

**VERSUCHE ZUR TOTALSYNTHESE VON  
PSEUDODISTOMIN C UND E**

**– EIN NEUER SYNTHESWEG –**

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

vorgelegt von  
**Stefan Ries**  
aus Laudenbach

Würzburg 2009



Eingereicht am: 31.07.2009

bei der Fakultät für Chemie und Pharmazie

1. Gutachter: Prof. Dr. C. Herdeis

2. Gutachter: Prof. Dr. T. Schirmeister

der Dissertation

1. Prüfer: Prof. Dr. C. Herdeis

2. Prüfer: Prof. Dr. T. Schirmeister

3. Prüfer: Prof. Dr. C. Sotriffer

des öffentlichen Promotionskolloquiums

Tag des öffentlichen Promotionskolloquiums: 05.11.2009

Doktorurkunde ausgehändigt am: .....



*„Wer den geraden Weg sucht,  
bewegt sich quer zu allem Krümmen.“*

(Eugen Drewermann)

*Für meine Eltern und Jenny*



Diese Arbeit entstand am Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Bayerischen Julius-Maximilians-Universität Würzburg in der Zeit von Dezember 2001 bis Juli 2009 unter der Anleitung von

**Herrn Prof. Dr. Claus Herdeis**

Ihm gilt mein besonderer Dank für die Bereitstellung des interessanten und herausfordernden Themas, den Freiraum bei der Gestaltung der Arbeit und seine stete Bereitschaft zu Gesprächen und Diskussionen sowohl privater als auch fachlicher Natur.

Meinen Kollegen im Arbeitskreis Dr. Mohamed Attia, Dr. Yvonne Martin, Dr. Patrick Küpper, Dr. Christian Weis und Martin König danke ich für die gemeinsame Zeit, die gute Zusammenarbeit und Unterstützung.

Mein herzlichster Dank gilt hierbei vor allem Martin König für die hilfreichen Diskussionen, der Durchsicht der vorliegenden Arbeit und der gemeinsamen Entwicklung der Methoden zum Aufbau von 2-(Phenylsulfonylmethyl)-piperidinen.

Mein herzlichster Dank gilt auch Andreas Kesel für die hilfreichen Diskussionen, der aufmerksamen Durchsicht meiner Arbeit und der Beratung in pharmakologischen Angelegenheiten.

Alexander Breuning danke ich für die Ratschläge zur Aziridin- und Schutzgruppenchemie, sowie der kooperativen Zeiteinteilung am NMR-Gerät.

Herrn Dr. Sven Aldenkortt danke ich für die zwischenzeitliche Beschäftigung bei der Innochemie GmbH und für das von ihm zur Verfügung gestellte Laborequipment.

Ich danke außerdem Anita Betz, deren quirliges Temperament den Arbeitskreis auf Trab hielt und mit einer starken Tasse Kaffee auch die müdesten Geister wieder belebte. Vor allem die bereitwillige Übernahme der vielen kleinen undankbaren Aufgaben weis ich sehr zu schätzen.

Des Weiteren danke ich:

- Armin Welker für die Durchführung einiger HPLC-Analysen und IR-Messungen.
- Claudia Freitag für die Messung von Massenspektren.
- Herrn Dr. Frank Heckel für die Anfertigung von GCMS-Analysen.

- Carmen Leh, Susanne Ullrich, Joachim Seibt, Nina Sellmann und Anja Wickert für die im Rahmen zweier Großversuche durchgeführten kinetischen Untersuchungen (Abb. 26).
- Brunhilde Henschler für die Durchsicht der Arbeit.
- Der Werkstatt-Crew, Matthias, Karl und Walter für die jederzeit vorhandene Hilfsbereitschaft.
- Herrn Dr. Curd Schollmayer für diverse Rettungsaktionen am NMR-Gerät.
- Herrn Dr. Büchner, Frau Lange, und Herrn Dadrich für die Aufnahme von Massenspektren.
- Herrn Kneis und Frau Dipl. Ing. Schedl für die Durchführung der Elementaranalysen.
- Dr. Cornelia Uncuta für die Zusendung der Original-Spektren der Verbindungen aus Abb. 37.
- Prof. Dr. Tanja Schirmeister für die Bereitschaft, das Zweitgutachten zu erstellen.

Abschließend möchte ich mich auch noch ganz besonders bei meiner Familie und Jenny bedanken, die mir stets eine sehr wichtige Stütze gewesen sind.

# Inhaltsverzeichnis

<b>I</b>	<b>EINLEITUNG UND PROBLEMSTELLUNG .....</b>	<b>1</b>
<b>1</b>	<b>Einführung und Kenntnisstand.....</b>	<b>2</b>
1.1	Amphiphile Piperidin-Alkaloide .....	2
1.2	Marine Naturstoffe aus Ascidien.....	5
1.3	Vorkommen und Struktur der Pseudodistomine .....	8
1.4	Biogenese der Pseudodistomine .....	10
1.5	Pharmakologische Perspektiven von Sphingosinderivaten, insbesondere von Pseudodistominen.....	12
1.6	Literaturbekannte Synthesen der Pseudodistomine.....	15
1.7	Asymmetrische Induktion in der Tandem Wittig-[3+2]-Cycloaddition.....	23
<b>2</b>	<b>Syntheseplanung und Aufgabenstellung .....</b>	<b>29</b>
2.1	Aufgabenstellung.....	29
2.2	Retrosynthetische Analyse des Pseudodstomin C.....	29
<b>II</b>	<b>ERGEBNISSE.....</b>	<b>33</b>
<b>3</b>	<b>Syntheseversuche ausgehend von D-Ribose .....</b>	<b>34</b>
3.1	Darstellung von 5-Azido-5-deoxy-2,3-[O,O]-isopropyliden-D-ribofuranose ( <b>11</b> ).....	34
3.1.1	Synthese von 2,3-[O,O]-Isopropyliden-D-ribofuranose ( <b>97</b> ) .....	34
3.1.2	Selektive Mesylierung von 2,3-[O,O]-Isopropyliden-D-ribofuranose ( <b>97</b> ).....	36
3.1.3	Synthese von Azidolactol <b>83</b> .....	39
3.2	Darstellung der vinylogenen Urethane <b>110</b> und <b>114</b> .....	41
3.2.1	Synthese des Diazoamins <b>104</b> über die Tandem Wittig-[3+2]-Cycloaddition.....	41
3.2.2	Dreistufen-Eintopfreaktion zum vinylogenen Urethan <b>112</b> .....	43
3.2.3	Vierstufen-Eintopfsynthese zum vinylogenen Urethan <b>112</b> .....	47
3.2.4	Versuche zur Oxidation des vinylogenen Urethans <b>112</b> zum Keton <b>116</b> .....	49
3.2.5	Azideinführung am ringoffenen $\alpha$ -Mesylketon <b>117</b> .....	50
3.3	Synthese des gesättigten Piperidingrundkörpers .....	54
3.3.1	Hydrierung des vinylogenen Urethans <b>112</b> und Einführung verschiedener Schutzgruppen am Piperidylstickstoff von <b>125</b> .....	54
3.3.2	Synthese des Boc-geschützten (Hydroxyimino)piperidins <b>129</b> .....	55

## II Inhaltsverzeichnis

---

3.3.3	Versuche zur Darstellung des Aminopiperidins <b>130</b> .....	56
3.4	Syntheseplanung ausgehend von Aminopiperidin <b>130</b> .....	60
<b>4</b>	<b>Synthesen über 2-Deoxy-L-xylonolactone</b> .....	<b>61</b>
4.1	Darstellung der 2-Deoxy-L-xylonolactone .....	61
4.1.1	Eine retrosynthetische Analyse führt zu ( <i>S</i> )- $\beta$ -Hydroxy- $\gamma$ -butyro-lacton .....	63
4.1.2	Versuche ausgehend von ( <i>S</i> )- $\beta$ -Hydroxy- $\gamma$ -butyrolacton <b>93</b> .....	65
4.1.3	Synthese des 5-Tosyl-L-xylonolactons <b>159</b> ausgehend von 2-Deoxy-D-ribose .....	67
4.1.4	Synthese des 5-Iod-L-xylonolactons <b>139</b> ausgehend von Acrolein.....	71
4.2	Darstellung des (3 <i>S</i> ,4 <i>R</i> )-konfigurierten 5-Azidooxazolidinons <b>201</b> .....	74
4.2.1	Azideinführung an den L-Xylonolactonen <b>139</b> und <b>159</b> und direkte Überführung des Azidolactons in den offenkettigen Ester <b>180</b> .....	74
4.2.2	Selektive Reduktion des offenkettigen Azidoesters <b>180</b> .....	76
4.2.3	Umacetalisierung von <b>181</b> zu Benzylidenacetal <b>186</b> – thermodynamische <i>versus</i> kinetische Kontrolle.....	78
4.2.4	Eintopfsynthese des 1,2-Azidoamins <b>187</b> und weitere Umsetzung zum Mocgeschützten Derivat <b>188</b> .....	80
4.2.5	Darstellung des Oxazolidinons <b>201</b> und Versuche zur Oxidation zum 5-Azidopentanal <b>202</b> .....	86
4.3	Einführung einer lipophilen Schutzgruppe am Oxazolidinon <b>201</b> .....	90
4.3.1	Versuche zur Einführung einer BOM-Schutzgruppe .....	91
4.3.2	Einführung einer TBDMS-Schutzgruppe und Versuche zur Darstellung des 5-Azidoaldehyds <b>219</b> .....	92
4.3.3	Darstellung des MPM-geschützten 5-Azidopentanal <b>222</b> .....	96
4.4	Entwicklung einer geeigneten Methode zum Aufbau von 2-(Phenyl-sulfonylmethyl)-piperidinen .....	99
4.4.1	Umsetzung von 5-Azidopentanal mit HWE-Reagens <b>223</b> zum Triazolin <b>235</b> .....	100
4.4.2	Reaktion von Phenylsulfonyldiazomethan <b>224</b> mit 5-Azidopentanal zu $\beta$ -Ketosulfon <b>253</b> .....	104
4.4.3	Hydrierung des Azidoketons <b>253</b> zum gesättigten Piperidingrundkörper <b>257</b> .....	109
4.5	Aufbau des Grundkörpers von Pseudodistomin C und E.....	112
4.5.1	Umsetzung des MPM-geschützten Aldehyds <b>222</b> mit Phenylsulfonyl-diazomethan und anschließender Hydrierungsversuch.....	112
4.5.2	Änderung der Schutzgruppenstrategie vom Oxazolidinon zum <i>N,O</i> -Isopropyliden-acetal.....	114
4.5.3	Formale Totalsynthese von Pseudodistomin C – Darstellung des Piperidingrundkörpers <b>35</b> .....	117

<b>5</b>	<b>Versuche zur Synthese der Seitenketten von Pseudodistomin C und E.....</b>	<b>123</b>
5.1	Retrosynthetische Analyse der Seitenketten .....	123
5.2	Versuche ausgehend von Glutardialdehyd .....	126
5.3	Photoinduzierte Reaktion von Cyclopentanol zu 5-Iodpentanal .....	126
5.4	Versuche ausgehend von $\delta$ -Valerolacton und 5-Brompentansäure.....	128
5.5	Synthese des Seitenkettenalkohols <b>290</b> .....	129
5.6	Darstellung der Seitenkette von Pseudodistomin E.....	130
<b>6</b>	<b>Versuche zur Darstellung von Pseudodistomin E .....</b>	<b>132</b>
<b>7</b>	<b>Zusammenfassung und Ausblick .....</b>	<b>136</b>
<b>8</b>	<b>Summary and Perspectives.....</b>	<b>143</b>
	 <b>III EXPERIMENTELLER TEIL .....</b>	 <b>151</b>
<b>9</b>	<b>Allgemeine Methoden.....</b>	<b>152</b>
9.1	Verwendete Geräte .....	152
9.2	Chromatographische Methoden.....	153
9.3	Arbeitsmethoden.....	153
9.4	Reagenzien .....	154
<b>10</b>	<b>Darstellung der Reagenzien.....</b>	<b>154</b>
<b>11</b>	<b>Darstellung der Substanzen.....</b>	<b>155</b>
	 <b>IV LITERATUR.....</b>	 <b>239</b>
<b>12</b>	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>240</b>
	 <b>V ANHANG.....</b>	 <b>257</b>
<b>13</b>	<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>259</b>
<b>14</b>	<b>Formelübersicht.....</b>	<b>260</b>



## **I EINLEITUNG UND PROBLEMSTELLUNG**

# 1 Einführung und Kenntnisstand

## 1.1 Amphiphile Piperidin-Alkaloide

Die erste Synthese eines Alkaloids gelang Albert LADENBURG 1886 mit der Synthese von Coniin.<sup>[1]</sup> Dieses Piperidinalkaloid wurde aus *Conium maculatum* (Gefleckter Schierling) erstmals 1831 von GEIGER in reiner Form isoliert.<sup>[2]</sup> Neben (+)-Coniin finden sich in der Pflanze vor allem noch die Alkaloide *N*-Methylconiin und  $\gamma$ -Conicein, sowie die Nebenalkaloide Conhydrin, Conhydrinon und Pseudoconhydrin (Abb. 1). Diese Alkaloide, insbesondere das Coniin, beeinflussen in einer sehr komplexen Art und Weise das zentrale, periphere und autonome Nervensystem. Nach einer kurzen Erregungsphase führen sie zur Lähmung der motorischen Zentren des Rückenmarks bis hin zur Medulla oblongata. Durch Blockade der neuromuskulären Erregungsübertragung wird die quergestreifte Muskulatur gelähmt und einige Wirkungen (Krämpfe) erinnern auch an die von Strychnin. Im Altertum wurde *C. maculatum*, oft vermischt mit Opium, als Mord-, Hinrichtungs- und Selbstmordmittel verwendet, wobei nach Lähmung der Atemmuskulatur der Tod bei vollem Bewusstsein eintrat. In diesem Zusammenhang wird des Öfteren die Hinrichtung des griechischen Philosophen SOKRATES und deren Beschreibung durch PLATON genannt.

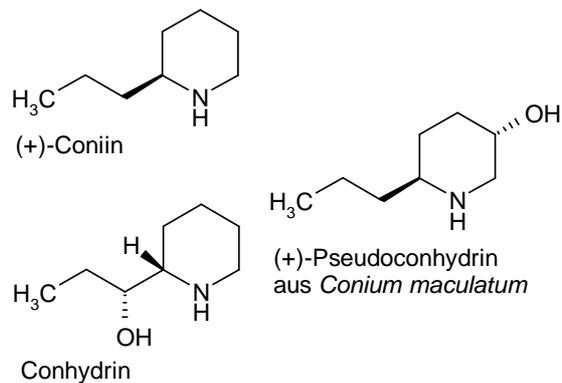


Abb. 1: Gefleckter Schierling (links); Eine Auswahl von Piperidinalkaloiden des Gefleckten Schierlings (rechts).<sup>[3]</sup>

Viele weitere 2- und 2,6-substituierte Piperidinalkaloide wurden aus verschiedenen *Sedum*- und *Lobelia*-Arten isoliert.<sup>[4,5]</sup> Der höchste Gehalt wurde bei *Sedum acre* (Scharfer Mauerpfeffer) ermittelt, dessen Hauptalkaloide Sedacrin, Sedamin, Sedinin und Sedinon in den Seitenketten vor allem eine zum Stickstoff  $\gamma$ -ständige Hydroxy- oder Oxofunktion aufweisen (Abb. 2). Das darin auch enthaltene Sedridin sensibilisiert in hohen

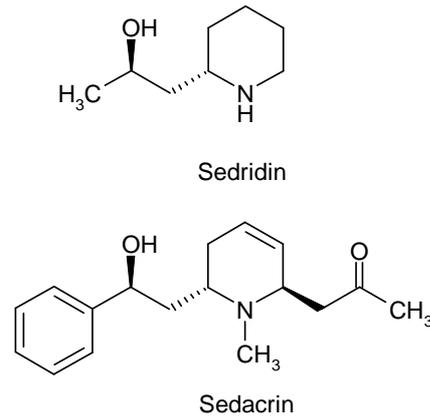


Abb. 2: *Sedum acre* (links); Zwei ausgewählte Vertreter der *Sedum*-Alkaloide (rechts).<sup>[6]</sup>

Konzentrationen den Organismus für Kaliumionen, wirkt schwach hypnotisch und kann Atemstörungen verursachen.<sup>[7]</sup> Auf den Strukturen der *Conium*- und *Sedum*-Alkaloide bauen die aus pharmakologischer Sicht interessanteren Verbindungen der *Prosopis*- und *Cassia*-Alkaloide auf. Der polare Kopf dieser amphiphilen Alkaloidlipide stimmt weitestgehend mit der Struktur von natürlich vorkommenden Kohlenhydraten überein, weswegen die Möglichkeit einer Wechselwirkung mit Enzymen aus den entsprechenden Stoffwechselkreisläufen besteht.<sup>[8,9]</sup> Bei den einfacheren Azazuckern, in denen das *O*-Atom des Pyranoserings durch ein *N*-Atom ersetzt ist, wurde deren biologische Funktion intensiv untersucht.<sup>[10]</sup> (+)-Nojirimycin und (-)-Mannojirimycin wurden aus *Streptomyces lavandulae* SF-425 isoliert und sind potente Inhibitoren der  $\alpha$ - und  $\beta$ -Glucosidasen (Abb. 3). Da diese Enzyme an einer Reihe von wichtigen Prozessen des Zuckerstoffwechsels beteiligt sind, ist die Möglichkeit diese Glucosidasen zu modifizieren oder zu inhibieren für die Behandlung von Diabetes mellitus, Krebs oder Arthritis von hohem Interesse.<sup>[11]</sup> Die deoxygenierten

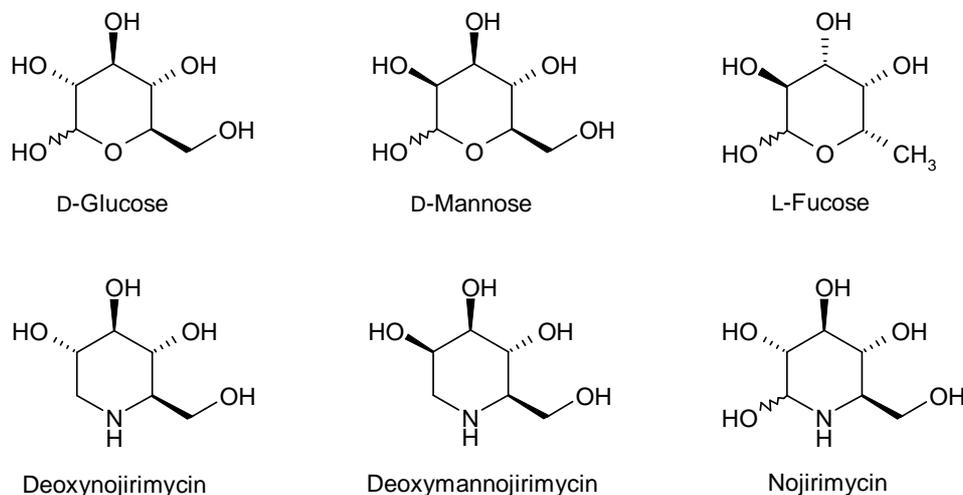


Abb. 3: Natürliche Kohlenhydrate und deren Aza-Derivate.

Analoga Deoxynojirimycin und Deoxymannojirimycin, zeigen sowohl eine höhere Inhibitionsfähigkeit als auch eine größere Selektivität gegenüber  $\alpha$ -Glucosidase I und II sowie  $\alpha$ -Mannosidase.<sup>[12]</sup>

Im Unterschied zu den Azazuckern besitzen die *Cassia*- und *Prosopis*-Alkaloide in 6-Position eine Methyl- oder Hydroxymethylgruppe und in 2-Position einen aliphatischen Rest, woraus eine durchgehende Kohlenstoffverküpfung resultiert (Abb. 4).<sup>[4]</sup> Die Anzahl der Kohlenstoffatome, sowie die weitgehende Übereinstimmung mit der Konstitution von Sphingosinen lassen vermuten, dass es sich um deren Sekundärmetabolite handelt. Bei den Sphingosinen selbst handelt es sich um langkettige 2-Amino-1,3-diole, die beim Aufbau von Zellmembranen eine entscheidende Rolle spielen.<sup>[13]</sup> Sie finden sich beispielsweise im Nervengewebe und spielen eine wichtige Rolle in der Signalübertragung und der Interaktion einzelner Zellen. Von den strukturähnlichen Piperidinalkaloiden ist daher davon auszugehen, dass ihre physiologische Wirkung vor allem auf Eingriffe in die Stoffwechselfvorgänge der Sphingolipide beruht. Die hydrophobe Alkylkette erleichtert entweder den Transfer durch Zellmembranen, verankert das Molekül in der Membran mit der polaren Kopfregion in räumlicher Nähe zu einem aktiven Zentrum, oder sie interagiert mit lipophilen Teilen eines Enzyms, an welches das Molekül bindet.<sup>[12,14]</sup> Nachdem man bei mehreren *Cassia*-,<sup>[15]</sup> *Prosopis*-<sup>[16,17]</sup> und *Micropin*-Alkaloiden<sup>[8]</sup> eine starke antimikrobielle Wirkung bei nur geringer Toxizität feststellte, wurde das Interesse für diese Substanzklasse geweckt. Bereits

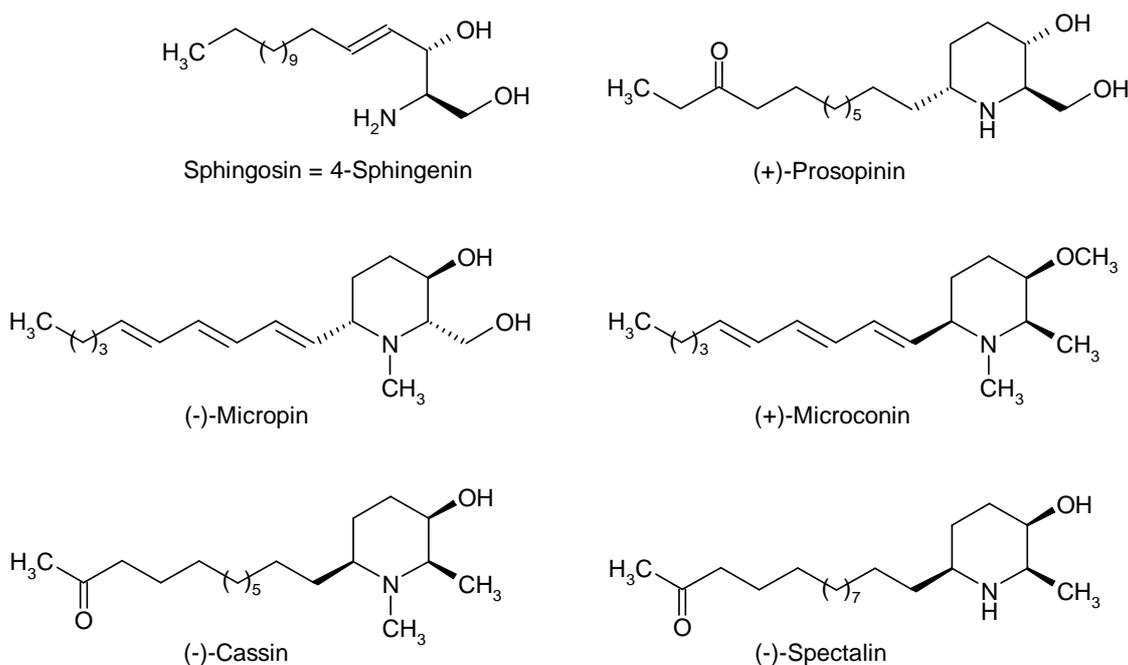


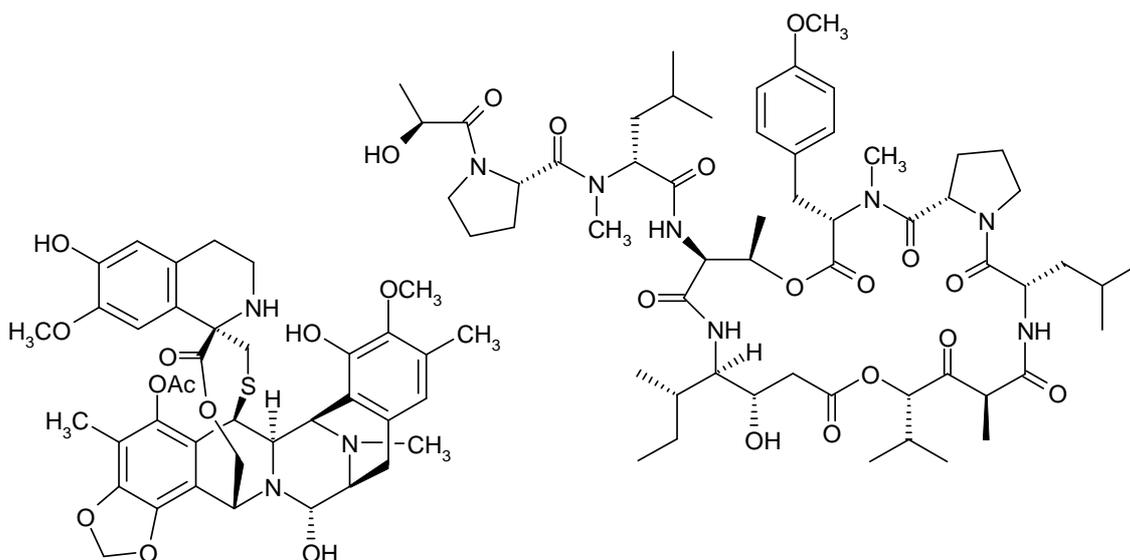
Abb. 4: Übersicht von Sphingosin-verwandten Alkaloiden.

1963 wurde (-)-Cassin aus den Blättern und Stengeln von *Cassia excelsa* isoliert und dessen Struktur aufgeklärt. Erst kürzlich wurde eine antimikrobielle Wirkung von (-)-Cassin gegen *Staphylococcus aureus* aufgezeigt.<sup>[15,18]</sup> Doch auch andere Piperidinalkaloide dieses Typs unterstreichen das außergewöhnliche pharmakologische Potential dieser Substanzklasse: (-)-Prosopinin aus *Prosopis africana* zeigt neben einer lokalanästhetischen Wirkung auch eine analgetische und antibiotische Wirkung, während das Interesse an (-)-Spectralin aus *Cassia spectabilis* auf seiner Zytotoxizität gegenüber CHO-Zellen beruht.<sup>[14,19]</sup> Das aus *Microcos philippinensis* extrahierte Piperidinalkaloid Micropin weist antimikrobielle Wirkung gegenüber *Staphylococcus aureus* und *Escherichia coli* auf.<sup>[17]</sup> Das damit strukturverwandte Microconin aus *Microcos paniculata* hat einen LD<sub>50</sub> von nur 2.1 ppm versus *Aedes Aegypti* Mosquitos.<sup>[20]</sup> Volksmedizinisch wird die Pflanze im südostasiatischen Raum gegen Kopfläuse angewendet. Neben den genannten Beispielen existieren noch viele weitere Alkaloide dieses Strukturtyps, die unter anderem aus verschiedenen Gattungen von *Azima*<sup>[21]</sup>, *Carica*<sup>[22]</sup>, *Senna*<sup>[23]</sup> und *Bathiorhamnus*<sup>[24]</sup> isoliert wurden und deren pharmakologische Bedeutung unterstreichen.

## 1.2 Marine Naturstoffe aus Ascidien

In den 40er Jahren fand mit den Arbeiten von BERGMANN die marine Naturstoffchemie ihren Anfang und gewann seit den letzten fünf Jahrzehnten zunehmend an Bedeutung.<sup>[25,26]</sup> Vor allem die hohe Toxizität verschiedener mariner Naturstoffe hat das Interesse von Biologen, Toxikologen und Chemikern geweckt. Da der Mensch gegenüber diesen Giftstoffen keine Resistenzen entwickeln konnte, sind Vergiftungserscheinungen nicht ungewöhnlich. Über 20000 Fälle von Vergiftungen mit 150 Todesfällen gehen jährlich auf Toxine aus marinen Nahrungsmitteln zurück.<sup>[27]</sup> Gut erforschte Beispiele sind die Muschelvergiftung PSP (Saxitoxin), die Fischvergiftung (Ciguatoxin) und Vergiftungen durch Tetrodotoxin, einem Neurotoxin der Kugelfische, die als Fugu in Japan als Delikatesse gelten. Die außergewöhnlich hohe physiologische Aktivität vieler tierischer Gifte und Toxine ist in ihrer Spezifität für bestimmte Gewebe, Zellen oder Rezeptoren begründet. So lassen sich Neurotoxine nach ihrem Wirk-Ort klassifizieren, sogar nach bestimmten Bindungsstellen an einem Ionenkanal. Sie würden also in idealer Weise die Voraussetzungen für ein Arzneimittel erfüllen: hohe selektive Toxizität, die andere Organe unbeeinflusst lässt.<sup>[28]</sup> Toxine dienen daher häufig als wertvolle Leitsubstanzen, die durch Modifizierung des ursprünglichen Moleküls für die klinische Anwendung „verträglicher“ gemacht werden können.

Als reichhaltige Quellen für bioaktive Naturstoffe haben sich vor allem sessile, mechanisch wenig geschützte Invertebraten wie Schwämme oder Korallen erwiesen.<sup>[29]</sup> Da diese ortsgebundenen Organismen sich nicht durch Flucht retten können, verfügen sie über ein reichhaltiges Arsenal an toxischen Stoffen, mit denen sie sich gegen Fressfeinde, vor dem Überwachsen oder Besiedeln durch andere Organismen und vor Infektionen durch pathogene Pilze und Bakterien schützen.<sup>[28]</sup> Im Vergleich zu der Forschung an Schwämmen ist das Subphylum der Tunicata relativ unberührt, was eine Betrachtung ihrer chemischen Inhaltsstoffe im Hinblick auf unbekannte Strukturen vielversprechend macht. Die ausschließlich sessil auftretenden Tunicata beinhalten unter anderem auch die Klassen der *Asciaceae* (Ascidien, Seescheiden, griech. *askidion*: kleiner Weinschlauch), welche mit über 2000 Arten zum dominanten Bewuchs von Hartsubstraten im Flachwasser und weichem Substrat der Tiefsee gehören. Die Stammbezeichnung Tunicata wird daher auch oft als Synonym für Vertreter der Ascidien benutzt. Tunicaten produzieren eine Vielfalt an cytotoxischen und antimikrobiellen Verbindungen, die ihnen in ihrem Ökosystem zu überlebenswichtigen Vorteilen verhelfen. Wegen ihrer strukturellen Diversität und ihrer spezifischen Eigenschaften haben bislang einige dieser Sekundärstoffe Eingang in die pharmazeutische Industrie gefunden.<sup>[30]</sup> Ein Beispiel hierfür ist die Entwicklung des Antitumor-Wirkstoffs Ecteinascidin 743 (Abb. 5). Schon 1969 wurde in Extrakten von *Ecteinascidia turbinata*, einer koloniebildenden Ascidie der Karibik, eine cytotoxische Wirkung auf Tumorzellen nachgewiesen.<sup>[31]</sup> Die Isolierung der verantwortlichen Substanzen



**Abb. 5:** Die aus Ascidien isolierten Antitumor-Wirkstoffe Ecteinascidin 743 (links) und Didemnin B (rechts).

gestaltete sich aber durch ihre Instabilität schwierig, so dass erst zehn Jahre später durch die fortgeschrittene Technik die Isolierung von sechs verwandten Komponenten, den Ecteinascidien, gelang.<sup>[32]</sup> Ecteinascidin 743 wurde als Hauptmetabolit intensiv studiert. Es zeigte in der präklinischen Phase *in vitro*-Cytotoxizität gegen eine Reihe von Tumorzelllinien und gegen frisch explantierte humane Tumoren in Substanzkonzentrationen von weniger als 0.01 µM. Anschließend *in vivo*-Versuche der klinischen Phase I- und II-Studien bestätigten die bisherigen Ergebnisse durch eine Tumorreduktion bei Brust-, Haut-, Lungen- und Gebärmutterkrebs.<sup>[33]</sup> Der von dem spanischen Biotech-Unternehmen PharmaMar entwickelte Wirkstoff erhielt bereits im Mai 2001 durch die EMEA den Orphan Drug Status und ist seit neuestem unter dem Handelsnamen Yondelis<sup>®</sup> (Trabectedin) auf dem europäischen Markt erhältlich.<sup>[34]</sup>

Ein weiterer Wirkstoff von PharmaMar, der ebenfalls aus einer Ascidienart isoliert wurde, ist Dehydrodidemnin B (Aplidin<sup>®</sup>), das 1998 den ursprünglich getesteten Wirkstoff Didemnin B aufgrund seiner cardiotoxischen Eigenschaften ablöste.<sup>[33,35]</sup> Didemnin B, isoliert aus der koloniebildenden karibischen Ascidie *Trididemnum solidum*, zeigte in den Tests breite antivirale, cytotoxische und immunsuppressive Aktivität.<sup>[36]</sup> Es war der erste marine Naturstoff, der in klinischen Phase I- und II- Studien getestet wurde. Das darauf folgende Dehydrodidemnin B wurde ursprünglich aus der mediterranen Ascidie *Aplidium albicans* isoliert und wird inzwischen über Totalsynthese hergestellt.<sup>[30,37]</sup> Es verursacht als Proteinbiosynthese-Inhibitor z.B. die Repression des Gens für den Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF), einem Signalprotein, das die Bildung von Blutgefäßen anregt und damit auch die Versorgung von Tumorgewebe unterstützt.<sup>[38]</sup> Weitere cytotoxische Mechanismen von Aplidin<sup>®</sup> umfassen die Blockierung der Zellteilung und die Induktion von Apoptose.

Neben diesen medizinisch und pharmakologisch relevanten Substanzen wurden zahlreiche weitere Sekundärmetabolite aus Ascidien isoliert, die cytotoxische oder antivirale Eigenschaften besitzen. Hierzu gehören unter anderem auch die Pseudodistomine, die ersten Piperidinalkaloide, die aus marinen Organismen isoliert wurden.<sup>[25,30]</sup> Während die eingangs besprochenen Piperidinalkaloide ausschließlich dem terrestrischen Bereich entstammen und im Allgemeinen auch sehr gut untersucht wurden, so sind vergleichbare Vertreter aus dem marinen Lebensraum weitgehend unbekannt. Pseudodistomine haben jedoch nicht nur aus historischem Hintergrund heraus das Interesse der Wissenschaftler geweckt, wie noch eingehender gezeigt werden soll.

### 1.3 Vorkommen und Struktur der Pseudodistomine

Die ersten Piperidinalkaloide marinen Ursprungs wurden 1987 von ISHIBASHI *et al.* aus der Tunikate *Pseudodistoma kanoko* isoliert und bekamen die Bezeichnungen Pseudodistomin A und B.<sup>[39]</sup> 1995 folgte die Entdeckung des Pseudodistomin C aus der gleichen Tunikate<sup>[40]</sup> und zwei Jahre später isolierte FREYER *et al.* aus der Tunikate *Pseudodistoma megalarva* (s. Abb. 6)<sup>[41]</sup> die Pseudodistomine D, E und F (incl. B und C).<sup>[42]</sup> Beide Tunikaten (Manteltiere) gehören zur Klasse der Seescheiden (*Ascidiae*) und wurden vor der Küste von Ie Island, nordwestlich der japanischen Insel Okinawa in einer Tiefe von 5-10 Metern (*P. kanoko*)<sup>[39]</sup> und bei Palau (*P. megalarva*)<sup>[42]</sup> gesammelt. Sie bilden lockere, sessile Kolonien und erinnern entfernt in Form und Farbe an Erdbeeren. Am freien Körperende haben sie zwei Öffnungen. Durch eine tritt Wasser ein, durch die andere aus. Der Schleim überzogene Kiemendarm filtert Schwebepartikel aus, die in den Darm weiterwandern und, wenn genießbar, verdaut werden. Einzigartig ist, dass bei erwachsenen Tieren das farblose Blut vom Herzen mehrmals in die eine, dann in die andere Richtung gepumpt wird. Seescheiden sind Zwitter und ihre Befruchtung erfolgt meist im Wasser. Es entwickelt sich eine schwimmende Larve, die sich nach drei Tagen niederlässt und verwandelt. Die winzigen Kaulquappen ähnelnden Larven weisen Wirbeltiermerkmale auf, z.B. Schwanz, Neuralrohr, *Chorda dorsalis*, die bei Wirbeltieren embryonal angelegt wird.

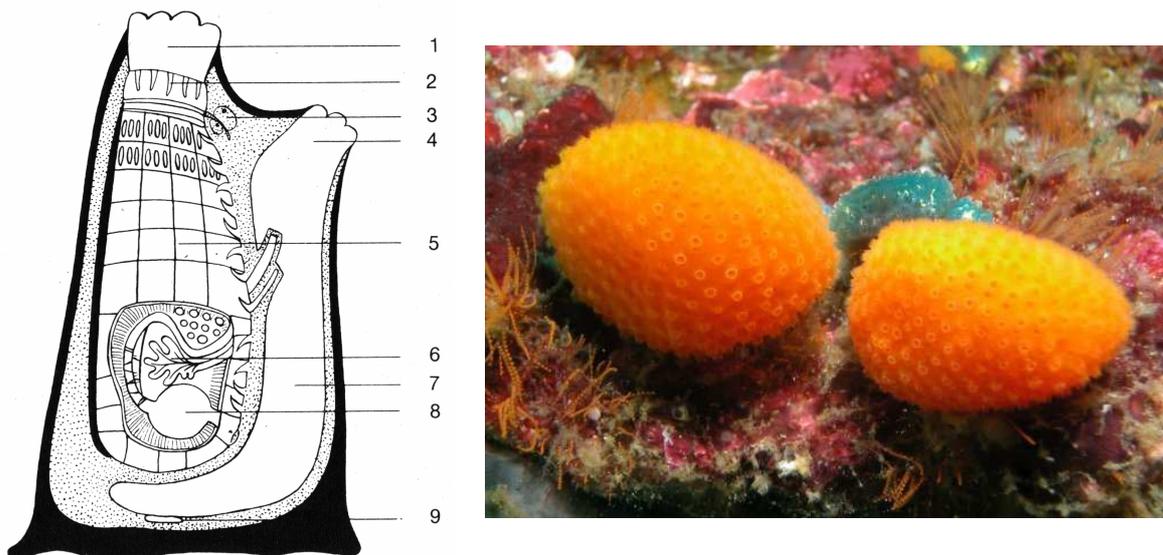


Abb. 6: links: innere Struktur der Seescheide *Ciona intestinalis*: 1. Mundsipto, 2. Tentakel, 3. Nervenganglion, 4. Ausströmsipto, 5. Pharynx od. Kiemendarm, 6. Gonade, 7. Kloakenraum, 8. Magen, 9. Herz;<sup>[43]</sup> rechts: *Pseudodistoma megalarva*<sup>[41]</sup>

Die Strukturaufklärung der Pseudodistomine A und B wurde anfangs anhand der acetylierten Verbindungen vorgenommen.<sup>[39,44,45,46]</sup> Einige Signale erschienen daher im <sup>1</sup>H-Spektrum verbreitert, weshalb die Position der Doppelbindungen in der Seitenkette nicht eindeutig geklärt werden konnte. Katalytische Hydrierung lieferte für beide Isomere das identische Tetrahydro-Derivat mit der Konfiguration 2*R*, 4*R* und 5*S* am Piperidingrundkörper. Nachdem NAITO *et al.* die ursprünglich vorgeschlagene Struktur von Pseudodistomin B durch deren Totalsynthese widerlegte, wurde die Position der Doppelbindungen durch chemischen Abbau (Ozonolyse) des natürlichen acetylierten Pseudodistomins bestimmt.<sup>[47]</sup> Einige Jahre später wurde bei weiteren Untersuchungen der Inhaltsstoffe von *P. kanoko* neben verschiedenen Sphingosin ähnlichen Alkaloiden das Pseudodistomin C isoliert, das eine neue Konfiguration von 2*R*, 4*S*, 5*R* am Grundkörper aufwies, und zwei zusätzliche Doppelbindungen in der Seitenkette.<sup>[40]</sup> Die später aus *P. megalarva* isolierten Pseudodistomine D und F setzen sich aus jeweils zwei Teilstrukturen der schon aus *P. kanoko* isolierten Verbindungen zusammen. Eine neue, dritte Grundstruktur mit der Konfiguration 2*R*, 4*S* und 5*S* wurde mit dem aus *P. megalarva* ebenfalls isolierten Pseudodistomin D erhalten. Alle bisher isolierten natürlichen Pseudodistomine weisen in der 2-Position (*R*)-Konfiguration auf und besitzen mit Ausnahme von Pseudodistomin A das gleiche endständige C<sub>11</sub>-Teilstück.

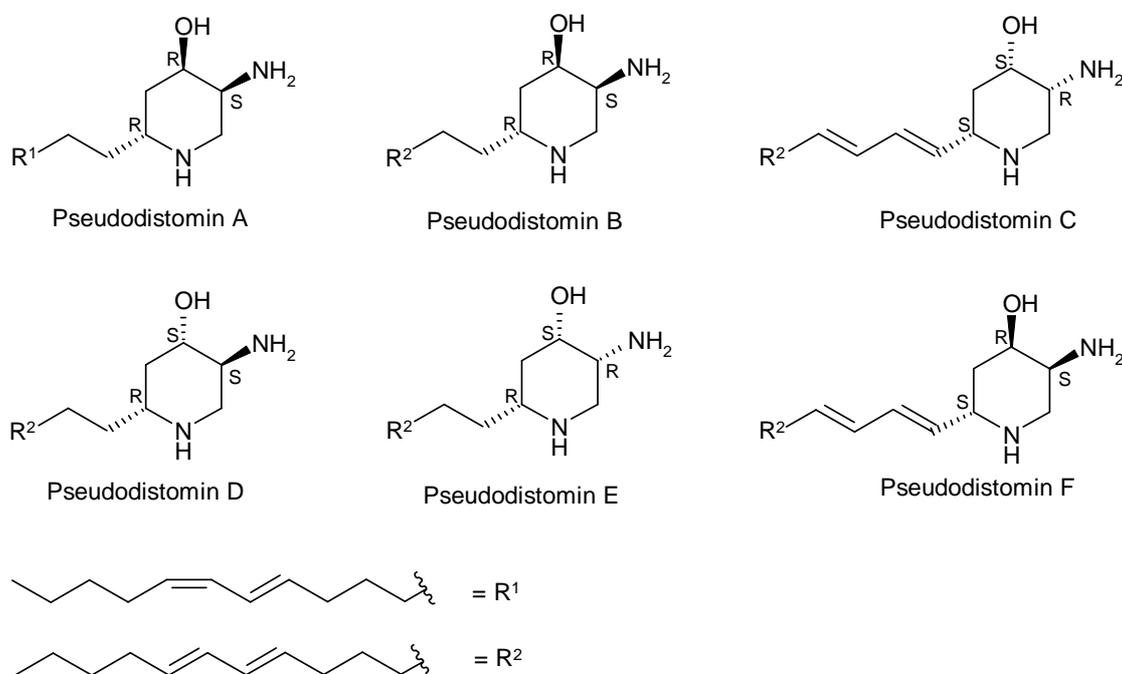
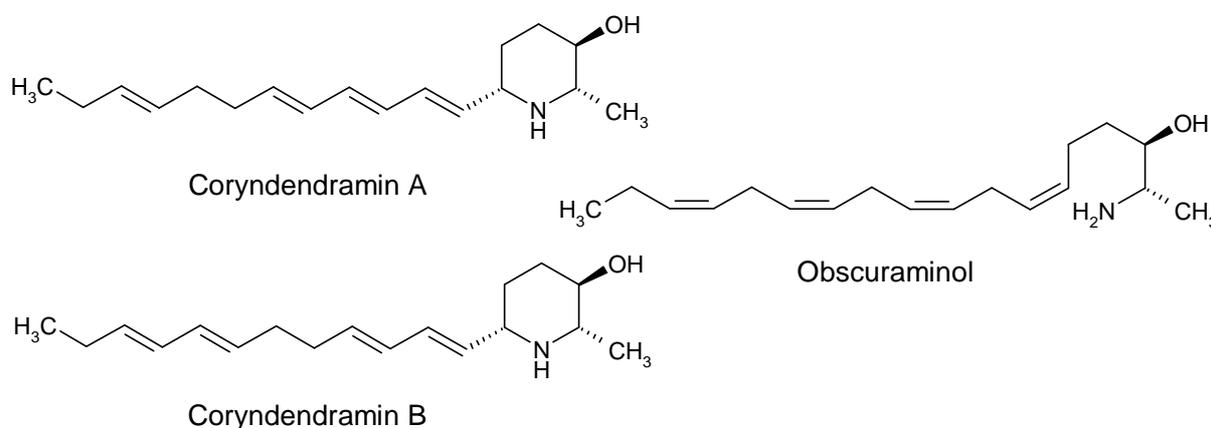


Abb. 7: Pseudodistomine aus *Pseudodistoma kanoko* (A-C) und *P. megalarva* (B-F).

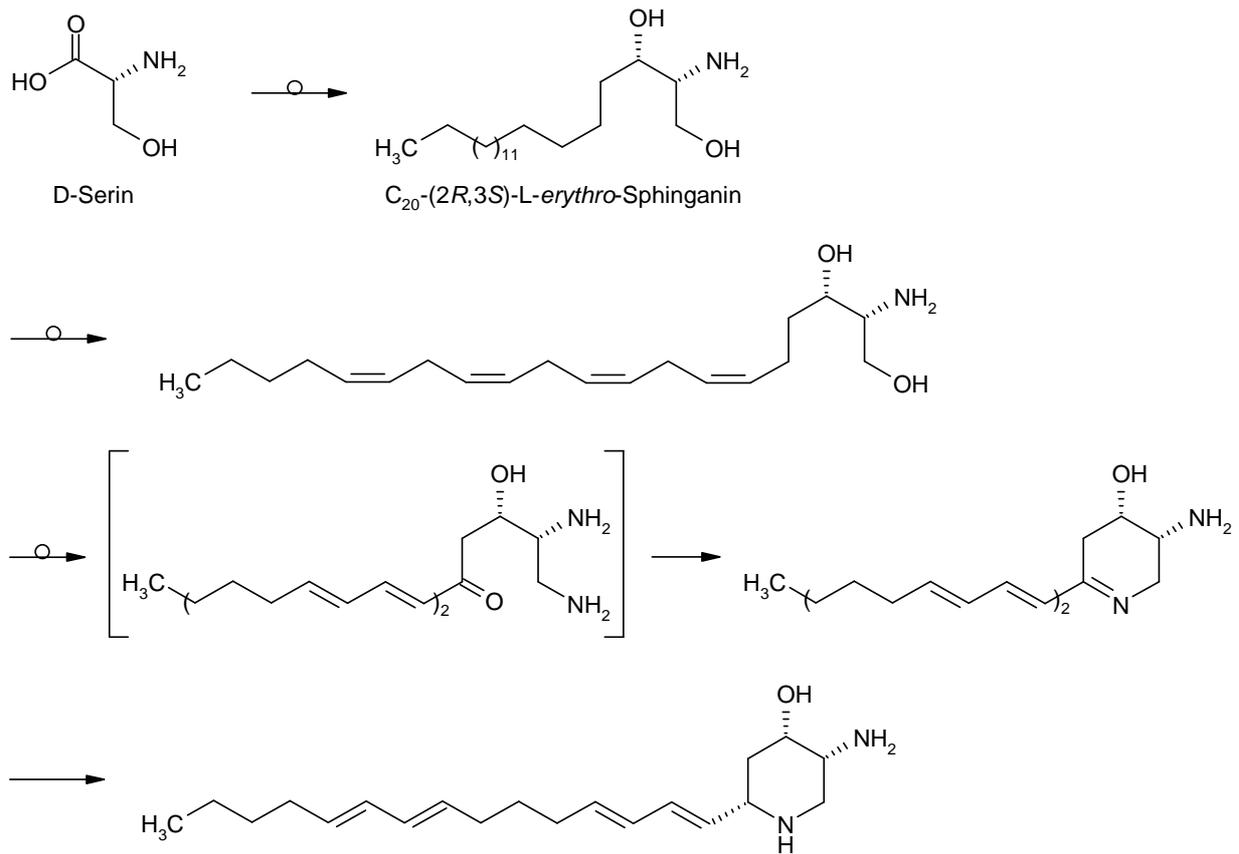
## 1.4 Biogenese der Pseudodistomine

Der genaue Hergang der Biogenese von Pseudodistominen ist bis heute noch ungeklärt, doch aufgrund verschiedener Verbindungen, die aus Tunikaten isoliert wurden, lässt sich die Biosynthese teilweise rekonstruieren. KOBAYASHI *et al.* postulierte 1996 deren Abstammung aus den Sphingosinen, welche die gleiche Konnektivität der C-, O- und N-Atome und gleiche Kohlenstoffanzahl aufweisen.<sup>[48]</sup> Diese Annahme wurde vor allem durch die Verbindungen Leucetamol A und Crucigasterin gestützt, deren Biosynthese aus L- oder D-Alanin in analoger Weise der Biosynthese von Pseudodistominen folgen soll. Die um 2000 von LINDQUIST *et al.* isolierten Piperidinalkaloide Corydendramin A und B sind in ihrer Struktur den Pseudodistominen sehr ähnlich.<sup>[49]</sup> Obscuraminol A, isoliert aus der Tunikate *Pseudodistoma obscurum* und ein Strukturisomeres zu Crucigasterin, könnte ein direkter Vorläufer dieser Piperidinalkaloide sein.<sup>[50]</sup> Die Strukturen sprechen im Grunde genommen dafür, dass Dehydrogenasen zunächst C5-C6- oder C6-C7-Doppelbindungen einführen, jedoch keine C4-C5-Doppelbindungen, wie es beim Sphingosin (4-Sphingenin) der Fall ist.



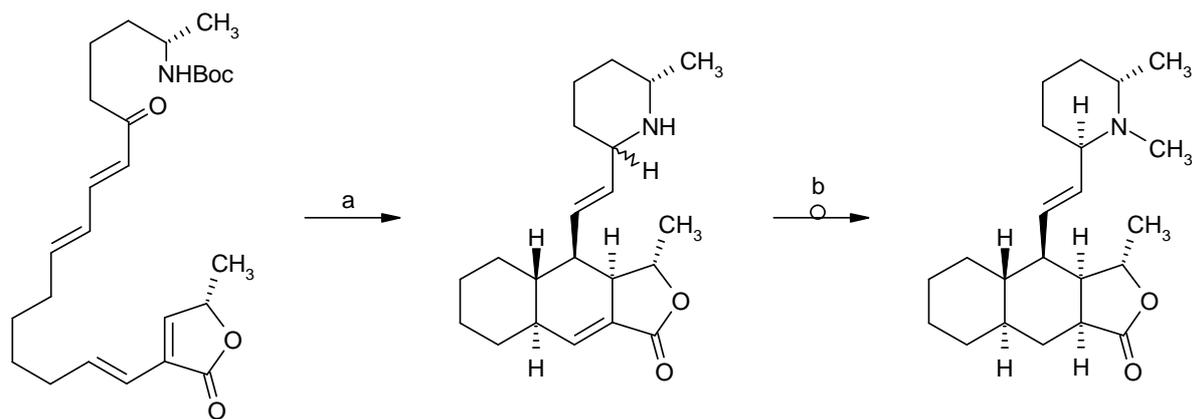
**Abb. 8:** Verbindungen aus *Corydendrum parasiticum* (links) und *Pseudodistoma obscurum* (rechts).

Die Biosynthese für beispielsweise Pseudodistomin C könnte daher wie in Schema 1 dargestellt aussehen. Ausgehend von D-Serin bildet sich das schon von KOBAYASHI *et al.* postulierte C<sub>20</sub>-(2*R*,3*S*)-L-*erythro*-Sphinganin. Eine derartige Biogenese über den Acetat-Malonat-Weg von Sphingosin-verwandten Alkaloiden wurde inzwischen von KUSANO *et al.* durch Fütterungsexperimente mit [1-<sup>13</sup>C]-Glucose bewiesen.<sup>[51]</sup> Der Cyclisierungsschritt könnte ähnlich der Biogenese von Piperidinalkaloiden aus Lysin, vermutlich über die Bildung eines  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Ketons laufen, welches sofort zum Imin cyclisiert. Das cyclische Imin



**Schema 1: Hypothetische Biosynthese von Pseudodistomin C.**

kann daraufhin selektiv zum Pseudodistomin reduziert werden. Einen vergleichbaren Reaktionsablauf demonstrierte BALDWIN *et al.* 2005 mit der biomimetischen Synthese von Himbacin (Schema 2).<sup>[52]</sup> Eine derartige Eintopfsynthese, bestehend aus einer Diels-Alder-Reaktion und selektiver Reduktion des Immoniumions, wäre durchaus auch für die Strukturen von Pseudodistomin C oder F denkbar. Bislang wurde jedoch noch kein Naturstoff gefunden, der für die Existenz einer kombinierten Imin-Bildung mit anschließender Diels-Alder-Reaktion beim Pseudodistomin spricht. Ein weiteres Beispiel für diesen Reaktionstyp findet man z.B. in der Biogenese des marinen Naturstoffs Pinnatoxin.<sup>[53]</sup> Vielleicht ist es nur Zufall, dass Pseudodistomin C diese Möglichkeit offen lässt, vielleicht bilden sich aber auch die für die Diels-Alder-Reaktion notwendigen konjugierten Doppelbindungen erst nach Ausbildung des gesättigten Piperidinrings.



**Schema 2: Biomimetische Totalsynthese des (+)-Himbacin von BALDWIN *et al.* 2005;**<sup>[52]</sup> a) TFA, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, danach NaBH<sub>3</sub>CN; b) 1. Boc<sub>2</sub>O, NEt<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 2. H<sub>2</sub>, PtO<sub>2</sub>, EtOH, 3. TFA, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, danach HCHO, NaBH<sub>3</sub>CN, CH<sub>3</sub>CN.

## 1.5 Pharmakologische Perspektiven von Sphingosinderivaten, insbesondere von Pseudodistominen

Die Verwandtschaft von Pseudodistominen und strukturell ähnlich gebauten Sphingosinen wird auch im Vergleich ihrer physiologisch aktiven Verbindungen deutlich. Wichtigster Aspekt ist hierbei der potentielle Einsatz dieser Verbindungen in der Krebstherapie. Wie sich herausstellte, spielen Ceramide, die acylierten Sphingosinderivate, eine zentrale Rolle in mitogenen Stoffwechselfvorgängen, vor allem aber in der Einleitung der Apoptose. Wichtige strukturelle Faktoren dieser Sphingosinderivate sind hierbei die C4-C5-Doppelbindung, da Dihydroceramid nicht mehr apoptotisch wirkt, als auch der *N*-Acylrest. Die Phosphorylierung zum Sphingosin-1-phosphat und der Serin-Grundkörper scheinen für die apoptotische Wirkung essentiell zu sein.<sup>[54]</sup> Als Beispiele für die große Gruppe der auf Serin basierenden Ceramide sind die beiden Ceramid-1-sulfate **1** und **2** aus *Watersipora cucullata*, einer japanischen Bryozoe, erwähnenswert (Abb. 9).<sup>[55,56]</sup> Beide Moleküle stellen potente Inhibitoren der humanen DNA-Topoisomerase I, einem Enzym der Zellreplikationsmaschinerie, dar. In Anbetracht der Beteiligung von Topoisomerase I an zahlreichen essentiellen genetischen Prozessen wurde das Enzym in den vergangenen Jahren als primäres Angriffsziel einer neuen Generation von Cytostatika erkannt. Weitere Beispiele sind die von NATORI *et al.* entdeckten  $\alpha$ -Galactoceramide (Agelasphine), insbesondere **3**, vom Schwamm *Agelas mauritanus* – diese Verbindung zeigten gute *in vivo* Antitumor-Aktivität gegen das B16 Melanom, während es keine Cytotoxizität aufweist.<sup>[57]</sup> Pachastrisamin (**4**), ein

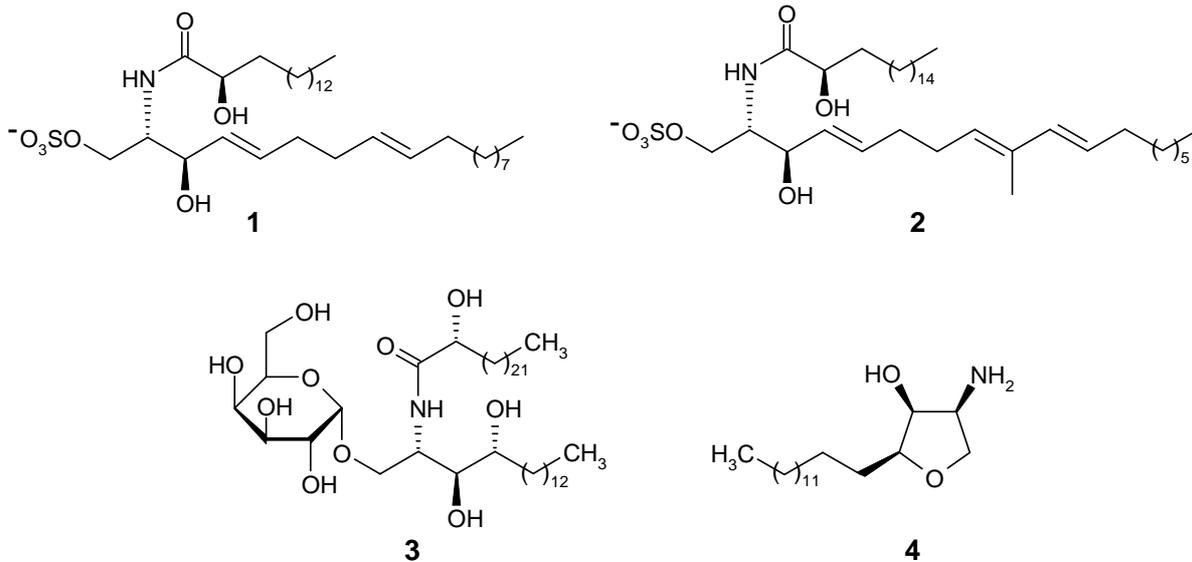


Abb. 9: Ceramid-1-sulfate aus *Watersipora cucullata* (1 und 2) und  $\alpha$ -Galactoceramid aus *Agelas mauritianus* (3) und Pachastrisamin (4).

Sphingosinderivat vom Schwamm *Pachastrissa sp.* zeigt eine cytotoxische Wirkung mit einer  $IC_{50}$  von 0.01  $\mu\text{g/ml}$  gegen P388, A-549, HT-29 und MEL28 Tumor-Zelllinien.

Als amphiphile Verbindungen haben Sphingosinderivate die geeigneten physikochemischen Eigenschaften in Tumorzellen einzudringen und die Zelle, beispielsweise durch Auslösen der Apoptose, zu zerstören.<sup>[58]</sup> Die Zellen können jedoch gegen die toxischen Substanzen resistent werden. Zu den Mechanismen, die eine Resistenz auslösen, gehören die verminderte Aufnahme, die verstärkte Entgiftung und die erhöhte Ausscheidung von Toxinen. Darüber hinaus kann es zu einer Modifizierung von Zielproteinen kommen. Meistens führt die Kombination dieser Mechanismen zur so genannten Multiresistenz (multidrug resistance „MDR“), in der die Zelle nicht nur gegenüber der ursprünglichen Substanz, sondern zusätzlich gegenüber einer Vielzahl von Zytostatika resistent ist.<sup>[59]</sup> Heute weiß man, dass dieses Phänomen der Multiresistenz auf Membranproteine zurückzuführen ist, welche eine große Anzahl von Giftstoffen aus der Zelle transportieren können. Sie gehören zur Klasse der ABC-Transporter („ATP-Binding-Cassette“).<sup>[60]</sup> Einige Transporter transportieren Moleküle in die Zelle hinein, andere sorgen für eine Ausschleusung. P-Glycoprotein (PGP), das vor knapp 30 Jahren von JULIANO und LING entdeckt wurde, ist der derzeit am besten erforschte ABC-Transporter. PGP ist wahrscheinlich für die Resistenz gegen viele Chemotherapeutika verantwortlich, wie z.B. Paclitaxel, Anthracycline und Catharanthus-Alkaloide. Es transportiert große amphiphile Moleküle, die 200 bis fast 1900 Da wiegen.

Um die Multiresistenz der Tumorzellen zu umgehen ist die Entwicklung neuartiger Chemostatika nach wie vor erforderlich. Eine dieser neuen Leitstrukturen ist im

Pseudodistomin vorzufinden. Im Kapitel 1.1 wurde schon auf verschiedene Aspekte dieser Sphingosin-artigen Piperidinalkaloide eingegangen. Bei den Pseudodistominen A und B wurde bislang eine *in vitro* Antitumor-Aktivität gegen Mäuseleukämiezellen L1210 ( $IC_{50} = 2.5$  und  $0.4 \mu\text{g/ml}$ ) und L5178Y ( $IC_{50} = 2.4$  und  $0.7 \mu\text{g/ml}$ ) nachgewiesen. 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>[39]</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>[40]</sup>

Weitere Untersuchungen wurden 1997 von FREYER *et al.* mit speziellen Hefekulturen von *Saccharomyces cerevisiae* durchgeführt.<sup>[42]</sup> Die Pseudodistomine B bis F zeigten hierin eine deutliche cytotoxische Wirkung, und speziell Pseudodistomin C wies ein vergleichbares Aktivitätsprofil wie der cytotoxische und DNA-schädigende Topoisomerase-II-Inhibitor Amsacrin auf. Ergänzende Versuche zeigten jedoch deutlich, dass die cytotoxische Wirkung der Pseudodistomine nicht auf DNA-Schädigung zurückzuführen ist. Der Wirkmechanismus ist daher nach wie vor unklar. An dieser Stelle sei darauf hingewiesen, dass auch der offenkettige Precursor Obscuraminol A (Abb. 8) eine Wirkung von  $1 \mu\text{g/ml}$  gegen die Tumorzelllinien des Mäuse-Lymphom P-388, des humanen Lungencarcinom A-549 und des humanen Dickdarmkrebs HT-29 aufweist.<sup>[50]</sup> Entsprechende Precursoren für die Pseudodistomine wurden noch nicht gefunden.

