

Inhaltsverzeichnis

I	Short Summary	1
II	Kurzzusammenfassung	4
1.	Einleitung	7
1.1	Glucocorticoid-Rezeptor-Antagonisten	7
1.2	Asymmetrische allylische Alkylierung	9
1.3	Benzazocinone	13
1.4	Indol-Derivate	15
1.5	Cyclopenta[c]pyridin-Scaffolds	15
1.6	Decarboxylierung	16
1.7	Oxa-Pictet-Spengler-Reaktion	18
1.8	Chinazoline	19
1.9	Vorarbeiten in der Arbeitsgruppe	21
1.9.1	Asymmetrische Synthesen	21
1.9.2	Achtringlactame	24
1.9.3	Indol-Synthesen	25
1.9.4	Hexahydrocyclopenta[c]pyridin-Scaffolds	26
1.9.5	Decarboxylierung	27
1.9.6	Vilsmeier-Reaktion und Hetero-Anellierung	28
2.	Zielsetzung	30
3.	Durchführung	34
3.1	Enantioselektive Synthese der Octahydrocyclopenta[c]pyridin Derivate	34
3.1.1	Darstellung der geschützten β -Oxoester	34
3.1.2	Racemische Allylierung der Oxoester 71a-c	35
3.1.3	Intramolekulare AAA an den Oxoestern 71a-c	36
3.1.4	Intermolekulare AAA der Oxoester 71a-c	37
3.1.5	Oxidation der Olefine 101a-c	38
3.1.6	Aldol-Reaktion der Diketone <i>ent</i> - 92a und <i>ent</i> - 92b	38
3.1.7	Fischer-Indol-Synthese	40

3.2	Enantioselektive Benzo[c]azocinon Synthese	43
3.3	Verbesserte Synthese des Wirkstoffes Cebranopadol	45
3.3.1	Synthese des Cyclohexanon-Derivats 110	45
3.3.2	Synthese der Indole 111a-d	50
3.3.3	Synthese des Wirkstoffes Cebranopadol 112b und Derivaten	51
3.4	Synthese eines neuen Octahydrobenzo[g]chinazolin-Scaffolds	57
3.4.1	Synthese des bekannten Decahydronaphthalin-Gerüsts	57
3.4.2	Synthese des Benzo[g]chinazolin-Scaffolds aus dem Decalin-Derivat <i>rac-113</i>	59
4.	Zusammenfassung	61
4.1	Synthese der Octahydropyrido[4',3':3,4]cyclopenta[b]indol-Derivate	61
4.2	Versuch der enantioselektiven Benzo[c]azocinon Synthese	62
4.3	Verbesserte Wirkstoff Synthese	63
4.4	Neues Benzo[g]chinazolin Scaffold	66
5.	Experimenteller Teil	67
5.1	Allgemeine Verfahren	67
5.1.1	Analytik	67
5.1.2	Arbeitstechniken	69
5.1.3	Chemikalien	69
5.1.4	Lösungsmittel	69
5.2	Allgemeine Arbeitsvorschriften (AAV)	69
5.2.1	Allgemeine Vorschrift zur racemischen Allylierung (AAV-I)	69
5.2.2	Allgemeine Vorschrift zur intermolekularen asymmetrischen Allylierung (AAV-II)	70
5.2.3	Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Synthese von 3-(2-Hydroxyethyl)-indol-Derivaten 111a-d (AV-III)	70
5.2.4	Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Oxa-Pictet-Spengler-Reaktion (AAV-IV)	70
5.3	Versuchsvorschriften und spektroskopische Daten	71
5.3.1	4-Piperidon-1,3-dicarbonsäure-1- <i>tert</i> -butyl-3-methylester (71a)	71
5.3.2	1-Trifluoracetyl-4-piperidon-3-carbonsäuremethylester (71b)	72
5.3.3	3-Aza-3-benzylheptandisäuredimethylester (117)	73

