

**Pseudodistomin E:**  
**Versuche zur Totalsynthese über das**  
**Konzept der Tandem Wittig-[3+2]-**  
**Cycloaddition**



**DISSERTATION**  
**ZUR ERLANGUNG DES NATURWISSENSCHAFTLICHEN DOKTORGRADES DER**  
**BAYERISCHEN JULIUS-MAXIMILIANS-UNIVERSITÄT WÜRZBURG**

vorgelegt von  
Diplom-Chemikerin  
**Yvonne Martin**  
aus Werneck

**Würzburg 2006**



Eingereicht am: .....  
bei der Fakultät für Chemie und Pharmazie der Universität Würzburg.

1. Gutachter: .....

2. Gutachter: .....

der Dissertation.

1. Prüfer: .....

2. Prüfer: .....

3. Prüfer: .....

des Öffentlichen Promotionskolloquiums.

Tag des Öffentlichen Promotionskolloquiums: ..

Doktorurkunde ausgehändigt am: .....



Hiermit erkläre ich an Eides statt, dass ich die Dissertation

**Pseudodistomin E: Versuche zur Totalsynthese über das Konzept der  
Tandem Wittig-[3+2]-Cycloaddition**

selbständig angefertigt und keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt habe.

Ich erkläre außerdem, dass diese Dissertation weder in gleicher oder in anderer Form bereits in einem anderen Prüfungsverfahren vorgelegen hat.

Ich habe früher, außer den mit dem Zulassungsgesuch urkundlich vorgelegten Graden, keine weiteren akademische Grade erworben oder zu erwerben versucht.

Schwarzach, den



## Lebenslauf

Name	Yvonne Martin, geb. Keller
Geburtstag	24.10.1977 Werneck als Tochter von Karl-Heinz Keller und Monika Keller, geb. Bauer
Geburtsort	Werneck
Familienstand	verheiratet mit Helmut Martin

## Schulbildung

1984 – 1988	Dr. Valentin Engelhardt Grundschule Geldersheim
1988 – 1997	Alexander-von-Humboldt Gymnasium Schweinfurt Abschluss: Abitur

## Hochschulbildung

<b>10/1997 – 12/2002</b>	<b>Studium der Chemie</b> (Dipl.) an der Bayerischen Julius- Maximilians-Universität in Würzburg
10/1999	Vordiplom
12/2002	Diplom
<b>01/2003 – 09/2006</b>	<b>Promotionsstudium</b> Unter Anleitung von Herrn. Prof. Dr. C. Herdeis am Institut für Chemie und Pharmazie an der Bayerischen Julius-Maximilians- Universität in Würzburg



Diese Arbeit entstand am Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Bayerischen Julius-Maximilians-Universität Würzburg in der Zeit von Januar 2003 bis Oktober 2006 unter der Anleitung von

**Herrn Prof. Dr. Claus Herdeis**

Ihm gilt mein besonderer Dank für die Bereitstellung des interessanten und sehr abwechslungsreichen Themas. Weiterhin möchte ich Ihm für das stets offene Ohr bei Fragen und Problemen danken, sowie für die Bereitschaft zu Gesprächen sowohl von fachlicher als auch privater Natur.

Meinen Kollegen Dr. Patrick Küpper, Martin König, Stefan Ries und Dr. Mohamad Attia danke ich für die Anregungen, gute Zusammenarbeit und Unterstützung während dieser Zeit.

Hier möchte ich mich auch recht herzlich bei Anita Betz für die Unterstützung bei den ersten fünf Syntheseschritten bedanken, wodurch sie mir das stete Nachkochen um einiges erleichterte. Weiterhin danke ich ihr für das Messen von unzähligen Drehwerten, IR-Spektren sowie Schmelzpunkten.

Weiter geht mein Dank an Dr. Patrick Küpper und Stefan Ries für die Aufnahme von NMR-Spektren.

Dr. Franziska Schulz danke ich für ihre langjährige Freundschaft und für die mitunter oft sehr spontane Aufnahme von Massenspektren, was mir eine große Hilfe war.

Dem AK Schirmeister danke ich für die gute Zusammenarbeit und die nette Zeit.

An die Werkstatt geht mein besonderer Dank für die jederzeit vorhandene Hilfsbereitschaft.

Bei Cornelia Arker möchte ich mich bedanken, die im Rahmen ihres Wahlpflichtfaches einen Beitrag zu dieser Arbeit geleistet hat.

An Dr. Curd Schollmayer geht mein Dank für die Aufnahme der Hochtemperatur-NMR-Experimente.

Des Weiteren danke ich:

-Fr. Lange, Hr. Büchner und Herr. Dadrich für die Aufnahme von Massenspektren

-Hr. Kneis und Fr. Schedl für die Durchführung der Elementaranalysen

-Hr. Taupp und Hr. Heckel für die Anfertigung von GC-MS-Analysen

Zum Schluss möchte ich mich noch recht herzlich bei meinem Mann Helmut bedanken, der mir in all den Jahren eine sehr große Unterstützung gewesen ist.

*Gewidmet meinen Eltern und Helmut*



# Inhaltsverzeichnis

Allgemeiner Teil .....	1
1 Einführung und Kenntnisstand .....	1
1.1 Vorkommen und Struktur der Pseudodistomine .....	2
1.2 Biosynthese .....	3
1.3 Pharmakologie .....	5
1.4 Literaturbekannte Synthesen der Pseudodistomine .....	5
1.5 Tandem Wittig-[3+2]-Cycloaddition zum Aufbau von Piperidinderivaten allgemein und speziell den Pseudodistominen .....	11
2 Syntheseplanung und Aufgabenstellung .....	17
3 Diskussion der Ergebnisse .....	20
3.1 Optimierung der literaturbekannten Synthese des Epoxides <b>22</b> .....	20
3.1.1 Reduktion der <i>S</i> -Pyroglutaminsäure ( <b>32</b> ) zu <i>S</i> -Pyroglutaminol ( <b>39</b> ) .....	20
3.1.2 Überführung des <i>S</i> -Pyroglutaminols ( <b>39</b> ) in das Epoxid <b>22</b> .....	22
3.2 Versuche zur Darstellung der Schlüsselverbindung über eine Tandem Wittig-[3+2]- Cycloaddition .....	26
3.2.1 Saure Hydrolyse des <i>N,O</i> -Acetals des Epoxids <b>22</b> und anschließende Aktivierung der entstehenden Hydroxyfunktion .....	26
3.2.2 Versuche zur Substitution des Tosylrestes gegen Azid .....	29
3.2.3 Reduktive chemo- und regioselektive Epoxidöffnung .....	31
3.2.4 Schützen der Hydroxyfunktion des Alkohols <b>12</b> und anschließende saure Hydrolyse des <i>N,O</i> -Acetals .....	34
3.2.5 Substitution der Hydroxyfunktion gegen Azid .....	36
3.2.6 Substitution des Amid-Stickstoffs von <b>51</b> mit einem Akzeptor sowie Versuche zur Reduktion zum Halbaminal .....	37
3.2.7 Entfernung der TBDPS-Schutzgruppe und Reduktion zum Halbaminal .....	42
3.2.8 Nucleophile Ringöffnung zum Ester und Versuche zur Reduktion zum Aldehyd .....	45
3.2.9 Schützen des <i>N</i> -Boc- $\beta$ -Amino-Alkohols unter Bildung eines Oxazolidins und kontrollierte Reduktion zum Aldehyd .....	46
3.3 Der Aufbau des Grundkörpers der Pseudodistomine C und E über eine Tandem Wittig-[3+2]-Cycloaddition .....	51

3.3.1	Tandem Wittig-[3+2]-Cycloaddition und Strukturaufklärung der entstehenden Produkte.....	52
3.3.2	Eintopf: Tandem Wittig-[3+2]-Cycloaddition und Formylierung der <i>N</i> -Piperidinfunktion als optimale Reaktionsführung.....	65
3.3.3	Synthese des Grundkörpers der Pseudodistomine C und E über eine Hydrierung des formylierten Diazoesters <b>63</b> .....	66
3.3.4	Vinyloges Urethan, stereoselektive Hydrierung und anschließende Formylierung.....	68
3.4	Versuche zur Totalsynthese des Pseudodistomins E über den Aufbau der Seitenkette am Grundkörper.....	75
3.4.1	Synthese der Seitenkette ( <i>4E,6E</i> )-Bromundeca-4,6-diene über eine stereoselektive Julia-Kocienski-Olefinierung.....	75
3.4.2	Darstellung des Tosylats aus dem Ester des vollständig geschützten Grundkörper <b>65</b> .....	80
3.4.3	Das Modellsystem.....	81
4	Ausblick.....	89
5	Zusammenfassung.....	90
6	Summary.....	95
7	Abkürzungsverzeichnis.....	100
Experimenteller Teil.....		103
1	Allgemeine Methoden.....	103
2	Darstellung der Reagenzien.....	105
3	Darstellung der Substanzen.....	108
4	Literaturverzeichnis.....	169

## Allgemeiner Teil

### 1 Einführung und Kenntnisstand

Der Name „Alkaloide“ geht auf den Apotheker C. F. W. Meissner zurück, der den Begriff 1819 einführte.<sup>[1]</sup> Man versteht hierunter organische, stickstoffhaltige und meist basische natürlich vorkommende Verbindungen. Chemisch enthalten sie ein oder mehrere meist heterozyklisch eingebaute Stickstoffatome, besitzen allerdings kein einheitliches Strukturelement. Alkaloide findet man nicht nur in Pflanzen, sondern auch in Mikroorganismen, marinen Organismen und Tieren.<sup>[2]</sup> Obwohl es noch immer unklar ist, warum Alkaloide so eine signifikante biologische Wirksamkeit aufweisen, spielen sie doch eine bedeutende Rolle auf physiologische Effekte bei Mensch und Tier. Mit Morphin, Kokain, Nikotin, Meskalin und Codein seien nur einige wenige Alkaloide genannt, die die Bedeutung dieser Naturstoffe unterstreichen.

Die weltweite Entwicklung neuer und komplizierter Krankheiten, sowie die noch immer nicht zufrieden stellende Versorgung der Bevölkerung mit Arzneimitteln führen zu einer anhaltenden Suche nach neuen pharmakologisch aktiven Substanzen aus der Natur. Hierbei erscheinen bisher wenig erforschte Quellen, wie etwa marine Organismen, die größte Möglichkeit bisher nicht entdeckter Leitstrukturen zu bieten.<sup>[3]</sup> Unter den zahlreichen Gruppen der marinen Organismen, erwiesen sich bislang Schwämme, Tunikaten (Manteltiere) oder Meeresschnecken als die produktivsten und von der Wirkung her betrachtet interessantesten Naturstoffbildner.<sup>[4]</sup> Die außerordentliche pharmakologische Wirkung wird durch das kürzlich erst zugelassene Schmerzmittel Ziconotid (Prialt®) verdeutlicht. Ziconotid ist das synthetische Analog eines Peptids aus 25 Aminosäuren, das im Gift der Meeresschnecke *Conus magus* gefunden wurde. Seine Wirkung soll tausendmal stärker sein, als die von Morphin<sup>[5]</sup>, aber nicht abhängig machen. Somit stellt dieser Wirkstoff die erste wirklich neuartige Substanzgruppe zur Behandlung stärkster Schmerzen dar seit der Entdeckung des Morphins vor 200 Jahren.<sup>[6]</sup> Als weiteres Beispiel mariner Naturstoffe ist Ecteinascidin 743 (ET-743) aus den Tunikaten *Ecteinascidia turbinata* aufzuführen. Dieser ist als neues Krebsmedikament bereits weit in der klinischen Prüfung vorangeschritten, so dass auch hier in naher Zukunft ein neues Präparat zu erwarten ist.<sup>[3]</sup> Diese beiden Beispiele unterstreichen das pharmakologische Potential von Naturstoffen aus marinen Organismen.

## 1.1 Vorkommen und Struktur der Pseudodistomine

Die meines Wissens nach ersten Piperidinalkaloide aus marinen Spezies wurden 1987 von Kobayashi *et. al* gefunden. Sie wurden aus den Tunikaten *Pseudodistoma kanoko* isoliert und bekamen die Bezeichnung Pseudodistomine A und B.<sup>[7]</sup> 1995 folgte die Entdeckung des Pseudodistomins C aus der gleichen Tunikate<sup>[8]</sup> und zwei Jahre später isolierte Freyer *et al.* aus den Tunikaten *Pseudodistoma megalarva* (s. **Abb. 1**)<sup>[9]</sup> die Pseudodistomine D, E und F.<sup>[10]</sup> Die Tunikaten gehören zu der Klasse der Seescheiden (Ascidien) und bilden im ausgewachsenen Zustand lockere, komplexe, sessile Kolonien. Die durch ihre orangene Färbung sehr auffallenden Organismen findet man vor der Küste von Ie Island, nordwestlich der japanischen Insel Okinawa in einer Tiefe von 5 – 10 Metern (*P. kanoko*)<sup>[7]</sup> und bei Palau (*P. megalarva*).<sup>[10]</sup>



**Abbildung 1** *Pseudodistoma megalarva*<sup>[9]</sup>

Die damals vorgeschlagenen Strukturen der als erstes gefundenen Pseudodistomine A und B waren hauptsächlich auf die <sup>1</sup>H- und <sup>13</sup>C-NMR Spektren der isolierten Substanzen begründet und wurden verglichen mit den durch katalytischer Hydrierung erhaltenen Tetrahydro-Pseudodistominen. Diese nahmen in der Strukturaufklärung eine wesentliche Rolle ein.<sup>[7,11,12,13]</sup> Mit der ersten synthetischen Darstellung<sup>[14]</sup> des Pseudodistomins B mussten die ursprünglichen Strukturen jedoch revidiert werden, da die analytischen Daten der synthetischen Proben nicht mit denen der natürlichen übereinstimmten. Wie man nun feststellte, handelte es sich bei den Pseudodistominen A und B um Isomere eines 2,4,5-substituierten Piperidingrundkörpers mit der Konfiguration 2*R*, 4*R* und 5*S*. Die Seitenketten unterschieden sich lediglich in der Konfiguration einer Doppelbindung. Das Pseudodistomin C dagegen, das etwas später aus der gleichen Tunikate isoliert wurde<sup>[8]</sup>, zeigte überraschenderweise eine andere absolute Konfiguration des Piperidingrundkörpers, nämlich 2*R*, 4*S*, 5*R*. Mit dem Pseudodistomin D, das wie E und F aus der Tunikate *Pseudodistoma megalarva* isoliert wurde, findet man ein weiteres Isomer des 2,4,5-substituierten Piperidingrundkörpers, da dieses eine 2*R*, 4*S*, 5*S* Konfiguration aufweist. Der Grundkörper des Pseudodistomins E ist identisch mit Pseudodistomin C und der des Pseudodistomins F mit A und B. Unklar ist bisher, wie ein Organismus Isomere mit unterschiedlicher Konfiguration des Grundkörpers herstellen kann.

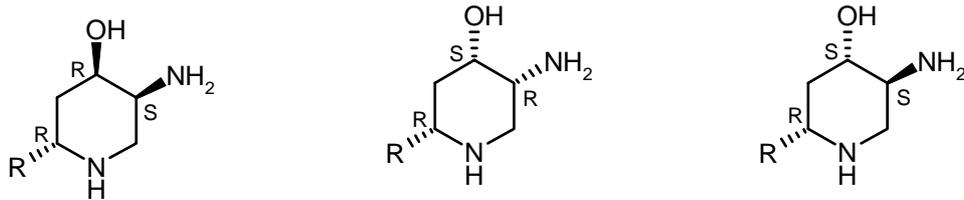
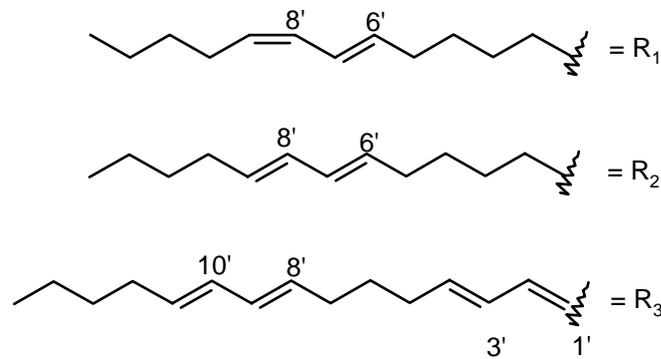
Pseudodistomin A,  $R = R_1$ Pseudodistomin C,  $R = R_3$ Pseudodistomin D,  $R = R_2$ Pseudodistomin B,  $R = R_2$ Pseudodistomin E,  $R = R_2$ Pseudodistomin F,  $R = R_3$ 

Abbildung 2 Struktur der Pseudodistomine

## 1.2 Biosynthese

Wie die Biosynthese der Pseudodistomine im Einzelnen in der Pflanze abläuft, ist bisher noch unbekannt. Kobayashi<sup>[15]</sup> postuliert ihre biologische Abstammung aus den Sphingosinen. Diese langkettigen Aminoalkohole zählen zu den Hauptbausteinen der Sphingolipide und Glycosphingolipide.

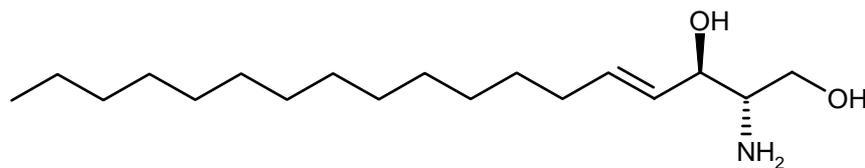
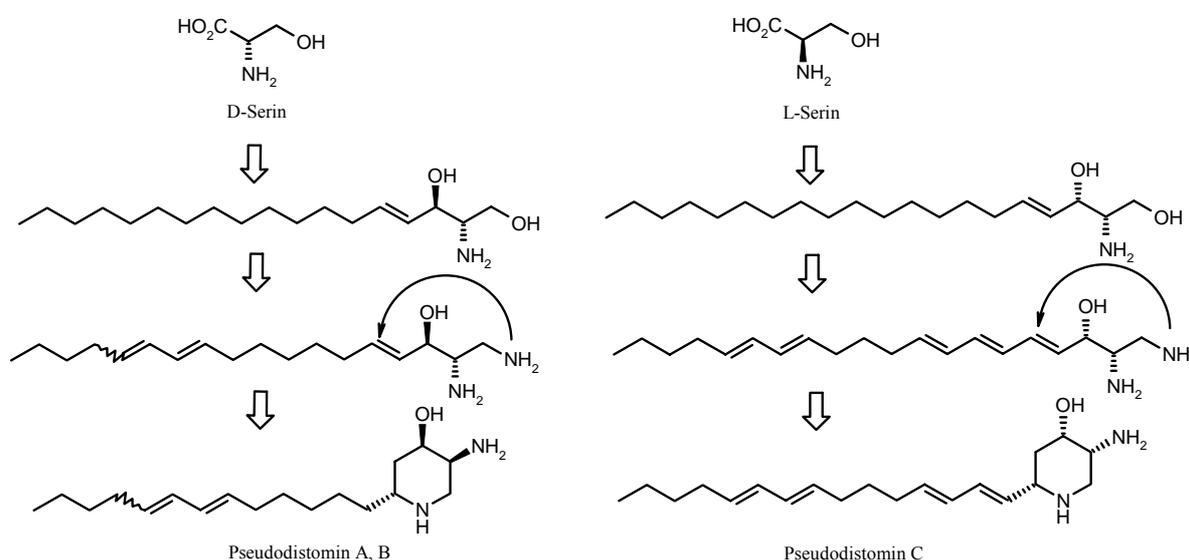


Abbildung 3 D-erythro- Sphingosin

Sphingolipidderivate gehören zu einer höchst vielseitigen Familie von Membranbausteinen mit bisher über 300 bekannten Vertretern<sup>[16]</sup> und werden als biosynthetische Vorstufe amphiphiler Piperidinalkaloide angesehen. Sie sind wesentliche Bestandteile der Lipiddoppelschicht von Zellmembranen und spielen vermutlich eine bedeutende Rolle bei verschiedenen biologischen Prozessen, wie Zellwachstum<sup>[17]</sup> und Zell-Zell-Wechselwirkungen<sup>[18]</sup>. Weiterhin stellen Sphingolipide und Glycosphingolipide eine wachsende Klasse von marinen Naturprodukten dar, von denen einige vielversprechende Antitumor-Wirkung aufweisen.<sup>[15]</sup>

Als biogenetische Vorstufe der Pseudodistomine A und B gibt Kobayashi *D-erythro*-Sphingosin an; die absolute Konfiguration des *4R*- und *5S*-C-Atoms der Pseudodistomine A und B ist identisch mit dem korrespondierenden *3R*- und *2S*-C-Atoms des *D-erythro*-Sphingosins. Vorstufe des Pseudodistomins C mit der *4S,5R*-Konfiguration muss somit das ungewöhnliche *L-erythro*-Sphingosin sein. Kobayashi vermutet, dass der Organismus die Sphingosine aus L-Serin bzw. aus D-Serin bildet. Die biogenetische Zyklisierung aller Pseudodistomine liefert wohl die identische Stereochemie am C-2-Atom des Piperidinrings, da alle Pseudodistomine hier die Konfiguration *R* aufweisen.<sup>[15]</sup>



**Abbildung 4** Postulierte Biosynthese der Pseudodistomine A, B und C

### 1.3 Pharmakologie

Von pharmakologischem Interesse sind die Pseudodistomine A und B aufgrund ihrer nachgewiesenen Antitumor-Aktivität gegen Mäuseleukämiezellen L1210 ( $IC_{50} = 2.5$  und  $0.4 \mu\text{g/ml}$ ) und L5178Y ( $IC_{50} = 2.4$  und  $0.7 \mu\text{g/ml}$ ) *in vitro*. Weiterhin wurde eine inhibitorische Aktivität gegen die im Gehirn durch Calmodulin aktivierte Phosphodiesterase festgestellt. Hierbei sind sie mit  $IC_{50}$  Werten von  $3 \times 10^{-5}$  M dreimal so wirksam wie W-7, ein bekannter Calmodulin-Antagonist. (W-7 verhindert die schnelle Vermehrung von chinesischen Hamsterzellen und die Bildung von Hauttumoren bei Mäusen.)<sup>[7]</sup> Beim Pseudodistomin C findet man ebenfalls eine Cytotoxizität gegen Mäuseleukämiezellen L1210 und menschlichen Hautkrebszellen KB ( $IC_{50} = 2.3$  und  $2.6 \mu\text{g/ml}$ ) *in vitro*.<sup>[8]</sup> Auch zeigt es, ebenso wie die Pseudodistomine D – F, in Assays, die auf der Basis von Zellkulturen durchgeführten wurden, die Fähigkeit, die DNA zu schädigen.<sup>[10]</sup> Studien zu Antitumor-Aktivitäten der Pseudodistomine A und B *in vivo* werden zur Zeit durchgeführt.<sup>[7]</sup> Weitere Daten zur Pharmakologie der Pseudodistomine liegen zum aktuellen Zeitpunkt nicht vor.

Pseudodistomin	L1210, $IC_{50}$	L5178Y, $IC_{50}$	KB, $IC_{50}$
A	$2.5 \mu\text{g/ml}$	$2.4 \mu\text{g/ml}$	-
B	$0.4 \mu\text{g/ml}$	$0.7 \mu\text{g/ml}$	-
C	$2.3 \mu\text{g/ml}$	-	$2.6 \mu\text{g/ml}$

**Tabelle 1**  $IC_{50}$  Werte der Pseudodistomine A, B und C

### 1.4 Literaturbekannte Synthesen der Pseudodistomine

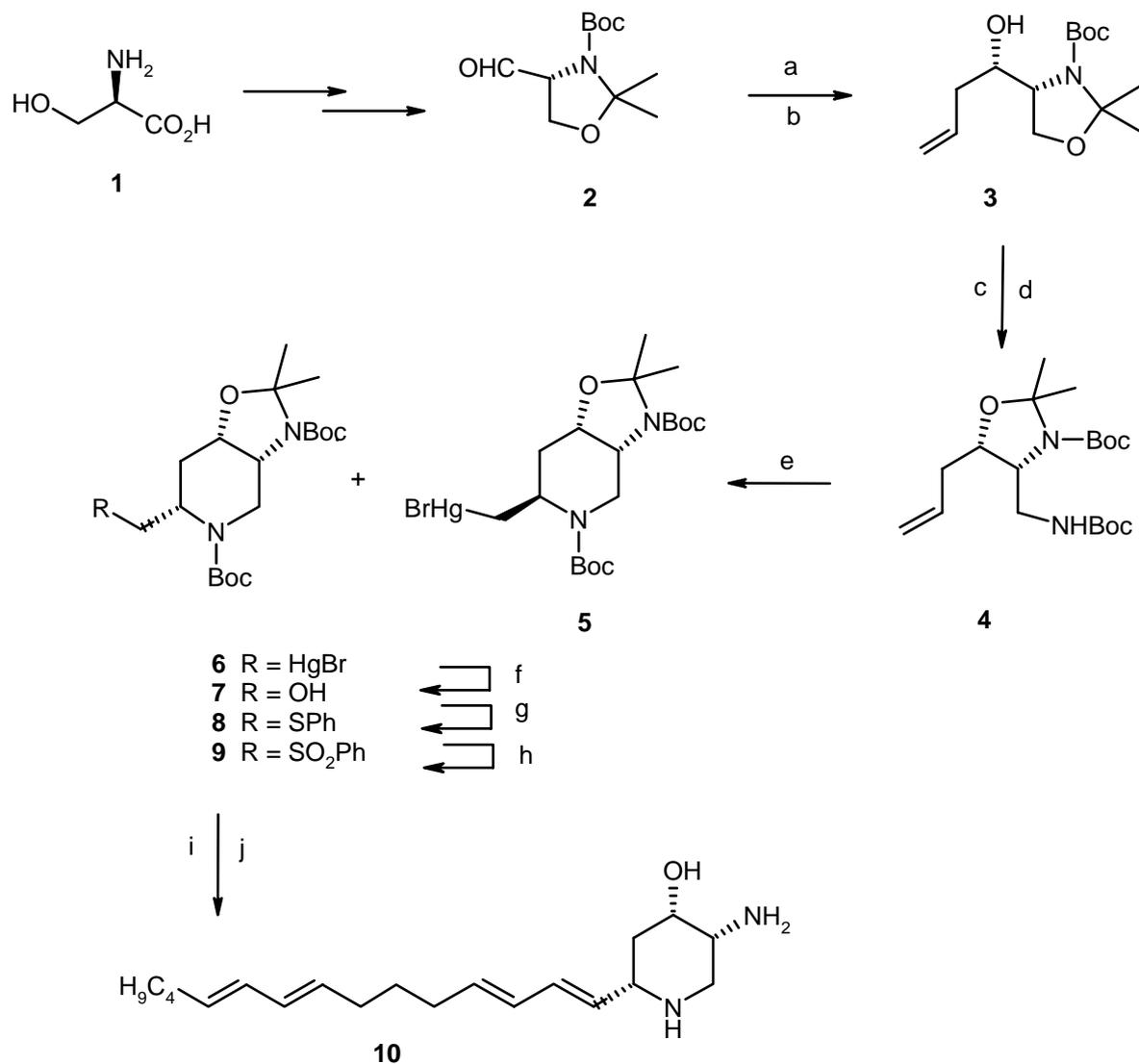
Seit der Isolierung der Pseudodistomine 1986 sind zahlreiche Veröffentlichungen zu deren Synthese erschienen. Zunächst stellten Naito *et al.* 1992 eine Totalsynthese des Tetrahydro-Pseudodistomin A und B über einen Weg vor, der eine reduktive Photozyklisierung eines Enamides und eine photoinduzierte radikalische  $\alpha$ -Acylamino-Allylierung vorsah.<sup>[11]</sup> Diese Synthesestrategie bildete die Basis für Naitos Totalsynthesen der Pseudodistomine A und B.<sup>[14,19,20]</sup> Einen weiteren Zugang zum Tetrahydro-Pseudodistomin A und B fand diese Arbeitsgruppe über die Cycloaddition von Nitronen.<sup>[21]</sup> Natsume *et al.* entwickelten einen neuen Typ der Kohlenstoff-Kohlenstoff Verknüpfung mit Singulett-Sauerstoff und übertrugen

dies auf die Synthese des Tetrahydro-Pseudodistomins.<sup>[12]</sup> 1993 stellten Knapp *et al.* die erste asymmetrische Synthese des Tetrahydro-Pseudodistomins vor. Ausgehend von D-Serin wurde in über 20 Stufen stereoselektiv der Grundkörper und die Seitenkette des Tetrahydro-Pseudodistomins aufgebaut.<sup>[13]</sup> Einen weiteren diastereoselektiven Zugang zu dem Grundkörper der Pseudodistomine A, B und F und die darauf aufbauende Totalsynthese der Pseudodistomine B und F stellten Ma *et al.* vor. Ausgehend von der Reaktion von *R*- $\beta$ -Aminoestern mit Methylacrylat gefolgt von einer Dieckmann Kondensation und Enolsilylierung mit anschließender Hydrierung mit Raney-Nickel wurde mit einer hohen Diastereoselektivität das Grundgerüst der Pseudodistomine synthetisiert. Schlüsselschritte des folgenden Aufbaus der Seitenketten liefen über eine Curtius Umlagerung und einer Julia Olefinierung.<sup>[22,23]</sup> Davis *et al.* veröffentlichten eine weitere asymmetrische Synthese des Grundkörpers von Pseudodistomin A, B und F ausgehend von Sulfinimin-derivatisierten  $\delta$ -Amino- $\beta$ -Ketoestern. Hierbei wurde in einer hohen Selektivität als Intermediat das gleiche Enol erzeugt, das die Gruppe von Ma<sup>[22,23]</sup> als ein untrennbares Gemisch synthetisierten, und analog zu deren Synthese eine formale Synthese des Pseudodistomins B erstellt.<sup>[24]</sup>

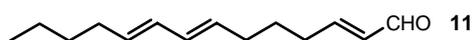
Die „all-cis“ Konfiguration des Grundkörpers der Pseudodistomine C und E erfordert einen anderen strategischen Zugang. Als Kobayashi *et al.* 1995 das Pseudodistomin C aus der Tunikate *Pseudodistoma kanoko* isolierten, belegten sie ihre vorgeschlagene Struktur des neuen Pseudodistomins durch die Synthese<sup>[8]</sup> eines Schlüsselintermediats **7**, welche schließlich zur ersten Totalsynthese des Pseudodistomins C erweitert wurde.<sup>[25]</sup>

Ausgehend von Garners Aldehyd (**2**), synthetisiert aus D-Serin (**1**), wurde mittels einer Grignard Reaktion mit anschließender Dess-Martin Oxidation und erneuter Reduktion mit Zinkborhydrid selektiv der *erythro*-Homoallylalkohol **3** (de 96 %) dargestellt. Dieser wurde über vier Schritte in ein *t*-Butylcarbammat überführt und der terminale Alkohol in eine Boc-geschützte Aminofunktion zu **4** umgewandelt. Die Umsetzung von **4** mit Hg(OAc)<sub>2</sub> in Chloroform führte zum Aufbau des Piperidingrundkörpers. Leider konnte dies nur in einem 1.5 : 1 Gemisch des (2*S*)- und (2*R*)- Piperidins (**5** und **6**) erzielt werden, was mit erheblichen Ausbeuteverlust verbunden ist. Um letztlich noch die Seitenkette einführen zu können, wurde das (2*S*)-Piperidinderivate **6** oxidativ zum Alkohol **7** demercuriert und anschließend mit Diphenyldisulfid und Tri-*n*-butylphosphin zum Sulfid **8** umgesetzt und zum Phenylsulfon **9** oxidiert. Die C-C Verknüpfung der Seitenkette wurde über eine Julia-Olefinierung erzielt. Hierfür wurde das Sulfon **9** mit *n*-BuLi bei -78 °C zum  $\alpha$ -Sulfonylcarbanion deprotoniert und mit dem Aldehyd **11** in einer Wittig-ähnlichen Reaktion verknüpft. Nach Behandlung mit Natrium-Amalgam lag das Pseudodistomin C in seiner geschützten Form vor. Durch

Entfernen der Schutzgruppen erhielt man das Pseudodistomin C (**10**), das von Kobayashi mit Acetanhydrid noch in das entsprechende Pseudodistomin C Triacetat überführt wurde.

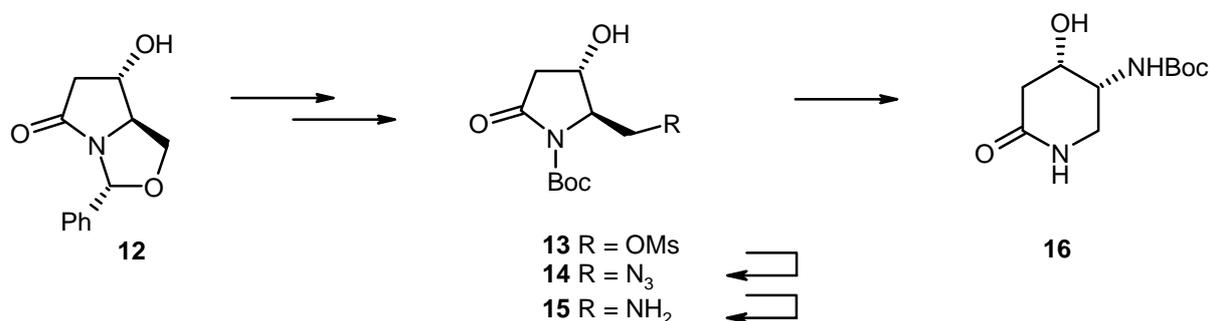


a) 1. CH<sub>2</sub>=CHCH<sub>2</sub>MgBr, 2. Dess-Martin-Periodinan, DMF; b) Zn(BH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>; c) 1. pTosOH, MeOH, 2. PivCl, Pyridin, 3. DMP, BF<sub>3</sub> x OEt<sub>2</sub>, 4. 2.5 N KOH, MeOH; d) 1. Phthalimid, DIAD, PPh<sub>3</sub>, 2. H<sub>2</sub>NNH<sub>2</sub> x H<sub>2</sub>O, (Boc)<sub>2</sub>O, NaOH, Dioxan; e) Hg(OAc)<sub>2</sub>, CHCl<sub>3</sub>; f) NaBH<sub>4</sub>, DMF; g) (PhS)<sub>2</sub>, *n*-Bu<sub>3</sub>P, Pyridin; h) Ph<sub>2</sub>Se<sub>2</sub>, 30% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> – Et<sub>2</sub>O; i) 1. *n*-BuLi, **11**, THF-HMPA; 2. NaHg, MeOH; j) 3 N HCl, EtOAc.



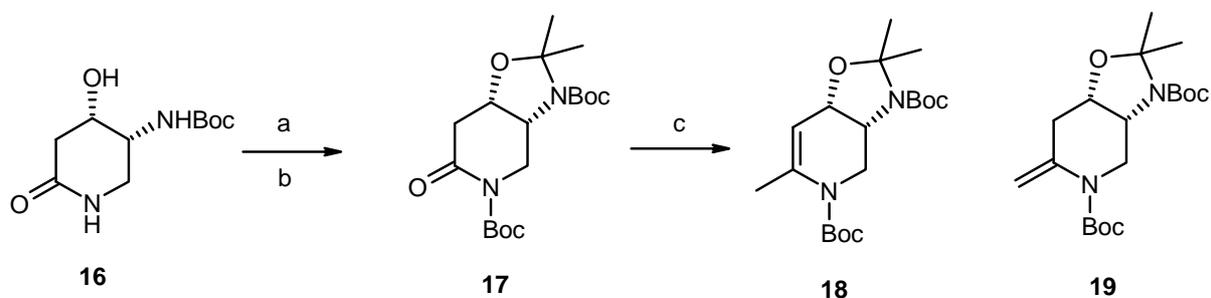
**Schema 1** Totalsynthese des Pseudodistomins C nach Kobayashi ausgehend von D-Serin und Einführung der Seitenkette über eine Julia-Olefinierung.<sup>[25]</sup>

Bezugnehmend auf Kobayashis Totalsynthese des Pseudodistomins C veröffentlichte Langlois<sup>[26]</sup> eine formale stereoselektive Synthese, in der sie Möglichkeiten zum hochstereoselektiven Aufbau des Sulfons **9**, welches Kobayashi lediglich mit 60% ee darstellen konnte, aufzeigte. Als geeignetes Intermediat zur Synthese des Sulfons **9** beschrieb Langlois das Piperidonderviat **16**. Dieses wurde ausgehend von dem bekannten Alkohol **12** synthetisiert, welcher in das Mesylat **13** überführt und nach Azideinführung zum Amin **15** substituiert werden kann. Nach intramolekularer Transamidierung lag das Piperidonderivat **16** vor.



**Schema 2** Langlois Aufbau eines Piperidonderivates als Intermediat zur Synthese von Kobayashis Sulfon **9**.<sup>[26]</sup>

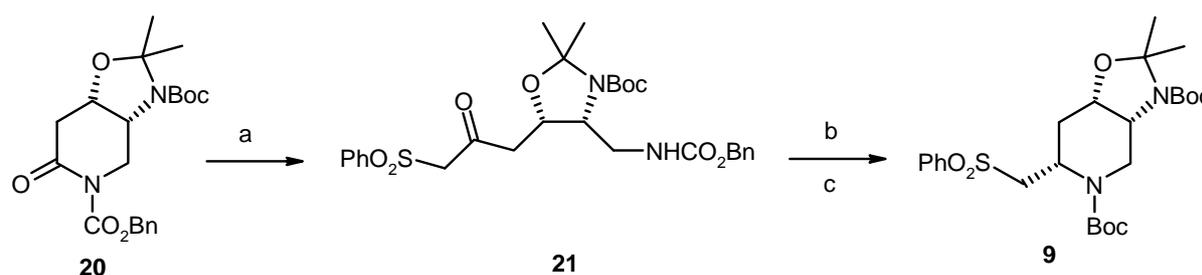
Nach Schützen der funktionellen Gruppen sollte dann am C-6 die Einführung der benötigten Hydroxymethylengruppe über das *exo*-Methylenderivat **19** erzielt werden. Die hierfür durchgeführte Reaktion mit Dimethyltitanocen verlief jedoch unter einer Isomerisierung der Doppelbindung zur endozyklischen Verbindung **18**.



a) Me<sub>2</sub>C(OMe)<sub>2</sub>, TosOH, Aceton; b) (Boc)<sub>2</sub>O, DMAP, MeCN; c) Cp<sub>2</sub>TiMe<sub>2</sub>.

**Schema 3** Versuchte Einführung einer Hydroxymethylengruppe am C-6

Alternativ schützte Langlois den Piperidon-Stickstoff mit Benzyloxycarbonyl zu **20**, führte eine nucleophile Ringöffnung mit (Phenylsulfonyl)methylolithium zu **21** durch und konnte schließlich durch katalytische Hydrierung mit Pearlman Katalysator eine Zyklisierung zum all cis-trisubstituierten-Sulfon erreichen. Nach Schützen der freien Aminofunktion mit Boc-Anhydrid lag das von Kobayashi bereits synthetisierte Sulfon **9** vor. Somit stellte sie einen stereoselektiven Zugang zu Kobayashis Totalsynthese des Pseudodistomins C vor, belegte dies jedoch nicht mit experimentellen Daten.



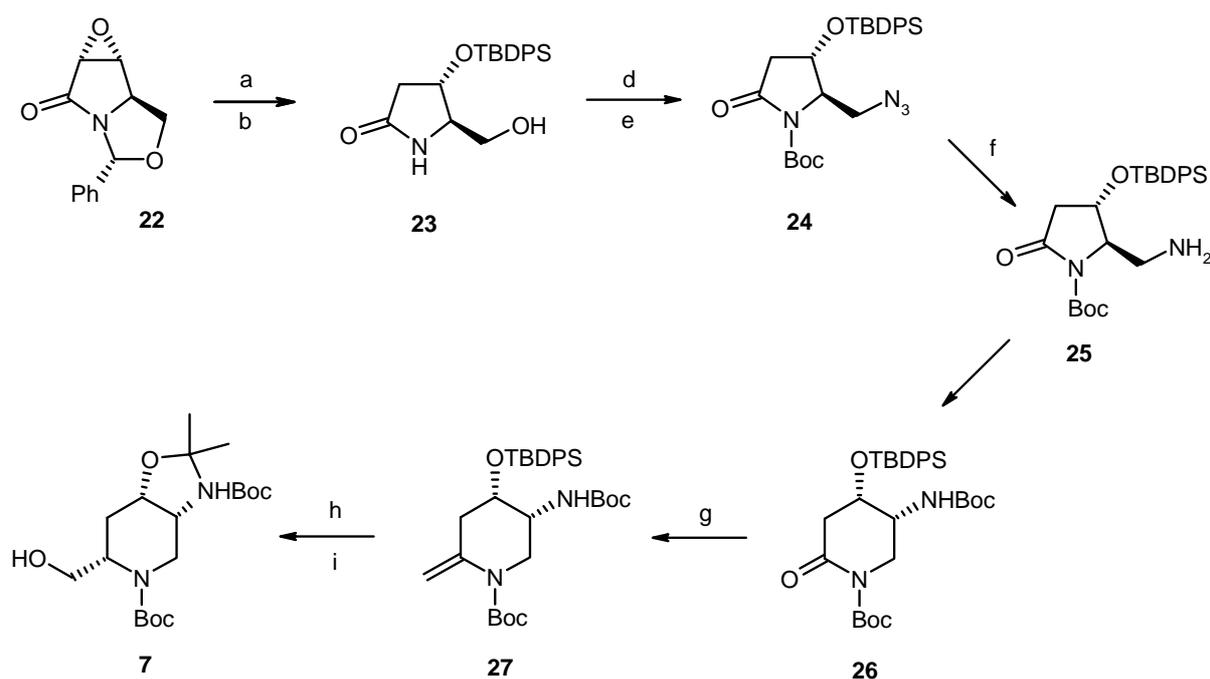
a) Ph<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Li, THF; b) H<sub>2</sub>/Pd(OH)<sub>2</sub>, MeOH; c) (Boc)<sub>2</sub>O, NaHCO<sub>3</sub>, THF-H<sub>2</sub>O.

**Schema 4** Überführung des Piperidonderivates **20** in Kobayashis Sulfon **9** nach Langlois.<sup>[26]</sup>

2006 veröffentlichte die Arbeitsgruppe von Tanaka<sup>[27]</sup> eine weitere formale stereoselektive Synthese des Pseudodistomins C über Kobayashis Sulfon **9**. Hierbei wählten sie die gleiche Synthesestrategie wie in der von mir vorliegenden Arbeit um das Azidopyrrolidonderivat **24** aufzubauen, welches sie analog zu Langlois über intramolekulare Transamidierung in das Piperidonderivat **26** überführten. Dieser Arbeitsgruppe gelang mit derselben titanvermittelten Carbonyl-Olefinierung, wie von Langlois erfolglos beschrieben wurde, die Darstellung des exocyclischen-Methylenderivates **27**. Nach anschließender Hydroborierung mit 9-BBN, nachfolgender Behandlung mit Wasserstoffperoxid und Schutzgruppenwechsel erhielten sie Kobayashis Alkohol **7** als Vorstufe des Sulfons **9**. Diese funktionelle Transformation eines exocyclischen Encarbamats zu einer primären Alkoholfunktion wurde bereits von Heller und Herdeis 1997 publiziert.<sup>[28]</sup>

Das Pseudodistomin D, das eine 2*R*,4*S*,5*S*- Konfiguration aufweist, benötigt wiederum eine andere Synthesestrategie zum stereoselektiven Aufbau. Bereits 1991 veröffentlichte Vasella einen selektiven Zugang zum Grundkörper des Pseudodistomins D ausgehend von D-Glucosamin.<sup>[29]</sup> Die bisher einzige stereoselektive Totalsynthese des Pseudodistomins D

stellte 2005 Trost *et al.* vor. Hier wurde die absolute Stereochemie durch eine dynamisch kinetisch asymmetrische Transformation (DYKAT) eines Vinylaziridin festgelegt. Der Schlüsselschritt zum Aufbau des Piperidingrundkörper stellte eine Silber(I)-katalysierte Hydroaminierung eines Alkins und nachfolgender diastereoselektiver und regioselektiver Reduktion dar.<sup>[30]</sup> Kurze Zeit später wurde von der Arbeitsgruppe Haddad *et al.* ein weiterer stereoselektiver Zugang ausgehend von L-Serin zu dem Grundkörper des Pseudodistomins D veröffentlicht.



a) 1. (PhSe)<sub>2</sub>, NaBH<sub>4</sub>, AcOH, EtOH, 2. TDBPS-Cl, Im, DMF; b) H<sub>2</sub>NNH<sub>2</sub>-H<sub>2</sub>O, 10% Pd-C, MeOH, Rückfluss (2 Stufen); c) 1. MsCl, NEt<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 2. NaN<sub>3</sub>; d) (Boc)<sub>2</sub>O, DMAP, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; f) H<sub>2</sub>, 10% Pd-C, MeOH-H<sub>2</sub>O, 3 atm; g) 1. (Boc)<sub>2</sub>O, DMAP, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 2. Cp<sub>2</sub>TiMe<sub>2</sub>, Toluol, 105°C; h) 1. 9-BBM, THF, 2. H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, NaOH; i) 1. n-Bu<sub>4</sub>NF, THF, 2. Me<sub>2</sub>C(OMe)<sub>2</sub>, *p*-TosOH, Aceton.

**Schema 5** Tanakas stereoselektive formale Synthese des Pseudodistomins C über den Alkohol **7** als Vorstufe zu Kobayashis Sulfon **9**.

Schlüsselschritt ist hier eine stereoselektive Michael Addition durch die der Piperidinring hochstereoselektiv aufgebaut wird.<sup>[31]</sup>

Die Vielzahl der aktuellen Veröffentlichungen stereoselektiver Synthesen der Pseudodistomine zeigt das große Interesse an diesen Piperidinalkaloiden. Zeitgleich zur Veröffentlichung der formalen stereoselektiven Synthese des Pseudodistomins C von

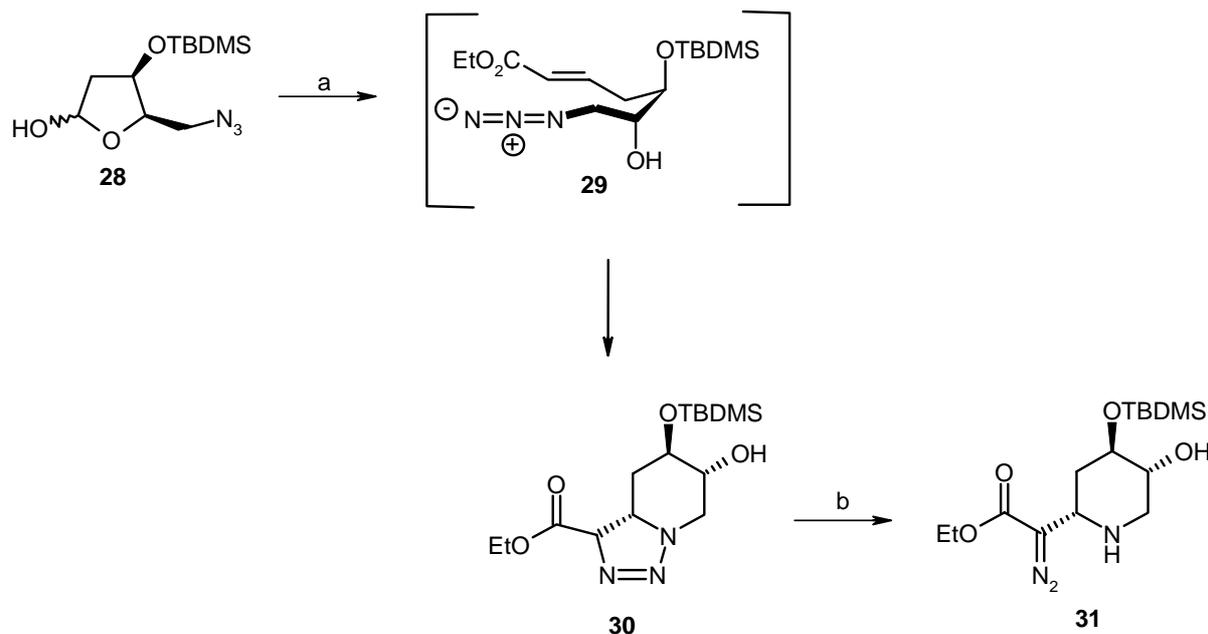
Langlois<sup>[26]</sup> im Jahr 2002 begannen unsere Forschungsarbeiten bzgl. einer stereoselektiven Synthese des Pseudodistomins E im Rahmen meiner Diplomarbeit.<sup>[32]</sup> Hier sollten Möglichkeiten ausgelotet werden, um das Arbeitskreis eigene Konzept der Tandem Wittig-[3+2]-Cycloaddition zum Aufbau des Piperidinrings verwenden zu können.

## 1.5 Tandem Wittig-[3+2]-Cycloaddition zum Aufbau von Piperidin-derivaten allgemein und speziell den Pseudodistominen

Im Arbeitskreis Herdeis wird seit einigen Jahren eine Synthesesequenz zum stereoselektiven Aufbau von Piperidinringen verwendet, die als Tandem Wittig-[3+2]-Cycloaddition bezeichnet wird. Die Schlüsselverbindung hierfür stellt ein Azidolactol dar, welches aus einem Zucker oder einer Aminosäure hergestellt wird. Dieses Azidolactol, das im Gleichgewicht mit seinem entsprechenden offenkettigen Aldehyd steht, kann durch einer Wittigreaktion mit stabilisierten Yliden in einen nicht immer isolierbaren  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Ester überführt werden. Dieser geht eine intramolekulare [3+2]-Cycloaddition mit dem Azid, als 1,3-Dipol ein. Durch diese, meist hochgradig stereoselektive Cycloaddition wird über ein Gemisch aus Triazolin und Diazoester ein Piperidinring aufgebaut. Durch Basenkatalyse kann die Reaktion zugunsten des Diazoesters beeinflusst werden.

Weis wandte diese Reaktion erstmals zur Synthese von Pseudodistominvorstufen an.<sup>[33]</sup> Durch Umsetzung des Azidolactols **28** (dargestellt über 7 Stufen aus D-Xylose) mit Ethoxycarbonylmethyltriphenylphosphoran erhält man mittels einer Wittigreaktion als nichtisolierbare Zwischenstufe den  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Ester **29**. Durch intramolekulare Cyclisierung erhält man den Piperidinring als Triazolin-Diazoester-Gemisch **30, 31**.

Nach reduktiver Entfernung der Diazogruppe von **31** mit Pd/C/H<sub>2</sub> liegt eine Vorstufe der Pseudodistomine C und E vor. Versuche, die Hydroxyfunktion am C-5 gegen eine Aminofunktion zu substituieren, scheiterten.

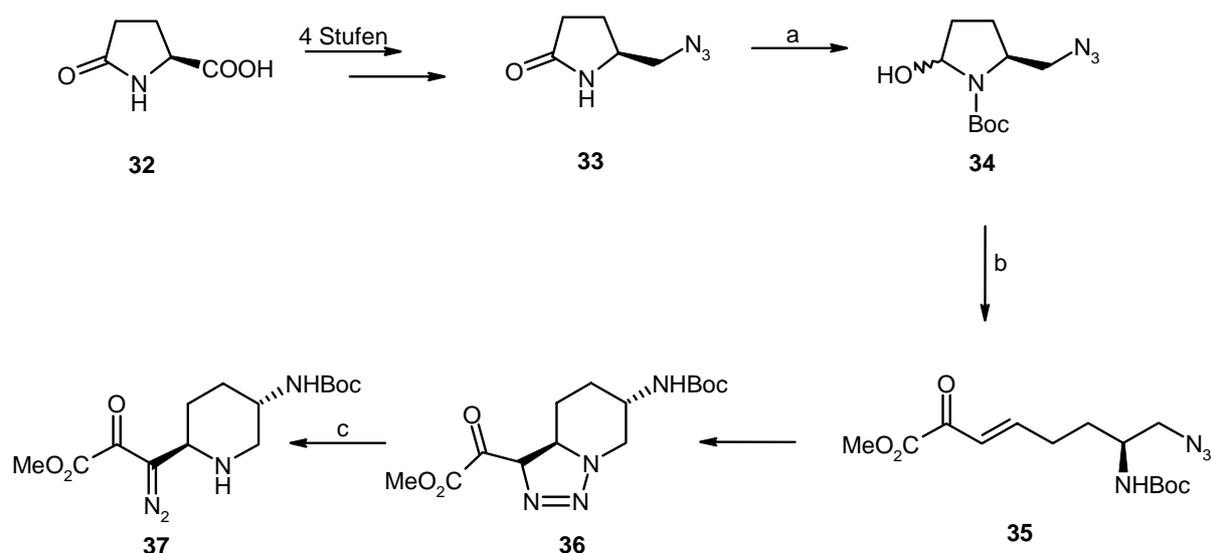


a)  $\text{Ph}_3\text{PCHCO}_2\text{Et}$ ; b)  $\text{NEt}_3$ .

### Schema 5 Tandem Wittig-[3+2]-Cycloaddition nach Weis<sup>[33]</sup>

Da diese Reaktion eine interessante Möglichkeit bietet, um aus Zuckern oder Aminosäuren Piperidinalkaloide aufzubauen, wurden weitere Versuche unternommen Synthesestrategien dieser Art zu entwickeln. So gelang es beispielsweise Schiffer<sup>[34]</sup> ausgehend von D(-)-Ribose Iminozucker zu synthetisieren und Telser<sup>[35]</sup> stellte aus L-Ascorbinsäure ein (+)-Desoxyprosophyllin dar. Küpper<sup>[36]</sup> baute ausgehend von L-Rhamnose über dieses Konzept Grundkörper der *Cassia*- und *Microcos*-artigen Piperidinalkaloide auf und durch eine Erweiterung dieser Reaktionssequenz in eine Tandem HWE-[3+2]-Cycloaddition konnte er eine neue Totalsynthese von (-)-Cassin entwickeln.

Da die Arbeiten von Weis zeigten, dass Substitutionen am Piperidingrundkörper aufgrund von Nachbargruppeneffekten und mangelnder Stereoselektivität problematisch verlaufen können, sollten Möglichkeiten getestet werden, den Pseudodistomingrundkörper bereits mit seinen benötigten Substituenten über eine Tandem Wittig-[3+2]-Cycloaddition herzustellen. Hierzu übertrug Güthlein<sup>[37]</sup> diese Reaktionssequenz, erstmals auf cyclische Halbaminale.



a) 1.  $\text{Boc}_2\text{O}$ , DMAP; 2. DiBAL-H b)  $\text{PPh}_3\text{CHCO}_2\text{Me}$ , AcOH (kat.) c)  $\text{NEt}_3$

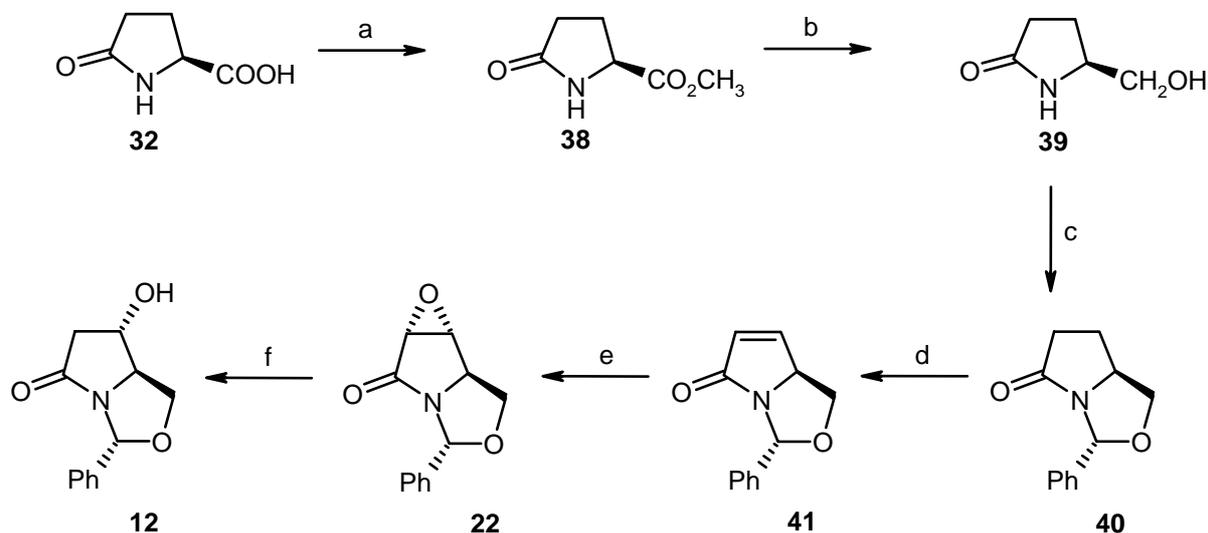
**Schema 6** Tandem Wittig-[3+2]-Cycloaddition nach Güthlein zur Darstellung von  $\beta$ -Aminopiperidinderivaten<sup>[37]</sup>

Er überführte *S*-Pyroglutaminsäure (**32**) in sechs Schritten in das  $\alpha$ -Hydroxycarbamat **34**, welches als cyclisches Halbaminale mit dem entsprechenden offenkettigen Aldehyd im Gleichgewicht steht. Dieses konnte jedoch nur mittels einer katalytischen Menge an Essigsäure einer Tandem Wittig-[3+2]-Cycloaddition mit Methoxycarbonylmethyltriphenylphosphoran unterzogen werden. Aufgrund sterischer Bedingungen lief die Cycloaddition zudem in ungenügenden Ausbeuten und sehr langen Reaktionszeiten ab. Die Gesamtausbeute betrug 98% eines Gemisches aus  $\alpha,\beta$ - ungesättigten Ester **35** (80 %), Triazol **36** (11 %) und Diazoester **37** (7 %). Durch Basenkatalyse verschoben sich die Verhältnisse zugunsten des Diazoesters, jedoch fand keine vollständige Umwandlung des  $\alpha,\beta$ - ungesättigten Esters **35** statt. Bereits die Isolierbarkeit des Esters **35** unterstreicht eine ungenügende Tendenz zur Cycloaddition.

König<sup>[38]</sup> setzt die Arbeiten von Güthlein fort und versucht durch Variation der Substituenten an 5-Aminopiperidinen eine große Anzahl verschiedener Substanzen für pharmakologische Tests über die Tandem Wittig-[3+2]-Cycloaddition bereit zu stellen. Die Arbeiten von Ries<sup>[39]</sup> beschäftigen sich mit den alternativen Möglichkeiten zum Aufbau des Pseudodistomins C ausgehend von Zuckern.

Verbindet man die Arbeiten von Güthlein nun mit der in unserem Arbeitskreis von Aschenbrenner<sup>[40]</sup> entwickelten Methode zur Einführung einer Hydroxygruppe am Piperidinring, die im weiteren Verlauf des stereoselektiven Aufbaus des Piperidinrings die

Hydroxyfunktion am C-4 liefert, so liegt ein System vor, mit dem durch die Kaskade einer Tandem Wittig-[3+2]-Cycloaddition der Grundkörper für die Pseudodistomine C und E aufgebaut werden könnte.

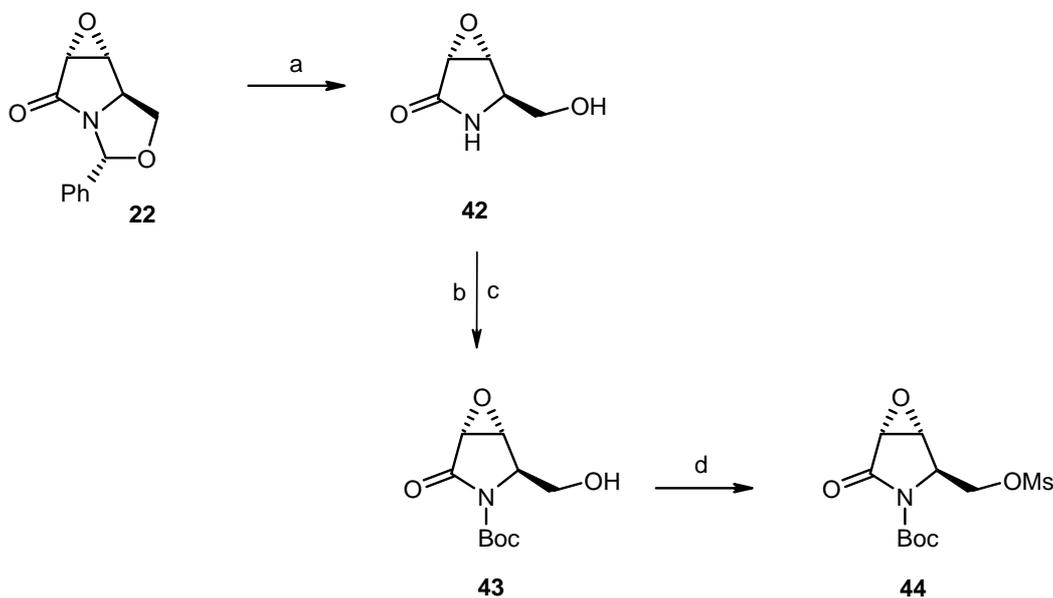


a) SOCl<sub>2</sub>, MeOH b) NaBH<sub>4</sub>, EtOH c) PhCHO, *p*-TosOH, Toluol d) 1. PhSO<sub>2</sub>Me, KH, THF 2. Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Toluol  
e) *t*-BuOOH, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Bu<sub>4</sub>NF, DMF f) AlHg, NaHCO<sub>3</sub>, EtOH, Aceton.

**Schema 7** Einführung einer Hydroxygruppe am Pyrrolidonring C-4 nach Aschenbrenner<sup>[40a]</sup>

Hierzu fanden erste Arbeiten im Rahmen meiner Diplomarbeit<sup>[32]</sup> statt. Augehend von der *S*-Pyroglutaminsäure **32** wurde nach Veresterung und Reduktion der Bicyclus **40** hergestellt. Dieser ermöglicht über die Einführung einer Doppelbindung die Epoxidierung zu **22**. Anschließende reduktive Epoxidöffnung zum entsprechenden Alkohol **12** lieferte die benötigte Hydroxygruppe am C-4 des aufzubauenden Piperidinringes. Diese literaturbekannt<sup>[40,41]</sup> Reaktionen wurden durch Optimierung der Aufarbeitung der Produkte meist sehr vereinfacht, so dass eine Darstellung im größeren Maßstab erleichtert wurde. Zudem wurden Alternativen zur stereoselektiven reduktiven Epoxidöffnung aufgezeigt, die das bisher im Arbeitskreis verwendete toxische Aluminium-Amalgam ersetzen konnten. Das anschließende vorgesehene Schützen dieser sekundären Hydroxyfunktion von **12** mit der Benzylschutzgruppe, um schließlich selektiv nach Hydrolyse des *N,O*-Acetals des *O*-benzylierten Bicyclus die primäre Hydroxyfunktion über ein Mesylat in das Azid

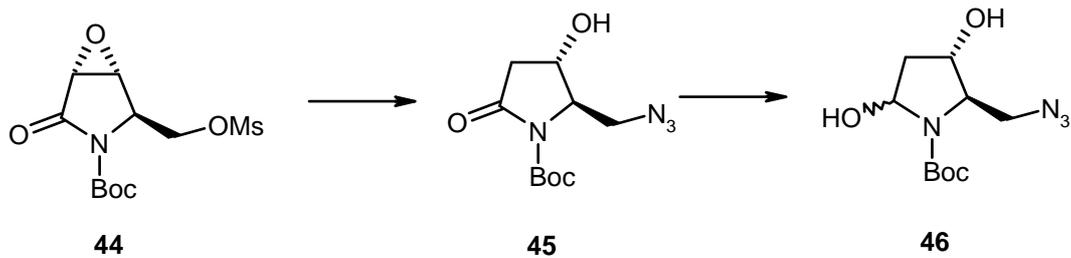
substituieren zu können, scheiterte, so dass auf eine alternative Syntheseroute ausgewichen werden musste.



- a)  $\text{CF}_3\text{COOH}$ , THF,  $\text{H}_2\text{O}$  b) 1.  $\text{Et}_3\text{SiCl}$ , Imidazol, DMF; 2.  $\text{Boc}_2\text{O}$ ,  $\text{NEt}_3$ , DMAP, THF c)  $\text{NEt}_3 \cdot \text{HF}$ , THF  
d)  $\text{MsCl}$ ,  $\text{NEt}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$

### Schema 8 Aktivierung der freien Hydroxygruppe zum Mesylat

Hierzu wurde nun das *N,O*-Acetal des Epoxids **22** hydrolysiert und versucht, die erhaltene primäre Hydroxyfunktion des Epoxy-Alkohols **42** in das Mesylat zu überführen. Da dies aufgrund der freien NH-Funktion des Amides zu Problemen führte, wurde zunächst die Hydroxygruppe selektiv mit der Triethylsilylschutzgruppe geblockt, anschließend die NH-Funktion mit  $\text{Boc}_2\text{O}$  in das Carbamat überführt und schließlich die Silylschutzgruppe selektiv mit  $\text{Et}_3\text{N} \cdot \text{HF}$  wieder abgespalten. Der erhaltene Boc-geschützte Alkohol **43** konnte letztlich mit Mesylchlorid und Triethylamin zu dem gewünschten Mesylat **44** umgesetzt werden.



**Schema 9**    Geplante Synthese zur Darstellung der Schlüsselverbindung **46**

Für die weiteren Arbeiten war nun geplant nach reduktiver Epoxidöffnung die Mesylfunktion gegen Azid zu substituieren. Nach Reduktion der Carbonylfunktion zum Halbamin **46** sollte schließlich die Schlüsselverbindung für die Tandem Wittig-[3+2]-Cycloaddition vorliegen.