Obwohl sich alle bekannten Pseudodistomine in ihrer Wirkung ähnlich sind, besitzen Pseudodistomin C und F als Allylamine ein zusätzliches pharmakologisch wichtiges Strukturmerkmal. Allylamine haben durch ihre antimykotische Wirkung Verwendung als Arzneistoffe zur Bekämpfung von Pilzinfektionen der Haut und der Nägel gefunden. Das Allylamin Terbinafin (Abb. 10), als Hydrochlorid unter dem Namen Lamisil<sup>®</sup> bekannt,

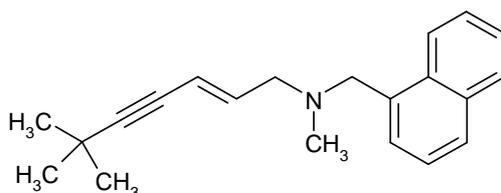


Abb. 10: Das Antimykotikum Terbinafin.

gehört zu den sog. Squalen-Epoxidasehemmern, die in einem frühen Stadium in die Ergosterol-Synthese eingreifen, und das Enzym Squalen-Epoxidase hemmen, das für die Umwandlung von Squalen in Lanosterol verantwortlich ist.<sup>[61]</sup>

Beispiele für antibiotisch wirksame Piperidinalkaloide mit Allylaminstruktur (2-Vinylpiperidine) sind Microconin (Kap. 1.1) oder auch (+)-Dienomycin C (**5**) aus *Streptomyces* MC67-C1.<sup>[62,63]</sup> Dass die Piperidin-Struktur nicht zwangsläufig für die cytotoxische Wirkung Voraussetzung ist, beweist das offenkettige aliphatische Allylamin **6** aus der südafrikanischen Ascidie *Pseudodistoma sp.*. Verbindung **6** zeigte cytotoxische Wirkung gegen vier verschiedene humane Tumorzelllinien, mit einem IC<sub>50</sub> von ungefähr 6.0 µg/ml.<sup>[64]</sup> Aus der gleichen Ascidie wurden aber auch Allylamine isoliert, die keine cytotoxische Wirkung aufweisen.

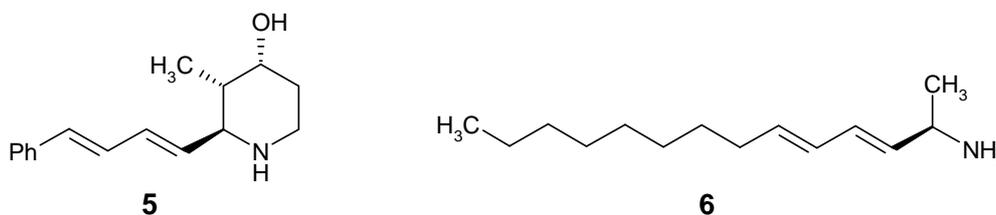


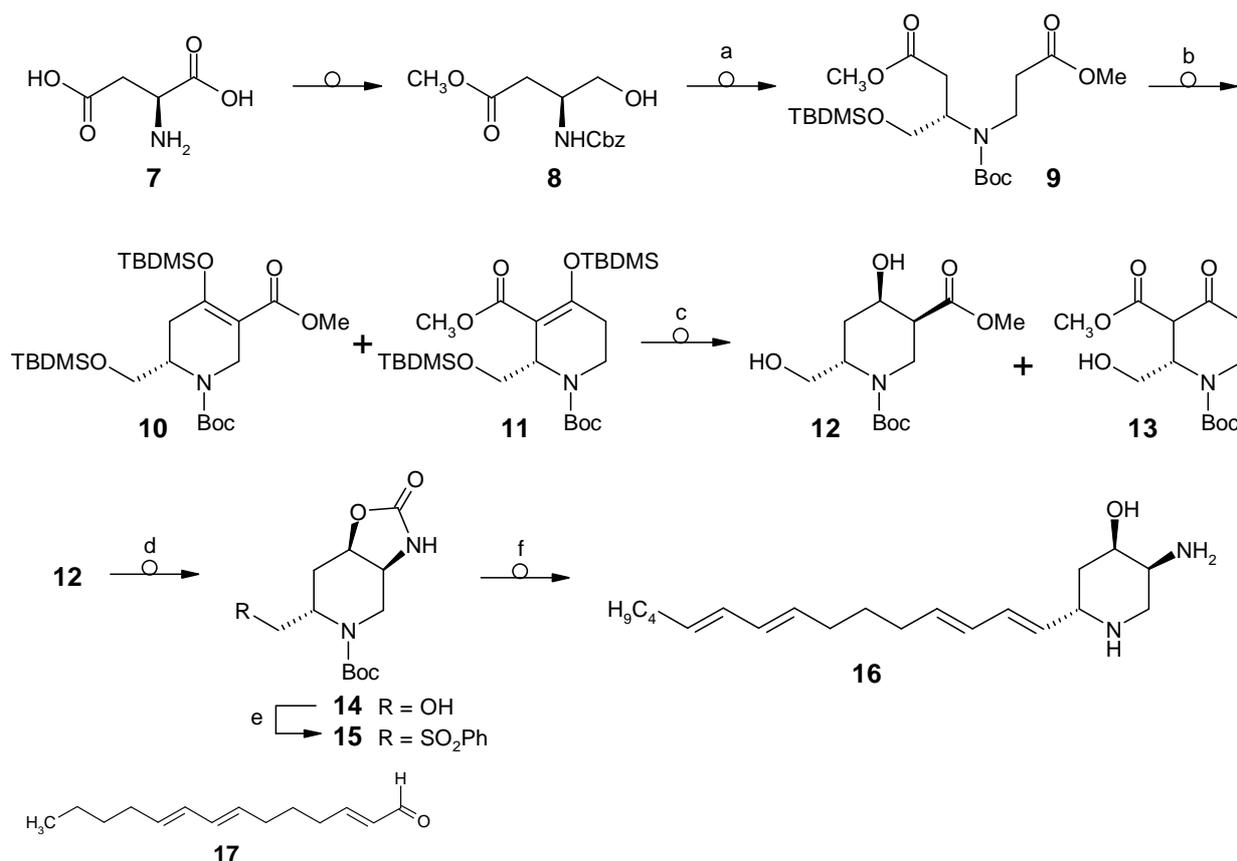
Abb. 11: (+)-Dienomycin C (**5**); Allylamin aus der Ascidie *Pseudodistoma sp.* (**6**).

## 1.6 Literaturbekannte Synthesen der Pseudodistomine

Die ersten Versuche zur Darstellung von Pseudodistominen beschränkten sich vor allem auf die Strukturaufklärung der damals bekannten Pseudodistomine A und B. So veröffentlichte NAITO *et al.* 1992 die erste Totalsynthese des (±)-Tetrahydroacetats dieser Pseudodistomine über eine reduktive Photocyclisierung eines Enamids mit anschließender photoinduzierter radikalischer  $\alpha$ -Acylamino-Allylierung.<sup>[44]</sup> Aufbauend auf dieser allgemeinen Synthesestrategie wurden die (±)-Tetrahydroacetate von Pseudodistomin A und B als auch verschiedene Regioisomere in der Dienylseitenkette hergestellt.<sup>[65,66]</sup> Einen weiteren Zugang zum Tetrahydro-Pseudodistomin A und B fand diese Arbeitsgruppe über die Cycloaddition von Nitronen.<sup>[67]</sup> Die stereoselektive Totalsynthese von racemischen Tetrahydropseudodistominen gelang NATSUME *et al.* ausgehend von 4-Trimethylstannylpyridin, wobei die wesentlichen Zwischenschritte aus einer Addition von Singulett-Sauerstoff und einer 1,3-Heteroatom-Transposition bestehen.<sup>[68]</sup> Innerhalb unserer eigenen Arbeitsgruppe gelang es WEIS 1996 ausgehend von D-Xylose den vollständig geschützten Heterocyclus der nichtracemischen Pseudodistomine A und B herzustellen.<sup>[69]</sup> Die hierfür im Arbeitskreis

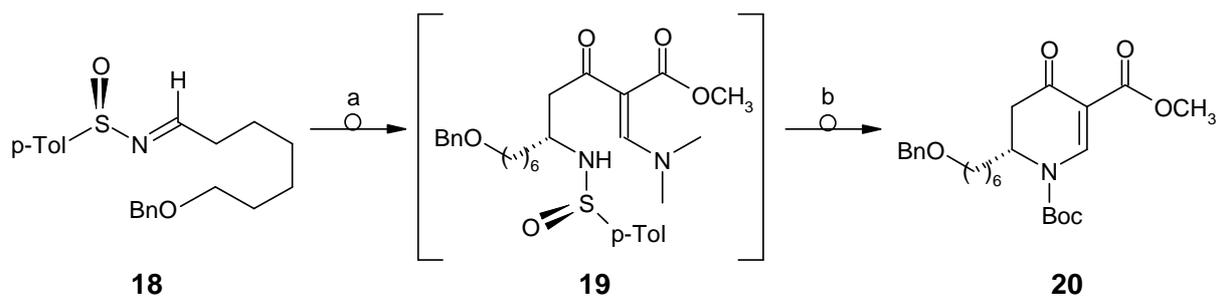
eingeführte Tandem Wittig-[3+2]-Cycloaddition entwickelte sich zum festen Bestandteil unserer Arbeitskreischemie. Eine Strategie für die stereoselektiven Totalsynthesen der Pseudodistomine B und F wurde schließlich von MA *et al.* vorgestellt.<sup>[70]</sup> Die Vorgehensweise soll anhand Pseudodistomin F veranschaulicht werden (Schema 3).

Die Synthese beginnt mit dem geschützten L-Asparaginsäurederivat **8**, bei dem nach Abwandlung der Schutzgruppen über eine Michael-Addition Methylacrylat an die Aminofunktion addiert wird. Eine nachfolgende Dieckmann-Kondensation und Schützen der Hydroxyfunktion liefert ein Gemisch der Enoether **10** und **11**, aus welchem nach der diastereoselektiven Hydrierung der  $\beta$ -Hydroxyester **12** säulenchromatographisch abgetrennt werden kann. Im weiteren Verlauf wird der hydrolysierte Ester über eine Curtius-Umlagerung zum Isocyanat abgebaut, welches sofort mit der benachbarten Hydroxyfunktion zum entsprechenden Oxazolidinon schließt. Die beschriebene Einführung der Phenylsulfonylgruppe lässt eine Epimerisierung am C-2-Kohlenstoff nicht zu, wie es beim Kettenaufbau über ein Piperidin-2-carbaldehyd auftreten kann. Abschließende Julia-



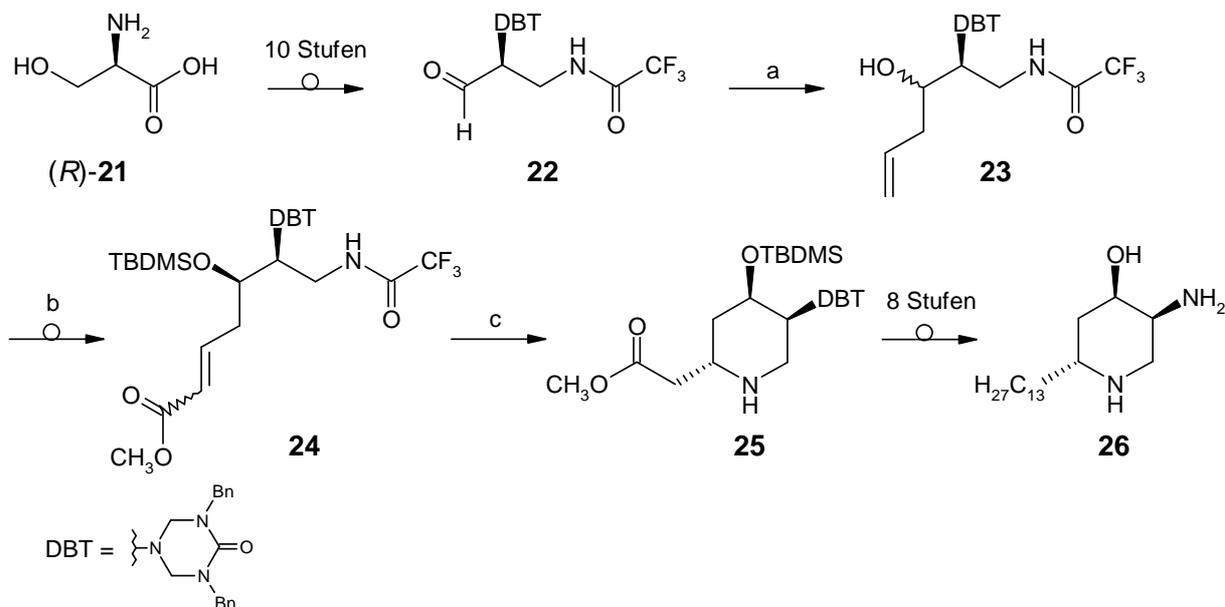
**Schema 3: Totalsynthese von Pseudodistomin F nach MA *et al.***; a) 1. TBDMSCl, NEt<sub>3</sub>, 2. Pd/C, H<sub>2</sub>, 3. Methylacrylat 4. (Boc)<sub>2</sub>O; b) 1. Na, EtOH, Benzol, 2. TBDMSCl, DMAP; c) 1. Raney Ni, H<sub>2</sub>, 80 atm, 80 °C; 2. TsOH, MeOH; d) 1. TBDPSCI, NEt<sub>3</sub>, 2. NaOH, 3. DPPA, NEt<sub>3</sub>, 4. *n*-Bu<sub>4</sub>NF; e) 1. MsCl, NEt<sub>3</sub>, 2. PhSH, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 3. MCPBA; f) 1. *n*-BuLi, **17**, 2. BzCl, NEt<sub>3</sub>, 3. 6% Na-Hg, 4. KOH, 5. HCl, MeOH.

Olefinierung liefert nach Abspaltung der Schutzgruppen Pseudodistomin F in einer Gesamtausbeute von 5 % ausgehend von **8**. Der Aufbau des Piperidinrings wurde später von DAVIES *et al.* über die intramolekulare Michael-Addition mit nachfolgender retro-Michael-Eliminierung des *N*-Sulfimin- $\beta$ -ketoesterenaminon **19** bewerkstelligt. Die Synthese verkürzt insgesamt den von MA *et al.* entwickelten Zugang zum Pseudodistomin B und umgeht die Bildung des Enolethergemisches, bestehend aus **10** und **11**.



**Schema 4: Aufbau des Piperidinrings nach DAVIES *et al.* 2005;** a) 1. NaHMDS, MeCO<sub>2</sub>Me, -78 °C, 2. NaHMDS, MeCO<sub>2</sub>Me, -78 °C, 3. Me<sub>2</sub>NCH(OMe)<sub>2</sub>; b) 1. 4N HCl, Dioxan, 2. (Boc)<sub>2</sub>O, DMAP, Et<sub>3</sub>N.

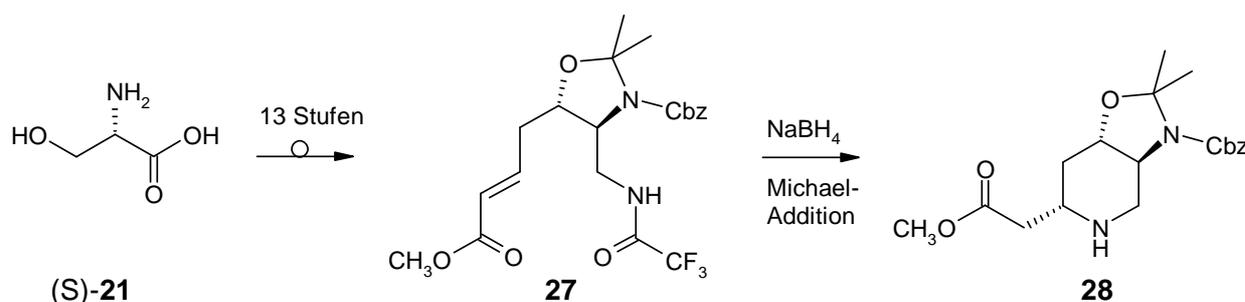
Versuche zur asymmetrischen Synthese der Pseudodistomine erfolgten auch über verschiedene Wege ausgehend von D- bzw. L-Serin. Die Darstellung des ( $\pm$ )-Tetrahydropseudodistomins von KNAPP *et al.* benötigt ausgehend von D-Serin noch ganze 10 Stufen bevor das C<sub>3</sub>-Kohlenstoffgerüst des Aldehyds **22** über die Umsetzung mit Allyltrimethyl-



**Schema 5: Stereoselektive Totalsynthese des ( $\pm$ )-Tetrahydropseudodistomins nach KNAPP *et al.* 1993;** a) Allyltrimethylstannan, BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -78 °C → -20 °C; b) 1. TBDMS-OTf, DIPEA, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C, 2. OsO<sub>4</sub>, NMO, Aceton, *n*-BuOH, H<sub>2</sub>O, 3. NaIO<sub>4</sub>, THF, H<sub>2</sub>O, 4. Ph<sub>3</sub>P=CHCO<sub>2</sub>Me, 70 °C; c) NaBH<sub>4</sub>, MeOH.

stannan weiter aufgebaut wird. Der Ringschluß zu **25** erfolgt auch hier über eine intramolekulare Michael-Addition.<sup>[71]</sup>

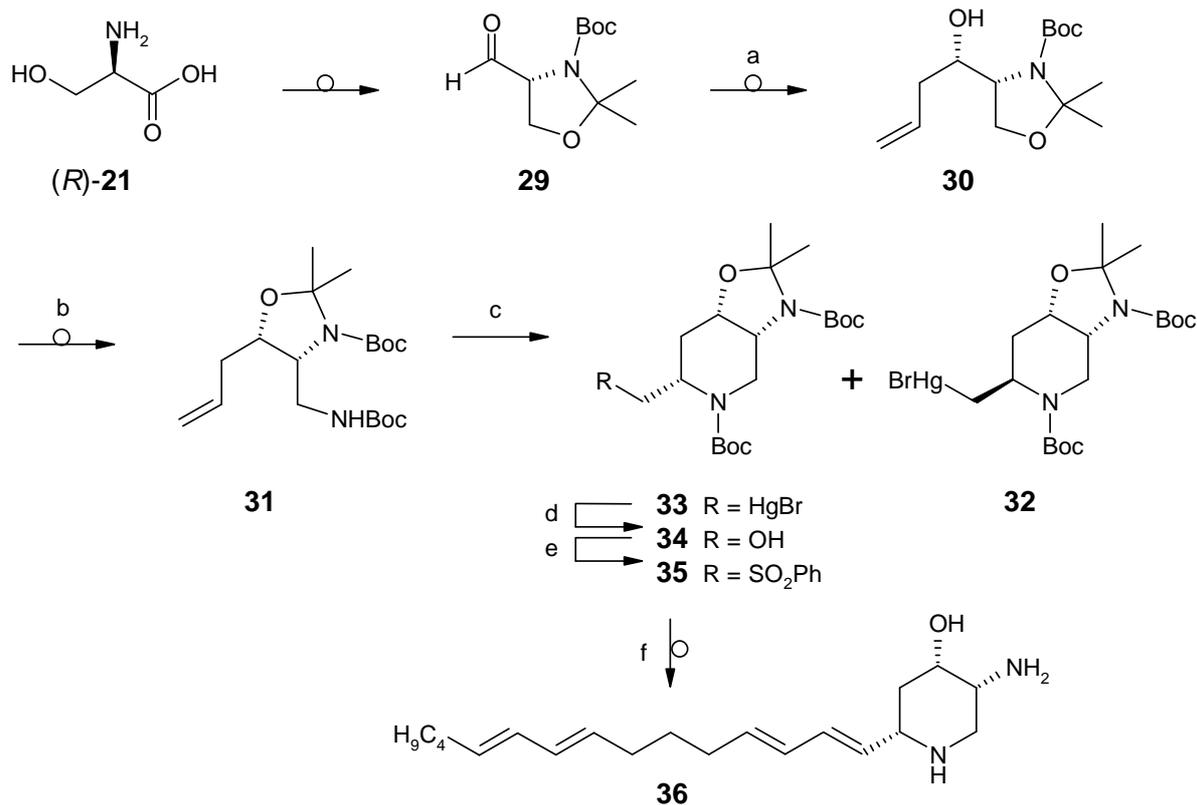
Die Michael-Addition wurde letztendlich auch noch von HADDAD *et al.* zum Aufbau des Grundkörpers von Pseudodistomin D genutzt. Ausgehend von L-Serin wurde in 13 Stufen der offenkettige  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Ester **27** hergestellt, der nach reduktivem Entschützen des Trifluoracetamids zum Piperidyllessigsäureester **28** schließt (Schema 6).<sup>[72]</sup>



Schema 6: Grundkörperaufbau des Pseudodistomins D nach HADDAD *et al.* 2005.

Die endgültige stereoselektive Totalsynthese des Pseudodistomin D gelang TROST *et al.* 2005 über eine relativ kurze Synthesesequenz durch Anwendung einer dynamisch kinetisch asymmetrischen Transformation (DYKAT) eines Vinylaziridins.<sup>[73]</sup>

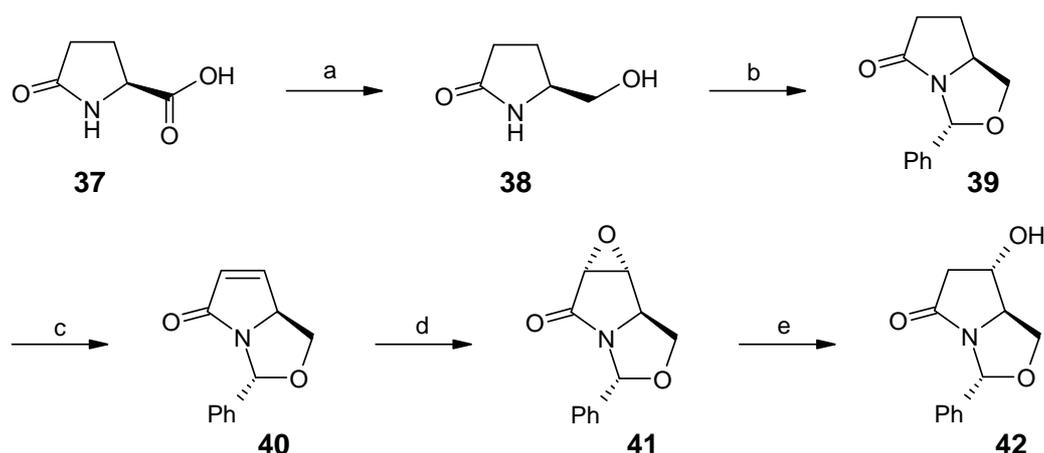
KOBAYASHI *et al.* veröffentlichten 1996 kurz nach der Entdeckung des Pseudodistomin C dessen stereoselektive Totalsynthese (Schema 7).<sup>[74]</sup> Auch hier wurde zunächst ausgehend von D-Serin der in organischen Synthesen häufig eingesetzte chirale Baustein Garner-Aldehyd **29** synthetisiert. Nach Umsetzung des Garner-Aldehyds mit einem Allylgrignard wurde der racemische Alkohol mit Dess-Martin Periodinan zum Keton aufoxidiert und mit Zinkborhydrid stereoselektiv zu **30** reduziert. Das Acetal wurde in einer dreistufigen Sequenz umgelagert, die primäre Hydroxylgruppe über eine Mitsunobu-Reaktion gegen Phthalimid ausgetauscht und über eine Hydrazinolyse nach Ing-Manske das Amin freigesetzt. Eine Mercurierungsreaktion mit  $\text{Hg}(\text{OAc})_2$  des geschützten Amins **31** lieferte die stabilen Verbindungen **32** und **33** in einem Verhältnis von 1 : 1.5. Oxidative Demercurierung von **32** führt zum Alkohol **34**, der in zwei weiteren Stufen den *all-cis*-konfigurierten Phenylsulfon-Grundkörper **35** liefert. Das Phenylsulfon ermöglicht letztendlich den Aufbau der Seitenkette über eine Julia-Olefinierung, wobei die Ausbeute der vermutlich nicht optimierten Vorschrift bescheidene 13% betrug und nach vollständigem Entschützen lediglich 4.1 mg Pseudodistomin C lieferte. Das Triacetat des synthetischen Pseudodistomins C hat einen  $[\alpha]_D^{23}$  von  $+43^\circ$  und weicht stark vom Drehwert des natürlichen Isomers ab, welches einen



Identifiziert, aber nicht diastereomerenrein isoliert!

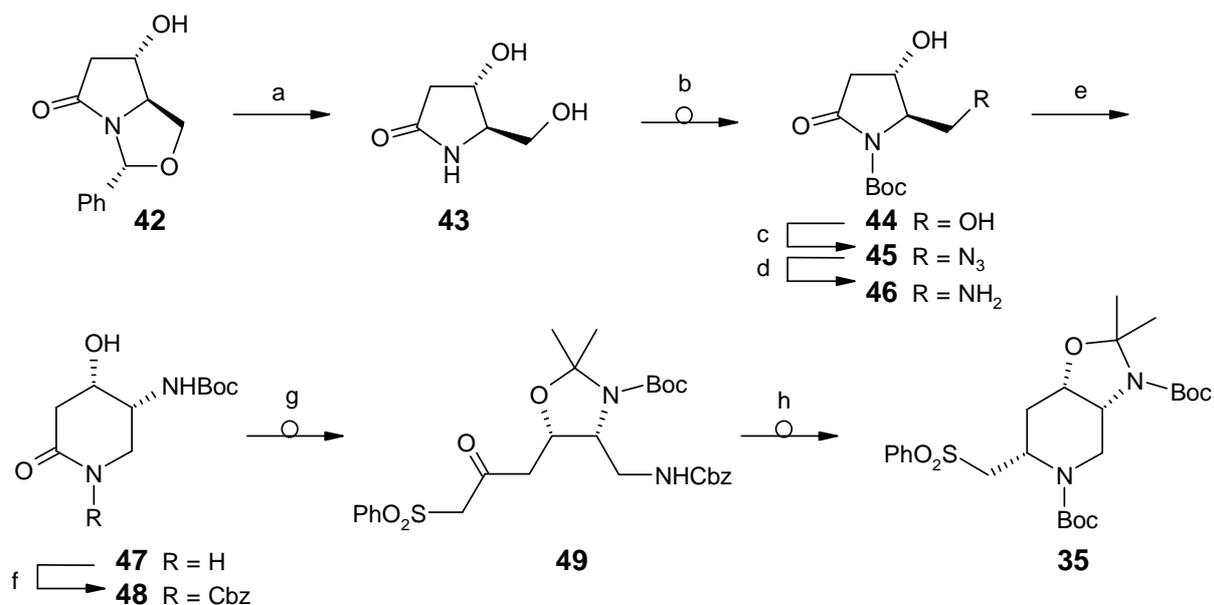
**Schema 7: Totalsynthese von Pseudodistomin C nach KOBAYASHI *et al.* 1996;** a) 1. CH<sub>2</sub>=CHCH<sub>2</sub>MgBr, 2. Dess-Martin Periodinan, DMF, 3. Zn(BH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>; b) 1. *p*-TsOH, MeOH, 2. PivCl, Pyridin, 3. 2,2-Dimethoxypropan, BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>, 4. 2.5N KOH, MeOH, 5. Phthalimid, DIAD, PPh<sub>3</sub>, 6. H<sub>2</sub>NNH<sub>2</sub> · H<sub>2</sub>O, EtOH, 7. (Boc)<sub>2</sub>O, NaOH, Dioxan; c) 1. Hg(OAc)<sub>2</sub>, CHCl<sub>3</sub>, 2. NaBr, NaHCO<sub>3</sub>; d) O<sub>2</sub>, NaBH<sub>4</sub>, DMF; e) 1. (PhS)<sub>2</sub>, *n*-Bu<sub>3</sub>P, Pyridin, 2. 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; f) 1. *n*-BuLi, 17, THF-HMPA, BzCl, 2. NaHg, MeOH, 3. 3 N HCl, EtOAc.

[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>22</sup> von +85° besitzt. Eine genauere Untersuchung der Spaltungsprodukte des ozonolysierten Pseudodistomintriacetats mittels chiraler HPLC ergab für das Produkt angeblich einen *ee* von 60%. Dieses eher unbefriedigende Ergebnis und die Tatsache, dass bisher noch keine Totalsynthese von Pseudodistomin E veröffentlicht wurde, führten zur eifrigen Suche nach weiteren Darstellungsmöglichkeiten. Der Bicyclus **42** scheint hierzu die bislang effizienteste Möglichkeit zur Darstellung der geeigneten Konstitution als auch Konfiguration der Stereozentren zu bieten. Die Synthese dieses Bausteins wurde von HERDEIS und HUBMANN 1994 erstmals veröffentlicht und wurde von LANGLOIS für die formale Totalsynthese von Pseudodistomin C eingesetzt.<sup>[75,76]</sup> TANAKA *et al.* und MARTIN versuchten etwa zeitgleich diese Syntheseroute zu optimieren, um sie zu Ende zu führen.<sup>[77,78]</sup> Ein intensiv untersuchtes Problem ist unter anderem die reduktive Ringöffnung des Epoxids **41**. Da sich das Epoxid unerwartet schlecht von Nucleophilen öffnen lässt, liefert die Reduktion mit dem kostenintensiven Samarium(II)iodid immer noch die besten Resultate (Schema 8).<sup>[79]</sup>



**Schema 8: Darstellung der Schlüsselverbindung von LANGLOIS, TANAKA *et al.* und HERDEIS *et al.*;** a) 1. MeOH, H<sup>+</sup>, 2. NaBH<sub>4</sub>, EtOH; b) PhCHO, H<sup>+</sup>; c) 1. PhSO(OMe), KH, THF, 18-Krone-6/KCN, 2. Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Toluol, 130°C; d) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, *t*BuOOH, Bu<sub>4</sub>NF·H<sub>2</sub>O; e) SmI<sub>2</sub>, MeOH, THF, -78 °C<sup>[92]</sup> oder Al-Hg, NaHCO<sub>3</sub>, EtOH, Aceton<sup>[75]</sup> oder (PhSe)<sub>2</sub>, NaBH<sub>4</sub>, AcOH, EtOH.<sup>[77]</sup>

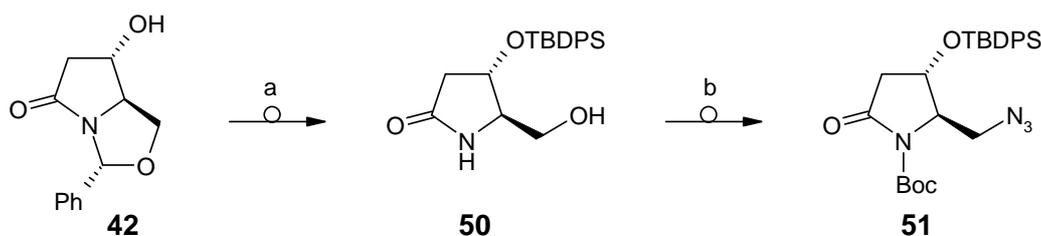
LANGLOIS hydrolysierte das Benzylidenacetal **42** und musste feststellen, dass die Hydroxyfunktion des Lactams **43** aufgrund von Löslichkeitsproblemen nicht in eine Abgangsgruppe überführt werden konnte (Schema 9).<sup>[80]</sup> Die Verbindung wurde daher über Acetalisierung mit Ethoxyethen in Lösung gebracht, am Lactamstickstoff eine Boc-Schutzgruppe angebracht und das Acetal zu **44** hydrolysiert. Die primäre Hydroxyfunktion von **44** wurde selektiv mit Mesylchlorid umgesetzt und das Mesylat gegen Azid substituiert. Nach Hydrogenolyse von



**Schema 9: Formale Totalsynthese des Pseudodistomins C nach LANGLOIS 2002;** a) CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H, H<sub>2</sub>O, THF; b) 1. Ethoxyethen, Cl<sub>3</sub>CCO<sub>2</sub>H, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 2. (Boc)<sub>2</sub>O, DMAP, CH<sub>3</sub>CN 3. HCl; c) 1. MsCl, Pyridin 2. NaN<sub>3</sub>, DMF; d) H<sub>2</sub>, Pd/C e) 24 h, MeOH, 65 °C; f) CbzCl, DMAP; g) 1. PhSO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Li, THF, 2. 2,2-Dimethoxypropan, H<sup>+</sup>; h) 1. H<sub>2</sub>, Pd(OH)<sub>2</sub>, MeOH, 2. (Boc)<sub>2</sub>O, NaHCO<sub>3</sub>, THF-H<sub>2</sub>O.

**45** schließt sich eine intramolekulare Transamidierung zu **47** an. Das Cbz-geschützte Sechsringlactam lässt sich selektiv mit deprotoniertem Phenylsulfonylmethan zu **49** öffnen. Katalytische Hydrierung spaltet die Cbz-Gruppe und hydriert die durch intramolekulare Cyclisierung entstandene Imin-Zwischenstufe. Durch Boc-Schützen des Piperidin-Stickstoffs entsteht der Sulfon-Grundkörper von KOBAYASHI *et al.*, womit ein neuer formaler Zugang zum Pseudodistomin C geschaffen wurde.

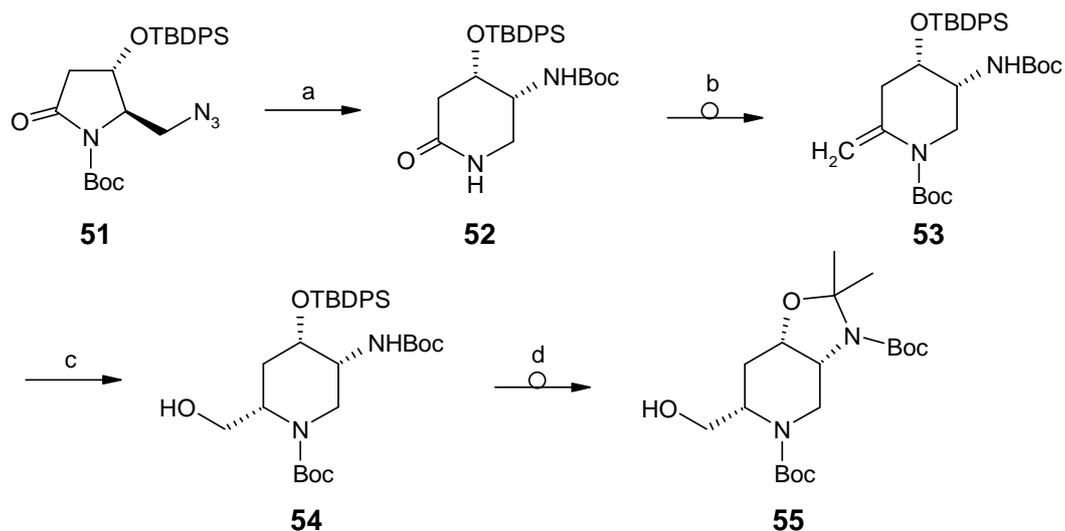
Bei TANAKA *et al.* und MARTIN ergab sich beim weiteren Syntheseverlauf fast zwangsläufig eine Überschneidung, da die sekundäre Hydroxyfunktion nicht beliebig geschützt werden kann. Acyl-Schutzgruppen haben an diesem Ringsystem die Neigung zur  $\beta$ -Eliminierung und eine TBDMS-Schutzgruppe besitzt keine ausreichende Stabilität, um die nachfolgenden Umsetzungen durchzuführen. Die Hydroxyfunktion wurde daher mit TBDPSCl (*tert*-Butyl-diphenylsilylchlorid) geschützt, der Amidstickstoff mit Boc-Anhydrid umgesetzt und die Hydroxyfunktion über mehrere Stufen gegen Azid ausgetauscht (Schema 10).



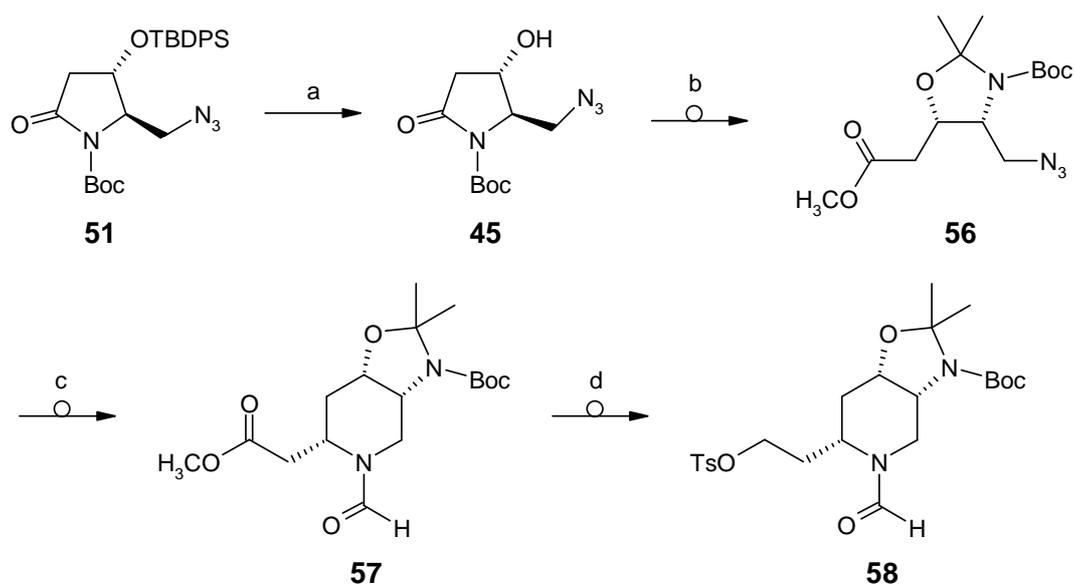
**Schema 10: Fortführung der Synthese von MARTIN bzw. TANAKA *et al.***; a) 1. TBDPSCl, Imidazol, DMF, 2. Aceton, H<sub>2</sub>O, AcOH bzw. H<sub>2</sub>NNH<sub>2</sub> · H<sub>2</sub>O, Pd/C, MeOH, 65 °C; b) 1. MsCl, NEt<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 2. NaN<sub>3</sub>, DMSO bzw. DMF, 3. (Boc)<sub>2</sub>O, NEt<sub>3</sub>, DMAP, DMF.

TANAKA *et al.* setzt die Synthese wie bei LANGLOIS mit einer Transamidierung zum Lactam **52** fort. Weitere Schlüsselschritte zum Aufbau des Grundkörpers sind die Einführung der *exo*-Methylengruppe mit Dimethyltitanocen zu **53** und dessen Hydroborierung mit 9-BBN.

MARTIN spaltet die TBDPS-Schutzgruppe ab, öffnet den Pyrrolidonring mit Methanolat und bildet mit 2-Methoxypropen den ringoffenen Azidoester **56**. Nach Umformung des Esters in den Aldehyd erfolgt der Ringaufbau über eine Tandem Wittig-[3+2]-Cycloaddition auf die im nächsten Kapitel näher eingegangen werden soll. Der Kettenaufbau über NAITOS Konzept schlug fehl und die Synthese konnte aufgrund mangelnden Grundkörpermaterials nicht fortgeführt werden.



**Schema 11: Synthese des Grundkörpers von Pseudodistomin C nach TANAKA *et al.***; a) H<sub>2</sub>, Pd/C, MeOH/H<sub>2</sub>O; b) 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; c) 9-BBN, THF, 2. H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, NaOH, d) 1. *n*-Bu<sub>4</sub>NF, THF, 2. Me<sub>2</sub>C(OMe)<sub>2</sub>, *p*-TsOH, Aceton.



**Schema 12: Synthese des Grundkörpers von Pseudodistomin E nach MARTIN**; a) *n*-Bu<sub>4</sub>NF, THF, AcOH; b) 1. NaOMe, MeOH, 2. 2-Methoxypropen, MsOH, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; c) 1. DIBALH, Toluol, 2. MeO<sub>2</sub>C-CH=PPh<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, NEt<sub>3</sub>, 3. Pivaloylformylanhydrid, 4. H<sub>2</sub>, Pd/C, MeOH, d) 1. NaBH<sub>4</sub>, CaCl<sub>2</sub>, EtOH, 2. *p*-TosCl, NEt<sub>3</sub>, DMAP, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>.

## 1.7 Asymmetrische Induktion in der Tandem Wittig-[3+2]-Cycloaddition

Die 1,3-dipolare Cycloaddition<sup>[81]</sup> wurde 1963 von HUISGEN<sup>[82]</sup> als Reaktionsprinzip zum Aufbau von Heterocyclen systematisiert. Man versteht darunter die Addition eines 1,3-Dipols, der aus den verschiedenen Kombinationen von Kohlenstoff-, Stickstoff- und Sauerstoffatomen bestehen kann und vier nicht dienische  $\pi$ -Elektronen umfasst, an eine Mehrfachbindung, häufig eine Doppelbindung. Als Produkt erhält man einen fünfgliedrigen Heterocyclus. Bei der 1,3-dipolaren Cycloaddition handelt es sich um eine pericyclische thermisch erlaubte  $[\pi 4_s + \pi 2_s]$ -Cycloaddition, wobei die geklammerten Zahlen die Anzahl der beteiligten  $\pi$ -Elektronen repräsentieren. Die alternative Bezeichnung „[3+2]-Cycloaddition“ ist auch heute noch gebräuchlich, und steht für die Anzahl der beteiligten Atome, wodurch die davor genannte Definition von vielen Autoren schlichtweg übergangen wird. Für die allgemeine Vorhersage von erlaubten und nicht erlaubten pericyclischen Reaktionen werden die Woodward-Hoffmann-Regeln herangezogen, sie beinhalten jedoch keine Vorhersage über entsprechende Reaktionsgeschwindigkeiten.<sup>[83]</sup> Ein erstes Modell wurde hierzu von SUSTMANN *et al.* über die störungstheoretische Behandlung der HOMO-LUMO-Wechselwirkungen entwickelt und anhand experimenteller Daten überprüft.<sup>[84]</sup> Insgesamt sind drei mögliche Konstellationen der HOMO-LUMO-Wechselwirkung möglich (Abb. 12). Für eine schnelle Reaktion ist es wichtig, dass sich das HOMO des einen Reaktionspartners und das LUMO des anderen Reaktionspartners möglichst energetisch annähern. Für das gewählte Beispiel Phenylazid ist daher nicht nur eine schnelle 1,3-dipolare Cycloaddition mit einem elektronenarmen, sondern auch mit einem elektronenreichen Alken möglich (Fall I und III).

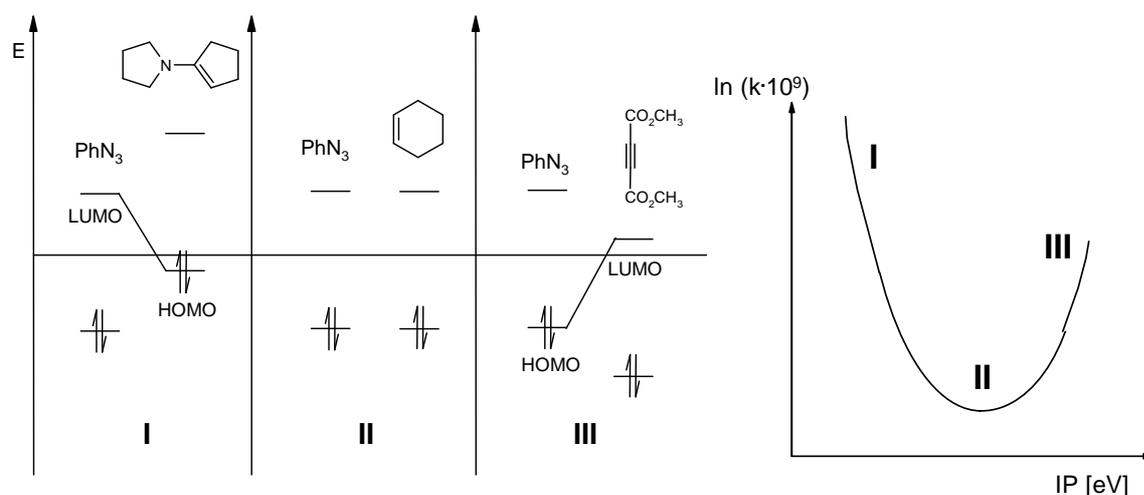


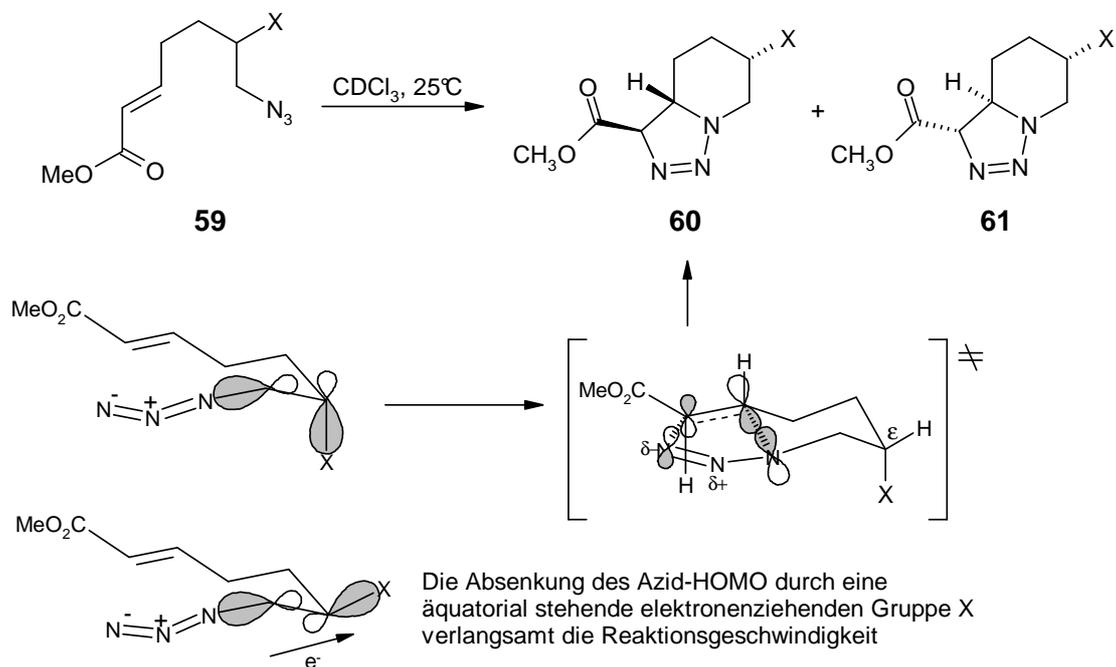
Abb. 12: Beispiele für mögliche relative Anordnungen von Grenzorbitalen bei Cycloadditionen zw. org. Aziden und Alkenen (links) und Auswirkung der Substituenten auf die Reaktionsgeschwindigkeit (rechts).

Die Reaktion mit Cyclohexen repräsentiert den ungünstigsten Fall II, bei welchem HOMOs und LUMOs beider Reaktionspartner zueinander maximale Abstände einnehmen. Eine Auftragung der Ionisationspotentiale der obersten besetzten  $\pi$ -Molekülorbitale gegen die Logarithmen der Geschwindigkeitskonstanten weiterer Cycloadditionen des Phenylazids an Olefine ergab einen annähernd parabelförmigen Kurvenverlauf (Abb. 12, rechts). Das Modell berücksichtigt nur elektronische Substituenten-effekte. Sterische Einflüsse, die bei Cycloadditionen häufig sehr wichtig sind, können in einem Modell, das die Eigenschaft isolierter Reaktionspartner als Maß für die Reaktivität benutzt, nicht erfasst werden.

Die einfache Darstellung organischer Azide, die Toleranz der funktionellen Gruppe gegenüber verschiedensten Reaktionsbedingungen sowie die einzigartige chemische Reaktivität machen den Reiz dieser Chemie aus. Speziell zum diastereoselektiven Aufbau von Piperidinen hat sich die intramolekulare Variante der Cycloaddition eines organischen Azids mit einem Alken bewährt. Untersuchungen von HOYE *et al.* zur asymmetrischen Induktion ergaben, dass neben sterischen Einflüssen auch der elektronische Effekt eines zur Azidofunktion vicinalen elektronenziehenden Substituenten erheblichen Einfluss auf Geschwindigkeit und Stereochemie hat (Tabelle 1).<sup>[85]</sup> Die Absenkung des Azid-HOMO scheint bei äquatorial stehendem Substituenten stärker ausgeprägt zu sein, wodurch die Reaktionsgeschwindigkeit signifikant reduziert wird und daher der Übergangszustand mit axialer Gruppe den Reaktionsverlauf bestimmt (Schema 13). Reaktionsgeschwindigkeit und Diastereomerenverhältnis korrelieren direkt mit der Elektronegativität des vicinalen Substituenten, wie aus Tabelle 1 ersichtlich ist.

Einen zusätzlichen Beitrag für den bevorzugten Übergangszustand liefert möglicherweise eine attraktive *gauche*-Wechselwirkung zwischen der Azidogruppe und einer benachbarten Alkoxyfunktion, welche eine bevorzugte *synclinal*e Stellung der Substituenten bewirken würde. Der *gauche*-Effekt<sup>[86]</sup> wurde an einigen Verbindungen nachgewiesen und speziell für  $\beta$ -Hydroxyazidoderivate an einer Modellverbindung (Abb. 13) durch semiempirische Rechnungen<sup>[87]</sup> gestützt. Bei einem berechneten *gauche*-Effekt von ca. 1 kcal/Mol würden bei 25 °C nur 8% antiperiplanare Konformere vorliegen.

Die beobachteten Diastereoselektivitäten werden zusätzlich durch Ergebnisse unseres eigenen Arbeitskreises gestützt, wobei die höher substituierten Piperidine häufig keine einfache Interpretation der Diastereoselektivität erlauben. Lassen die sterischen Verhältnisse keine axiale Anordnung des vicinalen Substituenten zu, so nimmt der Substituent im Übergangszustand vorzugsweise die äquatoriale Position ein, wie es beispielsweise beim



Schema 13: Asymmetrische Induktion bei der intramolekularen [3+2]-Cycloaddition von 59.

X	60 : 61	$t_{1/2}$ (min)
Me	1 : 7	30
H	-	3000
Cl	3 : 2	5000
OH	2 : 1	5400
OAc	3 : 1	5800
OMs	4 : 1	5800
OTFA	5 : 1	6000

Tabelle 1: Von HOYE *et al.* bestimmte Reaktionsgeschwindigkeiten der Reaktion in Schema 13, und das daraus resultierende Diastereomerenverhältnis der Triazolone 60 zu 61.

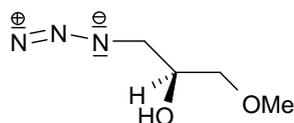
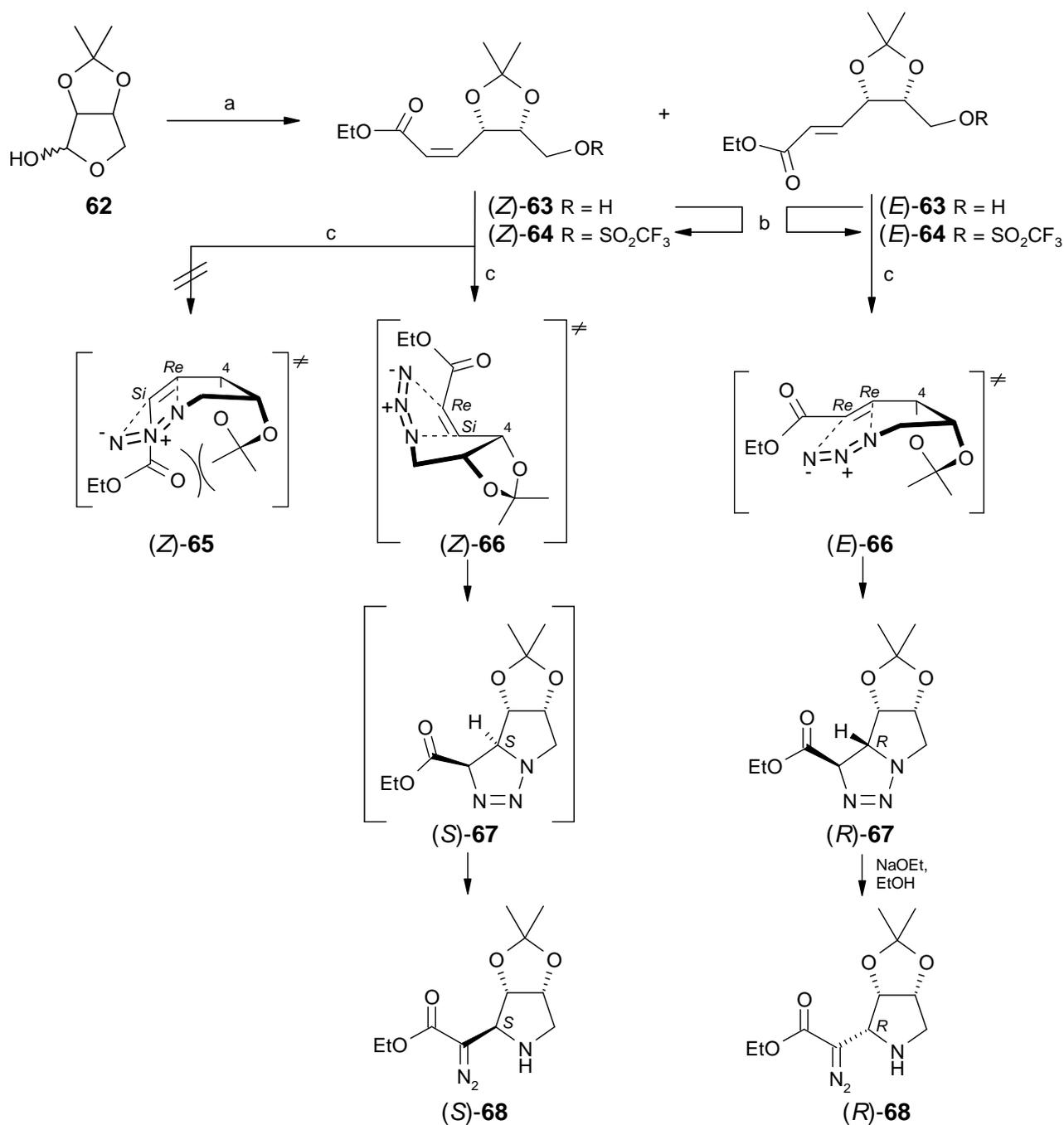


Abb. 13: Modellverbindung für die semiempirischen Berechnung des *gauche*-Effekts.

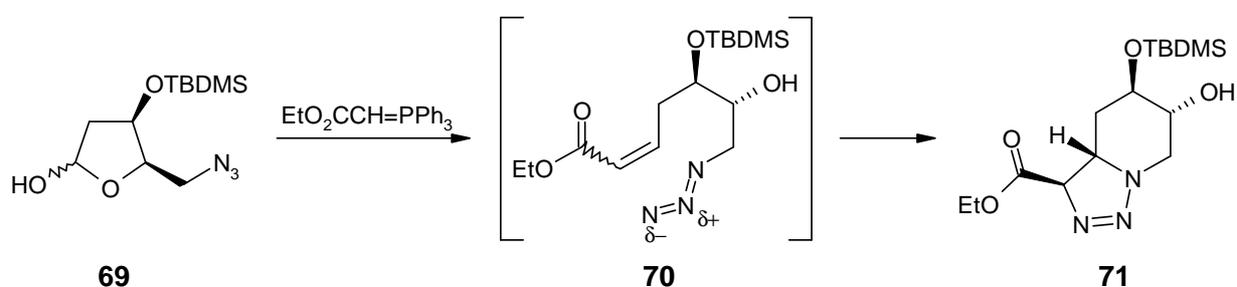
N(Boc)<sub>2</sub>-Substituenten der Fall ist.<sup>[88]</sup> Die Gesamtreaktionsgeschwindigkeit wird in diesem speziellen Fall zudem durch die vergleichsweise hohe Elektronegativität dieses Substituenten drastisch verlangsamt. Einen weiteren Beweis für dieses sterische Phänomen liefert eine mechanistische Untersuchung von BUCHANAN und HEWITT aus dem Jahr 1987.<sup>[89]</sup> Ausgehend von D-Erythrose synthetisierten sie das Triflat **64** und erhalten nach säulenchromatographischer Aufarbeitung 56% des (*E*)-Isomers und 21% des (*Z*)-Isomers.



**Schema 14:** BUCHANAN's Tandem S<sub>N</sub>2-[3+2]-Cycloaddition der Triflate (*E*)- und (*Z*)-**64**; a) EtO<sub>2</sub>CCH=PPh<sub>3</sub>; b) (CF<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O, Pyridin, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; c) KN<sub>3</sub>, 18-Krone-6, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, Rt.

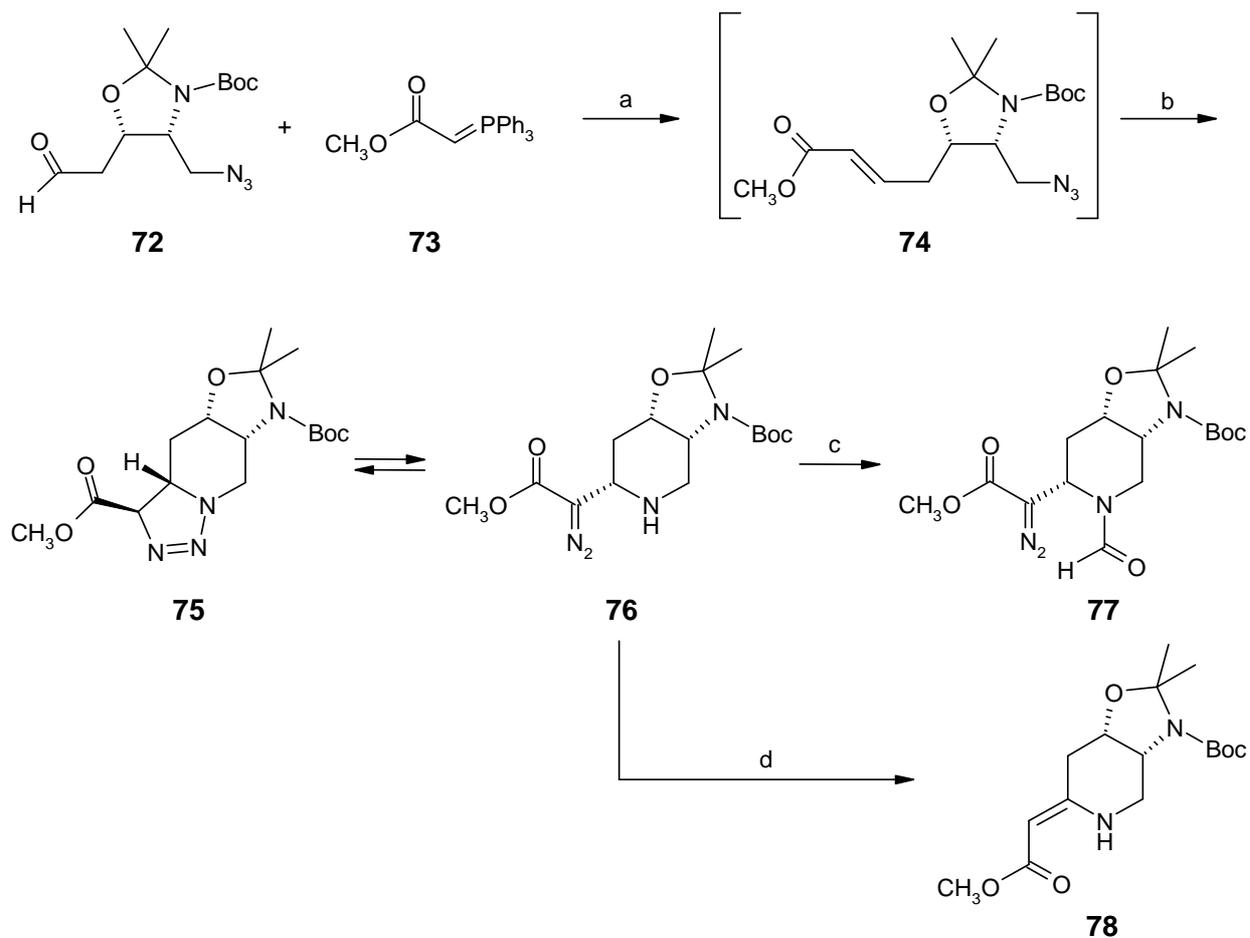
Umsetzung des (*E*)-Isomers mit Kaliumazid führt ausschließlich zum Triazolin (*R*)-**67**, welches durch basenkatalysierte Tautomerisierung in den Diazoester (*R*)-**68** überführt wird. Dieses Ergebnis kann wieder durch die bevorzugte *gauche*-Konformation in (*E*)-**66** erklärt werden. BUCHANAN erklärt dies zudem über eine begünstigte 'inside alkoxy'-Konformation des 4-*O*-Atoms. Identische Reaktionsführung am (*Z*)-Alken liefert Diazoester (*S*)-**68**. Ein 2*Si*-3*Re*-Seitenangriff in (*Z*)-**65** ist zwar elektronisch begünstigt, doch scheint eine starke sterische Wechselwirkung zwischen Esterfunktion und Isopropylidenschutzgruppe vorzuliegen. In diesem Fall kommt der 2*Re*-3*Si*-Seitenangriff in (*Z*)-**66** zum Tragen und führt zu dem offenbar instabilen Triazolin (*S*)-**67**, welches sofort zum  $\beta$ -Diazoester tautomerisiert. Die Instabilität resultiert möglicherweise aus der ekliptischen Wechselwirkung der Estergruppe mit C-4, wobei nach Entstehung geringer Mengen basischen Diazoamins (*S*)-**68** eine autokatalytische Tautomerisierung zu (*S*)-**68** eingeleitet wird.

