃	Tris(dibenzylideneacetone)dipalladium(0)
PFC	präfrontaler Cortex
Ph	Phenyl
pin	Pinakol
PMB	<i>para</i> -Methoxybenzyl
<i>p</i> -TSA	<i>para</i> -Toluolsulfonsäure
rac	racemisch
R _f	Retentionsfaktor
RT	Raumtemperatur
SERT	Serotonintransporter
SET	single electron transfer
SNRI	Selektive Serotonin-Noradrenalin-Reuptake-Hemmer (<i>selective serotonin-noradrenalin-reuptake-inhibitor</i>)
SSRI	Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (selective serotonin reuptake inhibitor)
t	Zeit
T	Temperatur
TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid
TBS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
TCA	Trizyklische Antidepressiva (<i>tricyclic antidepressants</i>)
TES	Triethylsilyl

Tf	Triflat
TFA	Trifluoressigsäure
THF	Tetrahydrofuran
TIPS	Triisopropylsilyl
TMS	Trimethylsilyl
TPAP	Tetrapropylammoniumperruthenat
TPPO	Triphenylphosphanoxid
tPSA	topological polar surface area
TrkB	tyrosine receptor kinase B
α 7-nAChR	α -7 nicotinic acetylcholine receptor

Erklärung

Ich versichere, dass ich die von mir vorgelegte Dissertation selbständig angefertigt, die benutzten Quellen und Hilfsmittel vollständig angegeben und die Stellen der Arbeit - einschließlich Tabellen, Karten und Abbildungen -, die anderen Werken im Wortlaut oder dem Sinn nach entnommen sind, in jedem Einzelfall als Entlehnung kenntlich gemacht habe; dass diese Dissertation noch keiner anderen Fakultät oder Universität zur Prüfung vorgelegen hat; dass sie - abgesehen von unten angegebenen Teilpublikationen – noch nicht veröffentlicht worden ist sowie, dass ich eine solche Veröffentlichung vor Abschluss des Promotionsverfahrens nicht vornehmen werde. Die Bestimmungen dieser Promotionsordnung sind mir bekannt. Die von mir vorlegte Dissertation ist von Herrn Prof. Dr. Hans-Günther Schmalz betreut worden.

Nachfolgend genannte Teilpublikationen liegen vor:

- S. El Sheikh, H. Weber, *Patent 2021*, Pat. No. WO 2021175901.

Ort, Datum

Henrik Weber

Lebenslauf

Persönliche Daten:

Name Henrik Weber
Geburtsdatum /-ort 10. April 1979, Eschwege

Bildungsweg:

1989 – 1998 Rhenanus-Schule, Bad Sooden-Allendorf
06/1998 Abitur
10/1999 – 03/2002 Physikstudium, Ruprecht-Karls Universität Heidelberg
04/2002 – 03/2005 Chemiestudium, Ruprecht-Karls Universität Heidelberg
04/2005 – 05/2014 Fortsetzung des Chemiestudiums, Technische Universität Darmstadt
05/2014 Diplom in Chemie (Note: 1.7);
Diplomarbeit unter Anleitung von Prof. Dr. Harald Kolmar:
„Bifunctional benzothiazole building block: A synthetic tool towards controllable bioconjugations“
11/2016 – 04/2022 Promotion am Institut für Organische Chemie der Universität zu Köln (Prof. Dr. Hans-Günther Schmalz) in Kooperation mit dem Institut für pharmazeutische Chemie der Technischen Hochschule Köln (Prof. Dr. Sherif El Sheikh)