## 2 Syntheseplanung und Aufgabenstellung

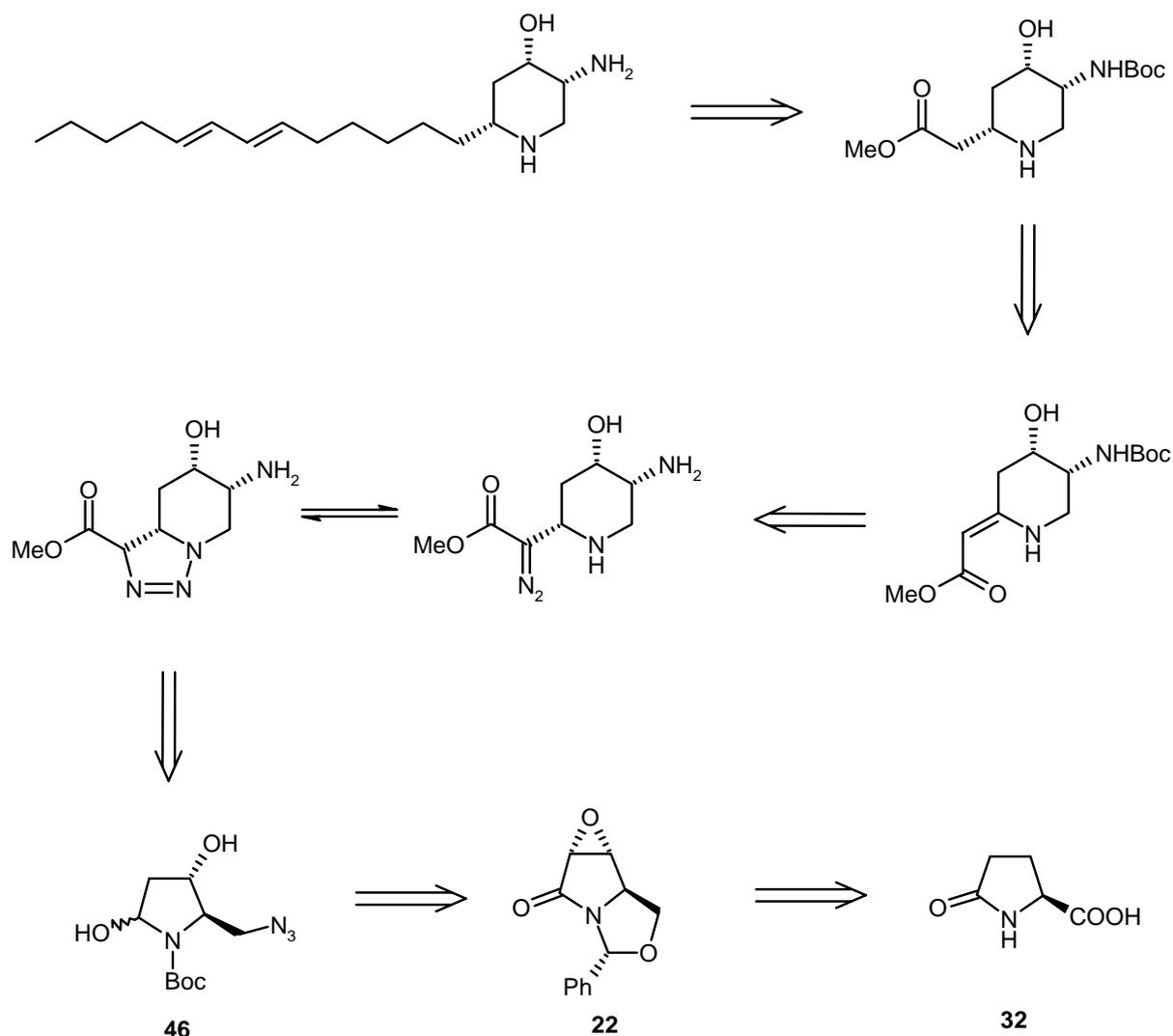
Ziel dieser Arbeit ist die Entwicklung einer stereoselektiven Synthese des Grundkörper der Pseudodistomine C und E über die Kaskade des Arbeitskreis eigenen Konzeptes der Tandem Wittig-[3+2]-Cycloaddition. Hierbei soll eine Optimierung der einzelnen Stufen stattfinden, so dass die Reaktionen im größeren Labormaßstab und zumindest zu Beginn der Synthesesequenz ohne aufwendige säulenchromatographische Reinigung durchgeführt werden können. Anschließend soll eine Möglichkeit zur Einführung der Seitenkette des Pseudodistomins E am Grundkörper aufgezeigt werden, um so erstmals eine Totalsynthese dessen zu verwirklichen.

Die retrosynthetische Analyse des Pseudodistomins E sah vor, die Seitenkette direkt an den fertig aufgebauten Piperidylessigsäureester anzubringen, der alle benötigten Substituenten in der erwünschten Konfiguration aufweist. Hier sollte die bereits in der Literatur an einem ähnlichen System durchgeführte Verknüpfung der Seitenkette über eine Cuprat-vermittelte C-C-Kupplungsreaktion mit einem Tosylat als Abgangsgruppe und dem benötigten Halogenmagnesiumolefin zum Pseudodistomin E führen. Hierzu muss der Ester nach Reduktion in ein Tosylat überführt werden und ein stereoselektiver Zugang zum Halogenolefin gefunden werden.

Der stereoselektive Aufbau des Grundkörpers als Piperidylessigsäureester ist über das Arbeitskreis eigene Konzept der Tandem Wittig-[3+2]-Cycloaddition geplant. Als Schlüsselverbindung hierfür soll das Halbaminal **46** dienen, das neben den benötigten Substituenten für den Grundkörper des Pseudodistomins noch eine Azidogruppe tragen muß. Dieses Halbaminal sollte eine Wittigreaktion mit Methoxycarbonylmethyltriphenylphosphoran eingehen und als Produkt einen  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Ester liefern, der eine intramolekulare Cycloaddition eingehen und so den Piperidingrundkörper als Triazolin-Diazoester-Gemisch aufbauen kann. Die Stereoselektivität der Cycloaddition spielt hierbei eine untergeordnete Rolle, da durch anschließende Stickstoffextrusion das Stereozentrum am C-2 über die Bildung eines vinylogenen Urethans aufgehoben und durch stereoselektive katalytische Hydrierung der entstandenen Doppelbindung die „all-cis“-Konfiguration festgelegt werden kann.

Zur Synthese des benötigten Halbaminals **46** sollte der bereits in meiner Diplomarbeit begonnene Weg zur Darstellung dessen vervollständigt werden. Ausgehend von der

kostengünstigen *S*-Pyroglutaminsäure muss zunächst die benötigte Hydroxyfunktion am C-4 eingeführt werden. Hierfür wird das Startmaterial nach Veresterung und Reduktion mit Benzaldehyd in einen Bicyclus (**40**) überführt. Nur durch diese Struktur kann eine Einführung der Doppelbindung und anschließende Epoxidierung erzielt werden. Eine weitere Optimierung dieser im Arbeitskreis entwickelter und in der Literatur bekannter Reaktionen soll die Synthese im größeren Labormaßstab erleichtern.

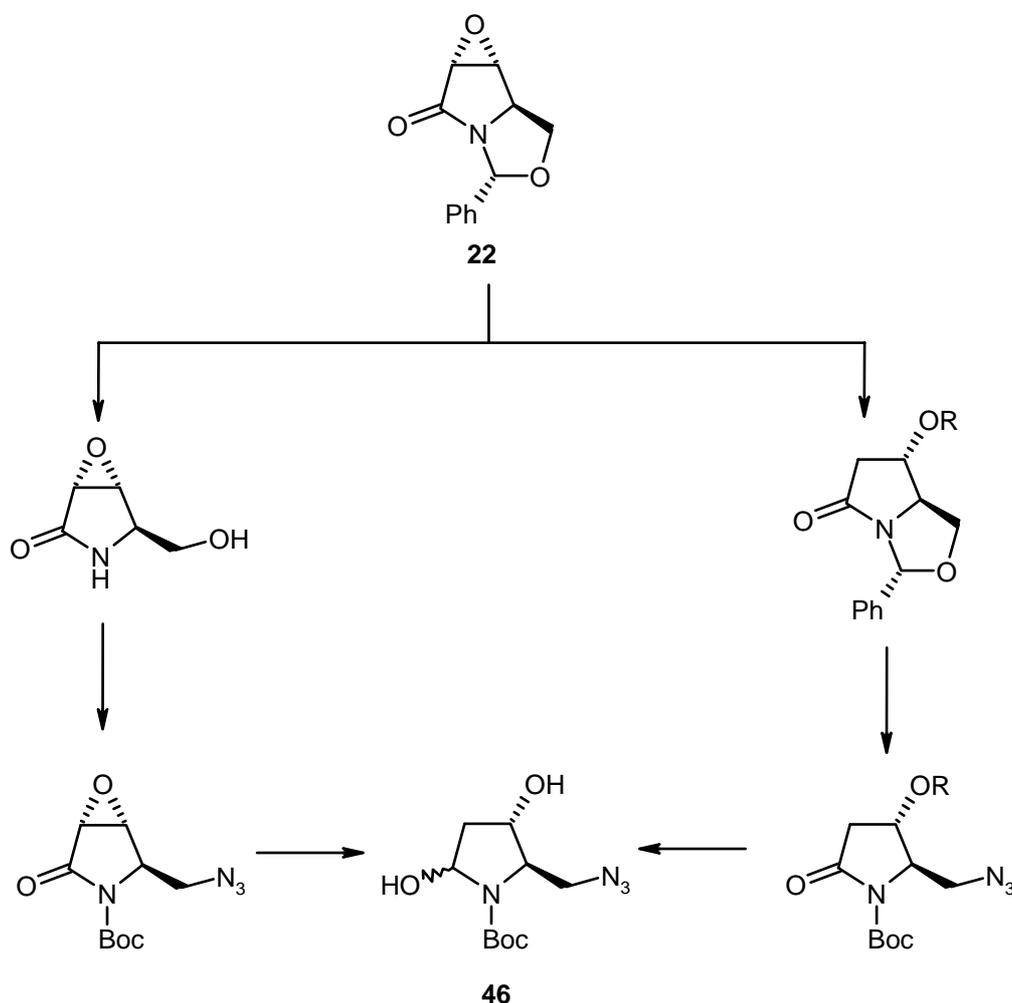


**Schema 10** Retrosynthetische Analyse zur Totalsynthese des Pseudodistomins E

Anschließend sieht die Strategie zwei alternative Wege zur Darstellung des Halbaminals **46** vor. Die erste Möglichkeit besteht darin, das Epoxid **22**, wie bereits in meiner Diplomarbeit beschrieben in den Boc-geschützten Epoxy-Alkohol **43** zu überführen und nach Aktivierung der Hydroxyfunktion die Substitution gegen Azid durchzuführen. Nach reduktiver

Epoxidöffnung und Einführung eventuell benötigter Schutzgruppen sollte schließlich die Reduktion der Carbonylfunktion zum Halbaminal **46** erfolgen.

Alternativ sollte zunächst eine selektive reduktive Epoxidöffnung stattfinden. Anschließend muss eine Schutzgruppe für die entstehende sekundäre Hydroxyfunktion gefunden werden, die bei den Bedingungen der darauf folgenden sauren Hydrolyse stabil ist. Als am geeignetsten scheinen hierfür zunächst Silylschutzgruppen zu sein. Nach saurer Hydrolyse des *N,O*-Acetals kann die freigewordene Hydroxyfunktion gegen Azid substituiert werden und nach Einführung des Boc-Substituenten am Stickstoff sollte schließlich die Reduktion zum Halbaminal **46** gelingen.



**Schema 11** Zwei strategische Möglichkeiten vom Epoxid **22** zum Halbaminal **46**.

### 3 Diskussion der Ergebnisse

*S*-Pyroglutaminsäure ist ein kostengünstiges Startmaterial für ex-chiral-pool Synthesen, das in der Literatur häufig zur Synthese verschiedenster Zielmoleküle eingesetzt wird. Auch im Arbeitskreis Herdeis wurde es häufig als Edukt zahlreicher Synthesestrategien herangezogen.<sup>[37,40,41]</sup> Für die geplante Synthese des Grundkörpers der Pseudodistomine C und E sollte es ebenfalls als geeignetes Ausgangsprodukt dienen.

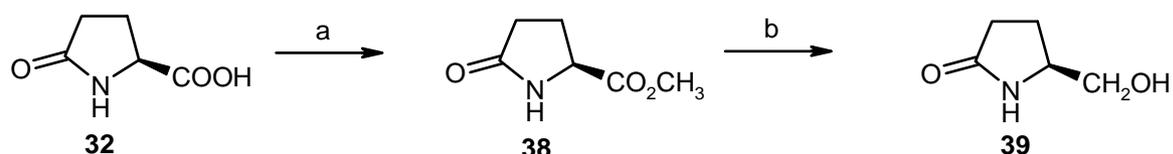
Zunächst sah die Syntheseplanung die Einführung der benötigten Hydroxyfunktion am C-4 der *S*-Pyroglutaminsäure vor. Dies sollte über die Einführung eines Epoxides in  $\alpha$ - und  $\beta$ -Position zum Lactam und einer anschließenden regioselektiven Epoxidöffnung zur Hydroxyfunktion gelingen. Hierfür wurden die im Arbeitskreis bekannte Methoden<sup>[32,40,41]</sup> zur Darstellung des Epoxides **22** aufgegriffen und optimiert.

#### 3.1 Optimierung der literaturbekannten Synthese des Epoxides **22**

##### 3.1.1 Reduktion der *S*-Pyroglutaminsäure (**32**) zu *S*-Pyroglutaminol (**39**)

Zunächst sollte die *S*-Pyroglutaminsäure (**32**) zu *S*-Pyroglutaminol (**39**) reduziert werden, um im weiteren Verlauf eine Substitution der Hydroxyfunktion gegen Azid vornehmen zu können. Hierzu musste zuerst eine Veresterung der Säure vorgenommen werden, um anschließend eine sanfte Reduktion zum Alkohol unter Erhaltung des Amides erzielen zu können. Diese Veresterung wurde bisher im Arbeitskreis nach einer Methode von Silverman<sup>[42]</sup> und Ishida<sup>[43]</sup> mit Thionylchlorid in trockenem Methanol durchgeführt. Da hier jedoch bei der Aufarbeitung SO<sub>2</sub> und HCl frei wurden, sollte die Veresterung nach einer alternativen Methode durchgeführt werden. Pfaltz et al.<sup>[44]</sup> verwendeten sauren Ionenaustauscher als Katalysator und erhitzen die Pyroglutaminsäure 4 Stunden unter Rückfluss in trockenem Methanol. Eine so durchgeführte Veresterung zeigte mittels NMR bei dieser Reaktionsdauer einen Umsatz von 85 %. Durch Erhitzen unter Rückfluss über Nacht konnte die Ausbeute jedoch auf 94 % angehoben werden. Aufgrund des sich einstellenden Gleichgewichtes zwischen Pyroglutaminsäure (**32**) und Pyroglutaminsäuremethylester (**38**) lief die Veresterung trotz des großen Überschusses an Methanol nicht quantitativ. Versuche zur Entfernung des während der Reaktion entstehenden Wassers durch hinzugefügten Molekularsieb, um das Gleichgewicht zugunsten des Produktes zu verschieben, führten zu Probleme, wie Verklumpung des Ionenaustauschers mit dem Molekularsieb und Trübung der

Lösung. Nach Abfiltrieren des Ionenaustauschers und Einrotieren des Lösungsmittels lag der Ester als farbloses Öl vor. Auf anschließende Destillation konnte verzichtet werden. Die Literatur<sup>[44]</sup> berichtet von einer Ausbeute von 97 % nach Destillation über eine Vigreuxkolonne. Diese Methode ermöglicht einen eleganten Weg zur Synthese des Pyroglutaminsäuremethylesters **37** in größerem Maßstab.



a) saurer Ionenaustauscher Dowex 50 WX 8 Bio Rad, MeOH abs., Rückfluss, 1d, 94 %; b) NaBH<sub>4</sub>, EtOH, 75 %.

### Schema 12 Veresterung und Reduktion der S-Pyroglutaminsäure (**32**).

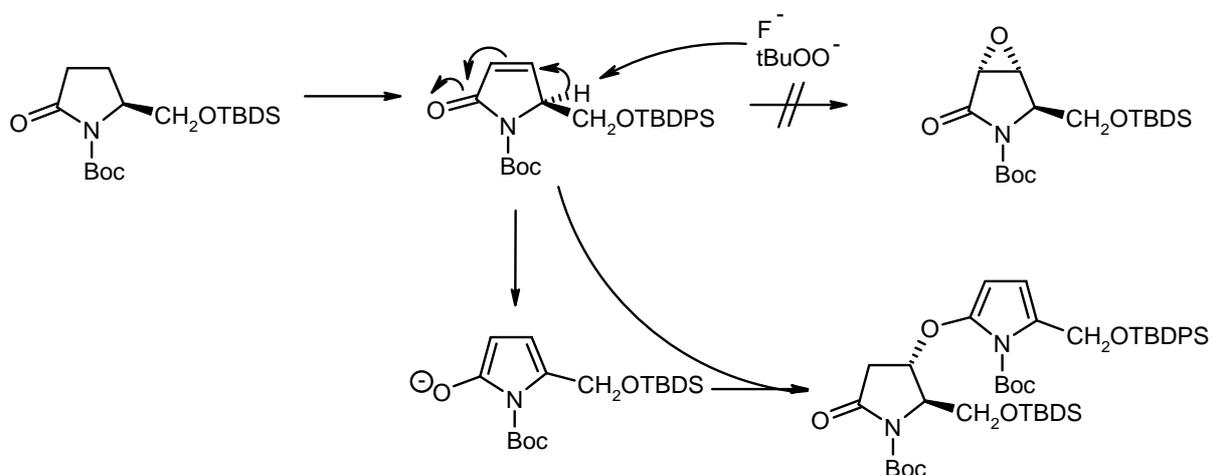
Die anschließende Reduktion des Esters **38** als Rohprodukt zum Pyroglutaminol (**39**) erfolgte nach bekannter Methode<sup>[42,43]</sup> unter Verwendung von Natriumborhydrid in Ethanol, welches eine selektive Reduktion des Esters in Anwesenheit des Lactams zeigte.<sup>[45]</sup> Die Aufarbeitung wurde hierbei jedoch modifiziert. Wie bereits in meiner Diplomarbeit<sup>[32]</sup> beschrieben, wird das Abfiltrieren der sehr feinen Borsäure durch Zugabe von Diethylether erleichtert. Die anschließende Zugabe von Methanol nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum erzielt eine Überführung der überschüssigen Borsäure in den leichter flüchtigen Borsäuretrimethylester.<sup>[46]</sup> Lässt man diese Mischung über Nacht rühren, entfernt anschließend das Lösungsmittel im Vakuum und letzte flüchtige Bestandteile im Ölpumpenvakuum, so kristallisiert das farblose Öl durch. Hierdurch kann auf eine Destillation im Ölpumpenvakuum verzichtet werden, die aufgrund der hohen thermischen Belastung zu enormen Ausbeuteverlusten führte. Das kristalline Rohprodukt kann zur weiteren Aufreinigung aus Essigsäureethylester umkristallisiert werden, was für unsere weiteren Schritte jedoch nicht nötig war. Zahlreiche durchgeführte Reaktionen zeigten, dass die Qualität des bei der Veresterung eingesetzten Ionenaustauschers von entscheidender Bedeutung für die Kristallisation des Öls war. Die besten Ergebnisse erzielten wir unter Verwendung des sauren Ionenaustauschers Dowex 50 WX 8 Bio Rad. Mehrmaliges Einsetzen des reaktivierten Ionenaustauschers führte zu einer Gelbfärbung des Öls und letztlich zu einer ungenügenden Tendenz zur Kristallisation. Fand keine Kristallisation statt, so konnte auch durch Erhitzen mit Essigsäureethylester kein Auskristallisieren erzielt werden und es musste

auf die aufwendige Methode der Destillation zurückgegriffen werden. Durch diese Aufarbeitung konnte eine Umsetzung im größeren Maßstab wesentlich erleichtert werden, da die Destillation einer größeren Menge an Rohprodukt aufgrund der lang andauernden thermischen Belastung zu ungenügenden Ausbeuten führte und eine mehrmalige Destillation kleiner Mengen erzwang.

### 3.1.2 Überführung des *S*-Pyroglutamins (39) in das Epoxid 22

Als nächstes sollte die benötigte Hydroxyfunktion am C-4 des Pyroglutamins (39) aufgebaut werden. Hierfür war die Einführung einer Doppelbindung in  $\alpha$ - und  $\beta$ -Position zum Lactam und anschließende Epoxidierung dieser vorgesehen. Im weiteren Verlauf sollte eine regioselektive Öffnung des Epoxids die gewünschte Hydroxyfunktion liefern. Der Umweg über das Epoxid musste gewählt werden, da frühere Arbeiten<sup>[41]</sup> in unserer Gruppe zeigten, dass 1,4-Additionen von *O*-Nucleophilen auf der Stufe eines ungesättigten Lactams nicht zum gewünschten Erfolg führten.

Zudem zeigten Arbeiten von Hubmann<sup>[41]</sup>, dass die Einführung einer Doppelbindung und anschließende versuchte Epoxidierung mittels *t*-BuOOH und Bu<sub>4</sub>NF dieser Pyrrolidinon-derivate nicht zum gewünschten Produkt, sondern durch Aromatisierung zu Pyrrolderivaten führten, welche schließlich mit noch vorliegendem Edukt eine 1,4-Addition eingehen können. Diese unerwünschte Addition wird durch die leichte Deprotonierbarkeit am C-5 als vinyloge  $\alpha$ -Stellung zu einem akzeptorsubstituierten Amid und das Entstehen eines Heteroaromaten begünstigt.



**Schema 13** Versuche zur Epoxidierung eines Pyrrolidinonderviates nach Hubmann<sup>[41]</sup>

Diese Nebenreaktion kann vermieden werden, wenn man ausgehend von Pyroglutaminol (**39**) durch Acetalisierung mit Benzaldehyd einen Bicyclus aufbaut. Hier findet man nach Einführung der Doppelbindung durch Umsetzung mit *t*-BuOOH keine Aromatisierung.

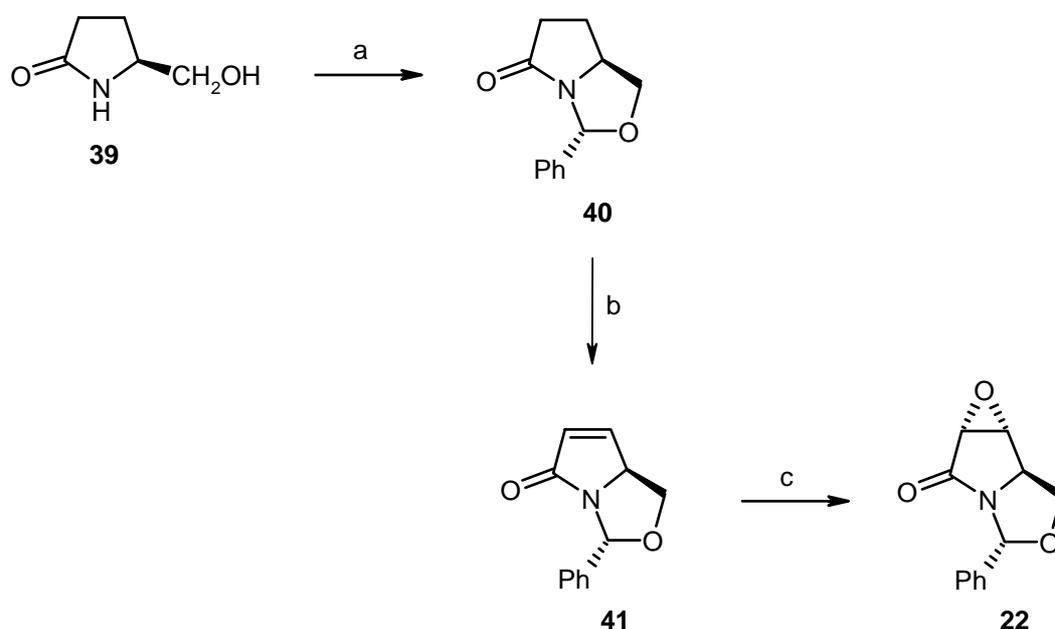
Dieses Wissen wurde aufgegriffen und **39** nach einer Methode von Thottahil<sup>[47]</sup> durch Acetalbildung mit Benzaldehyd in den Bicyclus **40** überführt. Laut Literatur<sup>[47,48]</sup> entsteht nur das Diastereomer mit *R*-Konfiguration am neu gebildeten Stereozentrum. Dies konnte Hubmann zusätzlich durch die Aufnahme einer Röntgenstrukturanalyse bestätigen. Das erstmalige Auskristallisieren von **40** in langen farblosen Nadeln gelang bereits während meiner Diplomarbeit durch Lösen in Diethylether und anschließender Zugabe von PE. Obwohl die analytischen Daten der reinen Verbindung mit denen der Literatur übereinstimmten, wies der Schmelzpunkt mit nur 40 °C eine große Abweichung von dem von Aschenbrenner<sup>[40]</sup> berichteten Schmelzpunkt von 70 °C auf. Aschenbrenner berichtete von einem Kristallisieren des destillierten Öls nach Tagen bis Wochen im Kühlschrank.

Das ungesättigte Lactam wurde bisher im Arbeitskreis nach zwei Methoden hergestellt. Hubmann<sup>[41]</sup> führte die Doppelbindung am Bicyclus nach Reich<sup>[49]</sup> und Sharpless<sup>[50]</sup> mittels Phenylselenylchlorid ein. Dabei wurde das Lactam unter milden Bedingungen in  $\alpha$ -Stellung mit dem Selenyl-Rest substituiert und anschließend oxidativ mit Wasserstoffperoxid zur Doppelbindung eliminiert. Aufgrund der Toxizität des Selens und der zudem sehr hohen Kosten des benötigten Selen-Reagenzes war Aschenbrenner<sup>[40]</sup> bemüht, eine preiswertere und weniger toxische Alternative zu finden. Abhilfe konnte die von Meyers<sup>[51]</sup> berichtete Methode bieten. Hier wurde mittels Phenylsulfinsäuremethylester und KH der Phenylsulfinylrest in  $\alpha$ -Stellung zum Lactam eingeführt und anschließend eine thermische Eliminierung in Anwesenheit von Natriumcarbonat durchgeführt. Da Aschenbrenner dies in sehr guten Ausbeuten auf den vorliegenden Bicyclus übertragen konnte, sollte dies die Methode der Wahl darstellen. Bereits in meiner Diplomarbeit<sup>[32]</sup> wurden erste Optimierungen vorgenommen, die im Rahmen dieser Arbeit weiter vertieft wurden. Der in meiner Diplomarbeit berichtete Einsatz einer katalytischen Menge an 18-Krone-6/KCN – Komplex zur Beschleunigung der Reaktion, konnte entfallen, da auch ohne Verwendung des Komplexes der Bicyclus **41** in der gleichen Reaktionsdauer und mit der gleichen Ausbeute gebildet werden konnte. Wichtig war zudem die Aufarbeitung mittels ges. NH<sub>4</sub>Cl-Lösung anstelle der von Aschenbrenner verwendeten Phosphorsäure, um eine Hydrolyse des Acetals zu verhindern.<sup>[32]</sup> Die Aufreinigung des orange gefärbten Rohproduktes wurde von Aschenbrenner durch Säulenchromatographie und anschließender Umkristallisation vorgenommen. Dies konnte bereits während meiner Diplomarbeit durch Digerieren mit

heißem Ligroin und anschließendem Dekantieren der Verunreinigung vereinfacht werden. Wie sich nun zeigte, lässt sich dieser Vorgang auch in dem kostengünstigeren Cyclohexan vornehmen. Das Vorgehen sah wie folgt aus: Das erhaltene orange gefärbte Öl wird zur Aufreinigung mit Cyclohexan versetzt und unter Rückfluss erhitzt. Beim langsamen Abkühlen ohne Rühren, ölt die gefärbte Verunreinigung zuerst aus. Die überstehende, etwas farblosere Lösung wird sofort dekantiert. Aus dieser Lösung separiert sich wiederum ein gefärbtes Öl. Die überstehende Lösung wird erneut abgetrennt. Dieser Vorgang wird wiederholt, bis die überstehende Lösung farblos ist. Aus der farblosen Lösung kristallisiert das Produkt im Kühlschrank in langen farblosen Nadeln. Die gefärbten Rückstände werden vereinigt, mittels DC auf Produkt überprüft und erneut mit heißem Cyclohexan wie beschrieben digeriert. Dieser Vorgang musste mitunter sehr häufig wiederholt werden, da die Kristallisation des Produktes bereits während des Abkühlens beim Dekantieren stattfand. Um dies eleganter zu gestalten, wurde nach einem alternativen Lösungsmittel gesucht, bei dem die Verunreinigung in Lösung bleiben sollte und das Produkt rein auskristallisierte. Dies gelang, indem das orange gefärbte ölige Rohprodukt mit Methanol unter Rückfluss erhitzt und nach Abkühlen auf Raumtemperatur zur Kristallisation in den Gefrierschrank bei  $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$  gestellt wurde. Hierbei fiel der ungesättigte Bicyclus **41** direkt in farblosen Nadeln an. Somit konnte der aufwendige Prozess der säulenchromatographischen Reinigung ersetzt werden, was die Darstellung in größerem Maßstab weiter vereinfachte.

Die Darstellung des Epoxids **22** aus dem ungesättigten Lactam **41** stellte Hubmann<sup>[41]</sup> wiederum vor Problemen. Während elektronenreiche Olefine üblicherweise mit Persäuren, wie z. B. *m*-Chlorperbenzoesäure, epoxidiert werden, haben sich für elektronenarme Doppelbindungen, vor allem für  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Carbonylverbindungen, basenkatalysierte Umsetzungen mit  $\text{H}_2\text{O}_2$  oder *t*-BuOOH bewährt.<sup>[52,53]</sup> Zahlreiche Versuche nach literaturbekannten Vorschriften zur Epoxidierung der von Hubmann synthetisierten ungesättigten Lactame scheiterten. Erst die Kombination der Vorschriften von Yoshikoshi<sup>[54]</sup> und Colonna<sup>[55]</sup>, die die Epoxidierung von basenempfindlichen Systemen beschrieben, führten mit zufrieden stellenden Ausbeuten zum Erfolg. Hierfür wurde der ungesättigte Bicyclus **41** in DMF gelöst, mit  $\text{K}_2\text{CO}_3$  und *t*-BuOOH versetzt und nach einer halben Stunde Rühren bei Raumtemperatur bis zur Vervollständigung der Reaktion  $\text{Bu}_4\text{NF}$  hinzugegeben. In diesem polaren, aprotischen Lösungsmittel wirkt das weitgehend „nackte“ Fluoridion als Base und deprotoniert das Peroxid zum Peroxid-Anion, welches dann an die Doppelbindung addiert. Anschließend Eliminierung von *t*-Butanolat führt unter Ringschluß zum Epoxid. Eine Kristallisation des öligen Rohproduktes nach der Aufarbeitung mit einem Lösungsmittel-

gemischt aus EtOAc und *n*-Hexan, wie von Aschenbrenner<sup>[40]</sup> beschrieben, war nicht nötig, da das Rohprodukt unter heftigem mechanischem Rühren auskristallisierte. Auch hier konnte die in meiner Diplomarbeit entwickelte Methode zur Aufreinigung mittels Digerieren mit heißem Cyclohexan, wie bereits beim ungesättigtem Lactam **41** angewendet, durch das Lösen in Methanol unter Rückfluss und anschließendem Kristallisieren bei  $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$  erleichtert werden. Die Reaktion lieferte hochgradig stereoselektiv das *anti*-Diastereomer, bei dem das voluminöse *t*-Butylhydroperoxid-Anion von der konvexen Seite angreift. Dies wurde von Hubmann<sup>[41]</sup> mittels einer Röntgenstrukturanalyse des Epoxids **22** belegt.



a) PhCHO, *p*-TosOH $\cdot$ H<sub>2</sub>O, Toluol, 86 % b) 1. PhSO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, KH, THF; 2. Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Toluol; 86% c) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, *t*-BuOOH, Bu<sub>4</sub>NF $\cdot$ H<sub>2</sub>O, 87 %.

#### Schema 14 Darstellung des Epoxids **22**.

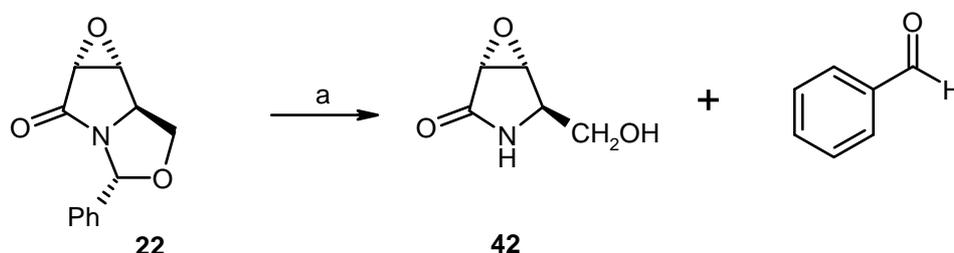
Durch Optimierung der beschriebenen im Arbeitskreis entwickelten und in der Literatur bekannten Synthesen war nun eine einfache Darstellung des Epoxids **22** im größeren Labormaßstab ohne aufwendige Reinigungstechniken zugänglich geworden.

## 3.2 Versuche zur Darstellung der Schlüsselverbindung über eine Tandem Wittig-[3+2]-Cycloaddition

### 3.2.1 Saure Hydrolyse des *N,O*-Acetals des Epoxids **22** und anschließende Aktivierung der Hydroxyfunktion

Zunächst sollte unter Erhaltung der Epoxystruktur eine saure Hydrolyse des Acetals stattfinden. Diese Reaktion wurde von Langlois<sup>[56]</sup> ohne experimentelle Daten bereits publiziert. Sie postulierte den entstehenden Alkohol jedoch nur als Zwischenstufe, ohne ihn zu isolieren. Hierzu wurde von Aschenbrenner<sup>[40]</sup> in NMR-Versuchen verschiedene Bedingungen getestet. Als am besten geeignet fand sie ein 1:1 Gemisch aus THF und 39 %iger Trifluoressigsäure in Wasser. Diese Methode wurde bereits in meiner Diplomarbeit aufgegriffen. Jedoch konnte das Ende der Reaktion durch DC-Kontrolle nicht wie von ihr berichtet bereits nach 1 h festgestellt werden. Vollständige Umsetzung des Eduktes war erst nach 22 h erreicht. Auch die Aufarbeitung gestaltete sich nicht ohne Schwierigkeiten. Aschenbrenner destillierte die Lösungsmittel bei 30 °C am Rotationsverdampfer. Dabei musste die Temperatur genau eingehalten werden, da sonst eine Zersetzung des gewünschten Epoxy-Alkohols **42** stattfand. Sie gab außerdem noch dreimal Dichlormethan hinzu und destillierte erneut. Ebenso war die Reinigung von **42** nicht problemlos. Schließlich gelang es jedoch, die säulenchromatographische Reinigung durch Ausfällen des Produktes zu ersetzen. Hierzu versetzte sie den Rückstand mit wenigen Tropfen Triethylamin und kristallisierte das Produkt mit MeOH, EtOAc und Et<sub>2</sub>O in einer Ausbeute von 74 % aus.<sup>[40]</sup> Nach dieser Methode konnte in eigenen Versuchen, das Produkt leider nicht kristallin erhalten werden. Die Probleme beim Kristallisieren traten wohl aufgrund der im Verhältnis freiwerdenden großen Mengen an Benzaldehyd auf. Deswegen wurde die Aufarbeitung modifiziert und nach beendeter Reaktion sofort mehrmals mit PE extrahiert um das Benzaldehyd zu entfernen. Erst anschließend wurde die wässrige Phase bei 30 °C am Rotationsverdampfer destilliert. Zudem wurde noch dreimal Isopropanol hinzugefügt und erneut bei 30 °C destilliert um Restspuren von Wasser azeotrop zu entfernen. Das schwach gelbe, sehr zähe Öl kristallisiert mit Hilfe eines Impfkristalles durch und der Epoxy-Alkohol **42** konnte mit einem Gemisch von Isopropanol/Diethylether = 2:1 und 2 Tropfen Triethylamin in farblose Kristallen ausgefällt werden. Hierbei war es sehr wichtig, erst das Öl zu kristallisieren, anschließend die Kristalle in Isopropanol und Triethylamin unter heftigem Rühren zu lösen und durch sehr langsame

Zugabe von Diethylether auszufällen. So konnten farblose Kristalle von **42** in 65 %iger Ausbeute erhalten werden.<sup>[32]</sup> Diese Ausbeute konnte jedoch auch nur bei Ansätzen in der Größenordnung von 100 mg erzielt werden. Wurde die Ansatzgröße auf 2 g erhöht, gelang die Kristallisation in wesentlich niedrigeren Ausbeuten.



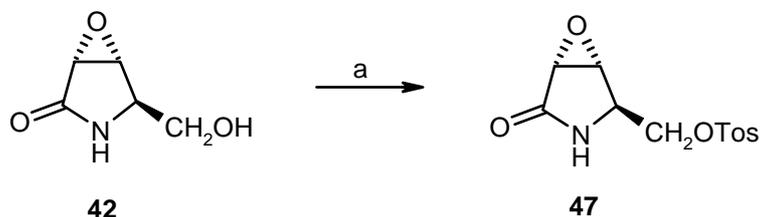
a) CF<sub>3</sub>COOH, THF, H<sub>2</sub>O, 65 %

### Schema 15 Saure Hydrolyse des *N,O*-Acetals unter Beibehaltung des Epoxids

Die freigewordene Hydroxyfunktion des Epoxy-Alkohols **42** sollte nun im weiteren Verlauf gegen die für die Tandem Wittig-[3+2]-Cycloaddition benötigte Azidofunktion substituiert werden. Um dies zu ermöglichen sollte eine Aktivierung der Hydroxyfunktion für eine nucleophile Substitution stattfinden. Gebräuchlich sind Überführungen in Halogene oder Sulfonsäurederivate. Der von Gühtlein<sup>[37]</sup> angewandte Austausch der Hydroxygruppe mit Triphenylphosphin und Tetrabrommethan nach Appel<sup>[57]</sup> wurde als nicht geeignet angesehen, da hier die Gefahr der Epoxidöffnung bestand. Die im Arbeitskreis gängigen Methoden<sup>[34,35]</sup> zur Überführung der Hydroxyfunktion in die gegenüber Substitutionen wesentlich reaktivere Mesylyfunktion wurden bereits in meiner Diplomarbeit<sup>[32]</sup> getestet und musste über die umständliche Abfolge von Schützen der Hydroxyfunktion als Silylether, anschließendes Schützen der NH-Funktion als Carbamat und letzliches Entschützen der Hydroxyfunktion laufen, um diese Mesylieren zu können. Um dies umgehen zu können, sollte das im Vergleich zum Mesylchlorid elektrophilere Tosylchlorid Verwendung finden.

Nach einer Vorschrift von Costa<sup>[58]</sup> wurde der Epoxy-Alkohol **42** bei – 10°C mit Tosylchlorid in Anwesenheit von Triethylamin und einer katalytischen Menge DMAP versetzt. Da **42** in THF nicht in Lösung gebracht werden konnte, wurde auf Acetonitril als Lösungsmittel zurückgegriffen. Selbst hier konnte keine vollständige Löslichkeit erreicht werden. Bei der Verwendung von DMF als Lösungsmittel fand keine gewünschte Reaktion statt. Eine vollständige Umsetzung des Eduktes wurde erst dann erreicht, wenn die Reaktion möglichst lange bei tiefer Temperatur gehalten wurde (7 h) und erst allmählich über Nacht auf

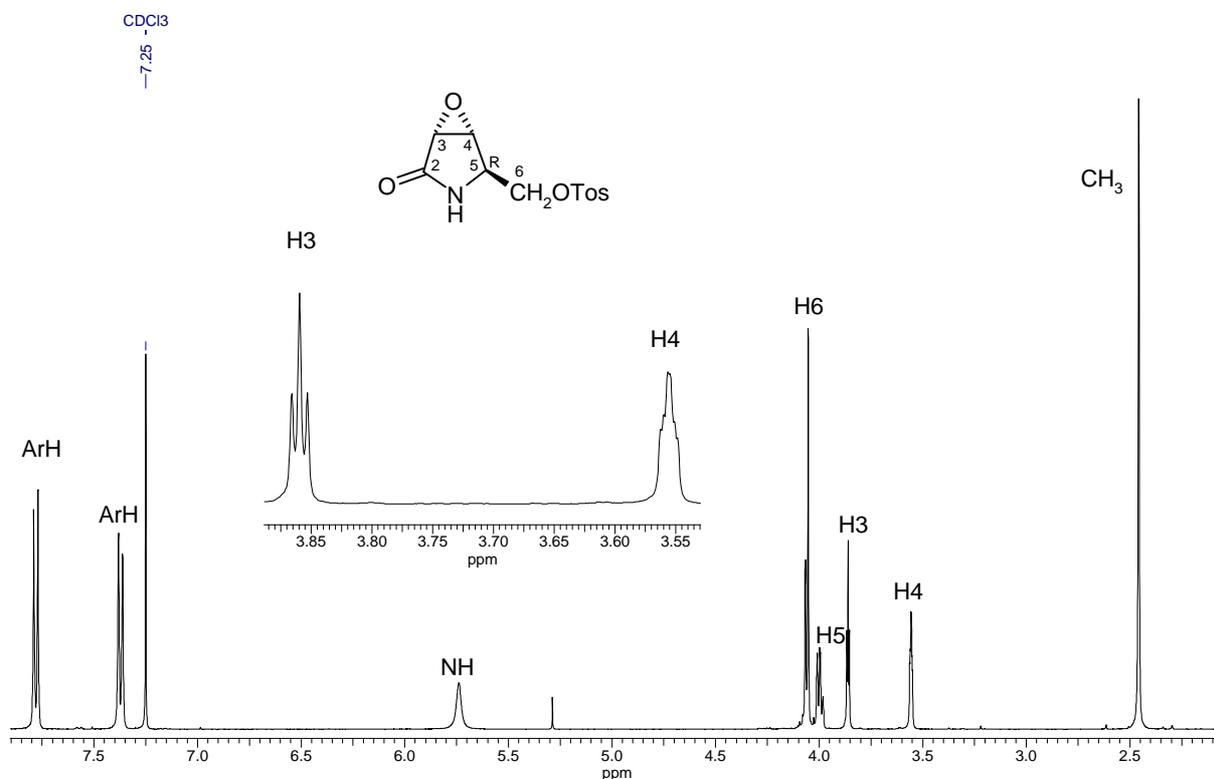
Raumtemperatur erwärmt wurde. Wichtig war zudem eine Zugabe der Reagenzien bei  $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ , da bei Zugabe bei  $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$  keine vollständige Reaktion stattfand. Nach Aufarbeitung wurde der Rückstand mit Diethylether digeriert um überschüssiges Tosylchlorid zu entfernen und aus Dichlormethan umkristallisiert.



a) TosCl,  $\text{NEt}_3$ , DMAP,  $\text{CH}_3\text{CN}$ ,  $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$  bis RT

### Schema 16 Tosylierung des Epoxy-Alkohols **42**.

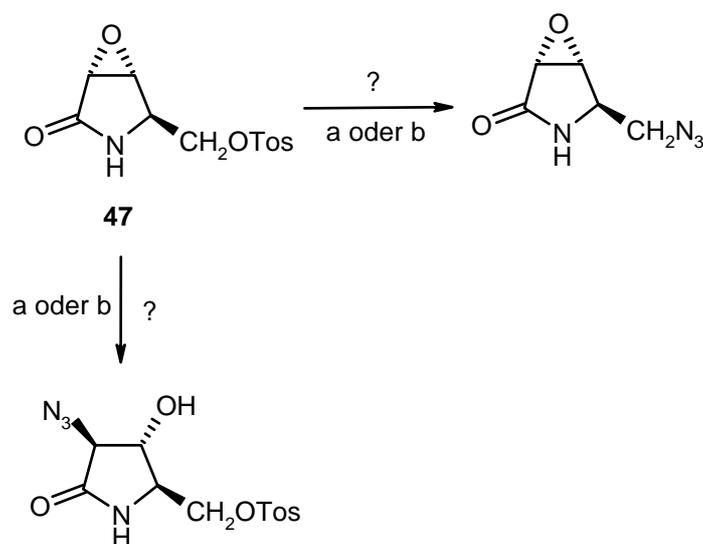
Interessant im  $^1\text{H-NMR}$ , das in  $\text{CDCl}_3$  gemessen wurde, ist die Fernkopplung der beiden Brückenkopf-Wasserstoffatome mit dem NH-Proton. Nach Austausch in  $\text{D}_2\text{O}$  erhält man ein vereinfachtes Spektrum an dem die typisch kleinen Kopplungen von cis-ständigen vicinalen Protonen wiedergefunden wurden. Dieses Phänomen fand auch Aschenbrenner<sup>[40]</sup> nach Silylierung des Epoxy-Alkohols **42**.



**Abbildung 5** Fernkopplung im  $^1\text{H-NMR}$  der Epoxid-Protonen H3 und H4 des Tosylats **47** mit dem NH.

### 3.2.2 Versuche zur Substitution des Tosylrestes gegen Azid

Nach Aktivierung des Epoxy-Alkohols **42** zum Tosylat **47** sollte nun die nucleophile Substitution gegen Azid erfolgen. Dies sollte nach im Arbeitskreis gängigen Methoden unter Erhitzen des Tosylats auf 70°C für einen Tag mit  $\text{NaN}_3$  in DMSO bzw.  $\text{LiN}_3$  in DMF durchgeföhrt werden.<sup>[33,34c]</sup> In beiden Fällen konnte zwar eine Umsetzung mittels DC-Kontrolle festgestellt werden, aber kein gewünschtes Produkt isoliert werden. Dieser mangelnde Erfolg könnte in verschiedenen Erklärungen begründet sein. Zum einem legt die große Polarität des Tosylats **47** nahe, dass das gegen Azid substituierte Lactam eine zu hohe Löslichkeit in Wasser aufweist und somit nicht mit organischen Lösungsmitteln bei der Aufarbeitung extrahiert werden kann. Um diesen Faktor der Polarität umgehen zu können, wurde nun versucht, das Azid nur *in situ* zu erzeugen und die freie Aminofunktion des Lactams sofort durch Umsetzung mit  $\text{Boc}_2\text{O}$  und  $\text{NEt}_3$ , sowie eine katalytische Menge an DMAP, in das Boc-geschützte Derivat zu überföhren. Jedoch konnte auch so kein gewünschtes Produkt isoliert werden.



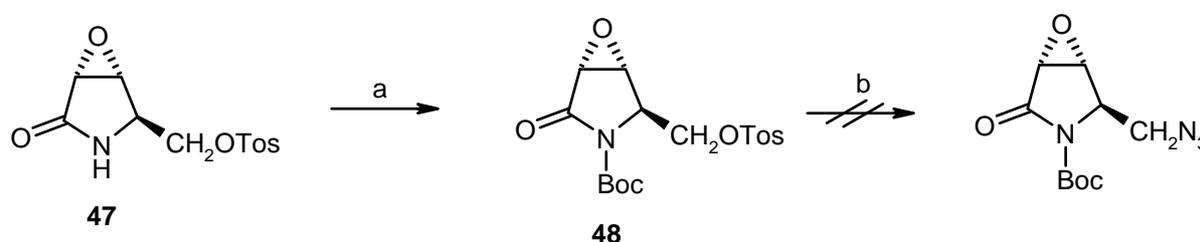
a)  $\text{NaN}_3$ , DMSO, 1 Tag, 70 °C b)  $\text{LiN}_3$ , DMF, 1 Tag, 70°C.

#### Schema 17 Versuche zur Azideinföhderung am Tosylat **47**.

Zum anderen besteht natürlich die Möglichkeit des nucleophilen Angriffs des Azid-Anions auf das Epoxid, wodurch ein ebenfalls sehr polarer Azidoalkohol entstehen müsste. Nucleophile Angriffe von Natriumazid auf Epoxide sind durchaus in der Literatur<sup>[59,60]</sup>

bekannt und wurden auch im Arbeitskreis<sup>[40]</sup> durchgeführt. Zwar sehen die Bedingungen hier ein längeres Erhitzen unter Rückfluß in einem Methanol/Wassergemisch vor und zudem wird die Verwendung von  $\text{NH}_4\text{Cl}$  zum Abfangen der freiwerdenden Base beschrieben, jedoch kann man nicht ausschließen, dass auch unter oben genannten, ebenfalls recht drastischen Bedingungen, eine Öffnung des Epoxides stattfinden könnte.

Trotz der zusätzlichen Möglichkeit des nucleophilen Angriffs auf das Carbonylzentrum der Amidstruktur, der an einem akzeptorsubstituierten Lactam ermöglicht wird, wurde die freie Aminofunktion des Tosylats **47** mit  $\text{Boc}_2\text{O}$ ,  $\text{NEt}_3$  und einer katalytischen Menge an DMAP geschützt, um so die Polarität des gewünschten Azides zu verringern. Das so erhaltene Boc-geschützte Tosylat **48** wurde nun mit  $\text{NaN}_3$  in DMSO versetzt und einen Tag bei  $70^\circ\text{C}$  gerührt, aber auch dies führte nicht zum Ziel.



a)  $\text{Boc}_2\text{O}$ ,  $\text{NEt}_3$ , DMAP, THF, 3 h, RT, 68% b)  $\text{NaN}_3$ , DMSO,  $70^\circ\text{C}$ , 1d.

### Schema 18 Schützen des Tosylats **47** mit $\text{Boc}_2\text{O}$ und versuchte Substitution gegen Azid

Diese Ergebnisse zeigten, dass das Vorhandensein des Epoxides aufgrund seiner Reaktivität und Polarität Probleme aufwarf. Zudem lief die saure Hydrolyse des *N,O*-Acetals des Epoxides **22** nur in ungenügenden Ausbeuten und erwies sich bei größeren Ansätzen als nicht akzeptables Nadelöhr zu so einem frühen Zeitpunkt der Syntheseplanung. Somit schien es sinnvoll die alternative Syntheseroute zu verfolgen, die zunächst die regioselektive Epoxidöffnung von **22** zum Alkohol und anschließende Hydrolyse des *N,O*-Acetals vorsah.

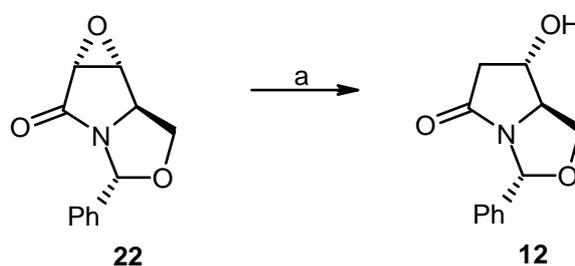
### 3.2.3 Reduktive chemo- und regioselektive Epoxidöffnung

Für die Reduktion von Epoxiden ist eine Vielzahl von Reagenzien in der Literatur bekannt, jedoch schränkt die Anwesenheit des Lactams und des Acetals die Auswahl ein. Im Arbeitskreis<sup>[40,41]</sup> wurde bisher zur Reduktion des Epoxides **22** Aluminium-Amalgam eingesetzt. Dies ist aufgrund seiner Toxizität und zeitintensiver Darstellung, so wie der Schwierigkeit diese Reaktion im größeren Maßstab zu führen, als wenig geeignet für unsere Synthesepaltung anzusehen. Somit sollte eine alternative Möglichkeit gefunden werden, mit welcher die regioselektive Epoxidöffnung auch im größeren Maßstab durchführbar ist. Übliche Reduktionsmittel wie Lithiumaluminiumhydrid, Lithiumborhydrid oder Boran sind nicht geeignet, da sie Lactame schneller reduzieren als Epoxide.<sup>[61]</sup> Durch Zugabe von Lewis-Säuren kann aber die Chemoselektivität zugunsten von Epoxiden verschoben werden. Die Lewis-Säure koordiniert mit dem Epoxid-Sauerstoff und erhöht dadurch dessen Reaktivität gegenüber Reduktionsmitteln. So reduziert Lithiumborhydrid Epoxide schneller als Natriumborhydrid.<sup>[61]</sup> Einige Methoden wurden bereits von Hubmann<sup>[41]</sup> und Aschenbrenner<sup>[40]</sup> auf die Übertragbarkeit auf das Epoxid **22** getestet. So versuchte Aschenbrenner erfolglos nach Ranu<sup>[62]</sup> die Reduktion des Epoxids mit auf Kieselgel aufgezogenem Zinkborhydrid. Sie wandte wie von Yamakawa und Nishitani<sup>[63]</sup> beschrieben, Zinkstaub/Essigsäure auf das System an und versuchte es mit dem einfachen Reagenz Natriumborhydrid. Jedoch führte beides nicht zur gewünschten Ringöffnung. Auch eine katalytische Hydrierung<sup>[65]</sup> brachte nicht den gewünschten Erfolg. Hubmann<sup>[41]</sup> testete das milde System Natriumiodid/Natriumacetat, allerdings führte dies zum  $\alpha$ -Iod- $\beta$ -Hydroxy-Lactam.

Das Finden einer geeigneten Methode zur regioselektiven Reduktion des Epoxides **22** war zudem ein Schwerpunkt meiner Diplomarbeit.<sup>[32]</sup> Hier wurden weitere Möglichkeiten getestet. Das von Langlois<sup>[66]</sup> angewandte Reduktionsmittel Natriumborhydrid mit  $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  in THF brachte keine Umsetzung. Vankar<sup>[67]</sup> beschrieb das sehr milde Reduktionsmittel Zink/Chlortrimethylsilan um Epoxide in Alkohole zu überführen. Dies führte aufgrund seiner Lewis-Acidität vermutlich zur Spaltung des *N,O*-Acetals und zu anschließender Zersetzung. Weiter berichtete Finan et al.<sup>[68]</sup> von der reduktiven Ringöffnung von Allylalkohol-Epoxiden mit DIBAL-H. In Anlehnung daran, wurde das Epoxid **22** mit DIBAL-H in trockenem Dichlormethan bei  $-10\text{ }^\circ\text{C}$  umgesetzt, jedoch konnte auch hier das gewünschte Produkt nicht nachgewiesen werden. Erfolgreich dagegen war die Umsetzung des Epoxides **22** mit  $\text{CuBr} \cdot \text{DMS}$  und *sec.* BuLi bei  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  in Diethylether nach einer Arbeitskreismethode. Nach

2 h 10 min konnte der gewünschte Alkohol **12** in einer Ausbeute von nur 38 % isoliert werden. Nachteilig ist, dass die benötigten Reagenzien in einem sehr hohen Überschuß (10 Äq CuBr·DMS, 20 Äq sec. BuLi) eingesetzt werden mussten. Der Versuch, die benötigten Äquivalente auf ein Fünftel zu reduzieren, scheiterte. Dies und die wenig zufriedenstellende Ausbeute ließen die Methode als nicht geeignet erscheinen. Eine sehr interessante Alternative bot die chemoselektive und regioselektive reduktive Öffnung von Epoxiden durch single electron transfer (SET) vermittelt durch niedervalentes Titanocenchlorid, das in situ aus Titanocendichlorid und Zink bzw. Mangan hergestellt wird.<sup>[69,70,71]</sup> Angewandt auf das Epoxid **22** wurde der gewünschte Alkohol **12** zwar isoliert, aber leider nur in einer Ausbeute von 57 %. Nachteilig erwies sich zudem, dass sowohl das Titanocendichlorid, als auch das Reduktionsmittel Zink- oder Manganstaub in mindestens stöchiometrischen Mengen eingesetzt werden musste. Dies ist besonders bei der Aufarbeitung und wegen den Kosten ein großer Nachteil. Eine Lösung bot hier der von Gansäuer<sup>[69,70]</sup> und Hardoiun<sup>[71]</sup> berichtete **katalytische** Einsatz von Titanocendichlorid. Eine Kombination aus beiden Vorschriften lieferte eine Reduktion des Epoxides in einer Ausbeute von 70 %. Im Rahmen dieser Arbeit erwies sich aber auch dieses Verfahren als nicht geeignet für Ansätze im größeren Maßstab. Als Methode der Wahl sollte hier die von Langlois<sup>[72]</sup> berichtete Öffnung des Epoxids **22** zum Alkohol **12** nach einer Vorschrift von Molander<sup>[73]</sup> unter Verwendung von Samariumdiodid in Methanol/THF dienen. Samariumdiodid fungiert als „Ein-Elektronen-Donor“ und findet mittlerweile eine große Anwendungsbreite in der organischen Chemie.<sup>[74]</sup> Auch bei der Epoxidreduktionen von  $\alpha,\beta$ -Epoxy-Ketonen scheint es ein äußerst elegantes Reagenz darzustellen. Trotz der von Langlois berichteten hervorragenden Ausbeute von 95 % bei der Reduktion des Epoxides **22** schien dies zunächst aufgrund der hohen Kosten der einzusetzenden Samariumdiodid-Lösung in THF als ungeeignet. Abhilfe brachte hier jedoch eine Vorschrift von Imamoto<sup>[75]</sup> nach der die einfache Darstellung einer preiswerteren Samariumdiod-Lösung möglich wurde. Imamoto beschreibt die Zugabe von elementarem Iod zu einer Suspension von Samarium (40 mesh) in leichtem Überschuss in trockenem THF. Innerhalb weniger Minuten setzt eine leicht exotherme Reaktion unter Bildung einer gelben Suspension von SmI<sub>3</sub> ein. Diese wird unter Rückfluss erhitzt und durch den vorhandenen Überschuss an Samarium zu SmI<sub>2</sub> reduziert. Erkennbar wird dies an der allmählichen Grünfärbung bis hin zum tiefen Blaugrün des Sm<sup>2+</sup>. Nach Erhitzen unter Rückfluss über Nacht wird so eine 0.1 M SmI<sub>2</sub>-Lösung in THF erhalten. Der Gehalt der Lösung wurde mittels Titration bestimmt. Weiter berichtet Imamoto, dass eine konzentriertere Lösung aufgrund der schlechten Löslichkeit von SmI<sub>2</sub> in THF nicht erhalten werden konnte. Stattdessen erhält man

nach dem gleichen Verfahren mit einer geringeren Menge an THF eine Suspension von  $\text{SmI}_2$ . Nach diesem Verfahren wurde nun eine  $\text{SmI}_2$ -Lösung in THF hergestellt. Wichtig hierbei war das Arbeiten unter absoluten Ausschluss von Luftsauerstoff und die Verwendung von absolut wasserfreiem THF. Um die einzusetzende Menge an Lösungsmittel etwas reduzieren zu können, wurden Versuche unternommen eine konzentriertere Suspension herzustellen. Am Optimalsten erwies sich eine Konzentration von 0.3 M, da bei größeren Konzentrationen eine schlechtere Durchmischung der Reaktion aufgrund des Bodensatzes stattfand und somit die Ausbeute zurückging. Dies entsprach einem benötigten Volumen an THF von 1 Liter bei einer Ansatzgröße von 0.30 mol Iod und 0.33 mol (50 g) Samarium. Mit dieser Menge an hergestellter 0.3 M  $\text{SmI}_2$ -Suspension in THF gelang die Reduktion von etwa 33 g an Epoxid **22** in einer Ausbeute von 95 %. Der Alkohol **12** kristallisierte nach Aufarbeitung direkt aus und konnte durch Rühren mit MTBE gereinigt werden. Die Zugabe von Iod zur Samarium-Suspension in THF musste bei größeren Ansätzen aufgrund der exothermen Reaktion jedoch unter Eiskühlung und Verwendung eines Rückflusskühlers erfolgen. Nach beendeter Bildung von  $\text{SmI}_3$  wurde das Eisbad gegen ein Ölbad ausgetauscht und unter Rückfluss erhitzt.



a)  $\text{SmI}_2$  (0.3M in THF), THF, MeOH, - 78°C, 1 h, 95 %.

### Schema 19 Reduktive Epoxidöffnung mit $\text{SmI}_2$

Somit stellte  $\text{SmI}_2$  ein optimales Reagenz dar, um in exzellenten Ausbeuten und zudem sehr kurzen Reaktionszeiten eine chemo- und regioselektive Reduktion des Epoxides **22** zum Alkohol **12** zu erzielen. Durch Ersetzen der gekauften Lösung gegen eine selbst hergestellte Suspension von  $\text{SmI}_2$  konnten die Kosten und die benötigten Mengen an absoluten THF etwas reduziert werden, so dass der Einsatz im größeren Maßstab vertretbar wurde.

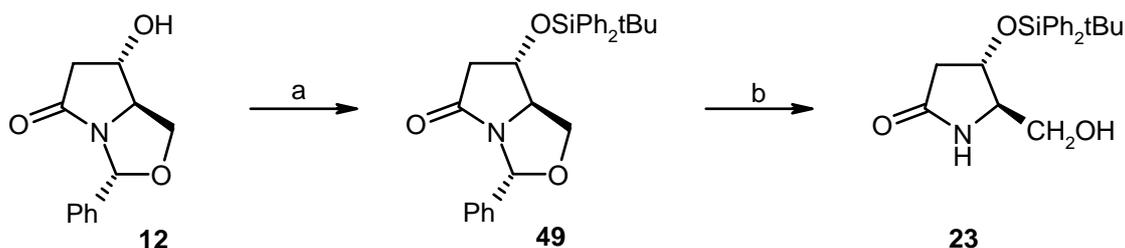
### 3.2.4 Schützen der Hydroxyfunktion des Alkohols **12** und anschließende saure Hydrolyse des *N,O*-Acetals

Die sekundäre Hydroxyfunktion des Alkohols **12** sollte nun geschützt werden, damit nach anschließender saurer Hydrolyse des *N,O*-Acetals der erhaltene primäre Alkohol problemlos gegen Azid substituiert werden konnte. Hier musste also eine Schutzgruppe gefunden werden, die unter sauren Bedingungen genügend Stabilität zeigte. Zudem sollte durch die Schutzgruppe die Lipophilie erhöht werden, um eine leichtere Isolierbarkeit zu gewährleisten. Die Wahl fiel hier auf die Gruppe der Silylether, da diese auch aus sekundären Alkoholen gut darstellbar sind und durch Behandeln mit Fluorid-Reagenzien eine leichte Abspaltbarkeit ermöglichen. Aufgrund der geringen sterischen Ansprüche sollte zunächst der TBDMS-Ether dargestellt und anschließend einer sauren Hydrolyse unterzogen werden. Hierzu wurde **12** erfolgreich nach einer Methode von Corey<sup>[76]</sup> mit TBDMS-Cl und Imidazol in DMF bei Raumtemperatur umgesetzt, jedoch konnten keine Bedingungen gefunden werden, bei denen die saure Hydrolyse des *N,O*-Acetals unter Erhalt der Schutzgruppe gelang. Somit sollte der Alkohol **12** alternativ in den TBDPS-Ether überführt werden, der zwar sterisch anspruchsvoller ist, dafür aber eine größere Stabilität gegen über Säuren<sup>[77]</sup> aufzeigte. Zudem hatte diese Schutzgruppe gegenüber der TBDMS-Schutzgruppe den Vorteil, dass aufgrund der Phenylreste eine UV-Fluoreszenz Löschung bei 254 nm vorliegt und somit eine leichtere DC-Kontrolle vollzogen werden kann. Die Darstellung des TBDPS-Ethers **49** folgte analog zu Coreys Vorschrift unter Verwendung von TBDPSCl und Imidazol in DMF. Bereits nach 1 Stunde war die Reaktion beendet und konnte laut Vorschrift mit Methanol versetzt werden, um überschüssiges Silylreagenz in den Methoxyether zu überführen, der leichter entfernbar ist. Nach einer weiteren Stunde Rühren wurde wässrig aufgearbeitet und nach säulenchromatographischer Aufreinigung konnte **49** als farbloses Öl jedoch nur in schwankenden Ausbeuten zwischen 40 und 65 % isoliert werden. Die Reaktionskontrolle per DC zeigte eine vollständige Reaktion ohne Nebenprodukte, so dass der Ausbeuteverlust durch die Aufarbeitung bedingt sein musste. Da die Aufreinigung mittels SC erfolgen musste, wurde auf ein Versetzen mit Methanol verzichtet und man erhielt **49** tatsächlich in einer erhöhten Ausbeute von 90 %. Somit scheint die Zugabe von Methanol ein Abspalten der Schutzgruppe zu bewirken, was durch das bei der Reaktion entstehende saure Imidazolhydrochlorid bedingt wird.

Bei den Versuchen einer sauren Hydrolyse von **49**, stellte sich heraus, dass das *N,O*-Acetal wider Erwarten eine sehr hohe Stabilität gegenüber sauren Bedingungen aufzeigte. Die

optimalsten Bedingungen hierfür wurden wie folgt gefunden. **49** wurde in einem Gemisch aus Aceton und Wasser (ca. 5:1) gelöst und mittels Eisessig ein pH von 1 eingestellt. Nach drei Tagen Rühren bei 60 °C wurde die Reaktion schließlich aufgearbeitet, obwohl lt. DC noch Edukt vorhanden war. Von einer längeren Reaktionsdauer wurde jedoch abgesehen, da zunehmend die Gefahr bestand, dass auch die Schutzgruppe abgespalten wurde. Auf eine säulenchromatographische Reinigung konnte nicht verzichtet werden, da die großen Mengen an freiwerdenden Benzaldehyd durch wässriges Aufarbeiten mittels Natriumbisulfit-Lösung nicht vollständig entfernt werden konnte und eine Destillation aufgrund der thermischen Belastung des in der Vorlage verbleibenden Produktes nicht in Frage kam. Schließlich fiel der Alkohol **23** als farblose Kristalle in einer Ausbeute von 72 % an.

Diese drastischen Bedingungen machen auch deutlich warum eine TBDMS-Schutzgruppe aufgrund ihrer Instabilität bei stark sauren Bedingungen<sup>[77]</sup> für die benötigte Synthesesequenz nicht in Frage kam. Durch die Einführung der TBDPS-Schutzgruppe erhöhte sich die Lipophilie, so dass eine Extraktion mittels Diethylether problemlos möglich wurde.