Eine Weiterentwicklung dieser Reaktion wurde 1996 von HERDEIS und WEIS zur Darstellung des Pseudodistomin-Grundkörpers A bzw. B vorgenommen.<sup>[69]</sup> Die Azid-Einführung wird zunächst unter Standardbedingungen durchgeführt und in einem späteren Syntheseschritt durch die Wittig-Reaktion eine 1,3-dipolare Cycloaddition eingeleitet (Schema 15). Diese auch als Tandem Wittig-[3+2]-Cycloaddition bezeichnete Reaktionssequenz hat sich im Arbeitskreis HERDEIS für den Aufbau verschiedenster chiraler Piperidine bewährt.



**Schema 15:** Die erstmals 1996 von WEIS beschriebene Tandem Wittig-[3+2]-Cycloaddition zum Aufbau der Vorstufe des Pseudodistomins A bzw. B.

Ein weiteres Beispiel ist die von MARTIN entwickelte Synthese des Grundkörpers von Pseudodistomin E (Schema 16).<sup>[78]</sup> Für die weitere präparative Arbeit ist die Auftrennung des Gleichgewichtsgemisches aus Triazolin **75** und Diazoester **67** eher ungeeignet und wird daher entweder Rhodium(II)-katalysiert in das vinyloge Urethan **78** umgewandelt oder, wie hier erstmals geschehen, durch Formylierung der Diazoester dem Gleichgewicht entzogen.



**Schema 16:** Aufbau des Grundkörpers von Pseudodistomin E über eine Tandem Wittig-[3+2]-Cycloaddition nach MARTIN; a) CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 5 min; b) NEt<sub>3</sub>, 2 d; c) Pivaloylformylanhydrid, 1 d, 75%; d) Rh<sub>2</sub>(OAc)<sub>4</sub>.

## 2 Syntheseplanung und Aufgabenstellung

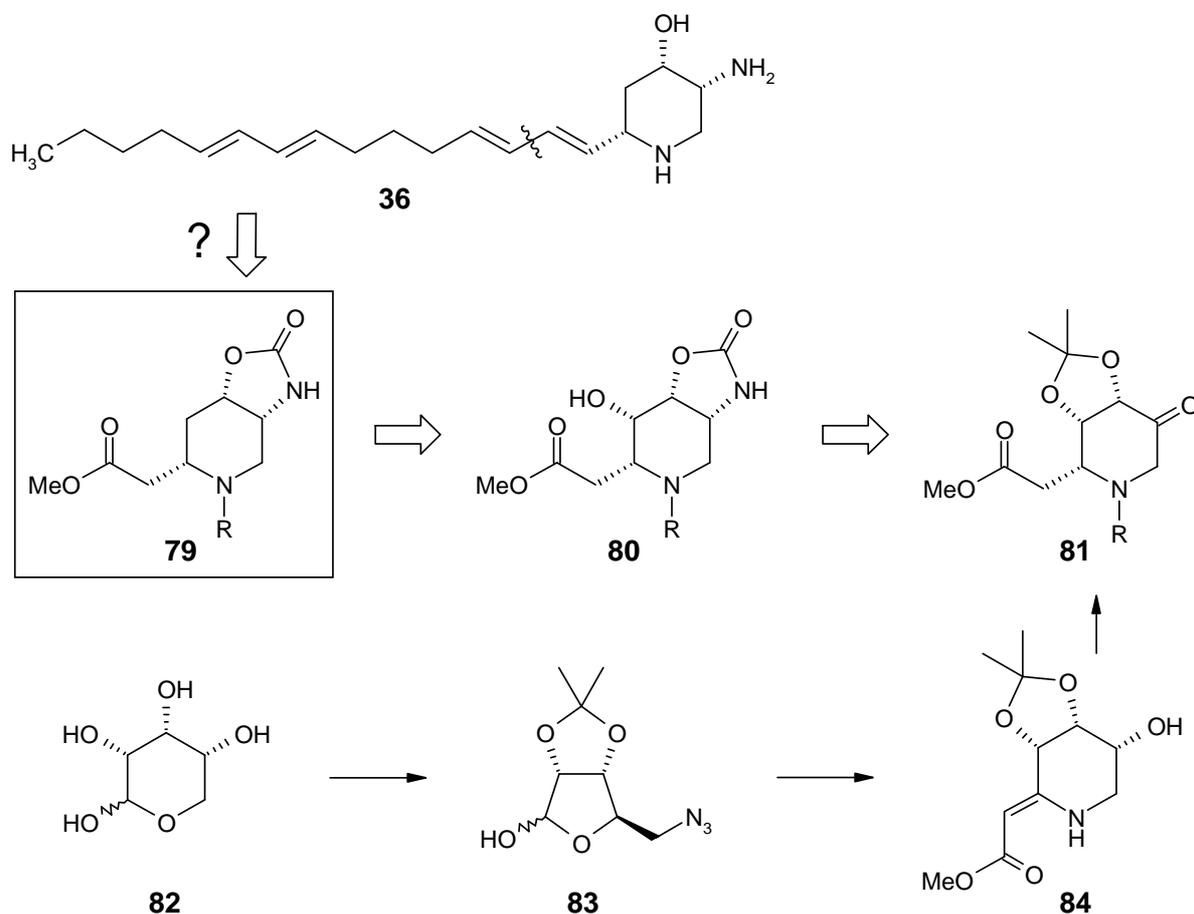
### 2.1 Aufgabenstellung

Bisherige Methoden zum Aufbau des Ringsystems der Pseudodistomine, wie beispielsweise intramolekulare Michael-Addition, liefern aufgrund sterischer Wechselwirkungen tendenziell die stabileren Grundkörper der Pseudodistomine A, B oder D. Der Aufbau einer *all-cis* Konfiguration über direkte nukleophile Substitution am Piperidinring ist für eine gezielte stereoselektive Synthese ein riskantes Unterfangen, da sich auch hier gezeigt hat, dass Ringspannung oder Nachbargruppeneffekte zum stabileren Produkt führen können.<sup>[69]</sup> Die KOBAYASHI Totalsynthese des Pseudodistomin C liefert keine ausreichenden Substanzmengen für weitere pharmakologische Untersuchungen und verläuft nicht mit der gewünschten Stereoselektivität.<sup>[74]</sup> Verschiedene nachfolgende Synthese-Versuche ausgehend von Pyroglutaminsäure zeigen deutlich das Fehlen einer geeigneten Ausgangsverbindung aus dem „chiral pool“ zur Verkürzung der Syntheseroute und bestätigen das nach wie vor bestehende Interesse an dieser Verbindung. **Das Ziel der hier vorliegenden Arbeit war daher die Entwicklung einer neuen, möglichst effizienten stereoselektiven Synthese des Pseudodistomin C.**

### 2.2 Retrosynthetische Analyse des Pseudodistomin C

Ein erster retrosynthetischer Ansatz führte auf eine von SCHIFFER entwickelten Synthese zur 2-Piperidylessigsäure **81**.<sup>[90]</sup> Ausgehend von D-Ribose wird über fünf Stufen das Azidolactol **83** hergestellt, welches dann über eine Tandem Wittig-[3+2]-Cycloaddition zu einem Diazoester umgesetzt wird. Thermische Stickstoffextrusion des Diazoesters führt zum vinylogenen Urethan **84**, welches nach Hydrieren und Schützen des entstehenden sekundären Amins zum Keton **81** aufoxidiert werden kann. Über katalytische Hydrierung des entsprechenden Oxims sollte der *cis*-ständige Stickstoff eingeführt werden und das Moc-geschützte Amin nach Hydrolyse des Acetals zum Oxazolidion **80** geschlossen werden. Eine Barton-McCombie-Deoxygenierung sollte schließlich den Grundkörper **79** liefern. Die Synthese wurde auf verschiedenen Wegen optimiert und scheiterte letztendlich und unerwartet an der Hydrierung des Oxims. Es gab zudem noch weitere Gründe, die Syntheseroute aufzugeben. Zum Einen war nicht klar, wie der Aufbau eines Allylamins

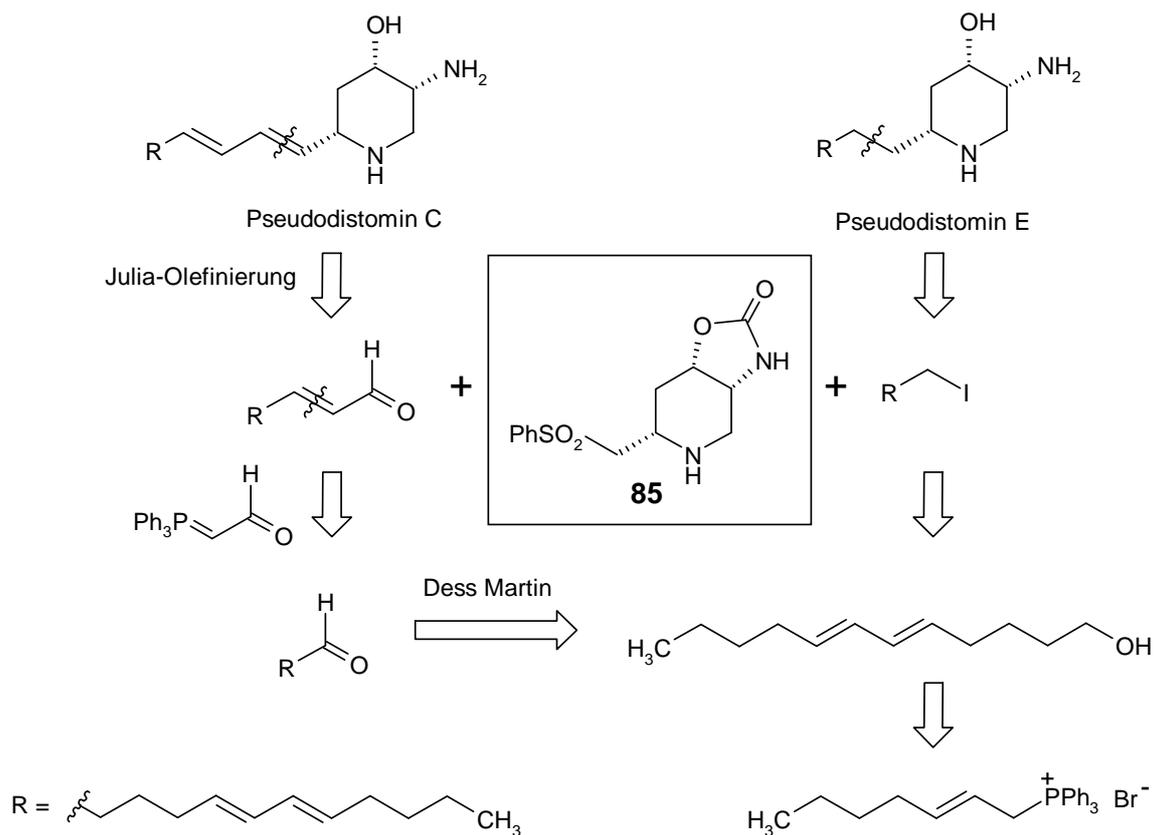
ausgehend von **79** erfolgen soll (vgl. KÜPPER<sup>[91]</sup>) und zum Anderen wurde, nach einer abschließenden Betrachtung der optimierten Route zusammen mit den noch bevorstehenden Stufen, die Durchführbarkeit der Synthese für unwahrscheinlich gehalten.



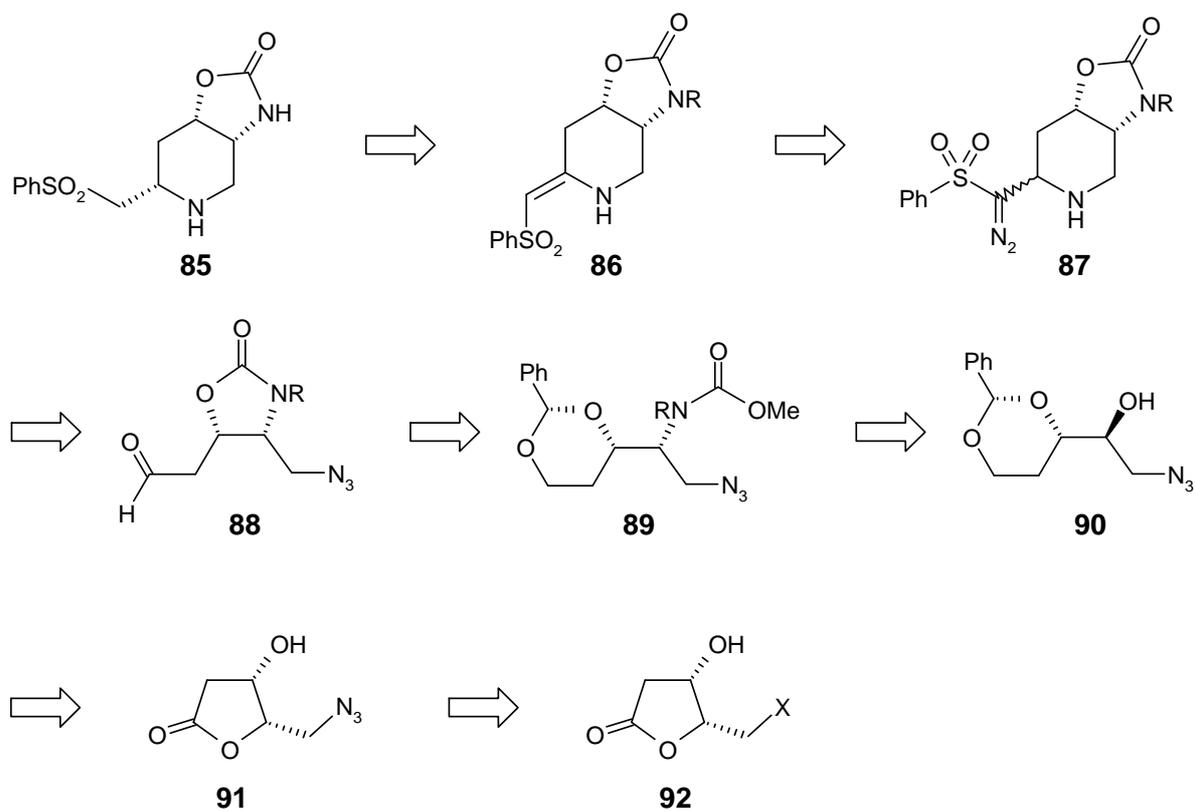
Schema 17: Retrosynthese von Pseudodistomin C über eine Tandem Wittig-[3+2]-Cycloaddition.

Die Entwicklung einer alternativen Synthesestrategie gestaltete sich nicht so einfach. Für eine retrosynthetische Analyse der Zielverbindung werden häufig mehr als 20 Stufen benötigt, verliert sich in Schutzgruppenstrategien oder endet zu guter Letzt bei chiralen Verbindungen die nicht dem „chiral pool“ entstammen. Da zwangsläufig davon auszugehen ist, dass das Material im hinteren Syntheseabschnitt knapp wird, erfolgte die Retrosynthese in möglichst einfachen, schlüssigen Schritten bis an einen Punkt, an dem das Zwischenprodukt nicht mehr in ausreichender Menge kommerziell erhältlich oder über Literatur darstellbar ist. Das schwierigste Syntheseproblem wird sozusagen auf diese Zwischenverbindung verlagert.

Das neue Synthese-Konzept sah im letzten Schritt eine klassische Julia-Olefinierung vor und **der gegenüber 79 um C<sub>1</sub>-verkürzte Grundkörper 85 erlaubt nun über einen geschickten Aufbau der Seitenkette über wenige zusätzliche Schritte die Synthese von Pseudodistomin C und E (Schema 18).**

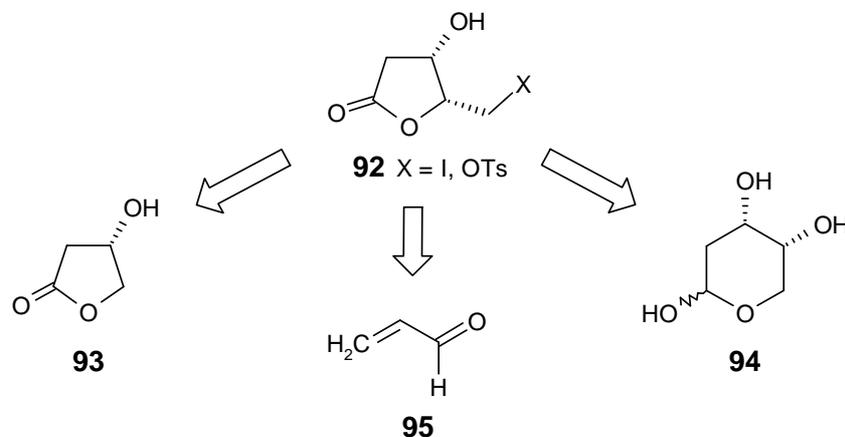


Schema 18: Neu überdachtes Konzept zur Darstellung von Pseudodistomin C und E.



Schema 19: Retrosynthetische Analyse des Pseudodistomin-Grundkörpers 85.

Der Phenylsulfon-Grundkörper **85** sollte über eine Variation der Tandem Wittig-[3+2]-Cycloaddition aus Aldehyd **88** mit anschließender Hydrierung darstellbar sein (Schema 19). Der sekundäre Stickstoff des Oxazolidinons **88** muss im Syntheseverlauf über einen  $S_N2$ -Mechanismus eingeführt werden. Da die Acetalisierung eines Triols mit Benzaldehyd ein 1,3-Acetal dem 1,2-Acetal bevorzugt, bietet sich das Benzylidenacetal **90** als Zwischenstufe an. Die vicinale Stellung von Hydroxy- zur Azidofunktion in **90** spricht für eine Aziridinierung mit Triphenylphosphin und anschließender nukleophiler Ringöffnung mit Natriumazid. Die Vorstufe von **90** könnte durch Reduktion des Lactons **91** hergestellt werden, welches wiederum durch nukleophile Substitution von **92** mit Natriumazid erhältlich ist. Die problematische Aufarbeitung von Azidolacton **91** und Aldehyd **88** sollte erst nach ihrer Darstellung erörtert werden, da sie aufgrund ihrer hohen Polarität nicht ohne weiteres durch Ausschütteln oder Säulenchromatographie isoliert werden können. Das eigentliche Problem bestand zunächst einmal in der Darstellung einer größeren Menge des L-Xylonolactons **91** (Schema 20). Die Literatur liefert hierzu nur Vorschriften für die Darstellung kleinerer Mengen, oder die Synthesen sind sehr kostenintensiv. Eine neue Darstellungsmethode sollte über das C<sub>4</sub>-Lacton **92** getestet werden, welches aus preiswertem Milchzucker darstellbar ist.



Schema 20: Potentielle Möglichkeiten zur Darstellung des 2-Desoxy-L-Xylonolactons **92**.

## **II ERGEBNISSE**

### 3 Syntheseveruche ausgehend von D-Ribose

Die ursprünglich geplante Syntheseroute ist eine Weiterentwicklung einer von SCHIFFER im Arbeitskreis HERDEIS entwickelten Synthese von Azazuckerderivaten.<sup>[90]</sup> Für die aufwendigere Synthese des Pseudodistomins wurde diese Synthese daher zunächst optimiert und für das Upscaling auch alternative Wege ausgehend von D-Ribose entwickelt.

#### 3.1 Darstellung von 5-Azido-5-deoxy-2,3-[O,O]-isopropyliden-D-ribofuranose (11)

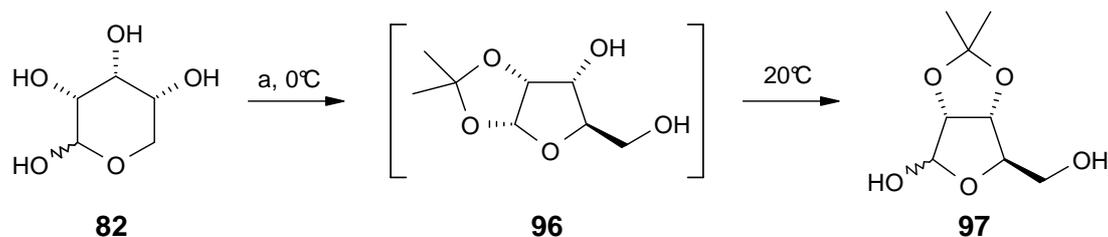
##### 3.1.1 Synthese von 2,3-[O,O]-Isopropyliden-D-ribofuranose (97)

Die säurekatalysierte Acetalisierung von Kohlenhydraten ist eine altbewährte Methode, um die Anzahl an freien Hydroxyfunktionen zu verringern und eine für organische Lösungsmittel lösliche Verbindung bereitzustellen. Die Überführung der natürlichen D-(-)-Ribose (**82**) in das 2,3-Isopropylidenacetal **96** wurde bereits in zahlreichen Publikationen beschrieben und stellt an und für sich kein Problem dar.<sup>[93]</sup> Die teilweise nahezu quantitativen Ausbeuteangaben beziehen sich jedoch in aller Regel auf das nichtkristalline Rohprodukt, weshalb der Gehalt an 2,3-Acetal nur aus den nachfolgenden Umsetzungen abgeschätzt werden kann. Der 2,3-Acetalgehalt ist aber für die geplante selektive Mesylierung der primären Hydroxyfunktion von entscheidender Bedeutung, da dieses Produkt durch Kristallisation gewonnen werden sollte. In einem ersten Versuch wurde die arbeitskreiseigene Vorschrift von SCHIFFER getestet. D-Ribose wurde hierzu vier Tage mit einem stark saueren Ionenaustauscher (Nafion NR 50) in Aceton gerührt und zur Aufarbeitung der Ionenaustauscher abfiltriert.<sup>[90]</sup> Aus dem <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum konnte im Rohprodukt ein 1,2-Acetalgehalt von 60% ermittelt werden. Für SCHIFFER genügte dies zwar für Oxidation zum gut kristallisierenden Lacton, doch die Verbindung **98** konnte aus der Mesylierung dieses Rohprodukts nicht kristallisiert werden.

Eine Vorschrift zur Acetalisierung von L-Ribose mit anschließend selektiver Mesylierung wurde bereits 1992 von NISHIMURA *et al.* veröffentlicht und damit angeblich eine Ausbeute von 94% über zwei Stufen erzielt.<sup>[94]</sup> Hierzu wurden 4.1 g L-Ribose in 1.1 Liter Aceton gegeben und 13.8 g *p*-Toluolsulfonsäuremonohydrat hinzugefügt. Diese Mischung wurde eine Stunde bei 10 °C und 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach säulenchromatographischer Aufarbeitung des Reaktionsansatzes konnten so 96% Ausbeute erhalten werden. Unter

Verwendung von D-Ribose konnten mit dieser Methode immerhin 93% Ausbeute an 2,3-Acetal säulenchromatographisch gewonnen werden. Die Vorschrift ist zwar für größere präparative Ansätze von D-Ribose ungeeignet, zeigt aber das noch vorhandene Potential der Acetalisierungsreaktion. Bei einer Reproduktion der Vorschrift fiel auf, dass die Ribose schon nach 15 min vollständig in Lösung ging, wodurch gute Voraussetzungen für eine kinetisch kontrollierte Reaktion gegeben sind, welche den höheren 2,3-Acetalgehalt bewirken könnten. Ein saurer Ionenaustauscher schien aufgrund des inhomogenen Reaktionsgemisches für eine kinetisch kontrollierte Reaktion eher unbrauchbar zu sein. Die für Acetalisierungen häufig verwendete konzentrierte Schwefelsäure verursacht nicht selten ein vorzeitiges Verklumpen des Zuckermaterials und auch meist eine höhere Nebenproduktbildung. Für die Acetalisierungen wurden daher vorzugsweise *p*-Toluolsulfonsäure oder Methansulfonsäure eingesetzt. Bei Verwendung einer großen Acetonmenge kann das im Acetalisierungsgleichgewicht entstehende Wasser vernachlässigt werden. Um die Acetonmenge zu reduzieren, muss aber dieses Reaktionswasser dem Gleichgewicht entzogen werden. Für diesen Zweck wird sehr gerne Molekularsieb eingesetzt, da er Wasser sehr effizient und rein physikalisch bindet. HE *et al.* arbeiten beispielsweise mit *p*-Toluolsulfonsäure als Katalysator und Molekularsieb 4Å als wasserbindendes Mittel.<sup>[95]</sup> Isoliert wurden nach Aufarbeitung 80% 2,3-Isopropylidenribofuranose und 8% 1,2-Iso-propylidenribofuranose. Dass die Verwendung von Molekularsieb und Ionenaustauscher nicht immer von Vorteil sind, zeigt eine Vorschrift von BICHARD *et al.* in der Molekularsieb und Dowex 50W-X<sub>8</sub> verwendet werden. Die Ausbeute an Rohmaterial lag bei nur 55%.<sup>[96]</sup>

Seit den sechziger Jahren wird dem Aceton häufig auch 2,2-Dimethoxypropan als wasserbindendes Mittel zugesetzt. Es hat sich jedoch in der Vergangenheit gezeigt, dass hierbei aufgrund des Methanolanteils nicht unerhebliche Mengen an acyclischen Zuckeracetalen entstehen und daher mit 2,2-Dimethoxypropan nicht zwangsläufig die besseren Resultate erzielt werden.<sup>[97]</sup> Da eine Acetalisierung aber auch schon ohne Zusatz eines Trockenmittels stattfindet, hat sich nach eigenen Versuchen das kostengünstigere Magnesiumsulfat als mildes Trockenmittel bewährt. Wird die Acetalisierung bei 0 °C durchgeführt, bildet sich anfangs 1,2-Acetal **96** ( $R_f = 0.23$ , EtOAc) und 2,3-Acetal **97** ( $R_f = 0.43$ , EtOAc) in etwa gleichem Verhältnis. Nach 24 h lässt sich per DC allmählich ein Nebenprodukt bei  $R_f = 0.51$  nachweisen. Bei Raumtemperatur wird nach weiteren 3 h noch vorhandene Ribose vollständig umgesetzt, und das 1,2-Acetal in das 2,3-Acetal umgelagert (Abb. 14).



**Abb. 14: Mechanistischer Ablauf der Acetalisierung von D-Ribose;** a) Aceton, MeOH, MsOH, MgSO<sub>4</sub>, 96%.

Wird die Reaktion direkt bei Raumtemperatur gestartet, bildet sich ein weiteres Nebenprodukt bei  $R_f = 0.60$ , und bei 50 °C gerät die Reaktion außer Kontrolle, wobei weitere Nebenprodukte entstehen. Bei einer Ansatzgröße von 50 g D-Ribose und einer Ausbeute von 97% wurde aus einem Vergleich der Integrale der Acetonid-Kohlenstoffe zwischen 110 und 115 ppm im <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum ein 2,3-Acetalgehalt des Rohprodukts von ca. 80% ermittelt.

### 3.1.2 Selektive Mesylierung von 2,3-[O,O]-Isopropyliden-D-ribofuranose (97)

Für die selektive Mesylierung des säulenchromatographisch gereinigten L-Ribofuranose-acetonids arbeiten NISHIMURA *et al.* mit einem großen Überschuss an Pyridin und Methansulfonsäurechlorid.<sup>[94]</sup> Die Umsetzung erfolgt bei -30 °C ohne genaue Angabe der Reaktionszeit. Der Ansatz wird in halbkonz. Natriumhydrogencarbonatlösung gequenchet, mit Dichlormethan extrahiert, und nach Entfernen des Lösungsmittels das Mesylat **98** als Öl erhalten, welches nach säulenchromatographischer Aufarbeitung in 98% Ausbeute als kristallines Produkt anfällt. Die Vorschrift wurde bei einer Reaktionszeit von 2 h überprüft und damit 80% eines farblosen Öls erhalten, welches schon als Rohprodukt nach 15 min schlagartig kristallisierte. Da der 2,3-Acetalgehalt des eingesetzten Edukts bei ca. 80% lag, schien die Umsetzung tatsächlich sehr gut zu verlaufen. Beim umkristallisierten Produkt handelt es sich um das diastereomerenreine  $\beta$ -Anomer, welches nach Aufbewahrung in CDCl<sub>3</sub> nach und nach epimerisiert ( $\alpha/\beta = 21:79$  nach 1 d; 33:67 nach 4 d), während in MeOH schon nach wenigen Minuten eine vollständige Epimerisierung erfolgt. Das wasserfreie Mesylat ist hygroskopisch und bindet 1.5 Äquivalente Wasser, wobei die Kristallform beibehalten wird. Eine gezielte Zuführung von Wasser bei der Umkristallisation erbrachte jedoch keine Verbesserung des Kristallisationsverhaltens. Für ein Upscaling der Reaktion wurde zu allererst einmal die Pyridinmenge reduziert. Durch Zugabe von Dichlormethan erniedrigte sich die Reaktionsgeschwindigkeit und die Temperatur musste kontinuierlich von -30 °C auf

Raumtemperatur erhöht werden, um vollständigen Umsatz zu erreichen. Die genauen Versuchsbedingungen und Ergebnisse sind in Tabelle 2 aufgeführt.

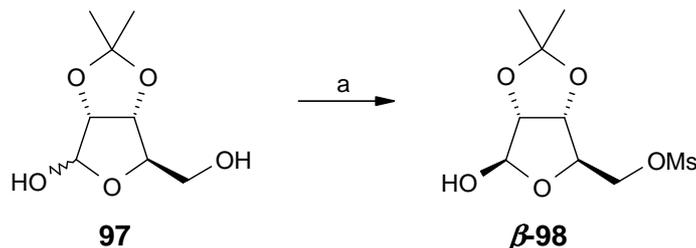


Abb. 15: Mesylierung von **97**; a) siehe Tabelle 2.

<b>97</b> <sup>1)</sup> [mmol]	MsCl [Äq.]	Pyridin [ml]	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> [ml]	Zeit	Temperatur [°C]	$\beta$ - <b>98</b> / <b>99</b> Ausbeute [%]
23.4	4.5	157	--	230 min	-30	80 / --
1.84	4.9	2.00	--	120 min	-40	25 / --
46.6	3.0	150	--	4 Tage	-40	24 / --
0.48	5.4	4.00	--	180 min	-30	-- / 36 <sup>3)</sup>
0.59	4.4	0.15	--	180 min	-30	-- / 46
0.80	4.9	0.70	--	180 min	-30	-- / 42
89.1	2.0	60	200	300 min	-30 → +22	36 / --
1.70	2.3	0.05 <sup>2)</sup>	5.00	6 Tage	-30	39 / --

**Tabelle 2: Versuche zur Mesylierung des Acetals **97****; 1) Der Stoffmengenberechnung wurde das Rohprodukt zu Grunde gelegt (ca. 80% Gehalt); 2) mit 480 mg K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> und 100 mg KHCO<sub>3</sub>; 3) Nach 40 min zeigte die NMR-Kontrolle **98** als Hauptprodukt.

Auf der Suche nach einer alternativen Hilfsbase fiel insbesondere eine Vorschrift von TANABE *et al.* auf, in der sie für Mesylierungen und Tosylierungen von allylständigen Hydroxyfunktionen katalytische Mengen eines sterisch ungehinderten tertiären Amins in Verbindung mit anorganischen Basen, z.B. Kaliumcarbonat, in verschiedenen Lösungsmitteln testeten.<sup>[98]</sup> So konnten beispielsweise 21 Kg 2-Propinol mit Kaliumcarbonat und einer katalytischen Menge an Trimethylamin zum 2-Propinylmethansulfonat in 95% Ausbeute umgesetzt werden. Für die Mesylierung von **97** wurde eine Lösung von Dichlormethan mit Kaliumcarbonat und katalytischen Mengen Pyridin verwendet. Die Ausbeuten lagen zwar mit maximal 39% Ausbeute immer noch unter dem Ergebnis der Mesylierungen in Pyridin, die extraktive Aufarbeitung gestaltete sich dagegen wesentlich angenehmer und das Mesylat kristallisierte aus den so hergestellten Rohprodukten bereitwillig aus. Die Ausbeuteverluste

sind vor allem auf die Entstehung des tricyclischen Vollacetals **99** zurückzuführen, dessen Ursprung einer Deprotonierung der anomeren Hydroxyfunktion mit anschließendem intramolekularem Ringschluß zuzuschreiben ist. Die Aufarbeitung der Ansätze erfolgte jeweils durch Quenchen in halbkonz. Natriumhydrogencarbonatlösung (pH  $\approx$  8.3). Für die Hydrolyse des überschüssigen Methansulfonylchlorids wurde nicht unter 30 min gerührt, doch nach 5 h (pH 9.5 aufgrund des ausgetriebenen CO<sub>2</sub>) konnte nach der Extraktion mit Diethylether nur noch das Nebenprodukt **99** isoliert werden (Abb. 16).

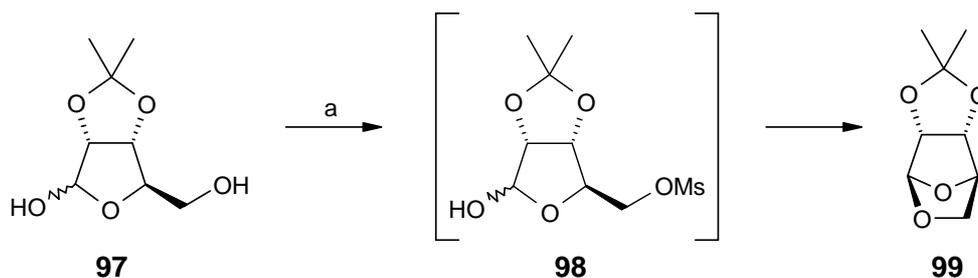


Abb. 16: Nebenreaktion bei missglückter Aufarbeitung; a) 1. MsCl, Pyridin,  $-30^{\circ}\text{C}$ , 3h, 2. H<sub>2</sub>O, pH=8-9,  $+40^{\circ}\text{C}$ , 5 h, 42%.

Es wurden daher noch einige Tests mit reinem Mesylat  $\beta$ -**98** durchgeführt, um festzustellen, in welchem Aufarbeitungsschritt die Ringschlußreaktion stattfinden könnte. In einem Versuch mit 4 ml Dichlormethan und 1 ml Pyridin konnten nach 5 Tagen von den eingesetzten 50 mg Mesylat  $\beta$ -**98** 49 mg Edukt reisoliert werden. Unter den Reaktionsbedingungen des wässrigen Aufarbeitungsschritts (MsCl/Pyridin/H<sub>2</sub>O/NaHCO<sub>3</sub>/pH=7.0) wurde nach 2 Tagen Reaktionszeit das Spektrum des Tricyclus **99** erhalten. Das <sup>1</sup>H-NMR-Signal der Mesylgruppe kann zur Identifizierung von **98** nicht herangezogen werden, da im Bereich von 2.9-3.1 ppm verschiedene Mesylierungsprodukte liegen. Für das schnelle Auffinden von **98** im Produktgemisch ist aber das von

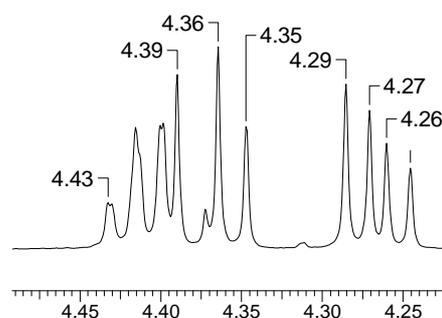


Abb. 17: ABX-System im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum von Mesylat **98**.

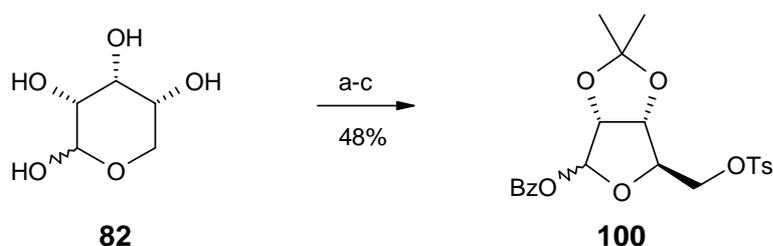
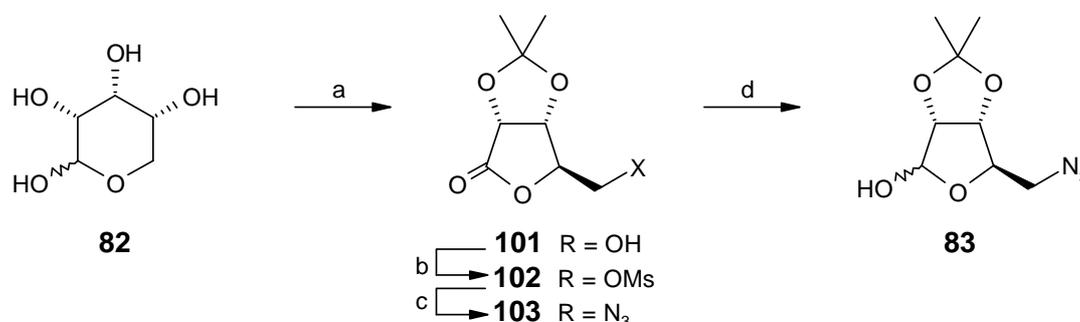


Abb. 18: Selektive Tosylierung und nachfolgende Benzoylierung von ICHIKAWA *et al.*; a) 2,2-Dimethoxypropan, TsOH, Aceton, Rt., 12h; b) TsCl, Pyridin,  $0-5^{\circ}\text{C}$ , 10h; c) BzCl, Pyridin,  $0-5^{\circ}\text{C}$ , 1h.

der Methylengruppe des  $\beta$ -Anomeren erzeugte ABX-System nicht zu übersehen (Abb. 17). Neben der selektiven Mesylierung wurde nur noch von ICHIKAWA *et al.* eine selektive Tosylierung am D-Ribose-Acetal durchgeführt, wobei die Umkristallisation erst auf der Stufe der benzoylierten Verbindung **100** erfolgte (Abb. 18).<sup>[99]</sup>

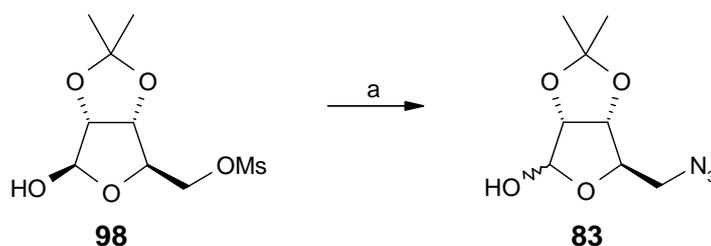
### 3.1.3 Synthese von Azidolactol **83**

Eine vierstufige Syntheseroute für die Darstellung des Azidolactols **83** wurde bereits in unserer Arbeitsgruppe von SCHIFFER für die Darstellung von Azazuckerderivaten entwickelt (Abb. 19).



**Abb. 19:** Darstellung des Azidolactols **83** nach SCHIFFER über das Ribonolacton **101**; a) 1. Aceton, Nafion NR<sub>50</sub>, 25°C, 3d, 2. Br<sub>2</sub>, CaCO<sub>3</sub>, Dioxan, H<sub>2</sub>O, 4d, 62%; b) MsCl, NEt<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C, 94%; c) LiN<sub>3</sub>, DMF, 70°C, 18h, 91%; d) DIBALH, THF, -70°C, 10h, 78%.

Durch die selektive Mesylierung des Hydroxylactols **97** kann nun auf die Oxidation zum Lacton und Reduktion zurück zum Lactol verzichtet werden, wodurch sich die Synthese von **83** um zwei Stufen verkürzt. Für die Azideinführung an **98** existiert für das L-Derivat bereits eine Vorschrift von NISHIMURA *et al.*<sup>[94]</sup> Laut Vorschrift wurde **98** in DMSO mit 8 Äq. Natriumazid versetzt und für 2 h bei 65 °C erhitzt. Die exakte Einhaltung der Vorschrift lieferte aber nur einen geringen Umsatz. Die Lösungsmittelmenge wurde daher auf die Hälfte reduziert und mit nur 2 Äq. Natriumazid bei 75 °C umgesetzt. Unter den gegebenen



**Abb. 20:** Azideinführung am Mesylat **98** verkürzt die Synthese des Azidolactols um zwei Stufen; a) NaN<sub>3</sub>, DMSO, 75 °C, 14h, 86%.

Reaktionsbedingungen sollte eine gesättigte Lösung an Natriumazid vorliegen.<sup>[100]</sup> Nach 14 h konnten so reproduzierbare 86% an **83** erhalten werden (Abb. 20). Wird die Reaktion nach 1 h vorzeitig abgebrochen, kann das Produktverhältnis aus dem Integralverhältnis der Azidomethylengruppe zu den Mesylatgruppen berechnet werden (Abb. 21). Das daraus berechnete Molverhältnis von **83** zu **98** beträgt 86:14. Das Rohprodukt wurde ohne weitere Aufreinigung für die nachfolgenden Versuche eingesetzt.

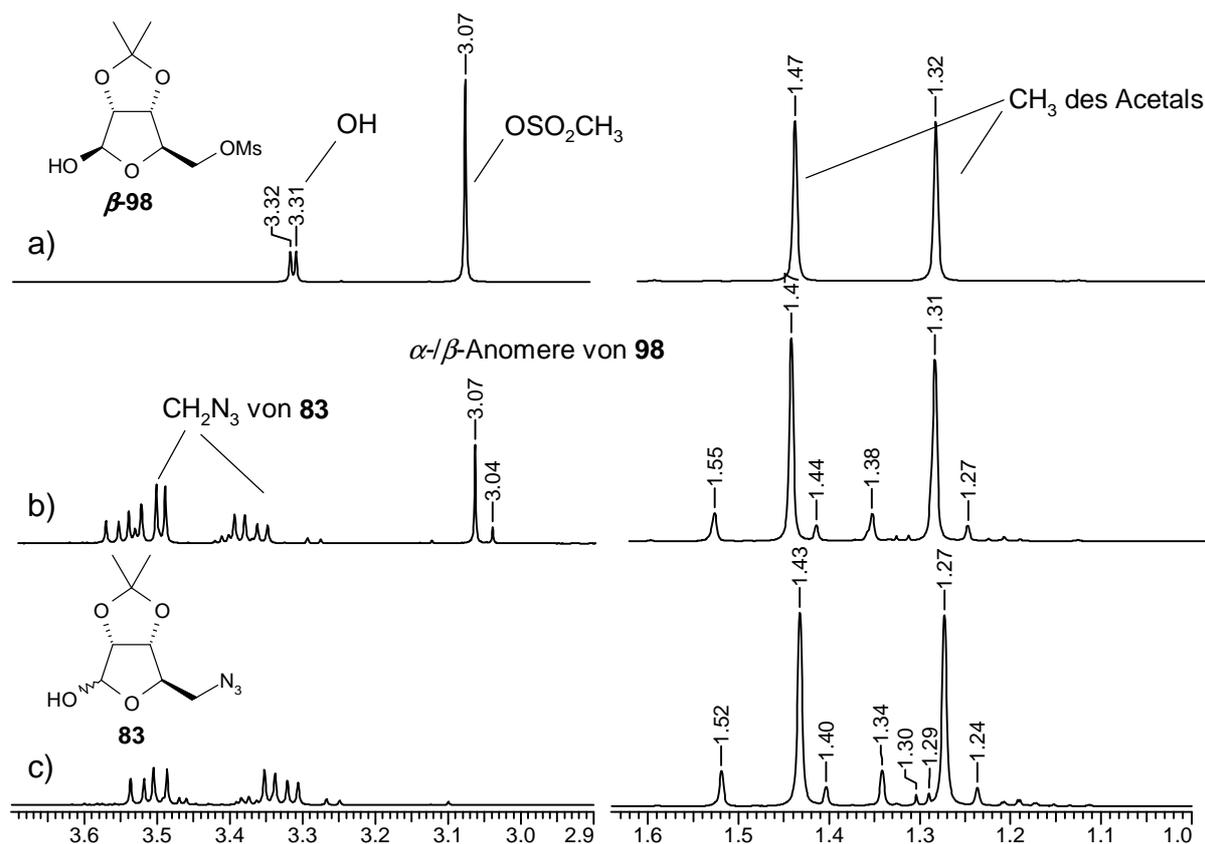


Abb. 21: <sup>1</sup>H-NMR-Teilspektren (CDCl<sub>3</sub>): a)  $\beta$ -Anomer von **98**; c) Azideinführung bei 75°C nach 1 h; b) nach 14 h.

## 3.2 Darstellung der vinylogenen Urethane 110 und 114

### 3.2.1 Synthese des Diazoamins 104 über die Tandem Wittig-[3+2]-Cycloaddition

In den vergangenen Jahren wurde im Arbeitskreis HERDEIS die präparative Nutzung einer Tandem Wittig-[3+2]-Cycloaddition zum stereoselektiven Aufbau substituierter Piperidin-derivate intensiv untersucht. Bei den hierfür eingesetzten Substraten handelt es sich meist um Lactole,  $\alpha$ -Hydroxypyrrolidinderivate oder auch offenkettige Aldehyde. Im hier vorliegenden Fall reagiert Azidolactol **83** mit Wittig-Reagens **73** zum Diazoester **104** (Abb. 22).

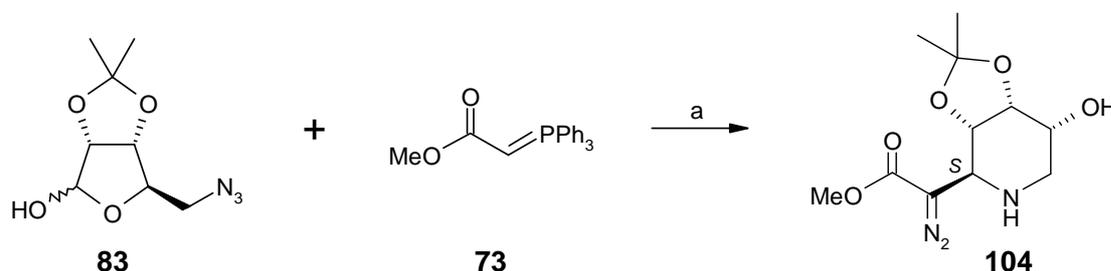


Abb. 22: Umsetzung von Azidolactol **83** zum Diazoester **104**; a)  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 2-9 d, 73-78%.

Der für die Reaktion benötigte Aldehyd wird aus dem Lactol nur nach und nach freigesetzt, weshalb für einen vollständigen Umsatz mehrere Tage benötigt werden. Für die säulenchromatographische Aufarbeitung von Wittig-Reaktionen hat sich das vorherige Ausfällen des Nebenprodukts Triphenylphosphinoxid aus kaltem Diethylether bewährt. Speziell in diesem Fall kann diese Methode nicht angewandt werden, da das Produkt zusammen mit dem Triphenylphosphinoxid auskristallisiert. Als Alternative wurde daher eine Wittig-Horner-Reaktion in Erwägung gezogen, bei welcher sich das entstehende Phosphit extraktiv entfernen lässt, doch würde unter den basischen Bedingungen die frei werdende Hydroxyfunktion eine intramolekulare Michael-Addition eingehen. Die säulenchromatographische Aufarbeitung der Umsetzung des Rohprodukts von **83** (ca. 86% Gehalt) liefert nach zwei Tagen Reaktionszeit den amorphen gelben Feststoff **104** in 73% und nach neun Tagen in 78% Ausbeute. Da bei der Umsetzung von Lactol  $\beta$ -**98** mit Wittig-Reagens **73** überraschenderweise das (*Z*)-Alken **115** als Hauptprodukt entsteht (siehe Kapitel 3.2.3), wird dieses auch für die Umsetzung des strukturanalogen Azidolactols **83** erwartet. In den daraus resultierenden möglichen Übergangszuständen **106** und **107** hat die Azidofunktion eine geeignete Anordnung um mit der olefinischen Doppelbindung eine Orbital-Wechselwirkung einzugehen (Abb. 23). In Kapitel 1.7 wurde schon ausführlich erläutert, dass eine zur

Azidofunktion  $\beta$ -ständige Hydroxyfunktion in äquatorialer Stellung die Reaktion verlangsamt, weshalb Übergangszustand **107** elektronisch begünstigt wäre. Die aus dem  $2Si-3Re$ -Seitenangriff resultierende Konformation weist jedoch sterische Wechselwirkungen zwischen Isopropylidenschutzgruppe und Esterfunktion auf und verstärkt zusätzlich eine 1,3-diaxiale Wechselwirkung der Sauerstoffatome. Der  $2Re-3Si$ -Seitenangriff in **106** weist dagegen keine besonderen sterischen Zwänge auf, weshalb ausschließlich das Triazolin **108** gebildet wird.

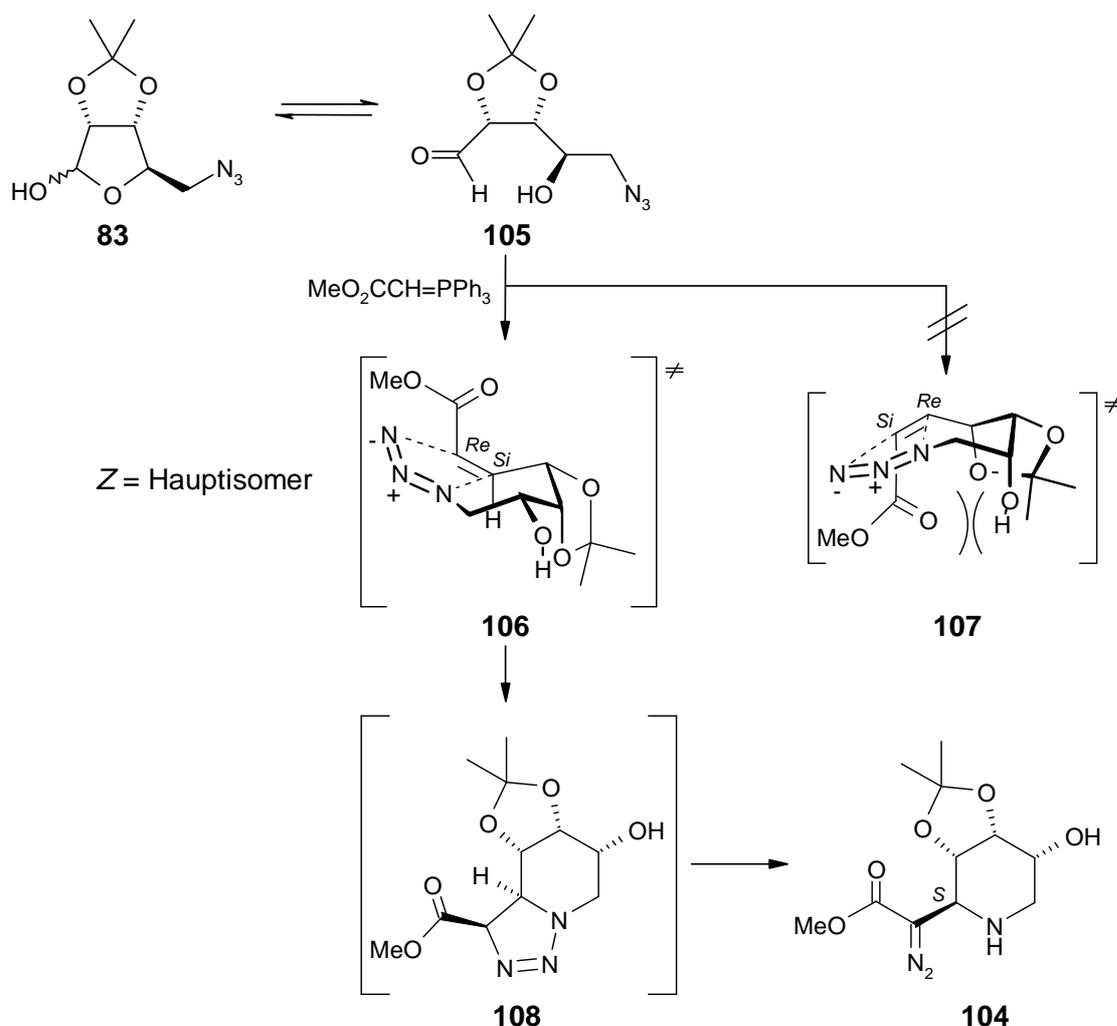
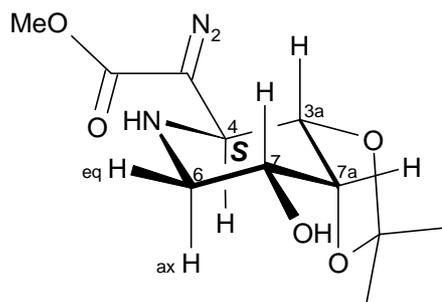


Abb. 23: Mechanismus der diastereoselektiven Tandem Wittig-[3+2]-Cycloaddition von **83** zu **104**.

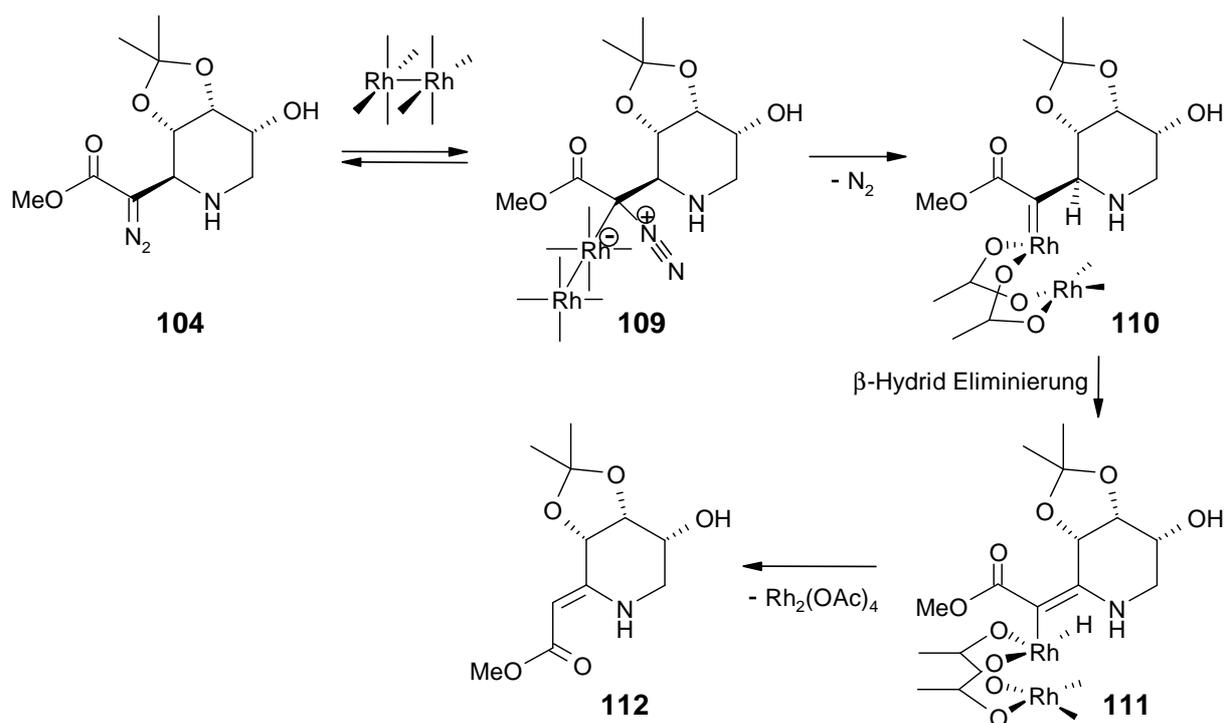
Im Gegensatz zu vielen anderen Triazolinen, die häufig erst unter dem katalytischen Einfluss von Triethylamin ein Gleichgewicht zwischen Triazolin und Diazoester ausbilden,<sup>[101]</sup> konnte **108** gar nicht detektiert werden, da es sofort zum Diazoester **104** tautomerisiert (vgl. Kapitel 1.7, BUCHANAN *et al.*<sup>[89]</sup>). Abb. 24 zeigt die aus den spektroskopischen Daten ermittelte stabile Sesselkonformation von **104**, dessen Daten zudem durch HH- und CH-COSY-Spektren gesichert sind. Das stabile Konformer **104** ist gleichzeitig eine Bestätigung für die bei den Übergangszuständen getroffenen Annahmen.

J	[Hz]
6a,6b	11.5
6 <sub>ax</sub> ,7	10.7
6 <sub>eq</sub> ,7	5.6
3a,4	9.1
3a,7a	4.5
7a,7	4.4

Tabelle 3: Kopplungskonstanten von **104**.Abb. 24: Stabilste Konformation von **104**.

### 3.2.2 Dreistufen-Eintopfreaktion zum vinylogenen Urethan **112**

Der Diazoester **104** kann durch Erhitzen in Toluol zu 85% in das vinylogene Urethan **112** überführt werden.<sup>[90,102]</sup> Die thermische Stickstoffextrusion von **104** führt dabei zu einem hochreaktiven Carben-Intermediat, das sich über einen 1,2-*H*-Shift zu **112** stabilisiert.<sup>[103]</sup> Von SHA *et al.* wurden noch alternative Vorschläge zum mechanistischen Ablauf veröffentlicht.<sup>[104,105]</sup> Als Nebenprodukt kann in Ausnahmefällen auch ein geringer Anteil eines Aziridins isoliert werden.<sup>[106]</sup> Unter dem katalytischen Einfluss von dimerem Rhodium(II)acetat läuft die Reaktion schon bei Raumtemperatur ab und liefert dabei nahezu

Abb. 25: Rhodium(II)acetat katalysierte Dediazotierung von **104** zum vinylogenen Urethan **112**.

quantitative Ausbeuten. Der mechanistische Ablauf der Rhodium(II)-Katalyse ist schon intensiv untersucht worden.<sup>[107]</sup> In Abb. 25 ist ein Vorschlag zum mechanistischen Ablauf dieser katalytischen Reaktion dargestellt. Die Reaktion startet mit dem elektrophilen Angriff des Dirhodium(II)acetats am partiell negativ geladenen Kohlenstoff der Diazofunktion von **104**. Nach der Abspaltung des Stickstoffs entsteht das Rhodiumcarbenoid **110**, welches gegenüber einem freien Carben eine höhere Stabilität aufweist. Es folgt eine  $\beta$ -Hydrid Eliminierung des Wasserstoffs, worauf der Katalysator abspalten wird und somit einem weiteren Katalyseschritt zu Verfügung steht.

In einem „Stopped-Flow“-Experiment wurde die Kinetik am Beispiel des Diazobenzylesters **113** untersucht.<sup>[108]</sup> Für Reaktionen in denen intermediär Carbene auftreten wird gerne Dichlormethan als Lösungsmittel eingesetzt. Um die Homogenität des Reaktionsansatzes zu gewährleisten wurden aber für das „Stopped-Flow“-Experiment 0.2 ml einer gesättigten methanolischen  $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ -Lösung zu 1 ml einer 0.021 molaren methanolischen Lösung des Diazoesters gegeben. Die Konzentrationsänderung von Edukt zu Produkt wurde bei Raumtemperatur über die Änderung des Drehwinkels (589nm) verfolgt und die

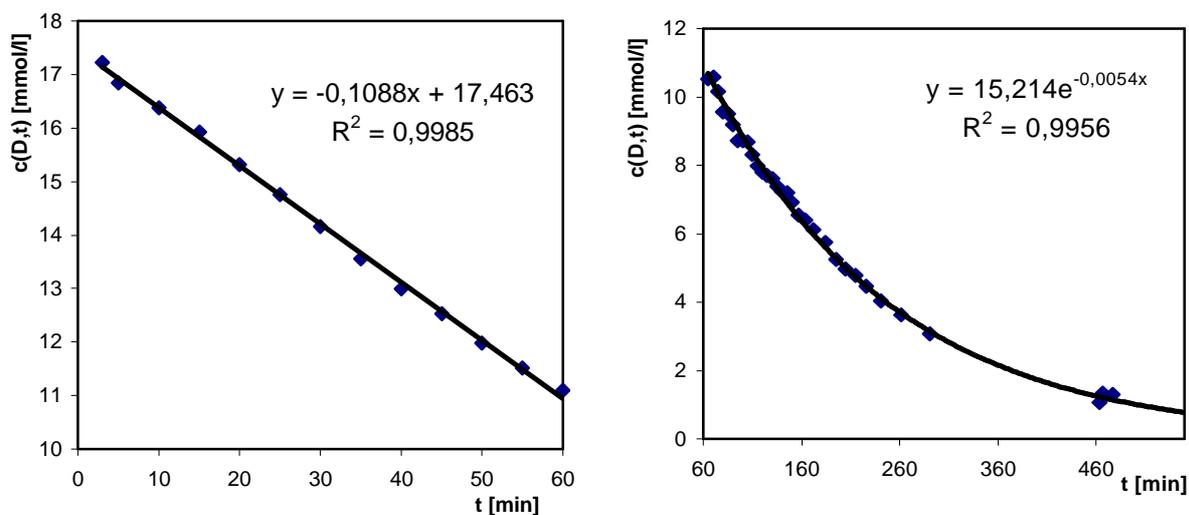
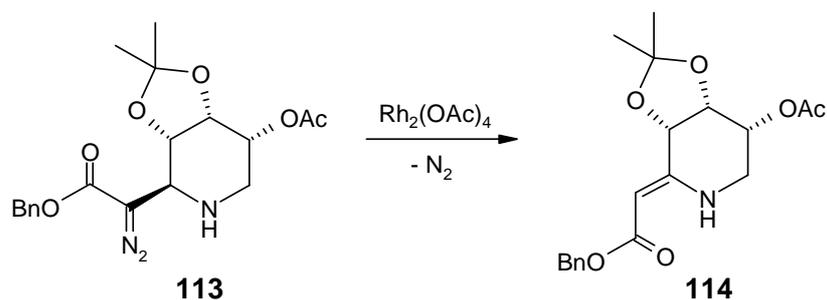


Abb. 26: Die Hauptmenge des Diazoesters wird in Anwesenheit des Rhodium(II)katalysators mit konstanter Geschwindigkeit umgesetzt.

entsprechenden Drehwerte in die Konzentration des Diazoesters umgerechnet. Innerhalb der ersten 60 min verläuft die Umsetzung nahezu linear, was einer Reaktionskinetik nullter Ordnung entspricht und geht anschließend in eine Reaktion erster Ordnung über. Unter Annahme des vorgelagerten Gleichgewichts zwischen Diazoester und Katalysator-Diazoester-Addukt, welches irreversibel unter Abspaltung in das vinyloge Urethan übergeht, ähnelt der Reaktionsverlauf einer Enzymkinetik nach Michaelis-Menton. Die Kinetik wird jedoch auch von einer allmählichen irreversiblen Hemmung des Rhodiumkatalysators beeinflusst. So hat es sich bei präparativen Ansätzen als zweckmäßig erwiesen nach 24 h weiteren Katalysator zuzusetzen um die Reaktion zu vervollständigen.