5.3.4	1-Benzyl-4-piperidon-3-carbonsäuremethylester (71c)	73
5.3.5	4-(Allyloxycarbonyloxy)-1-(trifluoracetyl)-1,2,5,6-tetrahydropyridin-3-carbonsäuremethylester (118b)	74
5.3.6	(<i>R</i>)-3-Allyl-4-piperidon-1,3-dicarbonsäure-1- <i>tert</i> -butyl-3-methylester (101a)	75
5.3.7	(<i>R</i>)-3-Allyl-1-trifluoracetyl-4-piperidon-3-carbonsäuremethylester (101b)	77
5.3.8	(<i>R</i>)-3-Allyl-1-benzyl-4-piperidon-3-carbonsäuremethylester (101c)	78
5.3.9	(<i>R</i>)-3-(2-Oxopropyl)-4-piperidon-1,3-dicarbonsäure-1- <i>tert</i> -butyl-3-methylester (<i>ent</i> - 92a)	79
5.3.10	(<i>R</i>)-1-(Trifluoracetyl)-3-(2-oxopropyl)-4-piperidon-3-carbonsäuremethylester (<i>ent</i> - 92b)	80
5.3.11	(<i>S</i>)-6-Oxo-2,3,4,6,7,7a-hexahydro-1 <i>H</i> -cyclopenta[<i>c</i>]pyridin-2,7a-dicarbonsäure-2- <i>tert</i> -butyl-7a-methylester (<i>ent</i> - 93a)	81
5.3.12	(<i>S,S</i>)-6-Oxo-octahydro-1 <i>H</i> -cyclopenta[<i>c</i>]-pyridin-2,7a-dicarbonsäure-2- <i>tert</i> -butyl-7a-methylester (<i>ent</i> - 100)	82
5.3.13	(<i>S,S</i>)-1,2,3,4,4a,9,10,10a-Octahydropyrido[4',3':3,4]cyclopenta[<i>b</i>]-indol-10a-carbonsäuremethylester (<i>ent</i> - 99a)	83
5.3.14	(<i>S,S</i>)-2-(4-Bromphenylsulfonyl)-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydropyrido[4',3':3,4]cyclopenta[<i>b</i>]indol-10a-carbonsäuremethylester (<i>ent</i> - 99b)	84
5.3.15	(<i>S,S</i>)-2-(4-Iodobenzoyl)-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydropyrido[4',3':3,4]cyclopenta[<i>b</i>]indol-10a-carbonsäuremethylester (<i>ent</i> - 99c)	86
5.3.16	(<i>S,S,S</i>)-2-[2-(<i>tert</i> -Butyloxycarbonylamino)-4,4-dimethylpentanoyl]-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydropyrido[4',3':3,4]cyclopenta[<i>b</i>]indol-10a-carbonsäuremethylester (<i>ent</i> - 99d)	87
5.3.17	(<i>S,S</i>)-2-[3,5-Bis(trifluormethyl)phenylaminocarbonyl]-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydropyrido[4',3':3,4]cyclopenta[<i>b</i>]-indol-10a-carbonsäuremethylester (<i>ent</i> - 99e)	89
5.3.18	(<i>S,S</i>)-2-Benzyl-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydropyrido[4',3':3,4]cyclopenta[<i>b</i>]indol-10a-carbonsäuremethylester (<i>ent</i> - 99f)	90
5.3.19	(<i>S,S</i>)-2-Isobutyl-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydropyrido[4',3':3,4]cyclopenta[<i>b</i>]indol-10a-carbonsäuremethylester (<i>ent</i> - 99g)	91