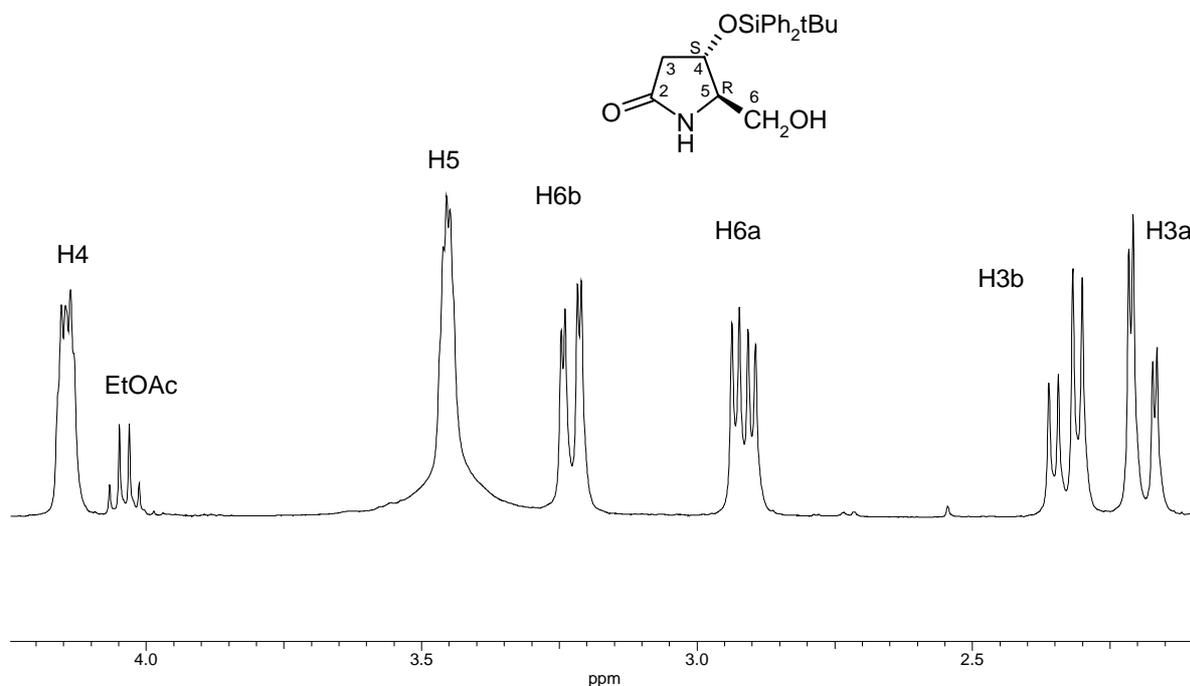


a) TBDPSiCl, Imidazol, DMF, 1 h, 90 % b) Aceton / H<sub>2</sub>O, HOAc, 3 d, 60 °C, 72 %.

### Schema 20 Schützen des sekundären Alkohols und saure Hydrolyse des *N,O*-Acetals

Das <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum von **23** weist nahezu „lehrbuch-taugliche“ ABX-Systeme der diastereotopen Protonen am C-3 und am C-6 auf. Das Signal des Proton H3a zeigt ein dd mit einer großen geminalen Kopplung zum H3b mit ca. 18 Hz und eine vicinale Kopplung mit ca. 3 - 4 Hz zum H4. Für H3b findet man wiederum ein dd mit der großen geminalen Kopplung zum H3a, sowie eine vicinale Kopplung mit ca. 7 Hz zum H4. Das Signal des H4 zeigt entsprechend ein ddd mit den drei vicinalen Kopplungen zu H3a, H3b und H5. Und das Signal des H5 ist wiederum in ein ddd aufgespalten durch die drei vicinalen Kopplungen zu H4, H6a und H6b. Die Signale der beiden diastereotopen Protonen am C-6 sind schließlich analog zu denen am C-3 in ein dd aufgespalten, wobei hier das Signal des H6a eine große

geminale Kopplung zu H6b mit ca. 11 Hz zeigt und eine vicinale Kopplung zu H5 mit ca. 6 Hz. Für das H6b findet wiederum Signale mit der große geminale Kopplung und der vicinalen Kopplung zum H5 mit ca. 3 Hz.



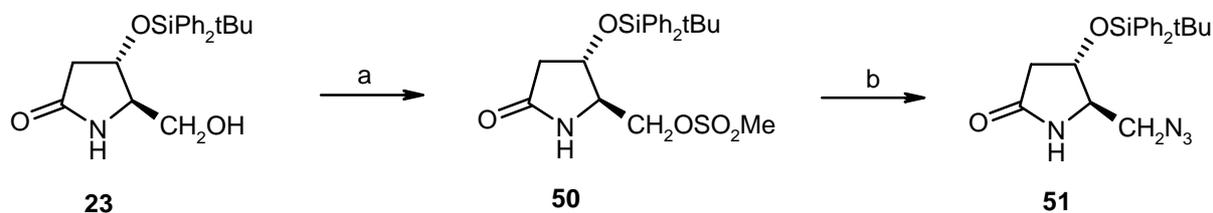
**Abbildung 6** <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum des Alkohols **23**

### 3.2.5 Substitution der Hydroxyfunktion gegen Azid

Im weiteren Verlauf musste nun die freie Hydroxyfunktion für eine nucleophile Substitution ( $S_N2$ ) aktiviert werden. Hier sollte die im Arbeitskreis<sup>[34c]</sup> gängige Methode der Mesylierung Verwendung finden. Der Alkohol **23** wurde bei  $-15\text{ }^\circ\text{C}$  mit Mesylchlorid und Triethylamin versetzt. Nach Erwärmen auf Raumtemperatur wurde nach 3 h Rühren wässrig aufgearbeitet und nach säulenchromatographischer Aufreinigung das Mesylat **50** in einer Ausbeute von 82 % erhalten. Lag **50** in großer Reinheit vor, so gelang es das farblose Öl im Kühlschrank zu kristallisieren.

Für die  $S_N2$ -Reaktion des Mesylats **50** mit Azid haben sich im Arbeitskreis zwei Verfahren bewährt. Entweder wurde die Reaktion mittels  $\text{NaN}_3$  in DMSO oder mittels  $\text{LiN}_3$  in DMF geführt. Aufgrund der Käuflichkeit des  $\text{NaN}_3$  sollte dies zunächst das Reagenz der Wahl sein. Eine Suspension von **50** in DMSO und  $\text{NaN}_3$  wurde 24 h bei  $70\text{ }^\circ\text{C}$  gerührt. Nach wässriger

Aufarbeitung, bei der das Azid erfreulicherweise wiederum mit Diethylether extrahierbar war, und Säulenchromatographie konnte das Azid **51** als farbloses Öl in sehr guter Ausbeute von 95 % isoliert werden. Aufgrund dieser hervorragender Ausbeute wurde auf eine Reaktion mit  $\text{LiN}_3$  verzichtet.



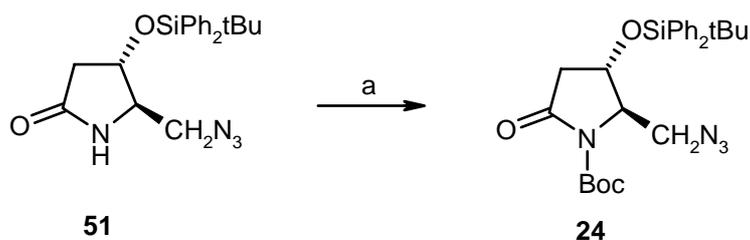
a) MsCl, NEt<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -15°C bis RT, 3 h, 82 % b) NaN<sub>3</sub>, DMSO, 1d, 95 %.

### Schema 21 Mesylierung und Substitution gegen Azid

#### 3.2.6 Substitution des Amid-Stickstoffs von **51** mit einem Akzeptor sowie Versuche zur Reduktion zum Halbaminal

Das Azid **51** sollte nun am Amid-Stickstoff mit einem Akzeptor substituiert werden, um die anschließende Reduktion des Amids zum Halbaminal zu erleichtern. Gebräuchliche Akzeptorschutzgruppen aus der Peptidchemie sind beispielsweise die *t*-Butoxycarbonyl (Boc)- und Benzyloxycarbonyl (Cbz)- Gruppe, sowie *p*-Toluolsulfonyl. Vorteil der Boc- bzw. Cbz-Schutzgruppe ist die leichtere Abspaltbarkeit im Vergleich zum Tosylrest. Während die Cbz-Schutzgruppe durch Hydrierung<sup>[78]</sup> und die Boc-Schutzgruppe<sup>[79]</sup> durch saure Hydrolyse entfernt werden kann, muss bei dem Tosylrest auf wesentlich drastischere Bedingungen, wie Natrium oder Lithium in flüssigen Ammoniak<sup>[80]</sup> zurückgegriffen werden.

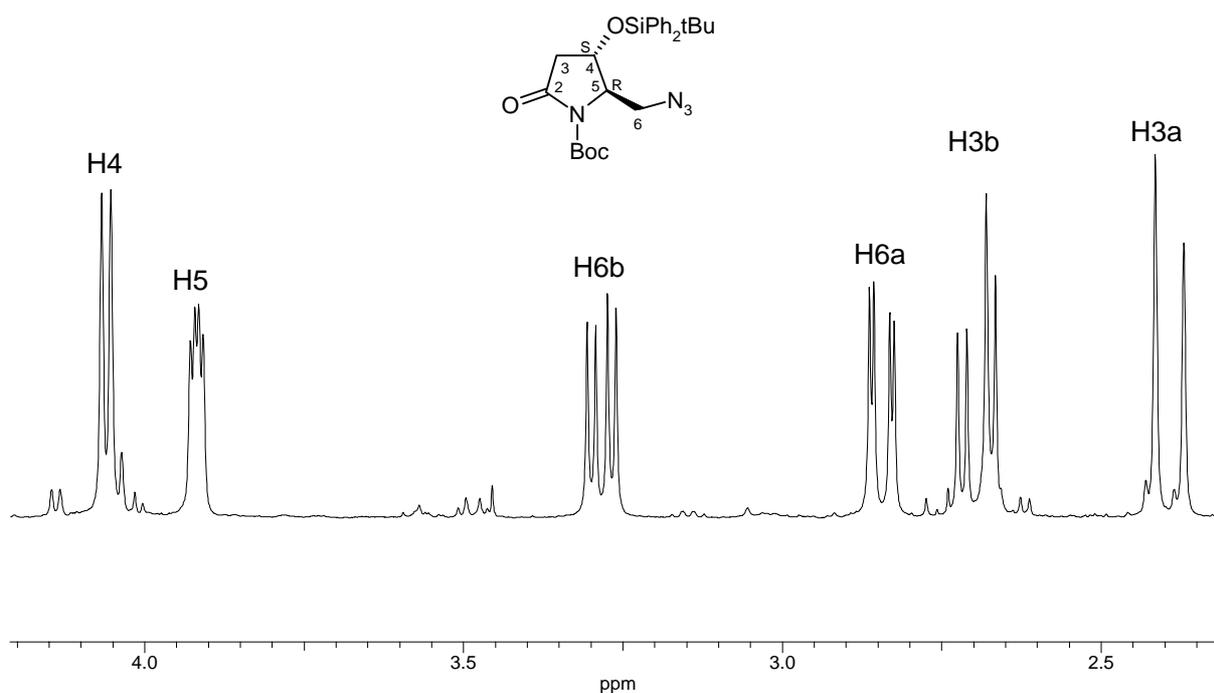
In der vorliegenden Synthese sollte die Boc-Schutzgruppe zum Einsatz kommen. Eine übliche Methode zur Einführung des Boc-Restes stellt die Umsetzung des Amides mit di-*t*-Butyldicarbonat (Boc<sub>2</sub>O) in Anwesenheit von NEt<sub>3</sub> und einer katalytischen Menge an DMAP dar.<sup>[81]</sup> Die Gefahr der Isocyanat-Bildung wie von Brückner<sup>[82]</sup> bei der Umsetzung von primären Aminen mit Boc<sub>2</sub>O in Anwesenheit von DMAP beschrieben, besteht hier nicht, da die einzusetzende Substanz ein sekundäres Amid ist, und somit diese Nebenreaktion unterbunden wird. Nach dieser Methode konnte nahezu quantitativ das Azido-Amid **51** in das Carbamat **24**, welches als farbloses Öl anfällt, überführt werden.



a)  $\text{Boc}_2\text{O}$ ,  $\text{NEt}_3$ , DMAP, DMF, RT, 2 h, 95 %.

**Schema 22** Einführung des Boc-Substituenten am Amid-Stickstoff.

Interessanterweise zeigte nun das  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum dieser Verbindung nicht mehr die Aufspaltung der diastereotopen Protonen am C-3 und C-6 in die ABX-Systeme, wie sie bei **23**, **50** und **51** gefunden wurde. Die Anordnung der doch sehr sperrigen TBDPS- und Boc-Substituenten scheint die Geometrie des Moleküls so zu verzerren, dass das Signal des Protons am C-4 nur eine  $^3\text{J}$ -Kopplung zu einem der beiden Protonen am C-3 und keine Kopplung zum Proton am C-5 zeigte. Somit erhält man für das Signal des H3a nur ein Duplett mit der großen geminalen Kopplung von 18 Hz zum H3b, für das Proton H4 statt eines ddd ebenfalls nur ein Duplett und somit auch nur ein dd des H5 anstelle eines ddd.



**Abbildung 7**

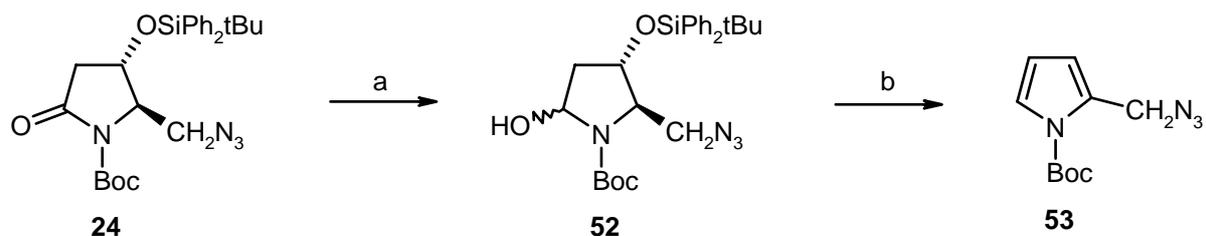
$^1\text{H-NMR}$  Spektrum des Carbamats **24**

Mit dem Carbamat **24** war nun ein Pyrrolidinderviat dargestellt worden, das alle nötigen Substituenten aufwies, um über eine Tandem Wittig-[3+2]-Cycloaddition den Grundkörper der Pseudodistomine C und E stereoselektiv aufbauen zu können. Das Ergebnis einer CHN-Analyse sowie der Bestimmung der exakten Masse von **24** unterstrichen dessen Darstellung. Um **24** in einer Wittigreaktion umsetzen zu können, musste noch die Amidstruktur zum Halbaminal reduziert werden, welches mit dem entsprechenden offenkettigen Aldehyd im Gleichgewicht stehen sollte. Hier müssen milde Reduktionsmittel<sup>[83,84,85,86]</sup> eingesetzt werden, um die Reduktion kontrolliert auf die Stufe des Halbaminals zu führen. Häufig findet hierfür das Reagenz Diisobutylaluminiumhydrid (DiBAL-H) Verwendung. Eine Übersicht über selektive Reduktionen mit DiBAL-H wurde von Winterfeldt<sup>[83]</sup> zusammengestellt. Schiffer<sup>[34c]</sup> untersuchte die milde Reduktion von Lactonen mittels DiBAL-H zu Lactolen und stellte fest, dass eine Reaktionstemperatur von  $-78\text{ °C}$  anstelle der von Weis<sup>[33]</sup> berichteten  $-100\text{ °C}$  für eine selektive Reduktion der Lactone ausreicht. Dies vereinfacht die Reaktionsführung, da das Kältebad anstelle von flüssigem Stickstoff mit Trockeneis gekühlt werden kann.

Zunächst sollte auch die Reduktion des Amides von **24** mit DiBAL-H erfolgen. Da mehrere Versuche zur Reduktion bei  $-78\text{ °C}$  erfolglos verliefen und keinerlei Umsatz des Eduktes zeigten, wurde angenommen, dass DiBAL-H als Reduktionsmittel sterisch zu anspruchsvoll ist. Somit musste ein weiteres sehr selektives Reduktionsmittel gefunden werden, das sterisch weniger anspruchsvoll ist. Lithiumtriethylborhydrid („Superhydrid“) ist ein sehr kraftvolles Reduktionsmittel, das trotzdem eine hohe Selektivität gegenüber einer Vielzahl von organischen funktionellen Gruppen zeigt. Die Bandbreite der Einsetzbarkeit in der organischen Synthese zeigt Brown<sup>[85]</sup> in einem Bericht über selektive Reduktionen auf. Aschenbrenner<sup>[40]</sup> beschreibt die selektive Reduktion eines ähnlichen Boc-geschützten Epoxy-Pyrrolidinons unter Beibehaltung des Epoxides mit Superhydrid. Nach einer Methode von Ezquerro<sup>[86]</sup> reduzierte sie mittels Superhydrid bei tiefen Temperaturen ein Lactam zum  $\alpha$ -Hydroxycarbamat. Nach dieser Methode wurde eine Lösung des Carbamats **24** in abs. THF unter Argon bei  $-78$  mit 2 Äquivalenten Superhydrid versetzt. Bereits nach einer Stunde war lt. DC das Edukt vollständig reduziert worden. Eine NMR-Messung des nach der Aufarbeitung erhaltenen rohen Produktes bestätigte dies. Die Ausbeute des Rohproduktes betrug 86 %.

Überraschenderweise war dieses reduzierte Halbaminal **52** jedoch nicht stabil. Nach säulenchromatographischer Aufarbeitung zeigte das NMR-Spektrum ein wesentlich einfacheres Produkt. Neben der Boc-Gruppe fand man im  $^1\text{H-NMR}$  für die Signale der Protonen des  $\text{CH}_2\text{N}_3$  nur noch ein Singulett, sowie drei weiter tieffeld verschobene

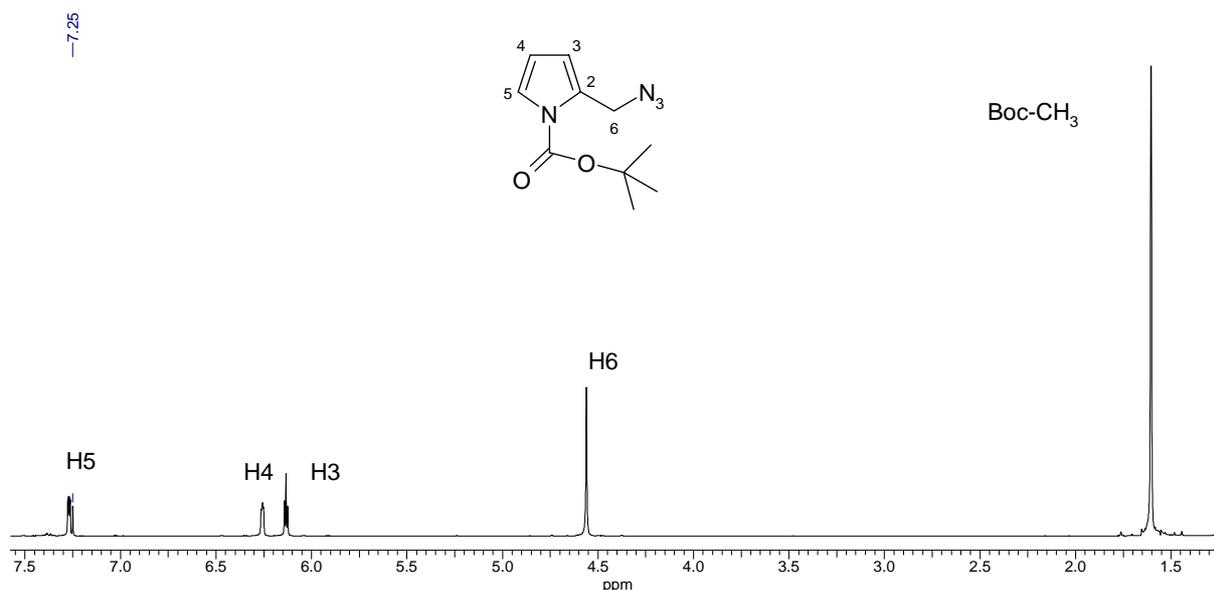
Protonensignale zwischen 6.1 ppm und 7.3 ppm. Auch im  $^{13}\text{C}$  fand man neben den bekannten Signalen der Boc-Gruppe und dem Signal der  $\text{CH}_2\text{N}_3$  lediglich vier weitere Signale zwischen 110 und 130 ppm. Die starke Tieffeld-Verschiebung der Signale im  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -NMR und die fehlenden Signale der Silylschutzgruppe legten die Vermutung nahe, dass eine Eliminierung zum Pyrrolderivat **53** sowohl unter Abspaltung des Silanoyl-Restes als auch des Hydroxy-Restes stattgefunden hat.



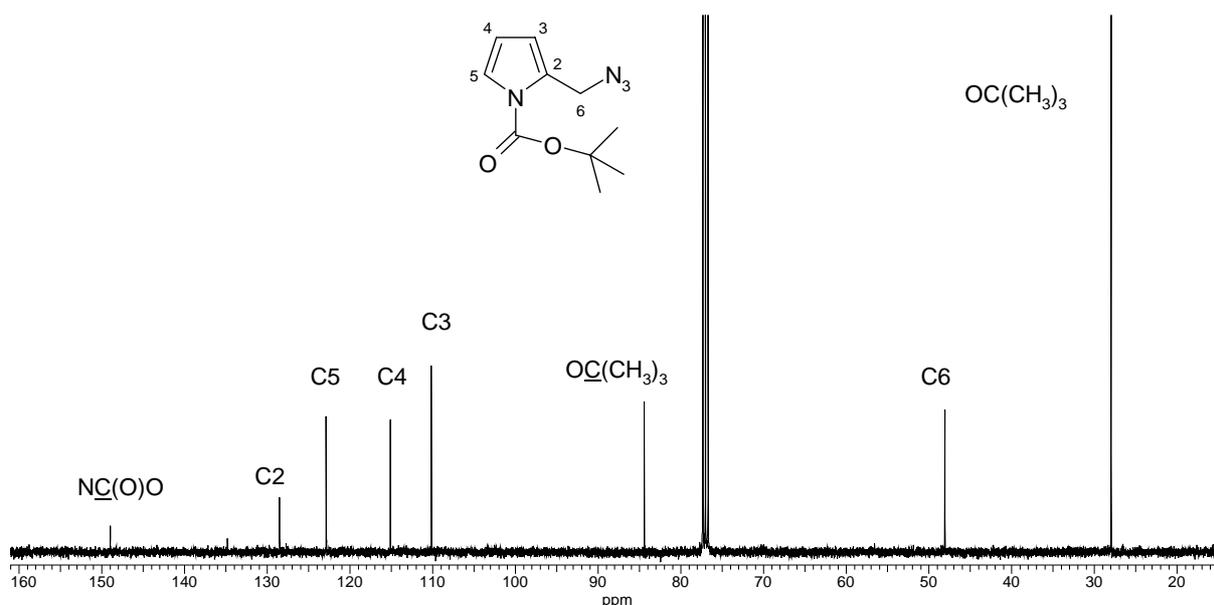
a)  $\text{LiEt}_3\text{BH}$  (1 M in THF), THF,  $-78\text{ }^\circ\text{C}$ , roh 86 % b) SC PE/EtOAc = 4+1 oder  $\text{CDCl}_3$

**Schema 23** Reduktion Amid **24** zum Halbamin **52** und Eliminierung zum Pyrrolderivat **53**.

Hierfür würde auch das Kopplungsmuster der Protonen der  $\text{CH}_2\text{N}_3$ -Gruppe im  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum sprechen, da diese aufgrund des entstandenen quartären C-Atoms in der Nachbarschaft ein Singulett aufweist. Auch zeigte das Dept-NMR-Spektrum lediglich eine  $\text{CH}_2$ -Gruppe, was wiederum für eine Eliminierung spricht.



**Abbildung 8**  $^1\text{H}$ -NMR-Pyrrolderivat **53**



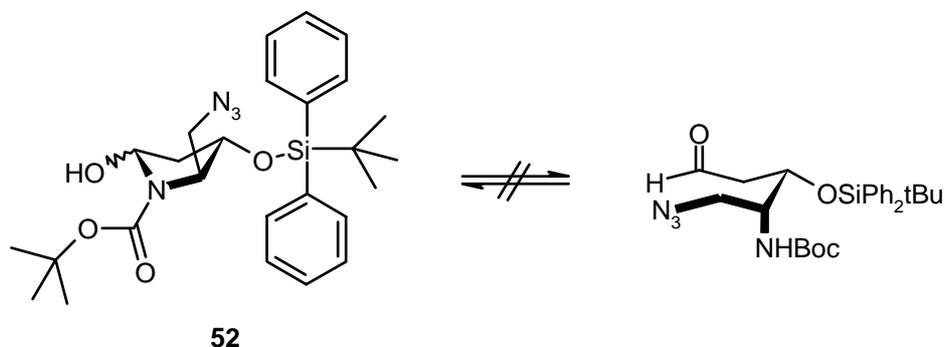
**Abbildung 9**  $^{13}\text{C}$ -NMR Pyrrolderivat **53**

Um dies noch bestätigen zu können, wurde das säulenchromatographisch gereinigte Produkt mittels GC/MS<sup>[87]</sup> untersucht. Man fand neben dem Massenpeak von 222 des Pyrrolderivates **53** noch Spuren einer Substanz mit der Masse 199 was als  $\text{Ph}_2\text{SO}$  identifiziert werden konnte. Das Massenspektrum von **53** zeigt die typischen Fragmente der Abspaltung des Boc-Restes bzw. der  $\text{CH}_2\text{N}_3$ -Gruppe.

Somit konnte nachgewiesen werden, dass das Halbaminale **52** unter den Bedingungen der Säulenchromatographie instabil ist und eine Eliminierung zum Heteroaromaten **53** stattfindet. Auch das Stehenlassen des Rohproduktes in  $\text{CDCl}_3$  führte zu dieser Eliminierung. Katalysator für diese Reaktion könnten Säurespuren des verwendeten Kieselgels bzw. deuterierten Lösungsmittels sein. Hierdurch könnte eine Protonierung der Hydroxyfunktion stattfinden, die eine leichte Abspaltbarkeit bedingen würde. Anschließende Triebkraft der Aromatisierung ermöglicht auch die Eliminierung des Silanoyl-Restes

Da aus diesem Grund eine Aufreinigung des öligen Halbaminals **52** mittels SC nicht möglich war, sollte das Rohprodukt für die Tandem Wittig-[3+2]-Cycloaddition eingesetzt werden. **52** wurde analog zu Güthlein<sup>[37]</sup> in Dichlormethan gelöst und mit Methoxycarbonylmethylen-triphenylphosphoran und Essigsäure versetzt. Jedoch konnte auch nach einer Woche Rühren kein Umsatz festgestellt werden. Um eine Begründung hierfür finden zu können, wurde das Halbaminale **52** an einem Modell nachgebaut. Dieses zeigte, dass aufgrund der sehr voluminösen Substituenten des Halbaminals **52** eine Öffnung zum Aldehyd sterisch gehindert

ist, da die sperrigen Substituenten *gauche* zueinander stehen würden, und somit wohl keine Wittigreaktion eingegangen werden kann.

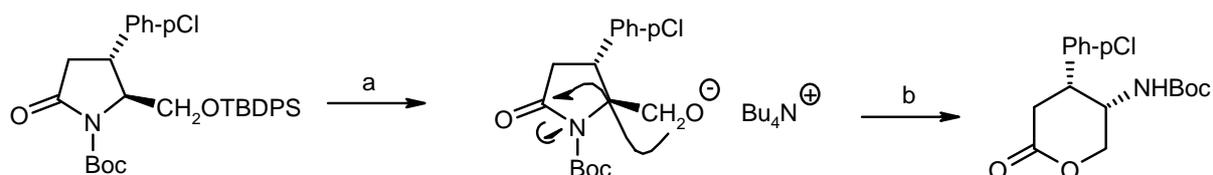


**Schema 24** Halbaminal **52** und entsprechender offenkettiger Aldehyd

Aufgrund der Probleme die der sperrige TBDPS-Rest hervor rief, sollte dieser zunächst entfernt werden.

### 3.2.7 Entfernung der TBDPS-Schutzgruppe und Reduktion zum Halbaminal

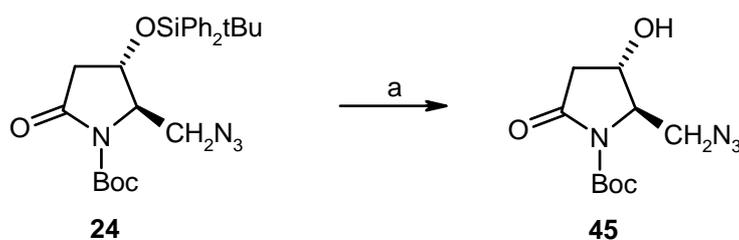
Ein selektives Reagenz zur Abspaltung von Silylschutzgruppen stellen Fluorid-Ionen dar. Besonders bewährt hat sich hierfür Tetrabutylammoniumfluorid<sup>[76,88]</sup> (TBAF), da so Fluorid in organischen Solventien löslich wird. Aufgrund der hohen Affinität zwischen Fluor und Silicium<sup>[89]</sup> bilden sich intermediär ein Organosiliciumfluorid und das Tetrabutylammonium-Alkoholat, die bei wässriger Aufarbeitung zum Organosilanol und dem gewünschten Alkohol hydrolysiert werden. Wie Hubmann<sup>[41]</sup> feststellte, führte dieses Reagenz bei *N*-Boc-geschützten Lactamen zwar intermediär zur Alkoholat-Bildung, jedoch öffnete das Alkoholat intramolekular durch einen nucleophilen Angriff auf die Carbonylgruppe unter Ringerweiterung zum Lacton. Um dies zu umgehen, fügte er 1.1 Äquivalent Essigsäure hinzu, welches sofort das entstandene Alkoholat protonierte und so den nucleophilen Angriff unterband. Zudem fand er heraus, dass ein Vermeiden der wässrigen Aufarbeitung und sofortiges säulenchromatographisches Aufreinigen die Ausbeute steigerte.



a)  $\text{Bu}_4\text{NF}$  in THF b)  $\text{H}_2\text{O}$

**Schema 25** Intramolekulare nucleophile Ringerweiterung zum Lacton nach Hubmann<sup>[41a]</sup>

Dieses Wissen sollte sich hier nun zum Nutzen gemacht werden. Da am Lactam **24** ein intramolekularer Angriff zwar aufgrund des daraus entstehenden Vierrings eher unwahrscheinlich ist, aber ein intermolekularer nucleophiler Angriff auf die Carbonylfunktion durchaus denkbar und zudem durch den Akzeptorsubstituenten begünstigt ist, sollte auch hier die Abspaltung der Schutzgruppe in Anwesenheit von 1.1 Äquivalenten Essigsäure stattfinden. So wurde **24** in THF gelöst,  $\text{Bu}_4\text{NF}$  und HOAc hinzu gegeben und 5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, mehrmals mit Isopropanol versetzt und erneut im Vakuum eingeeengt, um Spuren von Wasser zu beseitigen, und der Rückstand anschließend direkt säulenchromatographisch aufgereinigt. Man erhält in einer Ausbeute von 74 % **45** als einen leicht gefärbten Feststoff, der aus Methanol umkristallisiert werden kann.

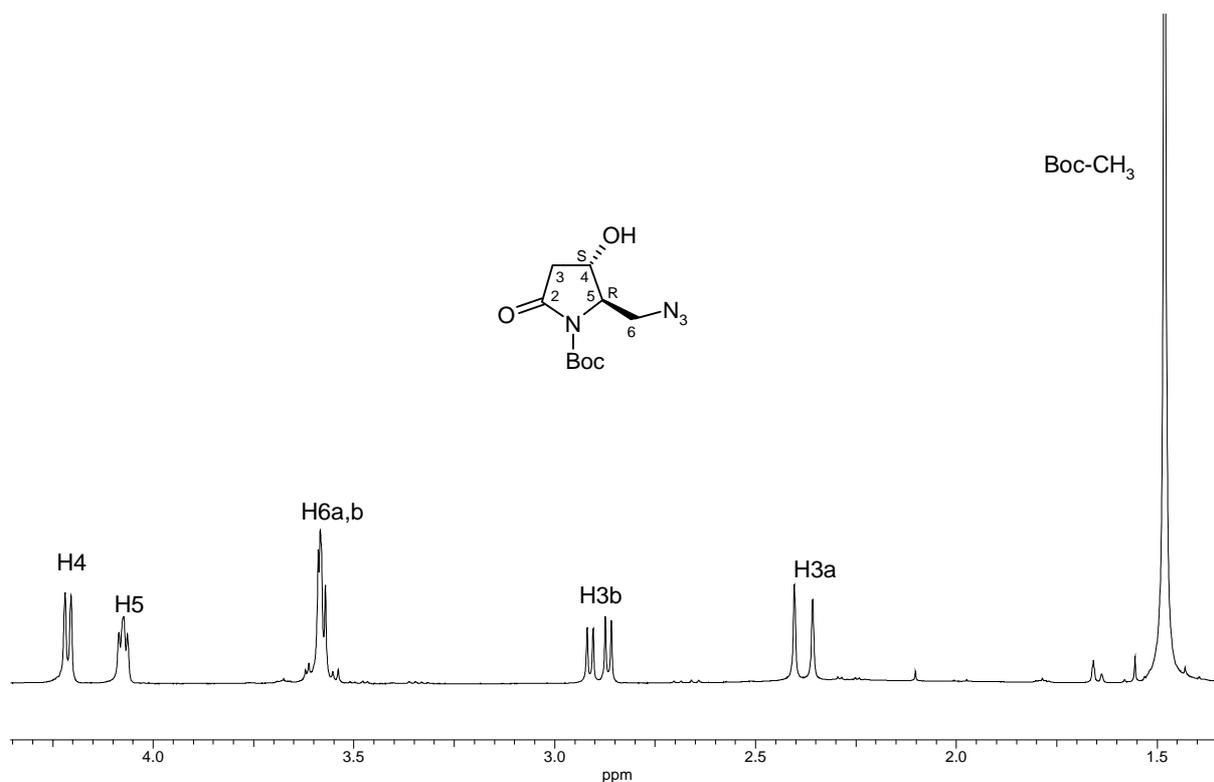


a)  $\text{Bu}_4\text{NF}$ , THF, AcOH, 5 h, 74 %.

**Schema 26** Abspaltung der Silylschutzgruppe

Trotz Vorliegen des Carbamats **45** als kristalline farblose Verbindung, konnte sie weder durch Umkristallisation mit MeOH, durch Digerieren mit Diethylether und Ausfällen bei  $-40^\circ\text{C}$  sowie durch Säulenchromatographie mit PE/EtOAc = 1+5 so gereinigt werden, dass eine CHN-Analyse ein korrektes Ergebnis brachte. Vermutlich ist **45** mit einer Verunreinigung

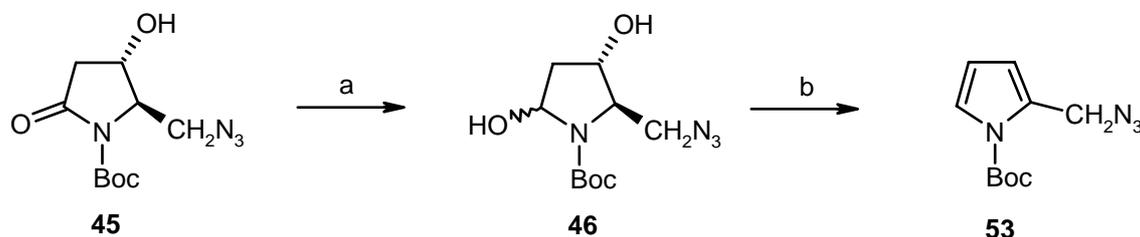
behaftet, die wohl ähnliche Polarität aufweist. Das Ergebnis des Massenspektrums lieferte jedoch den Massenpeak von **45** und dessen Fragmente, so dass in Verbindung mit den NMR-Daten die Synthese des Carbamats **45** belegt werden kann. Interessanterweise weist auch hier das  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum auf eine ähnliche Verzerrung des Rings hin wie bereits beim Bocgeschützten Silylether **24** gefunden wurde. So zeigt nur eines der Signale der beiden diastereotopen Protonen am C-3 eine Kopplung zum H4. Für das andere erhält man also anstelle eines dd nur ein Duplett. Die Signale der diastereotopen Protonen am  $\text{CH}_2\text{N}_3$  fallen diesmal zusammen. Somit scheint die Verzerrung des Rings nicht durch die sperrige TBDPS-Schutzgruppe sondern durch die Boc-Gruppe in Nachbarschaft zur  $\text{CH}_2\text{N}_3$ -Gruppe bedingt zu sein.



**Abbildung 10**  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum des Carbamats **45**

Nun sollte erneut die Reduktion des Lactams zum Halbaminall durchgeföhrt werden. Zunächst wurde wiederum als Reduktionsmittel DiBAL-H in THF bei tiefer Temperatur verwendet. Analog zur Reduktion des Lactams **24** konnte auch hier nur Edukt reisoliert werden. Alternativ führte erneut Superhydrid in THF bei  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  zur gewünschten Reduktion, jedoch fand man bei diesem Halbaminall ebenfalls die Eliminierung zum Pyrrolderivat **53**. Da als Schlüsselverbindung für die Tandem-Wittig-[3+2]-Cycloaddition ein stabiles und analytisch

eindeutig belegtes Produkt dienen sollte, schien auch dieser Weg als nicht optimal. Um die Problematik der Aromatisierung umgehen zu können, sollte eine Ringöffnung zum entsprechenden Ester und anschließende Reduktion zum Aldehyd stattfinden.



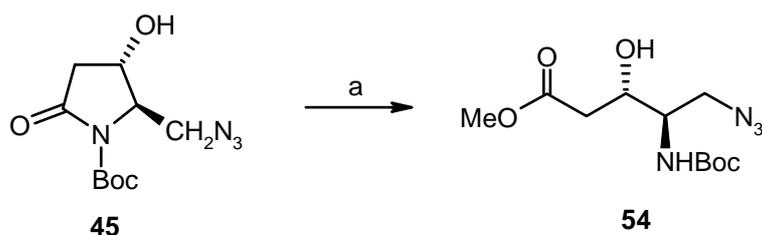
a)  $\text{LiEt}_3\text{BH}$ , THF,  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  b) SC oder  $\text{CDCl}_3$

**Schema 27** Reduktion zum Halbamin **45** und Eliminierung zum Pyrrolderivat **53**

### 3.2.8 Nucleophile Ringöffnung zum Ester und Versuche zur Reduktion zum Aldehyd

Die Ringöffnung von *N*-Boc-Lactamen mittels *O*-Nucleophilen ist literaturbekannt<sup>[90,91]</sup> und sollte auch hier ohne größere Probleme angewandt werden können. Als Nucleophil wurde Methanolat ausgewählt, da das entstehende offenkettige Produkt ein Ester sein sollte.

Zunächst wurde eine Natriummethanolat Lösung in abs. Methanol hergestellt, zu der das Lactam **45** gegeben wurde. Bereits nach 5 Minuten konnte auf dem DC kein Edukt mehr nachgewiesen werden. Es wurde jedoch erst nach einer halben Stunde mit konzentrierter Salzsäure der pH auf 6 bis 7 erhöht und anschließend das Methanol im Vakuum entfernt. Aufgrund der schlechten Ausbeute, die beim wässrigen Aufarbeiten erhalten wurde, wurde wie folgt aufgearbeitet. Zunächst wurde der Rückstand in Essigsäurethylester gelöst, unlösliches Salz abfiltriert, das Lösungsmittel im Vakuum wieder entfernt und anschließend der Rückstand durch Umkristallisation aus Cyclohexan gereinigt. Man erhielt so nahezu quantitativ den Ester **54** als farblose kristalline Verbindung.



a) 1. NaOMe, MeOH, 0.5 h, 2. HCl konz., 96 %.

### Schema 28 Nucleophile Ringöffnung des Lactams **45** zum Ester **54**

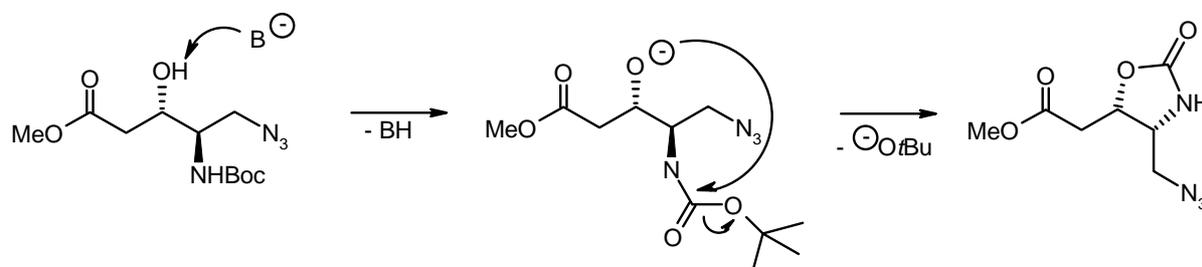
Ester können chemoselektiv unter Verwendung von DiBAL-H zu einem Aldehyd reduziert werden. Dies gelingt aber nur in nichtkoordinierenden Lösungsmitteln, wie Toluol oder Dichlormethan, da hier tetraedrische Zwischenstufen erhalten werden, die bis zur wässrigen Aufarbeitung stabil sind und danach erst zum einem Aldehyd hydrolysiert werden.<sup>[92]</sup> Nach diesem Verfahren wurde auch der Ester **54** in Toluol mit DiBAL-H bei tiefer Temperatur umgesetzt. Da dies keine vollständige Reduktion von **54** und zudem Probleme bei der Aufarbeitung aufgrund der hohen Polarität des Produktes brachte, sollte vor der Reduktion zunächst ein Schützen der freien Hydroxyfunktion stattfinden.

### 3.2.9 Schützen des *N*-Boc- $\beta$ -Amino-Alkohols unter Bildung eines Oxazolidins und kontrollierte Reduktion zum Aldehyd

Eine elegante Methode zum Schützen eines *N*-Boc- $\beta$ -Amino-Alkohols stellt in der Peptidchemie die intramolekulare Bildung eines Oxazolidinons unter Verwendung von Base dar. Bew<sup>[93]</sup> beispielsweise erreicht die intramolekulare Cyclisierung unter Deprotonierung der Hydroxyfunktion mit KO*t*Bu in THF. Tromp<sup>[94]</sup> gelingt dies mit NaH in DMF und Madhusudhan<sup>[95]</sup> berichtet von einer Oxazolidinonbildung mittels NaH in Toluol.

Analog zu diesem Wissen sollte nun auch die Hydroxyfunktion des Esters **54** in DMF mit NaH deprotoniert werden, um so eine intramolekulare Cyclisierung zum Oxazolidinon unter Abspaltung von *t*Butanolat zu erzielen. Die DC-Kontrolle zeigte bereits nach einer Stunde ein vollständiges Verschwinden des Eduktes, jedoch konnte auch nach längerem Rühren durch wässrige Aufarbeitung kein gewünschtes Produkt isoliert werden. Vermutlich weist das entstehende Cyclisierungsprodukt eine so hohe Hydrophilie auf, dass keine Extraktion mit organischen Lösungsmitteln aus der Wasserphase stattfinden kann. Da zudem die

anschließende Reduktion des Esters zum Aldehyd mit DiBAL-H in einem unpolaren Lösungsmittel wie Dichlormethan oder Toluol stattfinden muss, um ein Überreduzieren zum Alkohol zu vermeiden, erschien diese Art der Oxazolidinonbildung unter Abspaltung des unpolaren Boc-Restes als nicht geeignet.



### Schema 29 Versuchte intramolekulare Cyclisierung zum Oxazolidinon

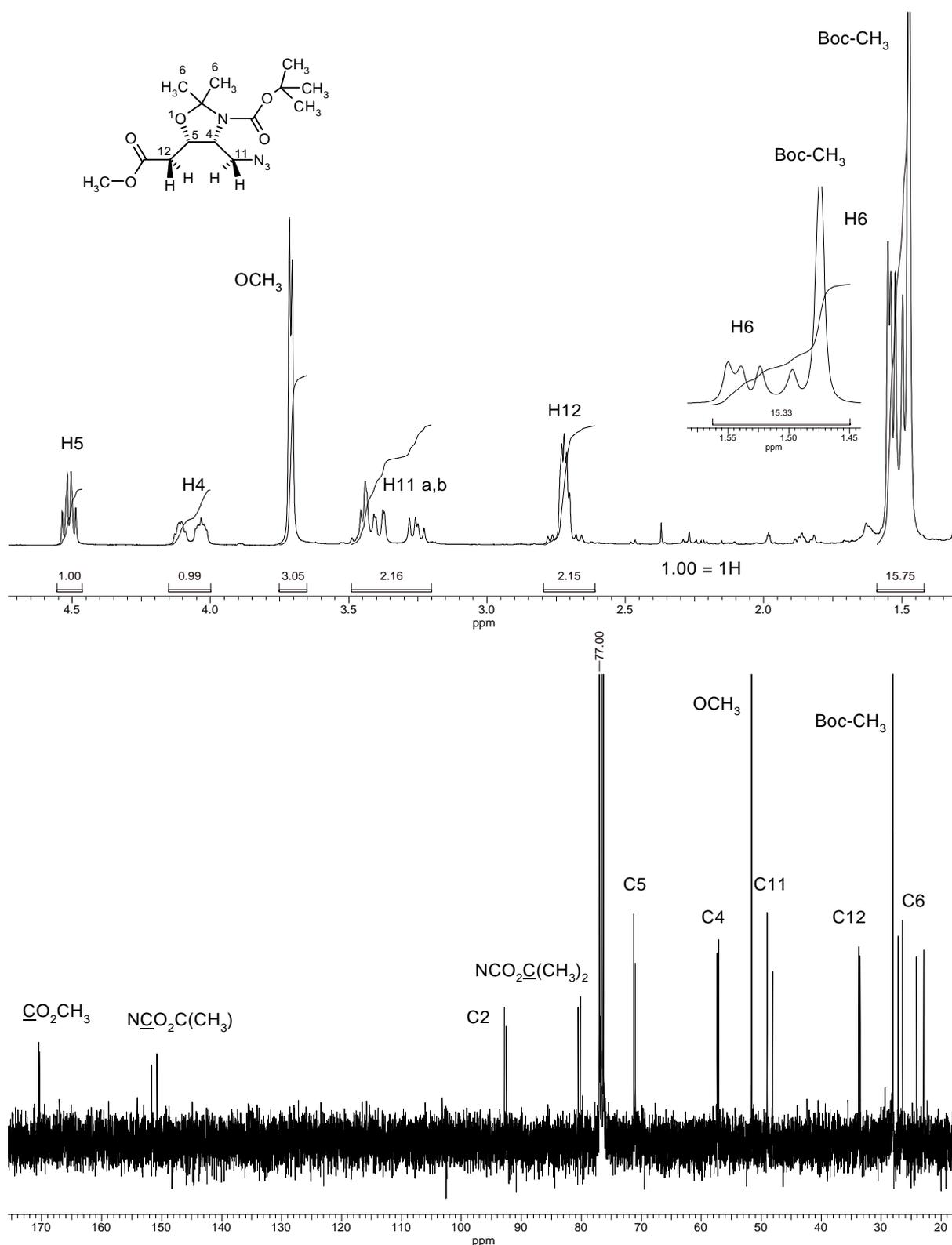
Alternativ ist in der Literatur die Bildung eines Oxazolidins unter Verwendung von 2,2-Dimethoxypropan bekannt. Der Vorteil hierbei ist die Beibehaltung des Boc-Restes, sowie gleichzeitiges Schützen der freien Hydroxy- und Aminofunktion, wodurch die Lipophilie des entstehenden Produktes wesentlich erhöht werden sollte. Zunächst wurde nach einer Vorschrift von Parkes et al.<sup>[97]</sup> der Ester **54** direkt in 2,2-Dimethoxypropan gelöst und mit einer katalytischen Menge an *p*-Toluolsulfonsäure-Monohydrat versetzt. Doch selbst nach 2 Tagen Erhitzen unter Rückfluss konnte keine vollständige Umsetzung des Eduktes erreicht werden. Außerdem führten die drastischen Bedingungen zu sehr vielen Zersetzungsprodukten, so dass das gewünschte Produkt nur in sehr schlechten Ausbeuten und mit sehr schwer abtrennbaren öligen Verunreinigungen erhalten wurde.

Nach Raddatz<sup>[98]</sup> Protokoll wurde alternativ der Ester **54** in Dichlormethan gelöst und mit 5 Äquivalenten 2,2-Dimethoxypropan, sowie einer katalytischen Menge an *p*-Toluolsulfonsäure-Monohydrat versetzt. Erfreulicherweise fand hier bereits nach fünf Stunden Rühren unter Rückfluss eine vollständige Reaktion des Eduktes statt. Nach wässriger Aufarbeitung lag ein weniger stark verunreinigtes Produkt vor, das nach Säulenchromatographie als farbloses Öl in einer Ausbeute von 77 % isoliert werden konnte. Problematisch erwies sich hier jedoch bei größeren Ansätzen die schlechte Löslichkeit des Esters in Dichlormethan, die eine schlechtere Ausbeute bedingte. Versuche, das Lösungsmittel Dichlormethan gegen Chloroform oder DMF zu ersetzen, führten nicht zum Erfolg.

Abhilfe brachte schließlich die Bildung des Oxazolidins nach Dragovich.<sup>[99]</sup> Statt 2,2-Dimethoxypropan und *p*-Toluolsulfonsäure verwendete Dragovich 2-Methoxypropan in

Anwesenheit einer katalytischen Menge von Methansulfonsäure in Dichlormethan. Eine Reaktionsdauer von 15 Minuten bei Raumtemperatur versprach eine sehr schnelle Reaktion unter sehr milden Bedingungen mit guten Ausbeuten. Der Ester **54** wurde analog zu dieser Vorschrift in Dichlormethan gelöst und 2-Methoxypropen hinzu gegeben. Anschließend erfolgte die Zugabe von 0.05 Äquivalenten Methansulfonsäure. Die Reaktion verfärbte sich sofort über rot nach schwarz. Eine DC-Kontrolle ergab die vollständige Umsetzung des Eduktes. So erfolgte bereits nach 5 min die Aufarbeitung. Das gewünschte Produkt **55** konnte zwar in einer sehr guten Ausbeute isoliert werden, jedoch war es aufgrund der schwarzen Färbung der Lösung so stark verunreinigt, dass keine vollständige Reinigung des Öls stattfinden konnte. Somit sollte die Zugabe der Methansulfonsäure kontrollierter erfolgen um ein zu starkes Verfärben der Reaktion zu vermeiden. Hierzu wurde eine verdünnte Stammlösung der Methansulfonsäure in Dichlormethan hergestellt, die benötigte katalytische Menge hieraus entnommen und anschließend langsam zur Reaktionsmischung getropft. Wie erwartet konnte so eine kontrolliertere Reaktionsführung erreicht werden und eine schwarze Färbung des Ansatzes verhindert werden. Nach einer Stunde wurde trotz noch vorhandenen Eduktes wässrig aufgearbeitet und nach säulenchromatographischer Aufreinigung lag das Oxazolidin **55** in einer Ausbeute von 86 % als farbloses Öl vor. Unter diesen Bedingungen konnte auch eine größere Menge von **54** ohne Probleme umgesetzt werden.

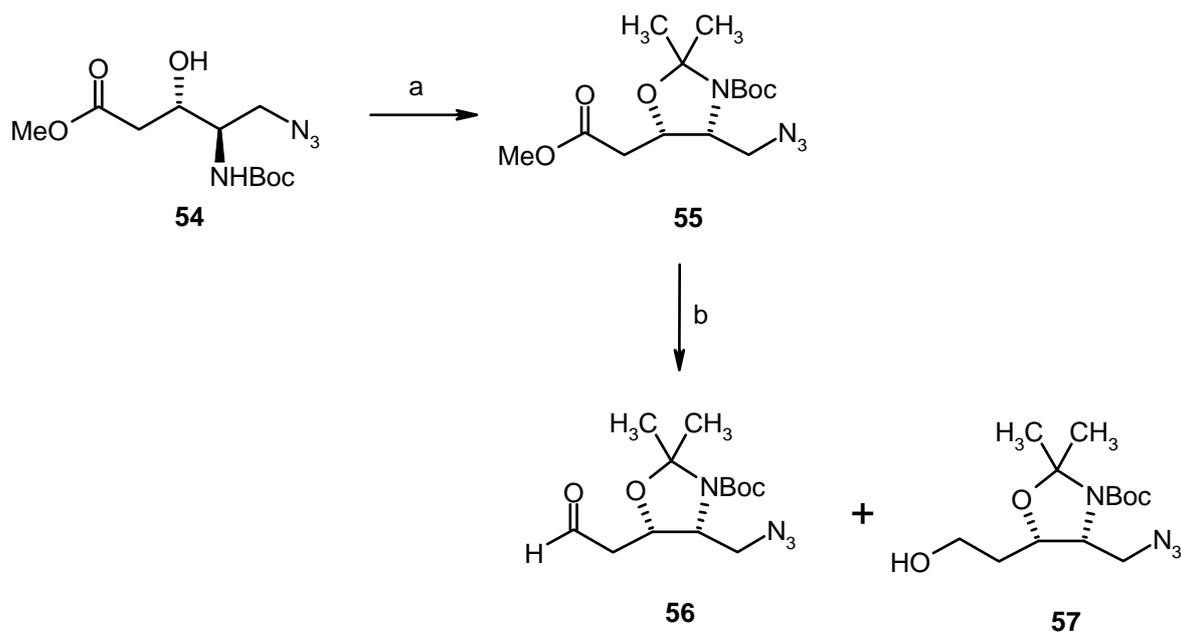
Das Oxazolidin **55** wies nun im  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum, welche in  $\text{CDCl}_3$  aufgenommen wurden, eine Aufspaltung des Signalsatzes auf. Dies wird durch die Bildung des starren Oxazolidinrings und der damit verbundenen aufgehobenen Rotationsfreiheit der Substituenten am Ring, besonders der Urethan-Gruppe bedingt. Hauptsächlich zeigt sich dies an den Signalen des H4 das in unmittelbarer Nachbarschaft zur Urethan-Gruppe sitzt und an den Methylgruppensignalen des Oxazolidinrings. Wurde **55** in  $d^6$ -DMSO als Lösungsmittel vermessen, so erhielt man ein  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum, in dem die Methylgruppen keine Aufspaltung in insgesamt vier Signalen mehr zeigten und das zuvor in 2 Signale aufgespaltete H4 wieder in ein Signal überging. Dies dient als Beweis, dass der doppelte Signalsatz von Rotationsisomeren und nicht von Diastereomeren erzeugt wird.



**Abbildung 11**  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -NMR – Spektren von **55** in  $\text{CDCl}_3$ .

Letztlich konnte nun endlich die Reduktion des Esters am Oxazolidin **55** vorgenommen werden. Wie bereits zuvor beschrieben muss die Reduktion in einem unkoordinierenden Lösungsmittel geführt werden. Hierzu sollte abs. Toluol eingesetzt werden. **55** ließ sich

problemlos in Toluol lösen und wurde nach Abkühlen auf  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  sehr langsam mit DiBAL-H (20 %ige Lösung in Toluol) versetzt. Leider konnte auch ein Zutropfen bei  $-100\text{ }^{\circ}\text{C}$  das Überreduzieren zum Alkohol **57** nicht verhindern. Die beiden Produkte konnten durch Säulenchromatographie mit PE/EtOAc = 4+1 als Lösungsmittel jedoch mühelos getrennt werden. Somit erhielt man bei der Reduktion des Esters **55** als Hauptprodukt den Aldehyd **56** als farbloses Öl in einer Ausbeute von 86 % und etwas Alkohol **57** durch Überreduktion.



a) 2-Methoxypropen, kat. Methansulfonsäure, Dichlormethan, 1h, 86 % b) DiBAL-H (20% in Toluol), Toluol 1.5 h, 86 % **56**, 4 % **57**.

**Schema 30** Schützen der Hydroxy- und Aminofunktion von **54** über ein Oxazolidin und anschließende Reduktion zum Aldehyd **56**

Bei beiden Substanzen zeigten die in  $\text{CDCl}_3$  aufgenommenen NMR-Spektren erneut die Aufspaltung in Rotationsisomere wie es bereits beim Ester **55** beobachtet wurde.

**Mit dem Aldehyd 56 lag nun endlich eine geeignete Ausgangsverbindung für die Tandem-Wittig-[3+2]-Cycloaddition vor. Die hierfür erforderlichen Aldehyd- und Azidofunktionen konnten aus dem Startmaterial S-Pyroglutaminsäure erfolgreich erhalten werden und die benötigte Hydroxy- und Aminofunktion waren geschützt über ein Oxazolidin. 56 lag als stabiles Öl vor, das neben den NMR- und IR-Daten anhand von Elementaranalyse und Massenspektroskopie eindeutig definiert werden konnte.**

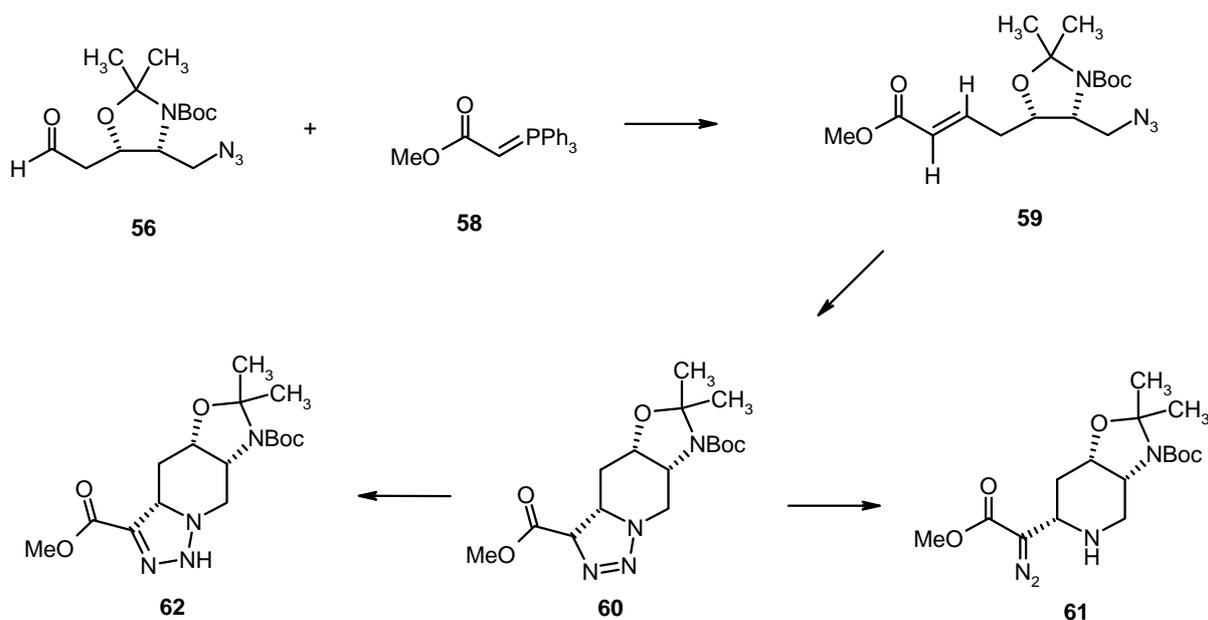
### 3.3 Der Aufbau des Grundkörper der Pseudodistomine C und E über eine Tandem Wittig-[3+2]-Cycloaddition

Ausgangspunkt der bisher im Arbeitskreis durchgeführten Tandem Reaktionen waren bislang Lactole oder cyclische *N,O*-Halbaminale. Küpper<sup>[36]</sup> ersetzte diese cyclischen Verbindungen erstmals durch einen „offenkettigen“ Aldehyd. Da die Wittigreaktion nur über die im Gleichgewicht stehende offenkettige Form der Lactole oder Halbaminale laufen kann, brachte der Einsatz der cyclischen Verbindungen mitunter Schwierigkeiten mit sich. So musste Güthlein<sup>[37]</sup> beispielsweise die Wittigreaktion mit dem cyclischen Halbaminal **34** durch die Zugabe von Essigsäure beschleunigen. König<sup>[100]</sup> setzt derzeit direkt den offenkettigen Aldehyd von **34** für die Wittigreaktion ein und erzielt hierfür schnellere Reaktionszeiten. Auch die Wittigreaktion des von Küpper<sup>[36]</sup> eingesetzten Hexenals mit dem stabilisierten Ylid Methoxycarbonylmethyltriphenylphosphoran ist bereits nach 10 min bei 27 °C beendet. Somit verspricht der Einsatz des bereits „offenkettigen“ Aldehyds eine schnellere Reaktionsdauer und verbesserte Ausbeute für die Kaskadenreaktion. Das hierfür bisher verwendete Lösungsmittel Toluol wurde von Küpper<sup>[36]</sup> durch Dichlormethan ersetzt, was den Vorteil der leichteren Entfernbarkeit aufwies und gegenüber Toluol keine Nachteile brachte. Die intramolekulare [3+2]-Cycloaddition des durch die Wittigreaktion entstandenen  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Esters mit der Azidofunktion als 1,3-Dipol lieferte Triazoline und Diazoamine. Durch die Zugabe von Triethylamin erfolgte eine Isomerisierung der Triazoline in die entsprechende Diazoamine. Umsetzungen dieser Art wurden von Buchanan<sup>[101]</sup> beschrieben und wurden in unserem Arbeitskreis erfolgreich eingesetzt. Eine Isomerisierung kann jedoch auch unter Verwendung von Säure bzw. auf der sauren Oberfläche von Kieselgel stattfinden.<sup>[102]</sup> Je nach Polarität der Cyclisierungsprodukte brachte die Abtrennung des Nebenproduktes Triphenylphosphinoxid eine mitunter sehr aufwendige säulenchromatographische Aufreinigung mit sich.

Dieses Wissen über das im Arbeitskreis etablierte Verfahren wurde aufgegriffen und auf die Umsetzung des Aldehyds **56** in der Tandem Wittig-[3+2]-Cycloaddition-Reaktion übertragen.

### 3.3.1 Tandem Wittig-[3+2]-Cycloaddition und Strukturaufklärung der entstehenden Produkte

Die Tandem Wittig-[3+2]-Cycloadditions-Reaktion von **56** mit dem stabilisierten Ylid Methoxycarbonylmethyltriphenylphosphoran wurde zunächst in  $\text{CDCl}_3$  im Rahmen einer NMR-spektroskopischen Studie bei  $27\text{ }^\circ\text{C}$  untersucht. Die Einwaage betrug 33 mg (0.11 mmol) an Aldehyd **56** und 55 mg (0.17 mmol, 1.5 Äq.) des Ylids **58** in 0.7 ml  $\text{CDCl}_3$ . Das Ylid **58** reagiert mit dem Aldehyd **56** in einer Wittigreaktion zu dem  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Ester **59**. Bereits nach 3 Minuten waren nur noch Spuren des Aldehyds vorhanden und nach 5 Minuten lag eine quantitative Umsetzung des Eduktes zu **59** vor. Erste Signale des Cyclisierungsproduktes **60** konnten schon nach 10 Minuten im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum gefunden werden. Nach 3 Stunden waren ca. 50 % des  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Esters **59** zum Triazolol **60** umgesetzt und nach 12 Stunden fand man eine fast vollständige Cyclisierung von **59** zu **60**. Jedoch fand unter diesen Bedingungen, also ohne Verwendung von Triethylamin, kaum eine Isomerisierung zum entsprechenden Diazoester **61** statt. Stattdessen fand man mit zunehmender Reaktionsdauer ein weiteres Produkt, welches im späteren Verlauf als Tautomeres des Triazolins **62** identifiziert werden konnte. So zeigte das  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum nach 23 Stunden neben dem Triazolol **60** keinen Diazoester, aber erste Spuren des Tautomeren **62**. Selbst nach 7 Tagen fand man nur eine geringe Isomerisierung zu **61**, dagegen eine stetige Zunahme der Tautomerisierung.