In Dichlormethan ist die Reaktionsgeschwindigkeit über einen längeren Zeitraum konstant und kann bei größeren Ansätzen sehr gut über die Stickstoffentwicklung am Blasenzähler verfolgt werden. Geduld zahlt sich aus, wenn man bedenkt, dass bei doppelter Reaktionszeit die Hälfte des teuren Katalysators eingespart werden kann. Ein Erwärmen auf 40 °C erhöht zwar auch die Reaktionsgeschwindigkeit, doch in der Praxis kam es bei einsetzender Kristallisation des Triphenylphosphinoxids aus den konzentrierten Lösungen zu unkontrollierten Siedeverzügen. Verschiedene Tests haben ergeben, dass die Rhodiumkatalyse in Dichlormethan, Toluol, Diethylether, Acetonitril, Cyclohexan, Methanol, Ethylacetat und Ethylenglycoldimetylether problemlos funktioniert, aber in DMSO die Reaktion innerhalb weniger Sekunden zum Erliegen kommt. Die Deaktivierung des Katalysators liegt sehr wahrscheinlich in einer stärkeren Komplexbildung des DMSO mit dem dimeren Rhodium(II)acetat begründet.<sup>[109]</sup> Die Dreistufen-Eintopfreaktion, bestehend aus Wittig-Reaktion mit anschließend katalysierter Dediazotierung, entwickelte sich zwangsläufig aus dem Umstand heraus, dass sich das Triphenylphosphinoxid vom nicht acetylierten Benzoldiazoester **113** in präparativen Maßstäben chromatographisch nicht abtrennen ließ (Abb. 27). Das entstehende vinyloge Urethan ist um einiges unpolarer als das Triphenylphosphinoxid und bereitet daher keine Probleme in der chromatographischen Aufarbeitung. KÜPPER stellte zudem fest, dass der katalytische Zusatz von Triethylamin zur Umwandlung von Triazolinen in Diazoester die Rhodium(II)-Katalyse nicht weiter behindert. Rhodium(II)acetat ist aufgrund seiner Effizienz bei Dediazotierungen die erste Wahl, doch wurden schon vor der Verwendung von Rhodiumcarboxylaten diverse Kupfersalze zur Erzeugung von Carbenoiden aus Diazoverbindungen eingesetzt. Für größere Ansätze wurde daher in der Eintopfreaktion auch billiges Kupfer(I)iodid getestet.<sup>[109]</sup> Die

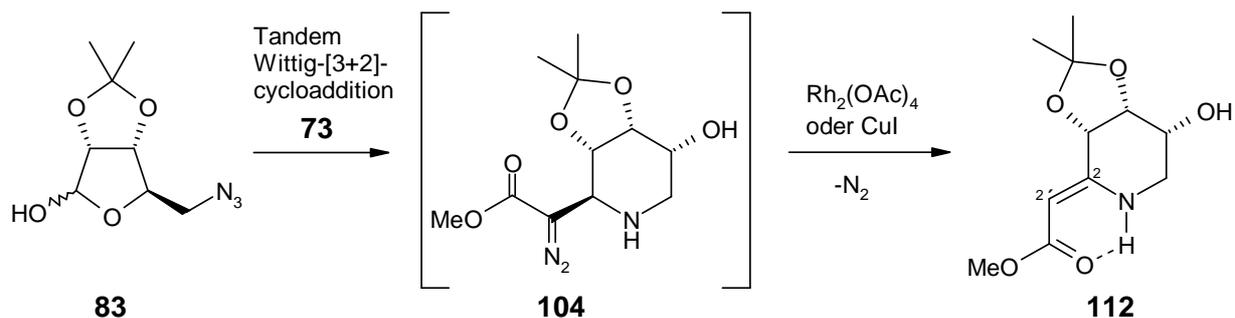


Abb. 27: Dreistufen-Eintopfsynthese zum vinylogenen Urethan **112** (Teilschritte in Abb. 23 und Abb. 25).

katalytische Aktivität des Kupfer(I)iodids ist in etwa vergleichbar mit der des Rhodium(II)acetats, doch es entstehen bei der Reaktion auch noch Spuren anderer Verbindungen. Obwohl die eingesetzten Katalysatormengen sehr gering waren, und die DC-Kontrolle eine sehr gute Umsetzung bestätigte, entwickelte sich gegen Ende der Reaktion eine intensiv schwarze Farbe. Da der Methyl ester des vinylogenen Urethans **112** aus Diethylether auskristallisiert, konnte das Triphenylphosphinoxid durch Vorfällen aus Diethylether nicht abgetrennt werden. Doch bei den nachfolgenden Hydrierungen fiel vor allem die unerwartet schlechte Löslichkeit von **112** in Methanol auf. Aufgrund der außerordentlich hohen Löslichkeit von Triphenylphosphinoxid in Methanol war es daher möglich aus dem Rohprodukt die Hauptmenge des vinylogenen Urethans zu kristallisieren. Nach Entfernen des Methanols i. Vak. konnte das Triphenylphosphinoxid aus Diethylether auskristallisiert werden. Der farblose Feststoff **112** überzieht sich nach einem Tag Aufbewahrung an der Luft mit einer leicht bräunlichen Schicht, was aber durch Aufbewahrung unter Stickstoff verhindert werden kann.

Die Doppelbindung im vinylogenen Urethan **112** ist den spektroskopischen Daten zufolge Z-konfiguriert. So wird der planare Sechsering des Doppelbindungssystems von einer Wasserstoffbrückenbindung zwischen Carbonylgruppe und NH-Funktion stabilisiert. Im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum ist dadurch das Signal für die NH-Gruppe stark Tieffeld verschoben und liegt bei 8.22 ppm. Durch die ausgeprägte Mesomerie des Systems wird die C=O-Doppelbindung geschwächt und findet sich im IR-Spektrum bei  $1624\text{ cm}^{-1}$  wieder. Gegenüber einer unsubstituierten Doppelbindung sind daher im  $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum die Signale von C-2' mit 156.2 ppm zu tiefem Feld und das von C-2 mit 84.5 ppm zu hohem Feld verschoben.

### 3.2.3 Vierstufen-Eintopfsynthese zum vinylogenen Urethan 112

In Hinblick auf die Möglichkeit einer weiteren Verkürzung der Synthesesequenz wurde auch die Abfolge von Azideinführung und Wittig-Reaktion geändert. Durch Umsetzung von **98** mit Wittig-Reagens **73** bildet sich das ringoffene Mesylat **115**, wie es auch schon von BARTON *et al.* am entsprechenden Tosylat gezeigt wurde.<sup>[110]</sup> Das isolierte Produkt **115** zersetzte sich bei Raumtemperatur innerhalb weniger Tage unter Freisetzung von Säure. Durch den Zusatz einiger Tropfen Pyridin zur Reaktionslösung kann das Produkt jedoch anscheinend stabilisiert werden. **115** entsteht in einem (*Z/E*)-Verhältnis von 84:16 und widerspricht daher der Erwartung, dass ein stabilisiertes Wittig-Reagens zum thermodynamisch stabileren (*E*)-Alken reagiert. Diese ungewöhnliche (*Z*)-Selektivität wurde auch schon von WEBB *et al.* bei Wittig-Reaktionen mit verschiedenen  $\gamma$ -Lactolen festgestellt.<sup>[111]</sup> Der Effekt beruht allem Anschein nach auf einer Beteiligung der freien  $\gamma$ -Hydroxyfunktion in der Wittig-Reaktion bei der Bildung oder Zersetzung des Oxaphosphetanrings.

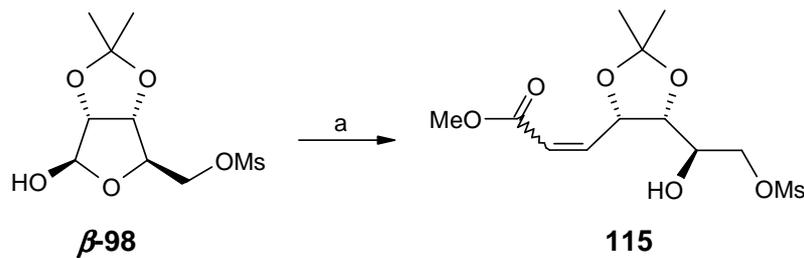


Abb. 28: Umsetzung von Mesylat  $\beta$ -98 mit Wittig-Reagens **73** zu **115**; a)  $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CH}-\text{CO}_2\text{CH}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ .

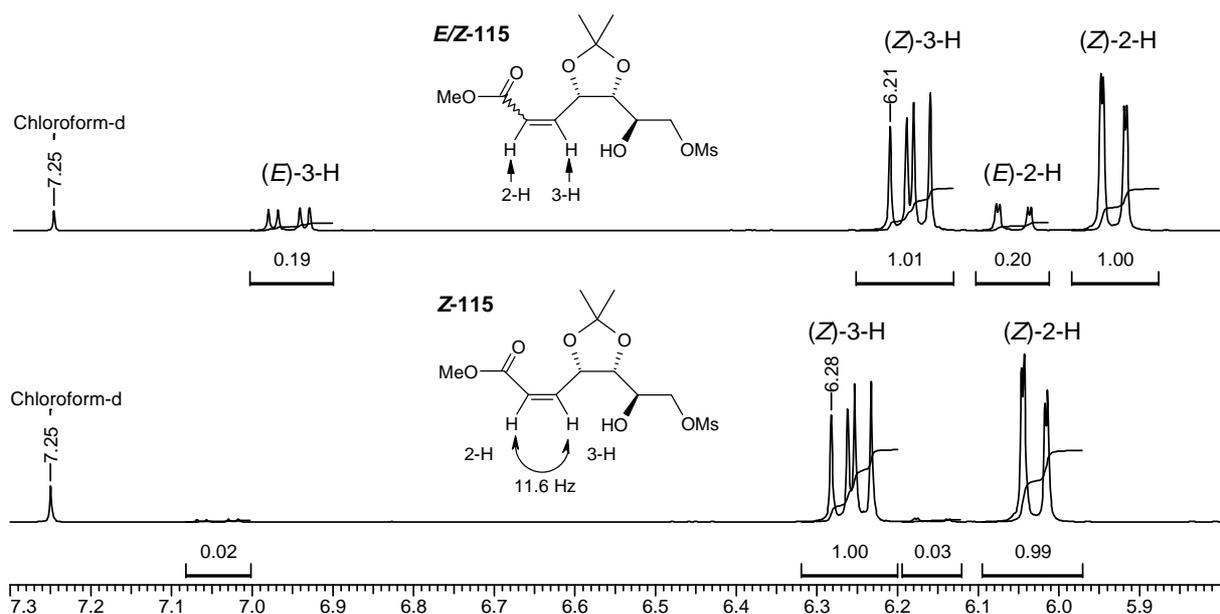


Abb. 29:  $^1\text{H}$ -NMR-Teilspektren des (*E/Z*)-Gemisches von **115** nach säulenchromatographischer Aufarbeitung (oben) und des auskristallisierten (*Z*)-Isomers (unten).

Die Kristallisation von **115** aus Diethylether lieferte 74% reines (*Z*)-Isomer. Die beiden olefinischen Protonen besitzen im (*Z*)-Isomer eine Kopplungskonstante von 11.6 Hz und im (*E*)-Isomer 15.6 Hz.

An der ringoffenen Struktur ist die Azideinführung in DMSO gegenüber **98** geringfügig erleichtert, doch trotz Absenkung der Reaktionstemperatur auf 50 °C reagierte der über die Cycloaddition gebildete Diazoester schon teilweise weiter zum vinylogenen Urethan. Da das Dirhodium(II)acetat in DMSO seine Aktivität verliert, wurde der Ansatz vor der katalytischen Umsetzung von **104** zu **112** extraktiv aufgearbeitet. Die Säulenchromatographie des Rohmaterials lieferte 23% vinylogenes Urethan **112**.

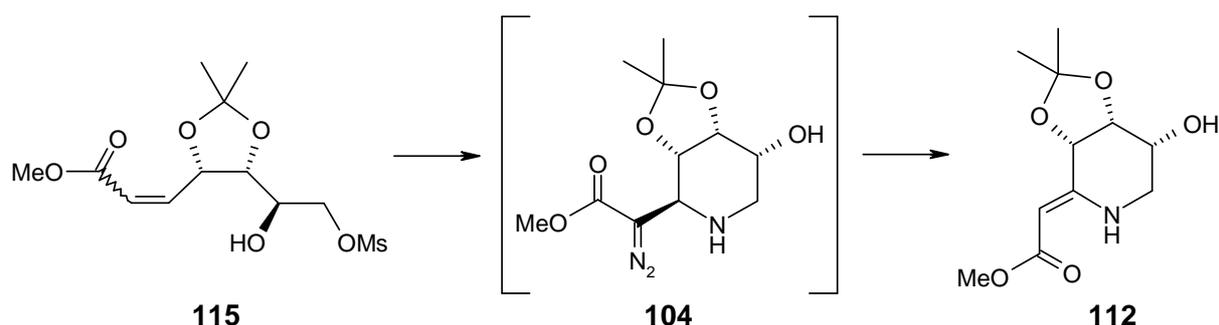


Abb. 30: Azideinführung am ringoffenen Mesylat.

Ein letzter Versuch bestand in einer Vierstufen-Eintopfsynthese von **112** ausgehend von Mesylat **115**. Nach der Wittig-Reaktion von **115** bei Raumtemperatur in DMSO wurde die Temperatur für die nukleophile Substitution mit Natriumazid auf 70 °C erhöht und bei 110 °C die thermische Stickstoffextrusion durchgeführt. Die Ausbeute von 18% lieferte jedoch keinen Anreiz für eine weitergehende Optimierung.

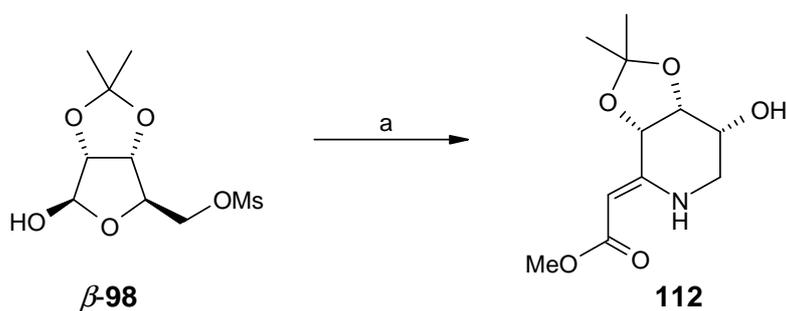


Abb. 31: Vierstufigen Eintopfsynthese zum vinylogenen Urethan; a) 1.  $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CH}-\text{CO}_2\text{CH}_3$ , DMSO, Rt., 12 h, 2.  $\text{N}_2$ ,  $\text{NaN}_3$ , 70 °C, 10 h, 3. 110 °C, 6 h, 18%.

### 3.2.4 Versuche zur Oxidation des vinylogenen Urethans **112** zum Keton **116**

Die Oxidation von **112** zum Keton **116** ist insofern wünschenswert, als dass sie nach der Umsetzung von **116** mit Hydroxylammoniumchlorid die gleichzeitige Hydrogenolyse von Oximfunktion und Doppelbindung zum gesättigten Aminopiperidin **130** ermöglichen könnte. Für die Oxidation von Alkoholen in Gegenwart eines hydrolyseempfindlichen Acetals wird sehr gerne das milde und meist selektive Oxidationsmittel Dess-Martin Periodinan (DMP) eingesetzt. Während der Oxidation eines Alkohols werden zwar zwei Äquivalente Essigsäure freigesetzt, doch unter den wasserfreien Bedingungen kann das Acetal nicht hydrolysieren. Eine Neutralisation der Essigsäure wäre bei einer DMP-Oxidation auch nicht unbedingt empfehlenswert, da die Säure für den Ablauf der Reaktion essentiell ist. In die Reaktionslösung eingeschleuste Wasserspuren führen aber i.d.R. gar nicht erst zur Hydrolyse eines Acetals, sondern hydrolysieren zuvor die Acetylreste des DMP-Reagenzes, wodurch die Reaktion sogar schneller ablaufen kann. Bei der Umsetzung von **112** mit 1.2 Äq. DMP und 2.4 Äq. Kaliumhydrogencarbonat in Dichlormethan konnte per DC keine klare Produktentwicklung festgestellt werden. Nach 24 h Reaktionsdauer enthielten die Fraktionen der säulenchromatographischen Aufarbeitung nur noch aromatische Überreste des DMP. Um die in der Reaktionskontrolle störenden aromatischen DMP-Nebenprodukte zu beseitigen, wurde eine Oxidation mit einer katalytischen Menge Ruthenium-(III)-chlorid und 1 Äq. Natriumperiodat in wasserhaltigem Acetonitril getestet. Für das Keton **116** wurde ein größerer  $R_f$ -Wert als für das Edukt erwartet, doch es entwickelte sich von Beginn an nur ein Fleck auf der Startlinie. Um die sauren Bedingungen zu umgehen wurde auch eine Oppenauer-Oxidation in Aceton mit 2 Äq. Aluminiumtriisopropylat in einem verschraubbaren Druckgefäß durchgeführt. Bei 80 °C entwickelte sich nach 12 h eine geringe Menge Produkt ( $R_f = 0.45$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}$  1:1), bei welchem es sich um das Keton handeln könnte, doch weitere Temperaturerhöhung bis 128 °C lieferte ein Gemisch aus mindestens drei Produkten,

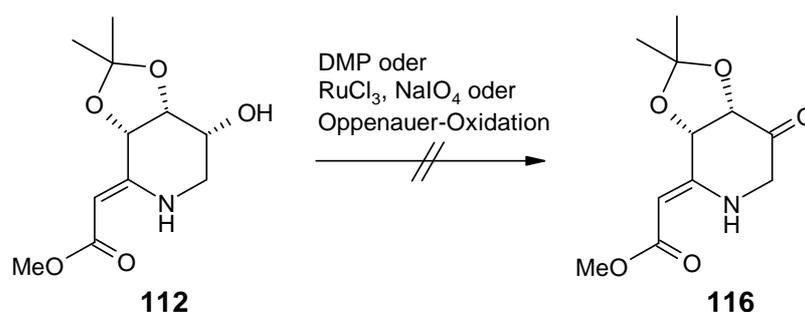


Abb. 32: Die Oxidation zum Keton **116** gelingt nicht.

welche nicht weiter untersucht wurden. Schon bei der alleinigen Aufbewahrung an der Luft überzieht sich der weiße Feststoff **112** mit einer bräunlichen Schicht. Das Oxidationsprodukt lässt sich über eine einfache Säulenfiltration über Kieselgel abtrennen.

### 3.2.5 Azideinführung am ringoffenen $\alpha$ -Mesylketon **117**

Während die Darstellung des Ketons **116** über die Oxidation des vinylogenen Urethans **112** nicht erreicht werden konnte, besteht daneben noch die Möglichkeit in der Reaktionssequenz die Oxidation vorwegzunehmen. Die Umsetzung des ringoffenen Mesylats **115** mit DMP lieferte schon im ersten Anlauf das  $\alpha$ -Mesylketon **117**. Die Zugabe von Kaliumhydrogencarbonat sollte einen Teil der Essigsäure neutralisieren, doch die sehr schwache CO<sub>2</sub>-Entwicklung ließ darauf schließen, dass die Essigsäure nur zu einem sehr geringen Anteil neutralisiert wurde (Abb. 33).

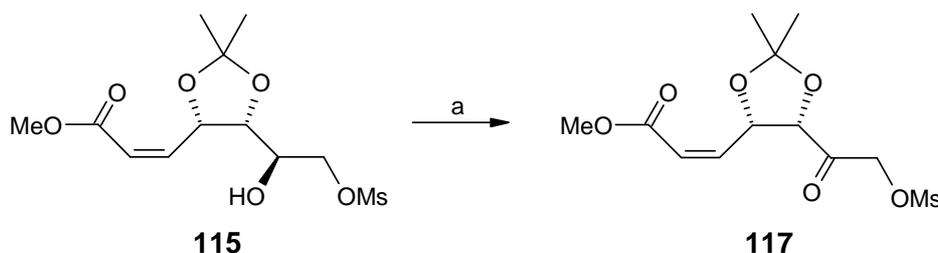


Abb. 33: Oxidation des Alkohols **115** zu Keton **117**; a) DMP, KHCO<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 90%.

In Anschluss an die Oxidation wurde an **117** eine Azideinführung in DMSO getestet. Bei 60 °C wurde **117** zu einem DMSO-Natriumazid-Gemisch gegeben, woraufhin das Reaktionsgemisch aufschäumte und sich innerhalb weniger Minuten undurchsichtig rotbraun verfärbte. Die Wiederholung des Experiments bei Raumtemperatur verlief zwar nicht so heftig, doch der schon nach wenigen Minuten eintretenden Gasentwicklung ging ein übler Geruch einher. Die Beobachtungen können über den Ablauf einer Kornblum-Oxidation erklärt werden. Da das Natriumazid zu Beginn der Reaktion nur teilweise gelöst ist, hat das DMSO genügend Zeit die in  $\alpha$ -Stellung zur Ketofunktion aktivierte Mesylat-Abgangsgruppe nukleophil zu substituieren. Nach Eliminierung von Dimethylsulfid aus dem so entstandenen Alkoxysulfoniumylid entsteht vermutlich ein 1,2-Diketon, das sich alsbald in die dunkel gefärbten Produkte zersetzt. In einem Versuch zur nukleophilen Substitution an **117** mit Natriumazid in Acetonitril konnte lediglich das Edukt reisoliert werden. Erst der Zusatz von 0.3 Äq. Tetramethylguanidiniumazid führte dann doch noch bei Raumtemperatur zu einer quantitativen Überführung in das Azidoketon **118**. Eine weitere Vereinfachung gelang durch

die Verwendung von Triethylammoniummesylat als Phasentransferkatalysator mit Natriumazid in Aceton (Abb. 34).

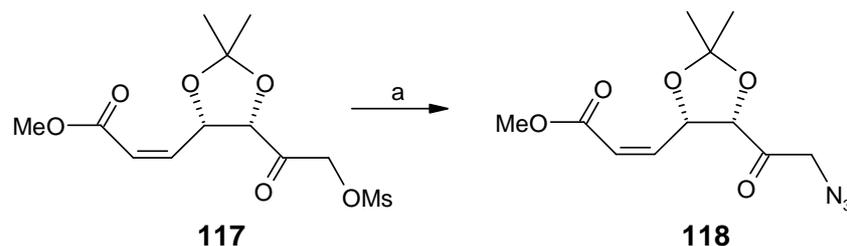


Abb. 34: Azideinführung zum Azidoketon **118**; a)  $\text{NaN}_3$ ,  $\text{HNEt}_3^+\text{OMs}^-$ , Aceton

Die erfolgreiche Darstellung des Azidoketons konnte jedoch nur bedingt als Erfolg gewertet werden, da sich ja an diese eine intramolekulare Cycloaddition anschließen sollte. In einem Vorversuch wurde das Mesylat **117** in Acetonitril mit Natriumazid und katalytischen Mengen Tetramethylguanidiniumazid bei 55 °C für 30 h unter Stickstoffatmosphäre gerührt und das extraktiv aufgearbeitete Rohprodukt in Dichlormethan mit Rhodium(II)acetat versetzt. Auf diese Weise konnten 19% eines Produktes isoliert werden, bei dem es sich um das umstrittene vinyloge Urethan **121** handeln sollte. Das Erwärmen des isolierten Azidoketons **118** in Aceton bei 45 °C unter Stickstoffatmosphäre lieferte nach vier Tagen 33% **121**, 50% Edukt und 16% eines gelben Produktgemisches. Die schlechte Cyclisierungsrate hängt sehr

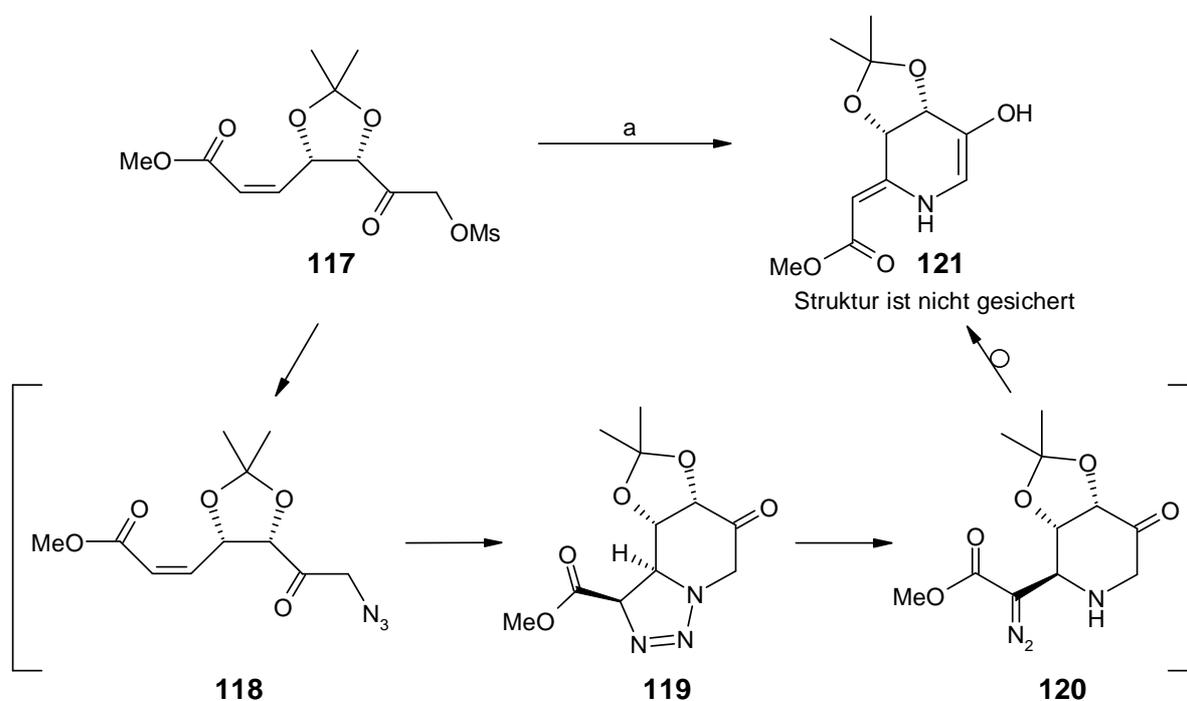


Abb. 35: Vierstufen-Eintopf zum vinylogenen Urethan **116**; a) 1.  $\text{NaN}_3$ ,  $(\text{Me}_2\text{N})_2\text{C}=\text{NH}_2^+\text{N}_3^-$ ,  $\text{CH}_3\text{CN}$ , 55 °C, 30 h, 2.  $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 19%.

wahrscheinlich mit einer Absenkung des Azid-HOMO durch die benachbarte Carbonylgruppe zusammen. Um die Reaktion zu beschleunigen, sollte das LUMO der Doppelbindung in **118** durch Koordination der Esterfunktion mit einem Lithiumkation abgesenkt werden. Die Umsetzung von **118** in Chloroform mit Lithiumchlorid führte jedoch nicht zum erwünschten Ergebnis.

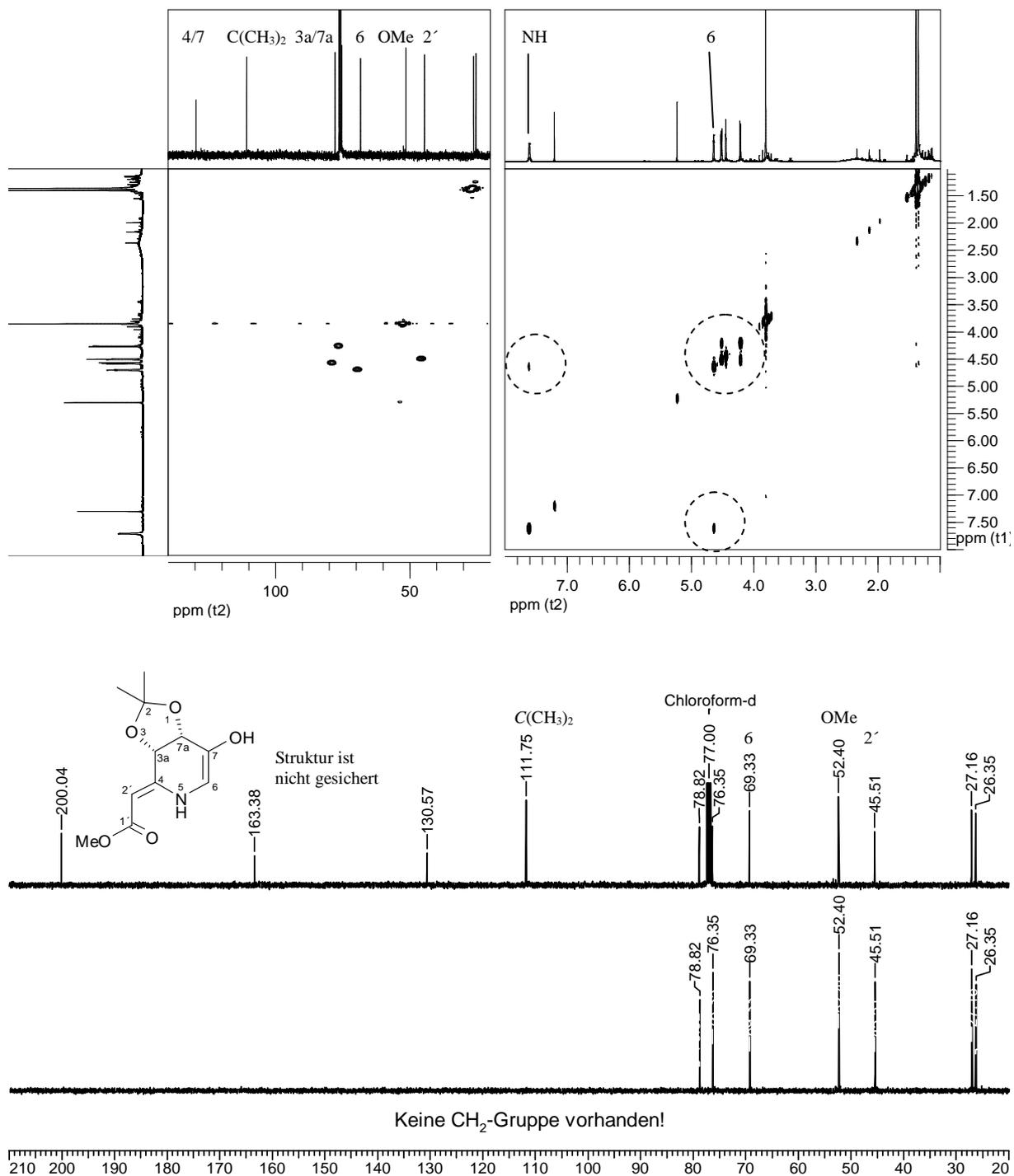


Abb. 36: Spektren-Daten von Verbindung 126; CH- und HH-COSY (oben), <sup>13</sup>C- und DEPT-NMR-Spektrum (unten).

Im  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum des Produkts ist bei 200.0 ppm ein Signal zu erkennen, das oberflächlich betrachtet auf die Ketoverbindung **116** schließen lässt (Abb. 36). Hierfür müsste aber zwangsläufig auch im DEPT-Spektrum das Signal einer zur Ketofunktion benachbarten  $\text{CH}_2$ -Funktion vorhanden sein. Im DEPT-Spektrum ist aber kein einziges  $\text{CH}_2$ -Signal vorhanden. Nun könnte zwar damit argumentiert werden, dass aufgrund eines messtechnischen Problems das  $\text{CH}_2$ -Signal vertauscht wurde, dann müsste aber auch gleichzeitig ein messtechnisches Problem bei der Messung des  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrums vorliegen, denn dort sind ganz klar und eindeutig keine geminalen Protonen zu erkennen, was auch durch die HH- und CH-COSY-Diagramme bestätigt wird. Das für vinyloge Urethane charakteristische  $\text{NH}$ -Proton liegt im  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum aufgrund einer intramolekularen Wasserstoffbrücke bei 7.66 ppm. Auch die Methoxyfunktion und das Isopropylidenacetal sind völlig intakte Substrukturen der neuen Verbindung. Der einzig plausible Strukturvorschlag ist daher das zum Keton **116** tautomere Enol **121**. Im HH-COSY ist eine deutliche Kreuzkopplung zwischen den NH und 6-H Protonen zu erkennen. Ansonsten ergeben nur noch die vicinalen Protonen 3a-H und 7a-H eine Kreuzkopplung. Es ist natürlich fraglich, ob eine Donor-Akzeptor-Substitution überhaupt in der Lage ist die Signale der Doppelbindung(en) auf 45.5 und 200.0 ppm zu verschieben, vor allem deshalb, weil im vinylogen Urethan **112** die gewohnten 84.5 und 155.6 ppm detektiert werden. Die vorliegenden Spektrendaten sprechen jedenfalls für das Enol **121**, doch fehlt noch eine vollständige Charakterisierung der Substanz, welche die vorgeschlagene Struktur untermauern könnte. Für eine Ketoverbindung gibt es zumindest bislang keinen Strukturvorschlag, der mit den vorhandenen Spektrendaten in Einklang zu bringen ist.

Zum Vergleich seien hier noch die Verbindungen in Abb. 37 von UNCUTA *et al.* angeführt, deren Original-Spektren zur Überprüfung freundlicherweise vorgelegt wurden.<sup>[114]</sup> Beide Verbindungen besitzen eindeutig einen einfachen Signalsatz im  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum. Im Gegensatz zu **121**, ist bei der Keto-Verbindung ganz klar eine Methylengruppe vorhanden, doch in beiden Verbindungen, sowohl im Keton als auch im Enolether, liegen jeweils zwei Signale im  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum oberhalb 200 ppm.

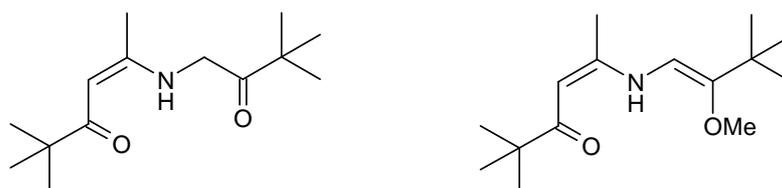
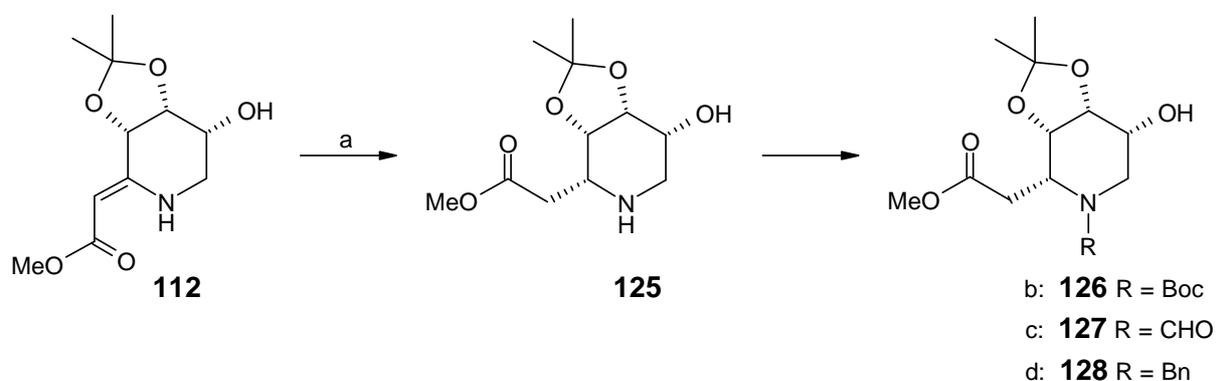


Abb. 37: Im Keton (links) liegen zwei Signale im  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum bei 204.4 und 208.7 ppm, beim Enolether (rechts) liegen zwei Signale bei 205.6 und 206.5 ppm.

### 3.3 Synthese des gesättigten Piperidingrundkörpers

#### 3.3.1 Hydrierung des vinylogenen Urethans **112** und Einführung verschiedener Schutzgruppen am Piperidylstickstoff von **125**

Die Hydrierung des vinylogenen Urethans wurde schon von SCHIFFER am entsprechenden Ethylester durchgeführt.<sup>[90]</sup> Einziger, eher nachteiliger Unterschied, liegt in der schlechten Löslichkeit von **112** in Methanol. Ist das Edukt nicht vollständig gelöst, behindert dessen filzartige Konsistenz die Durchmischung im Autoklaven und blockiert somit den Kontakt des Katalysators mit dem Wasserstoff. Um dennoch eine akzeptable Ansatzgröße zu erreichen, wurde der Methylester in heißem Methanol gelöst und in den vorgewärmten Autoklaven eingefüllt. Die Hydrierung benötigt bei 50 °C und 60 bar ganze 4 Tage. Weitere Temperaturerhöhung führt zur partiellen Bildung eines Nebenprodukts, bei dem es sich vermutlich um das entsprechende Diastereomer handelt. Bevor die Hydroxyfunktion in **125** oxidiert werden kann, muss dessen Piperidylstickstoff geschützt werden. Nach einer Vorschrift von SCHIFFER wurde daher zunächst mit Pyrokohlensäuredi-*tert*-butylester die Boc-Schutzgruppe eingeführt.



**Abb. 38: Hydrierung von **112** und Einführung verschiedener Schutzgruppen am Piperidylstickstoff;** a) 60 bar H<sub>2</sub>, MeOH, 4 d; b) Boc<sub>2</sub>O, NEt<sub>3</sub>, abs. THF, 100%; c) HCOOMe, 130 °C, 6 bar, 16 h, 97%; d) BnBr, CH<sub>3</sub>CN, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 95%.

Weitere Überlegungen zur fortlaufenden Synthese führten auch zur Darstellung des Formyl- und Benzyl-Derivats.<sup>[117]</sup> KÜPPER verwendete zur Einführung einer Formyl-Schutzgruppe am Piperidyl-Stickstoff Pivaloylformylanhydrid.<sup>[91]</sup> Die Formylierung kann aber auch durch einfaches Erhitzen einer Lösung von **125** in Ameisensäuremethylester bei 130 °C im Autoklaven erfolgen.<sup>[118]</sup> Die Reaktion verläuft äußerst selektiv, und die Aufarbeitung besteht lediglich im Abdestillieren des Lösungsmittels. Katalytische Zusätze von DMAP oder

Triethylammoniummesylat erhöhen die Reaktionsgeschwindigkeit nur unwesentlich und müssen über zusätzliche Aufarbeitungsschritte beseitigt werden. Auch die Benzylierung mit Benzylbromid in Acetonitril verläuft sehr selektiv und mit sehr guter Ausbeute. Das zugesetzte Kaliumcarbonat deprotoniert nach und nach das Ammoniumsalz zum Amin, doch es kommt zu keiner Deprotonierung der Hydroxyfunktion.

### 3.3.2 Synthese des Boc-geschützten (Hydroxyimino)piperidins **129**

Die Oxidation von **126** wurde mit DMP in Dichlormethan vorgenommen und lieferte das Keton **81** in 92% Ausbeute.<sup>[90]</sup> Die anschließende Darstellung des Oxims **129** benötigt zum einen Hydroxylamin für den nukleophilen Angriff der Keto-Funktion und zum anderen auch die Anwesenheit des sauren Hydrochlorids um die Abspaltung von Wasser zu katalysieren. Um optimale Reaktionsbedingungen zu erhalten, wurde eine methanolische Lösung aus Hydroxylaminhydrochlorid mit Natriumcarbonat teilweise deprotoniert und daraufhin mit dem Keton versetzt. Über DC-Kontrolle wurde schon nach 2 h ein vollständiger Umsatz festgestellt, die Lösung kann aber auch ohne weiteres über Nacht gerührt werden.

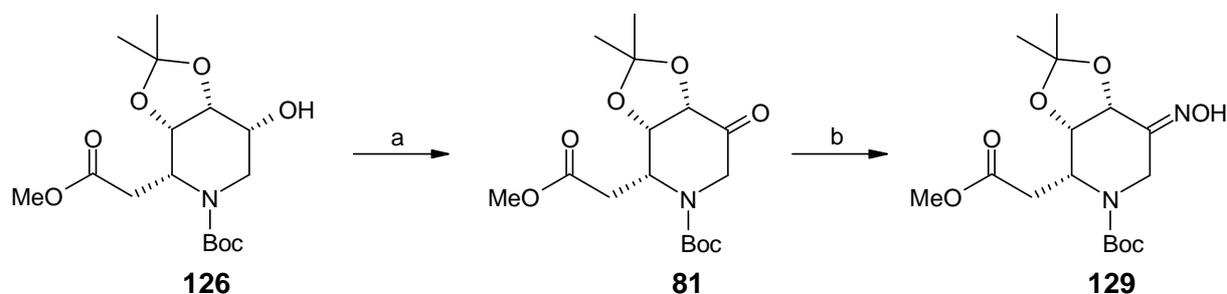


Abb. 39: Darstellung des Oxims **129** ausgehend von **126**; a) DMP, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 4 h, 92%; b) H<sub>2</sub>NOH·HCl, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 18 h, 93%.

### 3.3.3 Versuche zur Darstellung des Aminopiperidins 130

Aufgrund eingehender Recherchen wurde zwar klar, dass für die Reduktion des Oxims **129** drastischere Bedingungen notwendig sind, doch gab es zunächst keinen triftigen Grund an der Durchführbarkeit der Reduktion zu zweifeln.<sup>[119]</sup> Ursprüngliche Zielsetzung war die Entwicklung einer dreistufigen Eintopfsynthese ausgehend von Keton **81** über die Hydrierung von **129** direkt zum zweifach Moc-geschützten Aminopiperidin. Erste Versuche hierzu blieben jedoch schon auf der Stufe des Oxims **129** stehen, woraufhin die Hydrierungsbedingungen systematisch untersucht wurden (Tabelle 4). Von allen durchgeführten Experimenten gab es keinen einzigen Versuch, in dem **129** in ein isolierungswürdiges Hauptprodukt überführt werden konnte. Einem Vorschlag von Herrn Dr. WEIS folgend sollte das Produktgemisch durch Hydrolyse der Schutzgruppen mit halbkonzentrierter Salzsäure „vereinheitlicht“ werden. Im <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum trat hierbei eines der Produkte zwar deutlicher hervor, doch die lange Messzeit in Verbindung mit den recht schwachen Signalintensitäten wiesen nur auf einen geringen Anteil des Produkts im Gemisch hin. Das Hydrolyseprodukt wurde daraufhin mit CbzCl und wässriger Kalilauge umgesetzt um eine säulenchromatographische Aufreinigung zu ermöglichen, doch auch dies führte zu keinem brauchbaren Resultat. Als bestes Resultat könnte noch die Hydrierung mit Raney-Ni bei 115 °C bezeichnet werden, bei welcher ein Gemisch aus drei Produkten in etwa gleichem Verhältnis entstand. Die säulenchromatographisch isolierten Verbindungen waren jedoch für

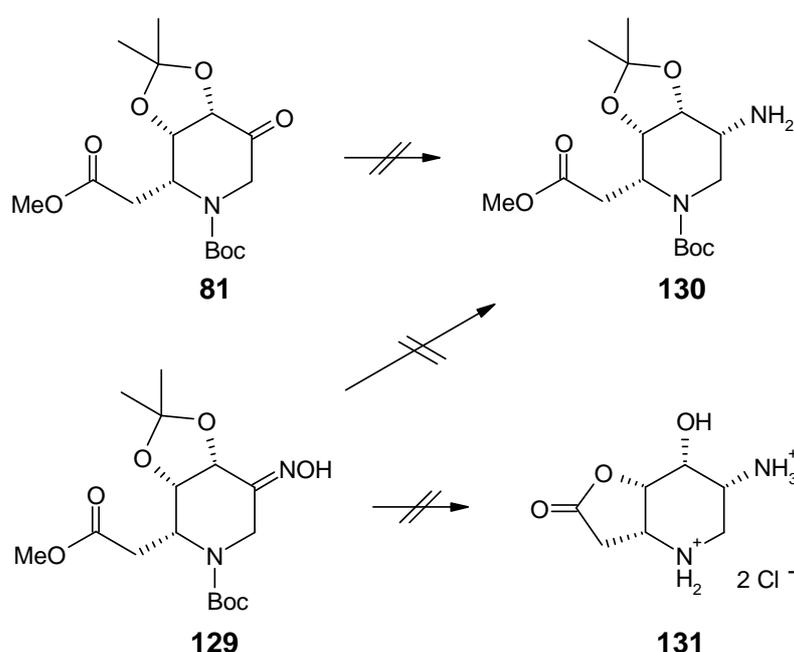


Abb. 40: Versuche zur Darstellung der Aminofunktion.

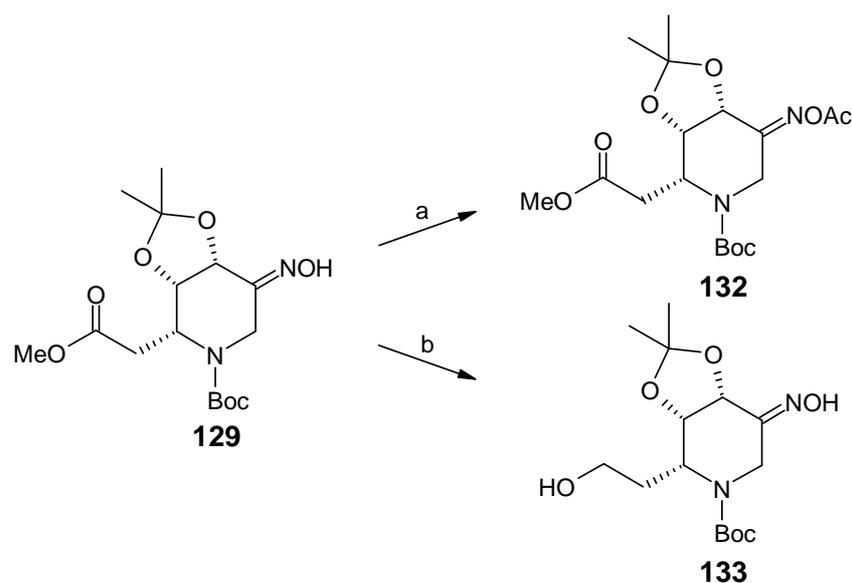
<b>129</b> (mmol)	MeOH (ml)	Katalysator	Temp. (°C)	Druck H <sub>2</sub> (bar)	Zeit	Isoliert
3.45	15	66 mg Pd/C	30	60	1 d	Edukt
4.55	20	100 mg Pd/C	40	45	1 d	Edukt
0.78	20	7 mg PtO <sub>2</sub> -Hydrat <sup>1)</sup>	20	60	2 d	Edukt
0.28	3	141 mg Raney-Ni	120	70	1 d	Zers.
0.37	7	78 mg Raney-Ni/ 16 mg PtO <sub>2</sub>	90-120	70-80	1 d	Zers. <sup>2) 5)</sup>
2.22	13	82 mg Pd/C, 170 mg Raney-Ni	115	70	2 d	3 Produkte <sup>2) 3) 6)</sup>
0.40	6	Pd/C (10%) 32 mg	20	50	2 d	Edukt
0.80	20	7 mg PtO <sub>2</sub> -Hydrat <sup>1)</sup>	20	60	2 d	Edukt
0.81	20	30 mg Pt/C (10%) <sup>1)</sup>	40	70	10 h	Edukt
0.42	10	20 mg Raney-Ni (W2) <sup>1)</sup>	65	55	14 h	0.32 mmol <b>81</b>
0.72	10 <sup>4)</sup>	20 mg Raney-Ni (W2)	40-80	65	4 d	Edukt
2.2	13	82 mg Pd/C	115	70	6 h	Edukt
2.2	13	170 mg Raney-Ni	115	70	1 d	3 Produkte <sup>2) 3)</sup>

**Tabelle 4: Versuche zur Hydrierung des Oxims 129;** 1) Zugabe von 0.2 ml AcOH, 2) Hydrolyseversuch mit halb-konzentrierter Salzsäure, 3) Säulenchromatographie lieferte für nähere Charakterisierung unzureichende Reinheit, 4) nach 2 d Zugabe von 10 ml Wasser, 5) Anfangs Teilumsatz zu zwei neuen Produkten, später Zersetzung, 6) Derivatisierungsversuch des Hydrolyseprodukts mit CbzCl.

<b>81</b> (mmol)	Reagenzien	Temp. (°C)	Druck H <sub>2</sub> (bar)	Zeit	Isoliert
0.36	2.87 mmol NH <sub>4</sub> OAc, 0.72 mmol NaCNBH <sub>3</sub> , MeOH 3 ml, Molsieb 3A 0.8 g	25	--	7 h	Zers.
0.66	74 mg Raney-Ni, 6.6 mmol HCO <sub>2</sub> NH <sub>4</sub> , 12 ml MeOH	60	65	1 d	Zers. <sup>1) 2)</sup>
0.43	0,47 mmol BnNH <sub>2</sub> , 360 mg Molsieb 3A, MeOH, HNEt <sub>3</sub> OMs, 17 mg Pd/C	25-50	25-65	1 d	Zers.
0.52	1. BnNH <sub>2</sub> 0.55 mmol, Toluol 2. MeOH 10 ml, Pd/C 80 mg	1. 111 2. 60	65	1. 8 h 2. 1.5 d	Zers. <sup>1)</sup>

**Tabelle 5: Versuche zur reduktiven Aminierung von Keton 81;** 1) Hydrolyseversuch mit halbkonzentrierter Salzsäure, 2) Umsetzung des Hydrolyseprodukts mit CbzCl und Base.

eine eindeutige spektroskopische Identifizierung nicht rein genug. Neben der Reduktion von **129** wurden auch reduktive Aminierungen des Ketons **81** getestet (Tabelle 5). Doch auch hier konnte kein Produkt isoliert werden. Da eine direkte reduktive Aminierung mit Benzylamin nicht gelang, wurde auch das Benzylimin in einer Dean-Stark-Apparatur vorgebildet. Nachdem eine DC-Kontrolle vollständigen Umsatz anzeigte, wurde das Imin bei 65 bar hydriert. Doch auch hier entstanden lediglich Zersetzungsprodukte. Der Versuch, durch selektive Abspaltung der Boc-Schutzgruppe in **81** mit 0.9 Äq. TFA in Dichlormethan den Piperidinring flexibler zu gestalten scheiterte. Um dennoch eine Reduktion zum Amin zu erreichen, wurde das Oxim mit Lithiumaluminiumhydrid in Diethylether unter Rückfluss erhitzt.<sup>[120]</sup> Interessanterweise wurde hierbei der Ester selektiv zum Alkohol reduziert, während die Oxim-Funktion die Prozedur überstand (Abb. 41). Wird **129** mit 3-6 Äq. Lithiumaluminiumhydrid in THF unter Rückfluss erhitzt, vermindert sich die Ausbeute an **133** während der Hauptanteil von **129** einer Zersetzung unterliegt. Zuletzt gelang es noch das Oxim zu acetylieren, um es für die Hydrierung zu aktivieren, doch wurden die Versuche an dieser Stelle eingestellt (Abb. 42).<sup>[121]</sup> Selbst wenn es noch gelingen sollte, das Amin **130** zu synthetisieren, wird die Entwicklung der nachfolgenden Stufen kein einfaches Unterfangen. Dies liegt allein schon an einer etwas ungewissen Schutzgruppenstrategie, deren Testung eine größere Menge Ausgangsmaterial erfordert. Die Synthese eines Homopipicolinsäure-Grundkörpers wäre zwar prinzipiell geeignet um Pseudodistomin E aufzubauen, für Pseudodistomin C existiert hierfür jedoch keine bekannte Möglichkeit die Doppelbindung in Ringnähe aufzubauen. Parallel zu dieser Entwicklung wurde aber schon an einer völlig neuen



**Abb. 41: Acetylierung bzw. selektive Reduktion von 129;** a) AcCl, Pyridin, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 98%; b) LiAlH<sub>4</sub>, abs. Et<sub>2</sub>O, Rt., 30 min.

Strategie zum Aufbau des Piperidingrundkörpers gearbeitet, wodurch sich eine weitere Verfolgung der hier vorliegenden Synthese erübrigte.

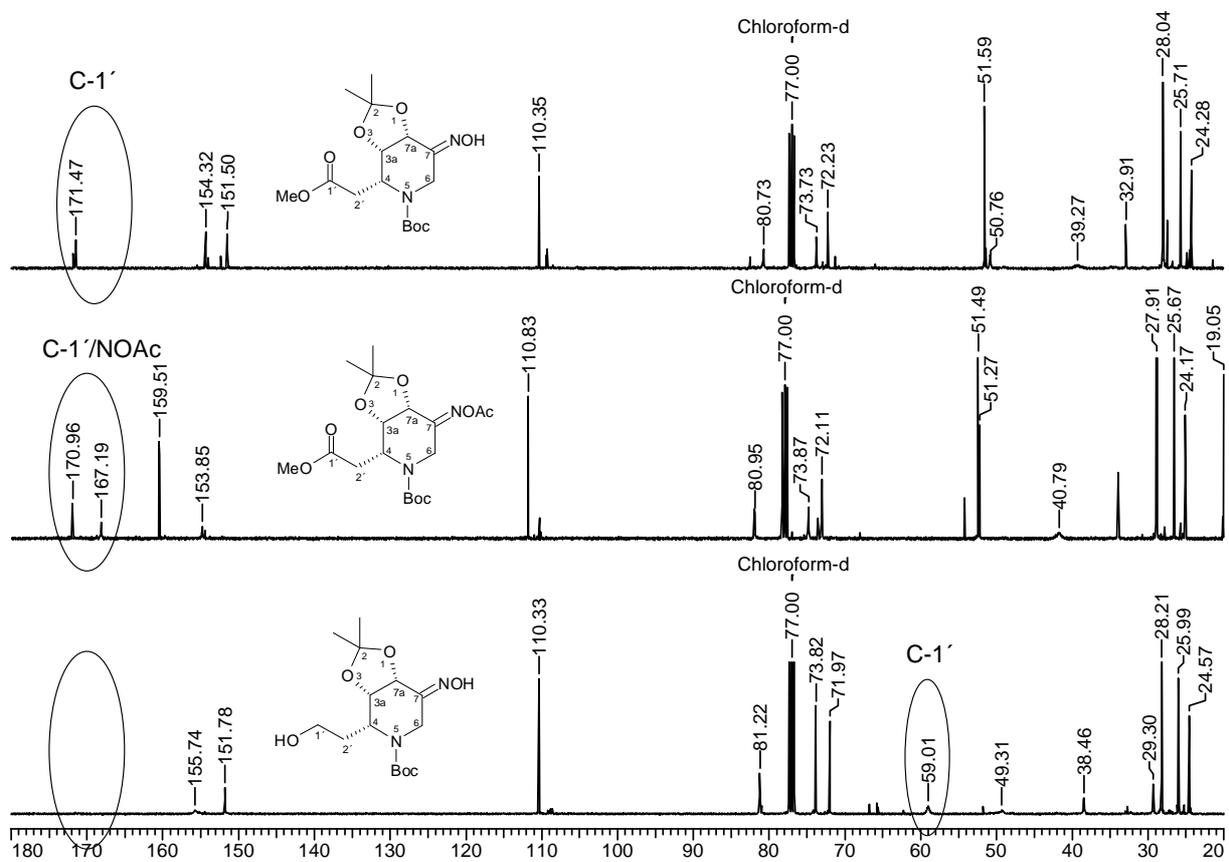
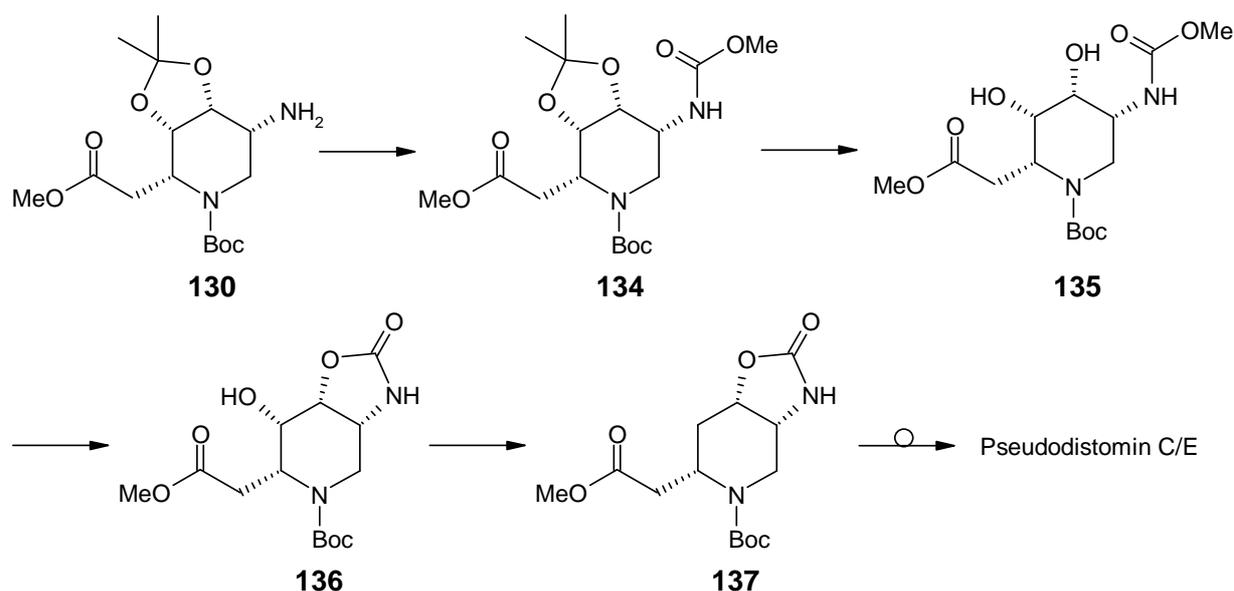


Abb. 42:  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren der Oxime 129, 132 und 133.

### 3.4 Syntheseplanung ausgehend von Aminopiperidin 130

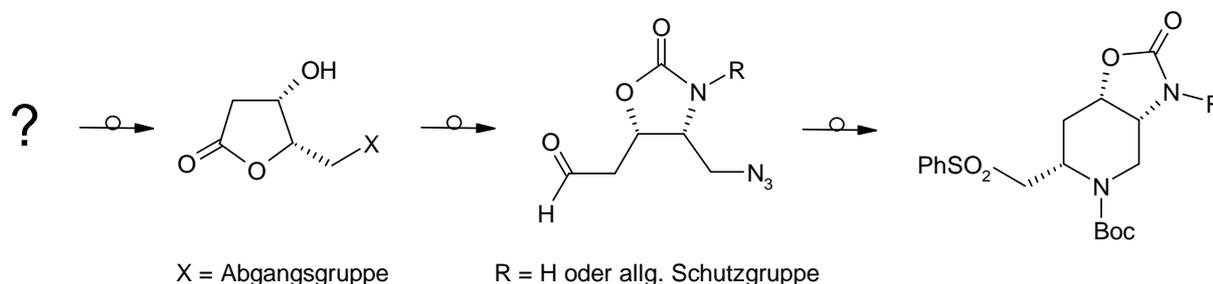
Wenn auch die Darstellung des Amins **130** nicht gelang, so soll doch noch ein kurzer Überblick über die ursprünglich geplanten Syntheseschritte erfolgen. Nach Moc-Schützen des Amins **130** sollte das Isopropylidenacetal hydrolysiert werden. Im darauffolgenden Schritt sollte die Moc-Schutzgruppe unter Basenkatalyse mit der benachbarten Hydroxyfunktion zum Oxazolidinon schließen. Unklar ist jedoch, inwieweit sich der Ringschluss des Esters zum Lacton auswirken wird. Möglicherweise kann in **135** durch die *all-cis*-Konstellation ein zweifacher Ringschluss stattfinden und der Lactonring anschließend wieder kinetisch kontrolliert in Methanol sauer- oder basenkatalysiert geöffnet werden. Die Hydroxyfunktion in **136** sollte mittels einer Barton-McCombie-Deoxygenierung entfernt werden. Möglicherweise ist hierzu noch eine Schutzgruppe am Oxazolidinonring notwendig. Der Seitenkettenaufbau für das Pseudodistomin E wurde schon von MARTIN verfolgt.<sup>[78]</sup> Ein erster Ansatz zum Aufbau des 2-Vinylpiperidins im Pseudodistomin C, wurde von KÜPPER auf dem Weg zum Microconin beschrieben.<sup>[91]</sup>



**Abb. 43:** Geplante Syntheseschritte bis zum fertigen Grundkörper des Pseudodistomin C und E; a) MocCl, Base; b)  $\text{H}^+$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ , c) 1.  $\text{KO}^t\text{Bu}$ , 2. abs. MeOH, 3. TFA; d) Barton-McCombie.