5.3.20	(<i>R</i>)-2-(2-Phenylpropenyl)-indanon-2-carbonsäureethylester (<i>ent</i> - 105)	92
5.3.21	(<i>S</i>)-2-(2-Oxo-2-phenylethyl)indanon-2-carbonsäureethylester (<i>ent</i> - 103)	93
5.3.22	(<i>Z</i>)-2-Methyl-1-oxo-3-phenyl-1,2,5,6-tetrahydrobenzo[<i>c</i>]azocin-5- carbonsäureethylester (<i>ent</i> - 102)	94
5.3.23	(Nitromethyl)benzol (109)	95
5.3.24	4-Nitro-4-phenylpimelinsäuredimethylester (120)	96
5.3.25	4-Nitro-4-phenylpimelinsäurediethylester (127)	97
5.3.26	5-Nitro-2-oxo-5-phenylcyclohexan-1-carbonsäuremethylester (121)	98
5.3.27	5-Nitro-2-oxo-5-phenylcyclohexan-1-carbonsäureethylester (114)	99
5.3.28	4-Nitro-4-phenylcyclohexanon (110)	100
5.3.29	3-(2-Hydroxyethyl)indol (111a)	101
5.3.30	5-Fluor-3-(2-hydroxyethyl)indol (111b)	102
5.3.31	5-Brom-3-(2-hydroxyethyl)indol (111c)	102
5.3.32	3-(2-Hydroxyethyl)-5-methoxyindol (111d)	103
5.3.33	<i>trans</i> -4-Nitro-4-phenyl-4',9'-dihydro-3' <i>H</i> -spiro[cyclohexan-1,1'- pyrano[3,4- <i>b</i>]indol] (<i>trans</i> - 107a)	103
5.3.34	<i>cis</i> -4-Nitro-4-phenyl-4',9'-dihydro-3' <i>H</i> -spiro[cyclohexan-1,1'-pyrano- [3,4- <i>b</i>]indol] (<i>cis</i> - 107a)	104
5.3.35	<i>trans</i> -6'-Fluor-4-nitro-4-phenyl-4',9'-dihydro-3' <i>H</i> -spiro[cyclohexan- 1,1'-pyrano[3,4- <i>b</i>]indol] (<i>trans</i> - 107b)	105
5.3.36	<i>cis</i> -6'-Fluor-4-nitro-4-phenyl-4',9'-dihydro-3' <i>H</i> -spiro[cyclohexan-1,1'- pyrano-[3,4- <i>b</i>]indol] (<i>cis</i> - 107b)	107
5.3.37	<i>trans</i> -Brom-4-nitro-4-phenyl-4',9'-dihydro-3' <i>H</i> -spiro[cyclohexan-1,1'- pyrano-[3,4- <i>b</i>]indol] (<i>trans</i> - 107c)	108
5.3.38	<i>cis</i> -Brom-4-nitro-4-phenyl-4',9'-dihydro-3' <i>H</i> -spiro[cyclohexan-1,1'- pyrano-[3,4- <i>b</i>]indol] (<i>cis</i> - 107c)	109
5.3.39	<i>trans</i> -6'-Methoxy-4-nitro-4-phenyl-4',9'-dihydro-3' <i>H</i> -spiro[cyclo- hexan-1,1'-pyrano[3,4- <i>b</i>]indol] (<i>trans</i> - 107d)	110
5.3.40	<i>trans</i> -4-Amino-4-phenyl-4',9'-dihydro-3' <i>H</i> -spiro[cyclohexan-1,1'- pyrano[3,4- <i>b</i>]indol] (<i>trans</i> - 106a)	111
5.3.41	<i>trans</i> -4-(Dimethylamino)-4-phenyl-4',9'-dihydro-3' <i>H</i> -spiro[cyclo- hexan-1,1'-pyrano[3,4- <i>b</i>]indol] (<i>trans</i> - 112a)	112