**Schema 31** Cyclisierungsprodukte der Tandem Wittig-[3+2]-Cycloaddition von **56**

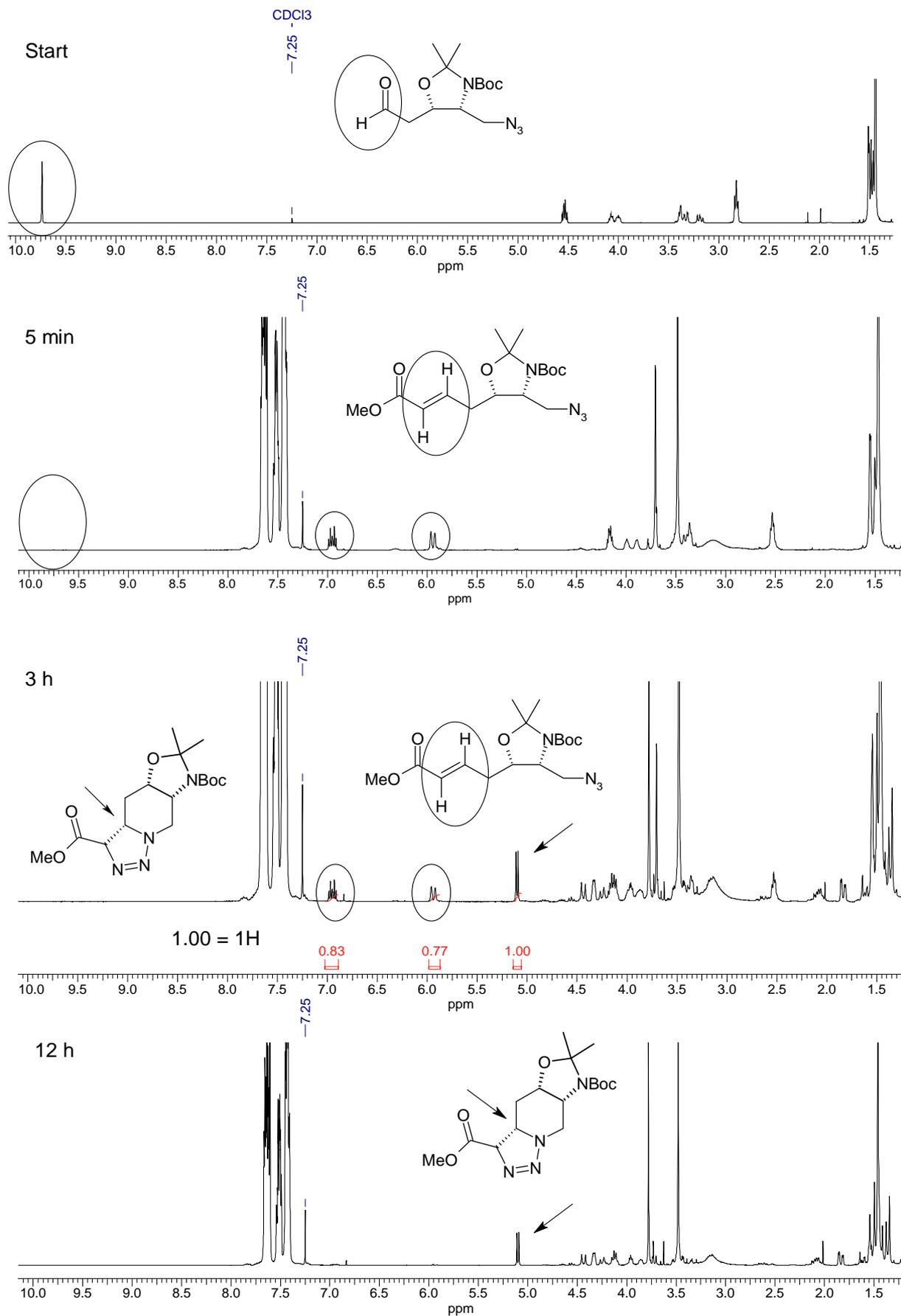


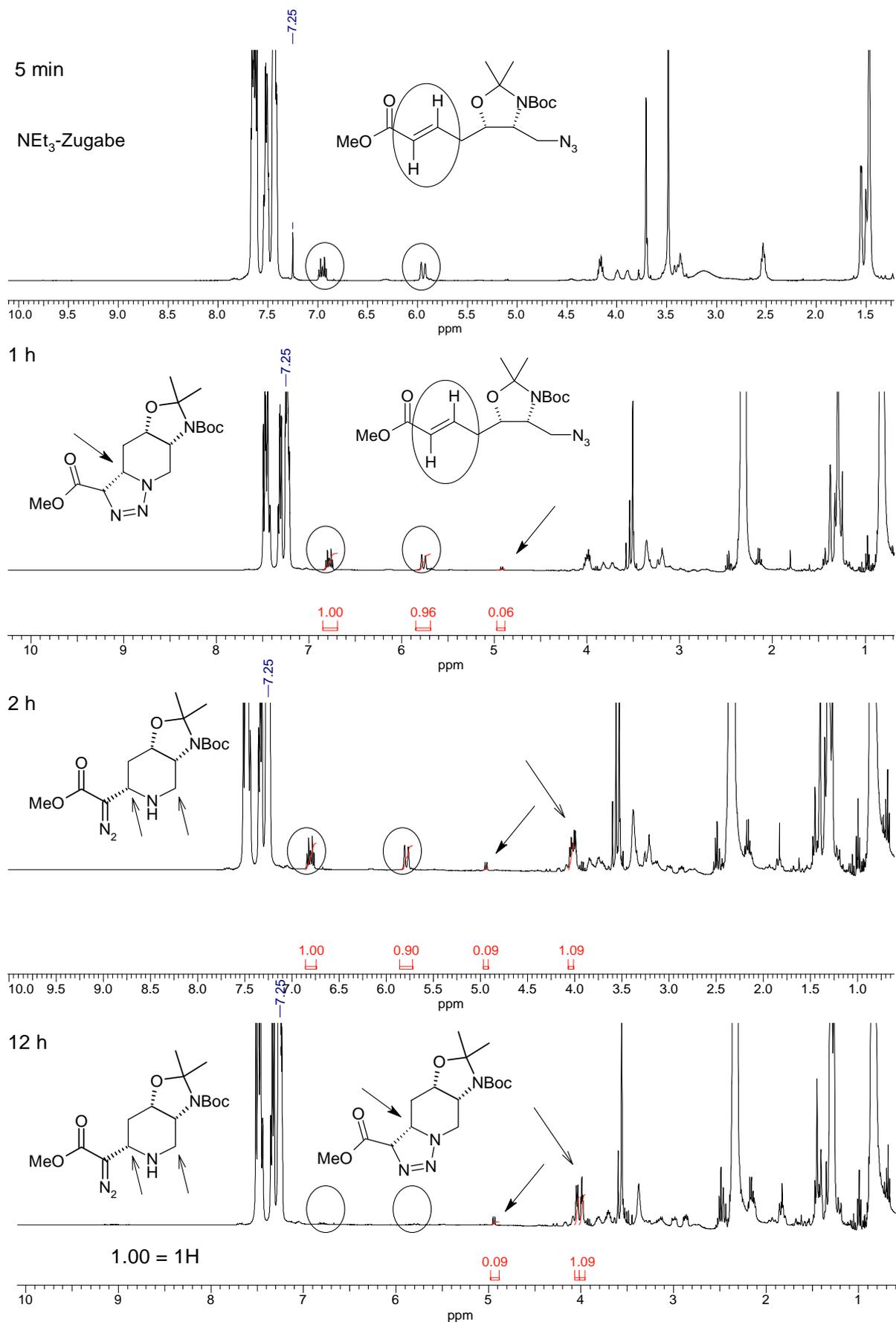
Abbildung 12

NMR-spektroskopische Studie der Tandem Wittig-[3+2]-Cycloaddition

Somit scheint die Tautomerisierung zu **62** thermodynamisch günstiger als die Isomerisierung zu **61** zu sein. Eine solche Beobachtung ist bisher im Arbeitskreis einzigartig. Zwar berichtete Küpper<sup>[36]</sup> von einem beobachteten Nebenprodukt, jedoch fand hiervon keine Identifizierung und Charakterisierung statt.

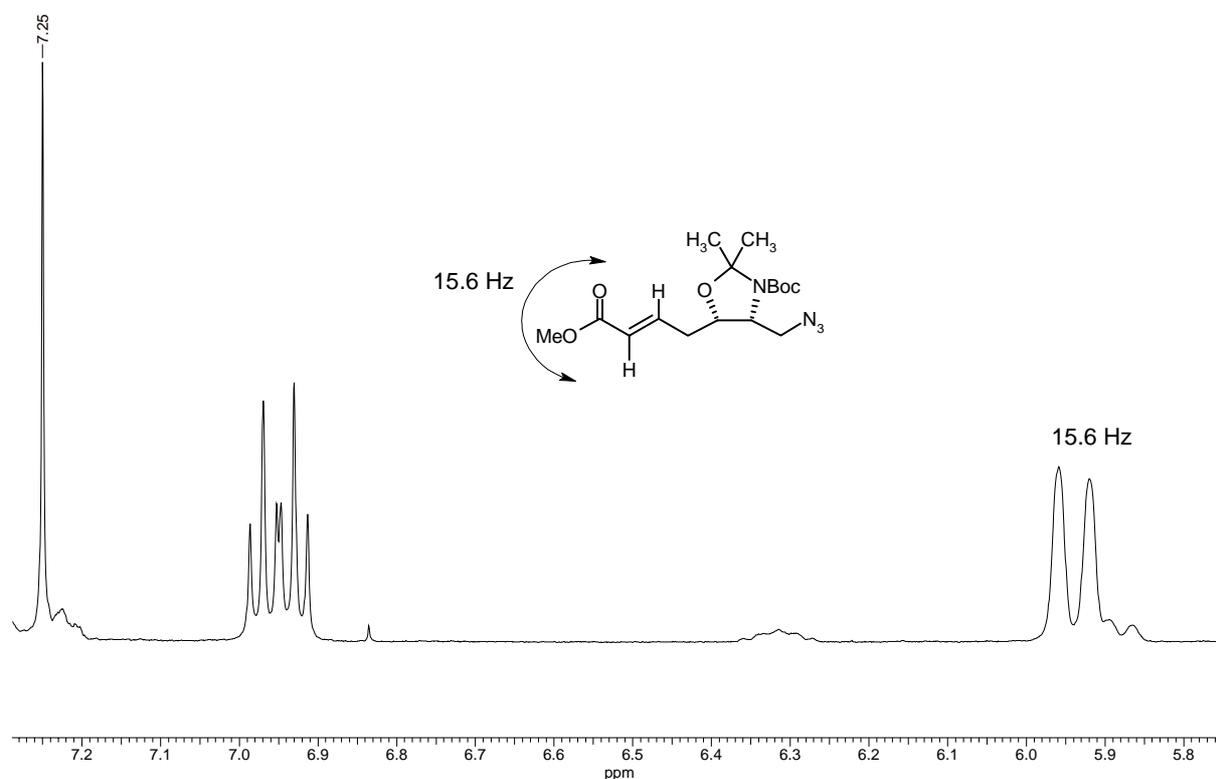
Um die Isomerisierungstendenz des Triazolins unter Zugabe von Triethylamin näher untersuchen zu können, wurde ein weiteres NMR-Experiment durchgeführt. Der Ansatz wurde identisch zur vorherigen Studie gewählt, um eine optimale Vergleichbarkeit zu gewährleisten. Dabei erfolgte aber bereits nach 5 Minuten, also nach beendeter Wittigreaktion, die Zugabe von 1.5 Äquivalenten Triethylamin. Analog zum ersten NMR-Versuch entstand bereits nach 10 Minuten Triazolin **60** und nach 12 Stunden lag eine fast vollständige Cyclisierung von **59** vor. Eindeutig nachweisen konnte man die Isomerisierung des Triazolins zum Diazoester nach 2 Stunden, wobei hier bereits eine Cyclisierung von ca. 50 % des Azidoester **59** stattgefunden hat. Interessanterweise blieb das Verhältnis zwischen Triazolin und Diazoester während der Dauer der Cyclisierung annähernd konstant, wobei dieses lt. Integration der Signale im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum ca. 1:9 = **60**:**61** betrug. Somit lag nach quantitativer Cyclisierung des Azidoesters **59** der Diazoester **61** unter Zugabe von Triethylamin als Hauptprodukt vor. Eine Isomerisierung des Triazolins **60** zum Diazoester **61** konnte also durch Zugabe von Base begünstigt werden. Jedoch fand auch hier eine Tautomerisierung des Triazolins zu **62** statt.

Die Umwandlung zwischen Triazolin und Diazoester wurde von Hoye<sup>[103]</sup> und Weis<sup>[33]</sup> als reversible Reaktion beschrieben. Jedoch wurden in unserem Arbeitskreis<sup>[34,35,36,37]</sup> ausschließlich irreversible Isomerisierungen des Triazolins zum Diazoester gefunden. Auch in der Literatur findet man von Schultz und Mahon<sup>[102]</sup> berichtete irreversible Umwandlungen. Geht man von einem Gleichgewicht zwischen **60** und **61** aus, so müsste nach der Rückbildung des Triazolins aus **61** auch das epimerisierte diastereomere Triazolin gebildet werden. Das bedeutet, dass man für das Triazolin nach längerem Stehen einen weiteren Signalsatz im NMR finden müsste. Da aber selbst nach vielen Tagen für das Triazolin im NMR-Spektrum nur ein einfacher Signalsatz gefunden wurde, kann man ein Gleichgewicht zwischen Triazolin und Diazoester in diesem Falle mit großer Sicherheit ausschließen. Auch eine hochgradig stereoselektive Isomerisierung des Triazolins aus dem Diazoester kann ausgeschlossen werden, da man dies nur unter einem erheblichen sterischen Zwang innerhalb des Moleküls finden würde, welcher in diesem Fall unwahrscheinlich ist.



**Abbildung 13** NMR-spektroskopische Studie der Tandem Wittig-[3+2]-Cycloaddition mit NEt<sub>3</sub>

Je nach Tendenz zur Cyclisierung konnte bisher der bei der Wittigreaktion gebildete  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Ester **59** isoliert werden. Frühere Arbeiten<sup>[33,35,36]</sup> zeigten, dass die Wittigreaktion mit einem stabilisierte Ylid, wie **58**, ausschließlich das *E*-Alken lieferten. Für diese stereochemische Selektivität unter salzfreien Bedingungen ist der sterische Einfluss der Phenylsubstituenten am Phosphoratom des Ylides verantwortlich. Über einen späten Übergangszustand bildet sich so nahezu ausschließlich eine *E*-Doppelbindung.<sup>[104]</sup> Im vorliegenden Fall ist die Cyclisierungstendenz so groß, dass eine Isolierung des intermediär gebildeten Esters **59** nicht möglich war. Jedoch gelang eine spektroskopische Erfassung von **59** im Rahmen der durchgeführten NMR-Experimente. Über die Kopplungskonstante von 15.6 Hz der olefinischen Protonen ließ sich die *E*-Selektivität eindeutig belegen.



**Abbildung 14** Signale für die olefinischen Wasserstoffatome des intermediär gebildeten Esters **59**.

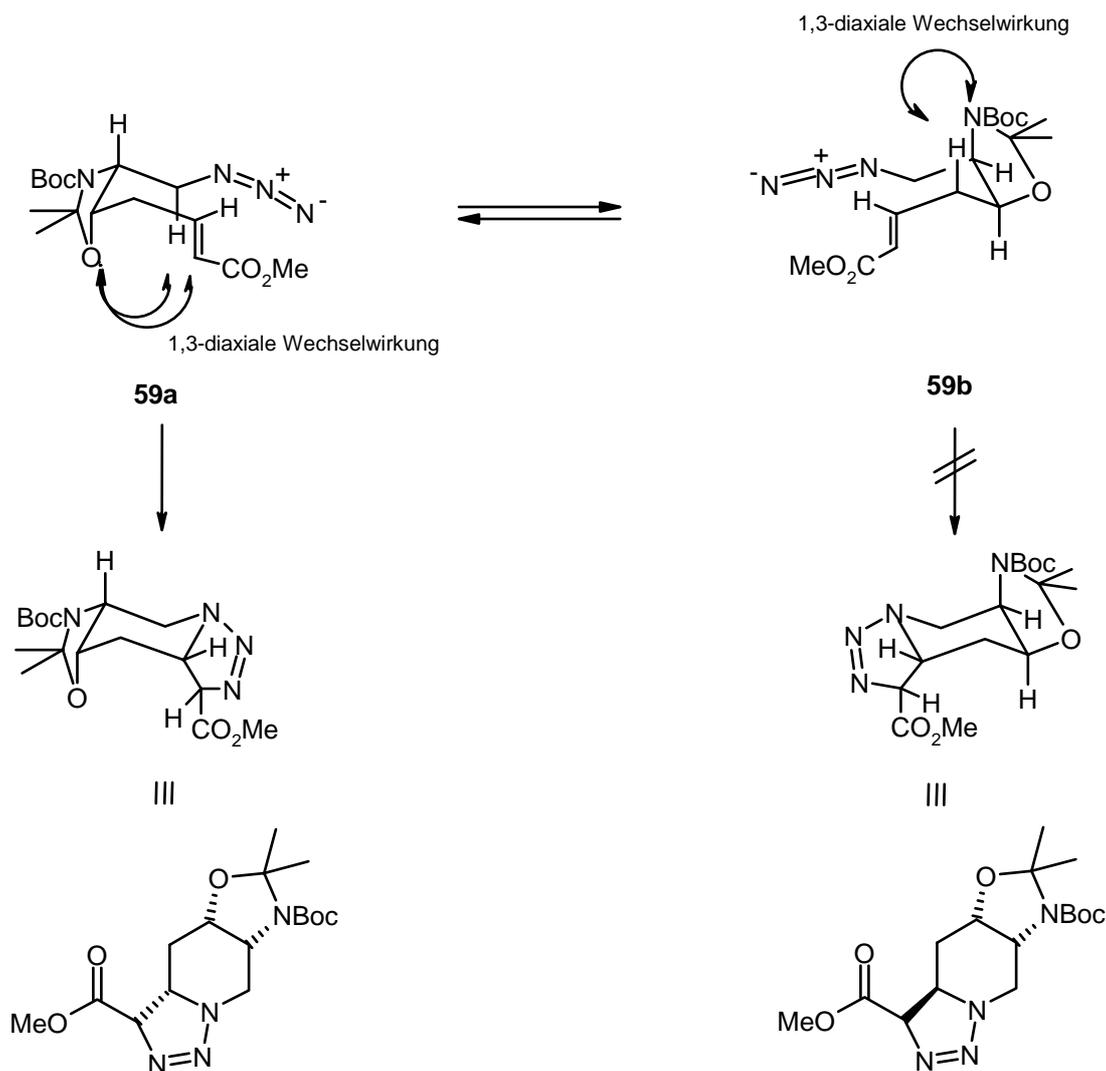
Die 1,3-dipolare Cycloaddition verlief mit einer ungewöhnlich hohen Diastereoselektivität. Statt des erwarteten doppelten Signalsatzes, hervorgerufen durch die beiden möglichen Diastereomere des Triazolins bzw. des Diazoesters, fand man lediglich einen einfachen Signalsatz. Dies deutet auf einen *d.e.* von mehr als 98 % für **60** bzw. **61** hin. Eine ebenfalls

hoch stereoselektive Cycloaddition fand bereits Schiffer<sup>[34]</sup> bei der Umsetzung eines Lactols, das ebenfalls eine cyclische Schutzgruppe zweier benachbarter Hydroxyfunktionen aufwies, sowie Küpper<sup>[36]</sup> bei der Verwendung eines Azidoacetoxyhexenals. Dies legt die Vermutung nahe, dass der Einfluss der Substituenten eine wesentliche Rolle an der Diastereoselektivität der Cycloaddition trägt.

Zur Klärung des stereochemischen Verlaufs der Cycloaddition von **59** müssen die möglichen Konformationen der beiden diastereomeren Zwischenprodukte analysiert werden. Betrachtet man einen Cyclohexanring, so ist die Sesselkonformation gegenüber der Twist- bzw. der Bootskonformation aufgrund der fehlenden Torsionsspannung energetisch begünstigt. Somit wird angenommen, dass der Übergangszustand der Cycloaddition über eine sesselartige Konformation verläuft.

Prinzipiell gibt es unter Beachtung der Stereochemie zwei diastereomere Zwischenprodukte mit Sesselkonformation, nämlich **59a** und **59b** (siehe Schema 32). **59a** trägt die voluminöse N-Boc Gruppe in äquatorialer Position, somit ergibt sich für die geschützte Hydroxyfunktion eine axiale Ausrichtung und in **59b** nimmt die N-Boc-Gruppe eine axiale Stellung ein. Betrachtet man die energetisch ungünstigen Wechselwirkungen, so findet man bei **59a** eine 1,3-diaxiale Wechselwirkung zwischen der substituierten Hydroxygruppe, einem Wasserstoffatom und dem Olefin. **59b** dagegen weist eine 1,3-diaxiale Wechselwirkung zwischen der sehr voluminösen N-Boc-Gruppe und einem Wasserstoffatom auf.

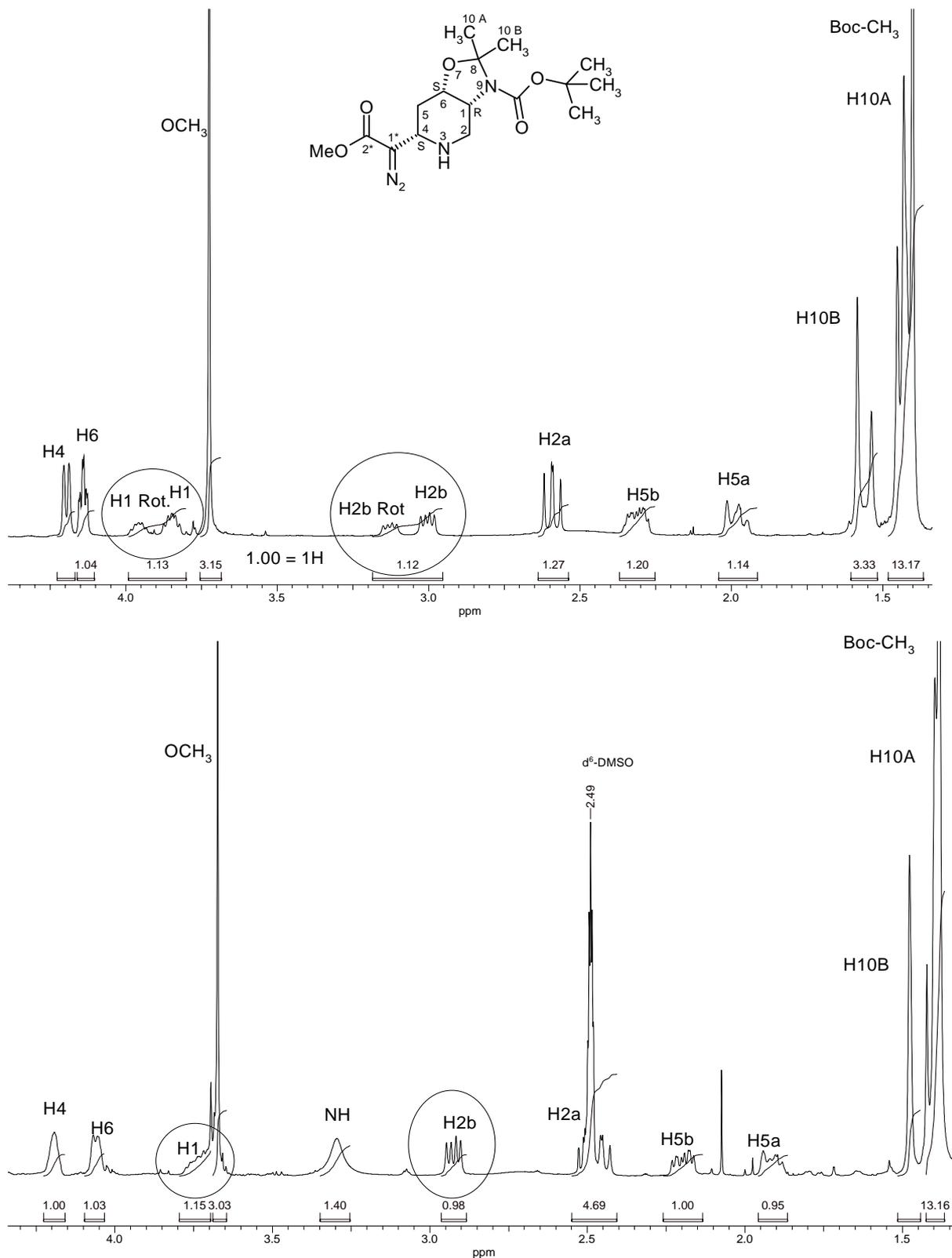
Wie im weiteren Verlauf dargestellt und belegt, liefert die Cycloaddition den *all cis*-substituierten Piperidinring, so dass diese wohl ausschließlich über das Zwischenprodukt **59a** verläuft. Als Ursache hierfür muss wohl die äquatoriale Ausrichtung des Boc-Restes herangezogen werden. Ungewöhnlich und im Arbeitskreis bisher noch nicht gefunden, ist die axiale Ausrichtung, die das *trans*-substituierte Olefin hierbei einnehmen muss. Aufgrund der großen Ringspannung des Triazolins liegt jedoch keine eindeutig definierbare Konformation vor, so dass letztlich die eindeutige Konformation des diastereomeren Zwischenproduktes im Übergangszustand der Cycloaddition nichts zweifelsfrei geklärt werden kann.



**Schema 32** Analyse der diastereomeren Zwischenprodukte **59a** und **59b** im Verlauf der 1,3-dipolaren Cycloaddition

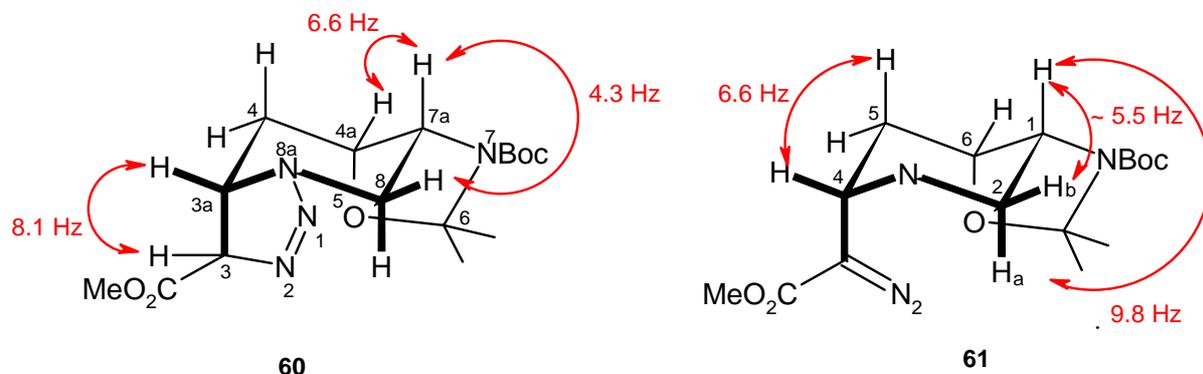
Die Strukturaufklärung des Triazolins **60** und des Diazoesters **61** wurde durch die Aufspaltung einzelner Signale in einen doppelten Signalsatz, bedingt durch die Aufhebung der Rotationsfreiheit, erschwert. Zudem muss wohl noch eine Verzerrung des Piperidinrings aufgrund der Substituenten vorliegen, was beispielsweise zu fehlenden Kopplungen zwischen benachbarten Protonen und zu untypischen Kopplungskonstanten, wie  $^3J_{ae} > 5$  Hz führte. Durch Aufnahme eines  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrums des Diazoesters **61** in  $d^6$ -DMSO konnte die Aufspaltung der Signale weitgehend aufgehoben werden, so dass man ein Vorhandensein des doppelten Signalsatzes aufgrund von Diastereomeren ausschließen kann. Wie bereits bei den vorausgehenden Stufen des Oxazolidin-Esters **55** und Aldehyds **56** gefunden wurde, liegt die Aufspaltung der Signale hauptsächlich bei Protonen, die sich in Nachbarschaft zur

Urethangruppe befinden. So erhält man wiederum einen vierfachen Signalsatz für die zwei Methylgruppen des Oxazolidinrings, sowie einen doppelten Signalsatz des diastereotopen H2b und des Protons H1.



**Abbildung 15**  $^1\text{H-NMR}$  des Diazoesters **61** in  $\text{CDCl}_3$  (oben) und  $d^6\text{-DMSO}$  (unten)

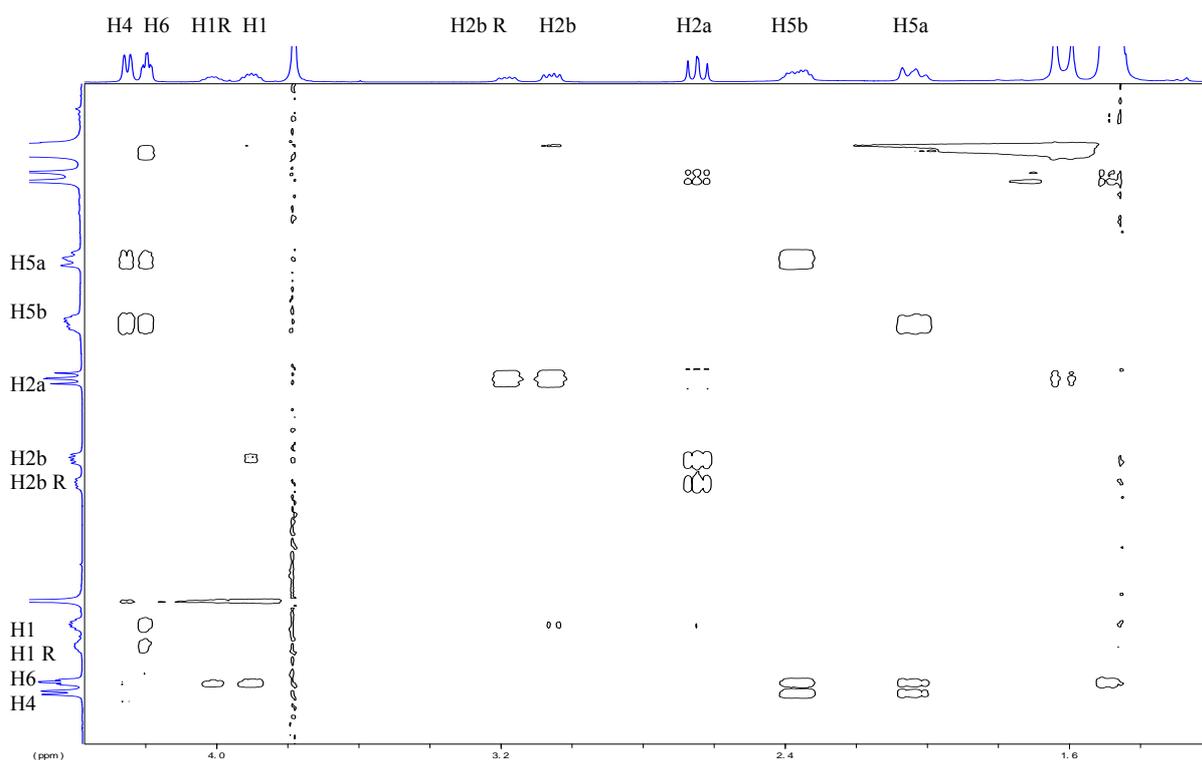
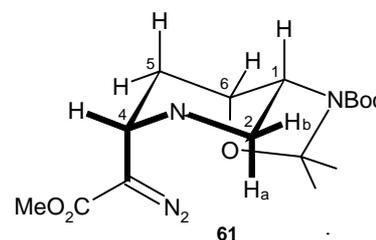
Wie bereits angesprochen, fand man nicht für alle Protonen eindeutige Signale, die zur Strukturaufklärung herangezogen werden konnten. So ergab beispielsweise das Proton H4 von **61** am neu gebildeten Stereozentrum nur ein Duplett statt des zu erwartenden dd mit zudem einer ungewöhnlichen Kopplungskonstante von 6.56 Hz. ( $^3J_{ee}$ - und  $^3J_{ae}$ -Kopplungen bewegen sich in der Größenordnung von 2 bis 5 Hz und  $^3J_{aa}$ -Kopplungen sind im Bereich von 7 bis 12 Hz anzutreffen.)<sup>[105]</sup> Um die Struktur des Triazolins **60** und des Diazoesters **61** trotzdem eindeutig belegen zu können, wurden NOESY-NMR-Experimente von **60** und **61** durchgeführt. Da die Stereozentren in **60** und **61** die gleiche Konfiguration aufweisen müssen, soll hier nur die Strukturaufklärung des Diazoesters **61** näher ausgeführt werden. Protonen, die *cis* zueinander stehen, zeigen für ein NOESY-NMR-Experiment ideale räumliche Nähe. Durch diese wird eine Dipol-Dipol-Wechselwirkung durch den Raum hervorgerufen, dem sogenannten NOE-Effekt, der einen quantitativen Nachweis für räumlich benachbarte Protonen erlaubt und so eine Strukturaufklärung ermöglicht. Das bedeutet, dass man im NOESY-NMR-Experiment für äquatorial-äquatorial- bzw. äquatorial-axial-ausgerichtete benachbarte Protonen einen Kreuzpeak erhält, wogegen axial-axial-ausgerichtete Protonen aufgrund der fehlenden räumlichen Nähe keine Signale liefern.



**Abbildung 16** Durch NOESY-NMR-spektroskopische Experimente bestimmte Konformation und Konfiguration von **60** und **61**

Um die Konfiguration am neu gebildeten Stereozentrum C-4 des Diazoesters **61** eindeutig belegen zu können, muss zunächst die Ausrichtung des Oxazolidinrings festgelegt werden. Wie schon bei den Übergangszuständen der 1,3-dipolaren Cycloaddition diskutiert, wird der voluminöse Urethanrest am C-1 eine äquatoriale Ausrichtung und somit die geschützte Hydroxyfunktion am C-6 eine axiale Ausrichtung einnehmen. Dies konnte durch das NOESY nachgewiesen werden. Das Proton H1 muss axial ausgerichtet sein, da es nur eine räumliche

Nähe zu einem Proton des C-2 zeigt. Stünde es äquatorial, so würde es zu beiden Protonen des C-2 Signale aufweisen. Somit ergibt sich für die Ausrichtung des Urethanrestes eine äquatoriale Position.

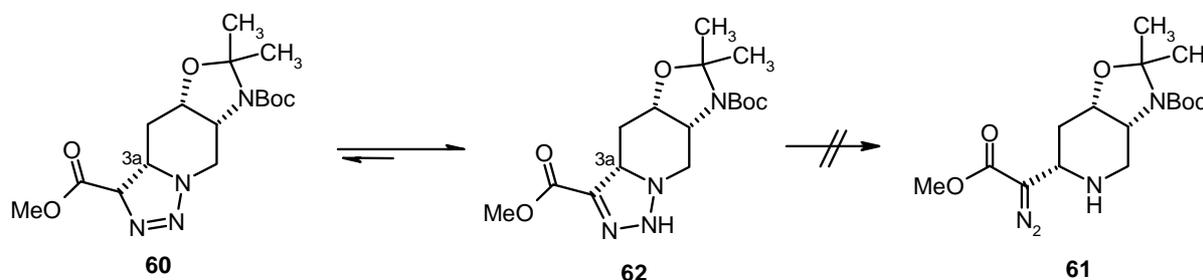


**Abbildung 19** NOESY-Experiment des Diazoesters **61**

Da der Oxazolidinring *cis* verknüpft ist, muss das Proton an C-6 zwangsläufig äquatorial liegen. Dies wird wiederum durch die räumliche Nähe dieses Protons zu beiden Protonen am C-5 und zu H1 bestätigt. Hierdurch ist die Ausrichtung des Oxazolidinrings und somit die vorliegende Konformation des Sessels eindeutig belegt. Würde das Proton am C-4 axial stehen, so fände man wiederum nur ein Signal zu einem der beiden Protonen am C-5. Da aber das H4 eine räumliche Nähe zu beiden Protonen des C-5 zeigt, muss dieses zwangsläufig äquatorial stehen. Ein weiterer Beweis für die äquatoriale Ausrichtung des H4 ist die fehlende Nähe zum axial ausgerichteten H2a. Läge das H4 ebenfalls axial vor, so sollte dies eine räumliche Nähe zum H2a zeigen. Dies fand Küpper<sup>[36]</sup> in seinen NOESY-Experimenten zur

Aufklärung der Struktur des von ihm dargestellten Diazoesters. Somit erhält man eine axiale Position für die Gruppe des Diazoesters und eine *S*-Konfiguration nach der CIP-Nomenklatur. Dasselbe Ergebnis lieferte das NOESY-Experiment des Triazolins **60**, so dass die Stereochemie an beiden Cycloadditionsprodukten eindeutig nachgewiesen wurde.

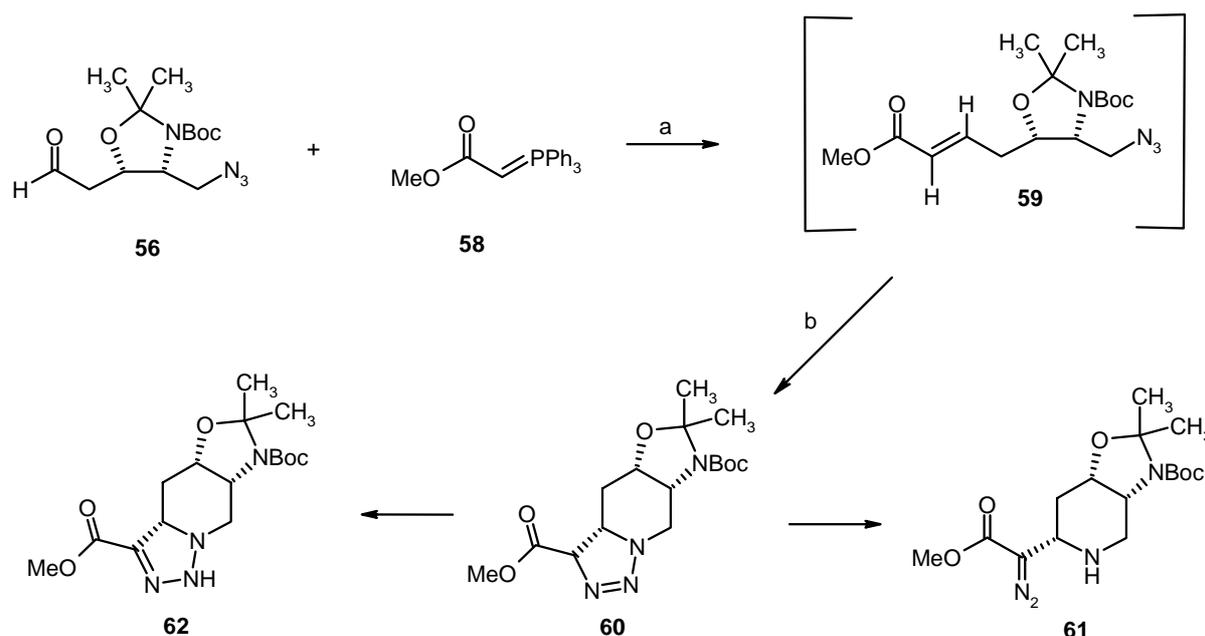
Die Umsetzung des Azidoaldehyds **56** mit dem stabilisierten Ylid **58** erfolgte im Rahmen präparativer Ansätze analog zu Küpper<sup>[36]</sup> in Dichlormethan als Lösungsmittel. Ließ man ohne den Zusatz von Triethylamin zwei Tage bei Raumtemperatur rühren, so erhielt man nach säulenchromatographischer Aufreinigung das Triazolin **60** als blassgelben Feststoff in einer Ausbeute von 65 % und den Diazoester **61** als gelben Feststoff in nur 6 %iger Ausbeute. Gibt man analog zur im Arbeitskreis etablierten Methode nach 2 Tagen Rühren 1.5 Äquivalente Triethylamin hinzu und ließ einen weiteren Tag Rühren, so nahm die Isomerisierung des Triazolins zum Diazoester zu und man erhielt den Diazoester als Hauptprodukt zu 52 % und das Triazolin mit 16 % als Nebenprodukt. Wie zuvor bereits erwähnt, findet man zudem noch ein drittes Produkt der Kaskadenreaktion, mit einer Ausbeute von ca. 15 %. Wie sich herausstellte, handelte es sich hierbei um ein Tautomeres des Triazolins. Es findet eine Umlagerung der Doppelbindung statt, so dass man einen  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Iminoester erhält, der thermodynamisch das energetisch günstigere Triazolin darstellt.



**Schema 33** Tautomerisierung des Triazolins **60** zum energetisch günstigeren Triazolin **62**

Diese Tautomerisierung führt zu der Entstehung eines neuen quartären C-Atoms in  $\beta$ -Position zum Ester und somit zu einer Vereinfachung des Kopplungsmusters am H3a des Triazolins. Die größere Ähnlichkeit der Struktur des Triazolins **62** mit dem Diazoester **61** wird durch die intensivere gelbe Farbe von **62** verglichen mit **60** unterstrichen, so wie das Vorhandensein einer Bande im IR bei  $2096\text{ cm}^{-1}$ , die charakteristisch ist für eine C=N – Schwingung.

Nachteilig an dieser Tautomerisierung ist die fehlende Isomerisierungstendenz des Triazolins **62** zum Diazoester **61**. Das bedeutet, dass mit zunehmender Tautomerisierung von **60** die Ausbeute des erwünschten Diazoesters **61** abnimmt. Um dies somit weitgehend verhindern zu können, muss eine möglichst geringe Reaktionsdauer der Tandem Wittig-[3+2]-Cycloaddition gewährleistet werden. Wie die durchgeführten NMR-Studien zeigten, ist die Wittigreaktion bereits nach 5 Minuten und die Cyclisierung des intermediär entstehenden Esters **59** bereits nach etwa 12 Stunden beendet. Somit wurde schon nach 5 Minuten Rühren des Aldehyds **46** mit dem Ylid **48** in Dichlormethan Triethylamin hinzugegeben und die Reaktion lediglich über Nacht gerührt. Eine so geführte Reaktion verminderte die Ausbeute des Tautomeren Triazolins **62** auf 5 % und brachte in etwa identischer Ausbeute von ca. 30 % das Triazolin **60** und den Diazoester **61**. Eine Optimierung dieser Reaktion wurde zu diesem Zeitpunkt nicht durchgeführt, da die Tandem Wittig-[3+2]-Cycloaddition wie nachfolgend beschrieben in etwas abgewandelter Form durchgeführt wurde.

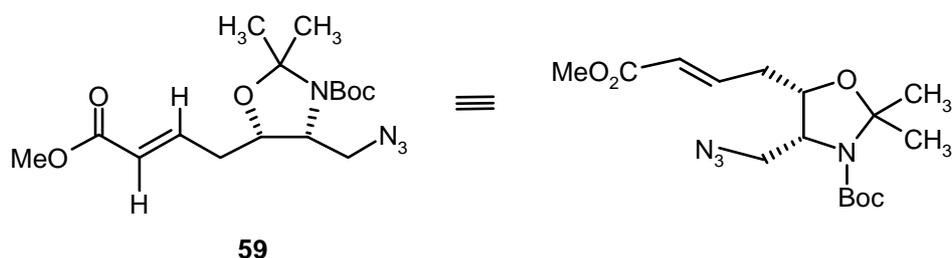


a) CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, RT, 5 min b) NEt<sub>3</sub>, 21 h, **60** 30 %, **61** 33 %, **62** 5 %.

### Schema 34 Ergebnis der Tandem Wittig-[3+2]-Cycloaddition

Insgesamt liefert der Verlauf der Tandem Wittig-[3+2]-Cycloaddition sehr zufrieden stellende Ergebnisse. Aufgrund des offenkettigen Aldehyds **56** als Ausgangsmaterial bringt die Wittigreaktion in nur 5 Minuten quantitativ den  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Ester **59**. Dies steht in

Analogie zu den von Küpper<sup>[36]</sup> gefundenen Ergebnissen. Überraschend ist jedoch die sehr kurze Reaktionsdauer der intramolekularen 1,3-dipolaren Cycloaddition. Die im Arbeitskreis durchschnittlichen gefundenen Reaktionszeiten betragen etwa 5 Tage.<sup>[34,36]</sup> Güthlein, der den gleichen Piperidingrundkörper jedoch ohne die Hydroxyfunktion durch die Kaskadenreaktion aufbaute, berichtete sogar von einer ungenügenden Tendenz zur Cyclisierung des  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Esters **35**, der ohne Probleme isolierbar war.<sup>[37]</sup> Lediglich Schiffer<sup>[34]</sup> fand eine Reaktionsdauer von nur 2 Tagen bei der Umsetzung eines Lactols, das ebenfalls eine cyclische Schutzgruppe zweier benachbarter Hydroxyfunktionen trug. Somit scheint die Tendenz zur Cyclisierung weitgehend von den Substituenten abzuhängen. Im vorliegenden Fall richten sich die *cis*-ständigen Substituenten des Esters **59** wohl aufgrund der cyclischen Struktur des Oxazolidins in unmittelbarer Nachbarschaft aus. Weiterhin ist die Rotationsfreiheit aufgrund der sperrigen Urethangruppe aufgehoben, was anhand der NMR-Spektren belegt wird. All diese Faktoren scheinen einen so großen sterischen Zwang auszuüben, dass eine intramolekulare Cycloaddition von **59** stark begünstigt wird. So findet man im NMR-Experiment bereits 12 Stunden nach eine nahezu quantitative Cyclisierung.

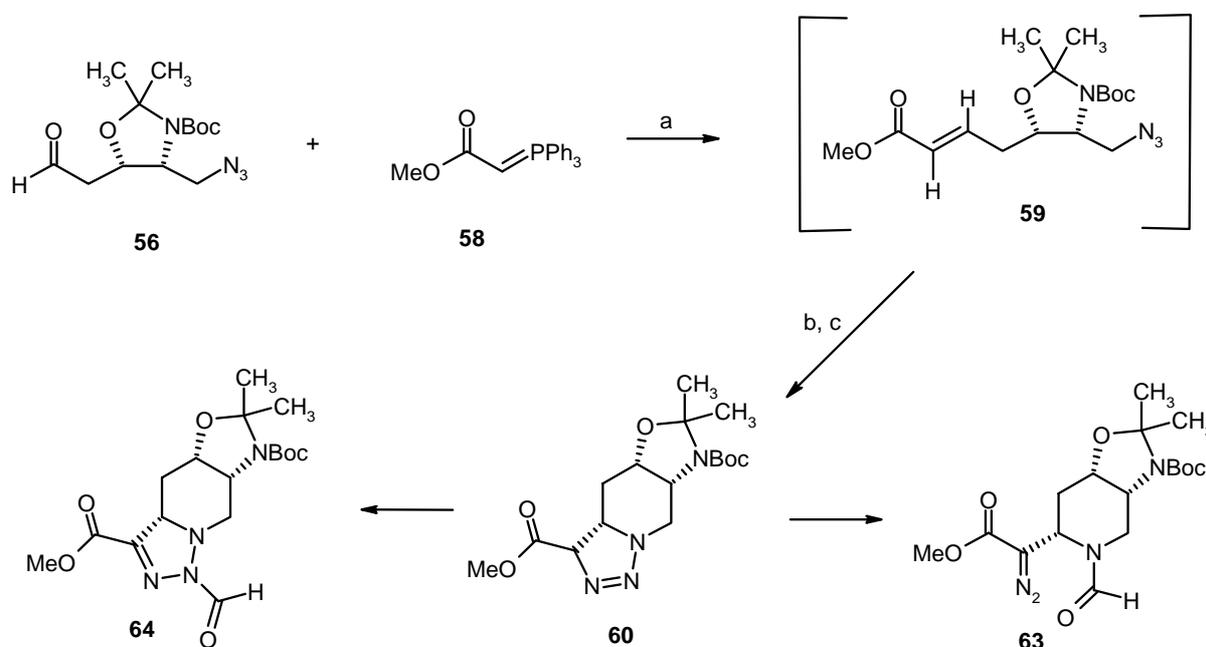


**Schema 35** Mögliche räumliche Ausrichtung des Esters **59**.

Weiterhin stellt auch die säulenchromatographische Aufreinigung mit PE/EtOAc = 1+2 als Fließmittel keine größeren Probleme dar. Das Triazolin **60** und sein Tautomeres **62** ließen sich mit  $R_f$ -Werten von 0.43 und 0.38 problemlos trennen und auch der Diazoester **61** mit einem  $R_f$  von 0.33 konnte weitgehend vom Triphenylphosphinoxid abgetrennt werden. Auf ein Ausfällen des Triphenylphosphinoxids mit Diethylether bei  $-40\text{ }^\circ\text{C}$ , wie es im Arbeitskreis z. B. von Küpper<sup>[36]</sup> und Güthlein<sup>[37]</sup> durchgeführt wurde, wurde verzichtet, da so auch ein Teil des Diazoesters **61** mitgefällt wurde.

### 3.3.2 Eintopf: Tandem Wittig-[3+2]-Cycloaddition und Formylierung der *N*-Piperidinfunktion als optimale Reaktionsführung

Wie die Strukturaufklärung des Triazolins **60** und des Diazoesters **61** zeigte, lieferte die intramolekulare 1,3-dipolare Cycloaddition den Piperidingrundkörper bereits in der korrekten Stereochemie, wie sie in dem Grundkörper der Pseudodistomine C und E vorliegen. Somit sollte man durch Hydrierung von **61** die Diazofunktion entfernen können und als Produkt den Piperidingrundkörper erhalten. Dies brachte uns auf die Idee, die freie Aminofunktion des Diazoesters **61** bereits während der Tandem Wittig-[3+2]-Cycloaddition zu schützen und somit die Isomerisierung des Triazolins **60** durch das Entfernen des Diazoesters zu erhöhen. So wurde eine gerührte Lösung des Aldehyds **56** und des Ylids **58** in Dichlormethan bereits nach 5 Minuten mit Triethylamin versetzt und nach 2 Tagen Rühren bei Raumtemperatur Pivaloylformylanhydrid zugegeben. Man lässt einen weiteren Tag Rühren und arbeitet nach Entfernen des Lösungsmittels direkt säulenchromatographisch auf. Nach dieser Vorgehensweise konnte der am Piepidinring formylierte Diazoester **63** in einer für diese Kaskadenreaktion sehr zufrieden stellenden Ausbeute von 75 % isoliert werden. Als Nebenprodukt fiel zu 19 % das am freien Triazolins-*N*-Atom formylierte Tautomer des Triazolins **64** an.



a) CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 5 min b) NEt<sub>3</sub>, 2 d c) Pivaloylformylanhydrid, 1 d, **63** 75 %, **64** 19 %.

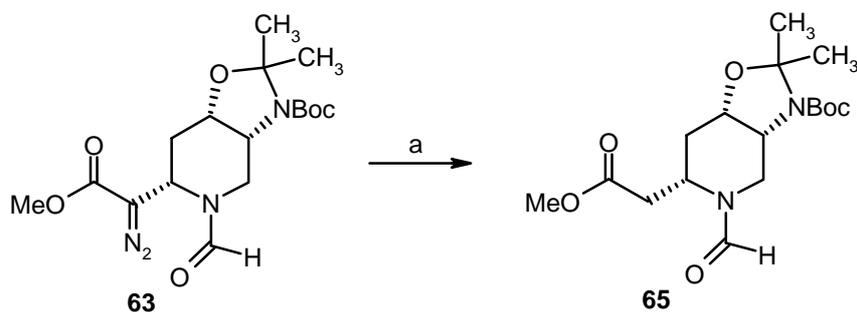
**Schema 36** Eintopfreaktion: Tandem Wittig-[3+2]-Cycloaddition und Formylierung

Durch diese Eintopfreaktion konnte eine vollständige Isomerisierung des Triazolins **60** erreicht und somit die Ausbeute des benötigten Diazoesters wesentlich erhöht werden. Einen weiteren Vorteil brachte die einfachere säulenchromatographische Aufarbeitung, da zum einem nur noch zwei Produkte aus der Cycloaddition hervorgingen und zum anderen die Abtrennung des bei der Wittigreaktion entstehenden Triphenylphosphinoxids wesentlich erleichtert wurde, aufgrund der geringeren Polarität von **64** verglichen mit dem Diazoester **61**.

Zur Untermauerung der zuvor erfolgten Strukturaufklärung des Diazoesters **61** wurde auch mit dem formylierten Diazoester **63** ein NOESY-Experiment durchgeführt. Hierdurch konnte die *all cis* Struktur abermals belegt werden.

### 3.3.3 Synthese des Grundkörpers der Pseudodistomine C und E über eine Hydrierung des formylierten Diazoesters **63**

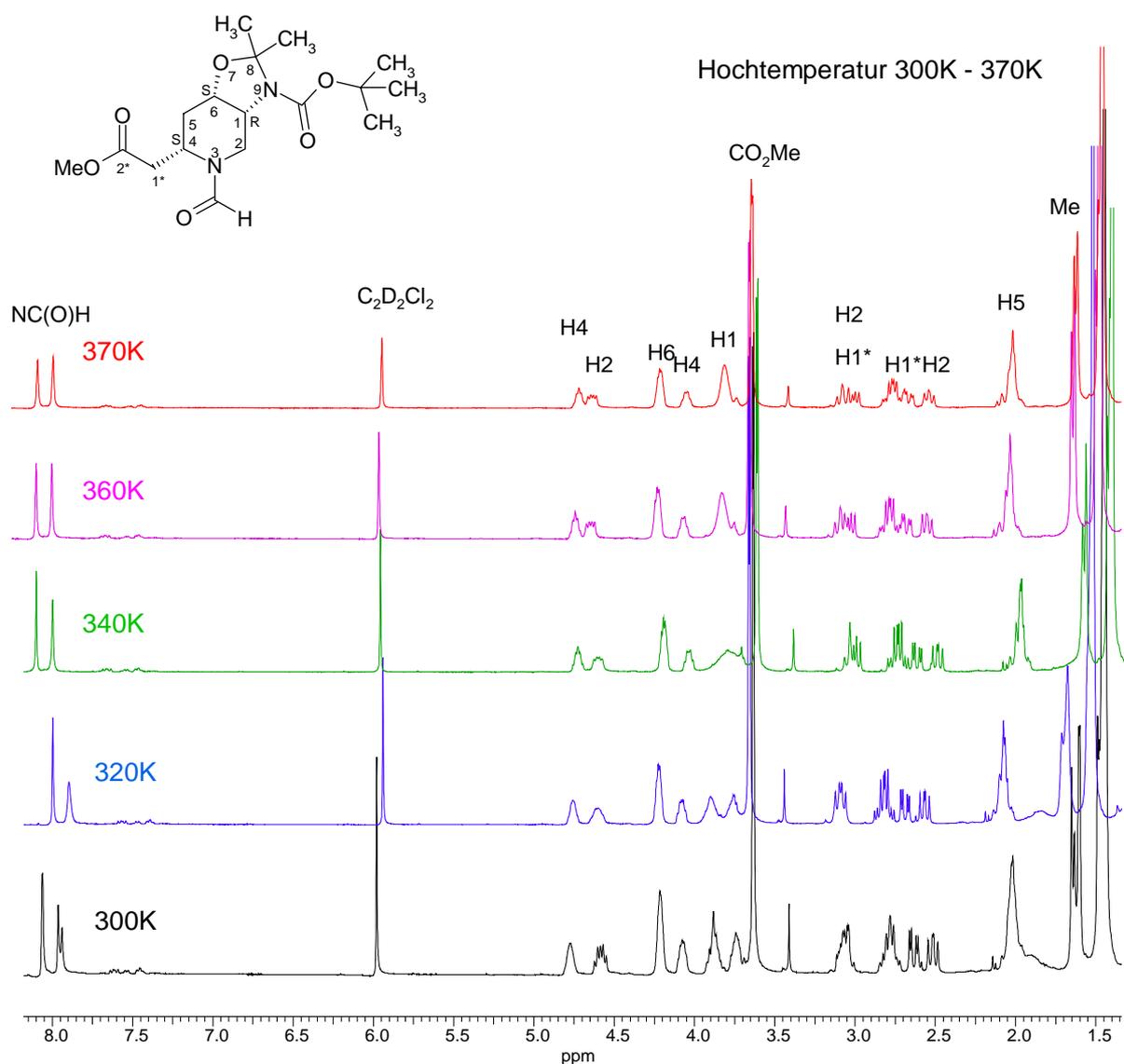
Die Entfernung von Diazofunktionen kann mittels Hydrierung über Pd/C erfolgen. Dies ist im Arbeitskreis ein gängiges Verfahren und bereits an diversen Piperidinalkaloiden eingesetzt worden.<sup>[34,37]</sup> So wurde der formylierte Diazoester **63** in einem Hydrierautoklaven mit Pd/C versetzt und 50 bar Wasserstoff hinzugefügt. Nach 2.5 Stunden Rühren bei Raumtemperatur erfolgte die Aufarbeitung und man erhielt in einer Ausbeute von 72 % den vollständig geschützten Grundkörper **65** der Pseudodistomine C und E als farbloses Öl.



a) Pd/C, MeOH, 50 bar, RT, 2.5 h, 72 %.

Schema **37** Hydrierung des formylierten Diazoesters **63**

Da die Hydrierung des Diazoesters **63** keine Änderung der Stereochemie hervorrufen sollte, müsste auch hier die *all cis* Konfiguration der Substituenten zweifellos vorliegen. Ein NOESY-Experiment war in diesem Fall jedoch wenig aussagekräftig, da die Signale der diastereotopen Protonen des C5 diesmal zusammenfallen (Spektrum siehe **Abbildung 17**) und somit keine Unterscheidung zwischen axialer oder äquatorialer Ausrichtung des H4 vorgenommen werden konnte.



**Abbildung 17** Hochttemperatur NMR-Experiment des formylierten Esters **65**

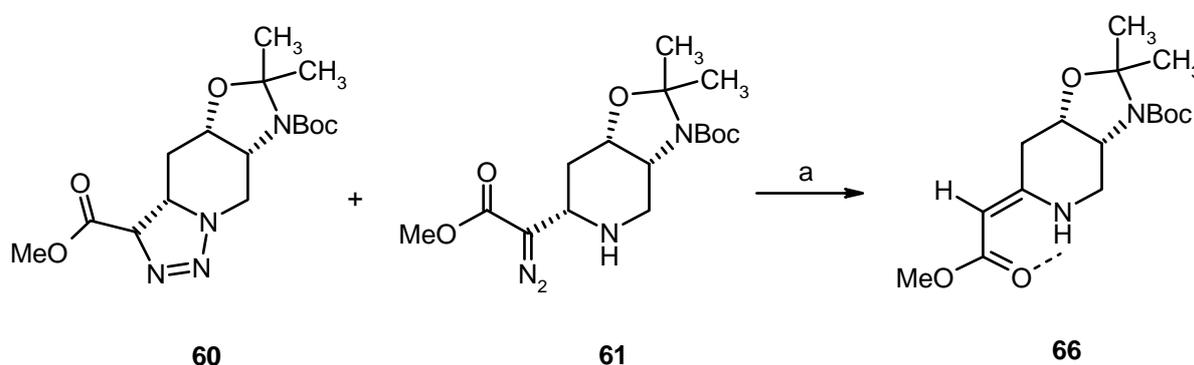
Wie bereits seit Einführung des Oxazolidinrings gestaltete sich die Auswertung der NMR-Spektren aufgrund der aufgehobenen Rotationsfreiheit schwierig. Durch die Einführung des Formylsubstituenten und den Aufbau der Seitenkette am Piperidinring lagen nun weitere

Substituenten vor, die eine Aufspaltung in Rotationsisomeren verursachten. Ein Hochtemperatur-NMR-Experiment sollte hierfür Abhilfe schaffen. Als Lösungsmittel wurde  $d^2$ -Tetrachlorethan gewählt, da dieses neben seiner hohen Siedetemperatur von  $146^\circ\text{C}$  ein Restprotonensignal bei 5.98 ppm besitzt und somit geeigneter ist als  $d^6$ -DMSO, dessen Restprotonensignal bei 2.50 ppm Überlagerungen mit Protonensignale von **65** zeigte. Zunächst wurde ein  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum bei Raumtemperatur, also 300 K, aufgenommen. Anschließend erfolgte eine schrittweise Erhöhung der Temperatur. Bereits bei 320 K fand eine Äquilibration des dreifach aufgespaltenen Protonensignals des Formylrestes bei ca. 8.0 ppm in ein zweifach aufgespaltenes Signal statt. Ein Zusammenfallen dieser beiden Signale konnte leider auch bei höherer Temperatur nicht gefunden werden. Eine Vereinfachung trat auch bei den mehrfach aufgespaltenen Signalen der Methylgruppen des Oxazolidinringes bei 320 bzw. 340 K ein. Das einzige Signal, bei dem eine nahezu vollständige Äquilibration erreicht werden konnte, war das des in zwei Multipletts aufgespaltenen Protons H1, welches sich in unmittelbarer Nachbarschaft zum *N*-Boc-Substituenten befindet. Bei einer Temperatur von 360 K fand man letztlich nur noch ein Multiplett. Da eine weitere Erhöhung der Temperatur auf 370 K keine Veränderung des  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrums hervorrief, wurde das Experiment an dieser Stelle beendet. Leider konnte bis zu dieser Temperatur aufgrund der sterischen Hinderung der Substituenten keine vollständige Äquilibration der Signale erzielt werden, wenn doch eine Vereinfachung der Aufspaltung festgestellt werden konnte.

### 3.3.4 Vinyloges Urethan, stereoselektive Hydrierung und anschließende Formylierung

Um einen weiteren Beleg für die Synthese des vollständig geschützten Grundkörpers **65** der Pseudodistomine C und E zu erhalten, sollte das im Arbeitskreis gängige Verfahren zur Herstellung eines vinylogen Urethans aus Triazolin-, Diazoestergemischen Verwendung finden. Hierfür muss eine Entfernung der Diazofunktion unter Ausbildung einer Doppelbindung stattfinden, was zur Entstehung eines vinylogen Urethans führt. Dies kann entweder unter Thermolyse<sup>[107]</sup> oder mit Hilfe von Übergangsmetallkatalysatoren stattfinden. Anschließend kontrollierte Hydrierung gestattet den stereoselektiven Aufbau des gewünschten Stereozentrums in  $\alpha$ -Position zum Piperidin-Stickstoff. Die folgende Formylierung der freien Aminofunktion sollte ebenfalls den Grundkörper **65** liefern. Auf eine Thermolyse, wie beispielsweise von Schiffer<sup>[34]</sup> beschrieben, wurde aufgrund der hohen thermischen Belastung verzichtet. Stattdessen sollte eine Stickstoff-Extrusion unter

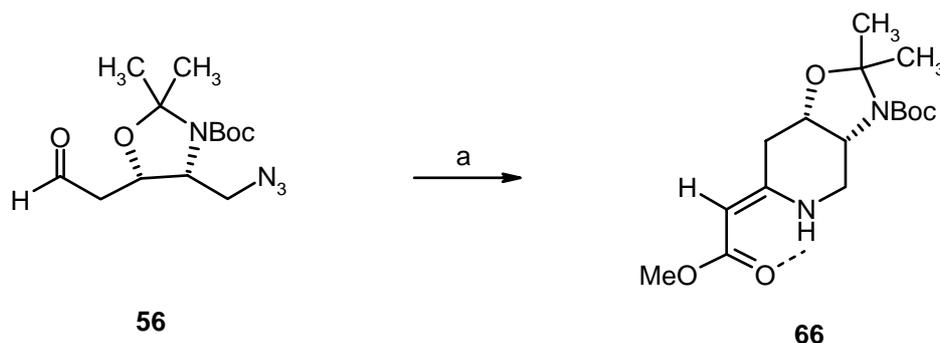
Verwendung von dimeren Rhodium(II)carboxylat erfolgen.<sup>[108]</sup> Hierzu wurde ein Gemisch aus **60** und **61** in Dichlormethan gelöst und eine katalytische Menge an dimerem Rh(OAc)<sub>2</sub> hinzugegeben. Fügt man kein Triethylamin hinzu, so findet man lediglich eine Reaktion des Diazoesters **61**. Die Isomerisierung ohne Base scheint so langsam fortzuschreiten, dass mittels DC kein Umsatz des Triazolins **60** verzeichnet werden kann. Erst die Zugabe von Triethylamin lieferte eine vollständige Umsetzung des Gemisches in das vinyloge Urethan **66**. Die Reaktionsgeschwindigkeit ist direkt proportional zur zugegebenen Menge an Katalysator und kann am Entfärben der Lösung verfolgt werden.



a) CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, NEt<sub>3</sub>, dimerem Rh(OAc)<sub>2</sub>, 80%.

### Schema 38 Stickstoff-Extrusion unter Verwendung von dimerem Rh(OAc)<sub>2</sub>.

Um die aufwendige Säulenchromatographie nach der Tandem Wittig-[3+2]-Cycloaddition zur Abtrennung des Triphenylphosphinoxides umgehen zu können, wurde der Aldehyd **56** mittels einer Eintopfreaktion zum vinylogen Urethan **66** umgesetzt. Hierzu wurde **56** in Dichlormethan gelöst mit dem Ylid **58** versetzt und nach zwei Tagen Rühren bei Raumtemperatur Triethylamin zu getropft. Nach einem weiteren Tag wurde dimeres Rh(OAc)<sub>2</sub> hinzugegeben und bis zur vollständigen Umsetzung des Triazolins **60** und des Diazoesters **61** gerührt. Nach Entfernung des Lösungsmittels wurde direkt säulenchromatographisch aufgereinigt. Aufgrund der größeren Lipophilie des vinylogen Urethans **66** konnte dieses problemlos von den Nebenprodukten abgetrennt werden. Die Tandem Wittig-[3+2]-Cycloaddition wurde noch nach der Arbeitskreis-Standardmethode durchgeführt, da die vorhergehend beschriebene Optimierung zur Vermeidung der Tautomerisierung des Triazolins zu diesem Zeitpunkt noch nicht stattgefunden hat.



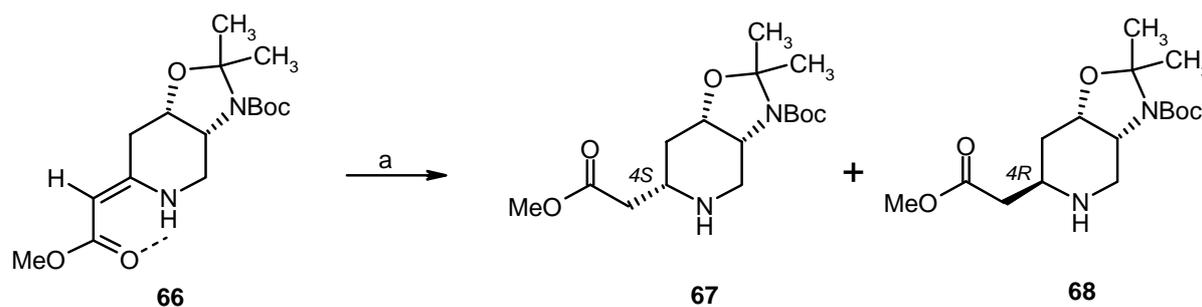
a) 1. MeO<sub>2</sub>CCHP(Ph)<sub>3</sub>, **58**, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 2d, RT 2. NEt<sub>3</sub>, 1d, 3. dimeres Rh(OAc)<sub>2</sub>, 73 % **66**.