## 4 Synthesen über 2-Deoxy-L-xylonolactone

In der bisherigen Syntheseroute gewährleistete die Isopropyliden-Schutzgruppe die Löslichkeit der Verbindungen über alle Stufen, weshalb auch die geplante Barton-McCombie-Deoxygenierung nicht vorweggenommen werden kann. Das Isopropylidenacetal muss daher auch in der Reaktionsplanung bei jedem einzelnen Syntheseschritt miteinbezogen werden. Ein weiterer strategischer Nachteil ist die Erweiterung des Kohlenstoffgerüsts über eine Wittig-Reaktion, noch bevor der Aldehyd über die geeigneten Stereozentren verfügt. Da es zu Beginn der Arbeiten keine alternative Syntheseroute gab, mussten die Nachteile der auf Ribose basierenden Synthese zwangsläufig in Kauf genommen werden. Die Vorwegnahme des Deoxygenierungsschrittes führt aber schon zu einer erheblichen Vereinfachung, doch der Preis für 2-Deoxy-D-ribose ist unverhältnismäßig hoch und der präparative Zugang zu entsprechenden 2-Deoxyderivaten nur begrenzt möglich. Unter Verwendung eines 2-Deoxy-lactons als Ausgangsmaterial für die Pseudodistomin-Synthese sollten sich aber Isolierung als auch Charakterisierung der Produkte vereinfachen. In Schema 21 sind die wichtigsten Zielverbindungen der neuen Synthesestrategie nochmals aufgeführt (vgl. Kapitel 2.2).

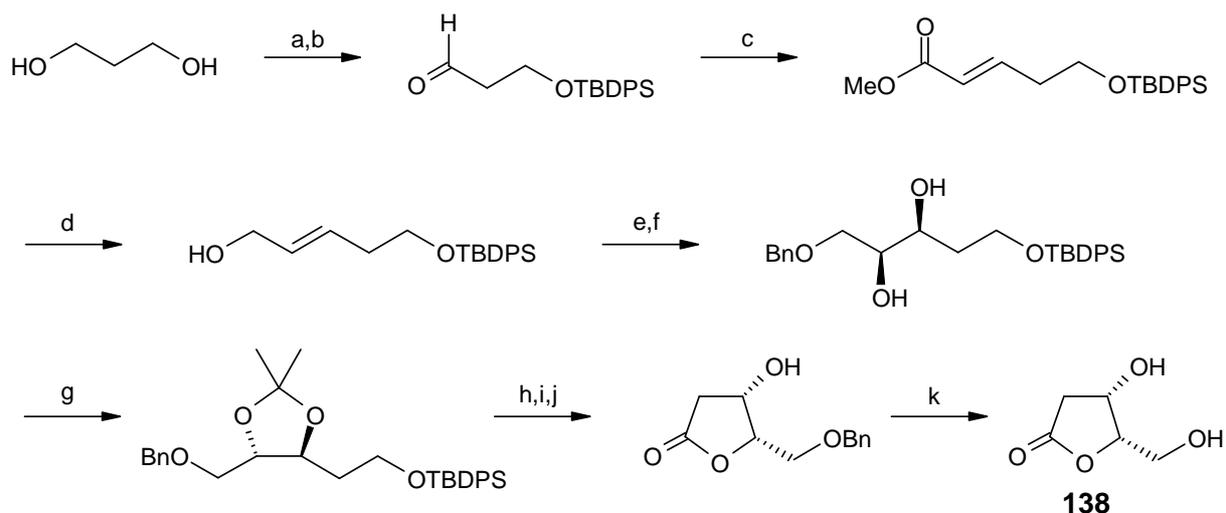


Schema 21: Entscheidende Zielverbindungen der neuen Synthesestrategie.

### 4.1 Darstellung der 2-Deoxy-L-xylonolactone

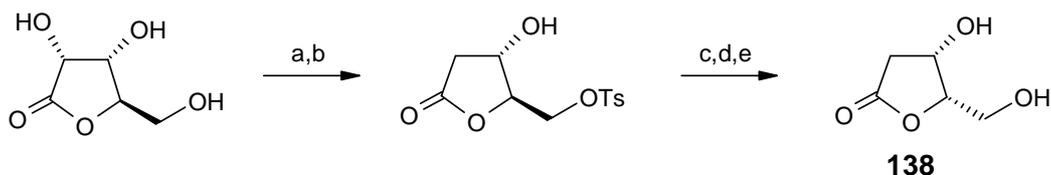
Die erfolgreiche Durchführung des Synthesepfades hing ganz entscheidend von der Darstellung einer ausreichenden Menge an 2-Deoxy-L-xylonolacton ab. Die Recherche konnte jedoch nicht klären, ob dies über eine der literaturbekannten Synthesen gelingen kann. Das zum 2-Deoxy-L-xylonolacton enantiomere D-Lacton wurde schon von BOCK *et al.* aus D-Xylose über eine Oxidation zum Lacton, Umsetzung mit HBA und anschließender Hydrogenolyse hergestellt.<sup>[69,122]</sup> Die Methode fand unter anderem 2005 Eingang in ein Patent zur Darstellung verschiedener 2-Deoxy-D-ribonoderivate.<sup>[123]</sup> Diese Synthese könnte ebenso

gut auf L-Xylose angewendet werden, doch die Anwendung dieser Methode bei einem um Faktor 25 höheren Preis war eher fraglich. Eine bekannte Methode zur Darstellung des gewünschten 2,5-Dideoxy-5-iod-L-xylonolactons **139** besteht in der stereoselektiven Iodlactonisierung verschiedener 3-Hydroxy-4-pentensäurederivate, doch auch hier konnte zunächst keine ausreichend effiziente Synthese ausfindig gemacht werden.<sup>[124,125]</sup> Die Synthese konzentrierte sich daher anfangs auf die Synthese des 2-Deoxy-L-xylonolactons **138**, um anschließend die primäre Hydroxyfunktion durch selektive Mesylierung oder Tosylierung in eine Abgangsgruppe zu überführen. Erst 1999 berichteten DOYLE *et al.* von der ersten stereoselektiven Synthese des 2-Deoxy-L-xylonolactons.<sup>[126]</sup> Über eine intramolekulare enantioselective *C-H*-Insertion von *trans*-2-Phenyl-1,3-dioxan-5-yl-diazoacetat mit einem chiralen Rhodium(II)carboxamidat konnten so immerhin 20 mg **138** hergestellt werden, womit sich jedoch schwerlich eine darauf aufbauende Mehrstufensynthese realisieren lässt. Auch die von MIRANDA *et al.* 2004 veröffentlichte Synthese ist aufgrund der hohen Stufenanzahl und einer Gesamtausbeute von 14% für dieses Vorhaben nicht geeignet.<sup>[127]</sup>



**Schema 22:** Darstellung des 2-Deoxy-L-xylonolactons nach MIRANDA *et al.* 2004; a) TBDPSCl, Imidazol, THF; b) (COCl)<sub>2</sub>, NEt<sub>3</sub>, DMSO, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; c) (MeO)<sub>2</sub>POCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Me, BuLi, C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>; d) DIBAH, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; e) BnBr, NaH, IN(Bu)<sub>4</sub>, THF; f) AD-mix  $\alpha$ , CH<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, *t*BuOH/H<sub>2</sub>O (1:1); g) 2-Methoxypropen, *p*-TsOH/H<sub>2</sub>O, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; h) TBAF, THF; i) HCrO<sub>4</sub>/Aceton; j) CSA, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH; k) H<sub>2</sub>, Pd/C, MeOH; 14% über 11 Stufen.

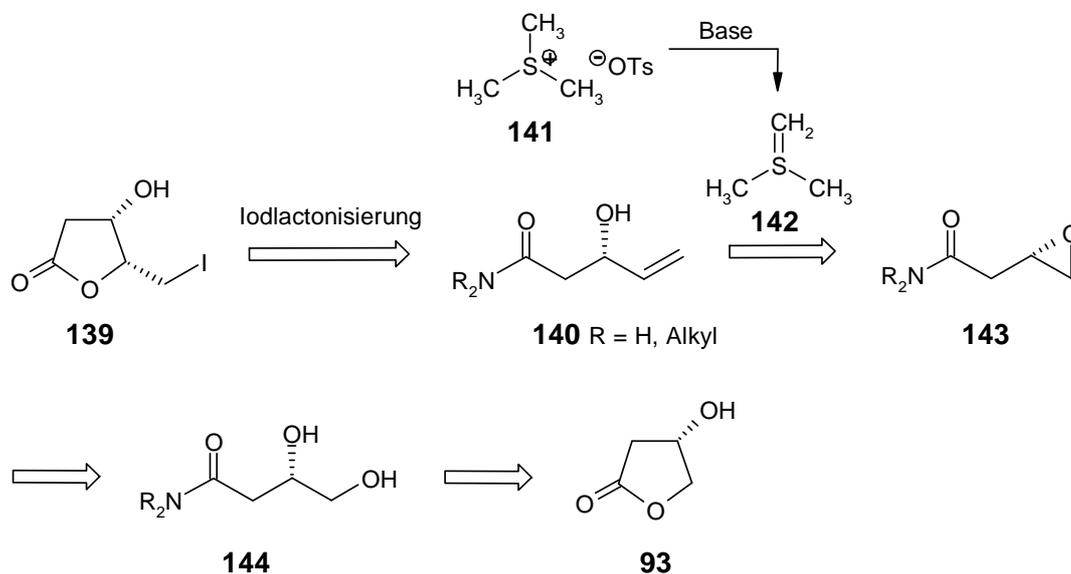
Davor veröffentlichten MALLE *et al.* eine Synthese, welche die Darstellung von **138** im Grammmaßstab ermöglicht (Schema 23).<sup>[128]</sup> Über den Reinheitsgrad wurden keine Angaben gemacht, doch hatte das Produkt für nachfolgende Umsetzungen eine ausreichende Qualität. Aufbauend auf diesen Ergebnissen sollte nun ein präparativer Zugang zu **138** entwickelt werden, womit erst die neue Syntheseroute des Pseudodistomin-Grundkörpers in Angriff genommen werden kann.



**Schema 23:** Darstellung von **138** nach der 2000 veröffentlichten Vorschrift von MALLE *et al.*; a) TsCl, Pyridin/Aceton, 0 °C; b) aq. H<sub>2</sub>NNH<sub>2</sub>, Br<sub>2</sub>, Dioxan, 0-20 °C; c) 1. KOH, H<sub>2</sub>O, 2. konz. HCl; d) Ac<sub>2</sub>O, kat. HClO<sub>4</sub>, Rt.; e) kat. AcCl, MeOH, Rt..

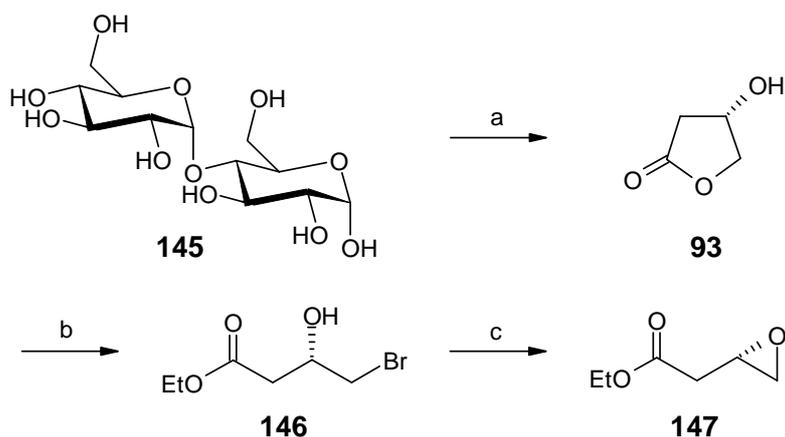
#### 4.1.1 Eine retrosynthetische Analyse führt zu (*S*)- $\beta$ -Hydroxy- $\gamma$ -butyrolacton

Die Iodlactonisierung schien für die Darstellung des *cis*-substituierten Iodlactons **139** hervorragend geeignet zu sein. Neben der literaturbekannten enzymatischen Racematspaltung der hierfür benötigten 3-Hydroxypent-4-ensäureester lieferte eine retrosynthetische Analyse aber auch noch die potentielle Möglichkeit, das Iodlacton **139** ohne Racematspaltung und mit einfachen Reagenzien herzustellen (Schema 24). Der entscheidende Schritt besteht in einer



**Schema 24:** Ergebnis einer retrosynthetischen Analyse des 2-Deoxy-5-iodoxylolactons.

neueren Methode zur C<sub>1</sub>-Kettenverlängerung von Epoxiden zu Allylalkoholen.<sup>[129]</sup> Das Epoxid **147**, welches prinzipiell die benötigten Struktureigenschaften besitzt, wurde auch schon von WANG *et al.* über wenige Stufen ausgehend von Maltose hergestellt



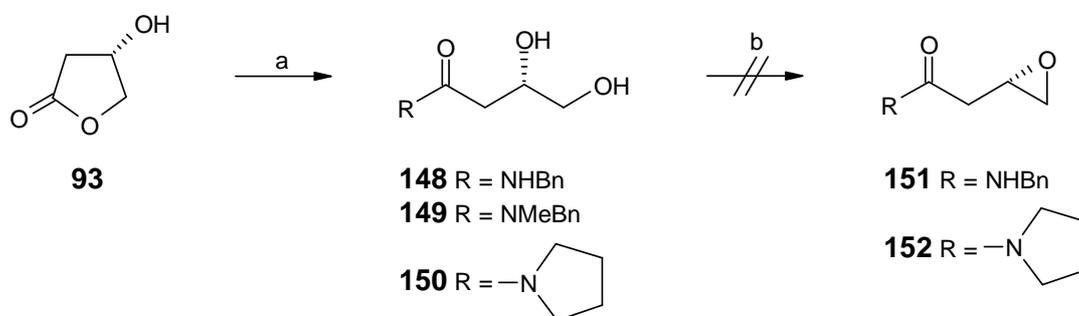
**Schema 25: Synthese des Epoxids 147 von WANG *et al.* ausgehend von Maltose (1- $\alpha$ -D-Glucopyranosyl-4- $\alpha$ -D-Glucopyranose); a) aq. NaOH, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, 10 h, 70 °C, 85%;<sup>[130]</sup> b) HBA, 6 h, 60 °C; c) Toluol, aq. Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 90% über 2 Stufen.<sup>[131]</sup>**

(Schema 25).<sup>[130,131]</sup> In allen bisher bekannten Reaktionen, in denen ein Epoxid erfolgreich mit **142** zum Allylalkohol umgesetzt wurde, enthielten die Verbindungen weder Ester- noch Amidfunktionen, da vermutlich die hohe Basizität des eingesetzten Dimethylsulfoniummethylids entweder zur Deprotonierung des Esters in  $\alpha$ -Position, oder zum direkten Angriff der Carbonylfunktion führt.<sup>[132]</sup> Es ist tatsächlich so, dass das Reagens in der so genannten Corey-Chaykovsky-Reaktion nucleophil an eine Carbonylfunktion addiert und das intermediär auftretende Alkoholat über Eliminierung von Dimethylsulfid zu einem Epoxid schließt.<sup>[133]</sup> Das Potential einer zusätzlichen Ringöffnung der Epoxide zum Allylalkohol wurde erst viel später erkannt, da ursprünglich zur Epoxidierung Dimethylsulfoxoniummethylid verwendet wurde. Im Überschuss bildet Dimethylsulfoxoniummethylid unter anderem Oxetane,<sup>[134]</sup> aber nur das Dimethylsulfoniummethylid kann unter Einsatz mehrerer Äquivalente die Carbonylverbindung direkt zum Allylalkohol umsetzen. Weitaus häufiger werden aber die racemischen Allylalkohole über die Reaktion der Carbonylverbindung mit einem Vinylgrignard hergestellt.<sup>[135]</sup> Nun kam der Gedanke, dass ein Amid zum einen eine wesentlich geringere Carbonylaktivität als auch geringere Enolisierungstendenz aufweist und somit *a priori* das Epoxid kinetisch kontrolliert zum Allylalkohol geöffnet werden könnte. Problematisch ist nur, dass die potentiell nucleophile Carbonylfunktion des Amids das terminale Epoxid intramolekular öffnen könnte. Die Baldwin-Regeln, die streng genommen auf dieses System nicht anwendbar sind, würden für einen benachteiligten 5-*endo-tet*-Angriff sprechen.<sup>[136]</sup> Für die Stabilität des Epoxids **143** und auch die Möglichkeit einer selektiven Mesylierung oder Tosylierung von **144** sprechen einige bekannte Reaktionen mit Substraten ähnlicher Struktur.<sup>[137,138]</sup> Die Basenstabilität des Amids **144** ist für die Synthese durchaus von

Vorteil, wobei sich das Problem der Amidspaltung mit der Iodlactonisierung wie von selbst löst.<sup>[124,125,138]</sup>

#### 4.1.2 Versuche ausgehend von (*S*)- $\beta$ -Hydroxy- $\gamma$ -butyrolacton **93**

Die Synthese der Amide gestaltet sich recht einfach (Schema 26). Im Falle von **148** wird das Lacton **93** in einem Lösungsmittelgemisch aus Dioxan und Dichlormethan mit 1.1 Äquivalenten Benzylamin unter Rückfluss erhitzt, wobei das Produkt beim Abkühlen auf Raumtemperatur auskristallisiert und direkt abgesaugt werden kann. Durch Erhitzen des Lactons mit 1.5 Äquivalenten Benzylmethylamin auf 80 °C wird nach Ausschütteln des überschüssigen Amins mit verdünnter Schwefelsäure **149** als gelbliches Öl erhalten. Favorit in dieser Reihe der Amide war schließlich **150**, welches durch Erhitzen des Lactons mit Pyrrolidin erhalten wurde. Von **150** wurde insbesondere eine einfachere Auswertung der Folgeprodukte erwartet, da dessen Amidrotamere nicht zur Verdoppelung der NMR-Signale führen. Da die Amide für alle nachfolgenden Versuche in ausreichender Menge zu Verfügung standen, wurde von einer weiteren Optimierung der Versuche abgesehen, weshalb die Ausbeuten lediglich 48-60% betragen.



**Schema 26: Darstellung der Amide 148-150 und Versuch einer selektiven Mesylierung bzw. Epoxidierung;**  
 a) siehe Text; b) MsCl, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>.

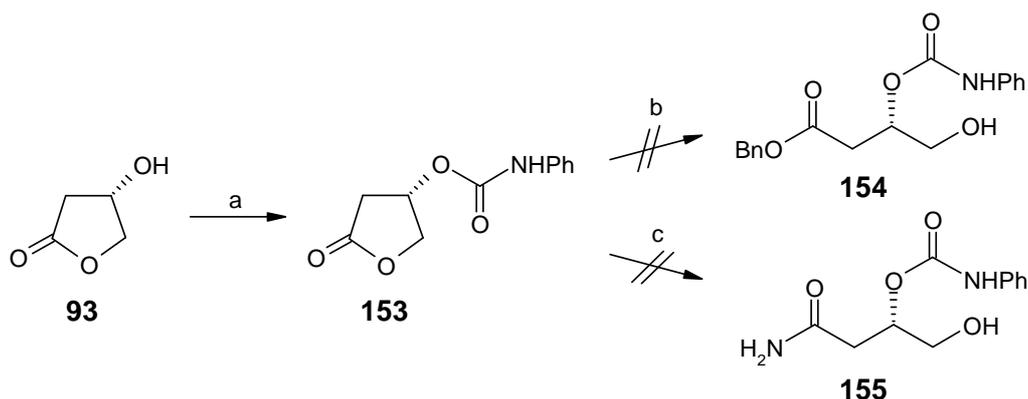
Ein erster Test der Mesylierung erfolgte mit dem kristallinen Amid **148** über die schon erfolgreich durchgeführte Methode mit Kaliumcarbonat als Hilfsbase (Kapitel 2.1.2).<sup>[139]</sup> Aufgrund der schlechten Löslichkeit konnten lediglich 3 g Substanz in 60 ml THF gelöst werden, weshalb die Umsetzung mit 1.1 Äq. Mesylchlorid und 2.5 Äq. Kaliumcarbonat bei 30 °C durchgeführt wurde, um eine angemessenen Reaktionsgeschwindigkeit zu erzielen. Nach zwei Tagen zeigte die DC-Kontrolle eine Teilumsetzung zu zwei neuen Produkten an (Edukt: R<sub>f</sub> = 0.19; Produkte: R<sub>f</sub> = 0.24, 0.72; CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 9:1). Die Zugabe von 1 ml Triethylamin bewirkte kaum eine Veränderung der Produktzusammensetzung. Nach der

wässrigen Aufarbeitung mit Phosphatpuffer bei  $\text{pH} = 7$  veränderte sich überraschenderweise die Produktzusammensetzung (Edukt:  $R_f = 0.18$ ; Produkte:  $R_f = 0.63, 0.71$ ;  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  9:1), da jedoch das sekundäre Amid mit der „aciden“ *NH*-Funktion für die Umsetzung mit Dimethylsulfoniummethyloid ohnehin ungeeignet wäre, wurde das Gemisch nicht weiter untersucht.

Das tertiäre Amid **150** wurde wie im Vorversuch umgesetzt, und aufgrund der besseren Löslichkeit konnte die Reaktion in Dichlormethan bei  $0\text{ }^\circ\text{C}$  durchgeführt werden. Schon nach einer Stunde konnte ein Hauptprodukt bei  $R_f = 0.23$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  19:1; Edukt:  $R_f = 0.05$ ) ausgemacht werden, welches für die monomesylierte Verbindung gehalten wurde. Der Ansatz wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt, das Produkt bei  $R_f = 0.23$  verschwand und es entstand ein neues Produkt bei  $R_f = 0.64$ . Der Beobachtung nach sollte es sich hierbei um das Epoxid **152** handeln. Nach extraktiver und säulenchromatografischer Aufarbeitung war das Produkt aber auf nicht ganz nachvollziehbare Weise verschwunden.

Die geplante Umsetzung des Epoxids **152** mit Dimethylsulfoniummethyloid war zwar zum einen sehr reizvoll, aber zugleich auch von eher zweifelhaftem Erfolg. Da das Xylonolacton in der Zwischenzeit auf anderem Wege hergestellt werden konnte (Kapitel 4.1.4), wurde daher auf weitere Versuche verzichtet. Als Reagens zur Darstellung des Dimethylsulfoniummethyloids sollte statt des üblichen Trimethylsulfoniumiodids dessen Tosylat **141** zum Einsatz kommen, da mit dem weniger nukleophilen Tosylat weniger Nebenreaktionen erwartet wurden. Daneben wurde noch versucht das Lacton **93** über das einfache Schützen der freien OH-Funktion als Carbamat anderen potentiellen Synthesewegen zugänglich zu machen.<sup>[140]</sup> Die meist kristallinen Eigenschaften der Carbamate kann für die Aufreinigung von Folgestufen sehr hilfreich sein. Das für die Umsetzung verwendete Phenylisocyanat sollte später gegen das wesentlich teurere Benzylisocyanat ersetzt werden, da aus dem entstehenden Carbamat die OH-Funktion über eine Hydrogenolyse wieder freigesetzt werden kann. Für die Darstellung des Benzylesters **154** wurde das geschützte Lacton **153** zunächst mit einer stöchiometrischen Menge Natriumhydroxid hydrolysiert und das Carboxylat mit Benzylbromid umgesetzt. In Dimethylsulfoxid entstanden auf diese Weise nach der DC-Kontrolle beim Erwärmen prächtig lila- und türkisfarbene Verbindungen, die vermutlich auf Kondensationsprodukte mit Benzaldehyd zurückzuführen sind, das aus einer Kornblumoxidation des Benzylbromids entstehen kann. Die alkalische Hydrolyse von **153** in Ethanol und anschließende Umsetzung des trockenen Natriumsalzes mit Adogen 464 und Benzylbromid in einem Gemisch aus Acetonitril und Dimethylformamid führte auch nicht zum gewünschten Produkt. Verbindung **155** sollte mit konz. Ammoniaklösung und abs.

Ethanol in einem Schraubglas bei 70 °C hergestellt werden. Die säulenchromatographische Aufarbeitung (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 9:1) lieferte jedoch nur zwei nicht näher untersuchte Verbindungen in jeweils 2 % Ausbeute. Obwohl es sich bei **93** um einen recht einfachen, kompakten C<sub>4</sub>-Baustein handelt, verliefen die Umsetzungen insgesamt gesehen nicht immer nach den zu erwartenden chemischen Eigenschaften. Es ist natürlich auch fraglich, inwieweit es Sinn macht das C<sub>4</sub>-Kohlenstoffgerüst von **93** aufzubauen, aber der Baustein ist auch erst seit kurzem in größeren Mengen zugänglich.

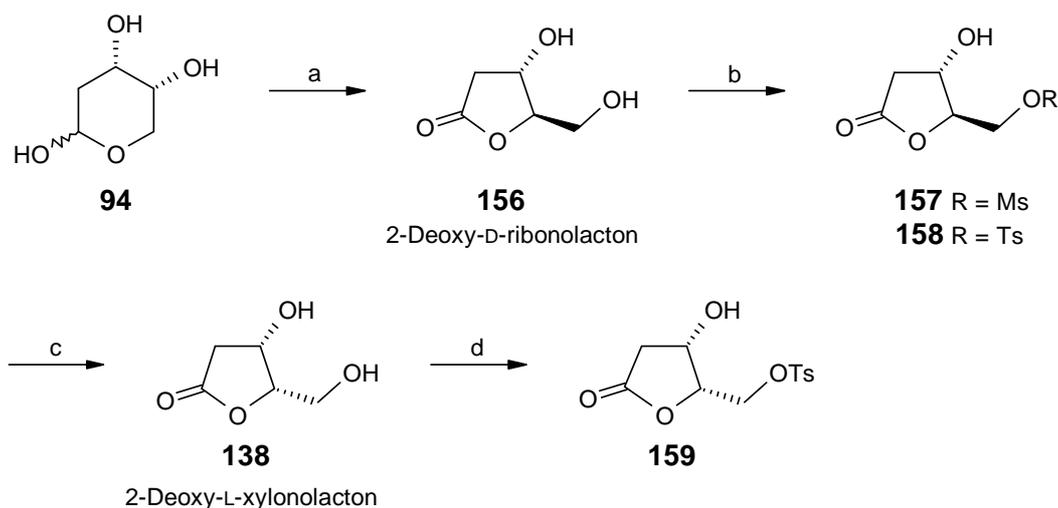


**Schema 27:** Umsetzung von **93** mit Phenylisocyanat zu Carbamat **153** und davon ausgehende Versuche zur Ringöffnung des Lactons; a) PhNCO, abs. THF, 100 °C; b) 1. NaOH, EtOH, 2. BnBr, CH<sub>3</sub>CN, DMF, Adogen 464; c) 33% aq. NH<sub>3</sub>, abs. EtOH, 70 °C, Schraubglas.

### 4.1.3 Synthese des 5-Tosyl-L-xylonolactons **159** ausgehend von 2-Deoxy-D-ribose

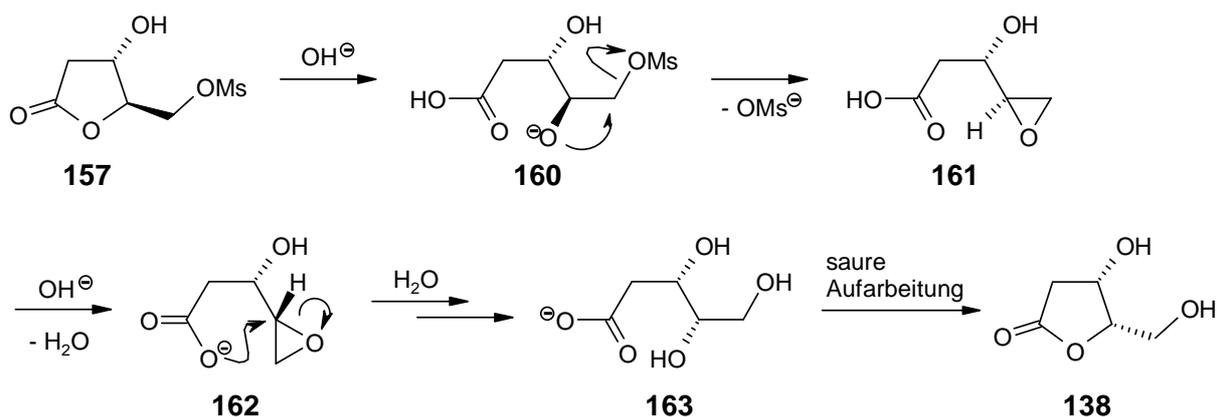
Auf der Suche nach einer geeigneten Synthese für das 2-Deoxy-L-xylonolacton **159** fiel unter anderem die von MALLE *et al.* durchgeführte Umsetzung von 2-Deoxy-D-ribonotosylat **158** mit Natronlauge auf (Kapitel 4.1).<sup>[128]</sup> Nach der Oxidation einer wässrigen Lösung von 2-Deoxy-D-ribose (**94**) mit Brom zu **156** nach einer Vorschrift von CARDELLACH *et al.*, wurde die primäre Hydroxy-Funktion selektiv mesyliert oder tosyliert (Schema 28).<sup>[141,142]</sup>

Die Mesylierung lieferte zwar eine verhältnismäßig geringe Ausbeute von nur 31%, doch das gut kristallisierende Mesylat **157** eignete sich hervorragend für die Durchführung der ersten Experimente. In der Umsetzung von **158** mit einem Überschuss an Natriumhydroxid erkennt man auf den ersten Blick nur einen scheinbar nukleophilen Austausch der Tosylgruppe gegen das Hydroxid-Anion und könnte hinter der Invertierung des Stereozentrums eher einen Abbildungsfehler vermuten. Eine genauere Betrachtung entlarvt jedoch den raffinierten Mechanismus, der hinter der Invertierung steckt (Schema 29).<sup>[143]</sup> Das Hydroxidion öffnet in



**Schema 28: Synthese von 2-Deoxy-L-xylonolacton 159 in nur vier Stufen ausgehen von 2-Deoxy-D-ribose;**  
 a)  $\text{Br}_2$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ ,  $0\text{ }^\circ\text{C}$ , 16 h, 100%; b) R=Ts: TsCl, Pyridin,  $-25$  bis  $-5\text{ }^\circ\text{C}$ , 70%, R=Ms: MsCl anstatt TsCl, 31%;  
 c) 1. aq. KOH, Rt., 2. aq. HCl, R=Ts: 83%, R=Ms: 82%; d) ausgehend von 158: TsCl, Pyridin,  $-25$  bis  $+8\text{ }^\circ\text{C}$ , 5 d, 42%.

**157** den Lactonring und das Alkoholat substituiert daraufhin die Mesylat-Abgangsgruppe intramolekular zum Epoxid. Das Carboxylatanion wiederum schließt mit dem Epoxid intramolekular zu einem Fünfring-Lacton, welches in dem alkalischen Medium hydrolysiert wird. Nach Ansäuern mit konzentrierter Salzsäure wird die Lösung im Vakuum aufkonzentriert. Die freie Carbonsäure schließt dabei zu Lacton **138**, dessen Isolierung durch Digerieren des Rückstandes mit Isopropanol und Abfiltrieren der entstandenen Natriumsalze erfolgt.



**Schema 29: Mechanismus der mysteriösen Invertierung des Stereozentrums vom D- zum L-Lacton.**

Verschiedene Umsetzungen von **157** als auch **158** mit 2.5 bis 3.0 Äq. wässriger Natriumhydroxidlösung bei  $0\text{ }^\circ\text{C}$ , zugetropft oder in einer Portion zugegeben, ergaben immer das gleiche Bild (Abb. 44, NMR-Spektrum a). Als Nebenprodukt entstanden immer 17-20% an 2-Deoxy-D-ribonolacton, was einem *de* von lediglich 60-66% entspricht. Aufgrund der

sterischen Abstoßung der *cis*-ständigen Ringsubstituenten wurde auch ein mit 2-Deoxy-L-xylonolacton im Gleichgewicht stehendes Sechsring-Lacton erwartet, doch konnte dies mit den vorhandenen NMR-Spektren nicht bestätigt werden.<sup>[144]</sup> Um die Diastereoselektivität der Umsetzung zu erhöhen, wurde das Epoxid durch Zutropfen einer Lösung von 0.98 Äq. Natriummethanolat in abs. Methanol vorgebildet, um nach Abdestillieren des Methanols den Methylester durch Zutropfen von 1.05 Äq. Natronlauge zu hydrolysieren.<sup>[145]</sup> In der Tat ist das <sup>13</sup>C-Signal des D-Lactons im Produkt kaum erkennbar (Spektrum b). Die Analyse des <sup>1</sup>H-Spektrum ergab jedoch, dass es sich auch hier um 12% D-Lacton handeln könnte, die Aussage ist aber aufgrund der höheren Verunreinigung unsicher. Während das

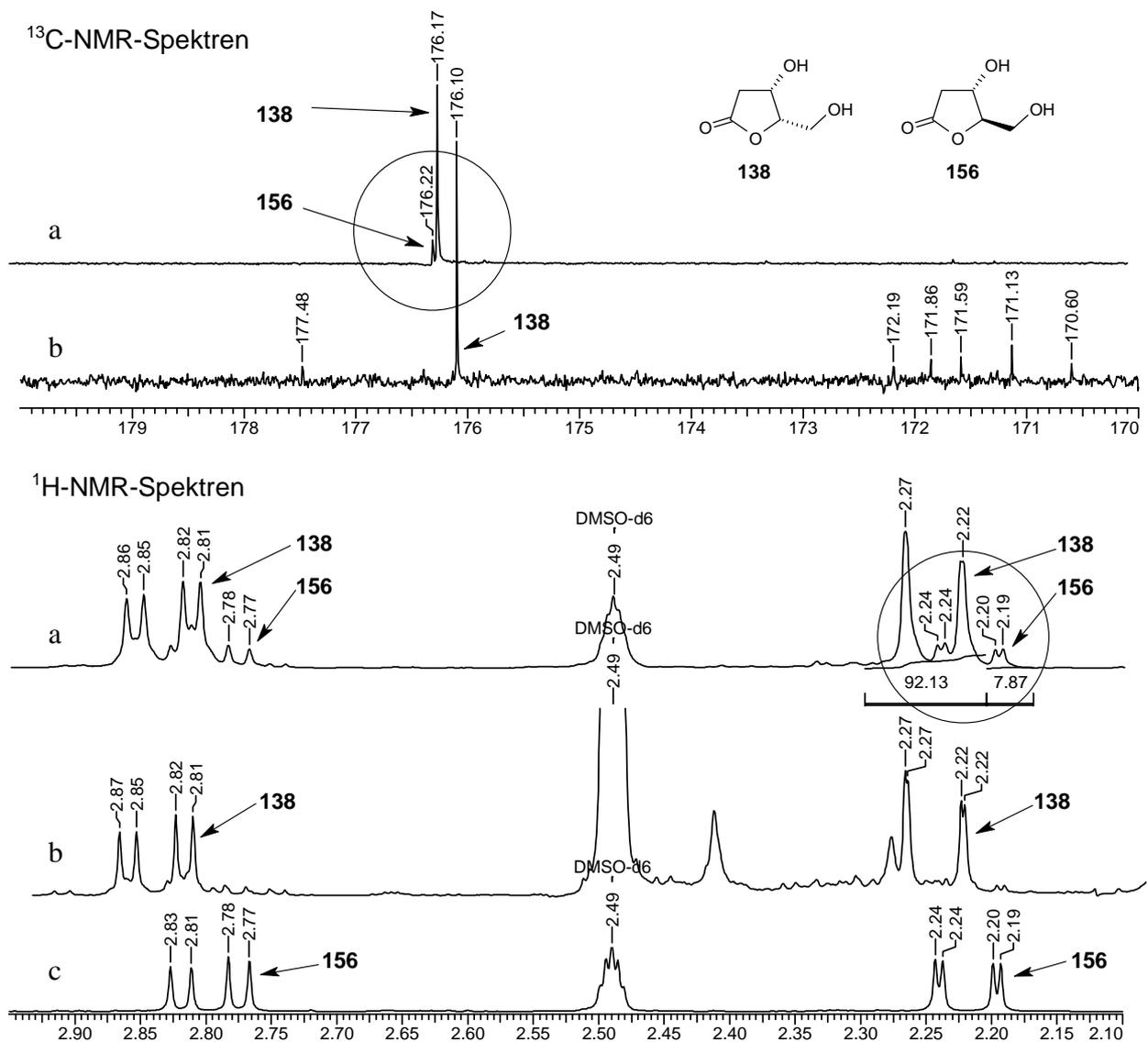
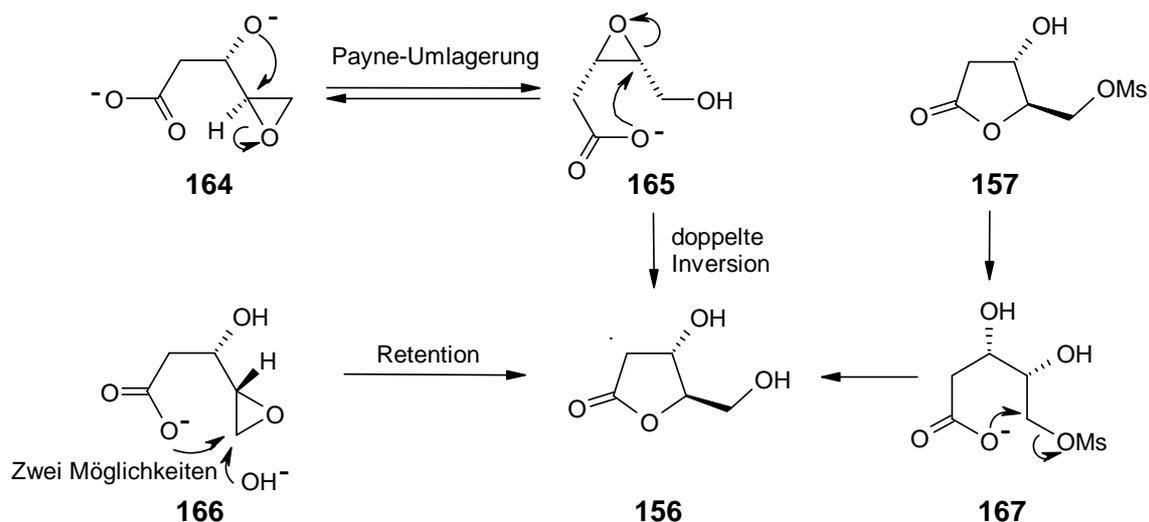


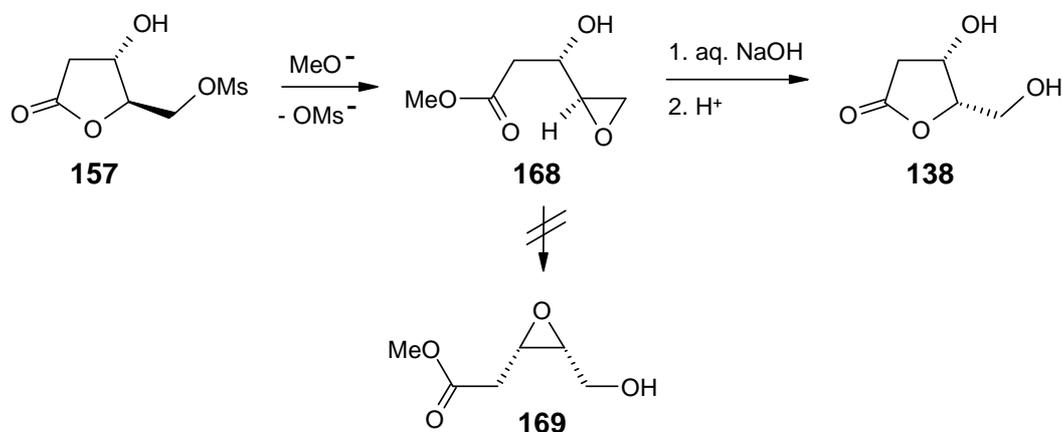
Abb. 44: a) NMR-Teilspektren von 2-Deoxy-L-xylonolacton aus der Umsetzung von kristallinem Mesylat durch Zutropfen von 3 Äq. wässriger NaOH; b) NMR-Teilspektren von 2-Deoxy-L-xylonolacton aus der stufenweisen Umsetzung des nichtkristallinen Tosylats mit 0.95 Äq. NaOMe und 1.05 Äq. NaOH; c) <sup>1</sup>H-NMR-Teilspektrum von 2-Deoxy-D-ribonolacton.



Schema 30: Mögliche Ursachen für die Teilracemisierung.

Natriummesylat mit der Aufarbeitungsprozedur sehr gut abgetrennt wurde, wiesen die Produkte aus **158** meist noch ca. 10% Natriumtosylat auf. Eine mögliche Erklärung für die partielle Entstehung der diastereomeren Verbindung ist in Schema 30 gegeben. Einerseits könnte über eine Payne-Umlagerung das sterisch ungünstigere interne Epoxid **165** entstehen,<sup>[146]</sup> welches dann durch das Carboxylat-Anion geöffnet wird, oder das Epoxid **166** wird endständig durch das Carboxylat- oder ein Hydroxid-Anion geöffnet.<sup>[147]</sup>

Wird zunächst mit einem Äquivalent Methanolat das Methylsterepoxid **168** gebildet, entsteht vermutlich weniger vom internen Epoxid **169** und nach vorsichtiger Hydrolyse des Esters wird **168** nach und nach intramolekular geöffnet (Schema 31). Dies erklärt jedoch nicht, weshalb beim langsamen Zutropfen von wässriger Natronlauge nicht auch ein besseres Diastereomerenverhältnis erzielt wird. Ein Grund hierfür könnte sein, dass durch die vorsichtige Hydrolyse zunächst nur das Carboxylat-Anion entsteht, aber durch das schwach



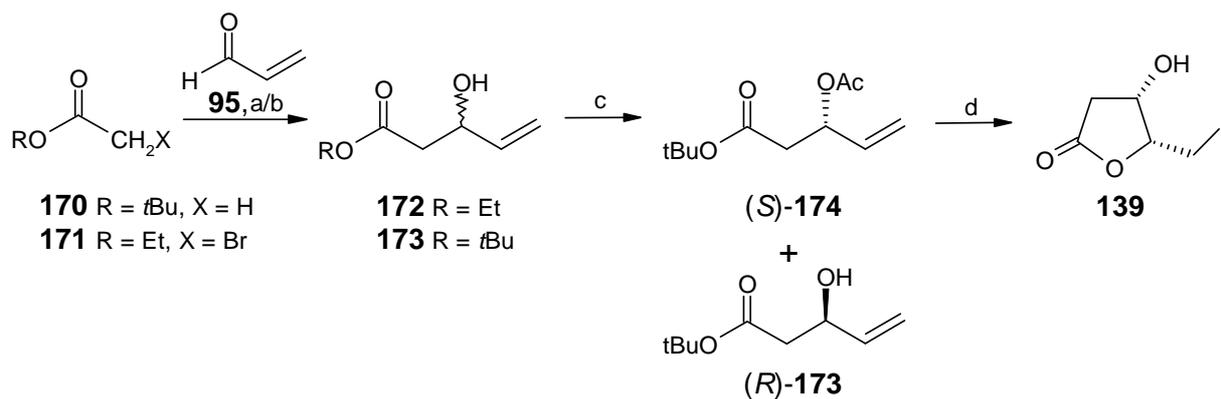
Schema 31: Unterstöchiometrische Basenzugabe in Verbindung mit einer ungünstigen *syn*-Stellung der Substituenten in **169** verlangsamen die Umlagerung zum internen Epoxid. Die Diastereomerenreinheit von **138** ist gegenüber der direkten Umsetzung von **157** mit wässriger Base erhöht.

basische Milieu das Epoxid noch nicht gebildet wird.<sup>[147]</sup> In dieser Anfangsphase wäre die Bildung von **156** durch intramolekulare Substitution der Mesylat-Abgangsgruppe in **167** denkbar, was beim Methylester nicht passieren kann. Die Spektrendaten belegen jedenfalls eindeutig, dass das Diastereomerenverhältnis beeinflusst werden kann. Da die Experimente aber eher auf kurzfristige Reaktionsoptimierung ausgelegt waren, als auf die Aufklärung von Reaktionsmechanismen, bleiben die mechanistischen Annahmen doch eher vage.

Abschließend bleibt nur zu sagen, dass mit 70% Ausbeute an Tosylat **158** eine wesentlich höhere Ausbeute, als beim entsprechenden Mesylat, erzielt werden konnte. Daher wurde für die präparative Darstellung des 2-Deoxy-L-xylonolactons das Tosylat **158** gewählt. Die Tosylierung des L-Lactons **138** lieferte ein Rohprodukt in 78% Ausbeute, die sich nach Umkristallisation aus Chloroform auf 42 % minimierte. Der Grund für die geringe Ausbeute an kristallinem Material ist ungeklärt. Viel wichtiger für die Fortsetzung der Syntheseroute wurde die Darstellung des Iodlactons **139** ausgehend von Acrolein (Kapitel 4.1.4).

#### 4.1.4 Synthese des 5-Iod-L-xylonolactons **139** ausgehend von Acrolein

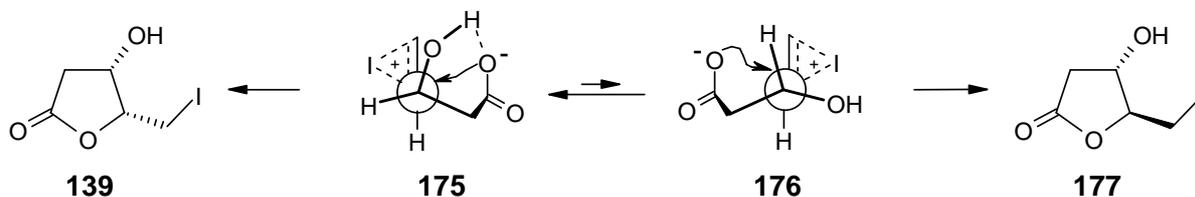
Eine literaturbekannte Synthese führt über drei Stufen zu dem benötigten Iodlacton **139** (Schema 32). Die erste Stufe besteht in der Darstellung des racemischen 3-Hydroxypent-4-ensäureesters **173**. Der *tert*-Butylester (*S*)-**173** kann über eine Reformatsky-Reaktion des Zink-Enolats von *tert*-Butylbromacetat mit Acrolein hergestellt werden. Aufgrund des hohen Preises für *tert*-Butylbromacetat wurde die Reaktion jedoch nur mit dem wesentlich billigeren Ethylbromacetat getestet.<sup>[148]</sup> Die heterogene Umsetzung des Bromesters mit Zink verlief hierbei nicht quantitativ und abgesehen von der geringen Ausbeute ist Ethylester **172** für die nachfolgende enzymatische Racematspaltung weniger geeignet. Im Vergleich zu der Reformatsky-Reaktion liefert eine Aldoladdition des mit LDA deprotonierten *tert*-Butylacetats an Acrolein nicht nur sehr gute und reproduzierbare Ausbeuten, sondern gestaltet sich auch in der Aufarbeitung wesentlich einfacher.<sup>[149,150]</sup> Die enzymatische Racematspaltung mit PS Amano Lipase wurde nach TAN *et al.* durchgeführt. Nach zwei Tagen war im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum 50% des acetylierten Alkohols zu erkennen, was für die quantitative Umsetzung von (*S*)-**173** zu (*S*)-**174** spricht. Nach der säulenchromatographischen Trennung sollte nun (*S*)-**174** über eine Iodlactonisierung in **139** überführt werden.



**Schema 32: Literaturbekannte Darstellung des Iodlactons 139 über drei Stufen;** a) 1. LDA, THF,  $-70^{\circ}\text{C}$ , 2. Acrolein, 79%; b) 1. Zn, THF, 2. Acrolein, c) Vinylacetat, PS Amano Lipase, 48% (*S*-**174**); d) 1. (*S*-**174**, aq. KOH; 2.  $\text{I}_2$ ,  $\text{NaHCO}_3$ , 53%.

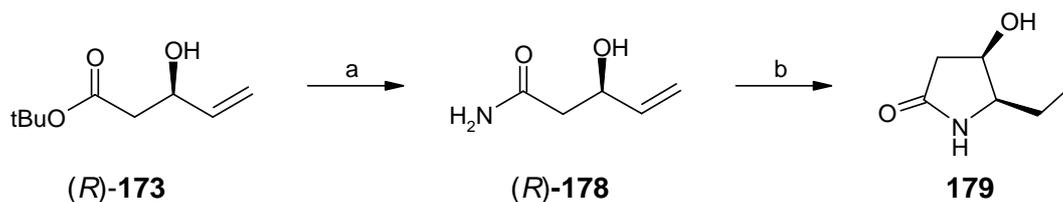
Die Umsetzung von  $\gamma,\delta$ -ungesättigten Säuren zu Iodlactonen wurde als erstes von BOUGAULT berichtet und weiterentwickelt.<sup>[151,152]</sup> Seine bevorzugte Methode bestand im Lösen der ungesättigten Säure in verdünnter Natriumcarbonatlösung und Zugabe einer wässrigen Lösung aus Iod und Kaliumiodid, worauf sich das Iodlacton von der polaren Phase trennt. Um mit (*S*-**174**) eine Iodlactonisierung durchzuführen, muss der Diester zunächst mit einem Überschuss an wässriger Kaliumhydroxidlösung und Methanol als Lösungsvermittler zunächst in dessen Carboxylat überführt werden.<sup>[149]</sup> Da Iod im stark alkalischen Medium über Hypoiodit irreversibel zu Iodat reagiert, wird der Reaktionsansatz mit verdünnter Schwefelsäure neutralisiert. Die Umsetzung zum Iodlacton erfolgt durch Zugabe einer Lösung aus Iod in THF in Anwesenheit von Natriumhydrogencarbonat. Als Produkt wird unerwarteterweise das *cis*-konfigurierte Lacton **139** erhalten. Es wurden umfangreiche Untersuchungen angestellt, um dieses anomale Verhalten der Iodlactonisierungen von 3-Hydroxyalk-4-ensäuren zu erklären. CHAMBERLIN *et al.* vermuteten dahinter einen unter kinetischer Kontrolle, mehr oder weniger konzertiert ablaufenden Iodlactonisierungsprozess (Schema 33).<sup>[153]</sup> Nach deren Hypothese dürfen nur zwei Übergangszustände existieren, wobei in **175** eine signifikante Beteiligung des internen Nucleophils die Entstehung des *cis*-Lactons begünstigt. Wird dieser Übergangszustand durch ungünstige sterische Verhältnisse destabilisiert, kann auch die Bildung eines *trans*-konfigurierten Produkts überwiegen. Einige Jahre später wurde dieses Modell durch einen vorgelagerten  $\pi$ -Komplex mit einer relativen Affinität der Hydroxyfunktion zu den diastereotopen Seiten der Doppelbindung erweitert.<sup>[152,154]</sup> Die in **175** eingezeichnete Wasserstoffbrückenbindung ist für die Produktbildung jedenfalls nicht ausschlaggebend bzw. ist sie in wässriger Lösung wahrscheinlich gar nicht vorhanden. Speziell im Falle von **139** beträgt das

*cis-trans*-Verhältnis 93 : 7 und die zweifache Umkristallisation des Rohprodukts aus Chloroform liefert 53% des stereoisomerenreinen Materials.<sup>[149]</sup>



**Schema 33:** Von CHAMBERLIN *et al.* vorgeschlagener Mechanismus der Iodlactonisierung.

Die *cis*-Produktbildung der Iodlactonisierungen ist aber nicht nur auf die freien 3-substituierten Carbonsäuren beschränkt, sondern findet auch bei entsprechenden Amiden oder hydroxygeschützten Derivaten statt.<sup>[124,155]</sup> Neben der Hauptroute wurde zudem versucht das Amid (*R*)-**178** mit 25%iger Ammoniaklösung herzustellen, doch aufgrund der geringen Ausbeute von 10% wurden die Versuche hierzu eingestellt. (*R*)-**178** kann nach einer literaturbekannten Vorschrift in einer zweistufigen Reaktion mit Trimethylsilyltrifluormethansulfonat und Triethylamin bei anschließend wasserfreier Iodlactonisierung zu Lactam **179** umgesetzt werden.<sup>[156]</sup>

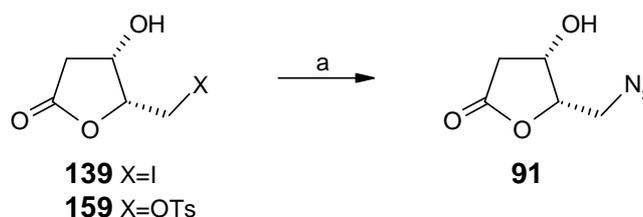


**Schema 34:** Darstellung des primären Amids (*R*)-**178** und literaturbekannte Umsetzung zu **179**; a) 25% aq. NH<sub>3</sub>, 120°C im Schraubglas; b) 1. TMSOTf, Et<sub>3</sub>N, Pentan, 20 min, 2. I<sub>2</sub>, THF, 5 min.

## 4.2 Darstellung des (3*S*,4*R*)-konfigurierten 5-Azidooxazolidinons 201

### 4.2.1 Azideinführung an den L-Xylonolactonen 139 und 159 und direkte Überführung des Azidolactons in den offenkettigen Ester 180

Das Azidolacton **91** konnte zwar durch eine Azideinführung an **139** oder **159** mit Natriumazid in DMSO hergestellt werden, doch fiel schon während der Syntheseplanung auf, dass durch die hohe Polarität der Verbindung Probleme bei einer extraktiven Isolierung auftreten können. Durch eine einfache Extraktion mit den gängigen Lösungsmitteln konnte dies auch nicht erreicht werden. Ein Aussalzen durch Zugabe von Natriumchlorid zu einer mit Wasser versetzten Reaktionslösung führte bei Verwendung von Lösungsmittelgemischen aus Essigsäureethylester mit Isopropanol oder Dioxan zur massiven Coextraktion von DMSO. Durch Rückflussextraktion der wässrigen Lösung mit Essigsäureethylester konnten lediglich geringe Mengen des Produkts extrahiert werden. Aufgrund der geringen Molekularmasse wäre auch eine Destillation unter vermindertem Druck durchaus denkbar, doch könnte das Aufkonzentrieren der Substanz bei erhöhter Temperatur zu einer heftigen Explosion führen. Eine Faustregel besagt, dass eine Verbindung dann zur Explosion neigt, wenn der Quotient aus der Summe der Kohlenstoff- und Sauerstoffatome geteilt durch die Zahl der Stickstoffatome kleiner als drei ist, und genau dies ist bei **91** der Fall.<sup>[157]</sup>



**Schema 35:** Die Umsetzung zu **91** verläuft quantitativ. Eine Isolierung von **91** ist bislang nicht möglich;  
 a) DMSO,  $\text{NaN}_3$ , 75 °C, 12 h.

Bevor es zu einer Lösung des Problems kam, wurde zunächst einmal die Azideinführung optimiert. Durch Austauschen von DMSO gegen  $\text{DMSO-}d_6$  in der Umsetzung von **159** konnte die Reaktionslösung direkt nach einem Experiment NMR-spektroskopisch untersucht werden. Für die Spektren in Abb. 45 wurde das Nebenprodukt Natriumtosylat mit Aceton gefällt und die Lösung nach Entfernen des Acetons im Vakuum vermessen. Das Natriumtosylat ließ sich zwar nicht vollständig abtrennen, doch ist deutlich die quantitative Umsetzung zu erkennen. Die Reaktionsbedingungen von 75 °C, 1,5 Äq. Natriumazid und 12 h Reaktionsdauer konnten mit dem gleichen Ergebnis auf das Iodlacton **139** übertragen werden.

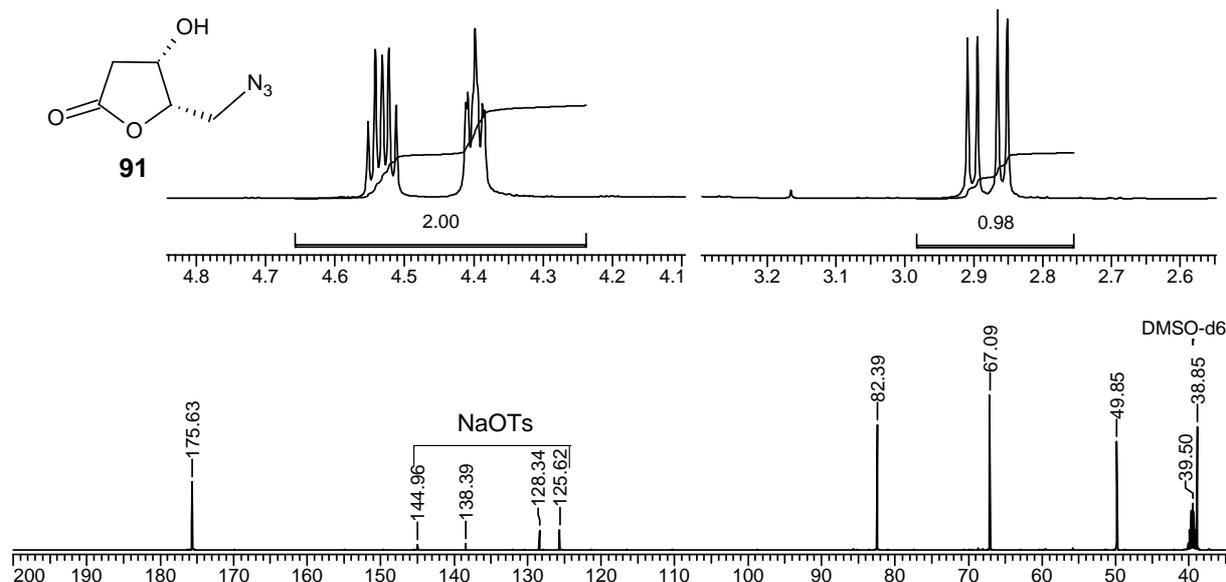
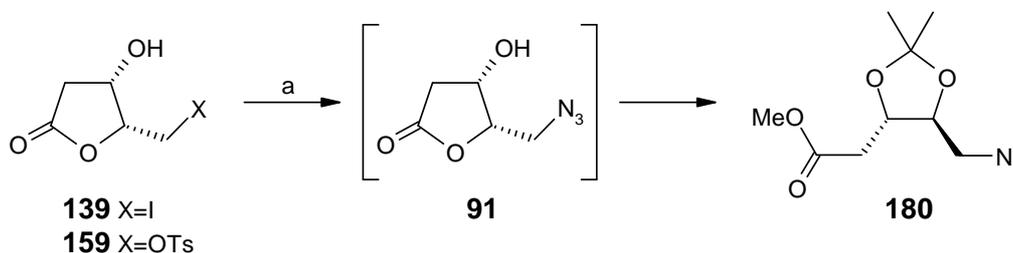


Abb. 45: Reaktionskontrolle der Azideinführung;  $^1\text{H}$ -NMR-Teilspektrum (oben) und  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum (unten).

Die naheliegendste Methode das Azidolacton **91** in eine extrahierbare Verbindung zu überführen, wäre die Einführung einer Schutzgruppe an der freien Hydroxyfunktion. Eine Acylgruppe hätte jedoch beispielsweise an diesem System bei Folgeumsetzungen die Tendenz zur  $\beta$ -Eliminierung und Silylschutzgruppen schienen in diesem frühen Synthesestadium entweder aus Kostengründen oder aufgrund mangelnder Stabilität für dieses Vorhaben weniger geeignet zu sein. Eine weitere Möglichkeit einer chemischen Umsetzung besteht in der Ringöffnung des Lactons zu einem offenkettigen Ester. Dies führt zwar nicht unbedingt zu einer lipophileren Verbindung, doch die hierbei freigelegten beiden Hydroxyfunktionen verleiten zur Formulierung eines 1,2-Acetals. Die Recherche nach einer entsprechenden Umwandlung von Lactonen zu Esteracetalen führte auch in der Tat zu einem Ergebnis.



Schema 36: Umsetzung von **139** bzw. **159** zum acetonidgeschützten  $\beta,\gamma$ -Dihydroxyester **180**; a) 1.  $\text{NaN}_3$ , DMSO, 2.  $(\text{MeO})_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$ , MeOH, MsOH, 85%.