5.3.42	<i>trans</i> -4-(Dimethylamino)-6'-fluor-4-phenyl-4',9'-dihydro-3' <i>H</i> -spiro[cyclohexan-1,1'-pyrano[3,4- <i>b</i>]indol] (<i>trans</i> - 112b)	113
5.3.43	<i>trans</i> -4-(<i>N</i> -Acetylamino)-4-phenyl-4',9'-dihydro-3' <i>H</i> -spiro[cyclohexan-1,1'-pyrano[3,4- <i>b</i>]indol] (<i>trans</i> - 106b)	114
5.3.44	<i>trans</i> -4-[<i>N</i> -(4-Iodbenzoyl)amino]-4-phenyl-4',9'-dihydro-3' <i>H</i> -spiro[cyclohexan-1,1'-pyrano[3,4- <i>b</i>]indol] (<i>trans</i> - 106c)	115
5.3.45	<i>trans</i> -4-{ <i>N</i> -[(<i>S</i>)-2-(<i>tert</i> -Butyloxycarbonylamino)-4,4-dimethylpentanoyl]amino}-4-phenyl-4',9'-dihydro-3' <i>H</i> -spiro[cyclohexan-1,1'-pyrano[3,4- <i>b</i>]indol] (<i>trans</i> - 106d)	117
5.3.46	<i>trans</i> -4-(4-Bromphenylsulfonylamino)-4-phenyl-4',9'-dihydro-3' <i>H</i> -spiro[cyclohexan-1,1'-pyrano[3,4- <i>b</i>]indol] (<i>trans</i> - 106e)	118
5.3.47	<i>trans</i> -4-{ <i>N</i> -[2-(Trifluormethyl)phenylcarbonyl]amino}-4-phenyl-4',9'-dihydro-3' <i>H</i> -spiro[cyclohexan-1,1'-pyrano[3,4- <i>b</i>]indol] (<i>trans</i> - 106f)	119
5.3.48	<i>trans</i> -4-(Benzylamino)-4-phenyl-4',9'-dihydro-3' <i>H</i> -spiro[cyclohexan-1,1'-pyrano[3,4- <i>b</i>]indol] (<i>trans</i> - 106g)	120
5.3.49	<i>trans</i> -4-(Isobutylamino)-4-phenyl-4',9'-dihydro-3' <i>H</i> -spiro[cyclohexan-1,1'-pyrano[3,4- <i>b</i>]indol] (<i>trans</i> - 106h)	122
5.3.50	5-Nitro-2-oxo-1-(3-oxobutyl)-5-phenylcyclohexan-1-carbonsäureethylester (124)	123
5.3.51	6-Nitro-2-oxo-6-phenyl-2,3,4,5a,5,6,7,8-octahydronaphthalin-4a-carbonsäureethylester (125)	124
5.3.52	6-Nitro-2-oxo-6-phenyl-1,2,3,4,4a,5,6,7,8,8a-decahydronaphthalin-4a-carbonsäureethylester (113)	126
5.3.53	<i>rac</i> -2-Chlor-3-formyl-6-nitro-6-phenyl-1,4,4a,5,6,7,8,8a-octahydronaphthalin-4a-carbonsäureethylester (126)	127
5.3.54	<i>rac</i> -2-Methyl-7-nitro-7-phenyl-5,5a,6,7,8,9,9a,10-octahydrobenzo-[<i>g</i>]chinazolin-5a-carbonsäureethylester (98h)	129
6.	Kristallographische Daten	131
6.1	Daten zur Röntgenstruktur von (<i>S,S</i>)-2-(4-Iodbenzoyl)-1,2,3,4,4a,9-10,10a-octahydropyrido[4',3':3,4]cyclopenta[<i>b</i>]indol-10a-carbonsäuremethylester (<i>ent</i> - 99c)	131

6.2	Daten zur Röntgenstruktur von <i>cis</i> -4-Nitro-4-phenyl-4',9'-dihydro-3' <i>H</i> -spiro[cyclohexan-1,1'-pyrano[3,4- <i>b</i>]indol] (<i>cis</i> - 107a)	132
7.	Literaturverzeichnis	134
8.	Abkürzungsverzeichnis	139
9.	Publikationsliste	142
10.	Liste der synthetisierten Verbindungen	143
11.	Curriculum Vitae	146