### Schema 39 Eintopfreaktion über 4 Stufen zu **66** ausgehend von **56**

Das vinyloge Urethan **66** zeigt im Infrarotspektrum die charakteristische Erniedrigung der Carbonylschwingung des Esters auf 1659 und die C=C-Valenzschwingung bei 1605 cm<sup>-1</sup>. Weiterhin findet man im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum bei etwa 8.3 ppm das Signal der NH-Funktion und schließlich zeigt das <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum eine leichte Hochfeldverschiebung des Signals der C=O Funktion auf 170 ppm, ebenso für das =CH auf ca. 82 ppm, sowie eine Tieffeldverschiebung des Signals des quartären C-4 zu 160 ppm. Diese spektroskopischen Daten deuten auf eine Schwächung der Carbonylbindung durch Ausbildung einer intramolekularen Wasserstoffbrücke mit der Aminofunktion hin.

Durch geeignete Wahl des Reduktionsmittels kann eine stereoselektive Hydrierung der Doppelbindung des vinylogen Urethans **66** stattfinden. Eine im Arbeitskreis verwendete Methode setzt hierzu Palladium/Kohle als heterogenen Katalysator ein, der bevorzugt von der sterisch weniger gehinderten Seite angreift. Dies sollte in hoher Stereoselektivität ein all *cis*-substituierten Grundkörper liefern.<sup>[109]</sup> Eine mit Natriumcyanoborhydrid durchgeführte Reduktion liefert das andere Diastereomer.<sup>[110]</sup>

Analog zur Standardmethode wurde **66** in abs. Methanol in einem Hydrierautoklaven mit Pd/C versetzt und bei 50 °C und 50 bar Wasserstoff mehrere Tage gerührt. Eine Aufarbeitung nach 6 Tagen lieferte neben dem gewünschten *4S*-Diastereomer das *4R*-Diastereomer als Nebenprodukt. Weiterhin fand kein vollständiger Umsatz des Eduktes statt, so dass noch 20 % des Eduktes reisoliert wurden. Verlängerte man die Reaktionsdauer so führte dies zu einer Verminderung der Ausbeute und zu keiner weiteren Umsetzung des Eduktes. Ursache für die sehr langen Reaktionszeiten unter diesen sehr drastischen Bedingungen und die unvollständige Umsetzung des Eduktes scheinen die sehr voluminösen Substituenten von **66** zu sein, die eine Anlagerung des Katalysators wohl weitgehend erschweren.



a) Pd/C, MeOH, 60 °C, 50 bar H<sub>2</sub>, 6d, **66** 20 %, **67** 70 %, **68** 4 %.

#### Schema 40 Kontrollierte stereoselektive Hydrierung des vinylogenen Urethans **66**.

Zur eindeutigen Charakterisierung der diastereomeren Produkte **67** und **68** wurden NOESY-NMR-Experimente zur Strukturaufklärung durchgeführt. Wie schon beim formylierten Diazoester **61** diskutiert, findet man bei beiden Diastereomeren eine axiale Ausrichtung des Proton H1 und eine äquatoriale des H6. Somit ist die Konformation des Sessels festgelegt. Da das Proton am H4 des 4*S*-Diastereomers nun eine Kopplung zu beiden Protonen des C5 zeigt, muss dieses eine äquatoriale Position einnehmen. Im Gegensatz hierzu findet man beim 4*R*-Diastereomer nur eine Kopplung zu einem Proton des C5, sowie ein eindeutiges Signal zum Proton H2a. Dies sind Belege für die axiale Ausrichtung des Protons H4 an diesem Diastereomer. Folglich konnten die NOESY-Experimente zur eindeutigen Identifizierung der Diastereomer herangezogen werden.

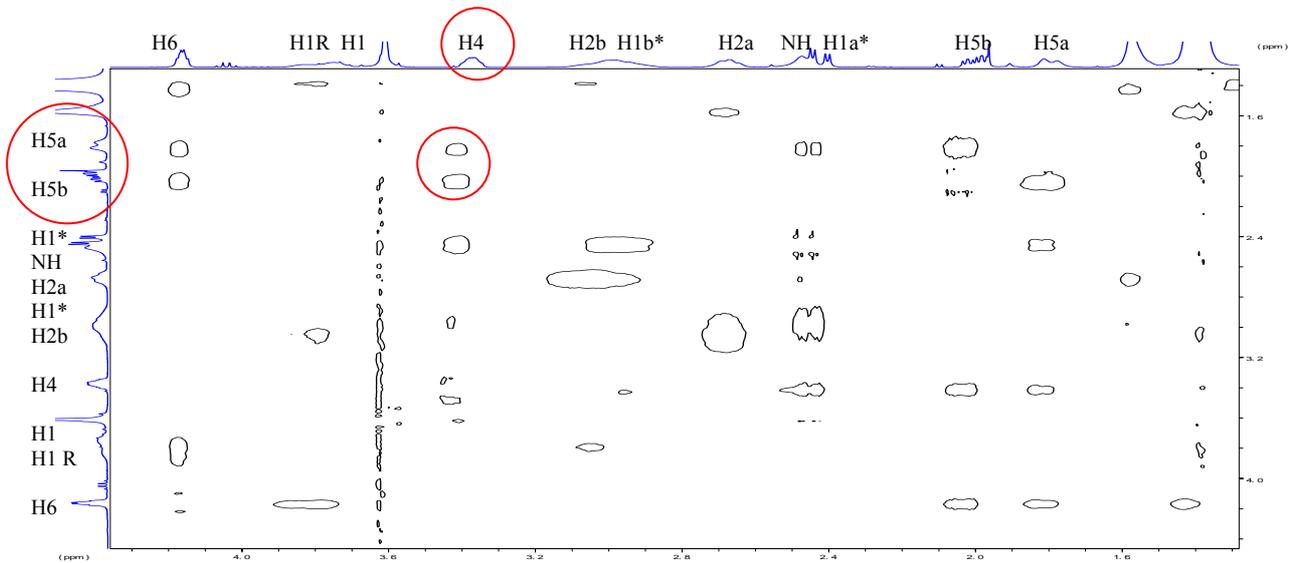


Abbildung 18 NOESY-Experiment des 4*S*-Diastereomer **67**

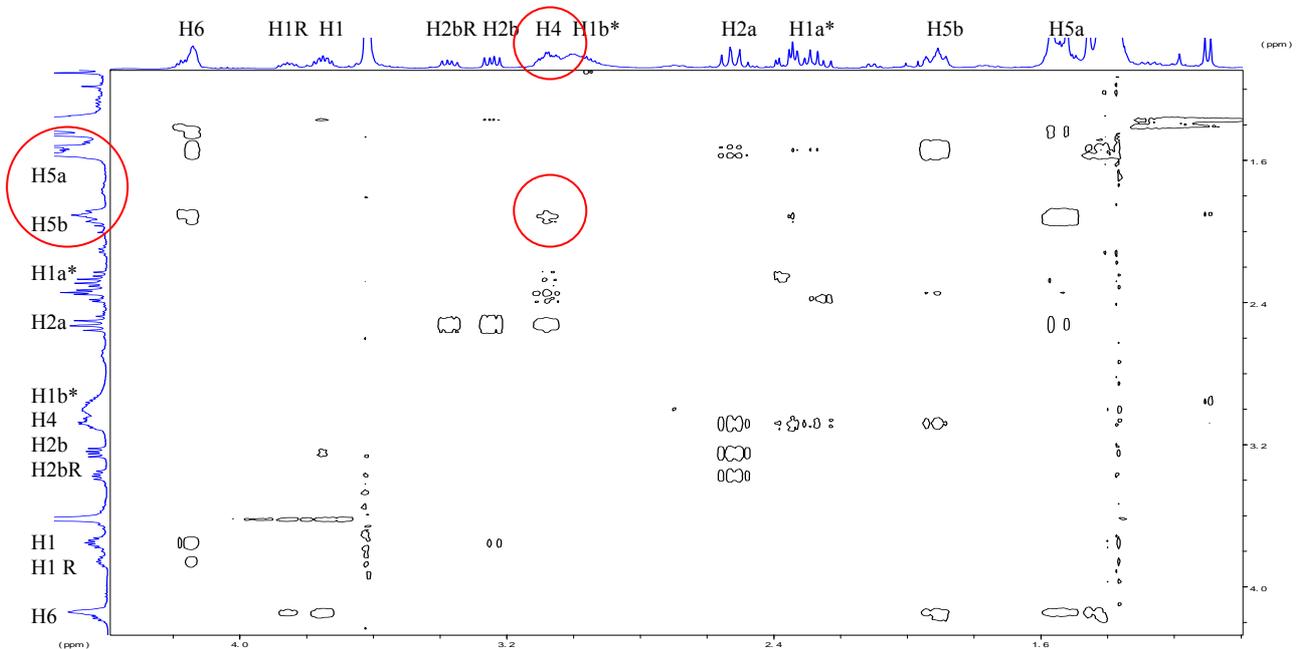
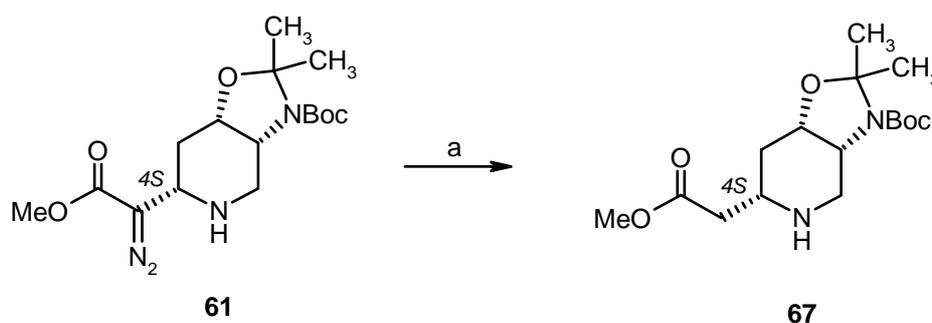


Abbildung 19 NOESY-Experiment des 4*R*-Diastereomer **68**

Eine Hydrierung des Diazoesters **61** sollte ebenfalls zum *4S*-Diastereomer führen und kann somit als weiterer Beleg für die Korrektheit der Strukturaufklärung verwendet werden. So wurde der Diazoester **61** mit Pd/C und 50 bar Wasserstoff versetzt. Nach 2.5 Stunden Rühren bei Raumtemperatur erhielt man ebenfalls stereoselektiv den *all-cis* konfigurierten Grundkörper der Pseudodistomine C und E.

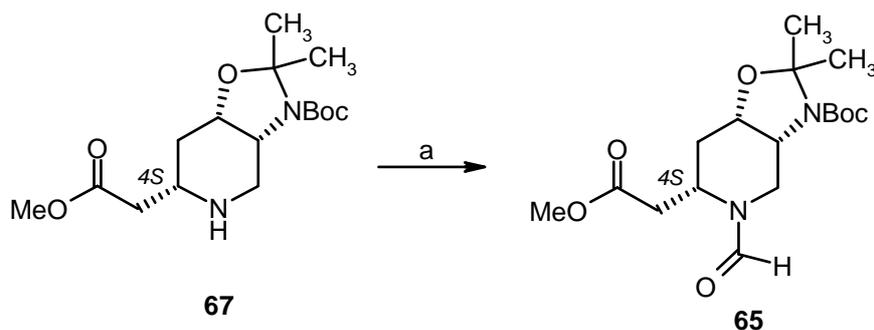


a) Pd/C, MeOH, H<sub>2</sub> 50 bar, 2.5 h, RT, 53%.

**Schema 41**            Hydrierung des Diazoesters **61** zum *all-cis* substituierten Grundkörper **67** der Pseudodistomine C und E

Das Schützen des Piperidinstickstoffes eines *Cassia*-Piperidinalkaloids wurde von Küpper<sup>[36]</sup> mittels des gemischten Anhydrids Pivaloylformylanhydrid nach einer Methode von Vliestra<sup>[111]</sup> durchgeführt. Die Formylierung des Grundkörpers **67** gelang ebenfalls nach dieser Methode und lieferte nach säulenchromatographischer Aufreinigung den formylierten Grundkörper **65**, der identisch ist mit dem Produkt, welches aus der Hydrierung des formylierten Diazoesters **63** hervorgeht.

Nebenbei sei hier angefügt, dass das Schützen des Piperidinstickstoffatoms mit einer voluminöseren Schutzgruppe, wie beispielsweise der üblichen Boc-Schutzgruppe zu keinem Umsatz des Eduktes führte. Dies steht im Einklang mit den Ergebnissen von Schiffer<sup>[34]</sup> und Küpper<sup>[36]</sup>, bei denen das Schützen eines Piperidin-*N*-atoms mit gängigen Gruppen wie Boc oder Cbz aufgrund des Anspruchs dieser funktionellen Gruppen, nicht zum Erfolg führten.



a) Pivaloylformylanhydrid, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, RT, 30 min, 80 %.

#### Schema 42 Formylierung des Grundkörpers 67

Somit ist es gelungen über die Kaskade einer Tandem Wittig-[3+2]-Cycloaddition eine hochstereoselektiv Synthese des vollständig geschützten Grundkörpers der Pseudodistomine C und E zu entwickeln. Die Strukturaufklärung dieser Verbindung wurde über zwei alternative Synthesemöglichkeiten unabhängig voneinander durchgeführt und führte zur eindeutigen Identifizierung der Konfiguration. Da die Kaskadenreaktion bereits die benötigte Stereochemie des Grundkörpers lieferte, konnte eine Eintopfreaktion aus Tandem Wittig-[3+2]-Cycloaddition und *in situ* Formylierung durchgeführt werden und somit eine vollständige Isomerisierung des Triazolins zum Diazoester erzielt werden. Nach Entfernung der Diazofunktion mittels Hydrierung lag bereits der gewünschte vollständig geschützte Grundkörper vor. Hierdurch konnte auf die Überführung des Diazoesters in das vinyloge Urethan und anschließende stereoselektive Hydrierung verzichtet werden, die sehr lange Reaktionszeiten benötigte und mässige Ausbeuten erbrachte.

### 3.4 Versuche zur Totalsynthese des Pseudodistomins E über den Aufbau der Seitenkette am Grundkörper

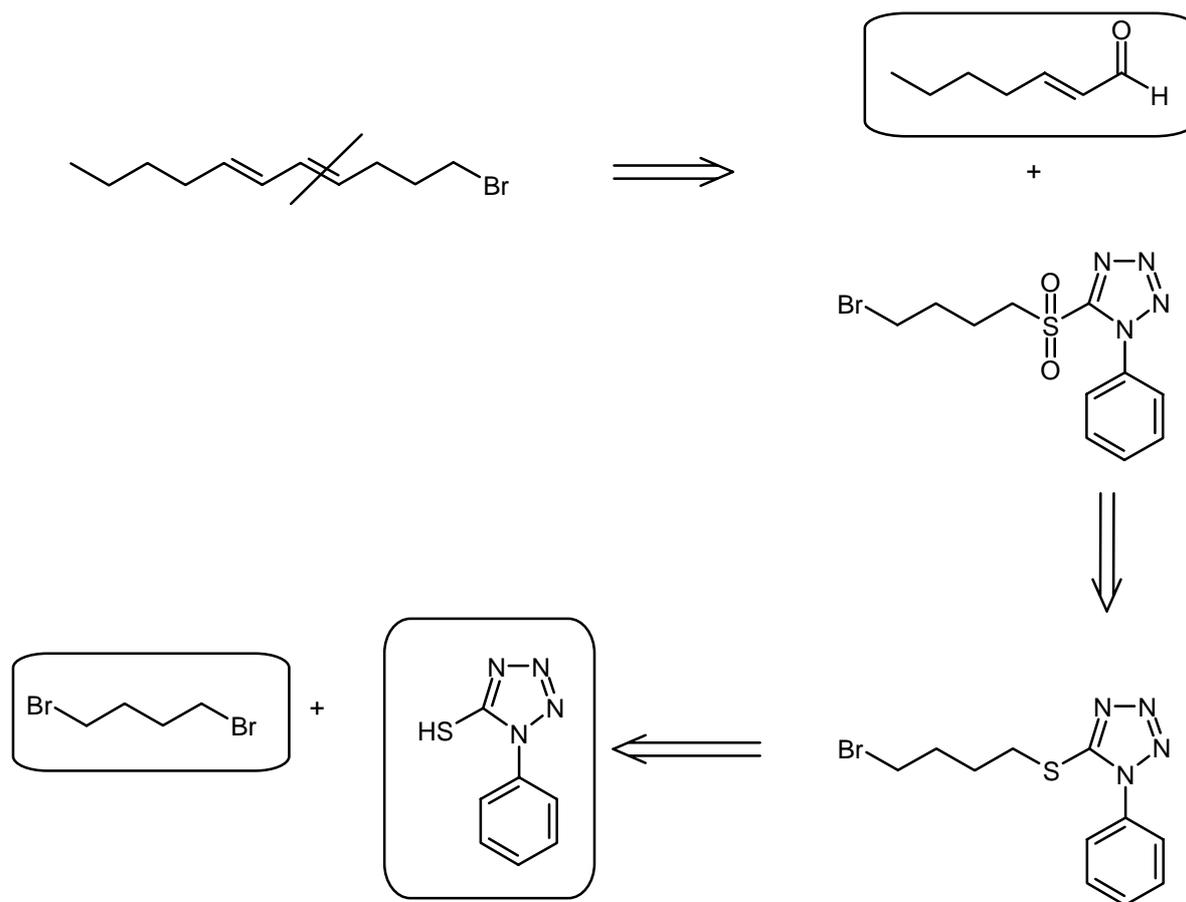
Ausgehend von dem synthetisierten Grundkörper **65** sollte nun eine Möglichkeit gefunden werden, um hieran die Seitenkette des Pseudodistomins E aufzubauen. Hierbei sollte eine kontrollierte Kupfer katalysierte C-C Verknüpfung zum Einsatz kommen, die bereits von Naito<sup>[20]</sup> zur Synthese der Acetate der Pseudodistomine A und B eingesetzt wurde. Unter Anwesenheit von  $\text{Li}_2\text{CuCl}_4$  können Grignard-Komponenten und Verbindungen, die *p*-Toluolsulfonate als Abgangsgruppen beinhalten, miteinander verknüpft werden. Dies geht auf die ursprüngliche Arbeit von Schlosser<sup>[112]</sup> zurück, der Reaktionen dieser Art intensiv erforscht hat. Hierfür musste der Ester von **65** in ein Tosylat umgewandelt werden und die einzuführende Seitenkette als (*4E,6E*)-Bromundeca-4,6-diene aufgebaut werden.

#### 3.4.1 Synthese der Seitenkette (*4E,6E*)-Bromundeca-4,6-diene über eine stereoselektive Julia-Kocienski-Olefinierung

Herausforderung beim Aufbau der Seitenkette sollte eine möglichst stereoselektive Wittigreaktion zur Synthese der *trans*-Doppelbindungen sein. Die retrosynthetische Analyse der Seitenkette sah eine Spaltung an der ersten Doppelbindung, also am C4 vor. Als kaufbares Edukt konnte somit (*E*)-Hept-2-enal eingesetzt werden.

Während nichtstabilisierte Ylide vorzugsweise eine *cis* Doppelbindung liefern, geben stabilisierte Ylide meistens *trans* Doppelbindungen. Diese Gegebenheiten sind aber generell beeinflussbar durch Faktoren wie verwendete Base, Lösungsmittel und Temperatur. Eine Möglichkeit zum stereoselektiven Aufbau einer *trans*-Doppelbindung liefert die Schlosser-Variante der Wittigreaktion bei der Lithiumsalze zum Einsatz kommen, um das thermodynamisch günstigere Produkt auszubilden.<sup>[113]</sup> Einen weiteren sehr interessanten Zugang zu *trans*-Olefine liefert auch die Kocienski-Variante der Julia-Olefinierung. Diese modifizierte Julia-Olefinierung bietet gegenüber der klassischen Julia-Olefinierung die Möglichkeit, Alkene aus heterozyklisch-substituierten Sulfonen durch Umsetzung mit Aldehyden in einem Schritt darzustellen. Eine Übersicht über synthetische Möglichkeiten hierzu gibt Blakemore<sup>[114]</sup> in einem Review, bei dem der Einfluss der hierfür verwendeten heterozyklisch-substituierten Sulfone, sowie der Base und Lösungsmittel aufgezeigt werden.

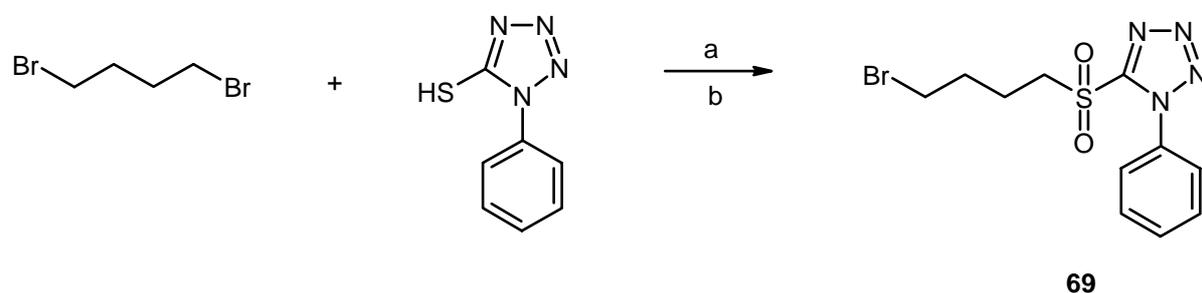
Die Funktionen der eingesetzten heterozyklischen Sulfone sind auf der einen Seite je nach Heterozyklus eine mehr oder weniger starke Komplexierung, was somit die Selektivität beeinflusst und zum anderen erlauben sie die nucleophile Substitution am Bindungsort des Sulfonyl-Restes, der schließlich als Abgangsgruppe fungiert. Eine sehr hohe *trans*-Selektivität bieten 1-Phenyl-1*H*-tetrazol-5-yl-sulfone unter Verwendung von aprotischen Lösungsmittel wie DME oder THF. Wichtig ist auch der Einsatz von Basen mit einem großen nicht chelatisierenden Gegenion, wie beispielsweise Kaliumhexamethyldisilazid, das über einen offenen Übergangszustand eine *E*-Selektivität begünstigt. Weiterhin neigen 1-Phenyl-1*H*-tetrazol-5-yl-sulfone zudem nicht zur Selbstkondensation, weshalb sie vorgelegt, mit einer Base deprotoniert werden und anschließend mit dem Aldehyd zur Reaktion gebracht werden können. Dies ermöglicht eine mildere Reaktionsführung und den Umsatz von basenempfindlichen Aldehyden.<sup>[115]</sup> Diese Bedingungen sollten auch für den stereoselektiven Aufbau von (*4E,6E*)-Bromundeca-4,6-diene aus (*E*)-Hept-2-enal Verwendung finden.



**Schema 43** Retrosynthetische Analyse der Seitenkette

Die Herstellung des heterozyklischen Sulfons, welches für die Julia-Kocienski-Olefinierung benötigt wird, erfolgt normalerweise über eine zweistufige *S*-Alkylierung/*S*-Oxidierungssequenz ausgehend vom heterozyklischen Thiol über den entsprechenden Thioether. Wobei die Alkylierungsreaktionen entweder unter den klassischen Bedingungen der Williamson-Ethersynthese oder unter Mitsunobo-Bedingungen geführt und die Oxidierung mit klassischen Persäure-Reagenzien wie *m*-CPBA durchgeführt werden kann.<sup>[114]</sup>

Für die vorliegende Synthese schien die Möglichkeit der Kondensation des 1-Phenyl-1*H*-tetrazolthiols unter basischen Bedingungen mit einem Alkylhalogenid als am geeignetsten, da das benötigte 1,4-Dibrombutan käuflich erwerbbar ist. Als problematisch wurde jedoch das notwendige Vorhandensein zweier Abgangsgruppen, in diesem Fall zudem identisch, erachtet. Als Bedingungen für diese Substitution wurde zunächst die Deprotonierung des Tetrazolthiols mittels *n*-BuLi bei tiefer Temperatur und anschließender Zugabe des Dibromalkans gewählt.<sup>[116]</sup> Diese recht drastischen Bedingungen führten jedoch nicht zum Erfolg, so dass als Alternative eine Deprotonierung mittels NaOMe in MeOH vorgesehen wurde. Diese Reaktion lieferte jedoch in nicht zufrieden stellenden Ausbeuten von ca. 28 % den Thioether, sowie den disubstituierten Thioether und Polymerisationsprodukte. Da S<sub>N</sub>2 Reaktion standardmäßig wesentlich schneller in aprotischen Lösungsmitteln laufen, wurde nun als Lösungsmittel DMF eingesetzt, als Base fand KOtBu Verwendung. Die Reaktion wurde bereits nach 15 Minuten abgestoppt und man konnte das gewünschte Brombutylsulfonyl-Derivat in einer Ausbeute von 47 % isolieren. Leider konnten keine Bedingungen gefunden werden, unter denen eine zweifache Substitution, sowie Polymerisation ausblieb.

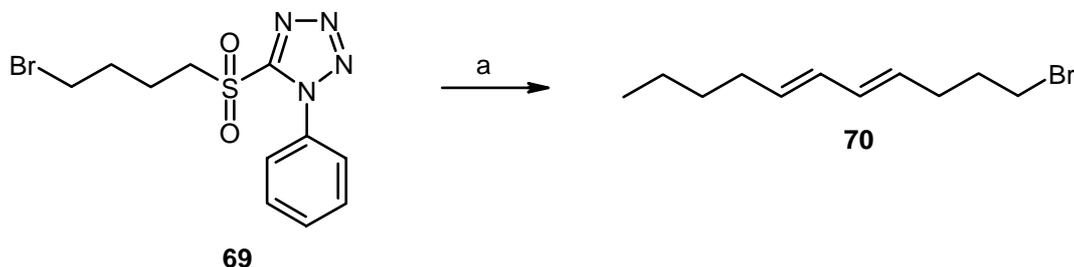


a) KOtBu, DMF, 0°C, 47%. b) *m*CPBA, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 2d, 0°C bis RT, 95%.

**Schema 44** Herstellung des heterozyklischen Sulfons für die Julia-Kocienski-Olefinierung

Die anschließende Oxidierung erfolgte nach einer Vorschrift von Hoffmann<sup>[117]</sup> mittels *m*-Chlorperbenzoesäure und lieferte in einer sehr guten Ausbeute von 95% das Sulfon **69** als kristallinen Feststoff, der aus Ethanol umkristallisiert und damit gereinigt werden kann.

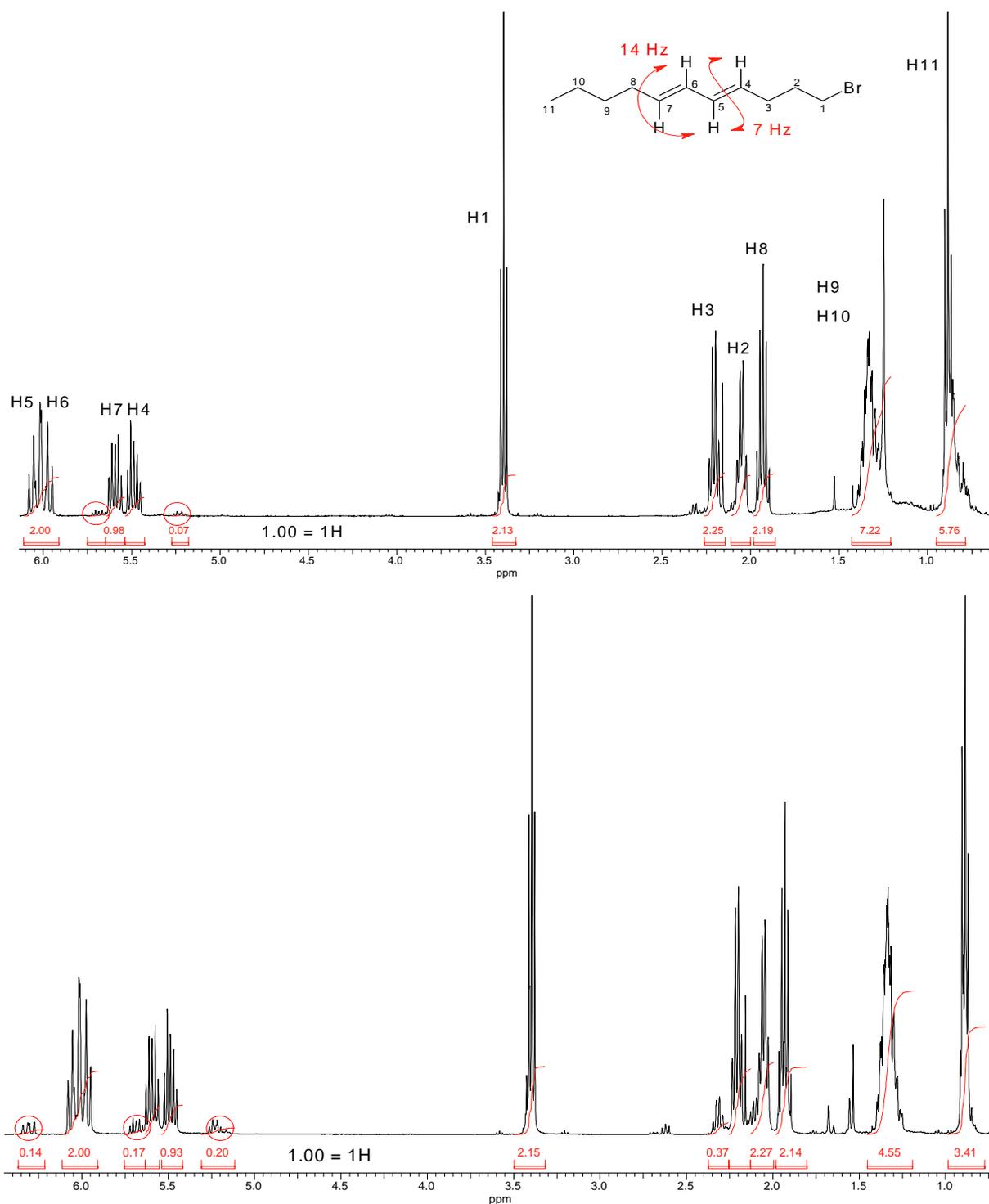
Die Julia-Kocienski-Olefinierung zur Synthese des (4*E*,6*E*)-Bromundeca-4,6-diene wurde schließlich mit Hilfe der Informationen aus dem Review von Blakemore<sup>[114]</sup> nach einer Vorschrift von Takano et al.<sup>[118]</sup> durchgeführt. Hierzu wurde das Sulfon vorgelegt und bei -78°C mit der Base versetzt. Nach einer Stunde wurde der Aldehyd hinzugefügt und weitere drei Stunden gerührt. Problematisch bei dieser Reaktionsführung waren die schwankenden und zudem nicht zufrieden stellenden Ausbeuten von max 40 %. Deswegen wurde wieder auf die „Barbier-ähnlichen“ Bedingungen zurückgegriffen, das Sulfon somit zusammen mit dem Aldehyd bei -78°C vorgelegt und langsam 1 bis 2 Äquivalente Base zugetropft, so dass sich die Lösung zwar gelb aber nicht orangerot bzw. schwarz färbt. Ein Abstoppen der Reaktion wurde bereits nach 15 min vorgenommen, auch wenn zu diesem Zeitpunkt kein vollständiger Umsatz des Eduktes vorlag. Auf diese Weise konnte das gewünschte Produkt **68** in einer Ausbeute von 60 % erhalten werden.



a) (*E*)-Hept-2-enal, KHDMS, THF, -78°C, 15 min, 60 %

#### **Schema 45** stereoselektive Synthese der Seitenkette über eine Julia-Kocienski-Olefinierung

Die Stereoselektivität dieser Olefinierung hängt dabei stark von den Reaktionsbedingungen ab. Führt man zunächst die Deprotonierung des Sulfons durch und gab anschließend den Aldehyd hinzu, erhielt man nahezu stereoselektiv das (4*E*,6*E*)-Olefin. (Anm: neugeknüpfte Doppelbindung am C4). Im <sup>1</sup>H-NMR findet man zu lediglich 10 % das (4*Z*,6*E*)-Olefin. Legte man Sulfon und Aldehyd vor und tropfte anschließend die Base hinzu, so sank die *E*-Selektivität und man erhielt zu 20 % das (4*Z*,6*E*)-Olefin. Weiterhin nahm die Selektivität ab, wenn die Base zu schnell zugetropft wurde.



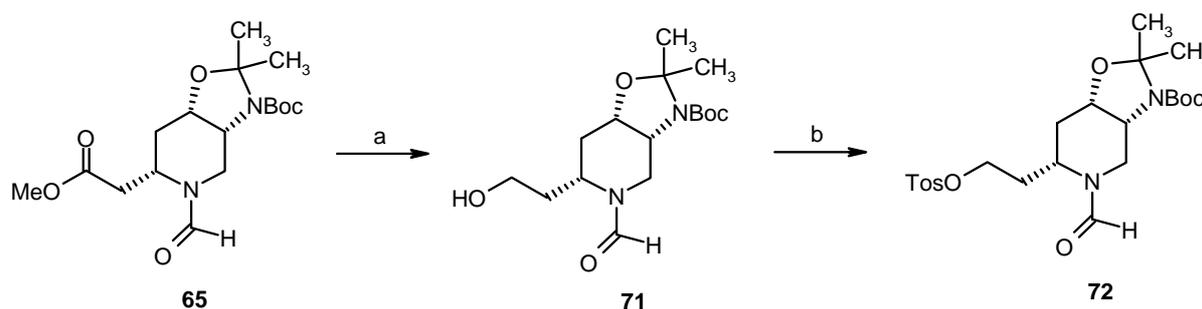
**Abbildung 20**  $^1\text{H-NMR}$  der Seitenkette **70**, oben: zunächst Deprotonierung des Sulfons und anschließende Zugabe des Aldehyds; unten: Zugabe der Base unter gleichzeitiger Anwesenheit von Sulfon und Aldehyd. [Die Signale des (*4Z,6E*)-Olefins sind durch Kreise markiert].

Leider konnten die isomeren Produkte unter säulenchromatographischer Aufreinigung nicht voneinander getrennt werden. Da jedoch die Reaktionsführung unter zuerst genannten Bedingungen nicht reproduzierbare Ausbeuten brachte, wurde ein Verlust der Stereoselektivität in Kauf genommen und die Reaktion mittels Zugabe der Base zu Sulfon und Aldehyd geführt.

### 3.4.2 Darstellung des Tosylats aus dem Ester **65** des vollständig geschützten Grundkörper **65**

Die Reduktion des Esters von **65** musste selektiv unter Vorhandensein der Formylschutzgruppe erfolgen. Dies gelingt unter Verwendung von  $\text{NaBH}_4$  in Anwesenheit von wasserfreiem  $\text{CaCl}_2$  in abs. Ethanol. Nach einem Tag Rühren bei Raumtemperatur erhält man den entsprechenden Alkohol **71** als farbloses Öl in einer Ausbeute von 62%.

Die anschließende Tosylierung erfolgte nach einer Arbeitskreismethode mit Tosylchlorid, Triethylamin und einer kat. Menge an DMAP in abs. Dichlormethan. Leider konnte das gewünschte Produkt bei Zugabe der Reagenzien bei  $-15\text{ }^\circ\text{C}$  zur Lösung von **72** in Dichlormethan lediglich in einer Ausbeute von 36 % isoliert werden. Eine Steigerung der Ausbeute auf 59 % konnte erreicht werden, wenn die Zugabe der Reagenzien bei  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  erfolgte und die Reaktionsmischung anschließend sehr langsam über 5 bis 6 Stunden auf Raumtemperatur erwärmt wurde.



a)  $\text{NaBH}_4$ ,  $\text{CaCl}_2$ , EtOH abs, 1 d, 62 % b)  $\text{TosCl}$ ,  $\text{NEt}_3$ , DMAP kat,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  abs,  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  bis RT, 1 d, 59 %.

**Schema 46**

Reduktion und Tosylierung des Esters **65**

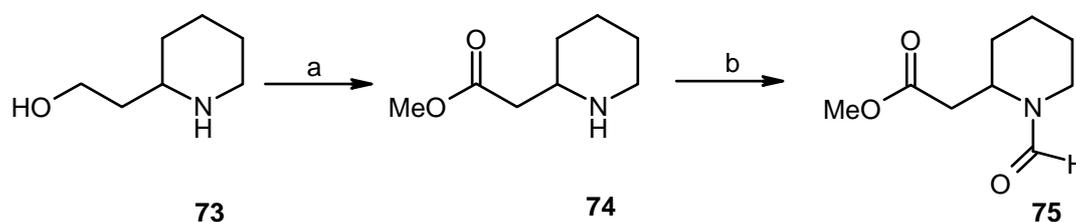
Aufgrund der schlechten Ausbeute der letzten beiden Stufen, sowie der Tatsache, dass das benötigte Tosylat für die Totalsynthese des Pseudodistomins rar und kostbar ist, sollte an dieser Stelle zunächst ein Modellsystem aufgebaut werden, an dem eine Optimierung von Reduktion und Tosylierung stattfinden sollte, sowie die Reaktionsbedingungen für die anschließende C-C-Kopplungsreaktion der Seitenkette an das Tosylat ausgelotet werden.

### 3.4.3 Das Modellsystem

#### 3.4.3.1 Aufbau des Tosylats und Optimierung der Synthese am Modellsystem

Als Modellsystem für die Optimierung der Esterreduktion und anschließender Tosylierung, sowie zur Auslotung der Bedingungen für eine C-C-Kopplungsreaktion erschien 1-Formyl-piperidin-2-yl-essigsäuremethylester (**75**) als am geeignetsten, das relativ einfach aus dem kaufbaren 2-Piperidinethanol (**73**) hergestellt werden kann.

Zunächst musste eine Oxidation des 2-Piperidinethanols (**73**) und anschließend die Veresterung der entstandenen Säure stattfinden. Beides sind in der Literatur bekannte Synthesen. Die Oxidation wurde nach Marshalls Protokoll<sup>[119]</sup> mittels einer Jones Oxidation unter Verwendung von CrO<sub>3</sub> und konz. Schwefelsäure in einer Ausbeute von 72 % durchgeführt. Anschließende Veresterung zu **74** erfolgte nach Back<sup>[120]</sup> durch zweistündiges Rühren unter Rückfluß mit methanolischer Salzsäure. Die Formylierung erfolgte quantitativ analog zum Originalsystem mittels Pivaloylformylanhydrid.

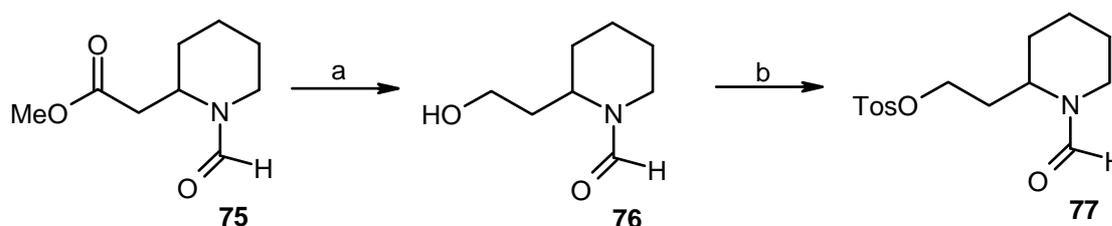


a) 1. CrO<sub>3</sub>, konz. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, H<sub>2</sub>O, RT, 3h, 72%; 2. MeOH/HCl, reflux 2h, 100 % b) Pivaloylformylanhydrid, CHCl<sub>3</sub>, 100 %.

**Schema 47** Darstellung der Modellverbindung 1-Formyl-piperidin-2-yl-essigsäuremethylester **75**

Nun wurden unterschiedliche Bedingungen zur selektiven Reduktion des Esters von **75** in Anwesenheit eines Formamids getestet. Neben der Kombination  $\text{NaBH}_4/\text{CaCl}_2$ , die bei **65** Verwendung fand, wurde auch  $\text{NaBH}_4/\text{LiCl}$  getestet. Dies brachte jedoch keinen Vorteil. Durch Erhöhen der Reaktionsdauer von einem Tag Rühren bei Raumtemperatur auf zwei Tage konnte die Ausbeute von 42 % auf 92 % erhöht werden. Der Einsatz von 1 Äquivalent  $\text{CaCl}_2$  und 2 Äquivalenten  $\text{NaBH}_4$  erwies sich als optimal. Die Übertragung dieser Reaktionsbedingungen auf das Orginalsystem führte zu einer Erhöhung der Ausbeute an **71** von 62 % auf 88 %.

Wie bereits beim Orginalsystem bereitete die Tosylierung aufgrund schlechter Ausbeuten Probleme. Die besten Ausbeuten mit lediglich 42 % wurden bei einer Zugabe der Reagenzien bei  $-15\text{ }^\circ\text{C}$  und sehr langsames Erwärmen auf Raumtemperatur erzielt. Eine Verbesserung der Ausbeute konnte nicht erreicht werden.



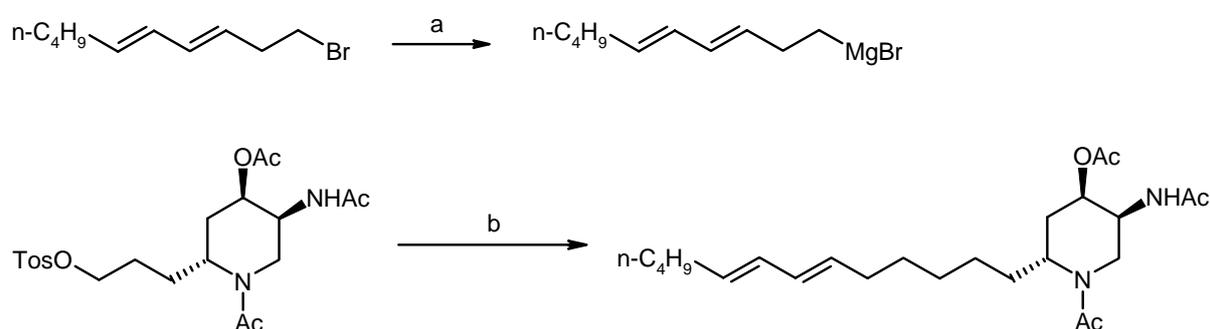
a)  $\text{CaCl}_2$ ,  $\text{NaBH}_4$ , EtOH abs., 2 d, RT, 92% b)  $\text{TosCl}$ ,  $\text{NEt}_3$ , DMAP,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $-15\text{ }^\circ\text{C}$  bis RT, 1d, 42 %.

#### Schema48

#### Reduktion und Tosylierung am Modellsystem

### 3.4.3.2 Ausloten der Bedingungen für eine C-C-Kopplungsreaktion am Modellsystem und Übertragung aufs Originalsystem

Wie bereits zuvor angeführt, wurde bereits von Naito<sup>[20]</sup> eine Kuprat-vermittelte C-C-Kopplungsreaktion zum Aufbau der Pseudodistomine A- und B-Acetate durchgeführt. Aufgrund der großen Ähnlichkeit des vorliegenden Systems mit den Arbeiten von Naito sollte diese Methode auch hier Verwendung finden.



a) Mg, Et<sub>2</sub>O b) Li<sub>2</sub>CuCl<sub>4</sub>, Grignard-Reagenz in Et<sub>2</sub>O, THF

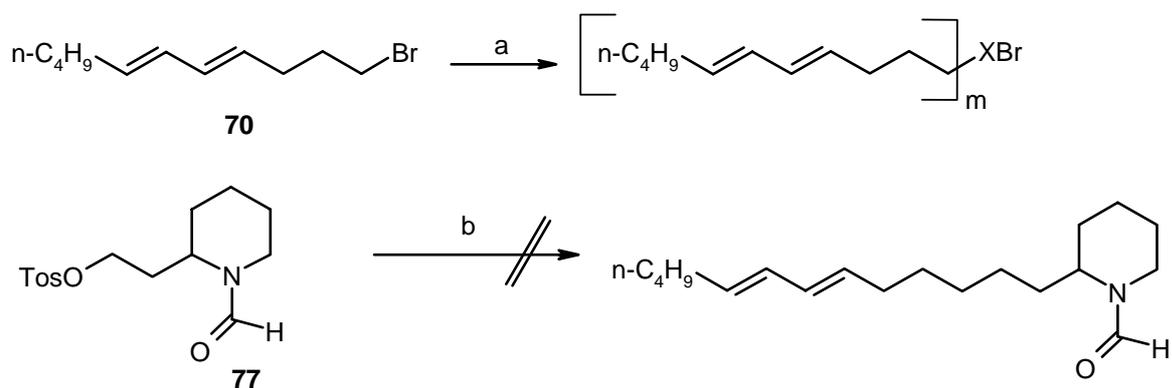
#### Schema 49 Naitos C-C-Kopplungsreaktion zur Totalsynthese des Pseudodistomins B-Acetats<sup>[20]</sup>

Hierfür musste aus dem (4E,6E)-Olefin **70** ein Grignard-Reagenz hergestellt werden. Als Lösungsmittel wurde zunächst abs. Diethylether verwendet. Die Bildung des Grignards wurde durch Zugabe von sehr wenig Iod unterstützt. Das „Anspringen“ der Reaktion war an der Trübung und anschließender Entfärbung ersichtlich. Um sicher zugehen, dass eine quantitative Überführung des Olefins in das Grignardreagenz stattfinden kann, wurde ein zehnfacher Überschuss an Magnesium verwendet und die Grignard-Lösung eine Stunde unter Rückfluss erhitzt.

Anschließend wurde das Tosylat **77** in THF auf – 78°C abgekühlt, mit einer katalytischen Menge an 0.1 M Lösung des Li<sub>2</sub>CuCl<sub>4</sub> in THF versetzt und der frisch hergestellte Grignard zugetropft. Analog zu Naitos-Protokoll wurde nach beendeter Zugabe auf – 50 °C erwärmt und bei dieser Temperatur drei Stunden gerührt. Es wurde mit ges. NH<sub>4</sub>Cl-Lösung abgestoppt und wässrig aufgearbeitet. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung konnten lediglich

Homokopplungsprodukt von **70** und das Hydrolyseprodukt des Tosylats **77**, also der Alkohol **76**, isoliert werden.

Da Schlosser<sup>[112]</sup> in seinen Arbeiten zur C-C-Verknüpfungen durch kontrollierte Kupfer-Katalyse, welche dieser Methode zugrunde liegen, eine verbesserte Ausbeute durch „Bebrüten“ des Katalysators angibt, wurde die Reaktionsführung so verändert, dass nach Zugabe der Reagenzien bei  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  ein allmähliches Erwärmen auf Raumtemperatur und anschließendes Rühren über Nacht stattfand. Aber auch diese Vorgehensweise lieferte nicht das gewünschte Kopplungsprodukt.



**Schema 50** Allgemeines Reaktionsschemata zur Auslotung der Bedingungen der C-C Kupplungsreaktion; Auflisten der Bedingungen erfolgt in **Tabelle 2**.

	X	m	a	b	Lit.
I	Mg <b>78</b>	1	Mg, Et <sub>2</sub> O abs. bzw. THF abs, Rückfluss 1h	<b>78</b> , Li <sub>2</sub> CuCl <sub>4</sub> (0.1 M in THF), THF abs.	20, 110
II	Mg <b>78</b>	1	Mg, THF abs bzw. Et <sub>2</sub> O abs., Rückfluss 1h	<b>78</b> , CuBr·MeS <sub>2</sub> bzw. Cu(I)CN, THF abs. bzw. Et <sub>2</sub> O abs.	119, 120
III	CuLi <sub>2</sub> <b>79</b>	2	1) <i>t</i> -BuLi, Et <sub>2</sub> O – 78°C bis RT 2) CuBr·MeS <sub>2</sub> , Et <sub>2</sub> O, - 78°C bis – 40°C	<b>79</b> , THF, - 78°C bis – 10°C	121, 123
IV	Zn <b>80</b>	1	I <sub>2</sub> 5 mol%, LiBr 2Äq, Zn-Pulver, DMF, 80°C, 3h,	<b>80</b> , Cl <sub>2</sub> Ni(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> 2 mol%	125, 126
V	Mg <b>78</b>	1	Mg, THF abs, Rückfluss 1h	<b>78</b> , Ni(acac) <sub>2</sub> , 1,3-Butadien, THF, - 78°C bis 0°C	127

**Tabelle 2** Reaktionsbedingungen der versuchten C-C Kupplungsreaktionen (alle Reaktionen erfolgten unter Argon als Schutzgas)

Alternativ hierzu wurde schließlich das Grignardreagenz in THF als Lösungsmittel hergestellt, um die Reaktion in einem homogenen Lösungsmittel führen zu können, doch auch dies führte nicht zum Erfolg.

In unserem Arbeitskreis wurde bereits von Kelm<sup>[121]</sup> 1,4-Additionen von Grignard-Cupraten an ein Michael System erfolgreich durchgeführt. Hierfür wurde ein Grignardreagenz mittels  $\text{CuBr}\cdot\text{MeS}_2$  in ein Cuprat überführt, welches schließlich eine nucleophile Addition eingehen konnte. Analog zu diesem Protokoll wurde wiederum wie zuvor beschrieben, ein Grignard aus dem Olefin **70** hergestellt. Anschließend wurde die Grignardlösung auf  $-20\text{ }^\circ\text{C}$  abgekühlt und  $\text{CuBr}\cdot\text{MeS}_2$  hinzugegeben, nach 10 minütigem Rühren erfolgte eine weitere Abkühlung auf  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  und eine Lösung des Tosylats **77** in THF wurde zugetropft. Nach einer Stunde Rühren bei  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  wurde die Reaktionsmischung über einen Zeitraum von 2.5 Stunden langsam auf  $0\text{ }^\circ\text{C}$  erwärmt und mit ges.  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung abgestoppt. Nach wässriger Aufarbeitung und säulenchromatographischer Aufreinigung konnten jedoch auch hier nur Kopplungsprodukte des Olefins **70** nachgewiesen werden.

Arbeiten von Dutra, die sich mit Reaktionen von Lithium Diorgano-(I)-cupraten und Tosylaten beschäftigten, zeigten, dass die Verwendung von Diethylether als Lösungsmittel anstelle von THF wesentlich bessere Ausbeuten bei den Kopplungsreaktionen erzielten.<sup>[122]</sup>

So wurde obige Cupratbildung mittels  $\text{CuBr}\cdot\text{MeS}_2$  analog mit Diethylether als Lösungsmittel durchgeführt, sowie eine Darstellung des Cuprates durch Zugabe von  $\text{Cu(I)CN}$  anstelle des  $\text{CuBr}\cdot\text{MeS}_2$  versucht. In beiden Fällen konnte wiederum nur Homokopplungsprodukt von **70** isoliert werden.

Da die Darstellung der Cuprate häufig nicht von Grignard-Reagenzien sondern von Alkyllithium-Verbindungen ausgeht, sollte nun am Olefin **70** ein Halogen-Metall-Austausch stattfinden. Als geeignetes Reagenz dient hierzu *t*-BuLi. Wichtig ist zudem laut Seebachs Protokoll die Verwendung von zwei Äquivalenten *t*-BuLi um Nebenreaktionen des während des Austausches entstehenden *t*-BuBr abfangen zu können. So reagiert das zweite Äquivalent des *t*-BuLi mit dem *t*-BuBr zu LiBr, Isobuten und Isobutan.<sup>[123]</sup> Anschließend kann eine Insertion von Kupfer in der Oxidationsstufe I unter Verwendung von beispielsweise  $\text{CuBr}\cdot\text{MeS}_2$ , CuI oder CuCN stattfinden. Eine ausführliche Übersicht über die Chemie von „higher order“ Organocupraten gibt zudem der Übersichtsartikel von B. Lipshutz, indem u. a. die Cupratdarstellung aus Grignard-Reagenzien und Organolithium-Reagenzien aufgezeigt wird, sowie eine hohe Reaktivität von Tosylaten gegenüber Cupraten diskutiert wird.<sup>[124]</sup>

Der Halogen-Metall-Austausch an **70** erfolgte bei  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  in Diethylether nach dem Protokoll von Bailey.<sup>[125]</sup> Anschließend wurde auf Raumtemperatur erwärmt, um überschüssiges *t*-BuLi

abreagieren zu lassen und nach einer Stunde erneut auf  $-78^{\circ}\text{C}$  abgekühlt. Es wurde das  $\text{CuBr}\cdot\text{MeS}_2$  hinzugegeben und langsam auf  $-40^{\circ}\text{C}$  erwärmt. Es folgte eine erneute Abkühlung auf  $-78^{\circ}\text{C}$  und die Zugabe des Tosylates **77** in THF. Anschließend wurde die Reaktionsmischung sehr langsam auf  $-10^{\circ}\text{C}$  erwärmt und nach einer weiteren Stunde abgestoppt. Leider konnte auch hier wiederum nur Kopplungsprodukte des Olefins **70** isoliert werden.

Eine Erklärung für die gescheiterten Kopplungsversuche, die neben den Homokopplungsprodukten des Olefins **70** lediglich Spuren des hydrolysierten Tosylates **77** zum Alkohol **76** lieferten und in keinen Fällen das reisolierte Edukt **77**, könnte sein, dass sich die anwesende Formylschutzgruppe störend auf die Reaktion ausübt und zur Zersetzung von **74** in Anwesenheit von Cupraten führen könnte. Somit musste eine sanftere Methode zur C-C Bindungsknüpfung gefunden werden, die die Anwesenheit einer Formylschutzgruppe erlauben sollte.

Milde Bedingungen für nickel- oder palladium katalysierte C-C Bindungsreaktionen zeigen Organozink-Reagenzien, wie sie beispielsweise in der Negishi-Kopplung Verwendung finden.<sup>[126]</sup> Einen einfachen und hocheffizienten Weg zur Darstellung von Alkylzinkreagenzien aus unaktivierten Alkylbromiden und -chloriden zeigt Huo<sup>[127]</sup> auf. Hierfür wird in einem polaren aprotischen Lösungsmittel, wie DMF oder DMSO, Zink als Pulver oder Granalien mit 1 – 5 mol% Iod aktiviert und mit dem Alkylbromid versetzt. Nach drei Stunden Rühren bei  $80^{\circ}\text{C}$  wird auf Raumtemperatur abgekühlt und das Edukt, in diesem Fall Arylhalogenide, in Anwesenheit von 2 mol%  $\text{Cl}_2\text{Ni}(\text{PPh}_3)_2$  hinzugefügt. Das Kopplungsprodukt wird in hervorragenden Ausbeuten erhalten. Weiterhin gibt der Autor eine Verträglichkeit der Reaktionsbedingungen mit diversen funktionellen Gruppen, wie Amiden, Acetalen und Alkenen, an.

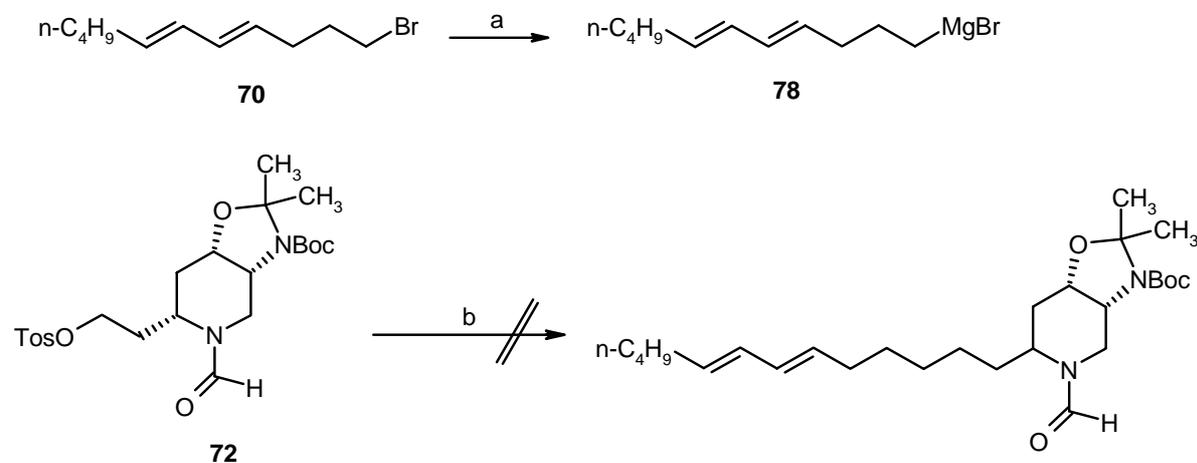
Eine auf diesem Weg versuchte Kopplung zwischen **70** und **77** führte wiederum nicht zum gewünschten Ergebnis, stattdessen wurde das Olefin **70** reisoliert, was auf eine nicht geglückte Insertion des Zinks hinweist. Zum gleichen Ergebnis kam Organ<sup>[128]</sup>, bei der versuchten Herstellung von *n*-BuZnBr nach Hou's Protokoll. Weiterhin berichtete er von der nötigen Anwesenheit von zwei Äquivalenten an LiBr, um eine Insertion von Zink in Alkylbromide zu erzielen. So wurde die Kopplung zwischen **70** und **76** erneut analog zur Vorschrift nach Hou durchgeführt, jedoch in Anwesenheit von 2 Äquivalenten LiBr. Leider konnte auch auf diesem Weg keine Insertion des Zinks erreicht werden.

Eine weitere, sehr viel versprechende Methode schien die von Kambe<sup>[129]</sup> et al. berichtete nickelkatalysierten Kopplungsreaktionen von Grignardreagenzien mit Alkylhalogenen und

Tosylaten. Die von ihnen beschriebene Verwendung einer katalytischen Menge an  $\text{NiCl}_2$  oder  $\text{Ni}(\text{acac})_2$  in Anwesenheit von 1,3-Butadien zur Komplexierung des Nickels und der Edukte lieferte sehr milde Bedingungen um eine C-C Bindungsknüpfung zwischen Tosylaten und Grignardreagenzien auszuführen. Eine analog zu dieser Vorschrift durchgeführte Reaktion mit dem Olefin **70** und dem Tosylat **77** ergab jedoch wiederum nicht das gewünschte Produkt. Die Aufarbeitung lieferte erneut lediglich Homokopplungsprodukte von **70**. Auch in diesem Fall konnte kein Edukt reisoliert werden.

Da nach den aufgeführten Methoden am Testsystem keine C-C Knüpfungsreaktionen erzielt werden konnte, sollte nun eine Kopplung der Seitenkette am „Original“-Tosylat **72** stattfinden, da nicht repräsentative Ergebnisse des Testsystems auf das Originalsystem nicht ausgeschlossen werden konnte.

Die Umsetzung des Tosylats **72** mit dem Olefin **70** nach der Vorschrift von Naito<sup>[20]</sup> unter Verwendung von  $\text{Li}_2\text{CuCl}_4$  zeigte das gleiche Ergebnis wie das Testsystem: neben dem Homokopplungsprodukt von **70** konnte kein Produkt isoliert werden; weiterhin konnte kein Edukt reisoliert werden. Dies spricht wiederum für die mangelnde Toleranz der Formylschutzgruppe bei Anwesenheit von Cupraten.



a) Mg, Et<sub>2</sub>O abs. bzw. THF abs, Argon, reflux 1h b) **78** in Et<sub>2</sub>O abs. bzw. THF abs,  $\text{Li}_2\text{CuCl}_4$  (0.1 M in THF), THF abs., Argon; sowie **78**,  $\text{Ni}(\text{acac})_2$ , 1,3-Butadien, THF, -78°C bis 0°C, Argon

**Schema 51** Versuchte CC-Verknüpfung zur Synthese des Pseudodistomins E mittels  $\text{Li}_2\text{CuCl}_4$  sowie  $\text{Ni}(\text{acac})_2$  und 1,3-Butadien.

Als milde Methode sollte nun die von Kambe<sup>[129]</sup> beschriebene nickelkatalysierte Kopplungsreaktion von Grignardreagenzien mit Tosylaten Verwendung finden. Hierzu wurde

das Tosylat **72** mit dem Grignardreagenz **78** entsprechend der Vorschrift mit Ni(acac)<sub>2</sub> und 1,3-Butadien in THF umgesetzt. Auch bei dieser Reaktion konnte keine C-C Verknüpfung erreicht werden, jedoch fand eine Reisolierung des Eduktes **72** statt, was für die Stabilität von **72** bei diesen Bedingungen spricht.

Somit zeigte in diesem Fall das Originalsystem ein anderes Verhalten wie das Testsystem, was auf Unstimmigkeiten beim Tosylat **77** hindeutet. Diese Unstimmigkeiten werden weiterhin von den analytischen Daten unterstrichen. Die NMR-Spektren zeigen die Signale des Tosylates **77**, die Auswertung wird jedoch durch Rotamere erschwert. Bei der Bestimmung der Masse, sowie bei der CHN-Analyse konnten aber die entsprechenden Daten nicht gefunden werden.

Folglich müsste es möglich sein mittels einer milden Methode das Olefin **70** mit dem Tosylat **72** zu verknüpfen. Bei Anwesenheit der Formylschutzgruppe muss jedoch auf die Verwendung von Cupraten verzichtet werden, da dies anscheinend zur Zersetzung des Eduktes führt.

## 4 Ausblick

Eine Möglichkeit, um eine cupratvermittelte C-C Kopplungsreaktion zu ermöglichen, besteht in der Verwendung einer anderen Schutzgruppe für den Piperidinstickstoff. Dabei kann aber lediglich eine sehr kleine Gruppe eingesetzt werden, da eine Einführung eines Boc-Restes bereits versucht wurde und aufgrund der sterischen Hinderung zu keinem Umsatz führte. Zum Vergleich verwendete Naito<sup>[20]</sup> (siehe Schema 49) Acetyl als Schutzgruppe, was bei der Reaktion mit  $\text{Li}_2\text{CuCl}_4$  kein Hindernis zur C-C Kopplung darstellte.

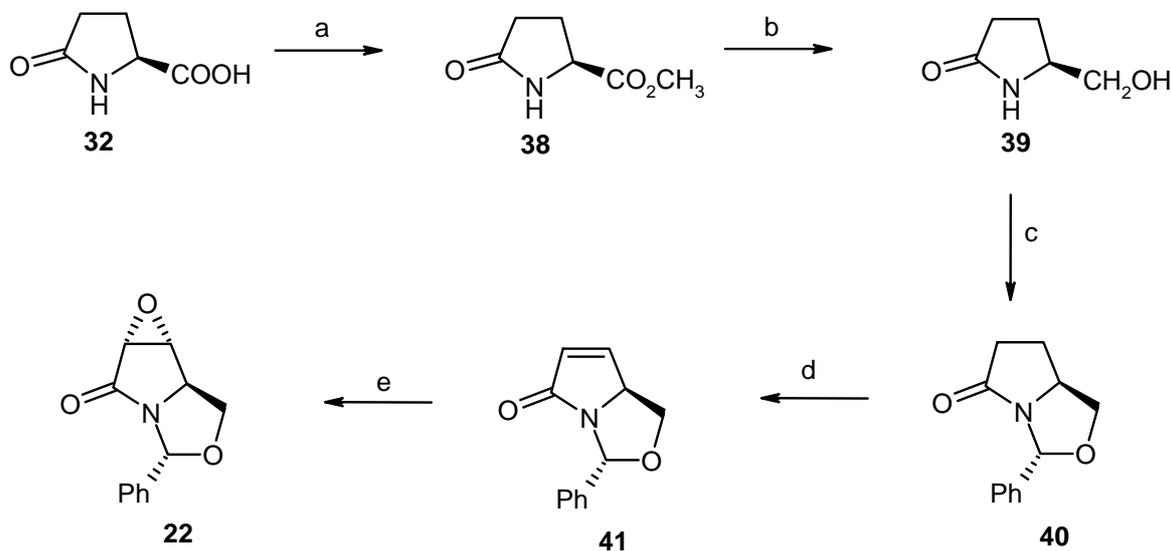
Eine weitere sehr interessante und milde Methode zu universellen Kopplungsreaktionen stellt Organ<sup>[128]</sup> vor. Dieser Arbeitsgruppe ist es gelungen ein benutzerfreundliches Reagenz als Katalysator für Negishi Kopplungen herzustellen. Die Verwendung von diesem leicht herstellbaren, an der Luft stabilen sowie hochaktiven Katalysator PEPPSI-IPr (PEPPSI = pyridine-enhanced precatalyst preparation, stabilization and initiation; IPr = diisopropylphenylimidazolium derivate) verbessert die Ausbeute und Handhabbarkeit der Negishi Reaktion. Alle Organohalogene werden als exzellente Partner für Kopplungen mit Chloriden, Bromiden, Triflaten, Tosylaten und Mesylaten in hohen Ausbeuten beschrieben. Weiterhin müssen die Reaktionen nicht unter Schutzgas geföhrt werden. Dies könnte eine Möglichkeit bieten, um eine C-C Verknüpfung zwischen dem Tosylat **72** und dem Olefin **70** zu erreichen.

## 5 Zusammenfassung

Die Einleitung gibt einen kurzen Überblick über die Bedeutung von Piperidinalkaloiden und im speziellen wird kurz auf das pharmakologische Potential mariner Piperidinalkaloide eingegangen. Anschließend wird die Substanzklasse der „Pseudodistomine“ vorgestellt, gefolgt von einer Übersicht bereits literaturbekannter Synthesemöglichkeiten.

Das primäre Ziel der vorliegenden Arbeit war die Entwicklung eines neuen stereoselektiven Zugangs zum *all cis* substituierten Grundkörper der Pseudodistomine C und E über die Kaskade einer Tandem Wittig-[3+2]-Cycloaddition. Weiterhin sollten Möglichkeiten ausgelotet werden, um hieran die Seitenkette des Pseudodistomins E aufbauen zu können, um erstmals eine Totalsynthese dessen zu ermöglichen.