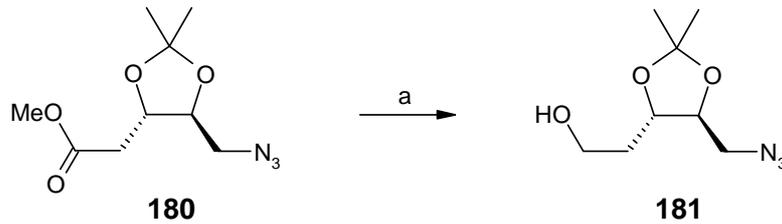
So verwendeten BRÜCKNER und HARCKEN 2001 eine von LARCHEVÊQUE und LALANDE entwickelte Vorschrift, um systematisch verschiedene  $\beta$ -Hydroxy- $\gamma$ -lactone in die Acetonide der offenkettigen Methylester zu überführen.<sup>[158]</sup> Nach dieser Vorschrift werden die Lactone

mit 10 Äq. Trimethylorthoformiat und 8 Äq. Methanol versetzt, und 36 h bei Raumtemperatur unter Verwendung eines sauren Ionenaustauschers gerührt. In allen Fällen konnten Ausbeuten von 82-98% erzielt werden. Die Methode wurde zunächst an der Tosylvorstufe **159** des Azidolactons getestet, um so die etwas zweifelhafte Umsetzung in DMSO zu umgehen. Nachdem schon der erste Versuch mit **159** in zahlreichen Zersetzungsprodukten endete, wurden mit **159** keine weiteren Versuche unternommen. Die Umsetzung von **91** in DMSO verlief hingegen unter Bildung eines einzigen Produkts, wenn auch nur in geringer Ausbeute. Anstatt des sauren Ionenaustauschers kam Methansulfonsäure als Katalysator zum Einsatz. Nach einigen Versuchen wurde klar, dass die Mengen an Orthoester und Methanol erhöht werden müssen, um die Verdünnung von **91** durch DMSO auszugleichen. Um einen Kompromiss zwischen Ausbeute und den eingesetzten Lösungsmittelmengen zu bilden, wurde die Reaktion in zwei Etappen durchgeführt. Die erste Umsetzung mit 26 Äq. Orthoester und 17 Äq. Methanol lieferte 58% Ausbeute an **180**. Daraufhin wurde das Wasser aus der DMSO-haltigen Phase i. Vak. abdestilliert, und der Rückstand erneut umgesetzt, um auf diese Weise weitere 27% zu erhalten. Das Rohprodukt wies eine ausgesprochen hohe Reinheit auf und musste nicht weiter aufgereinigt werden. Ester **180** besitzt einen Quotienten  $[n(C)+n(O)]/n(N)$  von etwa 4,3 und sollte daher im Vergleich zu **91** so gut wie entschärft sein. Einzelne Tropfen des Produkts konnten jedenfalls durch Hammerschlag nicht zur Explosion gebracht werden. Die vorgestellte Acetalisierungsmethode könnte prinzipiell auch unter Einsatz einer stöchiometrischen Menge Natriumazids zu einer echten Eintopfreaktion ausgebaut werden, doch dürfte der Arbeitsaufwand hierdurch nur unwesentlich reduziert werden.

#### 4.2.2 Selektive Reduktion des offenkettigen Azidoesters **180**

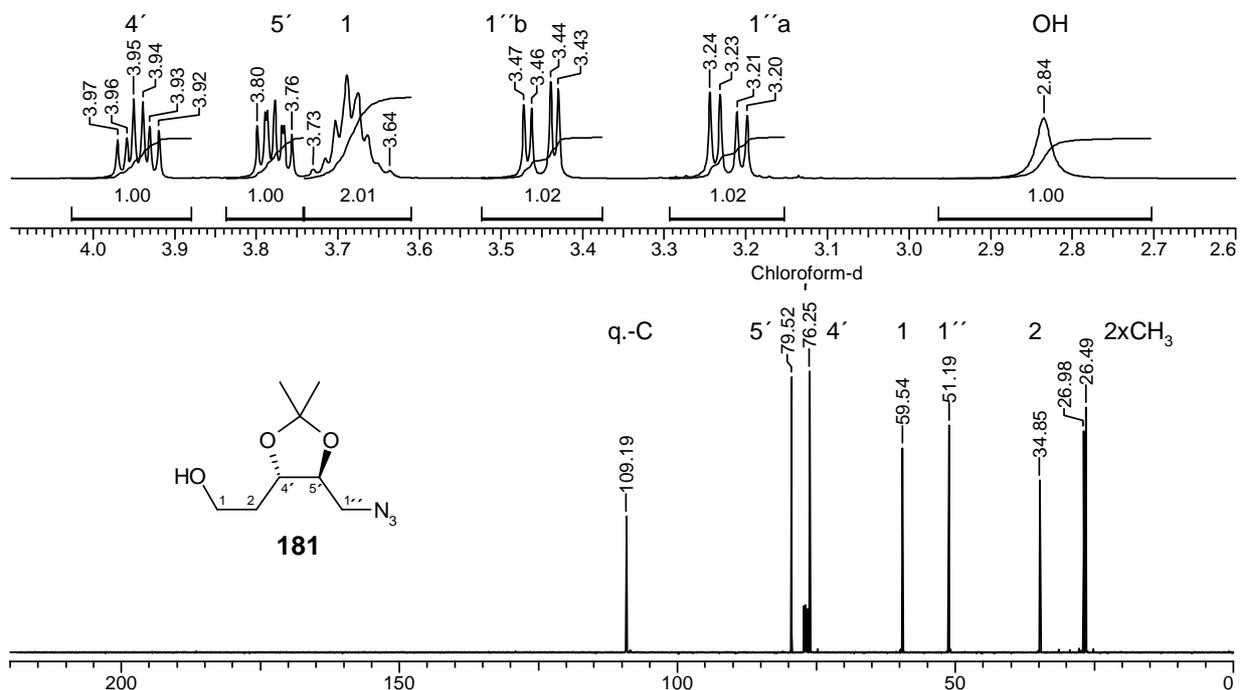
Unter Verwendung starker Reduktionsmittel, wie z.B.  $\text{LiAlH}_4$ , oder DIBALH, besteht die Möglichkeit, dass neben der Esterfunktion in **180** auch die Azidofunktion reduziert wird. Das wesentlich mildere Reduktionsmittel  $\text{NaBH}_4$  wird dagegen sehr häufig für die Reduktion von Ketonen oder Aldehyden eingesetzt, ist aber in dieser Form für die Reduktion einer Esterfunktion unbrauchbar. Durch die Koordination der Carbonylfunktion mit verschiedenen Lewisäuren kann die Esterfunktion ausreichend aktiviert werden, damit sie vom Borhydrid nukleophil angegriffen wird.<sup>[159]</sup> Als selektives Reduktionsmittel für einen Azidoester eignen sich daher  $\text{LiBH}_4$  oder  $\text{Ca}(\text{BH}_4)_2$ .<sup>[160]</sup> Aufgrund der hohen Preise dieser speziellen Borhydride

werden diese gelegentlich auch *in situ* aus  $\text{NaBH}_4$  und wasserfreiem  $\text{LiCl}$ ,  $\text{CaCl}_2$  oder  $\text{ZnCl}_2$  hergestellt. Die Umsetzung von **180** erfolgte über Nacht mit  $\text{NaBH}_4$  und  $\text{CaCl}_2$  in abs. Ethanol.



**Schema 37: Selektive Reduktion des Azidoesters **180** zu Azidoalkohol **181**; a) abs. EtOH,  $\text{NaBH}_4$ ,  $\text{CaCl}_2$ , 93%.**

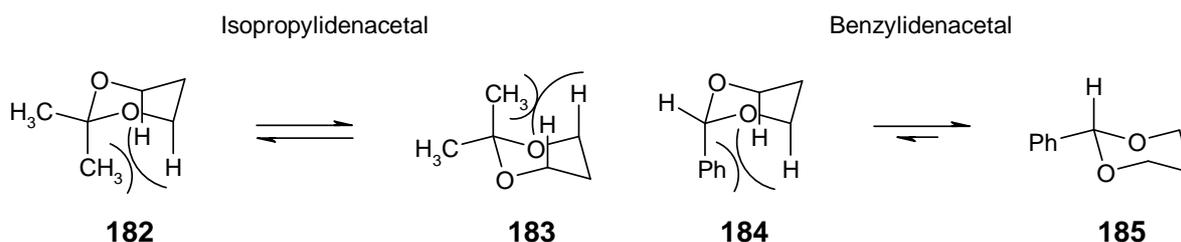
Um eine klare, extrahierbare Lösung zu erhalten wurde das Ethanol langsam abdestilliert und anschließend mit wässriger Citronensäure versetzt. Die Extraktion von **181** mit Essigsäureethylester sollte möglichst schnell erfolgen, da nach einiger Zeit Borsäure ausfallen kann, welche erst nach Zugabe einer großen Menge Wasser wieder aufgelöst wird. Das Rohprodukt wurde in 93% Ausbeute erhalten, wobei sich auch hier eine weitere Aufreinigung erübrigte (vgl. Abb. 46).



**Abb. 46:  $^1\text{H-NMR}$ -Teilspektrum des Rohprodukts von **181** (oben) und dessen  $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum (unten).**

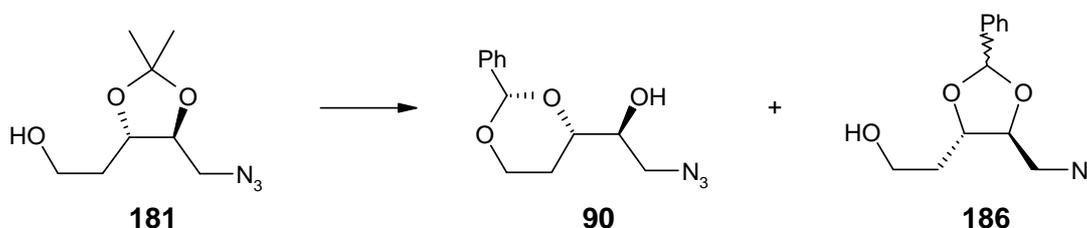
### 4.2.3 Umacetalisierung von **181** zu Benzylidenacetal **186** – thermodynamische *versus* kinetische Kontrolle

Für die geplante Substitution des zur Azidofunktion vicinalen Sauerstoffs war die Umacetalisierung des Isopropylidenacetals zu einem Benzylidenacetal geplant. Aufgrund der unterschiedlichen Stabilität der Ringkonformere ist das mit einem Aldehyd gebildete 1,3-Dioxan stabiler als ein 1,2-Dioxolan. Um diesen Sachverhalt zu veranschaulichen sind die sterischen Verhältnisse in Schema 38 dargestellt.<sup>[161]</sup> Ketale besitzen in beiden Konformeren des 1,3-Dioxans eine 1,3-diaxiale Wechselwirkung, wodurch im Allgemeinen das 1,2-Dioxolan gebildet wird. Bei einem Benzylidenacetal existiert hingegen das stabilere Konformer des 1,3-Dioxans **185**, in welchem die sperrige Phenylgruppe äquatorial und das Wasserstoffatom axial steht. Das 1,3-Benzylidenacetal ist daher stabiler als das 1,2-Acetal und wird bevorzugt gebildet.



**Schema 38:** Durch die Acetalisierung mit Benzaldehyd wird im Allgemeinen ein 1,3-Benzylidenacetal bevorzugt gebildet.

Im ersten Versuch wurde festgestellt, dass eine direkte Umacetalisierung von **181** zu einer unvollständigen Umsetzung führt. In allen nachfolgenden Versuchen wurde daher das Acetal zuvor in wässriger Lösung mit einer geringen Menge an verdünnter Schwefelsäure hydrolysiert und nach Entfernen des Wassers i. Vak. die Acetalisierung mit Benzaldehyd am Wasserabscheider in Toluol vorgenommen.



**Schema 39:** Umacetalisierung von **181** zu den Benzylidenactalen **90** und **186**. Das Diastereomerenverhältnis im 1,2-Acetal **186** beträgt ca. 1:1; a) 1. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, H<sub>2</sub>O, 2. *p*-TsOH, PhCHO, Toluol, 111 °C, 77% nach erneuter Umacetalisierung von **90**.

Über eine säulenchromatographische Trennung wurden 53% des 1,3-Benzylidenacetals **90** und mit 43% **186** unerwartet viel an 1,2-Benzylidenacetal erhalten. Durch erneute Umacetalisierung des 1,2-Acetals konnte die Gesamtausbeute von **90** auf 77% erhöht werden. Der unerwartet hohe Anteil an internem 1,2-Acetal hat verschiedene Gründe. Im internen Acetal **186** sind die 4,5-Substituenten des Dioxolanrings *trans*-konfiguriert und destabilisieren daher nicht den Dioxolan-Ring.<sup>[162]</sup> Diese höhere Stabilität der aus den acyclischen Verbindungen gebildeten *trans*-Acetale darf aber keinesfalls mit den stabileren *cis*-Acetalen aus der Kohlenhydratchemie verwechselt werden, da in letzteren cyclische Hexosen oder Furanosen vorliegen.<sup>[163]</sup> Durch den gegenüber dem Dioxan-Ring höheren Substitutionsgrad von **186** könnte auch ein Thorpe-Ingold Effekt zur Stabilisierung beitragen. ANGYAL and BEVERIDGE haben auch gezeigt, dass die Acetalbildung einer sekundären Hydroxyfunktion gegenüber einer primären Hydroxyfunktion bevorzugt wird, wodurch die Ausbildung eines internen Acetals begünstigt wird.<sup>[164]</sup> BAGGET *et al.* begründen die Bevorzugung des internen Acetals mit dem kleineren  $pK_a$ -Wert einer primären Hydroxyfunktion und den stärkeren intermolekulare Wasserstoffbrücken aufgrund der geringeren sterischen Abschirmung.<sup>[165]</sup> Neben den klassischen Umsetzungen unter thermodynamischer Kontrolle gab es auch einen Versuch den Anteil an **90** über eine kinetische kontrollierte Produktbildung zu erhöhen.<sup>[166]</sup> Hierzu wurde hydrolysiertes **181** in einem Gemisch aus DMSO und Dichlormethan gelöst und mit 1,2 Äq. Benzaldehyd für 30 min bei 50 °C umgesetzt. Das Edukt wurde zu 54% umgesetzt, weshalb das Rohprodukt nach der Extraktion noch 24 w% Benzaldehyd enthielt. Mit einem Verhältnis der Verbindungen **90** zu **186** von 3.7 : 1 wurde der Anteil an 1,3-Acetal zwar deutlich erhöht, da jedoch noch 46% des Edukts von der wässrigen Phase

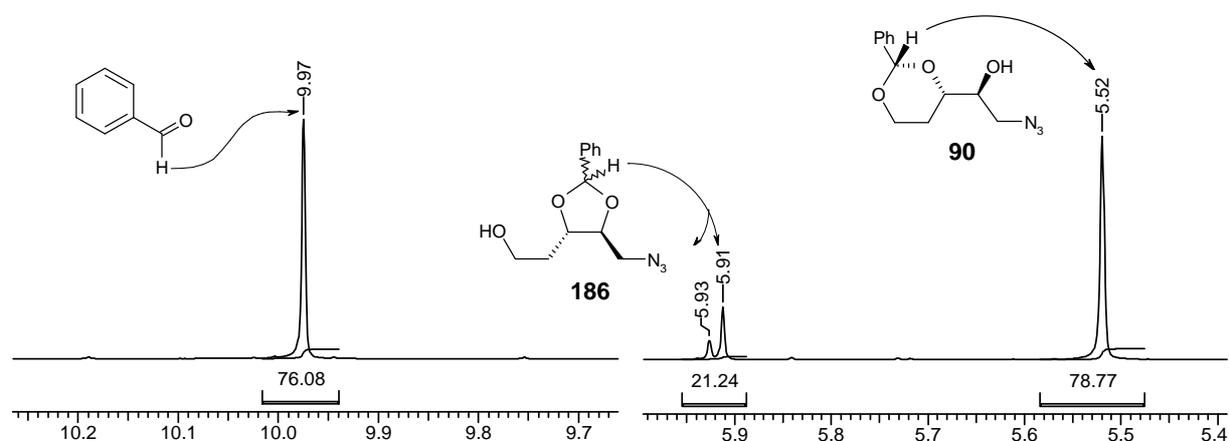


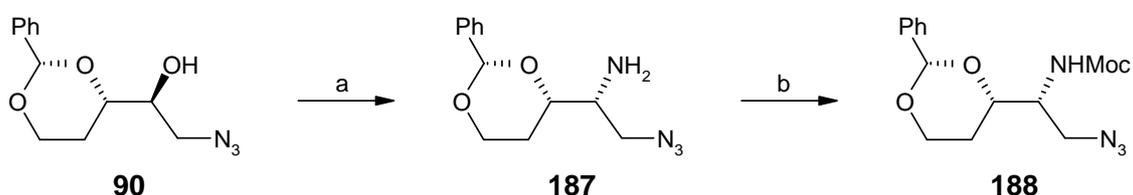
Abb. 47: <sup>1</sup>H-NMR-Teilspektren des Benzylidierungsprodukts aus der kinetisch kontrollierten Acetalbildung.

zurückgehalten wurden, ist die Vorschrift mit thermodynamischer Kontrolle nach präparativen Gesichtspunkten sinnvoller.

Für die Acetalbildung wurden auch andere Aldehyde in Betracht gezogen. Aliphatische Aldehyde neigen jedoch zu Aldolkondensationen, worunter Aufreinigung und Ausbeute leiden, und mit anderen aromatischen Aldehyden wurde keine wesentliche Veränderung des Produktverhältnisses erwartet. In diesem Zusammenhang wäre vielleicht noch ein besseres Kristallisationsverhalten wünschenswert, um aus dem Acetalgemisch wenigstens das 1,3-Acetal selektiv auszukristallisieren.

#### 4.2.4 Eintopfsynthese des 1,2-Azidoamins **187** und weitere Umsetzung zum Moc-geschützten Derivat **188**

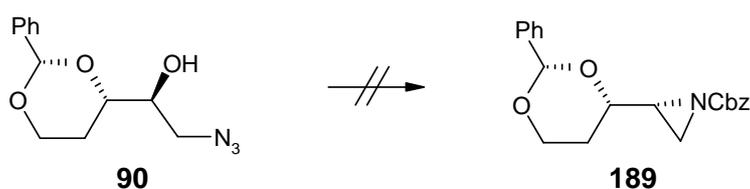
Für die Darstellung des 1,2-Azidoamins **187** wurde zunächst eine Eintopfreaktion ausgehend von Azidoalkohol **90** entwickelt, um es anschließend zum Moc-geschützten Amin **188** umzusetzen (Schema 40). Auf den ersten Blick könnte hinter der Transformation von **90** zu **187** eine einfache  $S_N2$ -Substitution des aktivierten Alkohols durch ein geeignetes Stickstoffnukleophil vermutet werden. Eine klassische Variante hierzu wäre die Gabriel-Synthese mit Kaliumphthalimid. Andererseits ist die Gabriel-Synthese unter Chemikern nicht gerade beliebt, da nach der nukleophilen Substitution das Amin erst über eine Hydrolyse bzw. Hydrazinolyse des Imids freigesetzt werden kann. Eine Substitution mit Natriumazid wäre unter Umständen sogar unter Mitsunobu-Bedingungen möglich, doch die nachfolgende Reduktion des Azids würde auch die benachbarte Azidfunktion reduzieren. Für die Lösung dieses Problems gibt es aber noch einen wesentlich eleganteren Weg über die reduktive Aminocyclisierung eines 1,2-Azidoalkohols mit Triphenylphosphin.



**Schema 40: Eintopfreaktion von Azidoalkohol **90** zu Azidoamin **187**. Das Rohprodukt von **187** wird zum Moc-geschützten Derivat **188** umgesetzt; a) 1.  $PPh_3$ ,  $\Delta$ , 2. TFA,  $NaN_3$ , 70%; b) MocCl,  $CH_2Cl_2$ , verd. NaOH, 64% ausgehend von **90**.**

Die ersten Versuche konzentrierten sich zunächst einmal auf eine direkte Darstellung des Cbz-geschützten Aziridins **189**,<sup>[167]</sup> da schon viele Azideinführungen an Carbamat- oder

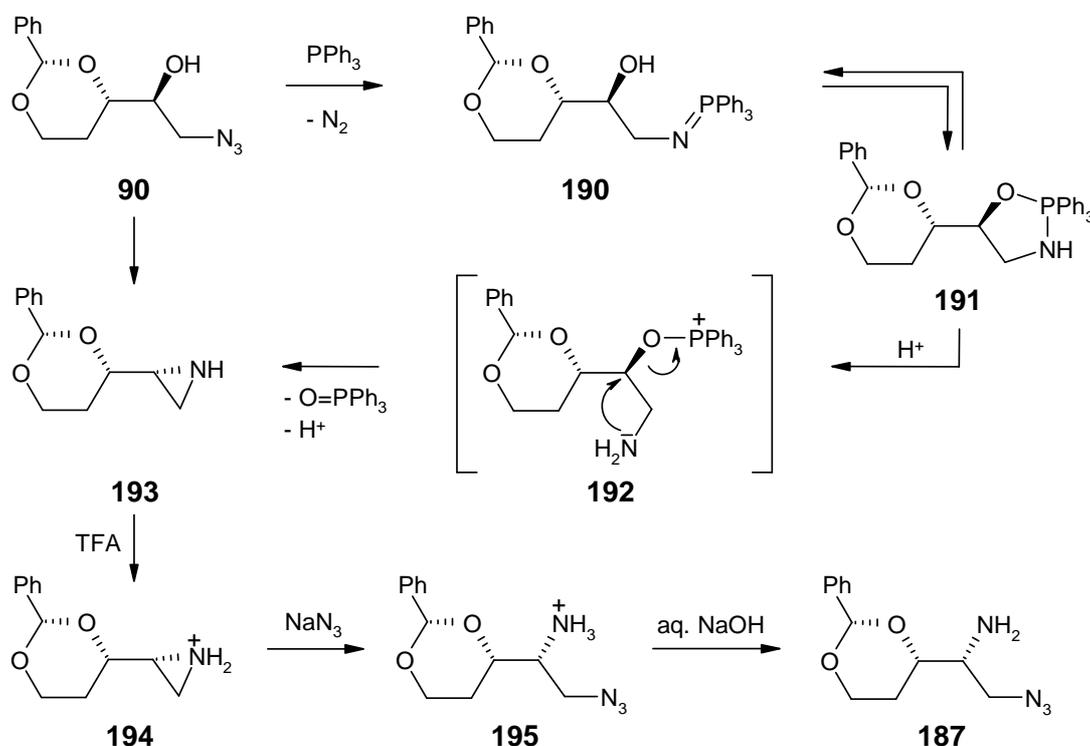
Sulfon-aktivierten Aziridinen durchgeführt wurden und sich die ungeschützten Aziridine bei längerer Lagerung durch Oligomerisation zersetzen können.<sup>[168]</sup> Azidoalkohol **90** wurde hierfür bei Raumtemperatur mit einer stöchiometrischen Menge Triphenylphosphin in abs. Toluol oder abs. THF versetzt, woraufhin eine sofortige Stickstoffentwicklung zu erkennen war. Nach etwa einer Stunde ließ die Stickstoffentwicklung nach und es wurde sukzessiv bis zum Siedepunkt erhitzt. Nach Abkühlung auf Raumtemperatur wurde das Lösungsmittel i. Vak. entfernt und das Rohprodukt mit CbzCl und Triethylamin in Dichlormethan bei 0 °C umgesetzt. Auf diese Weise konnte **189** jedoch nicht erhalten werden, vor allem weil die durchgeführten DC-Kontrollen nur vage Rückschlüsse auf den Reaktionsverlauf zuließen (vgl. auch Schema 43). Mit dem Anfärben der DC-Platten durch Ehrlichs Reagens konnte das Aziridin-Intermediat **193** schließlich eindeutig identifiziert werden. So gelang es nun **193** per DC-Kontrolle in abs. THF durch Erhitzen unter Rückfluss herzustellen. Die Aufarbeitung des Produkts erfolgte säulenchromatographisch. Noch vorhandene Spuren an Triphenylphosphin-oxid konnten auch alternativ aus einer essigsäuren Lösung extraktiv abgetrennt werden und nach Alkalisieren der wässrigen Phase das saubere Aziridin **193** reextrahiert werden. Die geringe Ausbeute von 27% ist möglicherweise auch auf die Ringöffnung des Aziridiniumions durch Wasser zurückzuführen. Etwas später gelang auch die Kristallisation von **193** aus Diethylether. Neben den Umsetzungen mit Triphenylphosphin wurde auch ein Versuch mit Triethylphosphit durchgeführt, weil das Nebenprodukt durch Ausschütteln mit Wasser entfernt werden kann.<sup>[169]</sup> Die Stickstoffentwicklung schien aber wesentlich langsamer abzulaufen und wegen des gar so üblen Gestanks wurde gerne auf dieses Reagens verzichtet.



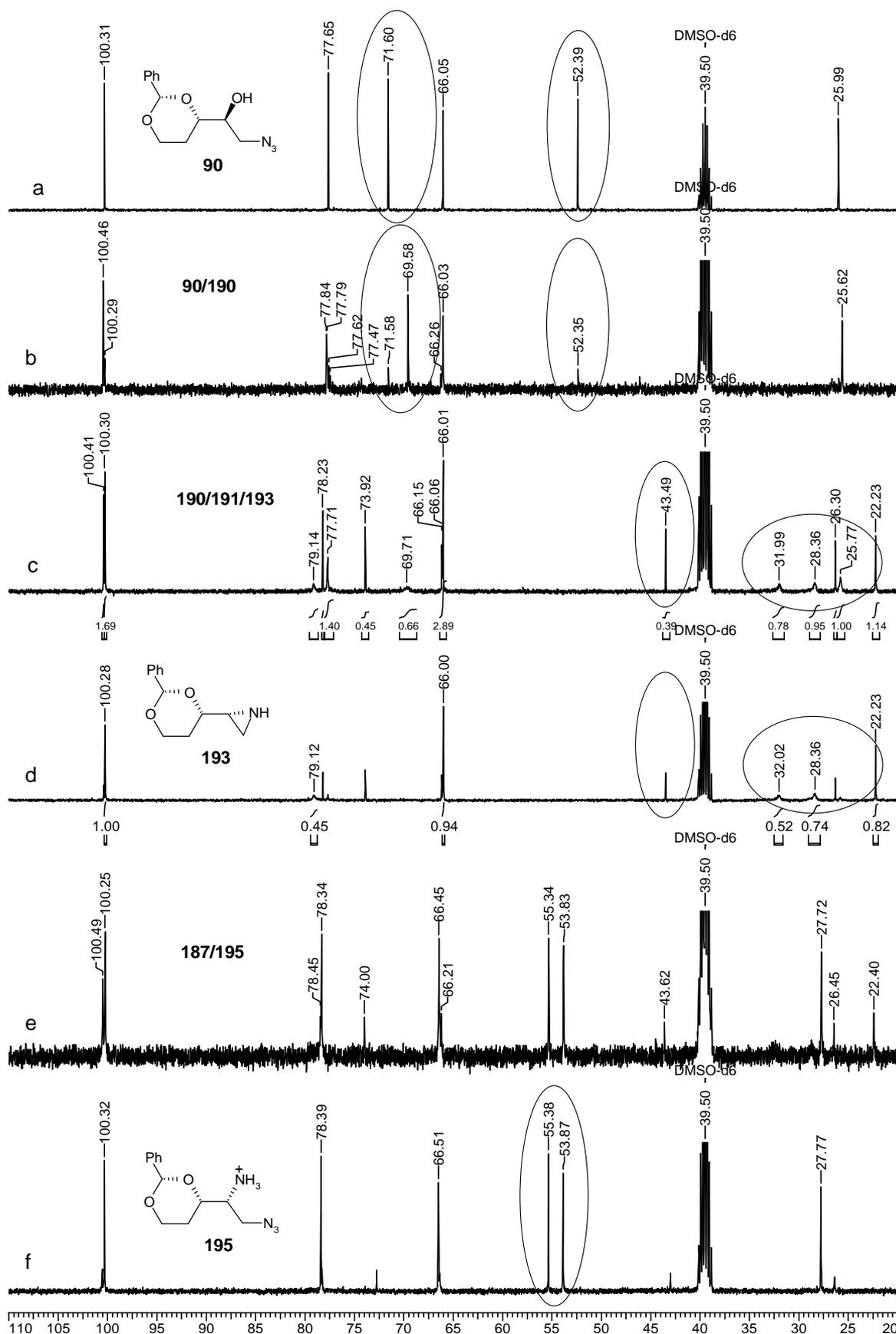
**Schema 41: Versuche zur Synthese des Cbz-geschützten Aziridins 189;** a) PPh<sub>3</sub>, THF, Δ; b) CbzCl, NEt<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>.

Anstatt im darauf folgenden Schritt das Aziridin als Carbamat zu schützen, wurde die Azideinführung direkt am Aziridiniumion **194** getestet, da schlimmstenfalls eine Reisolierung des Edukts erwartet wurde. Das Aziridin wurde hierzu in DMSO vorgelegt, und nach Zugabe von 5 Äq. Natriumazid bei Raumtemperatur eine Lösung von 1 Äq. TFA in DMSO zugetropft. Das Aziridin wird protoniert und im Falle einer Überdosierung der TFA wirkt das Natriumazid als Puffer, weshalb auch keine säurekatalysierten Umlagerungsreaktionen des Benzylidenacetals zu befürchten sind. Das Aziridin könnte genauso gut mit der wesentlich

schwächeren Essigsäure protoniert werden, doch das entstehende Acetation könnte prinzipiell als Konkurrenzreaktion zum Azidion fungieren. Nach 14 h bei 70 °C wurde der Ansatz mit verdünnter Natronlauge versetzt, mit Dichlormethan extrahiert und nach säulenchromatographischer Aufarbeitung 95 % **187** erhalten. Um jetzt aus den Einzelreaktionen eine Eintopfreaktion zu entwickeln, wurde der Reaktionsablauf NMR-kontrolliert in DMSO- $d_6$  durchgeführt (Schema 42). Im ersten Reaktionsschritt reagiert Triphenylphosphin bei Raumtemperatur in einer Staudinger-Reaktion unter Stickstoffentwicklung zum Iminophosphoran **190**, welches mit der benachbarten Hydroxyfunktion zum Oxazaphospholidin **191** cyclisiert.<sup>[170]</sup> Im  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum ist sehr gut zu erkennen, wie die Signalintensitäten von **90** bei 71.6 ppm und 52.4 ppm abnehmen und die Reaktion über das mutmaßliche Iminophosphoran **190** zum 1,3,2- $\lambda^5$ -Oxazaphospholidin **191** mit Signalen bei 43.5 und 25.8 ppm reagiert (Abb. 48, a-c). Die Spektren dieser Intermediate wurden nicht interpretiert, und dienten lediglich zur Kontrolle der Umsetzung. Durch Erwärmen auf 80 °C öffnet sich nach und nach **191** zum Oxophosphonium-Ylid **192**, welches in einer schnellen intramolekularen Substitution unter Inversion des Stereozentrums zum Aziridin **193** schließt.<sup>[170]</sup> Drei  $^{13}\text{C}$ -Signale des Aziridins bei 32.0, 28.4 und 79.1 ppm erscheinen sehr verbreitert und konnten durch das Erhöhen der Pulsabstände auf 8 Sekunden nicht beeinflusst werden (Abb. 48d). Durch Protonierung des Aziridins wird die



Schema 42: Wahrscheinlicher Mechanismus der reduktiven Cyclisierung von **90** zu Aziridin **193** mit nachfolgender Azideinführung am entsprechenden Aziridinium-trifluoracetat.

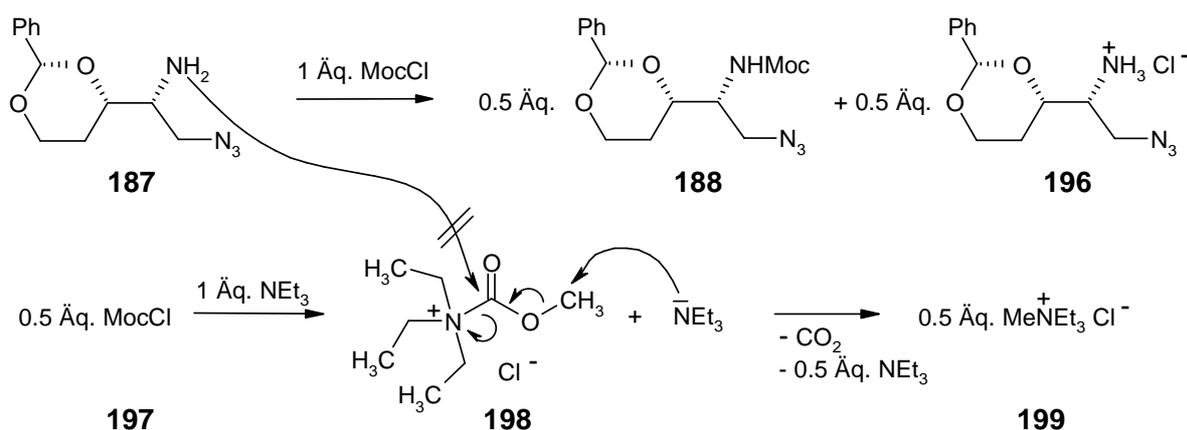


**Abb. 48:** NMR-kontrollierte Umsetzung von Azidoalkohol **90** zu Azidoammoniumsalz **195**; a) 0.65 mmol Aminoalkohol in 0.8 ml DMSO- $d_6$ , b) 1 Äq.  $PPh_3$ , Messung erfolgte nach Abklingen der Stickstoffentwicklung, c) Über Nacht 70 °C, d) 80 °C, 7 h, e) 2 Äq.  $NaN_3$ , 0.5 Äq. TFA, f) 0.35 Äq. TFA, 80 °C, 5 h.

Abgangsgruppenqualität des Stickstoffs erhöht und ermöglicht somit den nukleophilen Angriff des Azidions. Glücklicherweise ist keines der Aziridinkohlenstoffe dialkylsubstituiert und wird daher vom Azidion in einer „normalen Ringöffnung“ am sterisch weniger gehinderten Kohlenstoffatom geöffnet.<sup>[171]</sup> Die Umsetzung erfolgte zunächst mit 2 Äq. Natriumazid und 0.5 Äq. TFA bei 70 °C (Abb. 48e) und wurde durch Zugabe weiterer 0.35 Äq. TFA und Erhitzen auf 80 °C vervollständigt. In Spektrum 'f' sind praktisch ausschließlich die Signale des Ammoniumsalzes **195** als Hauptprodukt und der geringe Anteil desamins zu erkennen – ein Beleg für die regioselektive und erstaunlich stereoselektive Umsetzung in dieser komplexen Eintopfsynthese. Erst vor wenigen Jahren wurde die Effizienz dieser Synthesesequenz aus reduktiver Cyclisierung mit anschließender Azideinführung in der industriellen Darstellung des Neuraminidase-Hemmers Oseltamivir (Tamiflu<sup>®</sup>) demonstriert.<sup>[172]</sup>

Nach der geglückten Darstellung des Amins sollte die Eintopfsynthese auch noch um die Einführung der Carbamat-Schutzgruppe erweitert werden. Die Salze des NMR-Versuchs wurden mit Ethylacetat gefällt und nach Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. der Rückstand mit Methanol, Kaliumcarbonat und Chlorameisensäuremethylester versetzt. Nach einer Stunde wurde die Reaktion mit Wasser gequench, mit Kaliumdihydrogenphosphat neutralisiert und mit Dichlormethan extrahiert. Das Triphenylphosphinoxid wurde nach Entfernen des Lösungsmittels mit Diethylether gefällt. Die Säulenchromatographie lieferte 23% des Moc-geschützten Derivats **188**. Zum Zeitpunkt des Experiments war jedoch noch nicht bekannt, dass **188** sehr gut aus Diethylether kristallisiert und wurde daher vermutlich teilweise mit dem Triphenylphosphinoxid entsorgt. Ein anderer Grund für die schlechte Ausbeute ist möglicherweise in der Nucleophilie des DMSO zu suchen, da dieses sehr wahrscheinlich mit dem Chlorameisensäuremethylester reagiert. Die Reaktion von DMSO mit verschiedenen Säureanhydriden wird sehr häufig bei der Oxidation von Alkoholen genutzt, worunter vor allem die Swern-Oxidation bekannt geworden ist.<sup>[173]</sup> Da bei Verwendung von nicht deuteriertem DMSO eine Reaktionskontrolle per DC praktisch nicht durchführbar ist, wurde die Aziridinbildung bei den präparativen Ansätzen in Acetonitril verfolgt und nach Einengen des Lösungsmittels im Vakuum die Azideinführung in DMSO durchgeführt. Nach der extraktiven Aufarbeitung mit Dichlormethan der alkalisch wässrigen Lösung konnte so das Gemisch aus Amin **187** und Triphenylphosphinoxid erhalten werden. Interessanterweise konnte **187** mit einer verdünnten Pufferlösung bei pH = 6 nicht in die wässrige Phase überführt werden, um so das Triphenylphosphinoxid abzutrennen. Das Ammoniumsalz **195** scheint daher, im Gegensatz zum Aziridiniumsalz, als Ionenpaar in der organischen Phase zu

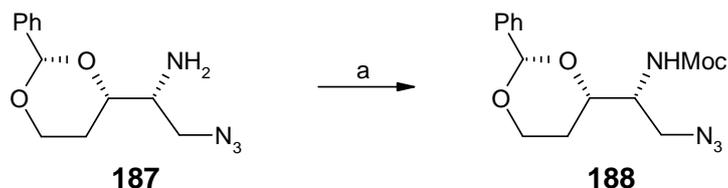
verbleiben. Niedrigere pH-Werte wurden aufgrund der befürchteten Hydrolyse des Benzylidenacetals nicht getestet. Das Triphenylphosphinoxid wurde daher mit kaltem Diethylether gefällt und für die nachfolgenden Versuche das Rohprodukt eingesetzt. Die Umsetzung von **187** mit Chlorameisensäuremethylester in Dichlormethan wurde zunächst mit Triethylamin als Hilfsbase durchgeführt und lieferte eine Ausbeute von 53%. Das nicht umgesetzte Edukt konnte säulenchromatographisch reisoliert werden, weshalb im darauffolgenden Versuch gleich 3.8 g **187** ohne weitere Optimierung der Versuchsbedingungen nach dieser Methode umgesetzt und **188** in einer Ausbeute von 48% isoliert wurden. Bei dem größeren Ansatz fiel während der Reaktion eine deutliche Gasentwicklung auf. Die Beobachtungen führten zu der Annahme, dass nach Zugabe des Chlorameisensäuremethylesters die Hälfte des eingesetztenamins **187** zu **188** umgesetzt wird, während die andere Hälfte **187** als Hilfsbase fungiert. Das jetzt zugesetzte Triethylamin deprotoniert jedoch nicht nur das Ammoniumsalz von **187**, sondern substituiert auch das Chlorid im Chlorameisensäuremethylester (Schema 43). Die Folge ist, dass der nukleophile Angriff von **187** auf den



Schema 43: Möglicher Mechanismus, welcher die unvollständige Umsetzung zu **188** und die Gasentwicklung bei Verwendung von Triethylamin als Hilfsbase erklärt.

sterisch abgeschirmten Carbonylkohlenstoff in **198** wesentlich langsamer erfolgt, als der nukleophile Angriff des Triethylamins auf die Methylgruppe. Diese unerwartete Nebenreaktion läuft schon unter recht milden Bedingungen ab und wurde 1978 von KOBLER *et al.* für die Darstellung verschiedener quartärer Ammoniumsalze genutzt.<sup>[174]</sup>

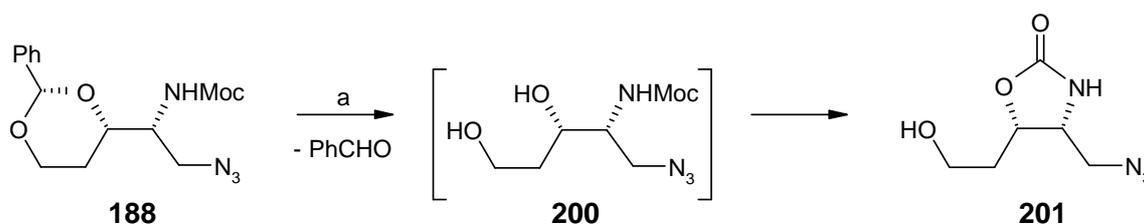
In der optimierten Eintopfreaktion des Aminoalkohols **90** zu **187**, wurde daher das Amin **187** nach der Schotten-Baumann Methode mit Chlorameisensäuremethylester durch Zutropfen verdünnter Natronlauge zu **188** umgesetzt (Schema 44).<sup>[175]</sup> Die Umkristallisation aus Diethylether lieferte eine Ausbeute von 64% ausgehend von **90**.



Schema 44: Umsetzung des Amins **187** mit MocCl nach der Schotten-Baumann Methode zu **188**; a) MocCl, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, aq. NaOH.

#### 4.2.5 Darstellung des Oxazolidinons **201** und Versuche zur Oxidation zum 5-Azidopentanal **202**

Um den Ringschluss zum Oxazolidinon **201** durchzuführen, wurde in **188** zunächst einmal das Benzylidenacetal mittels TFA in einem Gemisch aus Wasser und Ethanol bei 55 °C hydrolysiert.<sup>[176]</sup> Prinzipiell ist es für die Darstellung des Oxazolidinons **201** egal, ob das Acetal **188** Moc- oder Cbz-geschützt vorliegt, doch der entscheidende Vorteil des Moc-Derivats liegt darin, dass das Diol **200** aus einer wässrigen Phase nicht extrahiert werden kann. Der freigesetzte Benzaldehyd kann daher problemlos mit Dichlormethan extrahiert und verworfen werden. Die wässrige Phase wird daraufhin i. Vak. eingengt, der Rückstand bei 60 °C in abs. THF gelöst und mit 1 Äq. Kalium-*tert*-butylat versetzt. Die benachbarte Hydroxyfunktion schließt dabei unter Eliminierung von Methanolat zum cyclischen Carbamat



Schema 45: Hydrolyse des Benzylidenacetals **188** und Cyclisierung zu Oxazolidinon **201**; a) 1. TFA, EtOH, H<sub>2</sub>O, 2. KO<sup>t</sup>Bu, THF, 3. NH<sub>4</sub>Cl, 65%.

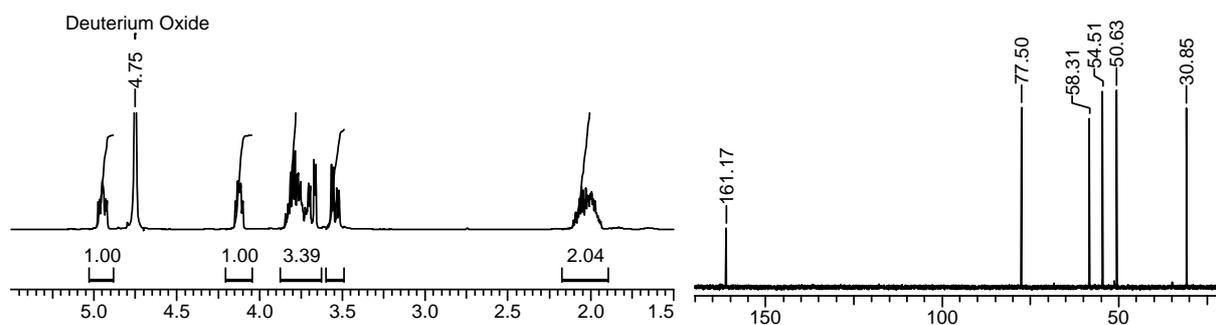


Abb. 49: <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (links) und <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum (rechts) des kristallinen Oxazolidinons **201** in D<sub>2</sub>O.

**201**. Der Reaktionsansatz wird für die Aufarbeitung mit Ammoniumchloridlösung gequench und das Lösungsmittel zusammen mit dem freigesetzten Ammoniak i. Vak. entfernt. Durch Digerieren des Rückstands mit Isopropanol wird **201** von den unlöslichen Salzen befreit und nach Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. aus Dichlormethan umkristallisiert (Abb. 49).

Schon während der Planungsphase fiel auf, dass der polare Charakter des kompakten chiralen Bausteins **201** zu Löslichkeitsproblemen führen kann. Diese Probleme können zwar durch Einführung lipophiler Hilfsgruppen beseitigt werden, doch eine direkte Oxidation von **201** zu Aldehyd **202** käme einer Verkürzung der Mehrstufensynthese sehr entgegen. Da sich bei Raumtemperatur in 3 ml THF 150 mg **201** lösen, schien dieses Lösungsmittel für die Oxidation mit Dess-Martin Periodinan (DMP) zum Aldehyd **202** geeignet zu sein. Da die Möglichkeit einer extraktiven Aufarbeitung von **202** für unwahrscheinlich gehalten wurde, wurde ein Reaktionsansatz mit Natriumhydrogencarbonatlösung neutralisiert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der schwarze Rückstand löste sich jedoch nicht in  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{D}_2\text{O}$ , Aceton oder *i*PrOH. In einem erneuten Versuch wies die DC-Kontrolle nach 20 min einen nicht UV-aktiven Fleck knapp oberhalb des Edukts auf, der beim Erhitzen verkohlte. Die während der Reaktion entstandene Essigsäure wurde mit Triethylamin gefällt, und die Reaktionslösung direkt mit Dichlormethan und THF säulenchromatographiert. Das Produkt wurde jedoch nicht gefunden, und die vorhandenen Fraktionen enthielten laut der NMR-Spektren lediglich aromatische Überreste des DMP.

Es wurde nach weiteren Möglichkeiten gesucht, den Alkohol nahe Raumtemperatur zu oxidieren. Übergangsmetall-Reagentien, wie beispielsweise PCC oder TPAP, schienen in Anwesenheit des Oxazolidinons weniger geeignet zu sein. Von einem Versuch mit IBX wurde abgesehen, da mit IBX die gleichen Probleme wie mit DMP erwartet wurden.<sup>[177]</sup> Eine erfolgreiche TEMPO-Oxidation scheint ganz entscheidend von der Lipophilie des zu oxidierenden primären Alkohols abzuhängen und kommt daher nicht in Frage.<sup>[178]</sup> Da der Alkohol schon in kleineren Konzentrationen bei etwa 0 °C auskristallisiert, konnte die beliebte Swern-Oxidation nicht durchgeführt werden, da sich das Chlordimethylsulfoniumylid bei Raumtemperatur zersetzt, bevor es mit dem Alkohol **201** in Kontakt kommt. Neben der Swern-Oxidation sind aber noch verschiedene andere Oxidationsmethoden bekannt, die ganz allgemein die Stufe eines Alkoxyulfoniumylids durchlaufen.<sup>[179]</sup> Problematisch ist bei diesen Oxidationen vor allem die thermische Zersetzung der Schwefelylide zu Methyl(methylen)-sulfoniumkationen, die vor allem den Alkohol zu einem Methylthiomethylether alkylieren. Um diese Nebenreaktion bei Raumtemperatur zu unterdrücken, muss ein stabileres Sulfoniumylid-Intermediat zum Einsatz kommen, in dem anstelle der guten Abgangsgruppe

im Chlordimethylsulfoniumylid eine weniger elektronenziehende Gruppe vorhanden ist (Abb. 50).<sup>[179]</sup> Besonderes Augenmerk wurde hierbei auf die Pfitzner-Moffatt<sup>[180]</sup> und die Corey-Kim Oxidation gerichtet, da in beiden Fällen schwerlösliche Nebenprodukte entstehen. Insbesondere schien die Corey-Kim Oxidation für die Darstellung von **202** geeignet zu sein. Im Idealfall sollte das Succinimid und Triethylammoniumchlorid nach der Oxidation abfiltriert werden und das entstandene Dimethylsulfid mit dem Lösungsmittel i. Vak. entfernt werden.

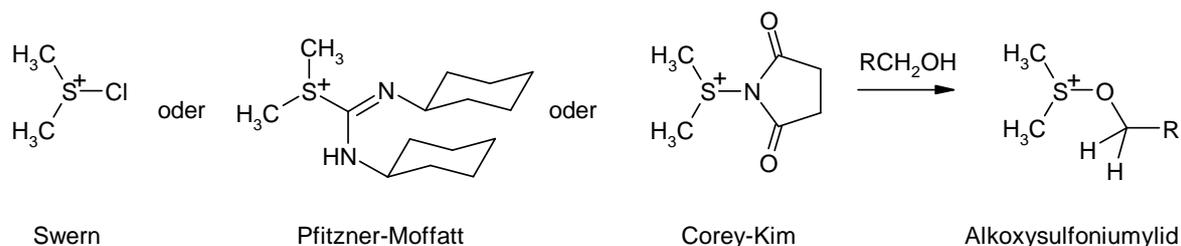
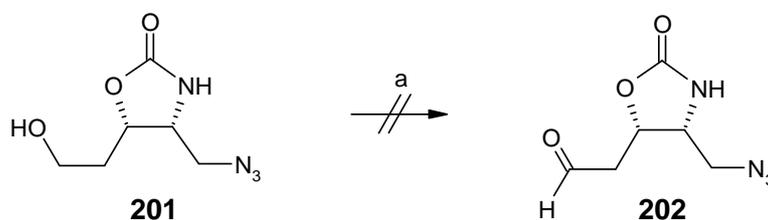


Abb. 50: Kationen der Dimethylsulfoniumylid-Intermediate von einigen Oxidationsmethoden.

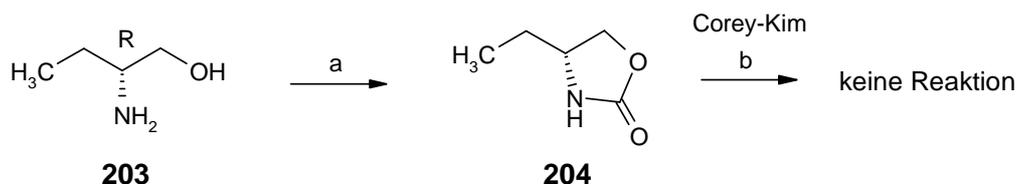
In der praktischen Durchführung wurden bei 0 °C zu einer Lösung aus NCS in THF Dimethylsulfid gegeben. Nach 30 min wurde eine Lösung von **201** in THF bei -10 °C langsam zugetropft, nach weiteren 2 h Triethylamin zugegeben und auf Raumtemperatur erwärmt. Eine säulenchromatographische Aufarbeitung lieferte jedoch nur 20% einer unpolaren Verbindung ( $R_f = 0.70$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$  9:1).



Schema 46: Versuche zur Oxidationen von **201** nach Dess-Martin und Corey-Kim; a) 1. NCS, abs. THF,  $\text{Me}_2\text{S}$ , 0 °C, 2. **201**, abs. THF, -10 °C, 2h; 3.  $\text{NEt}_3$ , Rt.

Es wurde daher angenommen, dass sich Reagens als auch Edukt nicht gelöst haben und daher nicht reagieren konnten. Daraufhin wurde die Stabilität eines Oxazolidinons am (*R*)-4-Ethyl-oxazolidin-2-on unter Corey-Kim-Bedingungen überprüft (Schema 47) und bestätigt.

Ein weiterer Test wurde mit *n*-Octanol durchgeführt, wobei die Basenzugabe jedoch 15 sec vor der Zugabe des Alkohols erfolgte. Das Dimethylsulfoniumylid reagiert dabei mit dem Triethylamin sehr wahrscheinlich schneller, als der Alkohol **201**.<sup>[181]</sup> Im Produktgemisch war eindeutig als Hauptprodukt eindeutig das Aldehydtrimere, ein 1,3,5-Trioxan mit einem Signal bei 103.1 ppm, im  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum zu erkennen. Da ein geringer Überschuss an



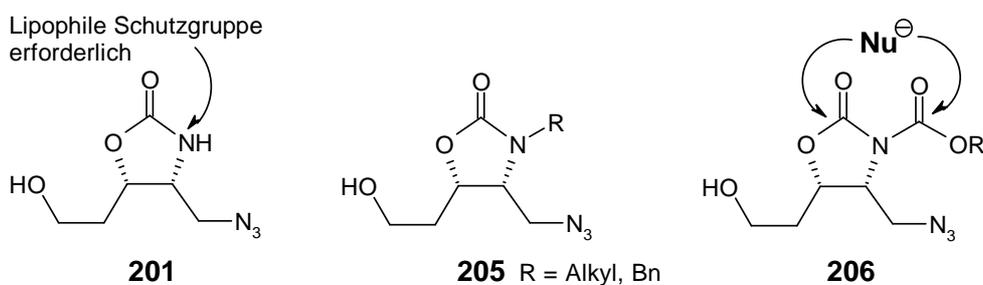
**Schema 47: Test der Stabilität eines Oxazolidinons unter Corey-Kim-Bedingungen;** a) 1. MocCl, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, H<sub>2</sub>O, 2. KO<sup>t</sup>Bu, THF; b) NCS, Me<sub>2</sub>S, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>.

Triethylamin eingesetzt wurde und keine saure Aufarbeitung erfolgte, muss sich das 1,3,5-Trioxan unter den „basischen“ Reaktionsbedingungen gebildet haben.

Nach einigen Fehlschlägen wurden die Oxidations-Versuche eingestellt, da nicht abzusehen war, welche Mengen an **201** für die Entwicklung noch benötigt werden, ob die Oxidation überhaupt gelingen wird und inwieweit sich die freie *NH*-Funktion des Oxazolidinons im weiteren Syntheseverlauf auswirken wird. Neben den bekannteren Oxidationsmethoden war ursprünglich auch eine Oxidation von **201** über das entsprechenden Alkylhypochlorit geplant. Ein Alkylhypochlorit bildet sich beispielsweise mit hypochloriger Säure in essigsaurer Lösung innerhalb weniger Minuten und ist im Falle von **201** wahrscheinlich extrahierbar. Der Aldehyd könnte daraufhin in einem wasserfreien Lösungsmittel thermisch oder basenvermittelt freigesetzt werden. In der Praxis wird diese Oxidation häufiger in der Darstellung von Ketonen genutzt und wird landläufig auch als Oxidation mit „Schwimmbadlösung“ bezeichnet. Bei den niedermolekularen primären Alkoholen kann es jedoch bei den isolierten Alkylhypochloriten zu photoinduzierten Explosionen führen, wobei zu bedenken ist, dass **201** durch die vorhandene Azidofunktion schon eine erhöhte Brisanz besitzt.<sup>[182]</sup>

### 4.3 Einführung einer lipophilen Schutzgruppe am Oxazolidinon **201**

Nachdem die Darstellung des polaren Aldehyds **202** nicht gelang, wurden die Versuche zur Einführung einer lipophilen Schutzgruppe am Oxazolidinon in Angriff genommen. Hierbei gibt es prinzipiell zwei Möglichkeiten: Entweder wird das Oxazolidinon mit einer Akzeptorschutzgruppe versehen, wie beispielsweise eine Alkoxy-carbonylgruppe,<sup>[183]</sup> oder es wird durch einen aliphatischen Rest geschützt. Bedauerlicherweise bewirkt ein zusätzlicher Acylrest, dass das entstehende Imid durch Basen relativ einfach gespalten wird und dessen Stabilität eher mit einem Alkylester vergleichbar ist. Ein aliphatischer Alkylrest ist dagegen einfach anzubringen, aber nur in bestimmten Fällen kann dieser auch wieder entfernt werden.<sup>[184]</sup> Hierbei wird sehr gerne auf eine Benzylschutzgruppe zurückgegriffen, da sie an Hydroxy- oder Aminfunktionen in aller Regel problemlos hydrogenolytisch entfernt werden kann. So könnte bei der späteren Hydrierung des vinylogenen Sulfonamids **86** zum gesättigten Piperidingrundkörper **85** das Oxazolidinon gleichzeitig entschützt werden, woraufhin die Verknüpfung der Seitenkette über eine Julia-Olefinierung möglich wäre.<sup>[70]</sup> Bei Amiden oder Carbamaten erfordert die hydrogenolytische Debenzylierung jedoch meist drastischere Reaktionsbedingungen oder die Schutzgruppe lässt sich unter Umständen gar nicht abspalten (Abb. 51).<sup>[185]</sup>



**Abb. 51:** Einfache Alkyl- oder Alkoxy-carbonyl-Schutzgruppen sind für das Synthesevorhaben ungeeignet.

Da sich eine *O*-Benzylbindung sehr einfach hydrogenolytisch spalten lässt, sollte die Benzylgruppe über eine Methyleneinheit mit dem Oxazolidinon verbunden werden. Dies entspricht der formalen Einführung eines *CH<sub>2</sub>O-Spacers* in die *N*-Benzylbindung, oder anders formuliert einer Einführung der leicht abzuspaltenden BOM-Schutzgruppe (Abb. 52). Eine analoge Überlegung wurde auch mit der potentiellen TBDMS-Schutzgruppe angestellt. Durch eine formale Umgruppierung des *CH<sub>2</sub>O-Spacers* der BOM-Schutzgruppe wird die ebenfalls interessante MPM-Schutzgruppe erhalten. Die MPM-Gruppe kann auch als phenyloge MOM-

Schutzgruppe angesehen werden und wird entweder sauer, oxidativ oder unter Umständen auch hydrogenolytisch abgespalten.

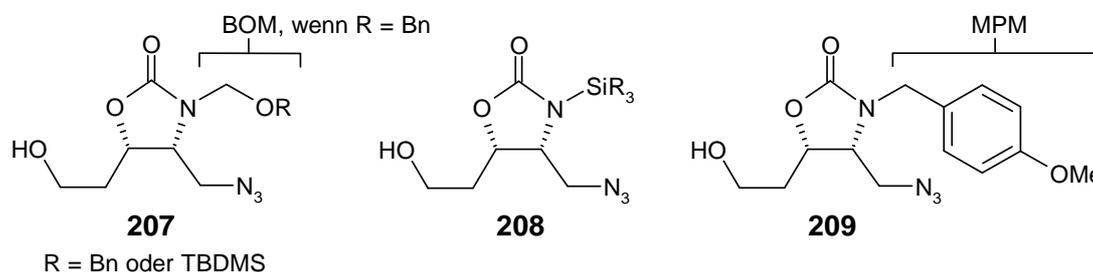
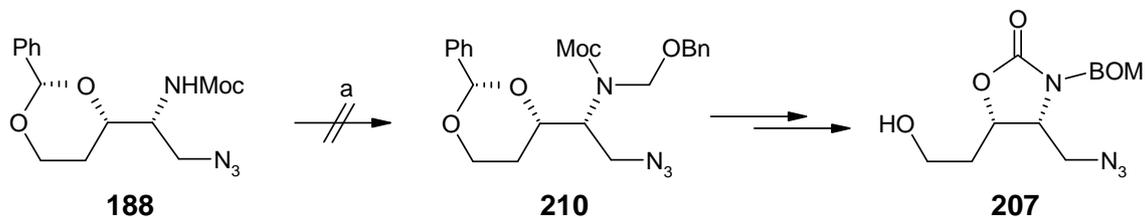


Abb. 52: Potentielle Schutzgruppen für das Oxazolidinon **201**.

### 4.3.1 Versuche zur Einführung einer BOM-Schutzgruppe

Auf der Stufe des Alkohols **201** ist es aufgrund der freien Hydroxyfunktion nicht möglich die *NH*-Funktion des Oxazolidinons selektiv zu schützen. Daher sollte die Schutzgruppeneinführung bereits am Benzylidenacetal **188** vorgenommen werden, weil dort die *NH*-Funktion des Carbamats selektiv deprotoniert werden kann. Carbamate wurden bislang nur in wenigen Fällen und in eher mäßiger Ausbeute mit einer BOM-Schutzgruppe versehen, weshalb die Umsetzung mit Benzyloxymethylchlorid (BOMCl) zunächst an (*R*)-4-Ethylloxazolidin-2-on getestet wurde.<sup>[186]</sup> Die Deprotonierung erfolgte bei Raumtemperatur mit Kalium-*tert*-butylat in abs. THF woraufhin sofort ein Äquivalent BOMCl zugegeben wurde. Eine DC-Kontrolle ließ nur ein einziges unpolares Produkt erkennen, dessen <sup>13</sup>C-NMR-Rohspektrum ein neues Carbonylsignal bei 158.1 ppm neben nicht unbeachtlichen Mengen des Edukts aufwies. Das Experiment zeigte, dass die Alkylierung an sich kein Problem darstellt und sollte daher direkt an **188** weiter optimiert werden. Um eine vollständige Deprotonierung zu erreichen, wurde **188** mit Natriumhydrid im Lösungsmittelgemisch abs. THF/DMF 1:1 deprotoniert. Der Einsatz von zwei Äquivalenten BOMCl bei 60 °C sollte eine saubere Umsetzung gewährleisten. Nach 45 min zeigte eine DC-Kontrolle, dass etwa die Hälfte des Edukts zu einem unpolaren Produkt umgesetzt wurde. Daraufhin wurde das Gemisch bei 75 °C aufkonzentriert und für weitere 15 h erhitzt. Die Extraktion der mit Wasser versetzten Reaktionslösung lieferte jedoch nur eine sehr geringe Menge an Zersetzungsprodukten, was möglicherweise auf eine sauer katalysierte Acetalspaltung zurückgeführt werden kann. In einem weiteren Versuch wurde die Reaktionszeit verkürzt und zur Aufarbeitung mit neutralem Phosphatpuffer gequenchet. Auch

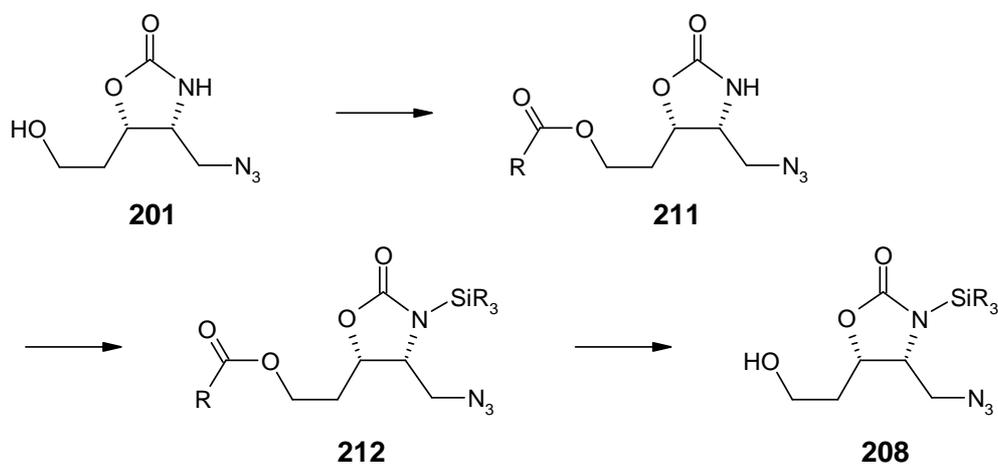
in diesem Experiment zeigte die DC-Kontrolle nach 3 h eine noch unvollständige Umsetzung zu einem weniger polaren Produkt an. Die säulenchromatographische Aufarbeitung lieferte jedoch ein Produkt, bei welchem die Moc-Schutzgruppe offensichtlich fehlte. Nach diesen unerwartet schlechten Ergebnissen wurden die Versuche zur BOM-Schutzgruppeneinführung eingestellt und andere Möglichkeiten der Schutzgruppeneinführung getestet.



**Schema 48: Versuch der Einführung einer BOM-Schutzgruppe;** a) 1. NaH, THF, DMF, 2. BOMCl, 75 °C, 15 h.

#### 4.3.2 Einführung einer TBDMS-Schutzgruppe und Versuche zur Darstellung des 5-Azidoaldehyds 219

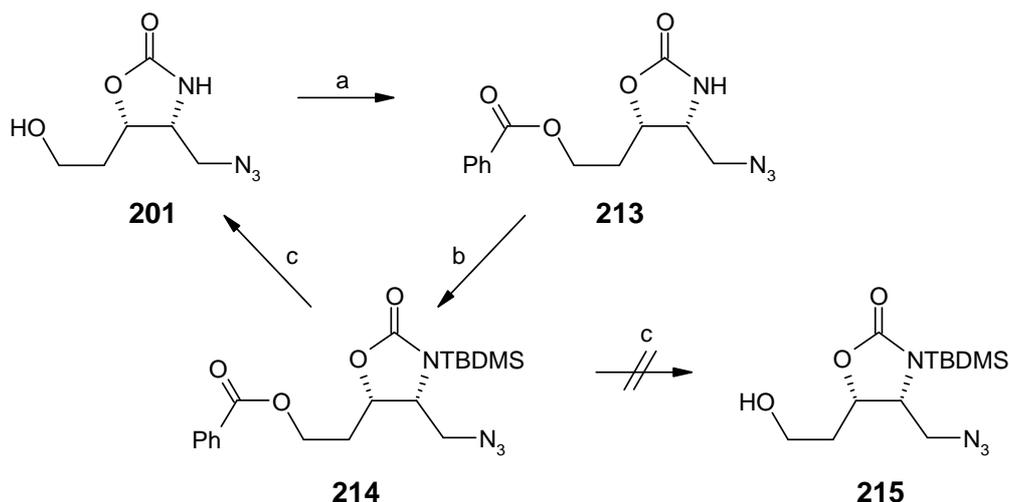
Im vorangehenden Kapitel wurde bereits darauf hingewiesen, dass das Oxazolidinon **201** nicht selektiv am Stickstoff geschützt werden kann. Die *NH*-Funktion von **201** besitzt zwar einen etwas kleineren  $pK_a$ -Wert als die vorhandene primäre Hydroxyfunktion, doch der Unterschied ist zu gering, um diese selektiv zu derivatisieren. Betrachtet man aber die Nucleophilie beider Funktionen, so ist der Sauerstoff der Hydroxyfunktion um einiges nucleophiler als der Stickstoff im Oxazolidinon. Aufgrund dieser Tatsache ist es möglich **201** selektiv zu verestern, um im Anschluss daran das Oxazolidinon zu schützen und den Ester danach selektiv zu hydrolysieren (Schema 49).



**Schema 49: Allgemeine Strategie zur Einführung einer Silyl-Schutzgruppe.**

Da eine Alkylierung von **188** mit BOMCl nicht gelang und die vollständige Deprotonierung des Oxazolidinons in Anwesenheit der Esterfunktion nicht ratsam erscheint, sollte unter Verwendung von schwächeren Basen eine Silylschutzgruppe eingeführt werden. Prinzipiell könnte die Schutzgruppe auch schon am Benzylidenacetal **188** angebracht werden, was die Syntheseroute immerhin um zwei Stufen verkürzen würde, doch ist es eher unwahrscheinlich, dass die Silylschutzgruppe die wässrig sauren Bedingungen der Acetalhydrolyse, oder den sich anschließenden basischen Ringschluss übersteht (Schema 45). Unter den Silylschutzgruppen wurde vor allem die TBDMS-Gruppe schon häufiger an Carbamaten eingesetzt, unter anderem auch an einem Benzoessäureester, dem 4-Benzoyloxymethyl-3-oxazolidinon.<sup>[187]</sup> Beim Versuch einer selektiven Methanolyse dieses Benzoessäureesters mit Kaliumhydroxid in Methanol wurde jedoch nicht nur der Ester selektiv abgespalten, sondern hatte auch eine basenkatalysierte Umlagerung der TBDMS-Gruppe zu dem freigesetzten Alkohol zur Folge. Die Umlagerung der TBDMS-Gruppe auf den Sauerstoff unterstreicht daher auch die generelle Oxophilie des Siliciums, obwohl in einem speziellen Versuch von WILSON *et al.* die TBDMS-Gruppe an einem Amid unter basischen Umlagerungsbedingungen ausnahmsweise stabiler ist als an einer benachbarten Hydroxyfunktion.<sup>[188]</sup> Eine selektive Esterverseifung in Anwesenheit eines TBDMS geschützten Alkohols bereitet jedoch laut Literatur keine Schwierigkeiten.<sup>[189]</sup> WARD *et al.* zeigten aber auch, dass es prinzipiell möglich ist, Alkohol und Oxazolidinon gleichzeitig mit TBDMS zu schützen, um hinterher den primären Alkohol mit wässriger Fluorwasserstoffsäure in Acetonitril wieder selektiv freizusetzen.<sup>[190]</sup> Der primäre Alkohol wurde anschließend mit CrO<sub>3</sub>-Pyridin-Komplex zum entsprechenden Aldehyd aufoxidiert.

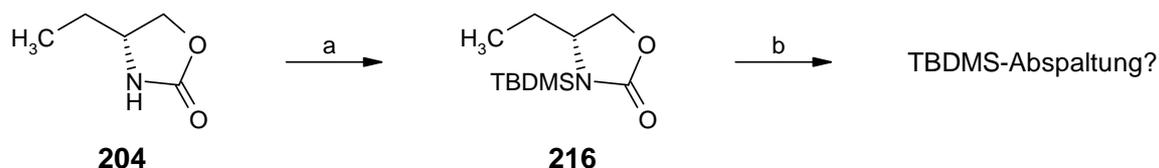
Für einen ersten Syntheseversuch fiel die Wahl auf einen Benzoessäureester, da dessen UV-Aktivität zum einen eine einfache DC-Kontrolle ermöglicht und zum anderen eine einfach zu reinigende, kristalline Verbindung erwartet wurde. **201** (R<sub>f</sub> = 0.40, THF) wurde hierzu in abs. Tetrahydrofuran mit 2.5 Äq. Pyridin und 1.5 Äq. Benzoylchlorid umgesetzt (Schema 50).<sup>[191]</sup> Nach 10 h zeigte die DC-Kontrolle die vollständige Umsetzung zum Benzoessäureester **213** an (R<sub>f</sub> = 0.58, THF). Das Pyridin wurde durch Ausschütteln von **213** aus wässriger Salzsäure mit Ethylacetat abgetrennt, worauf nach Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. das Rohprodukt kristallisierte. Den NMR-Spektren zu Folge enthielt das Rohprodukt noch 10% Benzoessäureanhydrid. **213** wurde ohne weitere Aufreinigung in abs. Dichlormethan gelöst und mit 2 Äq. NEt<sub>3</sub>, 1.5 Äq. TBDMSCl sowie 0.01 Äq. DMAP versetzt. Da selbst nach 14 h bei 40 °C nur eine unvollständige Umsetzung zu erkennen war, wurden noch 2 Äq. der stärkeren Base DBU zugegeben, woraufhin innerhalb von 5 h eine



**Schema 50: Versuch einer Schutzgruppeneinführung über einen Benzylester;** a) PhCOCl, Pyridin, THF; b) TBDMSCl, DBU, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; c) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, MeOH, H<sub>2</sub>O.

vollständige Umsetzung erfolgte. Die wässrige Aufarbeitung mit Kaliumdihydrogenphosphatlösung lieferte **214**, welches durch benzoyliertes Oxazolidinon verunreinigt war ( $R_f = 0.40$  und  $0.52$ , Et<sub>2</sub>O). Für die Esterverseifung wurde das Rohprodukt mit 6 Äq. Kaliumcarbonat in Methanol und Wasser (20 : 1) gelöst. Nach 6 h konnte per DC aber nur noch der Alkohol **201** nachgewiesen werden, was nicht nur für die Esterhydrolyse, sondern auch für die Abspaltung der TBDMS als auch der Benzoylgruppe des Nebenprodukts spricht.

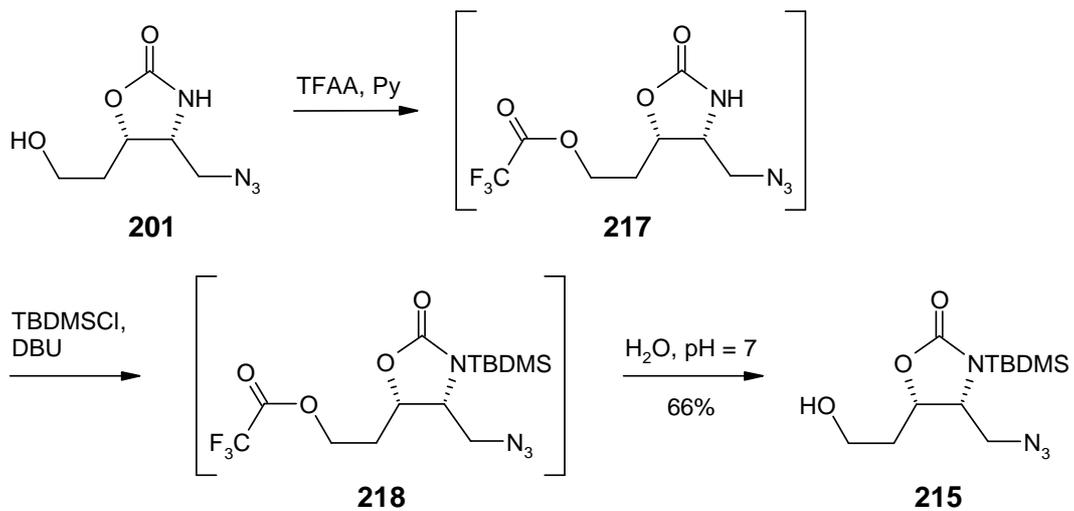
Um festzustellen, unter welchen Hydrolysebedingungen die TBDMS-Gruppe nicht abgespalten wird, wurden daher einige Stabilitätstests an **216** vorgenommen (Schema 51).



**Schema 51: Test der Hydrolysebeständigkeit von 216;** a) TBDMSCl, DBU, THF, 98%; b) AcOH/NaOAc oder NaHCO<sub>3</sub> oder K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, MeOH, H<sub>2</sub>O.

Für die verschiedenen Versuche wurden jeweils 55 mg **216** in 1 ml Wasser/Methanol 1 : 9 gelöst. Bei Zugabe eines Essigsäure-Natriumacetat-Puffers konnte per DC selbst nach 30 h keine Hydrolyse festgestellt werden, weshalb für die neutrale Lösung eine noch höhere Stabilität angenommen wurde. Versetzt man die Lösung von **216** mit 55 mg Kaliumcarbonat und 110 mg Essigsäureethylester, so wird die TBDMS-Gruppe innerhalb von 70 min vollständig abgespalten. Werden anstatt Essigsäureethylester 120 mg Ameisensäureethylester zugegeben, so findet auch nach 80 min keine TBDMS-Abspaltung statt. Mit Natriumhydrogencarbonat konnte nach 30 h ebenfalls keine Abspaltung festgestellt werden.

Die durchgeführten Tests zeigen, dass der Ester nur in einer schwach basischen Umgebung hydrolysiert werden darf. Hierfür kommen beispielsweise ein Ameisensäureester oder auch ein Phenoxyessigsäureester in Frage,<sup>[192]</sup> doch um sicher zu gehen, fiel die Entscheidung auf den Trifluoressigsäureester **218**.<sup>[193]</sup> Die Synthese wurde so geplant, dass auf die Isolierung des hydrolyseempfindlichen Zwischenprodukts verzichtet werden konnte. **201** wurde in abs. THF gelöst und mit 2.3 Äq. Pyridin versetzt (Schema 52). Es folgten 1.0 Äq. TFAA und nach 12 h 1.15 Äq. TBDMSCl mit 3 Äq. DBU. Die selektive Hydrolyse des Trifluoresters **218** erfolgte innerhalb von 9 h bei pH = 7 unter Verwendung eines Phosphatpuffers. Die



Schema 52: Dreistufen Eintopfsynthese über den Trifluoressigsäureester zum TBDMS geschützten Alkohol **215**.

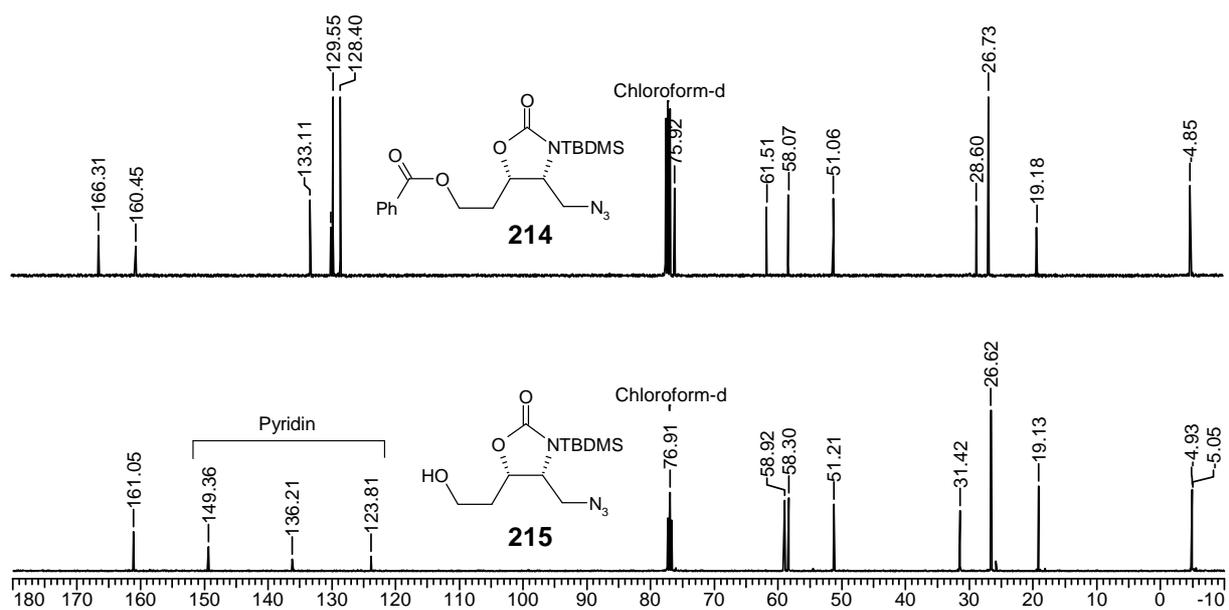
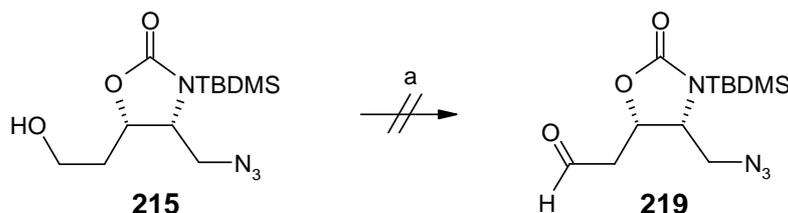


Abb. 53: Vergleich des <sup>13</sup>C-NMR-Spektrums des Benzoessäureesters **214** mit dem TBDMS-geschützten Alkohol **215** (vgl. Schema 50 und Schema 52).

Hauptmenge des Pyridins wurde zusammen mit dem Lösungsmittel i. Vak. entfernt, doch das noch vorhandene Restpyridin konnte durch eine nachfolgende Flashchromatographie nicht vollständig abgetrennt werden (Abb. 53).

Die Reaktion des Alkohols **215** mit 2 Äq. DMP in Dichlormethan wurde nach nur 15 min aufgearbeitet und führte daher zu einer unvollständigen Umsetzung. Die NMR-Spektren zeigten aber schon jetzt deutlich, dass während der Reaktion neben dem Aldehyd noch verschiedene Nebenprodukte entstehen.

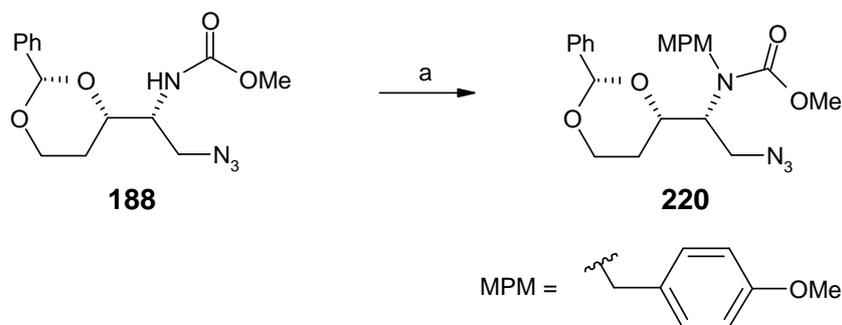


Schema 53: Umsetzung des Alkohols **215** mit DMP; a) 2 Äq. DMP, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C, 15 min.

Da parallel zu den Versuchen mit der TBDMS-Schutzgruppe auch noch die Einführung einer MPM-Schutzgruppe gelang, wurden keine weiteren Silylschutzgruppen, wie beispielsweise die Bis(trimethylsilyl)methyl-Schutzgruppe (BTMSM), getestet.<sup>[194]</sup>

### 4.3.3 Darstellung des MPM-geschützten 5-Azidopentanal **222**

Die Suche nach einer geeigneten Schutzgruppe führte schließlich zur *para*-Methoxybenzyl-Gruppe (MPM), deren Einführung auf der Stufe des Benzylidenacetals **188** erfolgen sollte. Anders als bei den Umsetzungen mit BOMCl (Kapitel 4.3.1) wird die benzylständige Abgangsgruppe im MPMBr besonders leicht substituiert. Die Schutzgruppe ist gegenüber Basen stabil und übersteht auch den Einfluss schwacher wässriger Säuren, wodurch die Voraussetzung für die Herstellung von **209** ausgehend von **220** gegeben sind.

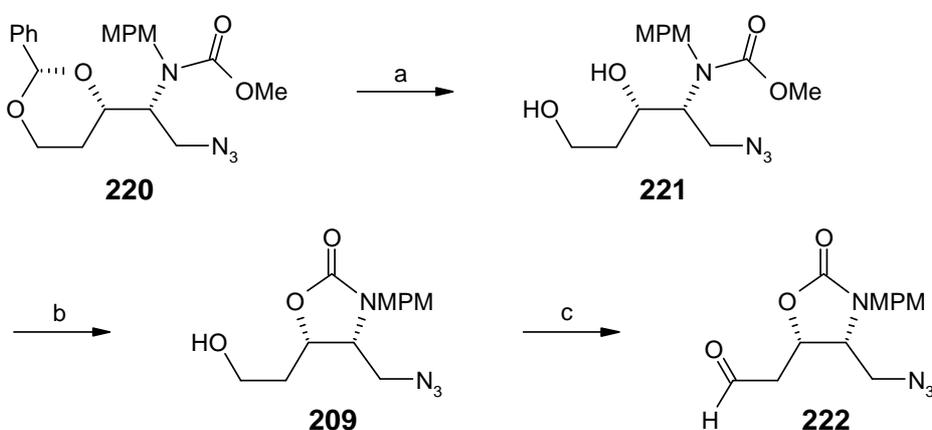


Schema 54: Einführung einer MPM-Schutzgruppe am Benzylidenacetal **10**; a) 1. KO<sup>t</sup>Bu, DMSO, 2. MPMBr, 90%.

Die Umsetzung von **188** mit MPMBr wurde zunächst in DMF mit DBU als Hilfsbase vorgenommen.<sup>[195]</sup> Die Temperatur wurde innerhalb von 9 h sukzessiv ausgehend von Raumtemperatur auf 70 °C erhöht, doch es erfolgte keine Reaktion. Vermutlich ist DBU eine zu schwache Base, um das Oxazolidinon effektiv zu deprotonieren und reagiert sehr wahrscheinlich mit dem MPMBr, wodurch das Reagens gleichzeitig deaktiviert wird. Im darauf folgenden Versuch wurde **188** mit 1.5 Äq. KOtBu in DMSO deprotoniert und bei Raumtemperatur mit MPMBr versetzt. Die erstaunlich schnelle Reaktion war schon nach 30 min beendet und lieferte nach der Aufarbeitung eine Ausbeute von 90% an **220**.

Neben den vorhandenen Signalen der MPM-Schutzgruppe im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum von **220** ist das Signal der NH-Funktion von **188** bei 5.1 ppm verschwunden (Abb. 54). Die Acetalhydrolyse von **220** wurde in 4%iger wässriger Trifluoressigsäure mit Ethanol als Lösungsvermittler vorgenommen. Es sind zwar auch Fälle bekannt, in denen MPM-geschützte Amide durch Trifluoressigsäure innerhalb weniger Stunden bei Raumtemperatur gespalten werden, doch die Besorgnis erwies sich im Falle des Benzylidenacetals **220** als unbegründet.<sup>[196]</sup> Nach etwa 10 min bei 55 °C war etwa die Hälfte des Benzylidenacetals hydrolysiert und wurde innerhalb von 3 h vervollständigt. Nach Extraktion der neutralisierten Reaktionslösung konnte der freigesetzte Benzaldehyd säulenchromatographisch abgetrennt werden. Der Ringschluss von **221** zu Oxazolidinon **209** wurde bei 60 °C in THF mit 0.3 Äq. KOtBu katalysiert. Nach drei Stunden konnten so 88% des Alkohols **209** isoliert werden.

Da eine MPM-Schutzgruppe mittels Cer(IV)ammoniumnitrat (CAN) oder Dichlorodicyanochinon (DDQ) oxidativ entfernt werden kann, gab es einige Bedenken zur Stabilität von **209** gegenüber DMP. Es existieren aber verschiedene Beispiele, in denen ein MPM-geschütztes Amid die Oxidation mit DMP problemlos übersteht.<sup>[197]</sup> Die Umsetzung von **209** mit DMP zum Aldehyd **222** gelingt auch immerhin in einer Ausbeute von 76%. Das



**Schema 55:** Darstellung des MPM-geschützten Aldehyds **222** ausgehend von **220**; a) TFA, H<sub>2</sub>O, EtOH, 55 °C, 3 h, 93%; b) THF, KOtBu, 88%; c) DMP, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 76%.

säulenchromatographisch gereinigte Material ist bei Raumtemperatur über mehrere Stunden stabil, doch bei dem Versuch die Lösungsmittelreste im Ölpumpenvakuum zu entfernen zersetzte sich der Aldehyd nach einer Stunde bei 50 °C unerwartet zu einem in  $\text{CDCl}_3$  unlöslichen Produkt. Für die nachfolgenden Umsetzungen wurde daher der Aldehyd jeweils frisch hergestellt. Der störende Lösungsmittelrest wurde über die NMR-Spektren eindeutig als THF identifiziert, obwohl im Versuch selbst kein THF verwendet wurde. Das THF muss mit **222** eine Art 1:1 Assoziations-Komplex bilden, wodurch die Signale in den NMR-Spektren von **222** minimal verschoben werden. Eine Wiederholung des Experiments lieferte wieder einen einheitlichen Signalsatz.

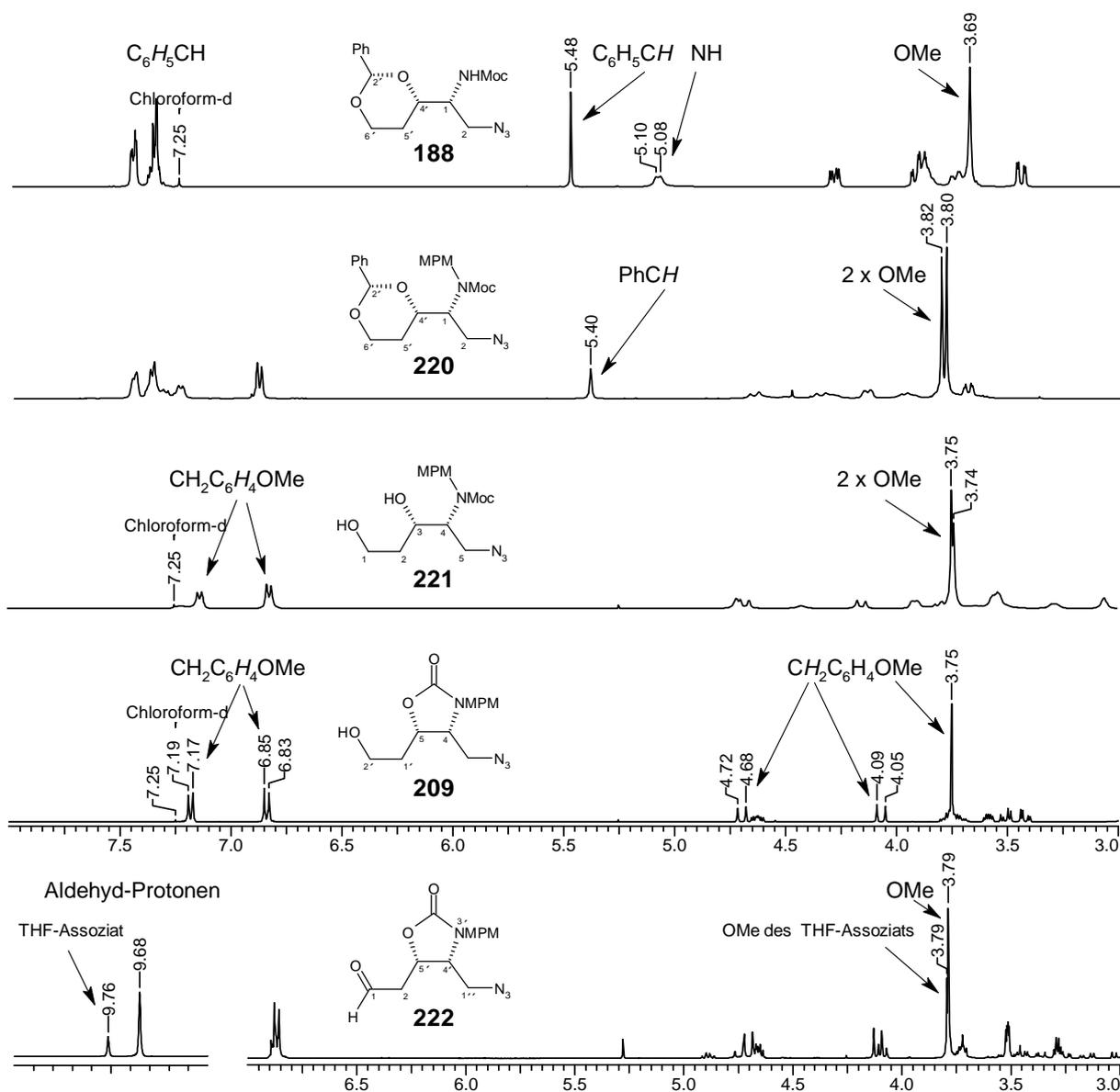
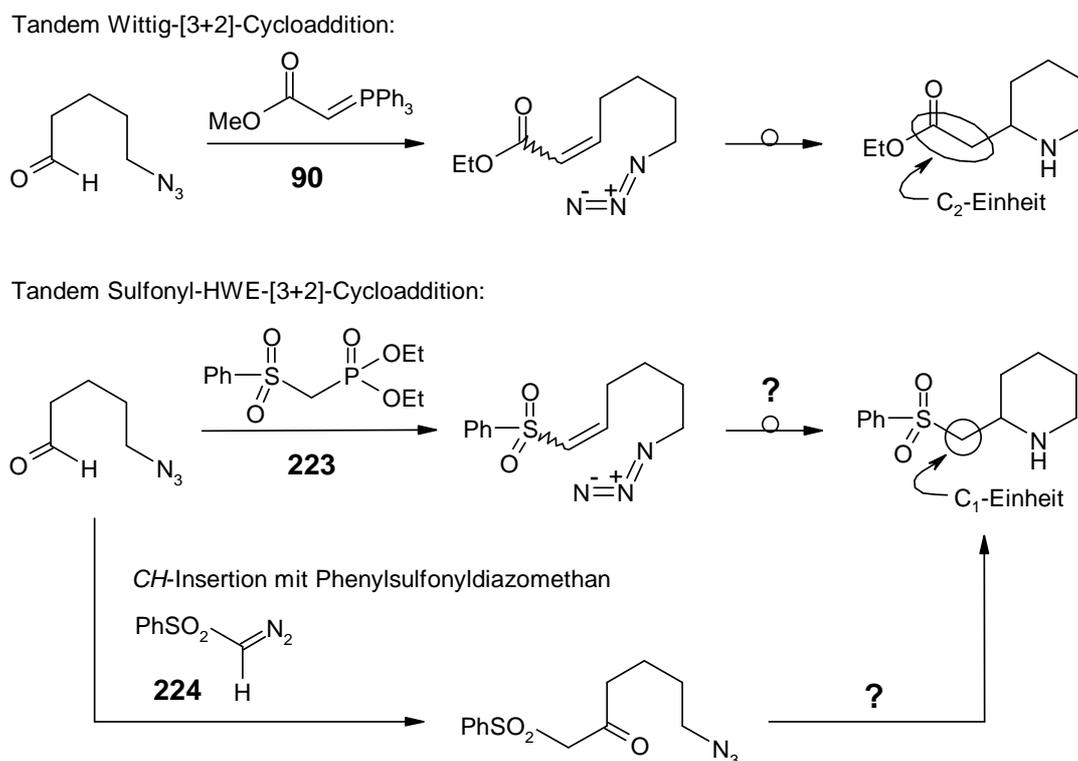


Abb. 54: Verfolgung der Umsetzungen von **188** zu **222** anhand der  $^1\text{H-NMR}$ -Spektren.

#### 4.4 Entwicklung einer geeigneten Methode zum Aufbau von 2-(Phenylsulfonylmethyl)-piperidinen

Für den allgemeinen Aufbau von Piperidinen wurden bis heute schon zahlreiche Methoden entwickelt, doch im Einzelfall muss gerade bei der stereoselektiven Synthese die Auswahl der Methode gut überlegt sein. Beim Aufbau des Pseudodistomin C stellt sich insbesondere die Frage, wie die Vinyl-Seitenkette in die 2-Position des Piperidins gelangen soll. Eine Möglichkeit besteht beispielsweise in einer Wittig-Reaktion mit einem entsprechend substituierten Piperidin-2-carbaldehyd. In der Praxis können hierbei jedoch Probleme durch eine Racemisierung des  $\alpha$ -Aminoaldehyds auftreten. Umgekehrt kann die Seitenkette auch als Aldehyd über eine Julia-Olefinierung mit dem Grundkörper verknüpft werden, womit zugleich eine besonders gute (*E*)-Selektivität verbunden ist. Aus diesem Grund wurde die Julia-Olefinierung auch schon von KOBAYASHI *et al.* zum Aufbau des Pseudodistomin C genutzt (siehe Kapitel 1.6).<sup>[74]</sup>

Im Arbeitskreis HERDEIS hat sich dagegen das Konzept der Tandem Wittig-[3+2]-Cycloaddition zum effizienten Aufbau von Homopipicolinsäurederivaten bewährt, weshalb schon KÜPPER versuchte die Vinyl-Seitenkette des Microconins über eine Variation des Wittig-Reagenzes einzuführen (Kapitel 1.1, Abb. 4).<sup>[91]</sup> Die von ihm getestete Methode

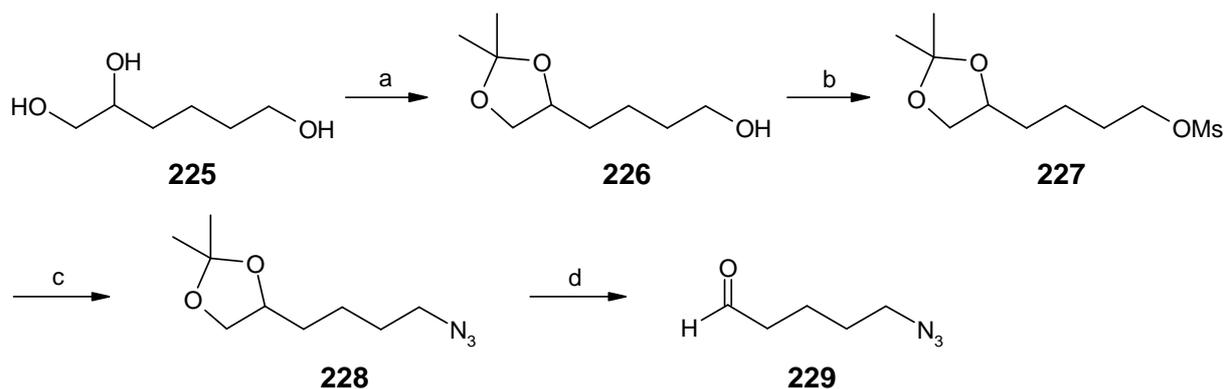


Schema 56: Neue Strategie zur Darstellung des Sulfon-Grundkörpers von Pseudodistomin C.

fürte jedoch zur Ausbildung von Stellungsisomeren der Doppelbindungen und ist daher für eine praktische Anwendung nicht ausgereift. Für die Darstellung des Pseudodistomin C scheint daher der Weg über ein 2-(Phenylsulfonylmethyl)-piperidin am sinnvollsten zu sein, wobei über den gleichen Grundkörper auch noch Pseudodistomin E hergestellt werden kann (Kapitel 2.2, Schema 18).<sup>[198]</sup> Um dennoch die Vorzüge einer Tandem Wittig-[3+2]-Cycloaddition für die Darstellung des Sulfon-Grundkörpers nutzen zu können, sollte mit dem Horner-Wittig-Emmons-Reagens (kurz: HWE-Reagens) **223** die Kohlenstoffkette des Azidoaldehyds lediglich um eine C<sub>1</sub>-Einheit erweitert werden (Schema 56). Nach der HWE-Reaktion sollte die uns bekannte Kaskadenreaktion ablaufen und nach der Hydrierung des vinylogenen Sulfonamids das gesättigte 2-(Phenylsulfonylmethyl)-piperidin entstehen. Für den Fall, dass die Cycloaddition nicht stattfindet, kann das Azid auch über eine Staudinger-Reaktion zum Amin reduziert werden, worauf der Ringschluss über eine intramolekulare Aza-Michael-Addition erfolgt.<sup>[199]</sup> Letzteres liefert aber sehr wahrscheinlich am (3*S*,4*R*)-konfigurierten Aldehyd einen Grundkörper, der in der Pseudodistominreihe bis jetzt nicht aufgefunden wurde. Um dennoch den gewünschten Grundkörper herzustellen, wurde auch eine *C-H* Insertion mit Phenylsulfonyldiazomethan in Betracht gezogen.

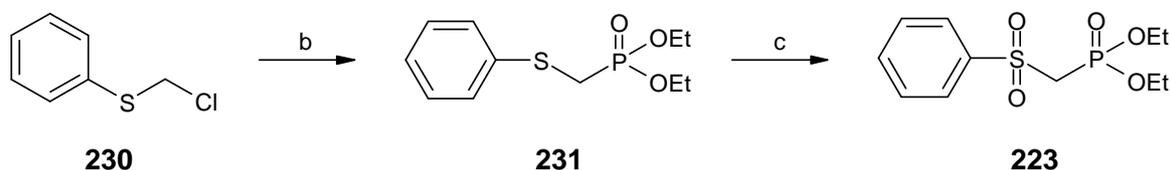
#### 4.4.1 Umsetzung von 5-Azidopentanal mit HWE-Reagens **223** zum Triazolin **235**

Für die Entwicklung der neuen HWE-[3+2]-Cycloaddition wurde statt des aufwendig hergestellten Azidoaldehyds **222** einfaches unsubstituiertes 5-Azidopentanal herangezogen. Der Aldehyd ist nicht käuflich und wurde über eine der literaturbekannten Vorschriften hergestellt. Der Standardweg über einen 5-Azidopentansäureester oder 5-Azidopentan-1-ol benötigt hierfür aufgrund des geringen Molekulargewichts verhältnismäßig viel Reduktions- bzw. Oxidationsmittel. Eine andere Methode ausgehend von 1,2,6-Hexantriol schien wesentlich effizienter zu sein, da 1,2,6-Hexantriol in der Industrie als Rohstoff für die Herstellung verschiedener Kunststoffe Verwendung findet und daher dementsprechend preisgünstig erhältlich ist. Eine Acetalisierung des Triols **225**<sup>[200,201]</sup> mit nachfolgender Mesylierung<sup>[202]</sup> und Azideinführung<sup>[203]</sup> liefert **228** als stabile Ressource für die Darstellung des Azidoaldehyds **229**. Das Acetal **228** wird hierzu nach LEHMANN und ZISER in verdünnter Essigsäure hydrolysiert und über eine Malaprade-Reaktion mit Natriumperiodat zum Aldehyd **229** gespalten.<sup>[203]</sup>



**Schema 57: Darstellung von 5-Azidopentanal ausgehend von 1,2,6-Trihydroxyhexan;** a) Aceton, 2,2-Dimethoxypropan, *p*-TsOH, 88%; b) MsCl, NEt<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 93%; c) NaN<sub>3</sub>, DMSO, 75 °C, 16 h, 90%; d) 1. 25%ige AcOH, 60 °C, 2 h, 2. H<sub>2</sub>O, NaIO<sub>4</sub>, 83%.

Die Darstellung des Wittig-Reagenzes orientierte sich im Wesentlichen an der einfachen und effizienten Synthese von BLUMENKOPF.<sup>[204]</sup> Hierbei wird Chlormethylphenylsulfid in einer Michaelis-Arbuzov-Reaktion mit einem Überschuss an Triethylphosphit umgesetzt und das Sulfid **231** fraktionierend destilliert. Statt der sich anschließenden Oxidation mit Kaliumperoxomonosulfat wurde eine Oxidation mit Natriumperidat nach FLITSCH *et al.* zum Phenylsulfonylphosphonat **223** vorgezogen.<sup>[205]</sup>

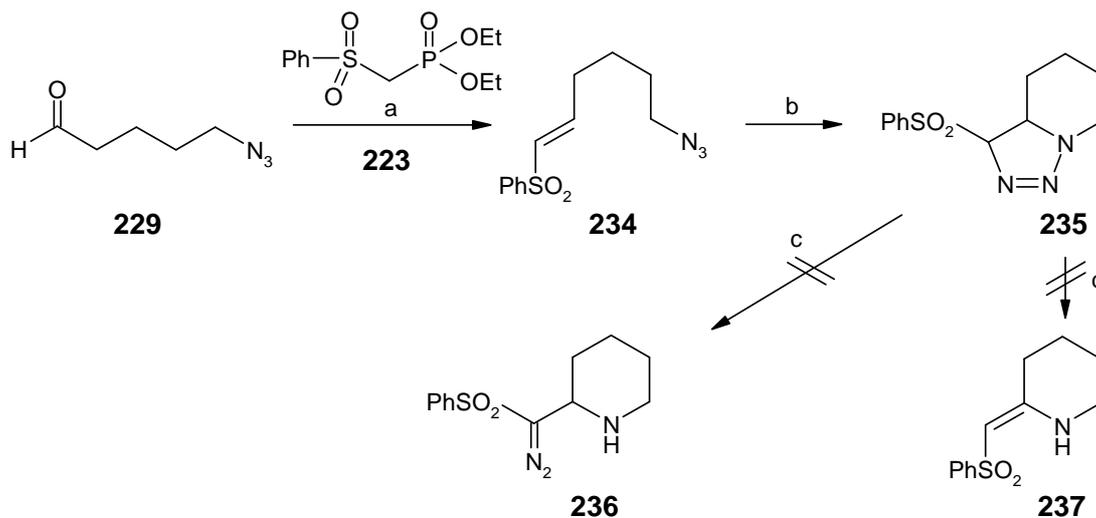


**Schema 58: Darstellung von Diethyl(phenylsulfonylmethyl)phosphonats 223 nach BLUMENKOPF und FLITSCH *et al.*;** a) P(OEt)<sub>3</sub>, 156 °C, 24h, 68%; b) NaIO<sub>4</sub>, H<sub>2</sub>O, Aceton, 45%.

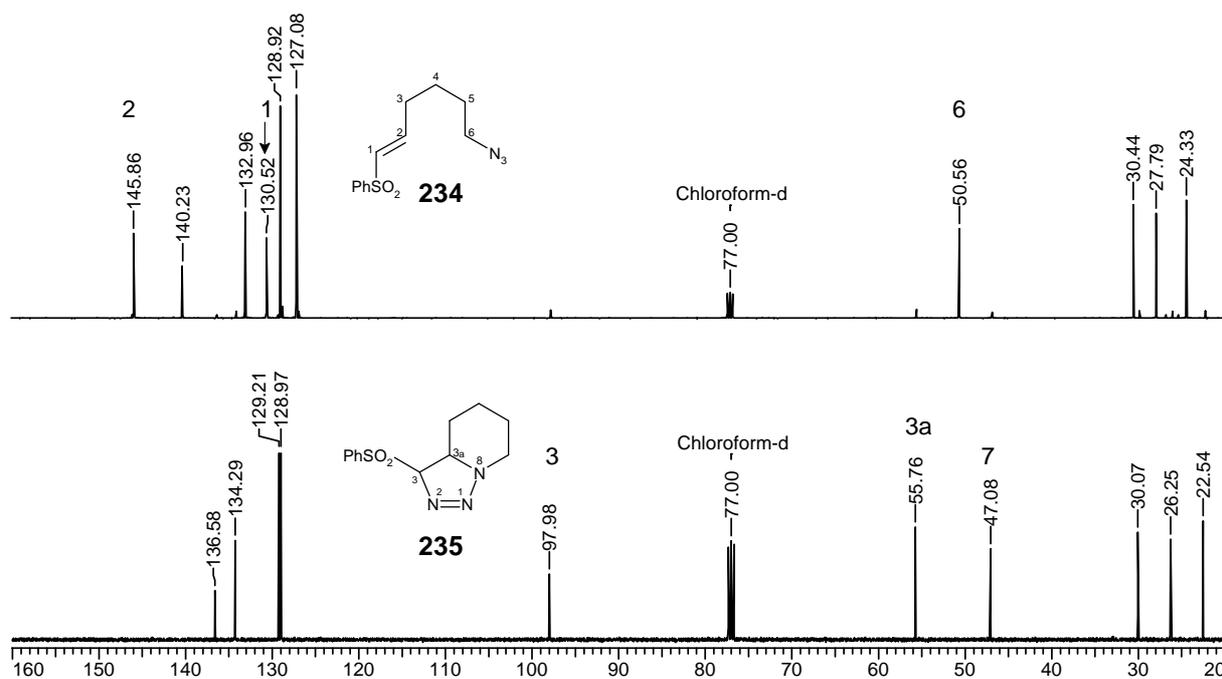
Die Entwicklung der HWE-[3+2]-Cycloaddition wurde in Zusammenarbeit mit KÖNIG vorangetrieben, da mit dieser Methode die von KÜPPER begonnene Synthese des Microconins abgeschlossen werden sollte (vgl. Kapitel 1.1).<sup>[88,91]</sup> KÖNIG wählte für die Darstellung des Phosphonats **223** eine direkte nukleophile Substitution von Diethylchlorphosphonat mit Lithiumphenylmethylsulfonat. Das so hergestellte Rohprodukt wies im Vergleich zu dem säulenchromatographisch gereinigten Material aus der Blumenkopf-Synthese zugegebenermaßen eine höhere Reinheit auf. Allerdings gab es gewisse Sicherheitsbedenken aufgrund der Strukturanalogie zu den Nervenkampfstoffen Tabun, Soman oder Sarin. Für die Verbindungen **230**, **231** und **223** wurde im Vergleich dazu eine geringere Toxizität angenommen. Mit dem Chlormethylphenylsulfid **230** könnte auch der Hautkampfstoff S-Lost

assoziiert werden, doch beruht dessen Wirkung vor allem auf der intermediären Ausbildung eines Episulfoniumions, das bei **230** nicht entstehen kann.

Für die Umsetzung mit 5-Azidopentanal muss **223** zuvor noch mit einer geeigneten Base deprotoniert werden. Über eine Chelatisierung geeigneter Metallkationen zwischen Phosphonat- und Sulfongruppe lässt sich die *CH*-Acidität der Methylengruppe soweit erhöhen, dass mit schon verhältnismäßig schwachen Basen eine Deprotonierung erzielt werden kann. So gelang es MASAMUNE und ROUSH derartige  $\beta$ -Oxophosphonate mit Lithiumchlorid und



**Schema 59: HWE-[3+2]-Cycloaddition bleibt auf der Stufe des Triazolins **235** stehen;** a) LiBr, NEt<sub>3</sub>, THF, 100 min, quant.; b) nach 1d ca. 50%; c) NEt<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub>; d) Toluol, 111 °C.



**Abb. 55: <sup>13</sup>C-NMR-Spektren des Alkens **234** und des Triazolins **235**.**

DBU zu deprotonieren und einige Jahre später RATHKE und NOWAK mit Lithium- und Magnesiumhalogeniden in Verbindung mit der etwas günstigeren Base Triethylamin.<sup>[206]</sup> Speziell im vorliegenden Fall wurde die Deprotonierung von **223** mit Lithiumbromid und Triethylamin in Tetrahydrofuran vorgenommen.<sup>[207]</sup> Das Lithiumbromid löste sich hierbei bereitwillig auf, woraufhin das 5-Azidopentanal zugegeben wurde. Die Reaktion war nach etwa einer Stunde beendet, doch der Ansatz wurde erst nach zwei Tagen säulenchromatographisch aufgearbeitet. Isoliert wurden 47% des Alkens **234** und 7% Triazolin **235** (Schema 59). Die erhoffte Cycloaddition läuft also sehr langsam ab und ist selbst nach einigen Wochen bei Raumtemperatur noch unvollständig. Das Alken **234** wurde daraufhin unter Stickstoffatmosphäre in Toluol mit wenigen Tropfen Triethylamin unter Rückfluss erhitzt, um einerseits die Cycloaddition zu beschleunigen und andererseits eine thermische Stickstoffextrusion zum vinylogenen Sulfonamid auszulösen. Dieses Vorgehen hatte jedoch die Entstehung zahlreicher Zersetzungsprodukte zur Folge.<sup>[208]</sup> In einem weiteren Versuch sollte das isolierte Triazolin **235** in Chloroform zunächst mit Triethylamin, später mit KO $t$ Bu, zum Diazosulfon<sup>[209]</sup> isomerisiert werden, doch die erhoffte Tautomerisierung fand nicht statt. Die Versuche zeigten die insgesamt schlechte, oder auch gar keine Resonanzstabilisierung durch den Phenylsulfon-Substituenten. Dieser Sachverhalt wird auch durch eine von TROST *et al.* durchgeführte basenkatalysierte Dekonjugation des Phenylvinylsulfons **232** eindrucksvoll demonstriert (Abb. 56).<sup>[210]</sup>

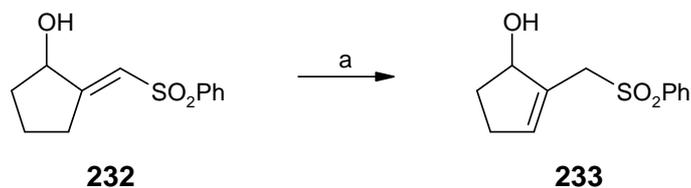


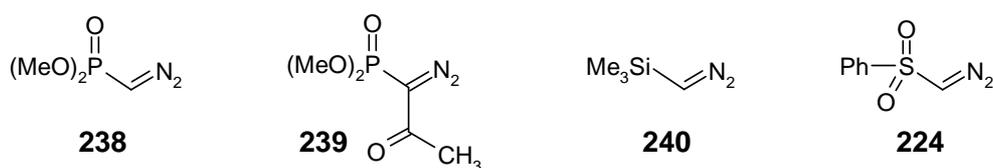
Abb. 56: Basenkatalysierte Isomerisierung des Vinylsulfons **232** zum Allylsulfon **233**; a) KO $t$ Bu,  $t$ BuOH.

Die langsame Reaktionsgeschwindigkeit in der [3+2]-Cycloaddition ist somit auf eine zu geringe Absenkung des Alken-LUMOs zurück zu führen und das Triazolin **235** kann nicht zum Diazoester **236** tautomerisieren, da hierzu die Resonanz zwischen Diazo- und Sulfonfunktion fehlt bzw. nicht ausreicht. Nun stellte sich natürlich die Frage, ob es doch noch eine Möglichkeit gibt, das Triazolin in den Sulfon-Grundkörper zu überführen. Ein Weg könnte in einer sauren Ringöffnung des Triazolins zum Diazoammoniumion liegen, der dann beispielsweise eine hydrogenolytische Dediazotierung folgt. Fakt ist jedoch, dass eine Säurebehandlung in der Praxis zu einer Aziridinbildung führt, was wohl wiederum an der geringen Resonanzstabilisierung der Diazofunktion liegt. Ausgehend vom Aziridin sind bislang keine Reaktionen bekannt, die zum gewünschten Sulfon-Grundkörper führen. Es ist

aber noch anzumerken, dass das HWE-Produkt **234** möglicherweise über eine quecksilber(II)katalysierte Schmidt-Reaktion nach PEARSON *et al.* mit nachfolgender Reduktion des cyclischen Iminintermediats in den gesättigten Piperidin-Grundkörper überführt werden kann.<sup>[211]</sup>

#### 4.4.2 Reaktion von Phenylsulfonyldiazomethan **224** mit 5-Azidopentanal zu $\beta$ -Ketosulfon **253**

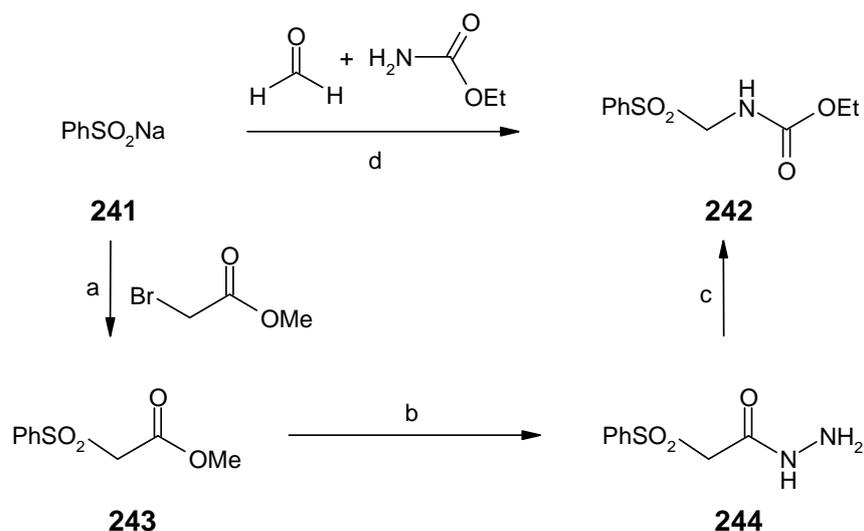
Während der letzten Jahrzehnte wurden einige Methoden zur Darstellung terminaler Alkine entwickelt, die auf der Reaktion substituierter Diazomethane mit Aldehyden beruhen. Im sogenannten Seyferth-Verfahren wird der Aldehyd mit Diazomethanphosphonat **238** in einer HWE-Reaktion zu einem Diazoalken umgesetzt, welches nach Abspaltung des Stickstoffs über ein Vinylcarben zum Alkin umlagert.<sup>[212]</sup> Das in der Bestmann-Variante verwendete Diazoacetonphosphonat **239** kann hierfür schon unter sehr milden Bedingungen mit Kaliumcarbonat in Methanol umgesetzt werden.<sup>[213]</sup> Anstatt über die HWE-Reaktion kann die Reaktionssequenz aber auch mit Trimethylsilyldiazomethan **240** nach MIWA *et al.* über eine vorgelagerte Peterson-Olefinierung eingeleitet werden.<sup>[214]</sup> Aufgrund der milden und vor allem schwach basischen Bedingungen haben all diese Reaktionen inzwischen einen festen Platz in der Mehrstufensynthese eingenommen. Das zu diesen Reagenzien strukturanaloge Phenylsulfonyldiazomethan **224** kann dagegen auf eine ganz andere Art und Weise mit Aldehyden zur Reaktion gebracht werden.



**Abb. 57:** Einige substituierte Diazomethane zur Darstellung terminaler Alkine und das dazu strukturanaloge Phenylsulfonyldiazomethan **224**.

Die Darstellung des Phenylsulfonyldiazomethans erfolgte dabei in Anlehnung an eine Vorschrift von VAN LEUSEN und STRATING über das *N*-(Sulfonylmethyl)urethan **242**,<sup>[215]</sup> das ausgehend von Sulfinat **241** auf zwei verschiedenen Wegen hergestellt wurde (Schema 60).<sup>[216,217]</sup> Im ersten Fall wurde Bromessigsäuremethylester mit **241** im Autoklaven für 3 h auf 120 °C geheizt und nach Aufarbeitung der Methylester **243** mit einem Überschuss an wässriger Hydrazinlösung zum Sulfonylessigsäurehydrazid **244** umgesetzt. Durch

Reaktion des Hydrazids **244** mit salpetriger Säure entsteht das entsprechende Acylazid, das über eine Curtius-Reaktion beim Erhitzen in abs. Ethanol in **242** überführt wird. Obwohl es sich bei dieser Synthese um mehrere Stufen handelt, kann diese Prozedur innerhalb weniger Tage durchgeführt werden, da neben guten Ausbeuten die Zwischenprodukte durch einfache Umkristallisation gereinigt werden können. Eine wesentlich bequemere Darstellungsmethode besteht in einer Mannich-Reaktion zwischen Ethylcarbamat, Formalin und **241** bei einem pH-Wert von 3-4. Die besten Ergebnisse werden in dieser Reaktion bei Raumtemperatur erzielt, da eine Temperaturerhöhung die Disproportionierung der Sulfinsäure begünstigt.<sup>[217]</sup> Nachteilig ist dann allerdings eine Reaktionszeit von bis zu mehreren Wochen.

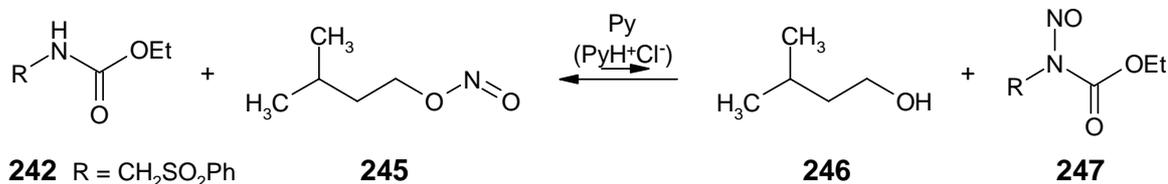


**Schema 60:** Darstellung des *N*-(Sulfonylmethyl)urethans **15**; a) neat, 120 °C, 3 h, 81%; b) H<sub>2</sub>NNH<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>O, EtOH, 80 °C, 6 h, 88%; c) 1. AcOH, 1 N HCl, NaNO<sub>2</sub>, 2. abs. EtOH, 80 °C, 71%, d) H<sub>2</sub>O, MeOH, HCO<sub>2</sub>H, 61-72%.

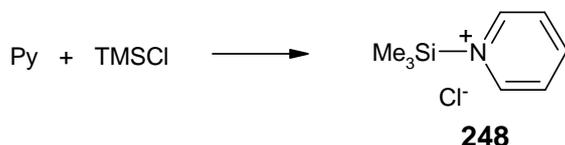
Das Urethan **242** wird in Abweichung zu VAN LEUSEN anstatt mit Nitrosylchlorid in Pyridin nach einer optimierten Methode von PLESSIS *et al.* mit *i*-Amylnitrit, Trimethylchlorosilan und Pyridin nitrosiert.<sup>[218]</sup> Die Grundidee zu dieser Methode entstammte einer Reaktion, in der ein Oxim mittels *tert*-Butylnitrit und Trimethylsilylchlorid zum Keton gespalten wird. Mit dem dafür vorgeschlagenen Mechanismus, der eine intermediäre Bildung von Nitrosylchlorid mit einschließt, kann im Falle der Carbamatnitrosierung kein schlüssiger Reaktionsablauf formuliert werden. Wahrscheinlich kann eine Nitrosierung mit *iso*-Amylnitrit zum *N*-Nitrosocarbamat **247** nicht ohne weiteres stattfinden, weil das angenommene Gleichgewicht auf Seiten des *iso*-Amylnitrits liegt (Gleichung 1, Schema 61). Das im Ansatz vorhandene Pyridin wird vermutlich zu allererst mit dem hinzugefügten Trimethylsilylchlorid reagieren, worauf die bevorzugte Silylierung des im Gleichgewicht vorhandenen *iso*-Amylalkohols einsetzt (Gleichung 2). Ein weiteres Gleichgewicht sollte beim Austausch

des Nitrosylkations zwischen Alkohol und Pyridin vorliegen. Das allmähliche Verschwinden des Alkohols **246** verschiebt letztendlich die Gleichgewichte auf die Produktseite, wodurch auch zwischenzeitlich eine erhöhte Konzentration an *N*-Nitrosopyridin **250** auftreten könnte.

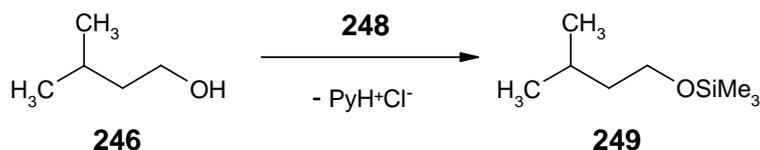
1) Vor der Zugabe von TMSCl:



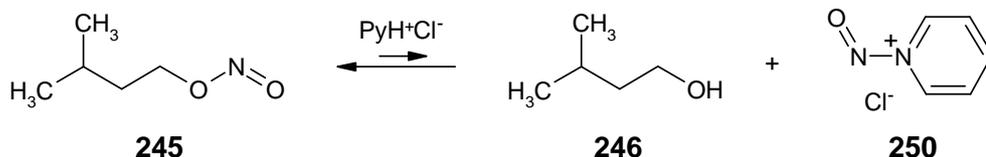
2) Zugabe von TMSCl zum Gemisch:



3) Silylierung des Alkohols:

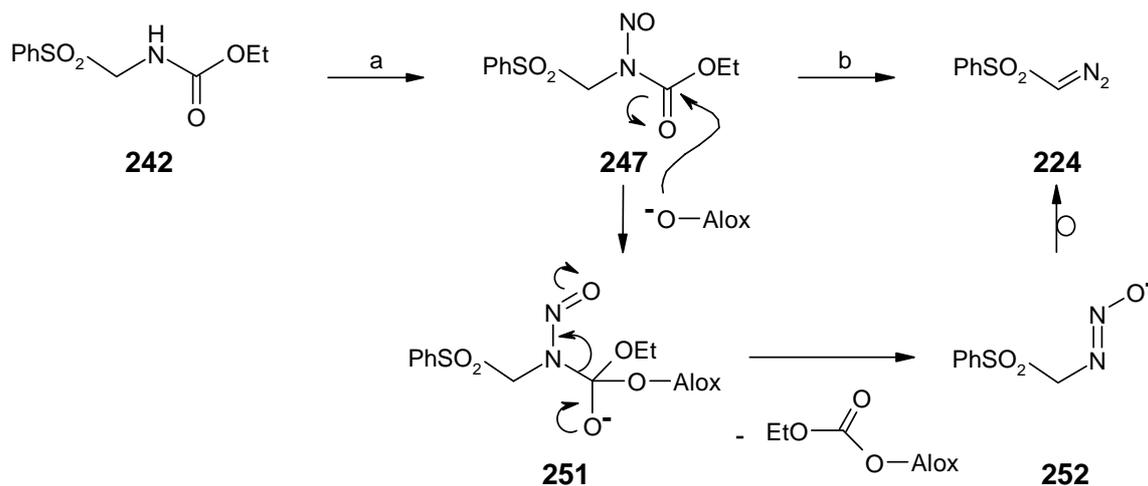


4) Säurekatalysierte Freisetzung des Alkohols:



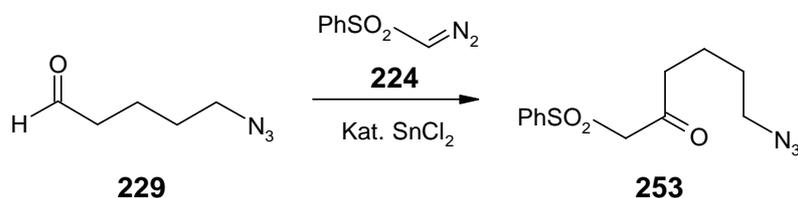
Schema 61: Vorgeschlagener Mechanismus der Eintopfreaktion zum *N*-Nitrosocarbamat **18**.