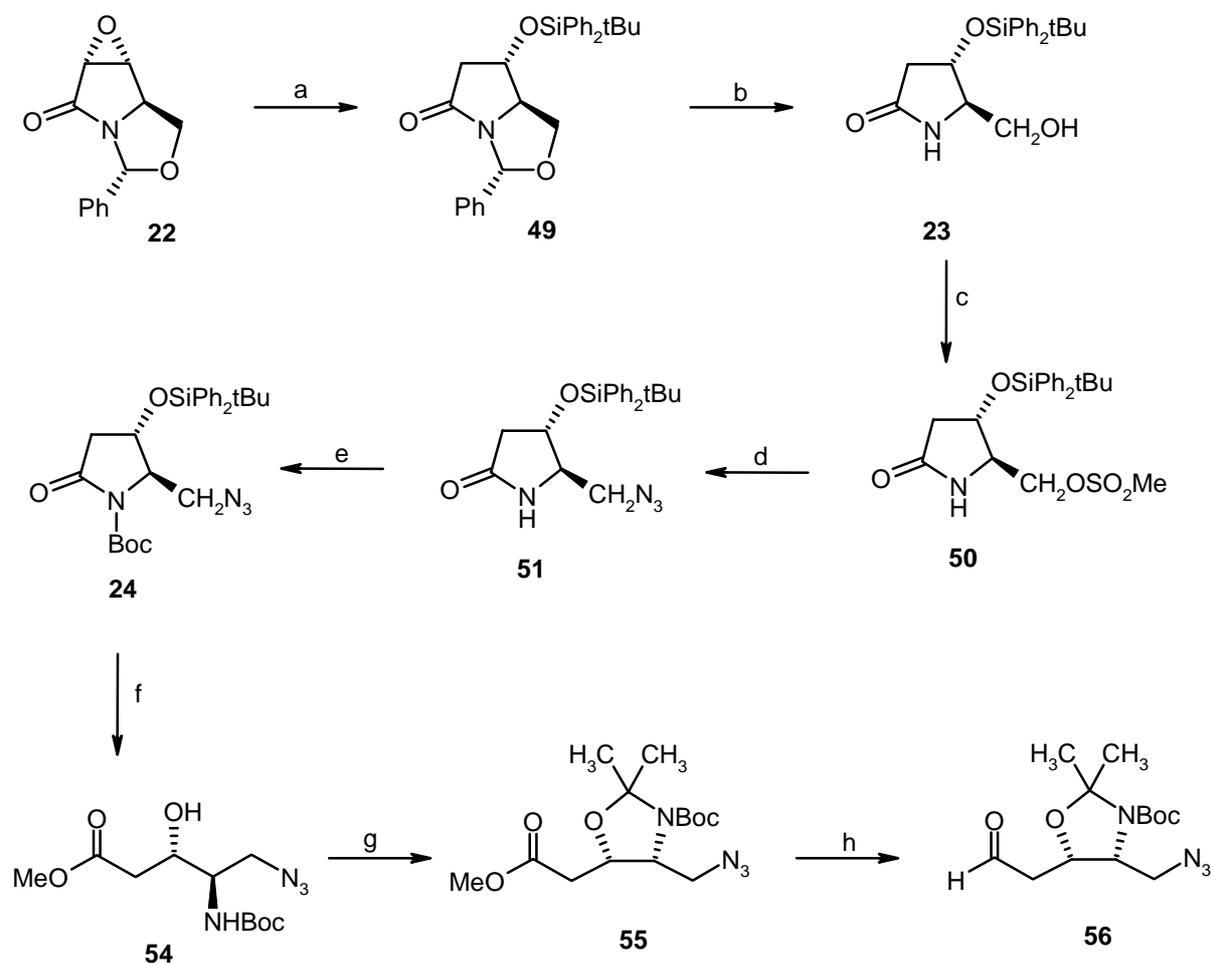
Als Ausgangsmaterial diente aus dem „chiral pool“ *S*-Pyroglutaminsäure **32**, die in das Epoxid **22** überführt wurde. Diese im Arbeitskreis entwickelte und literaturbekannte Synthese über 5 Schritten wurde optimiert, so dass ein Ansatz im größeren Labormaßstab ohne aufwendige Reinigungstechniken zugänglich wurde.



a) Saurer Ionenaustauscher Dowex 50 WX 8 Bio Rad, MeOH abs., Rückfluss, 1d, 94 %; b) NaBH<sub>4</sub>, EtOH, 75 %, c) PhCHO, *p*-TosOH·H<sub>2</sub>O, Toluol, 86 % d) 1. PhSO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, KH, THF; 2. Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Toluol; 86% e) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, *t*-BuOOH, Bu<sub>4</sub>NF·H<sub>2</sub>O, 87 %.

**Schema 52** Darstellung des Epoxides **22** aus *S*-Pyroglutaminsäure (**32**).

Die Synthese der Schlüsselverbindung für eine Tandem Wittig-[3+2]-Cycloaddition gelang über die regioselektive Epoxidöffnung zum Alkohol und Schützen der freien Hydroxyfunktion mittels der TBDPS-Schutzgruppe zu **49**. Anschließend konnte eine saure Hydrolyse des *N,O*-Acetals durchgeführt werden und die freigewordenen Hydroxyfunktion über das Mesylat gegen Azid substituiert werden. Nach Schützen des freien Amins und Entfernen der Silylschutzgruppe gelang eine nucleophile Ringöffnung zum Ester **54**, welcher durch Schützen der freien Amino- und Hydroxyfunktion in ein Oxazolidin überführt wurde. Anschließend gelang schließlich die Reduktion zum Aldehyd **56**, der als Ausgangsverbindung für den stereoselektiven Aufbau des Piperidinalkaloides dient.

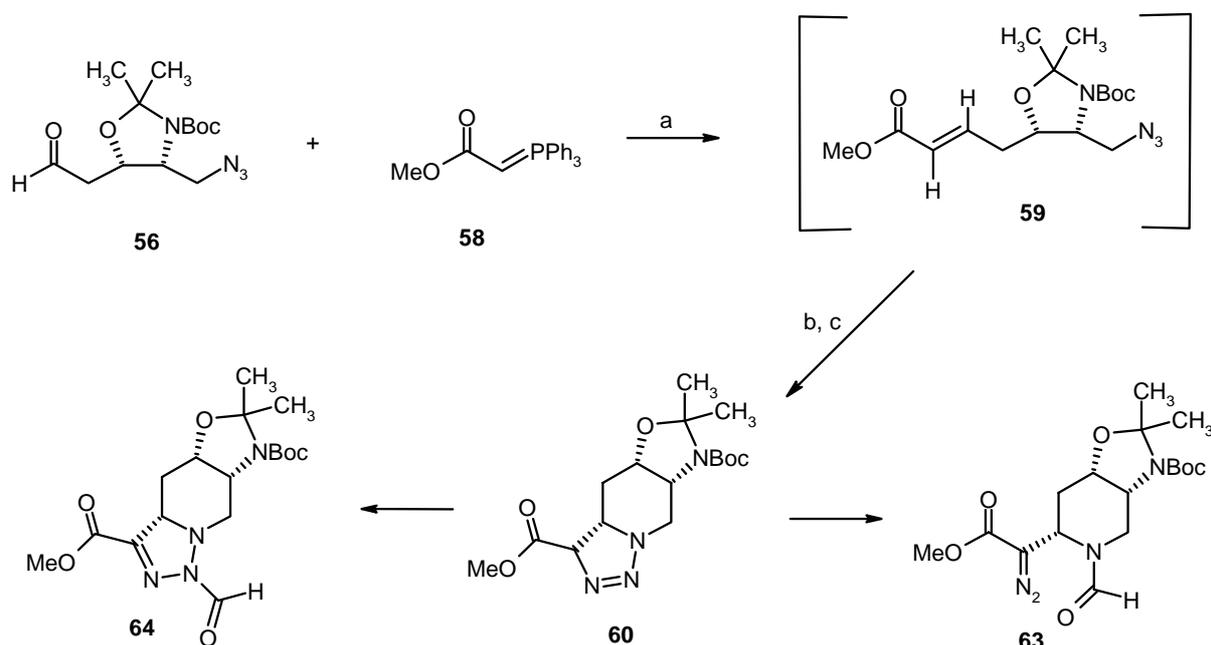


a) 1.  $\text{SmI}_2$  (0.3M in THF), THF, MeOH,  $-78^\circ\text{C}$ , 1 h, 95 %; 2. TBDPSiCl, Imidazol, DMF, 1 h, 90 % b) Aceton /  $\text{H}_2\text{O}$ , HOAc, 3 d,  $60^\circ\text{C}$ , 72 % c) MsCl,  $\text{NEt}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $-15^\circ\text{C}$  bis RT, 3 h, 82 % d)  $\text{NaN}_3$ , DMSO, 1d, 95 % e)  $\text{Boc}_2\text{O}$ ,  $\text{NEt}_3$ , DMAP, DMF, RT, 2 h, 95 % f) 1.  $\text{Bu}_4\text{NF}$ , THF, AcOH, 5 h, 74 %, 2. NaOMe, MeOH, 0.5 h, 96 % g) 2-Methoxypropen, kat. Methansulfonsäure, Dichlormethan, 1h, 86 % h) DiBAL-H (20% in Toluol), Toluol, 1.5 h, 86 % **56**.

Schema 53

Synthese der Schlüsselverbindung **56** für die Kaskadenreaktion

Zur optimalen Reaktionsführung der Tandem Wittig-[3+2]-Cycloaddition musste das im Arbeitskreis etablierte Verfahren leicht modifiziert werden. In einer Eintopfreaktion wurde eine Lösung des Aldehyds **56** und des Wittigylids **58** in Dichlormethan bereits nach 5 min Rühren mit Triethylamin versetzt und nach 2 Tagen Rühren bei Raumtemperatur Pivaloylformylanhydrid zugegeben. Nach einem weiteren Tag Rühren konnte nach Aufarbeitung des am Stickstoff formylierte Diazoester **63** in einer für diese Kaskadenreaktion sehr zufrieden stellenden Ausbeute von 75 % isoliert werden. Als Nebenprodukt fiel zu 19 % das ebenfalls am freien Amin-Stickstoff formylierte Tautomer des Triazolins **64** an.

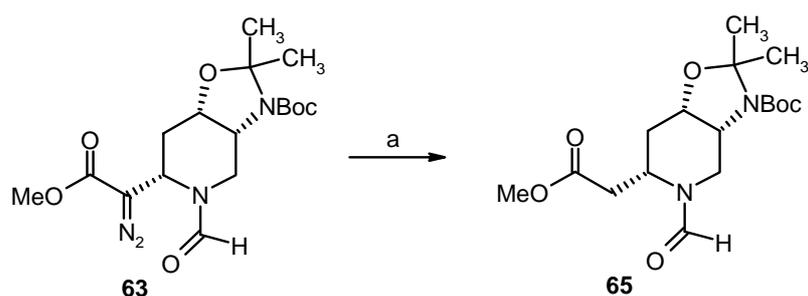


a)  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 5 min b)  $\text{NEt}_3$ , 2 d c) Pivaloylformylanhydrid, 1 d, **63** 75 %, **64** 19 %.

#### Schema 54 Eintopfreaktion: Tandem Wittig-[3+2]-Cycloaddition mit anschließender Formylierung

Durch diese Eintopfreaktion konnte eine vollständige Isomerisierung des Triazolins **60** erreicht werden und somit die Ausbeute des benötigten Diazoesters wesentlich erhöht werden. Ein weiterer Vorteil stellt die einfachere säulenchromatographische Aufarbeitung dar, da zum einem nur noch zwei Produkte aus der Cycloaddition hervorgingen und zum anderen die Abtrennung des bei der Wittigreaktion entstehenden Triphenylphosphinoxids wesentlich erleichtert wurde, aufgrund der geringeren Polarität von **64** verglichen mit dem Diazoester **61**.

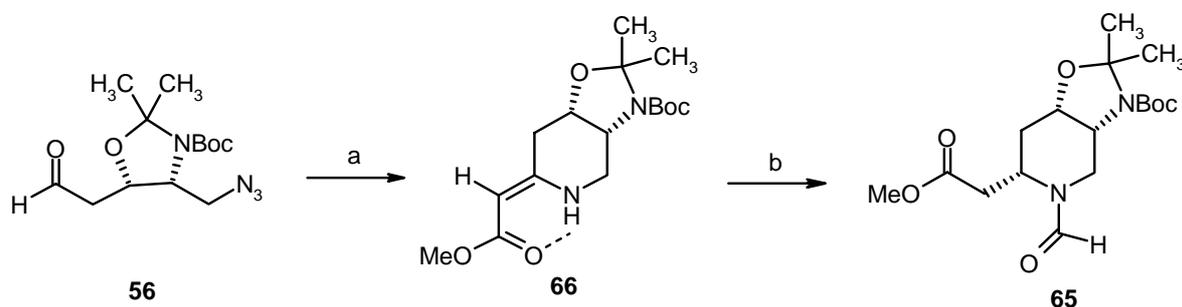
Die Cycloaddition verlief hochgradig stereoselektiv zum Triazolin **60**, das mit Base zum Diazoester isomerisiert. Der stereochemische Verlauf der Cycloaddition wurde unter Betrachtung zweier hypothetischer sesselförmiger Konformerer diskutiert, konnte jedoch nicht zweifelsfrei erklärt werden. Die Stereochemie der Cycloadditionsprodukte wurde zum einen mittels NOESY-Experimente geklärt. Anschließende Hydrierung des Diazoesters **63** lieferte den vollständig geschützten Grundkörper **65** der Pseudodistomine C und E, der ebenfalls mittels NOESY-Experimente identifiziert wurde.



a) Pd/C, MeOH, 50 bar, RT, 2.5 h, 72 %.

#### Schema 55 Synthese des vollständig geschützten Grundkörper **65**

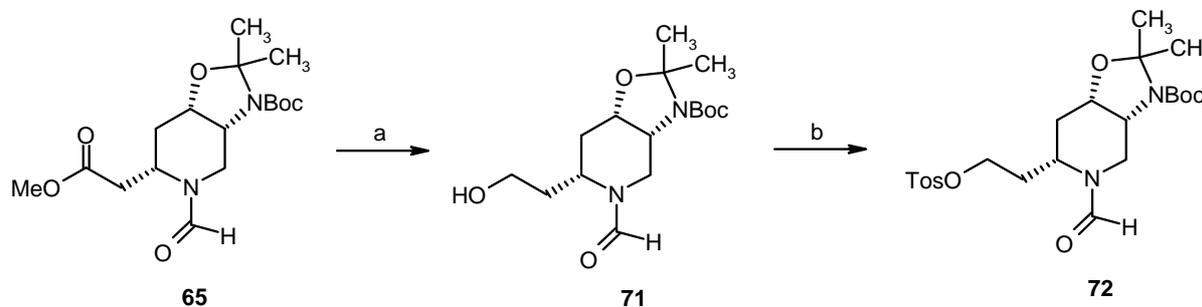
Um die Synthese von **65** eindeutig belegen zu können, wurde eine alternative Syntheseroute durchgeführt. Mittels einer Eintopfreaktion des Aldehyds **56** mit dem Wittigylid **58** wurde das vinyloge Urethan **66** hergestellt und anschließend stereoselektiv hydriert, sowie formyliert. Das auf diesem Weg erhaltene Produkt ist identisch mit **65**, so dass die Synthese des Piperidingrundkörpers chemisch zweifelsfrei belegt werden konnte.



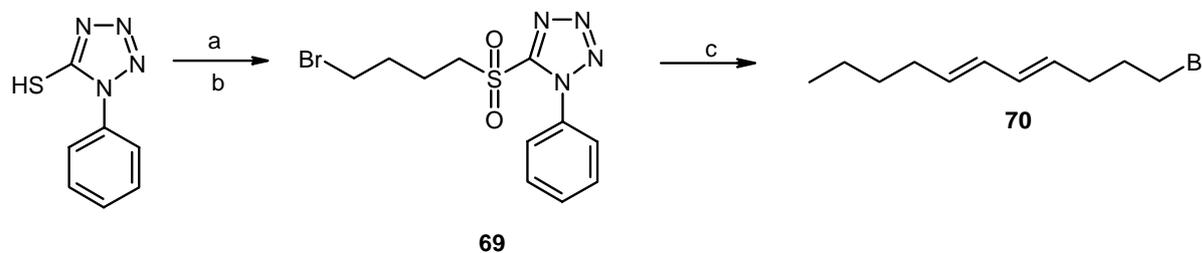
a) 1. MeO<sub>2</sub>CCHP(Ph)<sub>3</sub>, **58**, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 2d, RT 2. NEt<sub>3</sub>, 1d, 3. dimeres Rh(Oac)<sub>2</sub>, 73 % **66**, b) 1. Pd/C, MeOH, 60 °C, 50 bar, 6d, 2. Pivaloylformylanhydrid, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, RT, 30 min.

#### Schema 56 Eintopfreaktion zum vinylogen Urethan mit anschließender Hydrierung, sowie Formylierung

Die Einführung der Seitenkette am vollständig geschützten Piperidingrundkörper sollte über eine C-C Verknüpfungsreaktion erfolgen. Hierzu wurde der Ester **65** in das Tosylat **72** überführt und das Olefin **70** über eine Julia-Kocienski Olefinierung aufgebaut.



a)  $\text{NaBH}_4$ ,  $\text{CaCl}_2$ , EtOH abs b)  $\text{TosCl}$ ,  $\text{NEt}_3$ , DMAP kat,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  abs..



a)  $\text{KOtBu}$ , 1,4-Dibrombutan, DMF b) *m*CPBA,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  c) (*E*)-Hept-2-enal, KHDMS, THF.

### Schema 57 Reduktion und Tosylierung des Esters **65**, sowie Synthese des Olefins **70**

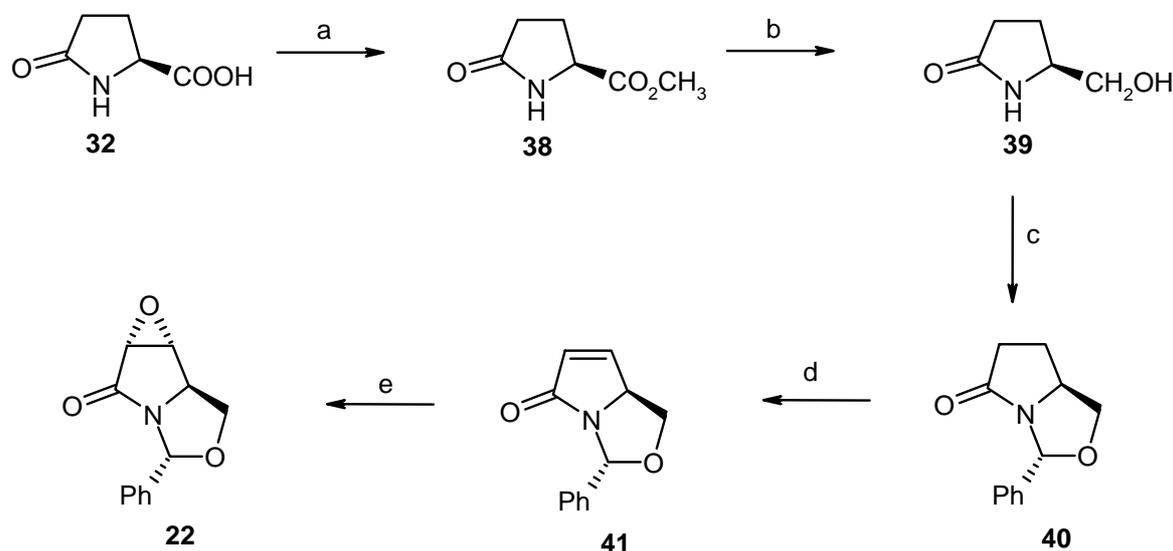
Anschließende Bedingungen für eine geplante Kopplung dieser beiden Substanzen wurden zunächst anhand eines Modellsystems ausgelotet. Leider blieben alle Versuche zur Kopplung am Modellsystem, sowie am Originalsystem bis zu dem bisherigen Zeitpunkt erfolglos.

## 6 Summary

The introduction gives a short overview of the importance of piperidine alkaloids and especially of the pharmacological potential of marine piperidine alkaloids. Then the „pseudodistomines“ are introduced, followed by a summary of established possibilities of their syntheses.

On the one hand the primary aim of the work was the deployment of a new stereoselective synthetic pathway to the *all cis* substituted heterocyclic core of the Pseudodistomin C and E via a cascade of the „tandem Wittig-[3+2]-cycloaddition reaction“. Further on there were different possibilities evaluated to lock the side chain of the Pseudodistomine E to the heterocyclic core, in order to allow the first total synthesis.

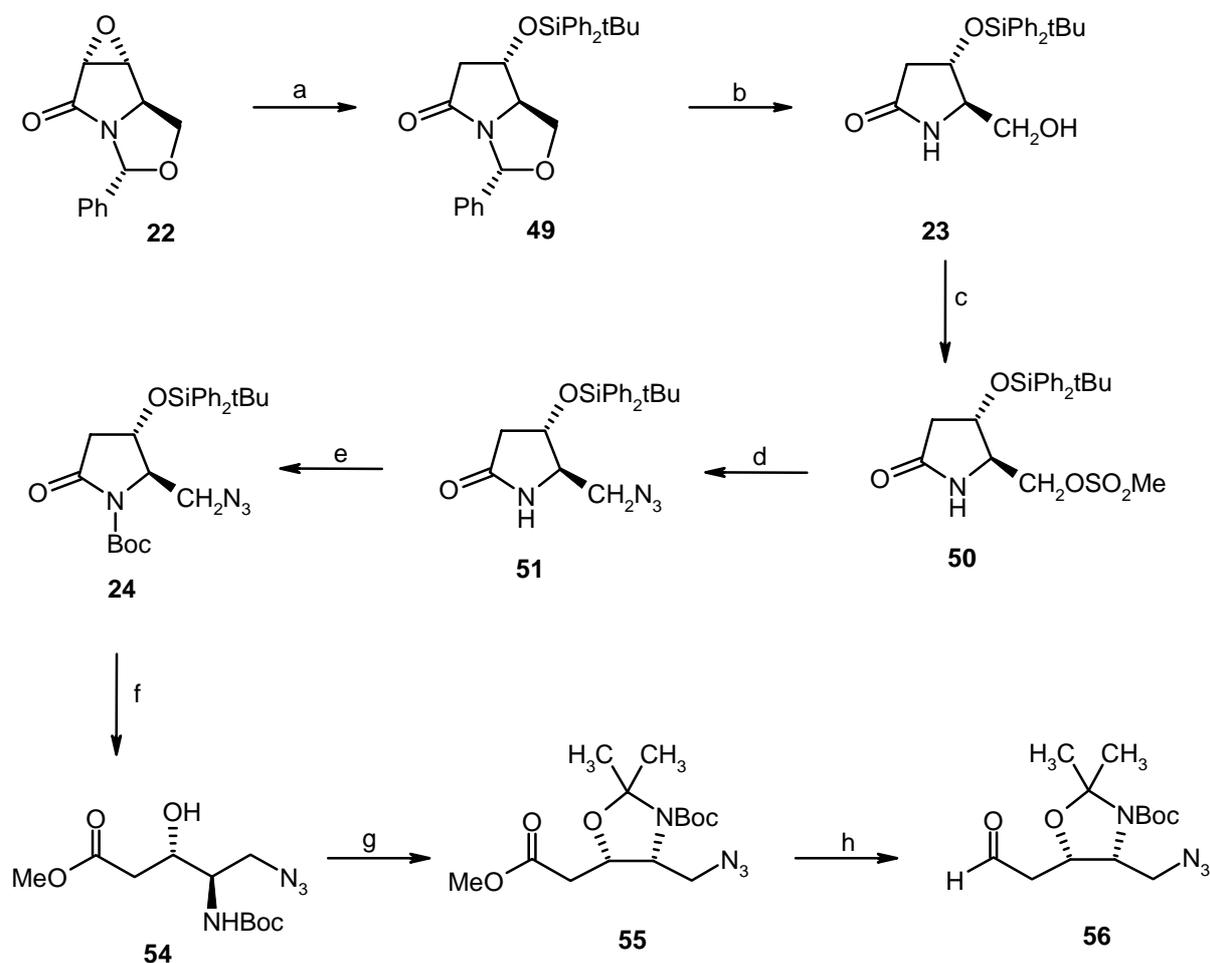
From the chiral pool *S*-pyroglutamic acid **32** was chosen as a starting material and transformed into the epoxide **22**. Those 5 steps, which were developed in our group and already known in the literature, were optimized. So now the upscaling was possible without elaborate purification by column chromatography.



a) Acid ion exchanger dowex 50 WX 8 Bio Rad, MeOH abs., reflux, 1d, 94 %; b) NaBH<sub>4</sub>, EtOH, 75 %, c) PhCHO, *p*-TosOH·H<sub>2</sub>O, toluene, 86 % d) 1. PhSO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, KH, THF; 2. Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, toluene; 86% e) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, *t*-BuOOH, Bu<sub>4</sub>NF·H<sub>2</sub>O, 87 %.

**Scheme 58** Synthesis of epoxides **22** from *S*-pyroglutamic acid (**32**).

The synthesis of the key substance for the Tandem Wittig-[3+2]-cycloaddition succeeded via the regioselective opening of the epoxide **22** to the alcohol and subsequent protection of the free hydroxy function with the TBDPS-protection group, providing **49**. The acid hydrolysis of the *N,O*-acetal was followed and the hydroxy function was substituted via the mesylate to give the azide. After protection of the free amide function and removal of the TBDPS-protection group, the pyroglutamate derivate was converted with methylate to the azido derivate **54**. After protection via an oxazolidine and reduction of the ether function to the aldehyd the key compound **56** for the cascade reaction was provided in excellent yield.

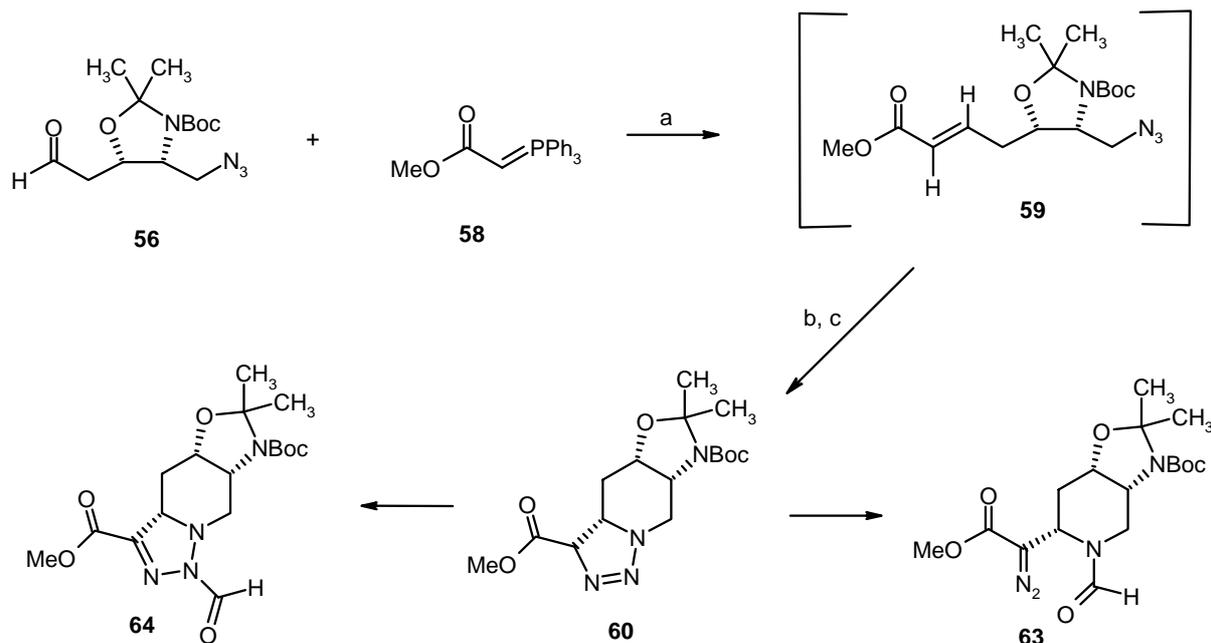


a) 1.  $\text{SmI}_2$  (0.3M in THF), THF, MeOH,  $-78^\circ\text{C}$ , 1 h, 95 %; 2. TBDPSiCl, imidazole, DMF, 1 h, 90 % b) acetone/ $\text{H}_2\text{O}$ , HOAc, 3 d,  $60^\circ\text{C}$ , 72 %, c) MsCl,  $\text{NEt}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $-15^\circ\text{C}$  until rt, 3 h, 82 % d)  $\text{NaN}_3$ , DMSO, 1d, 95 %, e)  $\text{Boc}_2\text{O}$ ,  $\text{NEt}_3$ , DMAP, DMF, RT, 2 h, 95 %, f) 1.  $\text{Bu}_4\text{NF}$ , THF, AcOH, 5 h, 74 %, 2. NaOMe, MeOH, 0.5 h, 96 %, g) 2-methoxypropene, cat. methansulfonic acid, dichloromethane, 1h, 86 % h) DiBAL-H (20% in toluene), toluene, 1.5 h, 86 % **56**.

Scheme 59

Synthesis of the key substance **56** of the cascade reaction

The method for the optimized tandem Wittig-[3+2]-cycloaddition which was established in our group was changed slightly. After stirring for 5 min triethylamine was added to a solution of the mixture of the aldehyde **56** and the ylide **58** in dichloromethane. Two days later pivaloylformylanhydride was added at room temperature and 24 h later the diazoester formylated at the nitrogen atom was isolated in satisfactory yield of 75 %. As a by product the formylated tautomere of triazoline **64** was identified and isolated in a yield of 19 %.



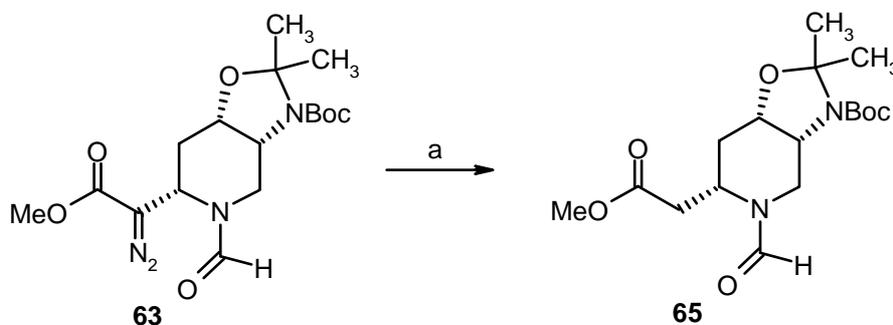
a) CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 5 min b) NEt<sub>3</sub>, 2 d c) pivaloylformylanhydride, 1 d, **63** 75 %, **64** 19 %.

**Scheme 60** One pot reaction: Tandem Wittig-[3+2]-Cycloaddition followed by formylation with pivaloylformylanhydrid

Using this one pot reaction, a total isomerisation of the triazolin **60** was achieved and the yield of the necessary diazoester was increased. Another advantage was the facile column chromatography due to the increased lipophilicity of the product. On the one hand the cycloaddition generated only two products and on the other hand the separation of the triphenylphosphine oxid was easier because of the more nonpolar diazoester **64** compared to **61**.

The stereoselective outcome of the cycloaddition furnished the *all cis* configured triazoline **60** which isomerized to the diazoester after addition of base. The intermediate of the cycloaddition was discussed related to the two hypothetical chair conformations. The

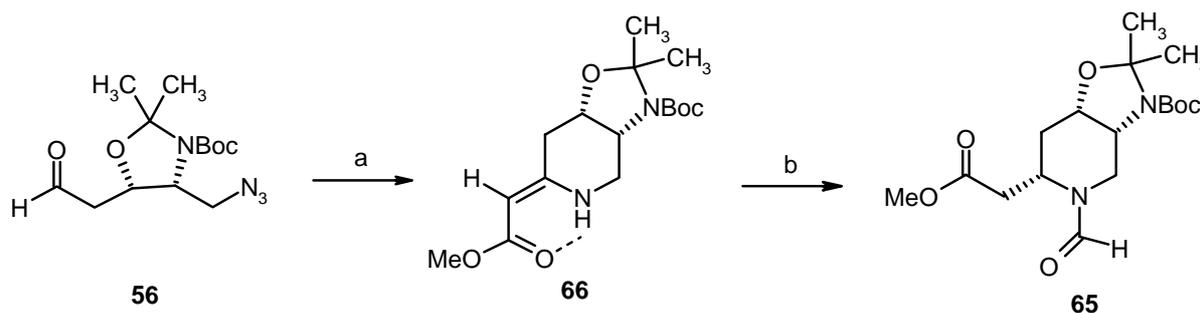
stereochemistry of the cycloaddition was determined by analysis of NOESY experiments. Furthermore the hydrogenation of the diazoester **63** gave the totally protected heterocyclic core **65** of Pseudodistomine C and E whose structure was also determined by NOESY experiments.



a) Pd/C, MeOH, 50 bar, rt, 2.5 h, 72 %.

### Scheme 61 Synthesis of the totally protected core **65**

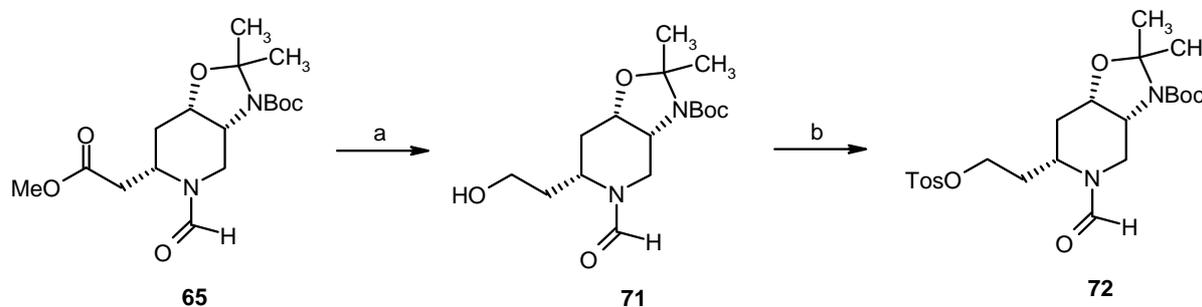
An alternative pathway to the synthesis of **65** was given via one pot reaction of aldehyde **56** with the ylid **58** to the vinylogous urethane **66**, followed by stereoselective hydrogenation and formylation. This is a chemical proof for the correct structure elucidation by spectroscopic means of **65**.



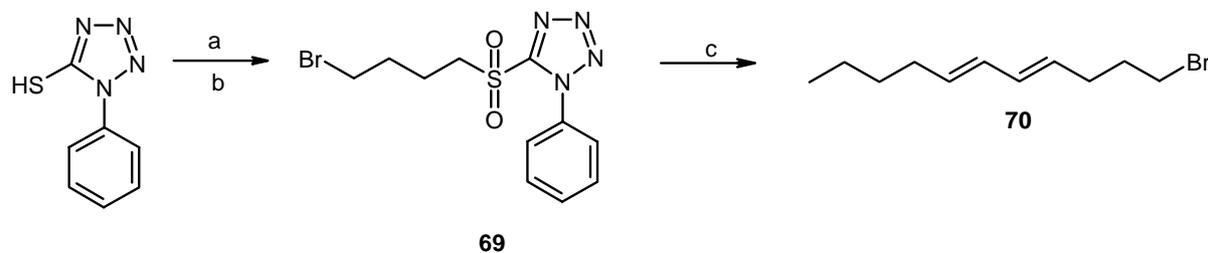
a) 1. MeO<sub>2</sub>CCHP(Ph)<sub>3</sub> **58**, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 2d, rt 2. NEt<sub>3</sub>, 1d, 3. Rh(Oac)<sub>2</sub>, 73 % **66**, b) 1. Pd/C, MeOH, 60 °C, 50 bar, 6d, 2. pivaloylformylanhydride, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, rt, 30 min.

### Scheme 62 Alternative preparation of **65** via one pot reaction via the vinylogous urethane, hydrogenation und formylation with pivaloylformylanhydride

The introduction of the side chain to **65** was envisaged via a C-C coupling reaction. Therefore the ester **65** was transformed into tosylate **72** and the olefine **70** was provided by a Julia-Kocienski olefination-reaction.



a)  $\text{NaBH}_4$ ,  $\text{CaCl}_2$ , EtOH abs b)  $\text{TosCl}$ ,  $\text{NEt}_3$ , DMAP kat,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  abs.



a)  $\text{KOtBu}$ , 1,4-dibromobutane, DMF b)  $m\text{CPBA}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  c) (*E*)-Hept-2-enal,  $\text{KHDMS}$ , THF.

### Scheme 63 Reduction and tosylation of the ester **65** and synthesis of the olefin **70**

Different methods for the coupling the side chain to **65** were unsuccessful until now.

## 7 Abkürzungsverzeichnis

abs.	absolut
Ac	Acetyl
AcOH	Essigsäure
Äq.	Äquivalent
Ar	Aryl
9-BBN	9-Bora-bicyclo[3.3.1]-nonan
Bn	Benzyl
Boc	<i>tert</i> -Butyloxycarbonyl
(Boc) <sub>2</sub> O	<i>tert</i> -Butyloxycarbonylanhydrid = di- <i>t</i> -Butyldicarbonat
Bu	Butyl
BuLi	Butyllithium
Bz	Benzoyl
Cbz	Benzyloxycarbonyl
CI	Chemische Ionisation
Cp	Cylopentadienyl
d	Tag
<i>d.e.</i>	diastereomeric excess
DC	Dünnschichtchromatographie
DIAD	Diisopropylazodicarboxylat = Azodicarbonsäurediisopropylester
DIBAL-H	Diisobutylaluminiumhydrid
DMAP	<i>N,N</i> -Dimethylaminopyridin
DME	1,2-Dimethoxyethan
DMF	Dimethylformamid
DMS	Dimethylsulfat
DMSO	Dimethylsulfoxid
ESI	Elektronenspray-Ionisation
<i>et al.</i>	et alii
Et	Ethyl
Et <sub>2</sub> O	Diethylether
EtOAc	Essigsäureethylester

---

fl.	flüssig
GC	Gaschromatographie
ges.	gesättigt
h	Stunde
HMPA	Hexamethylphosphoramid
HWE	Horner-Wadsworth-Emmons
Im	Imidazol
IR	Infrarot
i.V.	im Vakuum
J	Kopplungskonstante
kat.	katalytisch
KHDMS	Kaliumhexamethyldisilazid
LiAlH <sub>4</sub>	Lithiumaluminiumhydrid
lt.	laut
M	molar
<i>m</i>	meta
<i>m</i> CPBA	<i>meta</i> -Chlorperbenzoesäure
Me	Methyl
MeOH	Methanol
min	Minute
MS	Massenspektrum
Ms	Mesyl = Methansulfonyl
MTBE	<i>tert</i> -Butylmethylether
N	normal
NaOMe	Natriummethanolat
NEt <sub>3</sub>	Triethylamin
Ni(acac) <sub>2</sub>	Nickelacetylacetonat
NMR	Kernresonanz
NOE	Kern-Overhauser-Effekt
NOESY	Nuclear Overhauser Enhancement Spectroscopy
org.	organisch
<i>p</i>	para
Pd/C	Palladium auf Aktivkohle
PE	Petrolether

---

Ph	Phenyl
Piv	Pivaloyl
ppm	parts per million
R <sub>f</sub>	Retentionsfaktor
RT	Raumtemperatur
SC	Säulenchromatographie
Schmp	Schmelzpunkt
Sdp	Siedepunkt
sec.	Sekundär
TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid
TBDMS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
TBDPS	<i>tert</i> -Butyldiphenylsilyl
<i>t</i>	tertiär
THF	Tetrahydrofuran
TMS	Trimethylsilan
Tos	Tosyl = Toluolsulfonyl
UV	Ultraviolett

## Experimenteller Teil

### 1 Allgemeine Methoden

#### 1.1 Verwendete Geräte

Spezifische Drehwerte: Die spezifischen Drehwerte  $[\alpha]_D^T$  wurden an einem 241 Polarimeter der Fa. PerkinElmer, MA, USA, ermittelt (Natrium-D-Linie:  $\lambda = 589$  nm) und nach der Biot-Formel ausgerechnet.

Infrarotspektren (IR): Die IR-Spektren wurden mit einem PharmalyzIR FT-IR-Spektrometer der Fa. Bio-Rad, Cambridge, MA, USA mittels einer ATR-Einheit aufgenommen.

Die Wellenzahl wird mit  $\nu$  bezeichnet. Die Kennzeichnung der Intensität erfolgt mit folgenden Abkürzungen:

Schmelzpunkte: Sämtliche Schmelzpunkte wurden an einem Schmelzpunktgerät Typ 510 der Fa. Büchi, Flävil, Schweiz bestimmt. Die angegebenen Werte sind nicht korrigiert.

Kernresonanzspektren ( $^1\text{H-NMR}$ ,  $^{13}\text{C-NMR}$ ):

Die NMR-Spektren wurden mit einem AVANCE 400 MHz Spektrometer der Fa. Bruker Biospin GmbH, Rheinstetten, aufgenommen. Die Frequenz bei den Aufnahmen der Spektren betrug für  $^1\text{H-NMR}$ -Spektren 400.13 MHz, für  $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektren 100.61 MHz. Die chemische Verschiebung ist in ppm angegeben, die Kopplungskonstanten  $J$  in Hz. Als interner Standard dienten die Resonanzsignale der Restprotonen der eingesetzten deuterierten Lösungsmittels  $\text{CDCl}_3$  [ $\delta(\text{CDCl}_3) = 7.26$  ppm],  $\text{d}_6\text{DMSO}$  [ $\delta(\text{d}_6\text{-DMSO}) = 2.50$  ppm],  $\text{D}_2\text{O}$  [ $\delta(\text{D}_2\text{O}) = 4.79$  ppm] und bei  $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektren dessen  $^{13}\text{C}$ -Resonanzsignale [ $\delta(\text{CDCl}_3) = 77.00$  ppm,  $\delta(\text{d}_6\text{-DMSO}) = 39.52$  ppm]. Die Zuordnung der  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -Signale erfolgte über 2D-Korrelationsspektren (COSY, HMQC, NOESY).

Die Multiplizität der Signale wird wie folgt angegeben:

s = Singulett; d = Dublett; t = Triplett; q = Quartett; quin = Quintett; sext = Sextett; sept = Septett; dd = Dublett vom Dublett; dt = Dublett vom Triplett; dq = Dublett vom Quartett; m = Multipllett.

Elementaranalysen: Die Elementaranalysen wurden im Institut für Anorganische Chemie der Universität Würzburg durchgeführt. Verwendete Geräte waren *Carlo Erba* 1106 und *Leco* CHNS-932.

Massenspektrometrie (MS): Die Aufnahmen der ESI-Massenspektren erfolgten an einer *Agilent 1100 LC / MSD-Trap* ausgerüstet mit einem HPLC-System 1100 von *Agilent*.

## 1.2 Chromatographische Methoden

Dünnschichtchromatographie (DC): Es wurden DC-Fertigplatten der Fa. *Merck* mit Kieselgel 60 F<sub>254</sub> von 0.25 mm Schichtdicke verwendet. Zur Detektion der Substanzen wurde die Fluoreszenzlöschung bei 254 nm und die Anfärbung durch Iod-Dampf genutzt. In einzelnen Fällen war es nötig die DC-Platten zu erhitzen um eine Detektion zu ermöglichen. Weiter wurden zur Detektion von Aminen die DC-Platten mit Ehrlichs Reagenz (1g 4-Dimethylaminobenzaldehyd in 25 ml konz. HCl und 75 ml MeOH) besprüht und anschließend erhitzt.

Säulenchromatographie (SC): Als Füllmaterial wurde Kieselgel (0.63-0.200 mm) der Fa. *Merck* benutzt. Die Säulen wurden nass befüllt.

## 1.3 Arbeitsmethoden

Die verwendeten Lösungsmittel wurden nach Standardmethoden getrocknet und gereinigt. Versuche unter Inertgas wurden in ausgeheizten Apparaturen durchgeführt. Dabei wurde nach der Schlenkrohrtechnik gearbeitet. Die angegebenen Ausbeuten beziehen sich auf die umkristallisierte bzw. säulenchromatographisch aufgereinigten Substanzen und wurden in einigen Fällen nicht optimiert. Als Schutzgas wurde, sofern benötigt, Argon verwendet.

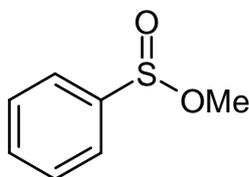
## 1.4 Reagenzien

Reagenzien wurden von den Firmen *Fluka*, *Aldrich*, *Acros* und *Merck* bezogen.

Falls erforderlich wurden die Reagenzien durch geeignete Maßnahmen, wie Destillation, gereinigt. Kaliumhydrid wurde unter Schutzgas mit Petrolether ölfrei gewaschen.

## 2 Darstellung der Reagenzien

### 2.1 Phenylsulfinylsäuremethylester (78) <sup>[51]</sup>



78

C<sub>7</sub>H<sub>8</sub>O<sub>2</sub>S 156.20

Zu einer Suspension von Diphenyldisulfid (5.03 g, 23.0 mmol) und Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (12.2 g, 115.0 mmol) in Methanol (500 ml) wird unter Rühren Brom (11.0 g, 3.56 ml, 69.1 mmol) getropft. Nach 1 h Stunde wird das Lösungsmittel i.V. entfernt und der Rückstand in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (300 ml) und Wasser (200 ml) aufgenommen. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase erneut mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 x 50 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung (100 ml) und ges. NaCl-Lösung (100 ml) gewaschen, über NaSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel i.V. entfernt. Der Rückstand wird im Vakuum destilliert.

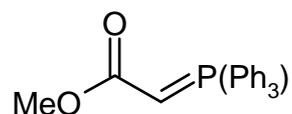
**Ausbeute:** 7.06 g (45.2 mmol, 98 %) farbloses Öl [Lit.<sup>[51]</sup>: 90 %]

**Sdp:** 67°C /0.005 bar

**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) = 3.47 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 7.53 – 7.59 (m, 3H, 3-H, 3'-H, 4-H), 7.68 – 7.70 (m, 2H, 2-H, 2'-H).

**<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) = 50.6 (OCH<sub>3</sub>), 126.4 (4-C), 130.0 (3-C), 133.2 (2-C), 144.9 (1-C).

## 2.2 Methoxycarbonylmethylen(triphenyl)phosphoram (58)<sup>[135]</sup>



58

C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>O<sub>2</sub>P 334.36

Zu einer Lösung aus Triphenylphosphin (50.00 g, 190.0 mmol) in Toluol (100 ml) werden bei 0°C innerhalb von 1 Stunde Bromessigsäuremethylester (29.10 g, 190.0 mmol) in Toluol (100 ml) zugetropft. Es wird über Nacht gerührt und anschließend der entstehende Niederschlag abfiltriert. Der Filterkuchen wird in Wasser (500 ml) gelöst und mit Toluol (300 ml) versetzt. Nach Zugabe von Phenolphthalein als Indikator wird mit 2N Natronlauge ein pH von 9 eingestellt und mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und i. V. auf die Hälfte eingeeengt. Bei Zugabe von Petrolether kristallisiert das gewünschte Produkt aus. Es wird abfiltriert und mit Petrolether digeriert und im Vakuum getrocknet.

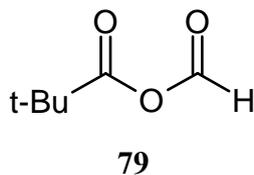
**Ausbeute:** 51.9 g (155 mmol, 82%) farbloser Feststoff

**Schmp.:** 157°C

**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) = 2.12 (s, 1H, HC=P), 3.49 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 7.48 (m, 15H, Ar-H).

**<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) = 29.0 (C=P), 31.1 (C=P), 50.3 (OCH<sub>3</sub>), 129.0, 129.3, 132.4, 133.3, 138.4 (Ar-C), 172.3 (C=O), 173.4 (C=O).

### 2.3 Pivaloylformylanhydrid (79) <sup>[111]</sup>



Zu einer gerührten, eisgekühlten Lösung von Pivaloylchlorid (10.0 g, 83.0 mmol) und 18-Krone-6 (5.9 g, 87.0 mmol) wird portionsweise bei 0°C innerhalb von 15 Minuten Natriumformiat (5.9 g, 87.0 mmol) gegeben. Man lässt drei Stunden bei 0 °C Rühren und überprüft anschließend die quantitative Umsetzung durch NMR-Spektroskopie. Das Produkt wird direkt aus der Reaktionsmischung bei 0°C in eine bei -78°C gekühlte Kühlfalle im Ölpumpenvakuum destilliert. Das Pivaloylformylanhydrid fällt als farblose Flüssigkeit an.

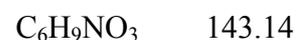
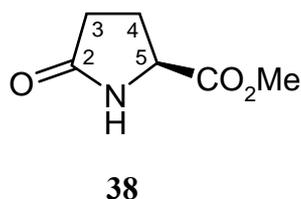
**Ausbeute:** 10.3 g (79.7 mmol, 94%) farblose Flüssigkeit

**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  (ppm) = 1.3 (s, 9H, CH<sub>3</sub>), 9.1 (s, 1H, CHO).

**<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  (ppm) = 27.3 (CH<sub>3</sub>), 39.7 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 157.1 (CHO), 175.8 (COC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

### 3 Darstellung der Substanzen

#### 3.1 Methyl (5*S*)-2-oxopyrrolidin-5-carboxylat (**38**)<sup>[44]</sup>



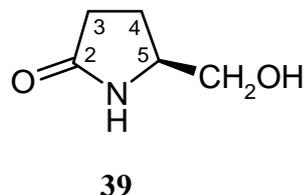
Eine Suspension von *S*-Pyroglutaminsäure (**32**) (103.12 g, 0.80 mol) und frisch aktiviertem sauren Ionenaustauscher (8.00 g, Dowex 50 WX 8 Bio Rad) in trockenem Methanol (1200 ml) werden über Nacht unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen wird der Ionenaustauscher abfiltriert und das Methanol im Vakuum entfernt. Das schwach gelbe bis farblose viskose Öl kann zur Reinigung im Ölpumpenvakuum destilliert werden, dies ist für die weitere Umsetzung jedoch nicht nötig.

**Ausbeute:** 107.64 g (0.75 mol; 94 %) farbloses Öl [Lit<sup>[44]</sup> 97%]

**Sdp:** 115 - 117°C / 0.2 mbar<sup>[41a]</sup> [Lit<sup>[44]</sup> 125 – 126 °C / 0.01 Torr]

Die weiteren analytischen Daten entsprechen der Literatur<sup>[41a]</sup>

### 3.2 (5S)-5-Hydroxymethylpyrrolidin-2-on (39)



Zu einer Lösung des Esters **38** (107.64 g, 0.75 mol) in Ethanol (1000 ml) wird bei 0°C unter Rühren portionsweise NaBH<sub>4</sub> (28.38 g, 0.75 mol) gegeben. Nach 30 min wird langsam auf Raumtemperatur erwärmt und bis zum Ende der Gasentwicklung gerührt (ca. 4 h). Unter Eiskühlung wird mit conc. HCl auf ein pH = 3 eingestellt, Diethylether (400 ml) hinzu gegeben und die ausgefallene Borsäure vorsichtig abgesaugt. Die Lösungsmittel werden im Vakuum entfernt, Methanol (400 ml) hinzu gegeben und erneut eingeengt. Der Rückstand wird in weitere 400 ml Methanol aufgenommen, über Nacht gerührt und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Anschließend werden Lösungsmittelreste im Ölpumpenvakuum entfernt (ca. 2 h). Das erhaltene schwach gelbe bis farblose viskose Öl kristallisiert durch und kann aus heißem Essigsäureethylester umkristallisiert werden.

Gelingt es nicht das Produkt zu kristallisieren, muss eine Destillation im Ölpumpenvakuum durchgeführt werden. Hierbei fällt das Produkt als farbloses Öl an, das kristallisiert.

**Ausbeute:** 64.76 g (0.56 mol, 75 %) farblose Kristalle [Lit.<sup>[40a]</sup> 78 %, <sup>[41a]</sup>86 %]

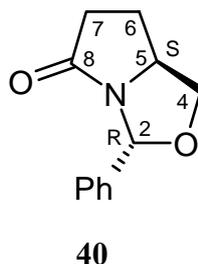
**Sdp:** 165°C / 0.04 mbar<sup>[41a]</sup>

**Schmp:** 89°C [Lit.<sup>[41a]</sup> 83 °C]

**[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>** = + 35 (c = 1.00, MeOH) [Lit.<sup>[41a]</sup> + 34 (c = 0.385, CHCl<sub>3</sub>)]

Die spektroskopischen Daten entsprechen der Literatur<sup>[41a]</sup>

### 3.3 (2*R*,5*S*)-2-Phenyl-3-oxa-1aza-bicyclo[3.3.0]octan-8-on (40)



$C_{12}H_{13}NO_2$  203.24

Eine Lösung des Alkohols **39** (64.76 g, 0.56 mol), Benzaldehyd (73.58 ml, 77.26 g, 0.73 mol) und *p*-TosOH·H<sub>2</sub>O (1.85 g, 9.73 mmol) in Toluol (800 ml) wird über Nacht am Wasserabscheider rückfließend erhitzt. Nach Abkühlen fügt man Essigester (500 ml) hinzu, wäscht die org. Phase mit halbgesättigter NaHCO<sub>3</sub>-Lösung (2 x 500 ml), NaHSO<sub>3</sub>-Lösung (3 x 300 ml) und gesättigter NaCl-Lösung (500 ml). Man trocknet über NaSO<sub>4</sub> und entfernt die Lösungsmittel im Vakuum. Der ölige Rückstand wird im Hochvakuum destilliert. Das erhaltene schwach gelbe Öl wird in Diethylether gelöst und kristallisiert auf Zusatz von Petrolether in farblosen Nadeln.

**Ausbeute:** 127.59 g (0.63 mol, 86 %) farblose Nadeln [Lit.<sup>[40a]</sup> 86 % schwach gelbe Kristalle, <sup>[41a]</sup> 76 % farbloses Öl]

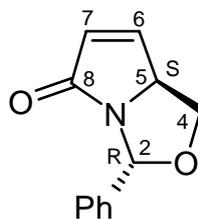
**R<sub>f</sub>** = 0.53 (PE/EtOAc = 1+2); Detektion: UV

**Sdp:** 142 °C / 0.005 bar [Lit.<sup>[41a]</sup> 121 °C / 0.05 mbar, Lit.<sup>[40a]</sup> 145-150 °C / 0.1 mm]

**Schmp:** 40 °C [Lit.<sup>[40a]</sup> 70°C, Lit.<sup>[41a,47]</sup>: farbloses Öl]

**[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>** = + 255 (c = 1.06, MeOH) [Lit.<sup>[41a]</sup> + 256 (c = 0.385, CHCl<sub>3</sub>)]

Die weiteren analytischen Daten stimmen mit der Literatur<sup>[41a]</sup> überein.

**3.4 (2*R*,5*S*)-2-Phenyl-3-oxa-1-aza-bicyclo[3.3.0]oct-6-en-8-on (41)****41**C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>2</sub> 210.23

Zu einer Lösung von **40** (41.56 g, 0.21 mol) und PhSO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> (38.27 g, 0.25 mol) in abs. THF (400 ml) wird unter Argon portionsweise KH (9.28 g, 0.25 mol) gegeben, mit einem Blasenähler verschlossen und bei Raumtemperatur zwei Stunden gerührt bis die Gasentwicklung beendet ist.

Die Reaktion wird durch vorsichtige Zugabe von ges. NH<sub>4</sub>Cl-Lösung (300 ml) vorsichtig abgestoppt. Man gibt Diethylether (300 ml) zu und trennt die Phasen. Die org. Phase wird mit ges. NaHCO<sub>3</sub>- (300 ml) und ges. NaCl-Lösung (300 ml) gewaschen, über NaSO<sub>4</sub> getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird in Toluol (150 ml) aufgenommen, mit Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (109.00 g, 1.02 mol) versetzt und 2 h unter Rückfluß erhitzt. Es wird von Unlöslichem abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.

Das erhaltene orange gefärbte Öl wird zur Aufreinigung mit Cyclohexan (400 ml) versetzt und unter Rückfluß erhitzt. Beim langsamen Abkühlen ohne Rühren, ölt die gefärbte Verunreinigung zuerst aus. Die überstehende Lösung wird sofort dekantiert. Aus dieser Lösung separiert sich wiederum ein gefärbtes Öl. Die überstehende Lösung wird erneut abgetrennt. Dieser Vorgang wird wiederholt, bis die überstehende Lösung farblos ist. Aus der farblosen Lösung kristallisiert das Produkt im Kühlschrank in langen farblosen Nadeln. Die gefärbten Rückstände werden vereinigt, mittels DC auf Produkt überprüft und erneut mit heißem Cyclohexan wie beschrieben digeriert. Kann kein weiteres Produkt mehr zur Kristallisation gebracht werden, besteht die Möglichkeit der säulenchromatographischen Aufreinigung des Rückstandes mit PE/EtOAc = 1+2.

Alternativ wird zur Aufreinigung das erhaltene orange gefärbte Öl mit Methanol unter Rückfluß erhitzt und bei – 40°C auskristallisiert. Hierbei geht die Verunreinigung in Lösung und das Produkt fällt als farbloser Feststoff an.

**Ausbeute:** 37.61g (0.18 mol, 89 %) farblose, sehr feine Nadeln [Lit.<sup>[40a]</sup> 89 %, <sup>[41a]</sup>72 %]

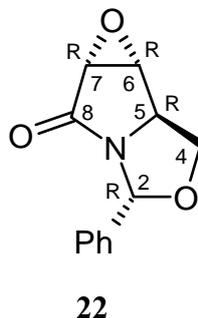
**R<sub>f</sub>** = 0.37 (PE/EtOAc = 1+2); Detektion: UV

**Schmp:** 87 °C [Lit.<sup>[41a]</sup> 83 °C; Lit.<sup>[142]</sup> 85 °C]

**[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>** = + 204 (c = 1.00, MeOH) [Lit.<sup>[41a]</sup> + 214 (c = 0.275, CHCl<sub>3</sub>)]

Die spektroskopischen Daten entsprechen der Literatur<sup>[41a]</sup>

### 3.5 (2*R*,5*R*,6*R*,7*R*)-6,7-Epoxy-2-phenyl-3-oxa-1-aza-bicyclo[3.3.0]-octan-8-on (22)



$C_{12}H_{11}NO_3$  217.23

Zu einer Lösung des ungesättigten Bicycluses **41** (26.45 g, 0.13 mol) in trockenem DMF (40 ml) wird unter Argon  $K_2CO_3$  (19.98 g, 0.15 mol) und *t*-BuOOH (6 M in Decan; 48 ml, 0.29 mol) gegeben. Nach 30 min. Rühren wird unter ständiger DC-Kontrolle bis zur Vervollständigung der Reaktion  $Bu_4NF \cdot 3H_2O$  zugegeben.

Die Reaktion wird mit ges.  $NH_4Cl$ -Lösung (50 ml) abgestoppt, Wasser (200 ml) hinzugefügt und mit Diethylether (4 x 100 ml) extrahiert. Die vereinigten org. Phasen werden mit ges.  $NaCl$ -Lösung (2 x 100 ml) gewaschen, über  $Na_2SO_4$  getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.

Das gelbe Öl kristallisiert unter Rühren durch und wird zur Reinigung mit Cyclohexan (300 ml) unter Rückfluß erhitzt. Beim langsamen Abkühlen ohne Rühren, ölt die gefärbte Verunreinigung zuerst aus. Die überstehende Lösung wird sofort dekantiert. Aus der dekantierten Lösung separiert sich wiederum ein gefärbtes Öl und die Lösung wird erneut abgetrennt. Dieser Vorgang wird wiederholt, bis die überstehende Lösung farblos ist. Aus dieser kristallisiert das Produkt im Kühlschrank in farblosen Kristallen. Die gefärbten Rückstände werden vereinigt, mittels DC auf Produkt überprüft und erneut mit heißem Cyclohexan wie beschrieben digeriert. Kann kein weiteres Produkt mehr zur Kristallisation gebracht werden, besteht die Möglichkeit, der säulenchromatographischen Aufreinigung mit PE/EtOAc = 1+2 als Fließmittel.

Alternativ kann zur Aufreinigung das erhaltene gelb gefärbte Öl aus Methanol umkristallisiert werden. Die Kristallisation erfolgt bei  $-40^\circ C$  im Eisschrank.

**Ausbeute:** 24.56g (0.11 mol, 87%) farblose Kristalle [Lit.<sup>[40a]</sup> 87%, <sup>[41a]</sup>: 63%]

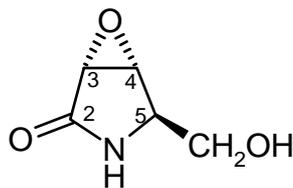
**R<sub>f</sub>** = 0.47 (PE/EtOAc = 1+2); Detektion: UV

**Schmp:** 103°C [Lit.<sup>[41a]</sup>93°C]

**[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>** = + 237 (c = 1.00, MeOH) [Lit.<sup>[41a]</sup> + 240 (c = 0.185, CHCl<sub>3</sub>)]

Die spektroskopischen Daten entsprechen der Literatur<sup>[41a]</sup>

### 3.6 (3*R*,4*R*,5*R*)-3,4-Epoxy-5-hydroxymethylpyrrolidin-2-on (42)



42

C<sub>5</sub>H<sub>7</sub>NO<sub>3</sub> 129.12

Eine Lösung des Epoxids **22** (500 mg, 2.30 mmol) und CF<sub>3</sub>COOH (39 % in H<sub>2</sub>O; 1.7 ml) in THF (1.7 ml) wird 22 h bei RT gerührt. Es wird mit PE extrahiert (1 x 20 ml, 3 x 5 ml), die wässrige Phase bei 30°C i.V. destilliert, Isopropanol (3 x 5 ml) hinzugegeben und erneut i.V. destilliert. Das schwach gelbe Öl kristallisiert im Kühlschrank aus und durch Rühren mit Isopropanol/Diethylether (2 : 1) wird ein farbloser Feststoff erhalten.

**Ausbeute:** 194 mg (1.50 mmol, 65%) farblose Kristalle [Lit.<sup>[40a]</sup> 71%]

**R<sub>f</sub>** = 0.23 (MeOH/EtOAc = 1/9)

**[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>** = + 24 (c = 0.80, MeOH)

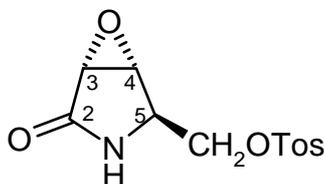
**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, MeOD):** δ (ppm) = 3.56 (dd, <sup>3</sup>J<sub>4,3</sub> = 3.7 Hz, <sup>3</sup>J<sub>4,5</sub> = 1.1 Hz, 1H, 4-H), 3.58 (dd, <sup>2</sup>J<sub>6a,6b</sub> = 10.8 Hz, <sup>3</sup>J<sub>6a,5</sub> = 5.56 Hz, 1H, 6a-H), 3.66 (dd, <sup>2</sup>J<sub>6b,6a</sub> = 11.5 Hz, <sup>3</sup>J<sub>6b,5</sub> = 4.55 Hz, 1H, 6b-H), 3.74 (m, 1H, 5-H).

**<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, MeOD):** δ (ppm) = 53.1 (4-C), 56.6 (3-C), 58.2 (5-C), 62.8 (6-C), 175.6 (2-C).

<b>Elementaranalyse:</b>	ber.:	C 46.51	H 5.46	N 10.58
	gef.:	C 46.72	H 5.40	N 10.50

Die übrigen analytischen Daten stimmen mit der Literatur<sup>[40]</sup> überein.

### 3.7 (3*R*,4*R*,5*R*)-3,4-Epoxy-5-methansufonyl-*p*-tolylloxypyrrolidin-2-on (47)



47

C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>5</sub>S 283.30

Zu einer Suspension von **42** (200 mg, 1.55 mmol) in CH<sub>3</sub>CN (10 ml) wird bei – 10 °C *p*-Tosylchlorid (610 mg, 3.10 mmol), NEt<sub>3</sub> (314 mg, 0.43 ml, 3.10 mmol) und eine katalytische Menge an DMAP gegeben. Es wird 7 Stunden bei – 10°C gerührt und über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt. Es wird Wasser (10 ml) hinzugegeben, eine weitere Stunde gerührt und anschließend 0.1 M Salzsäure (10 ml) hinzugefügt. Man extrahiert schnell mit Dichlormethan (4 x 10 ml) und wäscht die vereinigten organischen Phasen mit ges. NaHCO<sub>3</sub> – Lösung (20 ml), ges. NaCl – Lösung (20 ml) und trocknet über NaSO<sub>4</sub>. Das Lösungsmittel wird i. V. entfernt. Der Rückstand wird mit Diethylether (3 x 5 ml) digeriert um überschüssiges Tosylchlorid zu entfernen und aus Dichlormethan umkristallisiert.

**Ausbeute:** 263 mg (0.93 mmol, 60%) farblose Kristalle

**R<sub>f</sub>** = 0.55 (MeOH/EtOAc = 1/9)

**Schmp:** 174 °C

**[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>** = + 14 (c = 1.00 MeOH)

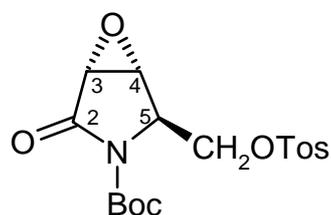
**IR:** ν (cm<sup>-1</sup>) = 3205 (NH), 1669 (C=O Amid).

**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, d<sup>6</sup>-Aceton):** δ (ppm) = 2.47 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.51 (m, 1H, 4-H), 3.97 (dd, <sup>3</sup>J<sub>3,4</sub> = 2.52 Hz, <sup>4</sup>J<sub>3,NH</sub> = 5.05 Hz, 1H, 3-H), 4.00 (m, 1H, 5-H), 4.21 (d, <sup>3</sup>J<sub>6,5</sub> = 4.8 Hz, 2H, 6-H), 7.50 (d, 2H, Ar-H), 7.82 (d, 2H, Ar-H).

**<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, d<sup>6</sup>-Aceton):** δ (ppm) = 21.67 (CH<sub>3</sub>), 52.38 (4-C), 54.59 (5-C), 55.30 (3-C), 70.33 (6-C), 128.93, 131.13, 133.83, 146.37 (Ar-C), 172.46 (2-C).

<b>Elementaranalyse:</b>	ber.:	C 50.88	H 4.63	N 4.94	S 11.32
	gef.:	C 49.98	H 4.55	N 4.66	S 11.00

### 3.8 (3*R*,4*R*,5*R*)-1-*t*-Butoxycarbonyl 3,4-epoxy-5-methansulfonyl-*p*-tolylloxypyrrolidin-2-on (48)



48

C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>7</sub>S 383.42

Eine Lösung von Tosylat **47** (400 mg, 1.41 mmol) in abs. THF (10 ml) wird unter Argon mit Boc<sub>2</sub>O (615 mg, 2.82 mmol), NEt<sub>3</sub> (285 mg, 0.39 ml, 2.82 mmol) und eine katalytische Menge an DMAP versetzt und 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Es wird mit ges. NH<sub>4</sub>Cl-Lösung (20 ml) abgestoppt und mit Diethylether extrahiert (3 x 20 ml). Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser (40 ml) und ges. NaCl-Lösung (40 ml) gewaschen, über NaSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel i. V. entfernt. Das Rohprodukt wird in Dichlormethan gelöst und mit PE ausgefällt.

**Ausbeute:** 366 mg (0.96 mmol, 68%) farblose Kristalle

**R<sub>f</sub>** = 0.26 (PE/EtOAc = 1/2)

**Schmp:** 134 °C

**[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>** = - 38 (c = 0.42, MeOH)

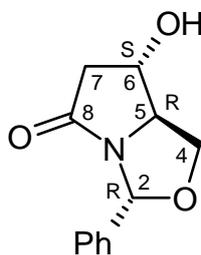
**IR:** ν (cm<sup>-1</sup>) = 1759 (C=O Carbat), 1722 (C=O Amid).

**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, d<sup>6</sup>-Aceton):** δ (ppm) = 1.43 (s, 9H, Boc-CH<sub>3</sub>), 2.45 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.66 (dd, <sup>3</sup>J<sub>4,3</sub> = 2.78 Hz, <sup>3</sup>J<sub>4,5</sub> = 0.76 Hz, 1H, 4-H), 3.90 (d, <sup>3</sup>J<sub>3,4</sub> = 2.78 Hz, 1H, 3-H), 4.29 – 4.39 (m, 3H, 5-H, 6-H), 7.36 (d, 2H, Ar-H), 7.76 (d, 2H, Ar-H).

**<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, d<sup>6</sup>-Aceton):** δ (ppm) = 22.23 (CH<sub>3</sub>), 28.42 (Boc-CH<sub>3</sub>), 51.87 (3-C) 52.68 (4-C), 57.14 (5-C), 67.09 (6-C), 84.86 (Boc-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 128.49, 130.17, 132.63, 146.11 (Ar-C), 150.14 (NC(O)O), 168.29 (2-C).

<b>Elementaranalyse:</b>	ber.:	C 53.25	H 5.52	N 3.65	S 8.36
	gef.:	C 53.19	H 5.49	N 3.49	S 8.08

### 3.9 (2*R*,5*R*,6*S*)-6-Hydroxy-2-phenyl-3-oxa-1-aza-bicyclo[3.3.0]octan-8-on (12)



12

#### 3.9.1 Darstellung einer 0.3 M Samariumiodid – Suspension in THF<sup>[75]</sup>

Zu einer Suspension von Samarium (50.00 g, 0.33 mol) in abs. THF (1.01 l) wird bei 0°C unter Argon kristallines Iod (76.73 g, 0.30 mmol) gegeben. Die exotherme Bildung des gelb-orange gefärbten SmI<sub>3</sub> setzt verzögert ein. Nach 15 min wird das Eisbad entfernt und weitere 15 min bei RT gerührt. Anschließend erhitzt man unter Rückfluss wobei die gelborangene Farbe des SmI<sub>3</sub> innerhalb von 30 Minuten nach tiefblaugrün umschlägt, was durch die Bildung des SmI<sub>2</sub> hervorgerufen wird. Man erhitzt unter Rückfluss und Rühren über Nacht um die Reaktion zu vervollständigen.

#### 3.9.2 Reduktive Epoxidöffnung mit SmI<sub>2</sub> in Anlehnung an Langlois<sup>[72]</sup>

Die frisch hergestellte 0.3 M SmI<sub>2</sub> Suspension in THF (1.01 l) wird unter Argon auf – 78 °C abgekühlt und eine Lösung des Epoxids **22** (32.83 g, 0.15 mol) in THF (100 ml) und MeOH (50 ml) unter Rühren mittels eines Tropftrichters langsam zugetropft. Nach 1 h Rühren wird die Reaktion durch Zugabe einer ges. K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Lösung (250 ml) abgestoppt und auf Raumtemperatur erwärmt. Es wird Diethylether (2 x 50 ml) hinzugegeben, die Phasen getrennt und die wässrige Phase erneut mit Diethylether (2 x 250 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl Lösung gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und die Lösungsmittel i.V. entfernt. Man erhält ein farbloses Öl, das im Kühlschrank auskristallisiert. Eventuelle Verunreinigungen können durch Rühren mit MTBE entfernt werden.

**Ausbeute:** 31.24 g (0.14 mol, 95%) farblose Kristalle [Lit.<sup>[72]</sup> 95 %]

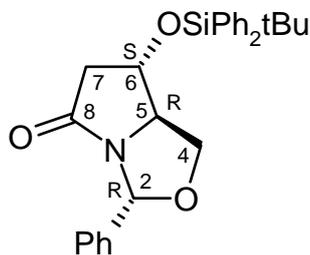
**Schmp:** 131°C [Lit.<sup>[72]</sup> 132–134 °C]

**R<sub>f</sub>** = 0.17 (PE/EtOAc = 1+2); Detektion: UV

**[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>** = + 222 (c = 1.00, MeOH) [Lit.<sup>[41a]</sup> + 228 (c = 0.204, CHCl<sub>3</sub>)]

Die spektroskopischen Daten entsprechen der Literatur<sup>[72]</sup>

### 3.10 (2*R*,5*R*,6*S*)-6-*t*-Butyldiphenylsilyoxy-2-phenyl-3-oxa-1-aza-bicyclo-[3.3.0]octan-8-on (49)



49

C<sub>28</sub>H<sub>31</sub>NO<sub>3</sub>Si      457.64

Zu einer gerührten Lösung des Alkohols **12** (19.14 g, 87.29 mmol) und Imidazol (14.86 g, 218.23 mmol) in DMF (50 ml) wird unter Argon langsam *tert*-Butyldiphenylchlorsilan (30.00 g, 28.37 ml, 109.11 mmol) getropft (exotherme Reaktion), eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit NaHCO<sub>3</sub> – Lösung (50 ml) abgestoppt. Es wird Wasser (200 ml) und Diethylether (50 ml) zugefügt, die Phasen getrennt und die wässrige Phase erneut mit Diethylether (3 x 50 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden je einmal mit ges. NaCl - Lösung (200 ml) gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel i. V. entfernt.

Der ölige Rückstand kann zur Charakterisierung säulenchromatographisch mit PE/EtOAc = 4+1 gereinigt werden.

**Ausbeute:** 35.96 g (78.57 mmol, 90 %) farbloses Öl

**R<sub>f</sub>** = 0.37 (PE/EtOAc = 4+1); Detektion: UV

**[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>** = + 65 (c = 1.77, MeOH), [Lit<sup>[27]</sup> **[α]<sub>D</sub><sup>26</sup>** = + 104 (c = 100, CHCl<sub>3</sub>)

**IR:** ν (cm<sup>-1</sup>) = 3135, 3071, 3050 (Ar-H), 2957, 2932, 2893, 2859 (C-H), 1731 (C=O Amid).

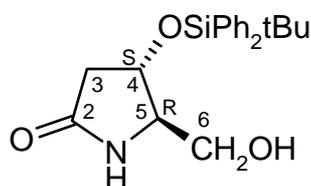
**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) = 1.06 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 2.68 (dd, <sup>2</sup>J<sub>7a,7b</sub> = 16.54 Hz, <sup>3</sup>J<sub>7a,6</sub> = 8.08, 1H, 7a-H), 2.90 (dd, <sup>2</sup>J<sub>7b,7a</sub> = 16.54 Hz, <sup>3</sup>J<sub>7b,6</sub> = 8.34 Hz, 1H, 7b-H), 3.04 (dd, <sup>2</sup>J<sub>4a,4b</sub> = 8.84 Hz, <sup>3</sup>J<sub>4a,5</sub> = 7.07 Hz, 1H, 4a-H), 3.63 (dd, <sup>2</sup>J<sub>4a,4b</sub> = 8.72 Hz, <sup>3</sup>J<sub>4b,5</sub> = 6.82 Hz, 1H, 4b-H), 4.01 (ddd, <sup>3</sup>J<sub>5,4a</sub> = 6.82 Hz, <sup>3</sup>J<sub>5,4b</sub> = 6.82 Hz, <sup>3</sup>J<sub>5,6</sub> = 4.80 Hz, 1H, 5-H), 4.31 (ddd, <sup>3</sup>J<sub>6,7b</sub> = 8.15 Hz, <sup>3</sup>J<sub>6,7a</sub> = 8.08 Hz, <sup>3</sup>J<sub>6,5</sub> = 4.8 Hz, 1H, 6-H), 6.21 (s, 1H, 2-H), 7.32 – 7.48 (m, 6H, Ar-H), 7.61 – 7.63 (m, 4 H, Ar-H).

$^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 18.96 ( $\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$ ), 26.76 ( $\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$ ), 43.94 (7-C), 67.13 (5-C), 69.48 (4-C), 72.88 (6-C), 86.91 (2-C), 125.95, 128.02, 128.41, 130.26, 130.33, 132.58, 132.89, 135.55, 138.15 (Ar-C), 174.89 (8-C).

<b>Elementaranalyse:</b>	ber.:	C 73.49	H 6.84	N 3.06
	gef.:	C 72.33	H 7.04	N 2.87

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur<sup>[27]</sup> überein

### 3.11 (4*S*,5*R*)-4- *t*-Butyldiphenylsilyloxy-5-hydroxymethylpyrrolidin-2-on (23)



23

C<sub>21</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>3</sub>Si      369.54

Eine Lösung von **49** (25.97 g, 56.75 mmol) in Aceton (50 ml) und Wasser (15 ml) wird mit Eisessig (ca. 200 ml) mittels eines pH-Meters genau auf den pH = 1 eingestellt und bei 60°C gerührt. Nach drei Tagen wird mit 3N NaOH (ca. 150 ml) der pH auf 7 erhöht, obwohl bei der DC-Kontrolle noch etwas Edukt nachweisbar ist, und das Aceton im Vakuum entfernt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige mit Dichlormethan (2 x 150 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Natriumbisulfit-Lösung (15 %, 2 x je 250 ml) 10 min. gerührt. Man trennt die Phasen und wäscht die organische noch je einmal mit halbgesättigter NaHCO<sub>3</sub> - Lösung (200 ml) und ges. NaCl - Lösung (200 ml). Nach Trocknen über NaSO<sub>4</sub> wird das Lösungsmittel i. V. entfernt. Der ölige Rückstand, der noch immer Benzaldehyd enthält, wird zur Aufreinigung säulenchromatographisch mit MeOH/EtOAc = 1+9 als Fließmittel gereinigt und kristallisiert im Kühlschrank.

**Ausbeute:** 15.10 g (40.86 mmol, 72 %) farblose Kristalle

**R<sub>f</sub>** = 0.47 (MeOH/EtOAc = 1+9); Detektion: UV

**Schmp:** 89°C

**[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>** = + 14 (c = 1.18, MeOH) [Lit<sup>[27]</sup> **[α]<sub>D</sub><sup>24</sup>** = + 9 (c = 1.28, CHCl<sub>3</sub>)

**IR:** ν (cm<sup>-1</sup>) = 3269 (NH, OH), 3071 (Ar-H), 2931, 2893, 2858 (C-H), 1686 (C=O Amid).

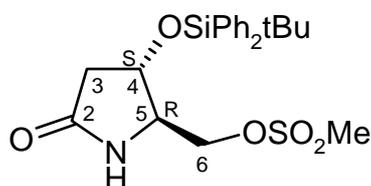
**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) = 1.06 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 2.26 (dd, <sup>2</sup>J<sub>3a,3b</sub> = 17.43 Hz, <sup>3</sup>J<sub>3a,4</sub> = 3.03 Hz, 1H, 3a-H), 2.40 (dd, <sup>2</sup>J<sub>3b,3a</sub> = 18.90 Hz, <sup>3</sup>J<sub>3b,4</sub> = 6.83 Hz, 1H, 3b-H), 2.98 (dd, <sup>2</sup>J<sub>6a,6b</sub> = 11.87 Hz, <sup>3</sup>J<sub>6a,5</sub> = 5.31 Hz, 1H, 6a-H), 3.30 (dd, <sup>2</sup>J<sub>6a,6b</sub> = 11.74 Hz, <sup>3</sup>J<sub>6b,5</sub> = 2.53 Hz, 1H, 6b-H), 3.53 (quin, <sup>3</sup>J<sub>5,4</sub> = 2.52 Hz, <sup>3</sup>J<sub>5,6a</sub> = 5.31 Hz, <sup>3</sup>J<sub>5,6b</sub> = 2.53 Hz, 1H, 5-H), 3.68 (s, 1H, OH), 4.23 (ddd, <sup>3</sup>J<sub>4,3b</sub> = 6.83 Hz, <sup>3</sup>J<sub>4,3a</sub> = 3.03 Hz, <sup>3</sup>J<sub>4,5</sub> = 2.53 Hz, 1H, 4-H), 7.35- 7.44 (m, 6H, Ar-H), 7.60 – 7.64 (m, 4 H, Ar-H).

$^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 19.24 ( $\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$ ), 27.11 ( $\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$ ), 41.24 (3-C), 63.04 (6-C), 66.08 (5-C), 70.93 (4-C), 128.11, 130.26, 130.30, 133.53, 133.54, 135.91 (Ar-C), 177.69 (2-C).

<b>Elementaranalyse:</b>	ber.:	C 68.26	H 7.36	N 3.79
	gef.:	C 67.41	H 7.55	N 3.47

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur<sup>[27]</sup> überein

### 3.12 (4*S*,5*R*)-4-*t*-Butyldiphenylsilyloxy-5-methansulfonyloxypyrrolidin-2-on (50)



50

C<sub>22</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>5</sub>SSi 447.62

Zu einer gerührten Lösung von **23** (13.42 g, 36.32 mmol) und Triethylamin (7.35 g, 10.07 ml, 72.64 mmol) in abs. Dichlormethan (100 ml) wird unter Argon bei -15°C (Aceton-Eisbad) Mesylchlorid (4.58 g, 3.09 ml, 39.95 mmol) getropft, 20 min. gerührt und anschließend auf Raumtemperatur erwärmt. Nach 3 h wird die Reaktionsmischung mit ges. NH<sub>4</sub>Cl - Lösung (50 ml) abgestoppt und Wasser (50 ml) hinzugegeben. Die Phasen werden getrennt und die wässrige noch einmal mit Dichlormethan (50 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden nacheinander einmal mit Wasser (100 ml) und ges. NaCl - Lösung (100 ml) gewaschen, über NaSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung mit PE/EtOAc = 1+5 liegt das Produkt als farbloser Feststoff vor.

**Ausbeute:** 13.33 g (29.78 mmol, 82%) farblose Kristalle

**R<sub>f</sub>** = 0.28 (PE/EtOAc = 1+5); Detektion: UV

**Schmp** = 120°C

**[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>** = + 19.5 (c = 0.89, MeOH)

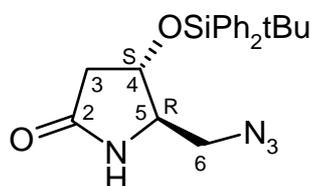
**IR:** ν (cm<sup>-1</sup>) = 3360 (NH), 2927 (Ar-H), 2857 (C-H), 1680 (C=O Amid).

**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) = 1.00 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 2.33 (dd, <sup>2</sup>J<sub>3a,3b</sub> = 17.31 Hz, <sup>3</sup>J<sub>3a,4</sub> = 4.04 Hz, 1H, 3a-H), 2.42 (dd, <sup>2</sup>J<sub>3b,3a</sub> = 17.31 Hz, <sup>3</sup>J<sub>3b,4</sub> = 7.07 Hz, 1H, 3b-H), 2.81 (s, 3H, SCH<sub>3</sub>), 3.51 (dd, <sup>2</sup>J<sub>6a,6b</sub> = 10.49 Hz, <sup>3</sup>J<sub>6a,5</sub> = 6.32 Hz, 1H, 6a-H), 3.67 (ddd, <sup>3</sup>J<sub>5,4</sub> = 3.29 Hz, <sup>3</sup>J<sub>5,6a</sub> = 6.13 Hz, <sup>3</sup>J<sub>5,6b</sub> = 3.04 Hz, 1H, 5-H), 3.77 (dd, <sup>2</sup>J<sub>6a,6b</sub> = 10.36 Hz, <sup>3</sup>J<sub>6b,5</sub> = 3.53 Hz, 1H, 6b-H), 4.15 (ddd, <sup>3</sup>J<sub>4,3b</sub> = 6.63 Hz, <sup>3</sup>J<sub>4,3a</sub> = 3.41 Hz, <sup>3</sup>J<sub>4,5</sub> = 3.29 Hz, 1H, 4-H), 7.32- 7.43 (m, 6H, Ar-H), 7.53 – 7.59 (m, 4 H, Ar-H).

$^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 18.99 ( $\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$ ), 27.79 ( $\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$ ), 37.43 ( $\text{S}\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ), 39.99 (3-C), 62.08 (5-C), 68.59 (6-C), 70.11 (4-C), 128.05, 128.09, 130.29, 130.25, 132.56, 132.89, 135.66, 135.67 (Ar-C), 175.45 (2-C).

<b>Elementaranalyse:</b>	ber.:	C 59.03	H 6.53	N 3.13	S 7.16
	gef.:	C 59.34	H 6.71	N 3.12	S 6.87

### 3.13 (4*S*,5*R*)-5-Azidomethyl-4-*t*-butyldiphenylsilyloxy-pyrrolidin-2-on (51)



51

C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>Si 394.55

Eine Suspension von **50** (13.33 g, 36.32 mmol) und Natriumazid (4.72 g, 72.64 mmol) in abs. DMSO (50 ml) wird 24 h bei 70°C gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird Wasser (200 ml) hinzugefügt und mit Diethylether (4 x 50 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl - Lösung (150 ml) gewaschen, über NaSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach Säulenchromatographie mit PE/EtOAc = 1+5 als Fließmittel liegt das Azid als farbloses Öl vor.

**Ausbeute:** 13.61 g (34.50 mmol, 95%) farbloses Öl

**R<sub>f</sub>** = 0.36 (PE/EtOAc = 1+5); Detektion: UV

**[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>** = + 31 (c = 0.84, MeOH) [Lit.<sup>[27]</sup> = + 30 (c = 1.10 CHCl<sub>3</sub>)]

**IR:** ν (cm<sup>-1</sup>) = 3219 (NH), 3073, 3052 (Ar-H), 2958, 2932, 2895, 2859 (C-H), 2103 (Azid), 1713 (C=O Amid).

**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) = 1.00 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 2.31 (dd, <sup>2</sup>J<sub>3a,3b</sub> = 17.31 Hz, <sup>3</sup>J<sub>3a,4</sub> = 3.79 Hz, 1H, 3a-H), 2.44 (dd, <sup>2</sup>J<sub>3b,3a</sub> = 17.31 Hz, <sup>3</sup>J<sub>3b,4</sub> = 7.08 Hz, 1H, 3b-H), 2.69 (dd, <sup>2</sup>J<sub>6a,6b</sub> = 12.38 Hz, <sup>3</sup>J<sub>6a,5</sub> = 6.83 Hz, 1H, 6a-H), 2.93 (dd, <sup>2</sup>J<sub>6a,6b</sub> = 12.51 Hz, <sup>3</sup>J<sub>6b,5</sub> = 4.04 Hz, 1H, 6b-H), 3.49 (ddd, <sup>3</sup>J<sub>5,4</sub> = 3.28 Hz, <sup>3</sup>J<sub>5,6a</sub> = 6.51 Hz, <sup>3</sup>J<sub>5,6b</sub> = 3.28 Hz, 1H, 5-H), 4.09 (ddd, <sup>3</sup>J<sub>4,3b</sub> = 7.08 Hz, <sup>3</sup>J<sub>4,3a</sub> = 3.28 Hz, <sup>3</sup>J<sub>4,5</sub> = 3.28 Hz, 1H, 4-H), 7.32- 7.42 (m, 6H, Ar-H), 7.53 – 7.59 (m, 4 H, Ar-H).

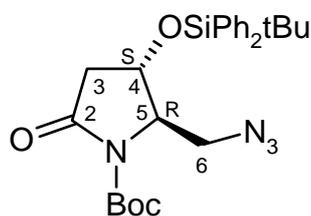
**<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) = 19.00 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 26.81 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 40.01 (3-C), 53.30 (6-C), 62.68 (5-C), 71.03 (4-C), 127.96, 127.99, 128.00, 130.21, 130.27, 132.71, 133.11, 135.67, 135.69 (Ar-C), 175.55 (2-C).

---

<b>Elementaranalyse:</b>	ber.:	C 63.93	H 6.64	N 14.20
	gef.:	C 63.20	H 6.89	N 12.97

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur<sup>[27]</sup> überein

### 3.14 (4*S*,5*R*)-5-Azidomethyl-1-*t*-butoxycarbonyl-4-*t*-butyldiphenylsilyloxy-pyrrolidin-2-on (24)



24

C<sub>26</sub>H<sub>34</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>Si 494.23

Zu einer gerührten Lösung des Azids **51** (13.61g, 34.50 mmol) in abs. DMF (20 ml) wird unter Argon Boc<sub>2</sub>O (15.06 g, 69.00 mmol), Triethylamin (6.98 g, 9.56 ml, 69.00 mmol) und eine Spatelspitze DMAP gegeben. Es tritt sofort Gasentwicklung ein. Nach 2 h wird die Reaktion mit ges. NH<sub>4</sub>Cl - Lösung (30 ml) abgestoppt, Wasser (150 ml) hinzugegeben und mit Diethylether (4 x 50 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl - Lösung (150 ml) gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel i. V. entfernt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung mit PE/EtOAc = 1+2 als Fließmittel kann das Produkt als farbloses Öl erhalten werden.

**Ausbeute:** 16.39 g (33.12 mmol, 96%) farbloses Öl

**R<sub>f</sub>** = 0.39 (PE/EtOAc = 4+1); Detektion: UV

**[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>** = - 41 (c = 0.64, MeOH), - 35 (c = 0.40, CHCl<sub>3</sub>) [Lit<sup>[27]</sup> **[α]<sub>D</sub><sup>24</sup>** = - 28 (c = 1.08, CHCl<sub>3</sub>)]

**IR:** ν (cm<sup>-1</sup>) = 3072, 3050 (Ar-H), 2959, 2933, 2895, 2860 (C-H), 2108 (Azid), 1788 (C=O Urethan), 1713 (C=O Amid).

**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) = 1.05 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.53 (s, 9H, OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 2.46 (d, <sup>2</sup>J<sub>3a,3b</sub> = 17.94 Hz, 1H, 3a-H), 2.76 (dd, <sup>2</sup>J<sub>3b,3a</sub> = 17.94 Hz, <sup>3</sup>J<sub>3b,4</sub> = 5.81 Hz, 1H, 3b-H), 2.92 (dd, <sup>2</sup>J<sub>6a,6b</sub> = 12.88 Hz, <sup>3</sup>J<sub>6a,5</sub> = 5.82 Hz, 1H, 6a-H), 3.35 (dd, <sup>2</sup>J<sub>6a,6b</sub> = 12.64 Hz, <sup>3</sup>J<sub>6b,5</sub> = 5.30 Hz, 1H, 6b-H), 3.99 (dd, <sup>3</sup>J<sub>5,6a</sub> = 2.78 Hz, <sup>3</sup>J<sub>5,6b</sub> = 5.30 Hz, 1H, 5-H), 4.12 (d, <sup>3</sup>J<sub>4,3b</sub> = 5.81 Hz, 1H, 4-H), 7.38- 7.46 (m, 6H, Ar-H), 7.61 – 7.64 (m, 4 H, Ar-H).

$^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 18.99 ( $\text{Si}\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$ ), 26.76 ( $\text{SiC}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$ ), 28.03 ( $\text{OC}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$ ), 41.96 (3-C), 51.13 (6-C), 66.07 (5-C), 68.25 (4-C), 83.63 ( $\text{OC}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$ ), 127.99, 128.01, 130.23, 132.63, 133.00, 135.64, 135.65 (Ar-C), 149.81 ( $\text{N}\underline{\text{C}}(\text{O})\text{O}$ ), 175.55 (2-C).

**Elementaranalyse:**

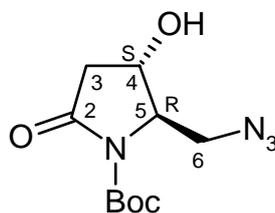
ber.:	C 63.13	H 6.93	N 11.33
gef.:	C 63.10	H 7.13	N 10.94

**Exakte Masse (150 eV, CI pos,  $\text{CH}_4$ ):**

ber.:	494.23422 für $[\text{C}_{26}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_4\text{Si}]$
gef.:	523.27280 für $[\text{C}_{26}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_4\text{Si}+\text{C}_2\text{H}_5]^+$

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur<sup>[27]</sup> überein

### 3.15 (4*S*,5*R*)-5-Azidomethyl-1-*t*-butoxycarbonyl-4-hydroxy-pyrrolidin-2-on (45)



45

C<sub>10</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> 256.26

Eine Lösung von **24** (17.07 g, 34.50 mmol), Bu<sub>4</sub>NF (11.97 g, 37.95 mmol) und Eisessig (2.28g, 2.17 ml, 37.95 mmol) in THF (100 ml) wird 5 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wird i. V. eingengt, Isopropanol (100 ml) zugegeben und erneut im Vakuum eingengt. Dieser Vorgang wird noch zweimal mit je 100 ml Isopropanol wiederholt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch mit PE/EtOAc = 1+2 aufgereinigt. Man erhält einen gelbgefärbten Feststoff, der aus Methanol umkristallisiert wird.

**Ausbeute:** 6.54 g (25.53 mmol, 74 %) farblose Kristalle

**R<sub>f</sub>** = 0.44 (PE/EtOAc = 1+5); Detektion: Heißluft

**Schmp:** 151°C

**[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>** = - 46 (c = 0.18, MeOH)

**IR:** ν (cm<sup>-1</sup>) = 3439 (OH), 2984, 2926, 2853 (C-H), 2090 (Azid), 1731 (C=O Urethan), 1720 (C=O Amid).

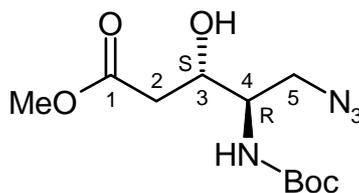
**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) = 1.54 (s, 9H, OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 2.44 (d, <sup>2</sup>J<sub>3a,3b</sub> = 18.19 Hz, 1H, 3a-H), 2.94 (dd, <sup>2</sup>J<sub>3b,3a</sub> = 18.19 Hz, <sup>3</sup>J<sub>3b,4</sub> = 6.06 Hz, 1H, 3b-H), 3.63 (m, 2H, 6a,b-H), 4.13 (dd, <sup>3</sup>J<sub>5,6a</sub> = 3.79 Hz, <sup>3</sup>J<sub>5,6b</sub> = 4.30 Hz, 1H, 5-H), 4.26 (d, <sup>3</sup>J<sub>4,3b</sub> = 5.81 Hz, 1H, 4-H).

**<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) = 28.34 (OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 41.94 (3-C), 51.86 (6-C), 66.04 (5-C), 67.13 (4-C), 84.23 (OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 150.04 (NC(O)O), 172.49 (2-C).

**Elementaranalyse:**       ber.: C 46.87       H 6.29       N 21.86  
                              gef.: C 47.15       H 6.07       N 20.98

**LOOP-ESI-MS:**       ber.: 256.3 für [C<sub>10</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>], 279.2 für [C<sub>10</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>+Na]  
                              gef.: 279.2 für [C<sub>10</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>+Na]

### 3.16 Methyl (3*S*,4*R*)-5-Azido-4-*t*-butoxycarbonylamino-pentanoat (54)



54

C<sub>11</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>      288.30

Zu abs. Methanol (30 ml) wird unter Argon portionsweise Natrium (546 mg, 24.04 mmol) gegeben. Nach Auflösen des Natriums und Abkühlen auf Raumtemperatur wird **45** (5.60 g, 21.85 mmol) hinzugegeben und bei Raumtemperatur gerührt. Nach einer halben Stunde wird vorsichtig mit konz. HCl (ca. 3 ml) ein pH = 6 – 7 eingestellt und das Methanol im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird mit Essigsäureethylester (100 ml) digeriert, von Unlöslichen abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum wieder entfernt. Der gelbgefärbte kristalline Rückstand wird aus Cyclohexan umkristallisiert oder alternativ säulenchromatographisch mit PE/EtOAc = 2+1 gereinigt.

**Ausbeute:** 6.05g (20.98 mmol, 96%) farbloser Feststoff

**R<sub>f</sub>** = 0.52 (PE/EtOAc = 1+2); Detektion: Heißluft

**Schmp:** 92°C

**[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>** = - 40 (c = 0.50, MeOH)

**IR:** ν (cm<sup>-1</sup>) = 3353 (OH, NH), 2975, 2957, 2925, 2852 (C-H), 2100 (Azid), 1730 (C=O Ester), 1686 (C=O Urethan).

**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) = 1.45 (s, 9H, OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 2.53 (dd, <sup>2</sup>J<sub>2a,2b</sub> = 16.93 Hz, <sup>3</sup>J<sub>2a,3</sub> = 9.09 Hz, 1H, 2a-H), 2.67 (dd, <sup>2</sup>J<sub>2b,2a</sub> = 16.68 Hz, 1H, 2b-H), 3.51 (dd, <sup>2</sup>J<sub>5a,5b</sub> = 12.00 Hz, <sup>3</sup>J<sub>5,4</sub> = 3.28 Hz, 1H, 5a-H), 3.73 (m, 5H, 4-H, 5b-H, OCH<sub>3</sub>), 4.02 (m, 1H, 3-H), 4.95 (d, <sup>3</sup>J<sub>NH,4</sub> = 8.59 Hz, 1H, NH).

**<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) = 28.25 (OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 37.96 (2-C), 51.31 (5-C), 51.92 (OCH<sub>3</sub>), 53.42 (4-C), 68.24 (3-C), 80.11 (OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 155.33 (NC(O)O), 173.17 (1-C).

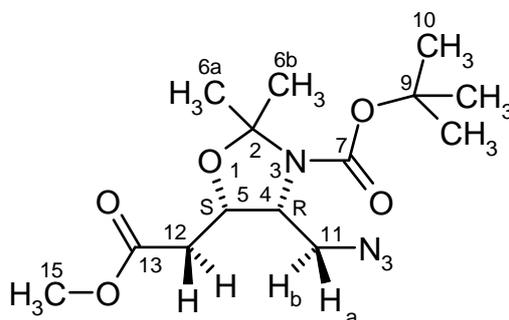
**Elementaranalyse:**

ber.:	C 45.83	H 6.99	N 19.43
gef.:	C 45.96	H 6.73	N 19.08
gef.:	C 45.70	H 6.65	N 19.12

**LOOP-ESI-MS:**

ber.:	288.3 für $[C_{11}H_{20}N_4O_5]$ , 311.3 für $[C_{11}H_{20}N_4O_5+Na]$
gef.:	311.3 für $[C_{11}H_{20}N_4O_5+Na]$

### 3.17 *t*-Butyl (4*R*,5*S*)-4-Azidomethyl-5-methoxycarbonylmethyl-2,2-dimethyl-1,3-oxazolidin-3-carboxylat (**55**)



**55**

C<sub>14</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>

328.37

#### Methode A

Zu einer gerührten Lösung des Esters **54** (2.87 g, 9.95 mmol) in Dichlormethan (30 ml) und 2-Methoxypropen (4.76 ml, 3.59 g, 49.75 mmol) werden sehr langsam 0.05 Äquivalente in Dichlormethan (5 ml) gelöste Methansulfonsäure (0.03 ml, 48.05 mg, 0.50 mmol) getropft. Nach einer Stunde wird ges. NaHCO<sub>3</sub> – Lösung (20 ml) hinzugegeben und weitere 15 Minuten gerührt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige noch einmal mit Dichlormethan (20 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden einmal mit ges. NaCl – Lösung gewaschen, über NaSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das rotbraune Öl wird säulenchromatographisch mit PE/EtOAc = 4+1 gereinigt.

**Ausbeute:** 2.81 g (8.56 mmol, 86 %) farbloses Öl

#### Methode B

Eine Lösung des Esters **54** (100 mg, 0.35 mmol), 2,2-Dimethoxypropan (0.22 ml, 182 mg, 1.75 mmol) und eine kat. Menge *p*-Toluolsulfonsäure (0.09 ml, 17 mg) in Dichlormethan (10 ml) wird 5 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen wird ges. NaHCO<sub>3</sub> – Lösung hinzugefügt, die Phasen getrennt und die wässrige Phase noch einmal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden einmal mit ges. NaCl – Lösung gewaschen, über NaSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der braunefarbte Rückstand wird mittels Säulenchromatographie mit PE/EtOAc = 4+1 gereinigt.

**Ausbeute:** 88 mg (0.27 mmol, 77 %) farbloses Öl

**R<sub>f</sub>** = 0.34 (PE/EtOAc = 4+1); Detektion: Heißluft

**[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>** = + 38 (c = 0.265, MeOH)

**IR:** ν (cm<sup>-1</sup>) = 2981, 2939 (C-H), 2104 (Azid), 1741 (C=O Ester), 1699 (C=O Urethan).

**<sup>1</sup>H-NMR\* (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) = 1.47 (s, 9H, 10-H, 10'-H), 1.50, 1.52 (s, 3H, 6a-H, 6a'-H), 1.54, 1.55 (s, 3H, 6b-H, 6b'-H), 2.72 (m, 2H, 12-H, 12'-H), 3.23 – 3.46 (2m, 2H, 11a-H, 11b-H, 11a'-H, 11b'-H), 3.70, 3.71 (2s, 3H, OCH<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>'), 4.03 (2m, 1H, 4-H, 4'-H), 4.52 (q, 1H, 5-H, 5'-H).

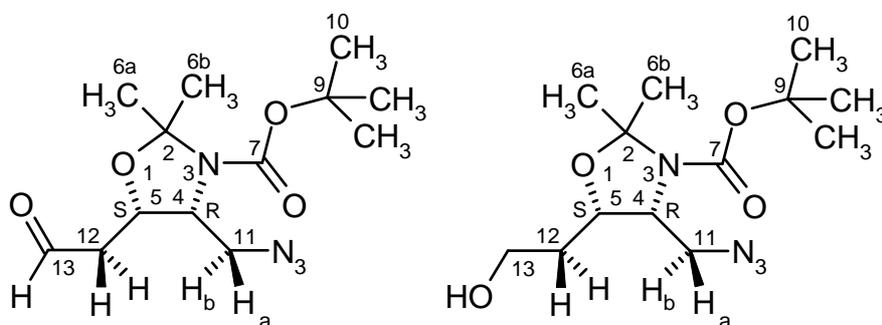
**<sup>13</sup>C-NMR\* (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) = 23.28 (6a-C), 24.46 (6a'-C), 26.82 (6b-C), 27.53 (6b'-C), 28.39 (10-C), 28.45 (10'-C), 33.87 (12-C), 34.11 (12'-C), 48.46 (11-C), 49.38 (11'-C), 51.97 (15-C), 57.48 (4-C), 57.73 (4'-C), 71.37 (5-C), 71.62 (5'-C), 80.55 (9-C), 92.88 (2-C), 93.20 (2'-C), 151.13 (7'-C), 151.21 (7'-C), 170.89 (13'-C).

\*aufgrund des Boc-Substituenten auftretende Rotamere erzeugen einen doppelten Signalsatz, im Folgenden mit “, “ gekennzeichnet

<b>Elementaranalyse:</b>	ber.:	C 51.21	H 7.37	N 17.06
	gef.:	C 51.88	H 7.29	N 16.51

<b>LOOP-ESI-MS:</b>	ber.:	328.4 für [C <sub>14</sub> H <sub>24</sub> N <sub>4</sub> O <sub>5</sub> ], 351.4 für [C <sub>14</sub> H <sub>24</sub> N <sub>4</sub> O <sub>5</sub> +Na]
	gef.:	351.4 für [C <sub>14</sub> H <sub>24</sub> N <sub>4</sub> O <sub>5</sub> +Na]

**3.18 t-Butyl (4*R*,5*S*)-4-Azidomethyl-5-formylmethyl-2,2-dimethyl-1,3-oxazolidin-3-carboxylat (56) und t-Butyl (4*R*,5*S*) 4-Azidomethyl-5-ethanoyl-2,2-di-methyl-1,3-oxazolidin-3-carboxylat (57)**

**56**C<sub>13</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> 298.34**57**C<sub>13</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> 300.36

Zu einer gerührten Lösung des Esters **55** (1.10 g, 3.35 mmol) in abs. Toluol (30 ml) wird unter Argon bei -78 °C sehr langsam ein Äquivalent DiBAL-H (20 % in Toluol) getropft. Nach einer halben Stunde wird erneut vorsichtig ein weiteres Äquivalent hinzu gegeben und eine weitere Stunde bei tiefer Temperatur gerührt. Anschließend wird mit wenig Wasser (2 ml) abgestoppt und die Lösung auf Raumtemperatur erwärmt. Es wird gerade soviel 1M Salzsäure (ca. 10 ml) hinzu gegeben, bis die Aluminiumsalze gelöst sind, und anschließend die Phasen schnell getrennt. Die wässrige Phase wird noch zweimal mit Diethylether (je 20 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden zweimal mit ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung (je 50 ml) und einmal mit ges. NaCl-Lösung (50ml) gewaschen, über NaSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel i. V. entfernt. Das erhaltene Öl wird säulenchromatographisch mit PE/EtOAc = 2+1 gereinigt. Neben dem Hauptprodukt der Reduktion, dem gewünschten Aldehyd **56**, fällt noch der entsprechende überreduzierte Alkohol **57** an.

**Hauptprodukt: t-Butyl 4-Azidomethyl-5-formylmethyl-2,2-dimethyl-1,3-oxazolidin-3-carboxylat (56)**

**Ausbeute:** 925 mg (3.19 mmol, 86 %) farbloses Öl

**R<sub>f</sub>** = 0.41 (PE/EtOAc = 2+1); Detektion: Heißluft

$[\alpha]_D^{20} = -1$  (c = 0.80 MeOH)

**IR:**  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 2980, 2938 (C-H), 2104 (Azid), 1695 (C=O Ester), 1694 (C=O Urethan).

**<sup>1</sup>H-NMR\* (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  (ppm) = 1.45 (s, 9H, 10-H, 10'-H), 1.47, 1.50 (s, 3H, 6a-H, 6a'-H), 1.51, 1.52 (s, 3H, 6b-H, 6b'-H), 2.84 (t, 2H, 12-H, 12'-H), 3.17 – 3.41 (2m, 2H, 11a-H, 11b-H, 11a'-H, 11b'-H), 4.01, 4.08 (2m, 1H, 4-H, 4'-H), 4.55 (q, 1H, 5-H, 5'-H), 9.75 (s, 1H, 13-H, 13'-H).

**<sup>13</sup>C-NMR\* (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  (ppm) = 23.53 (6a-C), 24.73 (6a'-C), 27.06 (6b-C), 27.78 (6b'-C), 26.62 (10-C), 28.67 (10'-C), 43.48 (12-C), 48.67 (11-C), 49.58 (11'-C), 57.59 (4-C), 57.89 (4'-C), 70.15 (5-C), 70.39 (5'-C), 80.85 (9-C), 81.18 (9'-C), 93.07 (2-C), 93.33 (2'-C), 151.13 (7-C), 152.18 (7'-C), 199.01 (13-C).

\*Aufgrund des Boc-Substituenten auftretende Rotamere erzeugen einen doppelten Signalsatz, im Folgenden mit “ , “ gekennzeichnet

<b>Elementaranalyse:</b>	ber.:	C 52.34	H 7.43	N 18.78
	gef.:	C 52.26	H 7.27	N 17.68

**LOOP-ESI-MS:** ber.: 298.3 für [C<sub>13</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>]  
gef.: 299.0 für [C<sub>13</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>]<sup>+</sup>

**Nebenprodukt:** t-Butyl 4-Azidomethyl-5-ethanoyl-2,2-dimethyl-1,3-oxazolidin-3-carboxylat (57)

**Ausbeute:** 90 mg (0.24 mmol, 4%) farbloses Öl

**R<sub>f</sub>** = 0.16 (PE/EtOAc = 2+1); Detektion: Heißluft

**IR:**  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 3433 (OH), 2977, 2933 (C-H), 2101 (Azid), 1689 (C=O Urethan).

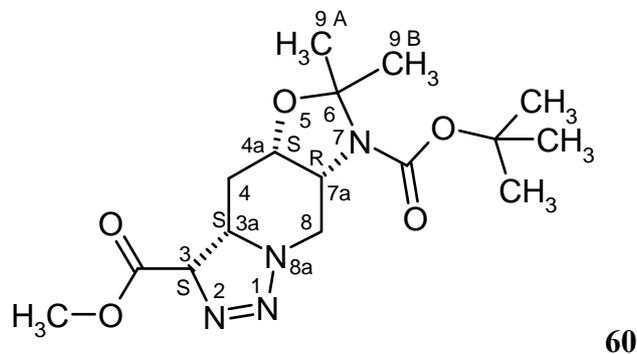
**<sup>1</sup>H-NMR\* (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  (ppm) = 1.44 (s, 9H, 10-H, 10'-H), 1.46, 1.48 (2s, 3H, 6a-H, 6a'-H), 1.51, 1.52 (2s, 3H, 6b-H, 6b'-H), 1.84 (m, 2H, 12-H, 12'-H), 2.42 (s, 1H, OH, OH'), 3.33 – 3.52 (2m, 2H, 11a-H, 11b-H, 11a'-H, 11b'-H), 3.72 (m, 2H, 13-H, 13'-H), 3.83, 3.95 (2m, 1H, 4-H, 4'-H), 4.21 (m, 1H, 5-H, 5'-H).

**<sup>13</sup>C-NMR\* (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  (ppm) = 22.99 (6a-C), 24.20 (6a'-C), 26.47 (6b-C), 27.16 (6b'-C), 27.96 (10-C), 28.01 (10'-C), 31.08 (12-C), 48.43 (11-C), 49.41 (11'-C), 58.10 (4-C),

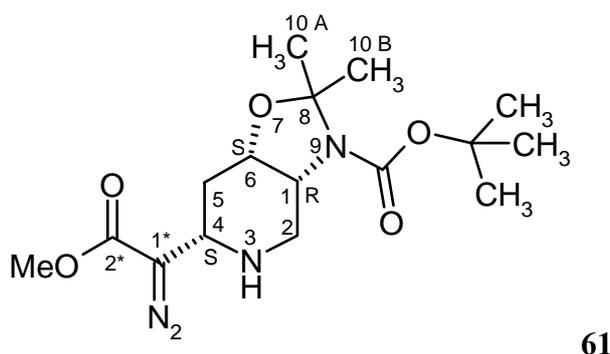
68.08 (13-C), 73.68 (5-C), 73.97 (5'-C), 80.01 (9-C), 80.43 (9'-C), 92.49 (2-C), 92.83 (2'-C),  
151.81 (7-C), 151.67 (7'-C).

\*Aufgrund des Boc-Substituenten auftretende Rotamere erzeugen einen doppelten Signalsatz,  
im Folgenden mit “ , “ gekennzeichnet

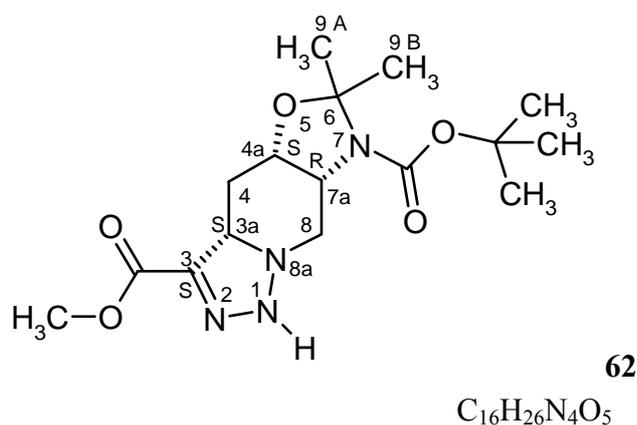
**3.19 Butyl (3*S*,3*aS*,4*aS*,7*aR*)-3,3*a*,4,4*a*,7*a*,8-Hexahydro-3-methoxycarbonylmethyl-6,6-dimethyl-5-oxa-1,2,7,8*a*-tetraaza-5-indacen-4-carboxylat (“Triazololin”) (60)**



**und t-Butyl (1*R*,4*S*,6*S*)-4-(Diazo-methoxycarbonylmethyl)-8,8-dimethyl-7-oxa-3,9-diaza-bicyclo[4.3.0]nonan-9-carboxylat (“Diazoester”) (61)**



**und t-Butyl (3*aS*,4*aS*,7*aR*)-1,3*a*,4,4*a*,7*a*,8-Hexahydro-3-methoxycarbonylmethyl-6,6-dimethyl-5-oxa-1,2,7,8*a*-tetraaza-5-indacen-4-carboxylat (“Triazololin-Tautomer”) (62)**



**Methode A (Hauptprodukt Triazolin 60)**

Eine Lösung des Aldehyds **56** (300 mg, 1.00 mmol) und des Ylides **58** (504 mg, 1.50 mmol) in abs. Dichlormethan (10 ml) wird 2 Tage bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird das Lösungsmittel i. V. entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch mit PE/EtOAc = 1+2 aufgereinigt.

**Hauptprodukt: Triazolin 60**

**Ausbeute:** 222 mg (0.63 mmol, 65%) blassgelber Feststoff

**Nebenprodukt: Diazoester 61**

**Ausbeute:** 20 mg (0.06 mmol, 6%) gelber Feststoff

**Methode B (Hauptprodukt Diazoester 61; AK-Standardmethode)**

Eine Lösung des Aldehyds **56** (342 mg, 1.15 mmol) und des Ylides **58** (575 mg, 1.71 mmol) in abs. Dichlormethan wird 2 Tage bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird Triethylamin (173 mg, 0.22 ml, 1.71 mmol) hinzugegeben und einen weiteren Tag gerührt. Das Lösungsmittel wird i. V. entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch mit PE/EtOAc = 1+2 aufgereinigt.

**Hauptprodukt: Diazoester 61**

**Ausbeute:** 205 mg (0.58 mmol, 52 %) gelber Feststoff

**Nebenprodukt: Triazolin 60**

**Ausbeute:** 63 mg (0.18 mmol, 16 %) blassgelber Feststoff

**Nebenprodukt: Triazolin-Tautomer 62**

**Ausbeute:** 61 mg (0.17 mmol, 15 %) gelbes Öl

**Methode C (Hauptprodukt Diazoester 61, Verminderung des Triazolin-Tautomer 62)**

Zu einer gerührten Lösung des Aldehyds **56** (230 mg, 0.77 mmol) und des Ylides **58** (387 mg, 1.16 mmol) in abs. Dichlormethan wird nach 5 Minuten Triethylamin (117 mg, 0.15 ml, 1.16 mmol) gegeben und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Nach 21 Stunden wird das Lösungsmittel i. V. entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch mit PE/EtOAc = 1+2 aufgereinigt.

**Hauptprodukt: Diazoester 61**

**Ausbeute:** 87 mg (0.25 mmol, 33 %) gelber Feststoff

**Nebenprodukt: Triazolin 60**

**Ausbeute:** 81 mg (0.23 mmol, 30 %) blassgelber Feststoff

**Nebenprodukt: Triazolin-Tautomer 62**

**Ausbeute:** 13 mg (0.04 mmol, 5 %) gelbes Öl

**Analytische Daten Triazolin 60**

**R<sub>f</sub>** = 0.43 (PE/EtOAc = 1+2); Detektion: UV, Heißluft

**Schmp:** 126°C

**[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>** = - 578 (c = 0.31, MeOH)

**IR:** ν (cm<sup>-1</sup>) = 2928 (C-H), 1742 (C=O Ester), 1697 (C=O Urethan).

**<sup>1</sup>H-NMR\* (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) = 1.34, 1.38 (2s, 3H, 9A-H, 9A'-H), 1.46 (s, 98H, Boc-CH<sub>3</sub>), 1.49, 1.54 (2s, 3H, 9B-H, 9B'-H), 1.84 (dd, <sup>2</sup>J<sub>4A,4B</sub> = 13.13 Hz, <sup>3</sup>J<sub>4A,4a</sub> = 2.53 Hz, 1H, 4A-H), 2.08 (m, 1H, 4B-H), 3.45, 3.51 (2dd, <sup>2</sup>J<sub>8A,8B</sub> = 15.41 Hz, <sup>3</sup>J<sub>8A,7a</sub> = 4.29 Hz, 1H, 8A-H, 8A'-H), 3.67 (s, 3H OCH<sub>3</sub>), 3.86, 3.96 (m, 1H, 7a-H, 7a'-H), 4.12 (m, 1H, 3a-H), 4.25, 4.43 (2 d, <sup>2</sup>J<sub>8B,8A</sub> = 15.15 Hz, 8B-H, 8B'-H), 4.33 (m, 1H, 4a-H), 5.10 (d, <sup>3</sup>J<sub>3,3a</sub> = 8.09 Hz, 1H, 3-H).

**<sup>13</sup>C-NMR\* (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) = 22.59 (9A-C), 23.72 (9A'-C), 24.76 (9B-C), 25.80 (9B'-C), 27.83 (4-C), 28.83 (OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 46.48 (8-C), 46.97 (8'-C), 50.13 (3a-C), 52.79 (OCH<sub>3</sub>), 55.13 (7a-C), 55.62 (7a'-C), 68.72 (4a-C), 80.24 (OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 80.73 (OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>' ),

88.14 (3-C), 88.35 (3'-C), 93.44 ( $\underline{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 94.10 ( $\underline{C}(\text{CH}_3)_2'$ ), 151.51 ( $\underline{\text{N}}\underline{\text{C}}(\text{O})\text{O}$ ), 152.40 ( $\underline{\text{N}}\underline{\text{C}}(\text{O})\text{O}'$ ), 169.43 ( $\underline{\text{C}}(\text{O})\text{OCH}_3$ ).

\*Aufgrund des Boc-Substituenten auftretende Rotamere erzeugen einen doppelten Signalsatz, im Folgenden mit “, “ gekennzeichnet

<b>Elementaranalyse:</b>	ber.:	C 54.22	H 7.39	N 15.81
	gef.:	C 54.13	H 7.40	N 14.91

<b>LOOP-ESI-MS:</b>	ber.:	354.4 für $[\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_5]$ , 377.4 für $[\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_5+\text{Na}]$
	gef.:	377.3 für $[\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_5+\text{Na}]$

### Analytische Daten Diazoester 61

$R_f = 0.33$  (PE/EtOAc = 1+2); Detektion: UV, Heißluft

**Schmp:** 111°C

$[\alpha]_D^{20} = -35$  ( $c = 0.125$ , MeOH)

**IR:**  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 2978 (C-H), 2095 ( $\text{N}_2$ ), 1697 (C=O Ester), 1682 (C=O Urethan).

**$^1\text{H-NMR}^*$  (400 MHz,  $\text{d}^6\text{-DMSO}$ ):**  $\delta$  (ppm) = 1.38 (s, 9H, Boc- $\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_3$ ), 1.40 (s, 3H, 10A-H), 1.48 (s, 3H, 10B-H), 1.91 (m, 1H, 5a-H), 2.20 (ddd,  $^2J_{5b,5a} = 15.61\text{Hz}$ ,  $^3J_{5b,4} = 7.05\text{Hz}$ ,  $^3J_{5b,6} = 5.05\text{Hz}$ , 1H, 5b-H), 2.48 (m, 1H, 2a-H), 2.93 (dd,  $^2J_{2b,2a} = 12.13\text{Hz}$ ,  $^3J_{2b,1} = 5.81\text{Hz}$ , 1H, 2b-H), 3.30 (s, 1H, NH), 3.67 (s, 3H  $\text{O}\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_3$ ), 3.73 (m, 1H, 1-H), 4.07 (dd,  $^3J_{6,5b} = 5.3\text{Hz}$ , 1H, 6-H), 4.19 (m, 1H, 4-H).

**$^{13}\text{C-NMR}^*$  (100 MHz,  $\text{d}^6\text{-DMSO}$ ):**  $\delta$  (ppm) = 23.44 (10A-C), 24.04 (10A'-C), 26.52 (10B-C), 27.50 (10B'-C), 27.55 (5-C), 27.95 ( $\text{OC}(\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_3)_3$ ), 28.03 ( $\text{OC}(\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_3)_3'$ ), 41.40 (2-C), 45.73 (4-C), 51.65 ( $\text{OCH}_3$ ), 54.12 (1-C), 69.00 (6-C), 76.68 ( $\text{OC}(\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_3)_3$ ), 79.18 ( $\text{OC}(\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_3)_3'$ ), 92.16 (8-C), 150.93 ( $\underline{\text{N}}\underline{\text{C}}(\text{O})\text{O}$ ), 151.23 ( $\underline{\text{N}}\underline{\text{C}}(\text{O})\text{O}'$ ), 167.09 ( $\underline{\text{C}}(\text{O})\text{OCH}_3$ ).

\*Aufgrund des Boc-Substituenten auftretende Rotamere erzeugen einen doppelten Signalsatz, im Folgenden mit “, “ gekennzeichnet

<b>Elementaranalyse:</b>	ber.:	C 54.22	H 7.39	N 15.81
	gef.:	C 54.11	H 7.06	N 11.89

**LOOP-ESI-MS:** ber.: 354.4 für [C<sub>16</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>]  
gef.: 355.4 für [C<sub>16</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>]<sup>+</sup>

### Analytische Daten Triazolin Tautomer 62

**R<sub>f</sub>** = 0.38 (PE/EtOAc = 1+2); Detektion: UV, Heißluft

**[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>** = - 33 (c = 0.38, MeOH)

**IR:** ν (cm<sup>-1</sup>) = 3322 (NH), 2978, 2931 (C-H), 2095 (N<sub>2</sub>), 1694 (C=O Ester, Urethan).

**<sup>1</sup>H-NMR\* (400 MHz, d<sup>6</sup>-DMSO):** δ (ppm) = 1.38, 1.40 (2s, 9H, Boc-CH<sub>3</sub>), 1.41, 1.43 (2s, 3H, 9A-H, 9A'-H), 1.53, 1.56 (2s, 3H, 9B-H, 9B'-H), 1.65 (m, 1 H, 4A-H), 2.00 (m, 1H, 4B-H), 2.44 (m, 1H, 8A-H), 3.14 (m, 1H, 8B-H), 3.48 (m, 1H, 3a-H), 3.65 (m, 1H, 7a-H), 3.68 (s, 3H OCH<sub>3</sub>), 4.23 (m, 1H, 4a-H).

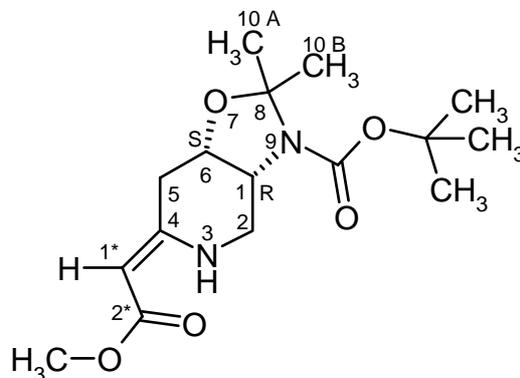
**<sup>13</sup>C-NMR\* (100 MHz, d<sup>6</sup>-DMSO):** δ (ppm) = 23.75 (9A-C), 24.88 (9A'-C), 26.70 (9B-C), 27.72 (9B'-C), 28.02 (OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 28.09 (OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>'), 31.35 (4-C), 45.64 (3a-C), 47.02 (8'-C), 47.58 (8-C), 51.85 (OCH<sub>3</sub>), 53.07 (7a-C), 70.30 (4a'-C), 70.64 (4a-C), 78.71 (OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 79.25 (OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>'), 92.18 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>'), 92.30 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 150.90 (NC(O)O), 151.22 (NC(O)O'), 165.70 (C(O)OCH<sub>3</sub>).

\*Aufgrund des Boc-Substituenten auftretende Rotamere erzeugen einen doppelten Signalsatz, im Folgenden mit “, “ gekennzeichnet

<b>Elementaranalyse:</b>	ber.:	C 54.22	H 7.39	N 15.81
	gef.:	C 54.85	H 7.56	N 12.14

**LOOP-ESI-MS:** ber.: 354.4 für [C<sub>16</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>]  
gef.: 355.6 für [C<sub>16</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>]<sup>+</sup>

**3.20 *t*-Butyl (1*R*,6*S*)-4-(Methoxycarbonylmethyliden)-8,8-dimethyl-7-oxa-3,9-diaza-bicyclo[4.3.0]nonan-9-carboxylat**  
 (“vinyloges Urethan”) (66)



66

C<sub>16</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>

326.39

**Methode A**

Eine Lösung des Aldehyds **56** (494 mg, 1.66 mmol) und des Ylides **58** (830 mg, 2.48 mmol) wird in abs. Dichlormethan (20 ml) bei Raumtemperatur gerührt. Nach zwei Tagen tropft man Triethylamin (252 mg, 0.32 ml, 2.48 mmol) hinzu und rührt einen weiteren Tag. Anschließend wird eine katalytische Menge an Rhodium-(II)-acetat-Dimer hinzugegeben und bis zur vollständigen Umsetzung des Triazolin- und Diazoestergemisches gerührt. (Die Reaktionsdauer ist direktproportional der zugesetzten Menge.) Das Lösungsmittel wird i. V. entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch mit PE/EtOAc = 1+2 aufgereinigt.

**Ausbeute:** 425 mg (1.30 mmol, 73%) farbloses Öl

**Methode B**

Eine Lösung eines Gemisches aus Triazolin **60** und Diazoester **61** (85 mg, 0.25 mmol) in abs. Dichlormethan (10 ml) wird mit Triethylamin (37 mg, 0.05 ml, 0.37 mmol) versetzt, eine katalytische Menge an Rhodium-(II)-acetat-Dimer hinzugegeben und bis zur vollständigen Umsetzung des Triazolin-, Diazoestergemisches gerührt (Die Reaktionsdauer ist direktproportional der zugesetzten Menge). Das Lösungsmittel wird i. V. entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch mit PE/EtOAc = 1+2 aufgereinigt.

**Ausbeute:** 76 mg (0.20 mmol, 80 %) farbloses Öl

**R<sub>f</sub>** = 0.63 (PE/EtOAc = 1+2); Detektion: UV, Heißluft

**[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>** = - 105 (c = 0.89, MeOH)

**IR:**  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 3334 (NH), 2977, 2935 (CH), 1691 (C=O Urethan), 1659 (C=O Ester), 1605 (C=C).

**<sup>1</sup>H-NMR\* (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  (ppm) = 1.43, 1.46, 1.49, 1.56 (4s, 15 H, Boc-CH<sub>3</sub>, 10A-H, 10B-H), 2.50 (m, 2H, 5a-H, 5b-H), 3.26 – 3.50 (2m, 2H, 2a-H, 2b-H), 3.61 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.91, 4.09 (2m, 1H, 1-H, 1'-H), 4.49 (m, 1H, 6-H), 4.54 (s, 1H, 1\*-H), 8.33, 8.36 (2s, 1H, NH, NH').

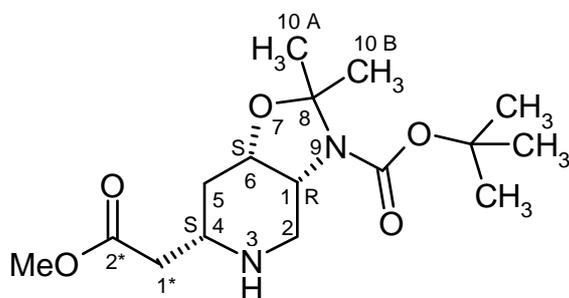
**<sup>13</sup>C-NMR\* (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  (ppm) = 23.92 (10A-C), 25.21 (10A'-C), 26.97 (10B-C), 27.57 (10B'-C), 27.74 (5-C), 28.68 (OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 28.79 (OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 34.19 (5-C), 41.86 (2-C), 42.67 (2'-C), 50.31 (OCH<sub>3</sub>), 56.63 (1-C), 56.89 (1'-C), 69.90 (6-C), 70.21 (6'-C), 80.62 (OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 81.08 (OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>'), 82.33 (1\*-C), 94.24 (8-C), 94.87 (8'-C), 152.13 (NC(O)O), 152.88 (NC(O)O'), 159.70 (4-C), 159.33 (4'-C), 170.99 (2\*-C)).

\*Aufgrund des Boc-Substituenten auftretende Rotamere erzeugen einen doppelten Signalsatz, im Folgenden mit “, “ gekennzeichnet

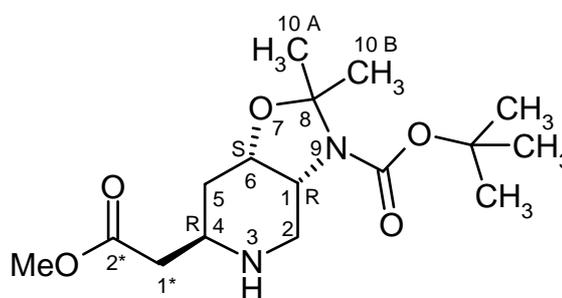
<b>Elementaranalyse:</b>	ber.:	C 58.88	H 8.03	N 8.58
	gef.:	C 59.37	H 8.06	N 7.92

<b>LOOP-ESI-MS:</b>	ber.:	326.4 für [C <sub>16</sub> H <sub>26</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> ], 349.4 für [C <sub>16</sub> H <sub>26</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> +Na]
	gef.:	350.5 für [C <sub>16</sub> H <sub>26</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> +Na] <sup>+</sup>

**3.21 t-Butyl (1*R*,4*S*,6*S*)-4-(Methoxycarbonylmethyl)-8,8-dimethyl-7-oxa-3,9-diaza-bicyclo[4.3.0]nonan-9-carboxylat (67) und t-Butyl (1*R*,4*R*,6*S*)-4-(Methoxycarbonylmethyl)-8,8-dimethyl-7-oxa-3,9-diaza-bicyclo[4.3.0]nonan-9-carboxylat (68)**



67



68

C<sub>16</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>

328.41

**Methode A: Hydrierung vinyloges Urethan 66**

Eine Lösung des vinylogenen Urethans **66** (390 mg, 1.20 mmol) in abs. Methanol (10 ml) wird in einem Hydrierautoklaven mit Pd/C (100 mg, 10%) versetzt und unter Rühren bei 50 °C und 50 bar 6 Tage hydriert. Anschließend wird der Katalysator abfiltriert, das Methanol im Vakuum entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch mit MeOH/EtOAc = 1 + 9 als Fließmittel gereinigt. Neben dem gewünschten 4*S*-Diastereomer wird als Nebenprodukt noch das 4*R*-Diastereomer erhalten, weiterhin werden ca. 20 % des eingesetzten Eduktes isoliert. (Eine Verlängerung der Reaktionsdauer vermindert die Ausbeute der Produkte und führt zu keiner weiteren Umsetzung des Eduktes.)

**Hauptprodukt: 4*S*-Diastereomer 67**

**Ausbeute:** 276 mg (0.88 mmol, 70 %) farblose Kristalle

**R<sub>f</sub>** = 0.33 (MeOH/EtOAc = 1+9); Detektion: Heißluft + UV

**Schmp:** 95 °C

**[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>** = + 4 (c = 1.22, MeOH)

**IR:** ν (cm<sup>-1</sup>) = 2978, 2932 (C-H), 1733 (C=O Ester), 1688 (C=O Urethan).

**<sup>1</sup>H-NMR\*** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 1.36 (s, 9H, Boc-CH<sub>3</sub>), 1.40 (s, 3H, 10A), 1.55 (s, 3H, 10B), 1.77 (d, <sup>2</sup>J<sub>5a,5b</sub> = 14.15 Hz, 1H, 5a-H), 1.98 (ddd, <sup>2</sup>J<sub>5b,5a</sub> = 15.15 Hz, <sup>3</sup>J<sub>5b,4</sub> = 6.19 Hz,

$^3J_{5b,6} = 4.80\text{Hz}$ , 1H, 5b-H), 2.41 (dd,  $^2J_{1^*a,1^*b} = 16.17\text{ Hz}$ ,  $^3J_{1^*a,4} = 4.8\text{ Hz}$ , 1<sup>\*</sup>a-H), 2.65 (m, 1H, 2a-H), 2.96 (m, 2H, 2b-H, 1<sup>\*</sup>b-H), 3.35 (m, 1H, 4-H), 3.59 (s, 3H OCH<sub>3</sub>), 3.71 – 3.80 (m, 1H, 1-H), 4.13 (dd,  $^3J_{6,5b} = 4.8\text{ Hz}$ ,  $^3J_{6,1} = 7.46\text{ Hz}$ , 1H, 6-H).

**$^{13}\text{C-NMR}^*$  (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  (ppm) = 23.53 (10A-C), 24.59 (10A'-C), 26.99 (10B-C), 27.88 (10B'-C), 28.28 (OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 30.19 (5-C), 36.93 (1<sup>\*</sup>-C), 37.72 (1<sup>\*</sup>-C), 40.87 (2-C), 45.95 (4-C), 51.34 (OCH<sub>3</sub>), 54.23 (1-C), 70.18 (6-C), 79.37 (OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 79.87 (OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>'), 92.75 (8'-C), 93.07 (8-C), 151.59 (NC(O)O), 152.09 (NC(O)O'), 172.81 (2<sup>\*</sup>-C).

\*Aufgrund des Boc-Substituenten auftretende Rotamere erzeugen einen doppelten Signalsatz, im Folgenden mit “ , “ gekennzeichnet

<b>Elementaranalyse:</b>	ber.:	C 58.52	H 8.59	N 8.53
	gef.:	C 58.73	H 8.34	N 7.99

<b>LOOP-ESI-MS:</b>	ber.:	328.4 für [C <sub>16</sub> H <sub>28</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> ], 351.4 für [C <sub>16</sub> H <sub>28</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> +Na]
	gef.:	351.4 für [C <sub>16</sub> H <sub>28</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> +Na]

### Nebenprodukt: 4R-Diastereomer 68

**Ausbeute:** 17 mg (0.05 mmol, 4 %) farblose Kristalle

**R<sub>f</sub>** = 0.40 (MeOH/EtOAc = 1+9); Detektion: Heißluft + UV

**$[\alpha]_D^{20}$**  = - 16 (c = 1.41, MeOH)

**$^1\text{H-NMR}^*$  (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  (ppm) = 1.38, 1.39, 1.40, 1.42 (4s, 9H, Boc-CH<sub>3</sub>), 1.44, 1.47 (2s, 3H, 10A, 10A'), 1.53, 1.58 (2s, 3H, 10B, 10B'), 1.55, 1.94 (m, 2H, 5a-H, 5b-H), 2.24 - 2.40 (m, 1H, 1<sup>\*</sup>a-H, 1<sup>\*</sup>a-H'), 2.53 (m, 1H, 2a-H), 2.95 (m, 1H, 1<sup>\*</sup>b-H), 3.06 (m, 1H, 4-H), 3.25, 3.38 (2dd,  $^2J_{2b,2a} = 11.62\text{ Hz}$ ,  $^3J_{2b,1} = 6.57\text{ Hz}$ , 1H, 2b-H, 2b'-H), 3.62, 3.63 (2s, 3H, OCH<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>'), 3.76, 3.87 (2m, 1H, 1-H, 1'-H), 4.17 (m, 1H, 6-H).

**$^{13}\text{C-NMR}^*$  (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  (ppm) = 24.02 (10A-C), 25.07 (10A'-C), 26.83 (10B-C), 27.82 (10B'-C), 28.45 (OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 33.69 (5-C), 40.14 (1<sup>\*</sup>-C), 47.18 (2'-C), 47.62 (2-C), 48.12 (4-C), 51.59 (OCH<sub>3</sub>), 51.68 (OCH<sub>3</sub>'), 54.10 (1-C), 70.51' (6-C), 70.67 (6'-C), 79.49 (OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 80.06 (OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>'), 92.72 (8'-C), 93.14 (8-C), 151.61 (NC(O)O), 152.08 (NC(O)O'), 172.34 (2<sup>\*</sup>-C).

\*Aufgrund des Boc-Substituenten auftretende Rotamere erzeugen einen doppelten Signalsatz, im Folgenden mit “ , “ gekennzeichnet

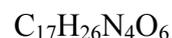
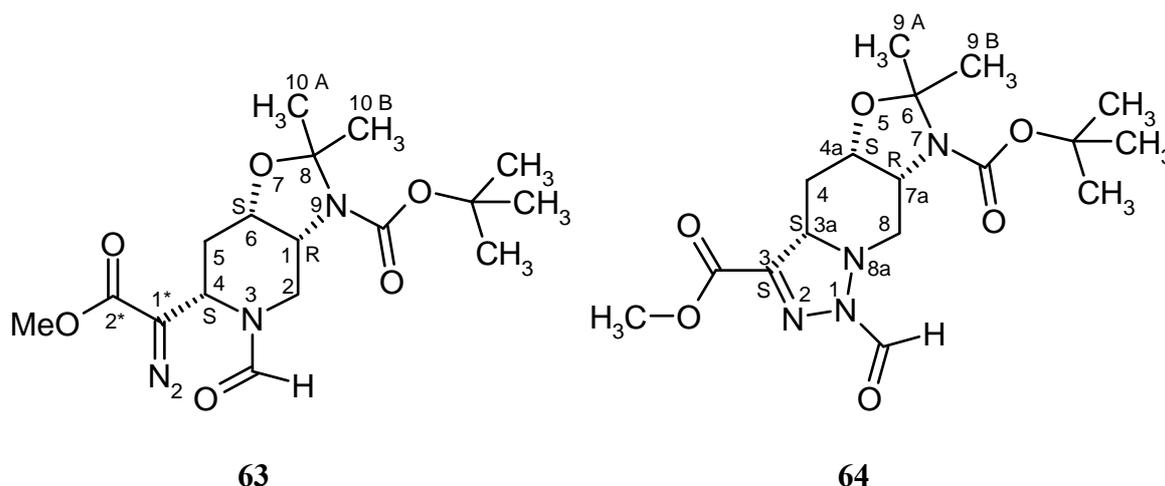
**LOOP-ESI-MS:** ber.: 328.4 für [C<sub>16</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>], 351.4 für [C<sub>16</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>+Na]  
gef.: 351.4 für [C<sub>16</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>+Na]

### **Methode B: Hydrierung Diazoester 61**

Eine Lösung des Diazoesters **61** (197 mg, 0.58 mmol) in abs. Methanol (15 ml) wird in einem Hydrierautoklaven mit Pd/C (90 mg, 10%) versetzt und unter Rühren bei Raumtemperatur und 50 bar 2.5 Stunden hydriert. Anschließend wird der Katalysator abfiltriert, das Methanol im Vakuum entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch mit MeOH/EtOAc = 1 + 9 als Fließmittel gereinigt. Als Produkt wird nur das *4S*-Diastereomer erhalten.

**Ausbeute:** 101 mg (32 mmol, 53%) farbloser Feststoff **67**

**3.22 t-Butyl (1*R*,4*S*,6*S*)-3-Formyl-4-(diazo-methoxycarbonylmethyl)-8,8-dimethyl-7-oxa-3,9-diaza-bicyclo[4.3.0]nonan-9-carboxylat (“formylierter Diazoester”) (63) und t-Butyl (3*aS*,4*aS*,7*aR*)-1,3*a*,4,4*a*,7*a*,8-Hexahydro-1-formyl-3-methoxy-carbonylmethyl-6,6-dimethyl-5-oxa-1,2,7,8*a*-tetraaza-5-indacen-4-carboxylat (“formyliertes Triazolin-Tautomer”) (64)**



382.42

Eine gerührten Lösung des Aldehyds **56** (1.13 g, 3.80 mmol) und des Ylids **58** (1.89 g, 5.66 mmol) in abs. Dichlormethan (20 ml) wird nach 5 Minuten mit Triethylamin (0.73 ml, 5.66 mmol) versetzt. Nach 2 Tagen Rühren bei Raumtemperatur tropf man Pivaloylformylanhydrid (986 mg, 7.57 mmol) hinzu und lässt einen weiteren Tag rühren. Das Lösungsmittel wird i. V. entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch mit PE/EtOAc = 1+2 aufgereinigt. Man erhält die Produkte als gelbe Öle.

### Hauptprodukt 63

**Ausbeute:** 1.09 g (2.85 mmol, 75%) gelbes Öl

**R<sub>f</sub>** = 0.34 (PE/EtOAc = 1 + 2); Detektion: Heißluft + UV

**[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>** = - 51 (c = 0.65, MeOH)

**IR:** ν (cm<sup>-1</sup>) = 2978, 2930, 2875 (C-H), 2098 (N<sub>2</sub>), 1694 (C=O Ester, Urethan, Formyl)

**<sup>1</sup>H-NMR\* (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) = 1.46, 1.49 (2s, 12H, Boc-CH<sub>3</sub>, 10A), 1.58, 1.63 (s, 3H, 10B), 2.19 – 2.38 (m, 2H, 5a-H, 5b-H), 2.57 (dd, <sup>2</sup>J<sub>2a,2b</sub> = 13.39 Hz, <sup>3</sup>J<sub>2a,1</sub> = 10.61 Hz, 1H, 2a-H), 3.20 (m, 1H, 2a'-H), 3.71, 3.73 (2s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.76 – 3.96 (2m, 2H, 1-H, 1'-H), 4.25 (m, 1H, 6-H), 4.56 (dd, <sup>2</sup>J<sub>2b,2a</sub> = 13.27 Hz, <sup>3</sup>J<sub>2b,1</sub> = 6.32 Hz, 1H, 2b-H), 4.64 (dd, <sup>2</sup>J<sub>2b',2a</sub> = 13.27 Hz, <sup>3</sup>J<sub>2b',1</sub> = 6.32 Hz, 1H, 2b'-H), 4.74 (d, <sup>3</sup>J<sub>4,5</sub> = 7.84 Hz, 1H, 4-H), 5.14 (m, 1H, 4'-H), 8.02, 8.07, 8.21 (3s, 1H, NCHO).

**<sup>13</sup>C-NMR\* (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) = 24.12 (10A-C), 25.18 (10A'-C), 27.18 (10B-C), 27.34 (10B'-C), 28.69 (OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 28.80 (5-C), 28.92 (5'-C), 35.51 (2'-C), 35.68 (2-C), 43.10 (4'-C), 48.29 (4-C), 52.22 (OCH<sub>3</sub>), 53.21 (OCH<sub>3</sub>'), 53.49 (1-C), 69.81 (6-C), 80.69 (OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 81.32 (OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>'), 94.17 (8-C), 151.63 (NC(O)O), 152.76 (NC(O)O'), 161.57 (NCHO), 161.98 (NCHO'), 166.96 (C(O)OCH<sub>3</sub>).

\*Aufgrund des Boc-Substituenten auftretende Rotamere erzeugen einen doppelten Signalsatz, im Folgenden mit “, “ gekennzeichnet

<b>Elementaranalyse:</b>	ber.:	C 53.39	H 6.85	N 14.65
	gef.:	C 52.65	H 7.16	N 11.18

<b>LOOP-ESI-MS:</b>	ber.:	382.4 für [C <sub>17</sub> H <sub>26</sub> N <sub>4</sub> O <sub>6</sub> ], 405.4 für [C <sub>17</sub> H <sub>26</sub> N <sub>4</sub> O <sub>6</sub> +Na]
	gef.:	405.4 für [C <sub>17</sub> H <sub>26</sub> N <sub>4</sub> O <sub>6</sub> +Na]

## Nebenprodukt 64

**Ausbeute:** 279 mg (0.73 mmol, 19 %) gelbes Öl

**R<sub>f</sub>** = 0.40 (PE/EtOAc = 1 + 2); Detektion: Heißluft + UV

**[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>** = - 86 (c = 1.68, MeOH)

**IR:** ν (cm<sup>-1</sup>) = 2976 (C-H), 2106 (N<sub>2</sub>), 1686 (C=O Ester, Urethan, Formyl).

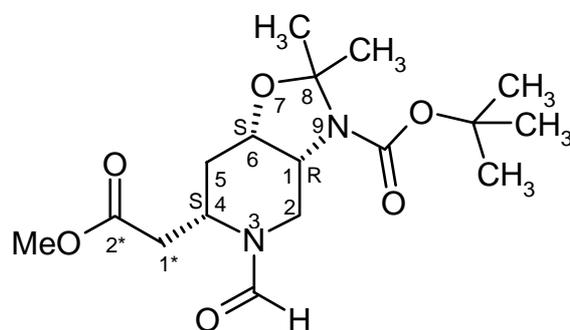
**<sup>1</sup>H-NMR\* (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) = 1.39, 1.45 (4s, 15H, Boc-CH<sub>3</sub>, 10A, 10B), 2.15 (m, 1H, 5a-H), 2.59 (m, 1H, 5b-H), 3.58 – 3.79 (m, 2H, 2a-H, 2b-H), 3.70 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.82 – 4.02 (2m, 2H, 1-H, 1'-H), 4.46 (m, 1H, 6-H), 4.77 (dd, <sup>3</sup>J<sub>4,5a</sub> = 6.31 Hz, <sup>2</sup>J<sub>4,5b</sub> = 12.37 Hz, 1H, 4-H), 7.95 (3s, 1H, NCHO).

$^{13}\text{C-NMR}^*$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 23.30 (10A-C), 24.54 (10A'-C), 27.16 ( $\text{OC}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$ ), 27.31 (5-C), 28,59 (10B-C), 28.71 (10B'-C), 44.48 (2-C), 45.26 (4-C), 51.81 ( $\text{OCH}_3$ ), 52.34 ( $\text{OCH}_3'$ ), 55.89 (1'-C), 56.45 (1-C), 69.60 (6-C), 70.05 (6'-C), 80.74 ( $\text{OC}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3'$ ), 81.30 ( $\text{OC}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$ ), 93.26, 93.95, 94.54 (8-C, 8'-C), 152.00 ( $\text{NC}(\underline{\text{O}})\text{O}$ ), 152.93 ( $\text{NC}(\underline{\text{O}})\text{O}'$ ), 161.33 ( $\text{NCHO}$ ), 163.60 ( $\text{NCHO}'$ ), 166.81 ( $\underline{\text{C}}(\text{O})\text{OCH}_3$ ).

\*Aufgrund des Boc-Substituenten auftretende Rotamere erzeugen einen doppelten Signalsatz, im Folgenden mit “ , “ gekennzeichnet

**LOOP-ESI-MS:** ber.: 382.4 für  $[\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_6]$ , 405.4 für  $[\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_6+\text{Na}]$   
gef.: 405.5 für  $[\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_6+\text{Na}]$

### 3.22.1 *t*-Butyl (*1R,4S,6S*)-3-Formyl-4-(methoxycarbonylmethyl)-8,8-dimethyl-7-oxa-3,9-diaza-bicyclo[4.3.0]nonan-9-carboxylat (**65**)

**65**C<sub>17</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>

356.42

#### Methode A: Hydrierung formylierter Diazoester **63**

Eine Lösung des formylierten Diazoesters **63** (410 mg, 1.07 mmol) in abs. Methanol (20 ml) wird in einem Hydrierautoklaven mit Pd/C (400 mg, 10%) versetzt und unter Rühren bei Raumtemperatur und 50 bar 2.5 Stunden hydriert. Anschließend wird der Katalysator abfiltriert, das Methanol im Vakuum entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch mit MeOH/EtOAc = 1 + 5 als Fließmittel gereinigt.

**Ausbeute:** 274 mg (0.77 mmol, 72 %) farbloses Öl

#### Methode B: Formylierung Ester **67**

Zu einer gerührten Lösung des Esters **67** (140 mg, 0.43 mmol) in Dichlormethan (10 ml) wird Pivaloylformylanhydrid **79** (61 mg, 0.48 mmol) getropft. Nach 30 Minuten wird das Lösung i. V. entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch mit MeOH/EtOAc = 1 + 9 als Fließmittel aufgereinigt.

**Ausbeute:** 122 mg (0.34 mmol, 80 %) farbloses Öl

**R<sub>f</sub>** = 0.33 (PE/EtOAc = 1 + 5); Detektion: Heißluft + UV

**[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>** = +19 (c = 0.26, MeOH)

**IR:** ν (cm<sup>-1</sup>) = 2978, 2935, 2884 (C-H), 1736, 1674 (C=O Ester, Urethan, Formyl).

**<sup>1</sup>H-NMR\* (400 MHz, C<sub>2</sub>D<sub>2</sub>Cl<sub>4</sub>):** δ (ppm) = 1.52, 1.54 (2s, 12H, Boc-CH<sub>3</sub>, 10A), 1.67, 1.69 (s, 3H, 10B), 2.02 – 2.17 (m, 2H, 5a-H, 5b-H), 2.59 – 3.16 (m, 3H, 2-H, 1\*-H), 3.68, 3.69 (2s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.79 – 3.86 (m, 2H, 1-H, 2-H), 4.09 (m, 1H, 4'-H), 4.25 (m, 1H, 6-H), 4.68 (m, 1H, 2'-H), 4.76 (m, 1H, 4'-H), 8.02 (s, 1H, NCHO), 8.11 (s, 1H, NCHO').

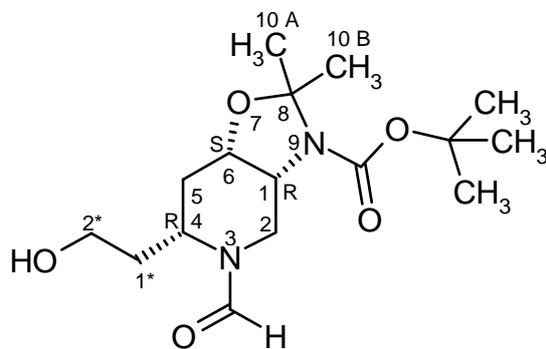
**<sup>13</sup>C-NMR\* (100 MHz, C<sub>2</sub>D<sub>2</sub>Cl<sub>4</sub>):** δ (ppm) = 23.94 (10A-C), 24.81 (10A'-C), 27.41 (10B-C), 28.28 (OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>'), 28.35 (OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 29.10 (10B'-C), 30.51 (5-C), 35.37 (2-C), 36.62 (1\*-C), 36.83 (1\*-C), 42.11 (4-C), 48.37 (4'-C), 52.12 (OCH<sub>3</sub>), 52.70 (1-C), 54.07 (1'-C), 70.27 (6-C), 70.52 (6'-C), 80.26 (OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 80.80 (OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>'), 80.95 (OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>'), 93.55, 93.67, 94.85 (8-C, 8'-C), 151.32 (NC(O)O), 152.21 (NC(O)O'), 161.25, 161.39, 161.42 (NCHO, NCHO'), 171.39 (C(O)OCH<sub>3</sub>).

\*Aufgrund des Boc-Substituenten auftretende Rotamere erzeugen einen doppelten Signalsatz, im Folgenden mit “, “ gekennzeichnet

<b>Elementaranalyse:</b>	ber.:	C 57.29	H 7.92	N 7.86
	gef.:	C 58.16	H 7.73	N 6.70

<b>LOOP-ESI-MS:</b>	ber.:	356.4 für [C <sub>17</sub> H <sub>28</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub> ], 379.4 für [C <sub>17</sub> H <sub>28</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub> +Na]
	gef.:	379.4 für [C <sub>17</sub> H <sub>28</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub> +Na]

### 3.24 *t*-Butyl (1*R*,4*R*,6*S*)-3-Formyl-4-(2-hydroxy-ethyl)-8,8-dimethyl-7-oxa-3,9-diaza-bicyclo[4.3.0]nonan-9-carboxylat (71)



71

C<sub>16</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>

328.41

Zu einer gerührten Lösung des formylierten Esters **65** (290 mg, 0.81 mmol) in abs. Ethanol (20 ml) wird erst wasserfreies Calciumchlorid (90 mg, 0.81 mmol) gegeben und nach dessen Auflösung Natriumborhydrid (62 mg, 1.63 mmol). Nach Rühren über Nacht bei Raumtemperatur wird das Lösungsmittel i. V. entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch mit MeOH/EtOAc = 1 + 9 als Fließmittel aufgereinigt.

**Ausbeute:** 234 mg (0.71 mmol, 88 %) farbloses Öl

**R<sub>f</sub>** = 0.41 (MeOH/EtOAc = 1+9); Detektion: Heißluft + UV

**[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>** = + 11 (c = 0.54, MeOH)

**IR:** ν (cm<sup>-1</sup>) = 3451 (OH), 2976, 2935, 2877 (C-H), 1691 (C=O Urethan), 1659 (C=O Formyl).

**<sup>1</sup>H-NMR\*** (400 MHz, C<sub>2</sub>D<sub>2</sub>Cl<sub>4</sub>): δ (ppm) = 1.45, 1.47 (2s, 12H, Boc-CH<sub>3</sub>, 10A), 1.57, 1.16, 1.62 (3s, 3H, 10B, 10B'), 1.75 – 2.20 (m, 4H, 5-H, 1\*-H), 2.48 (m, 2H, 2'-H, OH), 2.92 (m, 1H, 2-H), 3.27 – 3.58 (m, 2H, 2\*-H), 3.66 (m, 1H, 1'-H), 3.74 (m, 1H, 4'-H), 3.90 (m, 2H, 1-H, 2-H), 4.24 (m, 1H, 6-H), 4.53 (m, 1H, 4-H), 4.59 (m, 1H, 2'-H), 8.05 (s, 1H, NCHO'), 8.07 (s, 1H, NCHO).

**<sup>13</sup>C-NMR\*** (100 MHz, C<sub>2</sub>D<sub>2</sub>Cl<sub>4</sub>): δ (ppm) = 23.91 (10A'-C), 24.90 (10A-C), 27.27 (10B-C), 28.30 (10B'-C), 28.50 (OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 29.42 (5-C), 34.06 (1\*-C), 47.13 (2-C), 47.14 (4-C), 48.49 (4'-C), 52.88 (1'-C), 53.85 (1-C), 58.39 (2\*-C), 58.94 (2\*'-C), 70.34 (6-C), 80.38

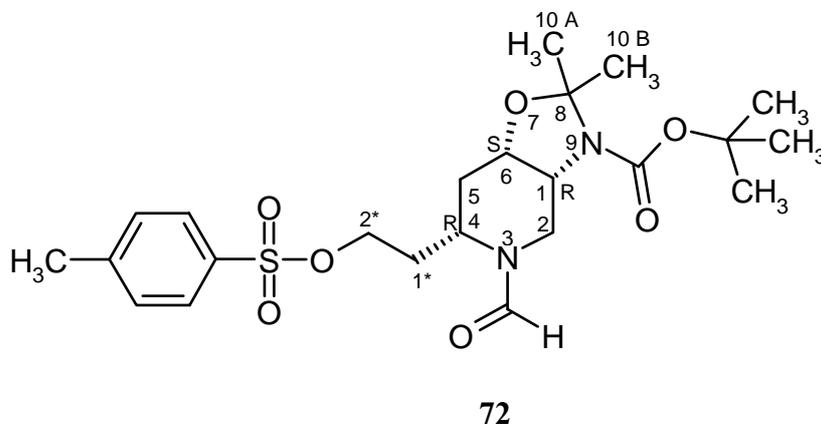
(OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 80.98 (OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>'), 93.68 (8-C), 93.72 (8'-C), 152.52 (NC(O)O), 162.76 (NCHO).

\*Aufgrund des Boc-Substituenten auftretende Rotamere erzeugen einen doppelten Signalsatz, im Folgenden mit “, “ gekennzeichnet

<b>Elementaranalyse:</b>	ber.:	C 58.52	H 8.59	N 8.53
	gef.:	C 56.45	H 8.19	N 7.00

<b>LOOP-ESI-MS:</b>	ber.:	328.4 für [C <sub>16</sub> H <sub>28</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> ], 351.4 für [C <sub>16</sub> H <sub>28</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> +Na]
	gef.:	351.4 für [C <sub>16</sub> H <sub>28</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> +Na]

### 3.25 *t*-Butyl (*1R,4R,6S*)-3-Formyl-4-[2-(*toluol*-4-sulfonyloxy)-ethyl]-8,8-dimethyl-7-oxa-3,9-diaza-bicyclo[4.3.0]nonan-9-carboxylat (**72**)



482.59

Eine gerührte Lösung des Alkohols **71** (100 mg, 0.30 mmol) in abs. Dichlormethan (10 ml) wird unter Argon auf  $-78^\circ\text{C}$  abgekühlt, Tosylchlorid (64 mg, 0.33 mmol), Triethylamin (68 mg, 0.09 ml, 0.67 mmol) und eine katalytische Menge DMAP hinzugegeben. Es wird über innerhalb von 5 bis 6 Stunden auf Raumtemperatur erwärmt und über Nacht gerührt. Es wird mit ges.  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung (20 ml) abgestoppt und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wird noch zweimal mit Dichlormethan (je 20 ml) extrahiert und die vereinigten organische Phasen mit ges.  $\text{NaCl}$ -Lösung (20 ml) gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel i. V. entfernt. Der ölige Rückstand wird säulenchromatographisch mit PE/EtOAc als Fließmittel aufgereinigt.

**Ausbeute:** 86 mg (0.18 mmol, 59 %) eines farblosen Öls

$R_f = 0.40$  (PE/EtOAc = 1+5); Detektion: Heißluft + UV

$[\alpha]_D^{20} = -25$  ( $c = 0.58$ , MeOH)

**IR:**  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 2978, 2932 (C-H), 1694 (C=O Urethan), 1667 (C=O Formyl).

**$^1\text{H-NMR}^*$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  (ppm) = 1.37, 1.39 (2s, 12H, Boc- $\text{CH}_3$ , 10A, 10 A'), 1.46, 1.51, 1.54 (3s, 3H, 10B, 10B'), 1.85 – 1.91 (2m, 3H, 5-H, 1a\*-H), 2.25 – 2.30 (m, 2H, 1b\*-H, 2a-H), 2.34 (Tos- $\text{CH}_3$ ), 2.35 (Tos- $\text{CH}_3$ '), 2.91 (m, 1H, 1\*' -H), 3.66 (m, 1H, 1-H), 3.77 (m, 1H, 1' -H), 3.89 (m, 1H, 2a\*-H), 3.99 (m, 1H, 2b\*-H), 4.12 (m, 1H, 6-H), 4.43 (m, 1H, 4-H),

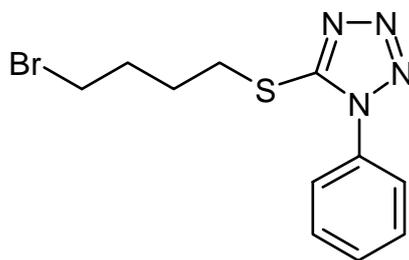
4.51 (m, 1H, 2-H), 4.61 (m, 1H, 2'-H), 7.25 (t, 2H, Ar-H), 7.67 (d, 1H, Ar-H), 7.82, 7.83 (s, 1H, NCHO'), 7.89 (s, 1H, NCHO).

<sup>13</sup>C-NMR\* (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 21.84 (Tos-CH<sub>3</sub>), 23.96 (10A'-C), 24.94 (10A-C), 27.50 (10B-C), 28.36 (10B'-C), 28.64 (OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 29.07 (5-C), 29.67 (5'-C), 30.85 (1\*-C), 35.49 (2-C), 41.99 (4-C), 42.16 (4'-C), 52.57 (1'-C), 54.04 (1-C), 66.76 (2\*-C), 67.78 (2\*-C), 70.28 (6-C), 70.49 (6'-C), 80.52 (OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 81.13 (OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>'), 93.79 (8-C), 93.96, 94.22 (8'-C), 1126.12 (Ar'-C), 128.15 (Ar-C), 130.07, 130.26 (Ar-C), 132.83, 133.10 (Ar'-C), 145.04 (Ar'-C), 145.43 (Ar-C), 151.62 (NC(O)O), 152.47 (NC(O)O'), 161.30 (NCHO), 161.73 (NCHO').

\*Aufgrund des Boc-Substituenten auftretende Rotamere erzeugen einen doppelten Signalsatz, im Folgenden mit " , " gekennzeichnet

<b>Elementaranalyse:</b>	ber.:	C 57.24	H 7.10	N 5.80	S 6.64
	gef.:	C 57.00	H 7.96	N 5.30	S 5.04

### 3.26 5-(4-Brombutylsulfanyl)-1-phenyl-1H-tetrazol (80)



80

$C_{11}H_{13}BrN_4S$  313.22

Zu einer Lösung von 1-Phenyl-1H-tetrazol-5-thiol (1.00 g, 5.61 mmol) in DMF (10 ml) wird unter Argon bei 0°C Kalium tert-Butylat (630 mg, 5.61 mmol) gegeben und anschließend Dibrombutan (1.21 g, 0.67 ml, 5.61 mmol) zugetropft. Nach 15 Minuten wird die Reaktion durch Zugabe von ges.  $NH_4Cl$ -Lösung (20 ml) abgestoppt, Diethylether (30 ml) und Wasser (50 ml) hinzugefügt und der unlösliche Feststoff abfiltriert. Die Phasen werden getrennt und die wässrige noch dreimal mit Diethylether (je 20 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden einmal mit ges.  $NaCl$ -Lösung gewaschen, über  $NaSO_4$  getrocknet und das Lösungsmittel i. V. entfernt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch mit PE/EtOAc = 2+1 aufgereinigt.

**Ausbeute:** 820 mg (2.62 mmol, 47 %) farblose Flüssigkeit

$R_f$  = 0.59 (PE/EtOAc = 2 + 1); Detektion: UV

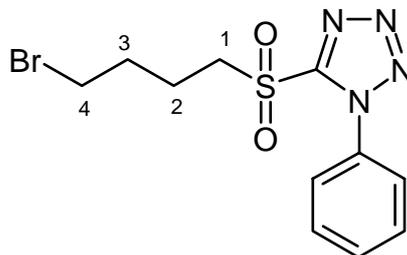
**IR:**  $\nu$  ( $cm^{-1}$ ) = 3064 (Ar-H), 2942, 2864 (C-H).

**$^1H$ -NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ):**  $\delta$  (ppm) = 2.01 (m, 4H,  $SCH_2$ ,  $BrCH_2$ ), 3.42 (m, 4H, 2 x  $CH_2$ ), 7.56 (m, 5H, Ar-H).

**$^{13}C$ -NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ ):**  $\delta$  (ppm) = 27.87, 31.50 (2 x  $CH_2$ ), 32.47, 32.79 ( $SCH_2$ ,  $BrCH_2$ ), 123.91, 129.93, 130.28, 133.70 (Ar-H), 154.21 (N=C).

**LOOP-ESI-MS:** ber.: 313.2 für  $[C_{11}H_{13}BrN_4S]$ , 336.2 für  $[C_{11}H_{13}BrN_4S+Na]$   
gef.: 337.0 für  $[C_{11}H_{13}BrN_4S+Na]$

## 3.27 5-(4-Brombutan-1-sulfonyl)-1-phenyl-1H-tetrazol (69)



69

C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>BrN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S 345.22

*M*-Chlorperbenzoesäure (70%, 1.77 g, 7.18 mmol) wird bei 0°C unter Rühren portionsweise zu einer Lösung des Bromsulfids **80** (389 mg, 1.20 mmol) in Dichlormethan (20 ml) gegeben und auf Raumtemperatur erwärmt. Nach zwei Tagen Rühren gibt man eine 10%ige NaOH-Lösung (30 ml) hinzu. Der dabei ausfallende Niederschlag wird durch Zugabe von Wasser (10 ml) und Dichlormethan (30 ml) in Lösung gebracht. Die Phasen werden getrennt und die wässrige noch zweimal mit Dichlormethan (10 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung (50 ml) gewaschen, über NaSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel i. V. entfernt. Das erhaltene Rohprodukt wird aus Ethanol umkristallisiert.

**Ausbeute:** 393 mg (6.82 mmol, 95%) farbloser Feststoff

**Schmp:** 73 °C

**R<sub>f</sub>** = 0.40 (PE/EtOAc = 1+2), Detektion UV

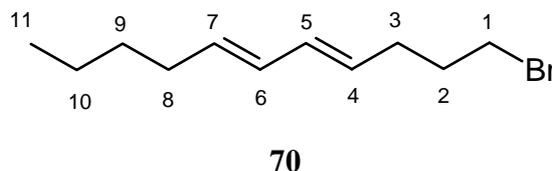
**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) = 2.06 (m, 2H, 3-H), 2.15 (m, 2H, 2-H), 3.42 (t, <sup>3</sup>J<sub>4,3</sub> = 6.19 Hz, 2H, 4-H), 3.77 (t, <sup>3</sup>J<sub>1,2</sub> = 7.45 Hz, 2H, 1-H), 7.63 (m, 5H, Ar-H).

**<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) = 21.00 (4-C), 30.71 (3-C), 31.71 (2-C), 55.02 (1-C), 125.01, 129.71, 131.48 (Ar-H), 153.32 (N=C).

<b>Elementaranalyse:</b>	ber.:	C 38.27	H 3.80	N 16.32
	gef.:	C 38.77	H 3.70	N 15.87

**LOOP-ESI-MS:** ber.: 345.2 für [C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>BrN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S], 368.2 für [C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>BrN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S+Na]  
gef.: 369.1 für [C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>BrN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S+Na]<sup>+</sup>

### 3.28 (4E, 6E)-1-Bromundeca-4,6-diene (70)



C<sub>11</sub>H<sub>19</sub>Br    231.18

Bei -78°C wird unter Argon zu einer Lösung von Brom-Sulfon **69** (1.00 g, 2.90 mmol) und *E*-Hept-2-enal (0.33 mg, 0.37 ml, 2.90 mmol) in abs. THF (20 ml) sehr langsam KHDMS (0.5 M in Toluol, 5.80 ml - 11.6 ml, 2.90 - 5.80 mmol) getropft. Die Reaktion wird nach 15 min bei -78 °C mit Wasser (10 ml) abgestoppt und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wird noch zweimal mit Diethylether (20 ml) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen je einmal mit ges. NH<sub>4</sub>Cl – Lösung (20 ml) und ges. NaCl – Lösung (20 ml) gewaschen, über NaSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel i. V. entfernt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch mit PE als Lösungsmittel gereinigt.

**Ausbeute:** 402 mg (1.74 mmol, 60 %)

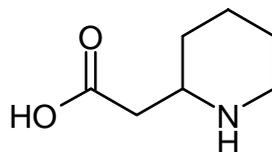
**R<sub>f</sub>** = 0.75 (PE / EtOAc = 9 + 1), Detektion Iod

**IR:**  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 3014 (=CH), 2957, 2926, 2870, 2856 (CH<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>).

**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  (ppm) = 0.89 (t, <sup>3</sup>J<sub>11,10</sub> = 7.07 Hz, 3H, 11-H), 1.35 (m, 4H, 9-H, 10-H), 1.93 (tt, <sup>3</sup>J<sub>2,1</sub> = 6.82 Hz, <sup>3</sup>J<sub>2,3</sub> = 7.08 Hz, 2H, 2-H), 2.05 (dt, <sup>3</sup>J<sub>8,7</sub> = 6.70 Hz, <sup>3</sup>J<sub>8,9</sub> = 7.08 Hz, 2H, 8-H), 2.20 (dt, <sup>3</sup>J<sub>3,4</sub> = 7.07 Hz, <sup>3</sup>J<sub>3,2</sub> = 7.07 Hz, 2H, 3-H), 3.40 (t, <sup>3</sup>J<sub>1,2</sub> = 6.82 Hz, 2H, 1-H), 5.49 (dt, <sup>3</sup>J<sub>4,5</sub> = 14.31 Hz, <sup>3</sup>J<sub>4,3</sub> = 7.07 Hz, 1H, 4-H), 5.59 (dt, <sup>3</sup>J<sub>7,6</sub> = 14.27 Hz, <sup>3</sup>J<sub>7,8</sub> = 6.82 Hz, 1H, 7-H), 5.98 (dd, <sup>3</sup>J<sub>6,7</sub> = 14.14 Hz, <sup>3</sup>J<sub>6,5</sub> = 10.23 Hz, 1H, 6-H), 6.05 (dd, <sup>3</sup>J<sub>5,4</sub> = 14.14 Hz, <sup>3</sup>J<sub>5,6</sub> = 10.23 Hz, 1H, 5-H).

**<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  (ppm) = 13.60 (11-C), 21.91 (10-C), 30.54 (3-C), 31.18 (9-C), 31.93 (2-C), 31.99 (8-C), 32.88 (1-C), 129.11 (4-C), 129.59 (6-C), 131.58 (5-C), 133.11 (7-C).

<b>Elementaranalyse:</b>	ber.:	C 57.15	H 8.28
	gef.:	C 58.48	H 8.17

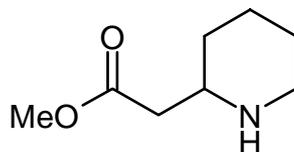
**3.29 Piperidin-2-yl-essigsäure (81)**<sup>[147]</sup>**81**

Eine Mischung aus Chromtrioxid (14.5 g, 145 mmol), konz. Schwefelsäure (29.0 g) und Wasser (220 ml) wird vorsichtig innerhalb einer Stunde zu einer gerührten eisgekühlten Lösung von 2-(2-Piperidin)-ethan-1-ol (7.25 g, 56.11 mmol) in Wasser (10 ml) getropft und drei weitere Stunden gerührt. Anschließend wird die Reaktionsmischung mit einer ges.  $\text{Ba}(\text{OH})_2$ -Lösung (ca. 2.5 l) alkalisiert und der entstehende grüne Niederschlag abfiltriert. Das Wasser wird im Vakuum entfernt und nach Zugabe von Diethylether erhält man das Produkt in farblosen Nadeln.

**Ausbeute:** 5.78 g (40.40 mmol, 72 %) farblose Nadeln

Die spektroskopischen Daten entsprechen der Literatur.<sup>[147]</sup>

### 3.30 Piperidin-2-yl-essigsäuremethylester (74)<sup>[148]</sup>



74

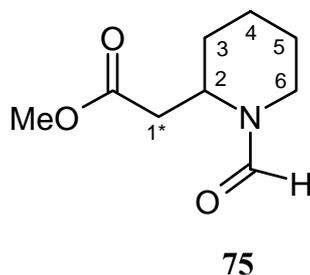
C<sub>8</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>2</sub> 157.21

Piperidin-2-yl-essigsäure **81** (5.78 g, 40.40 mmol) wird in methanolischer Salzsäure (ca. 5N, 100ml) zwei 2 Stunden unter Rückfluß erhitzt und weitere 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und man erhält das Hydrochlorid des gewünschten Produkts als feinen weißen Puder. Dieser Feststoff wird in gesättigter NaHCO<sub>3</sub>-Lösung schwach alkalisiert (bei pH = 7 liegt noch immer das Hydrochlorid vor) und Dichlormethan hinzugefügt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige noch zweimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden einmal mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über NaSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.

**Ausbeute:** 6.35 g (40.40 mmol, 100 %) schwach gelbe Flüssigkeit.

Die spektroskopischen Daten entsprechen der Literatur.<sup>[148]</sup>

### 3.31 1-Formyl-piperidin-2-yl-essigsäuremethylester (75)



Zu einer gerührten Lösung des Piperidin-2-yl-essigsäuremethylesters **74** (1.33 g, 8.46 mmol) in Chloroform (40 ml) wird bei Raumtemperatur Pivaloylformylanhydrid **79** (1.21 g, 9.31 mmol) getropft. Man rührt eine Stunde, gibt anschließend Wasser hinzu (20 ml) und trennt die Phasen. Die wässrige Phase wird noch einmal mit Chloroform (20 ml) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden einmal mit ges. NaCl – Lösung (20 ml) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel i. V. entfernt.

**Ausbeute:** 1.57 g (8.46 mmol, 100%) schwach gelbe Flüssigkeit

$R_f = 0.51$  (MeOH / EtOAc = 9 + 1), Detektion Ehrlichs Reagenz

**IR:**  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 2974, 2868 (C-H), 1732 (C=O Ester), 1659 (C=O Formyl).

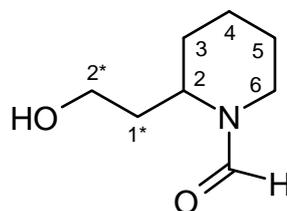
**$^1\text{H-NMR}^*$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  (ppm) = 1.26 – 1.68 (2m, 6H, 3-H, 4-H, 5-H), 2.43 (dd,  $^2J_{1^*a, 1^*b} = 15.80$  Hz,  $^3J_{1^*a, 2} = 5.56$  Hz, 1H, 1 $^*a$ -H), 2.52 (m, 1H, 1 $^*'$ -H), 2.61 (dt,  $^2J_{6a, 6b} = 13.26$  Hz,  $^3J_{6a, 5} = 2.53$  Hz, 1H, 6a-H), 2.77 (dd,  $^2J_{1^*b, 1^*a} = 15.67$  Hz,  $^3J_{1^*b, 2} = 9.35$  Hz, 1H, 1 $^*b$ -H), 3.10 (dt,  $^2J_{6a', 6b'} = 13.14$  Hz,  $^3J_{6a', 5} = 2.53$  Hz, 1H, 6a'-H), 3.35 (dd,  $^2J_{6b', 6a'} = 13.51$  Hz,  $^3J_{6b', 5} = 4.05$  Hz, 1H, 6b'-H), 3.58, 3.59 (2s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ,  $\text{OCH}_3'$ ), 4.10 (m, 1H, 2-H), 4.18 (dd,  $^2J_{6b, 6a} = 13.51$  Hz,  $^3J_{6b, 5} = 3.79$  Hz, 1H, 6b-H), 4.88 (m, 1H, 2'-H), 7.90, 8.00 (2s, 1H, NHCO, NCHO').

**$^{13}\text{C-NMR}^*$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  (ppm) = 19.96, 20.03, 25.05, 26.60, 26.62, 27.90, 29.93 (3-C, 4-C, 5-C), 34.94 (1'-C), 35.78 (1-C), 35.99 (6-C), 42.59 (6'-C), 44.69 (2'-C), 51.23 (2-C), 52.05 ( $\text{OCH}_3$ ), 161.50 (NCHO), 171.20 ( $\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$ ).

\*Aufgrund der Substituenten auftretende Rotamere erzeugen einen doppelten Signalsatz, im Folgenden mit ‘, ‘ gekennzeichnet

**LOOP-ESI-MS:** ber.: 185.2 für  $[\text{C}_9\text{H}_{15}\text{NO}_3]$ , 208.2 für  $[\text{C}_9\text{H}_{15}\text{NO}_3+\text{Na}]$   
gef.: 186.3 für  $[\text{C}_9\text{H}_{15}\text{NO}_3]^+$ , 208.2 für  $[\text{C}_9\text{H}_{15}\text{NO}_3+\text{Na}]$

### 3.32 2-(2-Hydroxy-ethyl)-piperidin-1-carbaldehyd (76)



76

C<sub>8</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>2</sub> 157.21

Eine Mischung aus 1-Formyl-piperidin-2-yl-essigsäuremethylester **75** (615 mg, 3.51 mmol), Calciumchlorid (387 mg, 3.51 mmol) und Natriumborhydrid (266 mg, 7.02 mmol) in abs. Ethanol (10 ml) wird zwei Tage bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend gibt man noch je ein Äquivalent Calciumchlorid und Natriumborhydrid hinzu und lässt einen weiteren Tag rühren. Die ausgefallene Borsäure wird abfiltriert, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch mit MeOH/EtOAc = 1+9 als Lösungsmittel aufgereinigt.

**Ausbeute:** 462 mg (2.94 mmol, 92 %) schwach gelbe Flüssigkeit

**R<sub>f</sub>** = 0.21 (MeOH / EtOAc = 9 + 1), Detektion Ehrlichs Reagenz

**IR:**  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 3374 (OH), 2939, 2868 (C-H), 1644 (C=O Formyl).

**<sup>1</sup>H-NMR\*** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 1.26 – 2.00 (4m, 8H, 3-H, 4-H, 5-H, 1\*-H), 2.59 (dt, <sup>2</sup>J<sub>6a',6b'</sub> = 13.14 Hz, <sup>3</sup>J<sub>6a',5</sub> = 2.52 Hz, 1H, 6a'-H), 2.99 (dt, <sup>2</sup>J<sub>6a,6b</sub> = 13.14 Hz, <sup>3</sup>J<sub>6a,5</sub> = 2.78 Hz, 1H, 6a-H), 3.30 (dt, <sup>2</sup>J<sub>2\*a,2\*b</sub> = 11.11 Hz, <sup>3</sup>J<sub>2\*a,1\*</sub> = 3.29 Hz, 1H, 2\*a-H), 3.37 (dd, <sup>2</sup>J<sub>6b,6a</sub> = 13.39 Hz, <sup>3</sup>J<sub>6b,5</sub> = 4.29 Hz, 1H, 6b-H), 3.44 – 3.61 (2m, 2H, 2\*a'-H, 2\*b'-H), 3.83 (m, 1H, 2'-H), 4.16 (dd, <sup>2</sup>J<sub>6b',6a'</sub> = 9.23 Hz, <sup>3</sup>J<sub>6b',5</sub> = 4.29 Hz, 1H, 6b'-H), 4.57 (m, 1H, 2-H), 8.00 (s, 1H, NHCO).

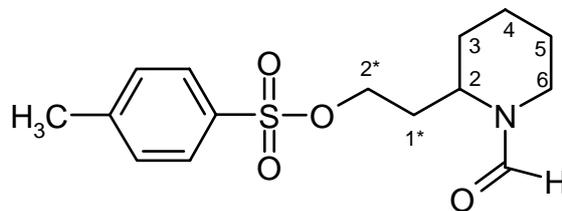
**<sup>13</sup>C-NMR\*** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 19.82, 19.90, 25.12, 26.01, 27.21, 28.58, 29.92, 32.02, 32.25 (3-C, 4-C, 5-C, 1\*-C), 35.94 (6'-C), 42.66 (6-C), 44.19 (2-C), 50.76 (2'-C), 58.16 (2\*-C), 161.73 (NCHO'), 162.61 (NCHO).

\*Aufgrund des Boc-Substituenten auftretende Rotamere erzeugen einen doppelten Signalsatz, im Folgenden mit “ , “ gekennzeichnet

**Elementaranalyse:** ber.: C 61.12 H 9.62 N 8.91  
gef.: C 60.42 H 9.70 N 8.39

**LOOP-ESI-MS:** ber.: 157.2 für  $[\text{C}_8\text{H}_{15}\text{NO}_2]$ , 180.2 für  $[\text{C}_8\text{H}_{15}\text{NO}_2+\text{Na}]$   
gef.: 180.1 für  $[\text{C}_8\text{H}_{15}\text{NO}_2+\text{Na}]$

### 3.33 Toluol-4-sulfonsäure-2-(1-formyl-piperidin-2-yl)-ethylester (77)



77

C<sub>15</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>4</sub>S

311.40

Zu einer gerührten Lösung des Alkohols **76** (260 mg, 1.65 mmol) in abs. Dichlormethan (20 ml) wird bei – 15 °C unter Argon mit Tosylchlorid (347 mg, 1.82 mmol), NEt<sub>3</sub> (184 mg, 0.25 ml, 1.82 mmol) und eine katalytische Menge DMAP gegeben und über einen Zeitraum von 8 Stunden auf + 12 °C unter Rühren erwärmt. Anschließend wird auf Raumtemperatur erwärmt und weitere 6 Stunden gerührt. Es wird ges. NH<sub>4</sub>Cl – Lösung (20 ml) hinzu gegeben, die Phasen getrennt und die wässrige Phase noch einmal mit Dichlormethan (20 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden einmal mit ges. NaCl – Lösung gewaschen, über NaSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der ölige Rückstand wird mit PE / EtOAc = 1 + 5 säulenchromatographisch aufgereinigt.

**Ausbeute:** 218 mg (0.70 mmol, 42 %) farblose Flüssigkeit

**R<sub>f</sub>** = 0.58 (MeOH / EtOAc = 9 + 1), Detektion Ehrlichs Reagenz

**IR:**  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 3023 (Ar-H), 2951, 2864, 2758 (C-H), 1715 (C=O, Formyl).

**<sup>1</sup>H-NMR\* (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  (ppm) = 1.39 – 2.02 (m, 7H, 3-H, 4-H, 5-H, 1\*-H), 2.24 (m, 1H, 1\*-H), 2.35 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.89 (m, 1H, 6a-H), 3.08 (m, 1H, 2-H), 3.50 (m, 1H, 6b-H), 4.22 (m, 2H, 2\*-H), 7.17 (d, 2H, Ar-H), 7.72 (d, 2H, Ar-H), 7.95 (s, 1H, NHCO).

**<sup>13</sup>C-NMR\* (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  (ppm) = 21.29 (CH<sub>3</sub>), 21.96, 22.21 (4-C, 5-C), 28.12 (3-C), 32.12 (1\*-C), 45.26 (6-C), 54.44 (2-C), 59.53 (2\*-C), 125.77, 128.91, 140.35, 141.99 (Ar-C), 160.74 (NCHO).

\*Aufgrund des Boc-Substituenten auftretende Rotamere erzeugen einen doppelten Signalsatz, im Folgenden mit “ , “ gekennzeichnet

<b>Elementaranalyse:</b>	ber.:	C 57.86	H 6.80	N 4.50	S 10.30
	gef.:	C 52.22	H 6.54	N 3.88	S 8.39

## 4 Literaturverzeichnis

- <sup>1</sup> I. W. Southon, J. Buckingham, *Dictionary of Alkaloids*, Chapman and Hall, London **1989**.
- <sup>2</sup> M. Kuramoto, H. Arimoto, D. Uemura, *Mar. Drugs* **2004**, 1, 39-54.
- <sup>3</sup> [www.uni-duesseldorf.de/home/Jahrbuch/2003/Proksch](http://www.uni-duesseldorf.de/home/Jahrbuch/2003/Proksch).
- <sup>4</sup> P. Proksch, R. A. Edrada, R. Ebel, "Drugs from the sea – current status and microbiological implications", *Appl. Microbiol. Biotechnol.* **2002**, 59, 125-134.
- <sup>5</sup> [www.multimedica.de](http://www.multimedica.de)
- <sup>6</sup> <http://science.orf./science/news>
- <sup>7</sup> M. Ishibashi, Y. Ohizumi, T. Sasaki, H. Nakamura, Y. Hirata, J. Kobayashi, *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 450-453.
- <sup>8</sup> J. Kobayashi, K. Naitoh, Y. Doi, K. Deki, M. Ishibashi, *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 6941-6945.
- <sup>9</sup> Quelle:  
<http://zubi.merseine.nu/student/broschi/Pictures/Zubi/Chordatiere/Pseudodistomamegalarval.jpg>
- <sup>10</sup> A. J. Freyer, A. D. Patil, L. Killmer, N. Troupe, M. Mentzner, B. Carte, L. Feucette, R. K. Johnson, *J. Nat. Prod.* **1997**, 60, 986-990.
- <sup>11</sup> T. Naito, Y. Yuumoto, I. Ninomiya, T. Kiguchi, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 4033-4035.
- <sup>12</sup> I. Utsunomiya, M. Ogawa, M. Natsume, *Heterocycles* **1992**, 33, 349-356.
- <sup>13</sup> S. Knapp, J. J. Hale, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 2650-2651.
- <sup>14</sup> T. Kiguchi, Y. Yuumoto, I. Ninomiya, T. Naito, K. Deki, M. Ishibashi, J. Kobayashi, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 7389-7390.
- <sup>15</sup> J. Kobayashi, M. Ishibashi, *Heterocycles* **1996**, 42, 943-970.
- <sup>16</sup> R. M. Devant, *Kontakte* **1992**, 3, 11-28.
- <sup>17</sup> J. Kobayashi, J.-F. Cheng, M. Ishibashi, M. R. Wälchli, S. Yamamura, Y. Ohizumi, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1991**, 1135-1141.
- <sup>18</sup> a) S. Hakamori, *Ann. Rev. Biochem.* **1981**, 50, 733.  
b) S. Hakamori, R. Kannagi, *J. Natl. Cancer Inst.* **1971**, 2, 231.

- 19 T. Naito, Y. Yuimoto, T. Kiguchi, I. Ninomiya, *J. Chem. Soc., Perkin Trans I* **1996**, 3, 281- 283.
- 20 T. Kiguchi, Y. Yuimoto, I. Ninomiya, T. Naito, *Chem. Pharm. Bull.* **1997**, 45, 1212-1215.
- 21 T. Naito, M. Ikai, M. Shirakawa, K. Fujimoto, I. Ninomiya, T. Kiguchi, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1994**, 773-775.
- 22 D. Ma, H. Sun, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 3609-3612.
- 23 D. Ma, H. Sun, *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 6009-6016.
- 24 F. A. Davies, J. Zhang, Y. Li, H. Xu, Ch. DeBrosse, *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 5413-5419.
- 25 Y. Doi, M. Ishibashi, J. Kobayashi, *Tetrahedron* **1996**, 52, 4573-4580.
- 26 N. Langlois, *Org. Lett.* **2002**, 4, 185-187.
- 27 K. Tanaka, T. Maesoba, H. Sawanishi, *Heterocycles* **2006**, 68, 183 -192.
- 28 a) C. Herdeis, E. Heller, *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, 4, 2085 – 2094  
b) C. Herdeis, E. Heller, *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, 8 , 1115 – 1121.
- 29 B. I. Glänzer, Z. Györgydeák, B. Bernet, A. Vasella, *Helv. Chim. Acta* **1991**, 74, 343-369.
- 30 B. M. Trost, D. R. Fandrick, *Org. Lett.* **2005**, 7, 823 - 826.
- 31 M. Haddad, M. Larchevêque, H. M. Tong, *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 6015-6017.
- 32 Y. Keller, Diplomarbeit, Würzburg **2002**.
- 33 C. Weis. Dissertation. Würzburg **1996**.
- 34 a) C. Herdeis, T. Schiffer, *Tetrahedron* **1996**, 52, 14745-14756.  
b) C. Herdeis, T. Schiffer, *Tetrahedron* **1999**, 55, 1043-1056.  
c) T. Schiffer, Dissertation, Würzburg **1998**.
- 35 a) C. Herdeis, J. Telser, *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 1407-1414.  
b) J. Telser, Dissertation, Würzburg **1999**.
- 36 a) C. Herdeis, P. Küpper, S. Plé, *Org. Biomol. Chem.* **2006**, 4, 524-529.  
b) P. Küpper, Dissertation, Würzburg **2005**.
- 37 M. Güthlein, Dissertation, Würzburg **2002**.
- 38 M. König, Dissertation, Würzburg voraussichtlich **2006**.
- 39 S. Ries, Dissertation, Würzburg voraussichtlich **2006**.
- 40 a) A. Aschenbrenner, Dissertation, Würzburg **1997**,

- b) C. Herdeis, A. Aschenbrenner, A. Kirfel, F. Schwabenländer, *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, 8, 2421-2432.
- 41 a) H. Hubmann, Dissertation, Würzburg **1993**
- b) C. Herdeis, H. P. Hubmann, H. Lotter, *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, 5, 119-128
- c) C. Herdeis, H. P. Hubmann, H. Lotter, *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, 5, 351-354.
- 42 R. B. Silverman, M. A. Levy, *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 815 -818.
- 43 S. Saijo, M. Wada, J. Himizu, A. Ishida, *Chem. Pharm. Bull.* **1980**, 28, 1449 – 1458.
- 44 H. Fritschi, U. Leutenegger, K. Siegmann, A. Pfaltz, W. Keller, C. Kratky, *Helv. Chim. Acta* **1988**, 71, 1541 – 1542.
- 45 J. March, *Advanced Organic Chemistry*, , 3<sup>rd</sup> Edition, John Wiley New York **1985**, 1095.
- 46 U. Ravid, R. M. Silverstein, L. R. Smith, *Tetrahedron* **1978**, 34, 1449.
- 47 J. K. Thottahil, J. L. Moniot, R. H. Müller, M. K. Y. Wong, T. P. Kissick, *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 3140 -3143.
- 48 S. Hanessian, V. Ratovelomanana, *Synlett* **1990**, 501 -503.
- 49 a) K. B. Sharpless, R. F. Lauer, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 2679.
- b) K. B. Sharpless, R. F. Lauer, A. Y. Teranishi, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 6137 – 6139.
- 50 a) H. J. Reich, I. L. Reich, J. M. Renga, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 5813.
- b) H. J. Reich, J. M. Renga, I. L. Reich, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, 97, 5434 – 5447.
- 51 J. E. Resek, A. I. Meyers, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 7051-7054.
- 52 a) E. Weitz, A. Scheffer, *Chem. Ber.* **1921**, 54, 2327 – 2344.
- 53 N. C. Yang, R. A. Finnegan, *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, 80, 5845 – 5848.
- 54 M. Miyashita, T. Suzuki, A. Yoshikoshi, *Chem. Lett.* **1987**, 285-288.
- 55 S. Colonna, A. Manfredi, R. Annunziata, N. Gaggero, *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 5862-5866.
- 56 D. Griffart-Brunet, N. Langlois, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 119 -122.
- 57 R. Appel, *Angew. Chem.* **1975**, 87, 863- 874.
- 58 A. Costa, C. Najero, J. M. Sasano, *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, 12, 2205 -2212.
- 59 R. D. Guthrie, D. Murphy, *J. Chem. Soc.* **1963**, 5288 – 5294.
- 60 M. Chini, P. Crotti, F. Macchia, *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 5641 – 5644.
- 61 A. Pelter, K. Smith, H.C. Broxton, *Borane Reagents*, Academic Press **1988**.
- 62 B. C. Ranu, *Synlett* **1993**, 885-892.

- 63 K. Yamakawa, K. Nishitani, *Chem. Pharm. Bull.* **1976**, *24*, 2810-2817.
- 65 P. N. Rylander, *Best Synthetic Methods: Hydrogenation Methods*, Academic Press **1985**.
- 66 N. Langlois, N. Dahuron, H.-S. Wang, *Tetrahedron*, **1996**, *52*, 15117-15126.
- 67 a) Y. D. Vankar, P. S. Arya, C. T. Rao, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 551-554.  
b) Y. D. Vankar, P. S. Arya, C. T. Rao, *Synth. Comm.* **1983**, *13*, 869-872.
- 68 J. M. Finan, Y. Kishi, *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 2719-2722.
- 69 A. Gansäuer, H. Bluhm, M. Pierbon, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 12849-12859.
- 70 a) A. Gansäuer, M. Pierobon, H. Blum, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 107-109.  
b) A. Gansäuer, S. Narayan, *Adv. Synth. Catal.* **2002**, *344*, 465-475.
- 71 C. Hardouin, F. Chevallier, B. Rousseau, E. Doris, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 1046-1048.
- 72 S. K. Panday, N. Langlois, *Synth. Comm.* **1997**, *27*, 1373-1384.
- 73 G. A. Molander, G. Hahn, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 2596 – 2599.
- 74 H. B. Kagan, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 10351 – 10372.
- 75 T. Imamoto, M. Ono, *Chem. Lett.* **1987**, 501-502.
- 76 E. J. Corey, A. Venkateswarlu, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *23*, 6190.
- 77 T. W. Greene, P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2<sup>nd</sup> Edition, John Wiley, New York **1991**, 414.
- 78 T. W. Greene, P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2<sup>nd</sup> Edition, John Wiley, New York **1991**, 335.
- 79 T. W. Greene, P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2<sup>nd</sup> Edition, John Wiley, New York **1991**, 329.
- 80 a) C. H. Heathcock, K. M. Smith, T. A. Blumenkopf, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 5002.  
b) A. G. Schultz, P. J. McCloskey, J. J. Court, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 6493.  
c) T. W. Greene, P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2<sup>nd</sup> Edition, John Wiley, New York **1991**, 380.
- 81 Y. Ohfuné, M. Tomita, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 3511 – 3513.
- 82 R. Brückner, *Reaktionsmechanismen*, 2. Auflage, Spektrum Akademischer Verlag GmbH Heidelberg **2003**, 307.
- 83 W. Winterfeldt, *Synthesis* **1975**, 617 – 630.
- 84 S. Brandänge, O. Dahlmann, J. Ölund, *Acta Chem. Scand. B.* **1983**, *37*, 141 -145.
- 85 H. C. Brown, S. C. Kim, S. Krishnamurthy, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 1 – 12.

- 86 C. Pedregal, J. Ezquerra, A. Escribano, M. C. Carreno, J. L. Garcia Ruano, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 2053 -2056.
- 87 Die Durchführung erfolgte durch Markus Taupp am Institut für Lebensmittelchemie der Universität Würzburg, März 2004.
- 88 a) E. J. Corey, S. Hannesian, P. Lavalee, *Can. J. Chem.* **1975**, 53, 2975 -2977.  
b) E. J. Corey, S. Hannesian, P. Lavalee, *Can. J. Chem.* **1977**, 55, 562 – 565.
- 89 E. W. Colvin, *Silicon Reagents in Organic Synthesis*, Academic Press **1988**.
- 90 D. L. Flynn, R. E. Zelle, P. A. Grieco, *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 2424 -2426.
- 91 M. T. Molina, C. del Valle, A. M. Escribano, J. Ezquerra, C. Pedregal, *Tetrahedron* **1993**, 49, 3801 – 3808.
- 92 R. Brückner, *Reaktionsmechanismen*, 2. Auflage, Spektrum Akademischer Verlag GmbH Heidelberg **2003**, , 788.
- 93 S. P. Bew, S. D. Bull, S. G. Davies, E. D. Savory, D. J. Watkin, *Tetrahedron* **2002**, 58, 9387 – 9401.
- 94 R. A. Tromp, M. van der Hoeven, A. Amore, J. Brussee, M. Overhand, G. A. van der Marel, A. van der Gen, *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, 14, 1645 – 1652.
- 95 G. Madhusudhan, G. O. Reddy, J. Ramanatham, P. K. Dubey, *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 6323-6325.
- 97 K. E. Parkes et. al., *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 3656 – 3664.
- 98 P. Raddatz, A. Jonczyk, K.-O. Minck, C. J. Schmitges, J. Sombroek, *J. Med. Chem.* **1991**, 34, 3267 – 3280.
- 99 P. S. Dragovic, T. J. Prins, R. Zhou, S. A. Fuhrman, A. K. Patick, D. A. Matthews, C. E. Ford, J. W. Meador, R. A. Ferre, St. T. Worland *J. Med. Chem.* **1999**, 42, 1203 – 1212.
- 100 M. König, mündliche Mitteilung, Institut für Pharmazie, Universität Würzburg **2006**.
- 101 J. G. Buchanan, A. R. Edgard, B. D. Hewitt, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1987**, 2371.
- 102 A. G. Schultz, W. G. McMahon, *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 1676 -1678.
- 103 T. R. Hoye, D. W. Deerfield, M. R. Dick, Privatmitteilung, University of Minnesota, Minneapolis.
- 104 a) M. Schlosser, *Top. Stereochem.* **1970**, 5, 1.  
b) M. Schlosser, B. Schaub, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 5821.
- 105 M. Hesse, H. Meier, B. Zeeh, *Spektroskopische Methoden in der organischen Chemie*, Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York, 5. Auflage, S. 109, **1995**.

- <sup>107</sup> a) J. G. Buchanan, A. R. Edgard, B. D. Hewitt, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1987**, 2371.  
b) C. K. Sha, J. M. Liu, J. J. Young, Y. J. Li, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 1120 – 1123.
- <sup>108</sup> a) A. Padwa, D. J. Austin, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 1881 – 1899.  
b) P. Bulugahapitiya, Y. Landais, L. Parra-Rapado, D. Planchenault, V. Weber, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 1630 – 1641.  
c) D. F. Taber, M. J. Hennessy, J. P. Louey, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 436 – 441.  
d) T. A. Chappie, R. M. Weekly, M. C. McMills, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 6523 – 6526.
- <sup>109</sup> G. R. Cook, L. G. Beholz, J. R. Stille, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 3575 – 3584.
- <sup>110</sup> D. J. Hart, V. Leroy, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 5757 – 5770.
- <sup>111</sup> E. J. Vlietstra, J. W. Zwickler, R. J. M. Nolte, W. Drenth, *J. Royal Netherlands Chemical Society*, **1982**, *12*, 460 – 462.
- <sup>112</sup> G. Fouquet, M. Schlosser, *Angew. Chem.* **1974**, *1*, 50 – 51.
- <sup>113</sup> K. C. Nicolaou, M. W. Härter, J. L. Gunzner, A. Nadin, *Liebigs Ann./Recueil* **1997**, 1283 -1301.
- <sup>114</sup> P. R. Blakemore, *J. Chem. Soc., Perkin Trans I*, **2002**, 2563 -2585.
- <sup>115</sup> [www.organische-chemie.ch/OC/Namen/julia-kocienski-olefinierung.htm](http://www.organische-chemie.ch/OC/Namen/julia-kocienski-olefinierung.htm)
- <sup>116</sup> D. R. Williams, G. S. Cortez, S. L. Bogen, C. M. Rojas, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 4612 – 4615.
- <sup>117</sup> T. Brandl, R. W. Hoffmann, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 4373 – 4378.
- <sup>118</sup> D. Takano, T. Nagamitsu, H. Ui, K. Shiomi, Y. Yamaguchi, R. Masuma, I. Kuwajima, S. Omura, *Org. Lett.* **2001**, *15*, 2289-2291.
- <sup>119</sup> W. D. Marshall, T. T. Nguyen, D. B. MacLean, I. D. Spenser, *Can. J. Chem.* **1975**, *53*, 41- 50.
- <sup>120</sup> T. Back, M. D. Hamilton, V. J. J. Lim, M. Parvez, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 967 – 972.
- <sup>121</sup> C. Herdeis, B. Kelm, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 217 – 229.
- <sup>122</sup> a) C. R. Johnson, G. A. Dutra, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 7777- 7782  
b) C. R. Johnson, G. A. Dutra, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 7783 - 7788
- <sup>123</sup> a) D. Seebach, H. Neumann, *Chem. Ber.* **1974**, *107*, 847 -853.  
b) H. Neumann, D. Seebach, *Chem. Ber.* **1978**, *111*, 2785 – 2812.  
c) W. F. Bailey, E. R. Punzalan, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 5404 – 5406.
- <sup>124</sup> B. H. Lipshutz, R. S. Wilhelm, J. A. Kozlowski, *Tetrahedron* **1984**, *40*, 5005 – 5038.

- <sup>125</sup> W. F. Bailey, E. R. Punzalan, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 5404 – 5406.
- <sup>126</sup> E. Negishi, A. O. King, N. Okukado, *J. Org. Chem.* **1997**, *42*, 1821 – 1823.
- <sup>127</sup> S. Huo, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 423-425.
- <sup>128</sup> M. G. Organ, S. Avola, I. Dubovyk, N. Hadei, E. A. B. Kantchev, C. J. O'Brien, C. Valente, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 4749-4755.
- <sup>129</sup> J. Terao, H. Watanabe, A. Ikumi, H. Kuniyasu, N. Kambe, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 4222-4223.
- <sup>135</sup> G. O. Dudek, E. P. Dudek, *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 2407
- <sup>142</sup> Y. Hamada, O. Hara, A. Kawai, Y Kohno, T. Shioiri, *Tetrahedron* **1991**, *47*, 8635-8652.
- <sup>147</sup> W. D. Marshall, T. T. Nguyen, D. B. MacLean, I. D. Spenser, *Can. J. Chem.* **1975**, *53*, 41-50.
- <sup>148</sup> T. G. Back, M. D. Hamilton, V. J. J. Lim, M. Parvez, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 967-972.