Die etherische Lösung des Nitrosocarbamats **247** kann unter Einwirkung von basischem Alox auf sehr einfache Weise in das Phenylsulfonyldiazomethan **224** überführt werden (Schema 62).<sup>[215]</sup> Bei diesem Produkt handelt es sich um ein leichtbewegliches gelbes Öl, das im Gefrierschrank mehrere Monate ohne Zersetzung aufbewahrt werden kann. Das kristalline und daher auch stabilere *p*-Tolylsulfonyldiazomethan kommt zwar als Reagens weitaus häufiger zum Einsatz,<sup>[219]</sup> doch mit dem *p*-Tolylsulfonyl-Derivat konnte das Gelingen der geplanten Julia-Olefinierung nicht mit eindeutiger Sicherheit garantiert werden.



**Schema 62: Darstellung des N-Nitrosourethans 247 und Umsetzung zum Phenylsulfonyldiazomethan 224;** a)  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , Pyridin, *i*-Amylnitrit, TMSCl, 1 d, 85%; b)  $\text{Et}_2\text{O}$ , bas. Alox,  $0^\circ\text{C}$ , 1 d, 72%.

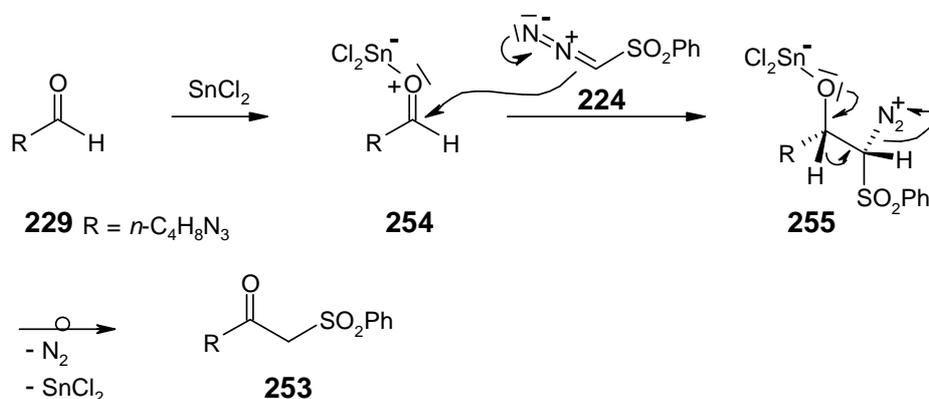
Das Reaktionsverhalten des Phenylsulfonyldiazomethans kann weitgehend mit dem von  $\alpha$ -Diazoketonen verglichen werden. Meist handelt es sich hierbei um rhodiumkatalysierte Reaktionen, bei denen über carbenoide Zwischenstufen Cyclopropanierungen, Cycloadditionen oder auch *C-H* Insertionen erfolgen.<sup>[220]</sup> Hinter der bekannten Zinn(II)-katalysierten Reaktion von **224** mit Aldehyden wurde daher zunächst auch ein Mechanismus über ein carbenoides Intermediat vermutet (Schema 63).<sup>[221]</sup>



**Schema 63: Beispiel einer zinnkatalysierten C-H Insertion des Phenylsulfonyldiazomethans in 229.**

Bei den Untersuchungen der Reaktion zwischen Phenylsulfonyldiazomethan und Azidopentanal stellte sich heraus, dass ohne Zugabe eines Katalysators auch nach 24 h bei Raumtemperatur keine Reaktion erfolgt.<sup>[222]</sup> Die Zugabe von Rhodium(II)acetat zu der Lösung in Dichlormethan bewirkt eine nur wenige Minuten anhaltende starke Stickstoffentwicklung und liefert als Ergebnis verschiedene Zersetzungsprodukte. Die Zinn(II)-katalysierte Reaktion scheint daher nicht über ein Carbenoid zu verlaufen. Das Gemisch wurde auch im Glaskolben mit einem 60 Watt Glühlampenlicht bestrahlt, doch scheint dies für die Erzeugung der Sulfonylcarbene nicht auszureichen, da nach 24 h kein nennenswerter Umsatz erfolgte. HOLMQUIST und ROSKAMP, die Entdecker dieser Reaktion, setzten als Katalysator Zinn(II)chlorid ein. Mit Zinn(II)chlorid entwickelt sich eine moderate

Stickstoffentwicklung, die nach etwa 1 h Reaktionszeit zum Erliegen kommt. Als Katalysator wurden daraufhin jeweils 0.05-0.10 Äq.  $\text{SnCl}_2$ ,  $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  und  $\text{SnBr}_2$  mit 1.0-1.3 Äq. Phenylsulfonyldiazomethan getestet. Diese leichten Variationen der Reaktionsbedingungen lieferten jedoch in allen Fällen nach der säulenchromatographischen Aufarbeitung eine nahezu konstante Ausbeute von 75%. Die Einwirkung von  $\text{MnCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$  oder  $\text{PbOAc}_2$  zeigten dagegen keinerlei Wirkung. HOLMQUIST und ROSKAMP hatten bereits bei der Umsetzung verschiedener Carbonylverbindungen mit Diazoketonen eine allgemeine Lewis-Säure-Katalyse festgestellt, in welcher  $\text{SnCl}_2$  und Bortrifluoretherat die besten Resultate lieferten. Die Lewis-Säure aktiviert hierbei die Carbonylgruppe für den Angriff des neutralen Diazokohlenstoff-Nukleophils. Die Addition an die Carbonylgruppe kann aber auch basenvermittelt erfolgen. So kann beispielsweise Diazoessigester mit LDA deprotoniert werden und mit der Carbonylgruppe des anderen Reaktionspartners zu einem stabilen  $\alpha$ -Diazo- $\beta$ -hydroxyketon umgesetzt werden.<sup>[220]</sup> Eigene Versuche das Phenylsulfonyldiazomethan über eine Triethylamin- oder Kalium-*tert*-butylat-Katalyse zu addieren schlugen jedoch fehl. PADWA *et al.* konnten dann am Beispiel von 2-Diazo-3-hydroxy-1-indanon zeigen, dass dieses auch im Nachhinein mit  $\text{SnCl}_2$  zum Indan-1,3-dion umgesetzt werden kann.<sup>[222,220]</sup> Addition und Stickstoffextrusion erfolgen daher nicht zwangsläufig in einem Schritt. Eine genauere mechanistische Betrachtung führt zu der Annahme, dass nach Koordination des  $\text{SnCl}_2$  an die Carbonylgruppe formal HCl abgespalten werden kann, welches den Diazokohlenstoff protoniert (Schema 64). Der weitere Ablauf ähnelt sehr stark einer Tiffenau-Demjanow-Umlagerung, bei welcher ein derartiges Intermediat durch Diazotieren eines  $\beta$ -Aminoalkohols generiert wird. In dieser Reaktion wird das entstehende Diazoniumion sehr schnell eliminiert und das zurückbleibende Carbeniumion über eine 1,2-*H*-Verschiebung in das stabilere Oxocarbenium umgelagert (Semipinacol-Umlagerung). Im vorliegenden Fall wäre ein Carbeniumion durch den elektronenziehenden Phenylsulfonylsubstituenten

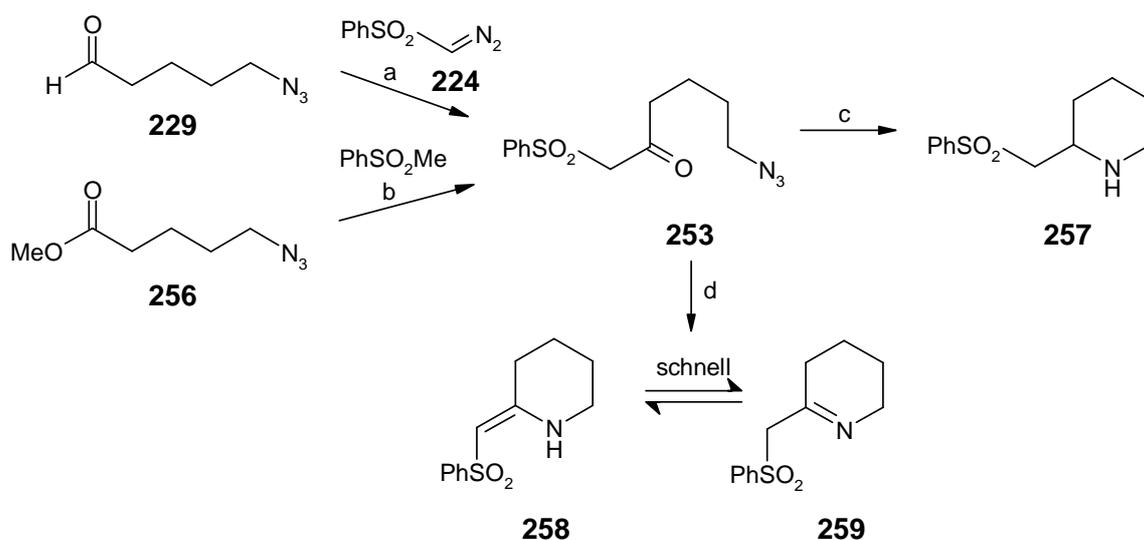


Schema 64: Wahrscheinlicher Mechanismus der *C-H* Insertion nach HOLMQUIST und ROSKAMP.

destabilisiert, und die 1,2-*H*-Verschiebung verläuft daher sehr wahrscheinlich mit der Stickstoffextrusion simultan ab.<sup>[223,222]</sup> Als Konkurrenzreaktion kann auch der Diazokohlenstoff des Phenylsulfonyldiazomethans protoniert werden, worauf über nukleophile Substitution des Diazoniumions durch ein Halogenidion ein  $\alpha$ -Chlorsulfon entsteht.<sup>[221,222]</sup> Die Ausbeuten sind bei sekundären und tertiären Aldehyden wesentlich geringer als bei der Verwendung von primären Aldehyden.<sup>[221]</sup> ANGLE und SHAW konnten jedoch einige Jahre später einen tertiären Aldehyd mit *p*-Tolylsulfonyldiazomethan über die Katalyse mit 0.2 Äq. SnCl<sub>4</sub> zu 85% in das entsprechende  $\beta$ -Ketosulfon umsetzen.<sup>[224]</sup> **Alles in allem stellt die C-H Insertion von HOLMQUIST und ROSKAMP eine äußerst milde und effiziente Methode für die Einführung des Phenylsulfonylmethylsubstituenten unter nichtbasischen Bedingungen dar.**

#### 4.4.3 Hydrierung des Azidoketons **253** zum gesättigten Piperidingrundkörper **257**

Ausgehend von Azidoketon **253** sollte nun über eine Hydrogenolyse der Piperidingrundkörper **257** in einem Schritt aufgebaut werden. Die Hauptmenge des hierzu verwendeten Azidoketons wurde jedoch nicht über die C-H Insertion des Phenylsulfonyldiazomethans hergestellt, sondern über die in diesem Fall präparativ sinnvollere Addition von Phenylsulfonylmethylithium an 5-Azidopentansäuremethylester (Schema 65). Die Azidofunktion von **253** wird sehr schnell hydrogenolytisch mit Pd/C in Methanol zum Amin



**Schema 65: C-H-Insertion am Aldehyd mit Phenylsulfonyldiazomethan;** a) 5mol% SnCl<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 70%; b) PhSO<sub>2</sub>Me, BuLi, THF; c) Beispiel: 60 bar H<sub>2</sub>, Pd/C, 1 eq. AcOH, 67%; d) PPh<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>.

gespalten und cyclisiert mit der Carbonylfunktion sofort unter Wasserabspaltung. Das entstehende Enamin **258** steht mit dem Imin **259** im dynamischen Gleichgewicht, welches schon von ARIAS *et al.* eingehender untersucht wurde.<sup>[225]</sup> Im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum kann aus den Integralen der zur Phenylsulfongruppe  $\alpha$ -ständigen Protonen das Verhältnis zwischen **258** und **259** berechnet werden und beträgt in CDCl<sub>3</sub> laut ARIAS 3:2 und nach eigenen Messungen 7:3. Aufgrund der intramolekularen Wasserstoffbrückenbindung zwischen NH-Proton und Sulfongruppe liegt das vinyloge Sulfonamid **258** in der (Z)-Konfiguration vor. Die Verschiebung des NH-Protons von 1.60 ppm zeigt aber auch, dass die Wasserstoffbrückenbindung im Gegensatz zu den strukturanalogen vinylogen Urethanen kaum einen Einfluss auf dessen chemische Verschiebung hat. Für die weitere Diskussion soll das Tautomerengemisch der Einfachheit halber nur als vinyloges Sulfonamid **258** bezeichnet werden. Unabhängig von der Hydrierung konnte **258** auch über eine Staudinger-aza-Wittig-Reaktion des Azidoketons **253** mit Triphenylphosphin hergestellt werden.<sup>[226]</sup> Bei der Aufarbeitung konnte das Triphenylphosphinoxid zwar mit kaltem Diethylether vorgefällt werden, doch die nachfolgende Säulenchromatographie lieferte kein analytisch reines Produkt. Um die Aufarbeitung etwas zu vereinfachen, wurde das unsaubere Produkt zwischen verdünnter Salzsäure und Diethylether verteilt und nach Phasentrennung der Triphenylphosphin-haltige Diethyletherextrakt verworfen. Unter den wässrig sauren Bedingungen wird das vinyloge Sulfonamid sehr wahrscheinlich zum Ammoniumketon geöffnet und über die nachfolgende Neutralisation mit Natriumhydrogencarbonat zurückgewonnen.<sup>[227]</sup> Für die nachfolgende Hydrierung des vinylogen Sulfonamids sind etwas drastischere Bedingungen notwendig. Während die methanolische Lösung des Azidoketons schon innerhalb 30 min bei 10 bar Wasserstoff zu **258** hydriert wird, werden für eine nahezu vollständige Hydrierung etwa 8 h bei 60 bar benötigt. In Abb. 58 ist unten das Rohspektrum einer Hydrierung mit katalytischen Mengen Pd(OAc)<sub>2</sub> und 1.5 Äquivalenten Essigsäure bei nachfolgender Aufarbeitung mit Natriumcarbonat aufgeführt. Als Hauptprodukt ist das gesättigte Piperidin **257** zu erkennen und das Signal bei 66.8 ppm suggeriert eine unvollständige Umsetzung des Imins. Das Signal des Imins bei 50.1 ppm fehlt jedoch, und es fehlt auch das zugehörige tautomere Enamin **258**. Die säulenchromatographische Aufarbeitung lieferte nur 44% Ausbeute an **257**, doch bei den später durchgeführten Hydrierungen des (3*S*,4*R*)-konfigurierten Azidoketons hatte die Zugabe von unterstöchiometrischen Mengen Essigsäure einen günstigen Einfluss. Das Piperidin **257** schien sich bei sehr langen Reaktionszeiten zu zersetzen, doch wurde dies nicht explizit überprüft. Die Hydrierungen zeigten insgesamt eine eher inkonsistente Zusammensetzung.

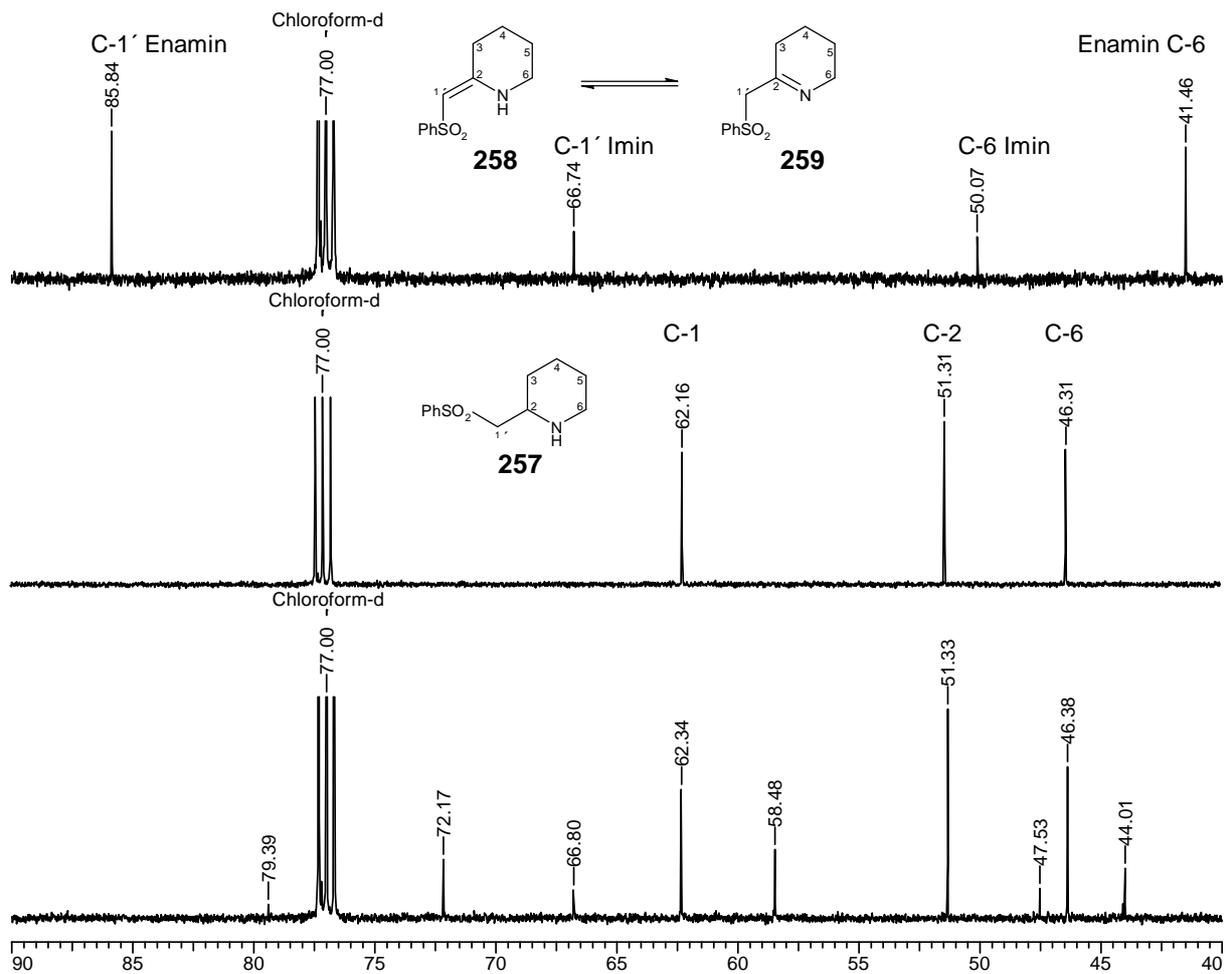


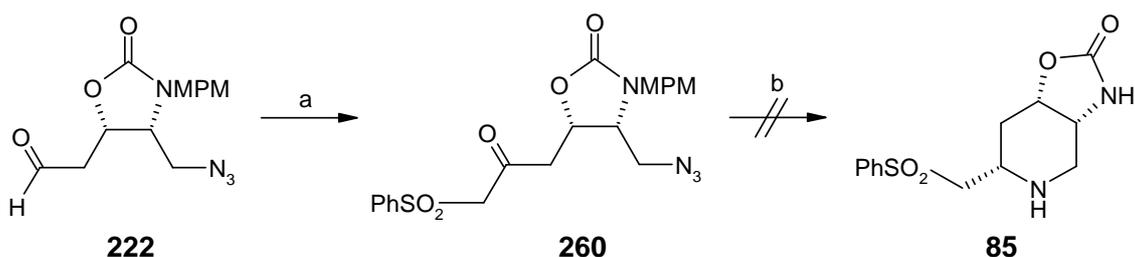
Abb. 58:  $^{13}\text{C}$ -NMR-Teilspektren der Enamin-Imin-Tautomere, dem gesättigten Piperidin 257 und dem Rohprodukt einer „Pd(OAc) $_2$ -katalysierten“ Hydrierung.

Auffällig war bei den Hydrierungen auch ein in Diethylether unlöslicher pulveriger Rückstand, der möglicherweise einem Sulfonsalz zuzuschreiben ist. Ein Hydrierungsversuch mit Platinoxidhydrat in Methanol verlief eher unbefriedigend. Selbst nach 12 h bei 45 °C wurde laut  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum erst die Hälfte des Enamins zum gesättigten Piperidin umgesetzt.

## 4.5 Aufbau des Grundkörpers von Pseudodistomin C und E

### 4.5.1 Umsetzung des MPM-geschützten Aldehyds **222** mit Phenylsulfonyldiazomethan und anschließender Hydrierungsversuch

In den verschiedenen Testversuchen mit Phenylsulfonyldiazomethan wurde das unsubstituierte 5-Azidopentanal in einer nahezu konstanten Ausbeute umgesetzt. Die Umsetzung des frisch hergestellten MPM-geschützten Aldehyds **222** erfolgte daher ohne weitere Vorversuche gleich in einem 570 mg Ansatz mit 1.1 Äq. **222** und 0.1 Äq. Zinn(II)chlorid. Die Ausbeute betrug im Gegensatz zum unsubstituierten Azidoaldehyd nur 54% (Schema 66). Unter Einbeziehung der Racematspaltung entspricht dies inzwischen ausgehend von 2-Propenal einer Ausbeute von **2.4% über 14 Stufen**. Die **Molekularmasse** ist dabei aber gleichzeitig **von 56.1 g/mol um das achtfache auf 458.5 g/mol angestiegen**. Mit der Hydrierung von **260** sollte eigentlich der Aufbau des Piperidin-Grundkörpers abgeschlossen werden. Aus den Erfahrungen mit dem Testsystem und mit den von KÖNIG parallel durchgeführten Hydrierungsversuchen heraus wurden 329 mg des Azidoketons **260** in Methanol mit Pd/C bei 65 bar hydriert. Nach 12 h wurde der Ansatz mit 2 Tr. Essigsäure und nach weiteren 6 Stunden mit 2 Äq. Essigsäure ergänzt. Nach 3 h wurde die Reaktionslösung filtriert, zwischen verd. Kaliumcarbonatlösung und Dichlormethan verteilt und der organische Extrakt vom Lösungsmittel befreit.



**Schema 66:** Umsetzung des Aldehyds **222** mit Phenylsulfonyldiazomethan und versuchte Hydrierung zum gesättigten Piperidingrundkörper **85**; a)  $\text{PhSO}_2\text{CHN}_2$ , 0.1 Äq.  $\text{SnCl}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 54%; b) 1. 65 bar  $\text{H}_2$ , Pd/C, AcOH, MeOH, 2.  $\text{Pd}(\text{OH})_2$ , MeOH.

Die säulenchromatographische Aufarbeitung des Rückstands (238 mg) lieferten als eines der Hauptprodukte 46 mg der in Abb. 59 spektroskopisch untersuchten Verbindung. Für einen eindeutigen Strukturbeweis der postulierten Verbindung **261** wären noch weitere analytische Daten erforderlich, und die Abbildung der Struktur geschieht daher unter einem gewissen Vorbehalt. Im DEPT-Spektrum sind vier Signale Methyleneinheiten zuzuordnen und im

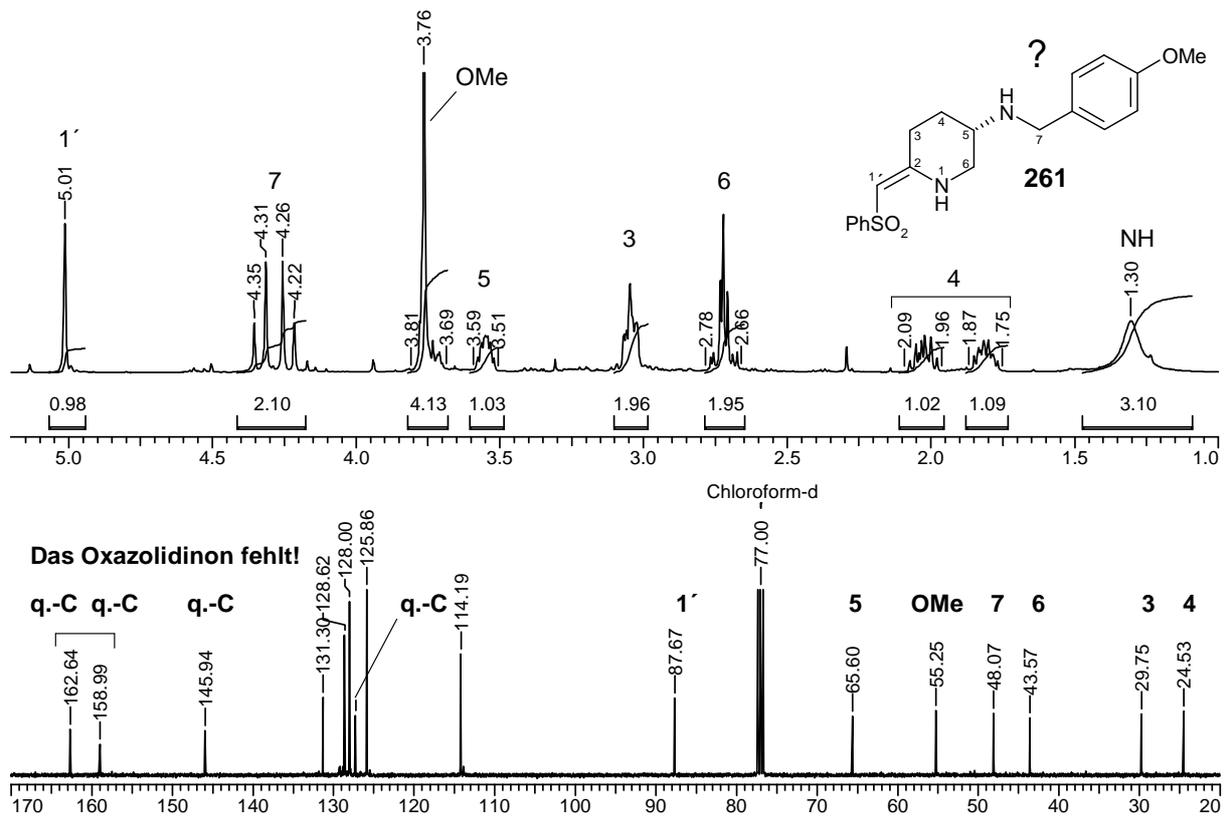
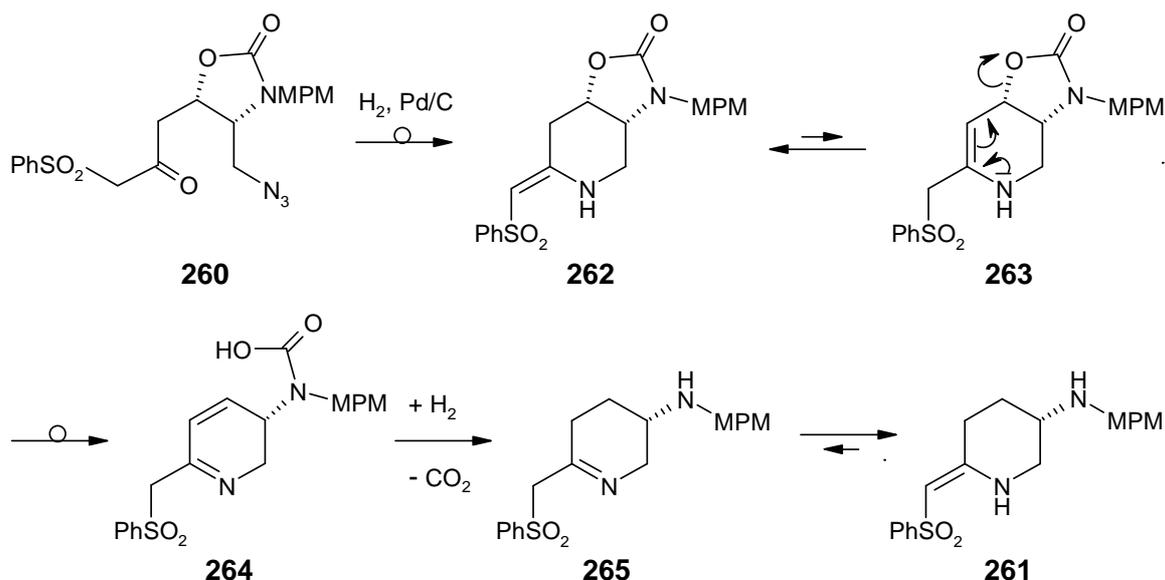


Abb. 59: Teilspektren der aus der Hydrierung von 222 isolierten Verbindung 261.

CH-COSY kann das Protonensignal bei 5.01 ppm eindeutig einem Enamin-Kohlenstoff bei 87.7 ppm zugeordnet werden. Das überraschendste Ergebnis war jedoch der Verlust des Oxazolidinon-Carbonyl-Kohlenstoffs. In Schema 67 soll dieses eher unerwartete Ergebnis ansatzweise erklärt werden. Die Eliminierung der Oxocarbonylgruppe kann im Grunde genommen nur aus einem allylischen System nach einem *E1cB*-artigen Mechanismus erfolgen. Da die Sulfonylgruppe das Enamin **262** nicht sonderlich stabilisiert (vgl. Testsystem),<sup>[228]</sup> könnte sich über das tautomere Imin das interne Enamin **263** bilden, welches dann zum  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Immoniumion eliminiert (Retro-Aza-Michael-Addition) und weiter zum Imin **265** hydriert wird. Eine derartige Isomerisierung der Enamin-Doppelbindung vereitelte schon LANGLOIS den Aufbau des Grundkörpers über eine Tebbe-Reaktion.<sup>[80]</sup> Da der isomerisierte Grundkörper von LANGLOIS, am Piperidyl-Stickstoff eine Boc-Schutzgruppe trug, konnte das System jedoch nicht zum Iminiumion eliminieren. Die hier synthetisierten vinylogenen Sulfonamide scheinen aber unter Normalbedingungen stabile Verbindungen zu sein, daher muss der Palladium-Katalysator bei der Eliminierung aus dem allylischen System noch eine entscheidende Rolle spielen. Obwohl die Spektrendaten in



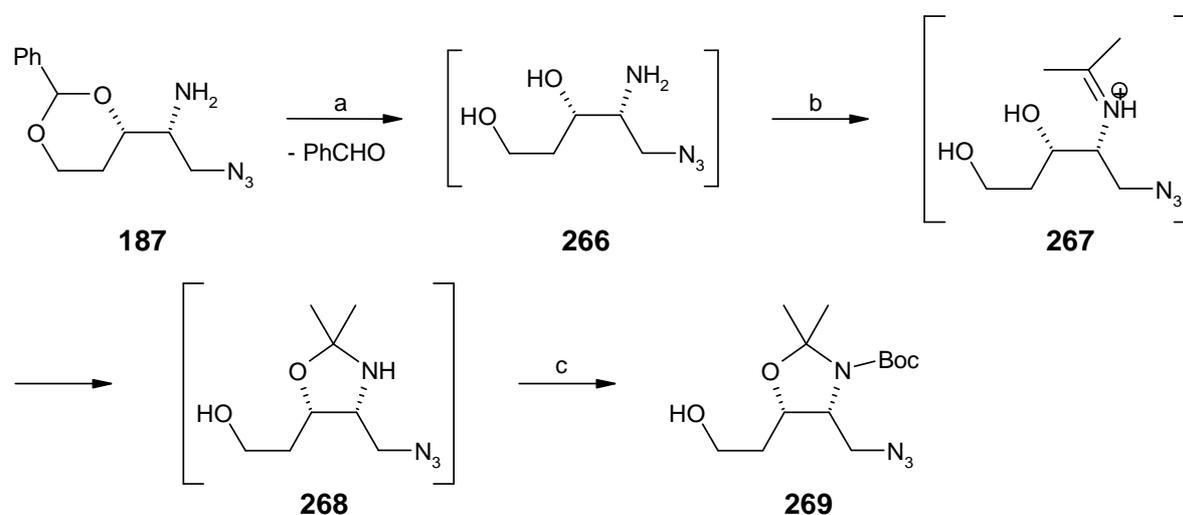
**Schema 67:** Vermutlicher Ablauf der Zersetzungsreaktion von **262**. Die Eliminierung des Oxazolidinons wird vermutlich durch Pd/C katalysiert.

Abb. 59 für das MPM-geschützte Amin sprechen, ist auch noch unklar, wieso die Schutzgruppe unter den sauren Bedingungen nicht hydrogenolytisch abgespalten wird. Der Hauptanteil der verschiedenen Hydrogenolyseprodukte ist unpolarer, als das isolierte vinyloge Sulfonamid **261**. Da der gesättigte Sulfongrundkörper nicht gefunden wurde, wurden alle Fraktionen wieder vereint (222 mg) und die Hydrierung mit Pd(OH)<sub>2</sub> fortgesetzt. Diese Vorgehensweise hatte jedoch nur die vollständige Zersetzung des Ausgangsmaterials zur Folge.

#### 4.5.2 Änderung der Schutzgruppenstrategie vom Oxazolidinon zum *N,O*-Isopropylidenacetal

Da sich das Oxazolidinon **260** im entscheidenden Hydrierungsschritt zersetzt, wurde über die Einführung einer Isopropyliden-Schutzgruppe nachgedacht. Mit der Isopropylidengruppe sollte dem Ringaufbau im Grunde genommen nichts mehr im Wege stehen, da schon LANGLOIS über die Hydrierung der identischen Zwischenstufen das Piperidin aufbauen konnte.<sup>[80]</sup> Aufgrund der geringeren Abgangsgruppentendenz ist die Hydrierung vielleicht schneller als die Eliminierung der Sauerstoff-Funktion. Die Einführung des *N,O*-Acetals zwischen den zueinander vicinalen *OH*- und *NHBoc*-Funktionen konnte von MARTIN über eine saure Acetalisierung mit 2-Methoxypropen erreicht werden.<sup>[78]</sup> Eine Umacetalisierung des Boc- bzw. Moc-geschützten Benzylidenacetals **187** kommt hierfür jedoch nicht in Frage,

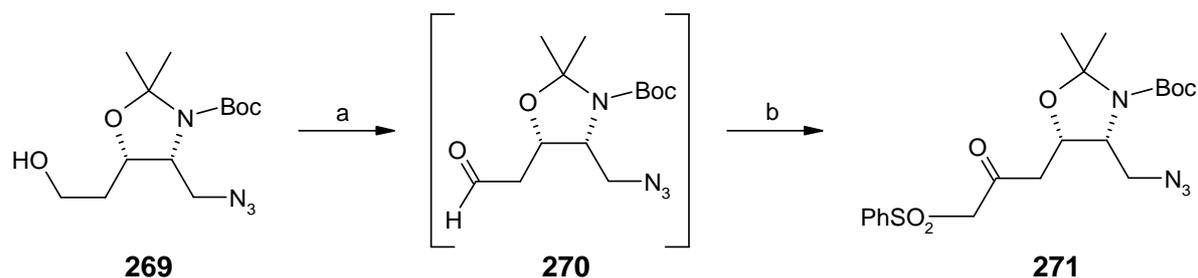
da den Recherchen nach das 1,3-Acetonid trotz der 1,3-diaxialen Wechselwirkung der Methylgruppe gegenüber dem 1,2-*N,O*-Acetal bevorzugt wird.<sup>[229]</sup> Für die Einführung der Schutzgruppen ist mehr oder weniger ein eher unüblicher Kunstgriff notwendig.<sup>[230]</sup> Durch die Hydrolyse des Benzylidenacetals **187** mit verdünnter Salzsäure entsteht das sehr hydrophile Ammoniumsalz von **266**. Der Benzaldehyd konnte daher problemlos extrahiert werden, worauf die wässrige Phase mit Triethylamin neutralisiert und das Wasser zusammen mit dem überschüssigen Triethylamin i. Vak. entfernt wurde. Der Rückstand wurde in viel Aceton aufgenommen und über Magnesiumsulfat und Kaliumcarbonat bei Raumtemperatur gerührt. Das freigesetzte primäre Amin **266** greift dabei die Carbonylfunktion des Acetons nukleophil an und bildet zunächst das schwach saure Immoniumsalz **267** das sofort zum *N,O*-Acetal **268** cyclisiert (Schema 68). Die Salze wurden abfiltriert und das Lösungsmittel zusammen mit dem freigesetzten Triethylamin i. Vak. entfernt. Die Umsetzung von **268** mit Pyrokohlensäuredi-*tert.*-butylester und katalytischen Mengen Triethylamin lieferten das Boc-geschützte *N,O*-Acetal **269** in einer Ausbeute von 46%, was in Anbetracht der mehrstufigen Reaktion und den sterischen Verhältnissen an **268** ein noch sehr zufrieden stellendes Ergebnis darstellt.



**Schema 68:** Umacetalisierung von **187** zum *N,O*-Acetal **269**; a) verd. HCl, 4 h, 55 °C; b) Aceton, MgSO<sub>4</sub>, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 12 h, c) Boc<sub>2</sub>O, 0.2 Äq., NEt<sub>3</sub>, 24 h, 40 °C, 46% ausgehend von **187**.

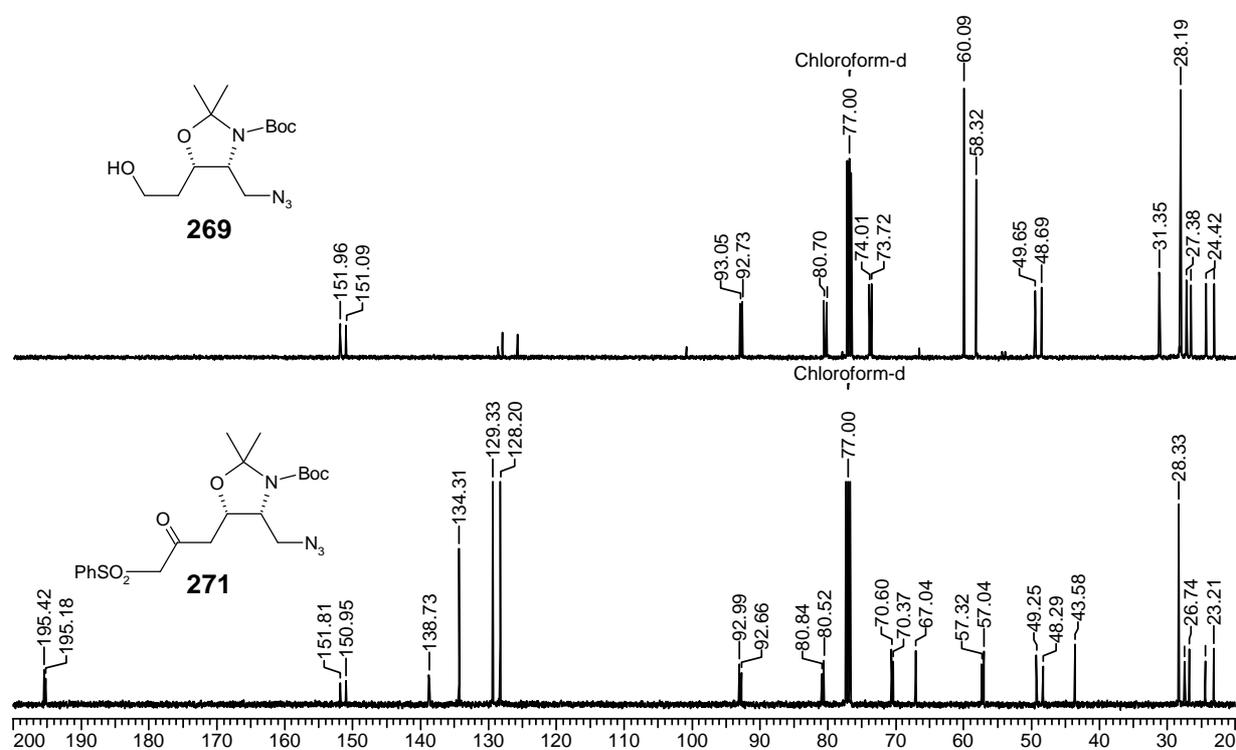
Wie schon am MPM-geschützten Oxazolidinon wurde der Alkohol **269** mit DMP zum Aldehyd **270** oxidiert und dessen Rohprodukt sofort mit 1.2 Äq. Phenylsulfonyldiazomethan und 0.1 Äq. Zinn(II)chlorid zum Azidoketon **271** umgesetzt (Schema 69). Nach Säulenchromatographie und Umkristallisation aus Diethylether konnte das Produkt als farbloser, kristalliner Feststoff in 61% erhalten werden. Aldehyd **270** wurde nebenbei gesagt auch schon von MARTIN ausgehend von L-Pyroglutaminsäure synthetisiert und über die

etablierte Tandem Wittig-[3+2]-Cycloaddition zu einem Homopipicolinsäurederivat umgesetzt.<sup>[78]</sup>



**Schema 69: Oxidation des Alkohols 269 zum Aldehyd und dessen Umsetzung zum Azidoketon 271;**

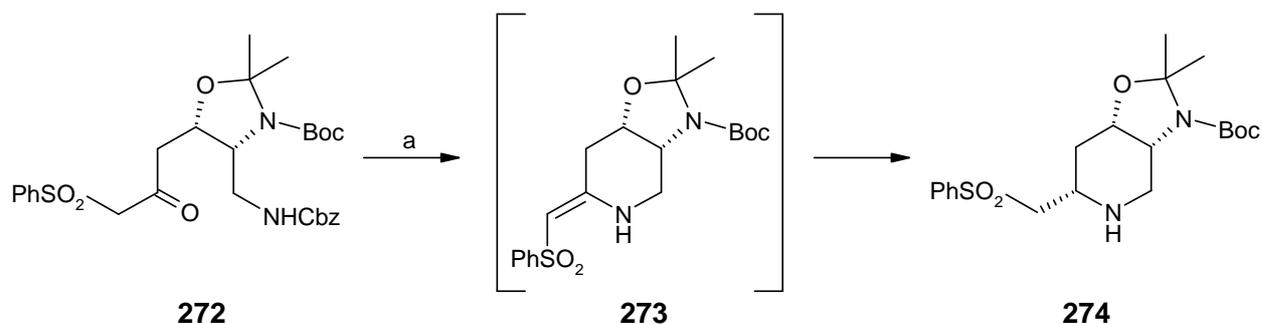
a) DMP, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C; b) PhSO<sub>2</sub>CHN<sub>2</sub>, 0.1 Äq. SnCl<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 61% ausgehend von **269**.



**Abb. 60:** <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum von **269** (oben) und **271** (unten).

### 4.5.3 Formale Totalsynthese von Pseudodistomin C – Darstellung des Piperidingrundkörpers 35

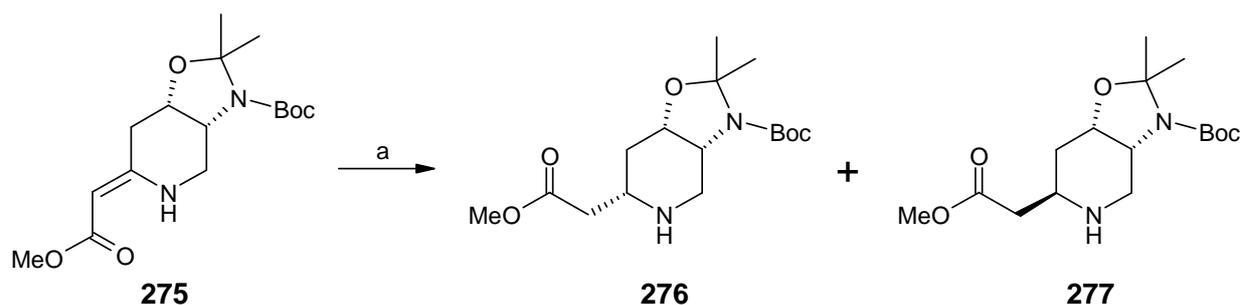
Der vorletzte Schritt der von LANGLOIS veröffentlichten formalen Totalsynthese des Pseudodistomin C beinhaltet den Aufbau des *all-cis*-Piperidingrundkörpers.<sup>[80]</sup> In dieser Reaktion wird die Cbz-Schutzgruppe von **272** hydrogenolytisch gespalten, worauf das freigesetzte Amin zum Imin-Intermediat **273** cyclisiert, das dann wiederum zum gesättigten Piperidin hydriert wird. Die Hydrierung der methanolischen Lösung von 16.2 mg **272** erfolgte bei 1 atm in Anwesenheit von 6 mg Pearlman's Katalysator [Pd(OH)<sub>2</sub>]. Nach zwei Tagen isolierte LANGLOIS 76% des Piperidins **274**. Die Hydrierungen sollen angeblich auch mit Pd/C gelingen, Pd(OH)<sub>2</sub> ergab aber angeblich die besseren Ausbeuten.



**Schema 70:** Die Hydrierung von **272** lieferte laut LANGLOIS den *all-cis*-Piperidingrundkörper in einer Ausbeute von 76%; a) 1 bar H<sub>2</sub>, Pd(OH)<sub>2</sub>, MeOH, 50 h.

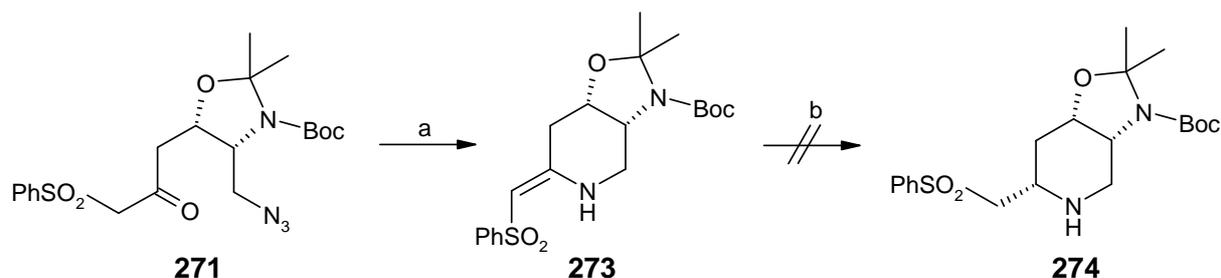
Die durch die Hydrierung des Azidoketons **271** entstehenden Zwischenprodukte müssen mit den Zwischenprodukten der schon bekannten Synthese völlig übereinstimmen, daher dürfte dem Aufbau des Piperidins **274** nichts mehr im Wege stehen. Im ersten Versuch wurden gleich 250 mg **271** in 15 ml Methanol für 12 h bei 50 °C und 25 bar mit 100 mg Pd/C (10%Pd) hydriert. Isoliert wurden jedoch lediglich 65 mg des vinylogen Sulfonamids **273**, das über einen R<sub>f</sub>-Werte-Vergleich mit dem Produkt einer Staudinger-aza-Wittig-Reaktion von **271** mit Triphenylphosphin als auch spektroskopisch identifiziert wurde (Abb. 61). Es folgte ein Versuch mit 80 mg **271** und 10 mg Pd(OH)<sub>2</sub> (20%Pd). Nach 2 h bei Raumtemperatur und 60 bar zeigte eine DC-Kontrolle die quantitative Umsetzung zum vinylogen Sulfonamid an. Diese Beobachtung wurde im Übrigen auch in allen nachfolgenden Versuchen gemacht. Egal, ob Pd/C, Pd(OH)<sub>2</sub> oder Pt/C als Katalysator zum Einsatz kam, bildeten alle Hydrierungen bei Raumtemperatur nach 1-3 h bei 50-60 bar das vinyloge Sulfonamid ohne signifikante Nebenproduktbildung – das ist umso erstaunlicher, da LANGLOIS bei 1 atm nach zwei Tagen

76% gesättigtes Piperidin **274** isolieren kann. Allem Anschein nach konnten aber auch in den anderen von ihr durchgeführten Hydrierungsversuchen, teils mit Pd-C, das gesättigte Piperidin erhalten werden. Die fortgesetzte Hydrierung von **273** lieferte den eigenen Versuchen zufolge zahlreiche, teilweise fluoreszierende Nebenprodukte. Nach dem Verschwinden von **273** tritt kein anderes Produkt mehr in Erscheinung, das man als Hauptprodukt bezeichnen könnte. Den Hydrierungen wurden auch teilweise noch unterschiedliche Anteile Essigsäure zugesetzt und hinterher im Basischen extraktiv aufgearbeitet, jedoch ohne Erfolg. An dem unsubstituierten Testsystem, aber auch an zwei weiteren Phenylsulfonyl-substituierten Azidoketonen von KÖNIG konnte gezeigt werden, dass die Hydrierung an und für sich kein Problem darstellt. Bei der Hydrierung von **273** kann aber auch ein direkter Vergleich zum strukturanalogen vinylogem Urethan **275** gezogen werden. Nach 6 d bei 50 °C und 50 bar Wasserstoff konnte **275** zu 70% in den Homopipicolin-Grundkörper **276** überführt werden (Schema 70). Daneben wurden noch 20% Edukt und 4% des zu **276** isomeren **277** isoliert.



**Schema 71: Stereoselektive Hydrierung des vinylogem Urethans **275** nach MARTIN;** a) Pd/C, MeOH, 50 bar H<sub>2</sub>, 6d.

Im Vergleich zu allen anderen in unserer Arbeitsgruppe hydrierten vinylogem Urethanen sind dies ungewöhnlich drastische Bedingungen, die auf eine sehr schlechte Anlagerung der sterisch abgeschirmten Doppelbindung an die Katalysatoroberfläche hinweisen. Die Doppelbindung im vinylogem Urethan ist aber im Gegensatz zum vinylogem Sulfonamid vergleichsweise gut fixiert und kann daher nicht nach dem postulierten Mechanismus



**Schema 72: Über die Hydrierung konnte der Grundkörper **274** nicht hergestellt werden;** a) 50 bar H<sub>2</sub>, Pd/C bzw. Pd(OH)<sub>2</sub>, MeOH, 3 h, 94% bei Isolierung, b) fortgesetzte Hydrierung.

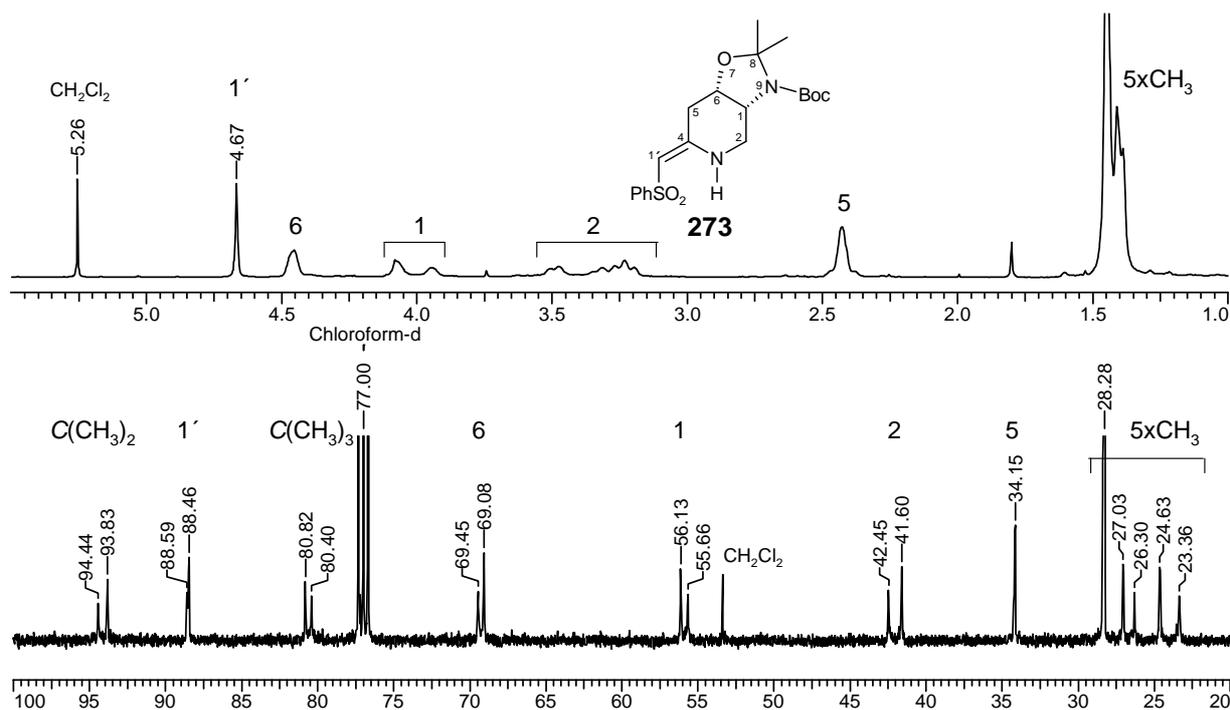
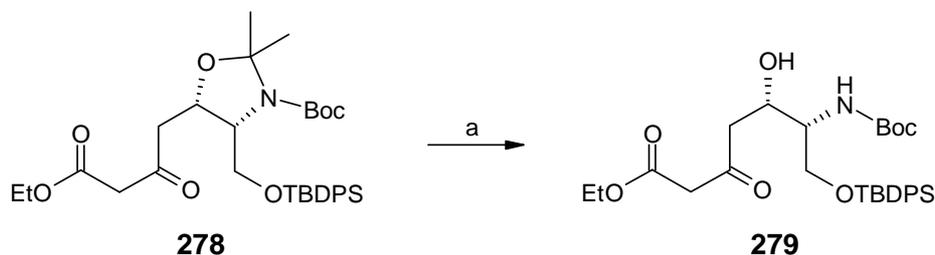


Abb. 61: NMR-Teilspektren des vinylogen Sulfonamids **273**. Genauere Angaben sind dem experimentellen Teil zu entnehmen.

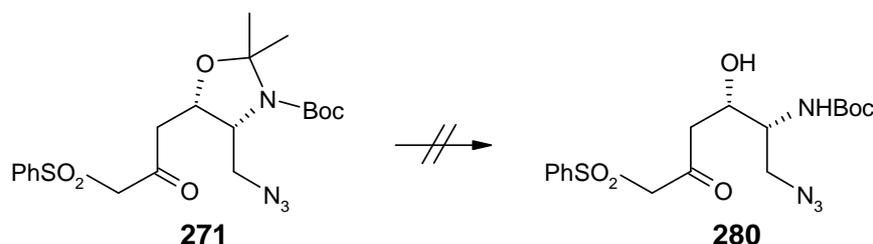
(vgl. Schema 67) das *N,O*-Acetal eliminieren. Eine Epimerisierung eines im vinylogenen Urethan allylständigen Alkylsubstituenten über eine intermediäre Doppelbindungs-isomerisierung ist aber selbst bei einem vinylogenen Urethan bei 50-70 °C möglich.<sup>[90]</sup> Eine weitere Verfolgung der Hydrierungsversuche von **271** schien schließlich durch eine alleinige Optimierung der Reaktionsbedingungen keinen Sinn zu machen. Um die Anlagerung an die Katalysatoroberfläche zu erleichtern sollte daher durch vorherige Hydrolyse des *N,O*-Acetals die Ringspannung und der sterische Anspruch der Substituenten im vinylogenen Sulfonamid reduziert werden. Ein mit **271** vergleichbares *N,O*-Acetal wurde schon von KUMAR und DATTA mit 80%iger Essigsäure hydrolysiert (Schema 73).<sup>[231]</sup>



Schema 73: Die Hydrolyse eines mit **271** vergleichbaren *N,O*-Acetals; a) wässrige 80%ige AcOH, 84%.

Für die Hydrolyseversuche von **271** wurden dagegen etwa 5%ige Lösungen des Azidoketons in Ethanol/Wasser 2.5:1 unter sukzessiver Erhöhung der Säurestärke verwendet. Nach Zugabe von stöchiometrischen Mengen an AcOH oder TFA konnte nach mehreren Stunden kein

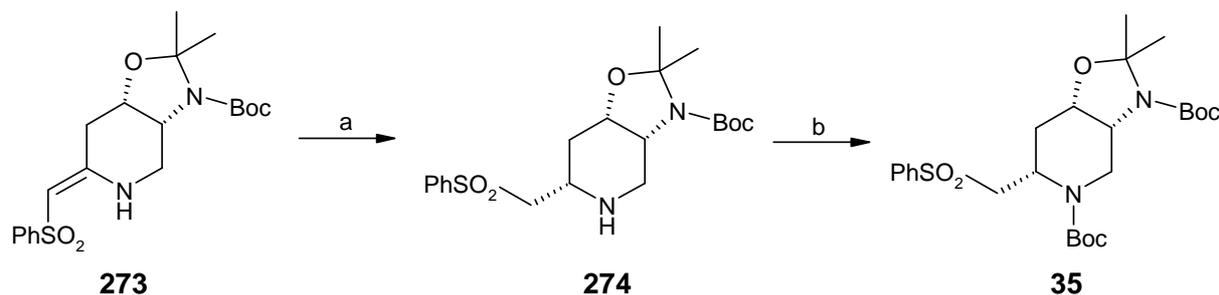
Umsatz festgestellt werden. Mit 0.4 Äq Salzsäure wurde bei Raumtemperatur nach 3 h per DC-Kontrolle ein neues Produkt detektiert (Edukt:  $R_f = 0.37$ , Produkt:  $R_f = 0.18$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}$ ), wobei sich hier schon eine weitergehende Zersetzung andeutete. Die Umsetzung von 50 mg **271** in 5 ml Ethanol, 2.5 ml Wasser und 1.5 ml Ameisensäure zeigte nach 15 h bei 60 °C auch nur geringe Mengen des vermeintlichen Produkts und eine Zunahme der Zersetzungsprodukte. Bei einem Versuch mit 0.5 ml TFA bei Raumtemperatur musste nach spätestens 24 h eingesehen werden, dass die Zersetzungsgeschwindigkeit des Hydrolyseprodukts größer ist als dessen Bildungsgeschwindigkeit.



Schema 74: Versuch einer Hydrolyse des *N,O*-Acetals in **271**.

Um von der Hydrierung wegzukommen wurden als nächstes andere Reduktionsmittel in Betracht gezogen. Bei den vinylogenen Urethanen kann die Reduktion der Doppelbindung auch alternativ mit Natriumcyanoborhydrid oder Triacetoxyborhydrid erfolgen. Die Borhydride greifen normalerweise von der sterisch weniger gehinderten Seite der Doppelbindung an,<sup>[232]</sup> können aber angeblich auch im Einzelfall von der sterisch ungünstigeren Seite aus reduzieren.<sup>[90]</sup> Von MICHAEL *et al.* wurde 2004 aber auch die Reduktion einiger vinyloger Sulfonamide mit Natriumborhydrid in abs. Methanol veröffentlicht.<sup>[233]</sup> Einige vinyloge Sulfonamide wurden davor von ihnen auch über katalytische Hydrierungen hergestellt, doch waren bei den einfachen monocyclischen Verbindungen energischere Bedingungen vonnöten. Mit der Natriumborhydrid-Reduktion konnten sie dagegen auch gesättigte Sulfone herstellen, die über eine Hydrierung nicht zugänglich waren. Bei der Anwendung der entsprechenden Reduktionsbedingungen auf **273** entwickelte sich nach wenigen Stunden ein einziges neues Produkt und da per DC-Kontrolle kein weiteres Nebenprodukt entstand, wurden statt der von MICHAEL verwendeten 1-1.5 Äq. bis zu 11 Äq. Natriumborhydrid zugegeben. Da nach 20 h bei der Aufarbeitung mit verdünnter Salzsäure keine Gasentwicklung zu erkennen war, und das Produkt anscheinend nicht vollständig umgesetzt wurde, sind anscheinend alle Wasserstoffe des Borhydrids durch Methanol ausgetauscht worden. Um der Deaktivierung der reduktiven Spezies zu entgehen, wurde ein Reduktionsversuch mit Natriumborhydrid in abs. THF unter Zutropfen mehrerer Äquivalente Methanol vorgenommen. Seltsamerweise gab es in diesem Versuch überhaupt keinen Umsatz. Im Endeffekt konnten bei Einsatz von

16 Äq. Natriumborhydrid in Methanol nach Säulenchromatographie und Kristallisation aus Diethylether eine Ausbeute von 65% des Piperidingrundkörpers **274** erhalten werden.



**Schema 75: Reduktion von 273 zum gesättigten Grundkörper 274 und Folgeumsetzung zum literaturbekannten Sulfongrundkörper 35; a) NaBH<sub>4</sub>, abs. MeOH; b) THF, Boc<sub>2</sub>O.**

Das <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum von **274** unterscheidet sich grundlegend vom vinylogenen Sulfonamid **273** und stimmt aber erstaunlicherweise mit den von LANGLOIS gemachten Angaben überein.<sup>[80]</sup> Die Kopplungen wurden aufgrund der Boc-Rotamere und der freien NH-Funktion nicht aufgelöst, doch über die HH- und CH-COSY-Diagramme konnte eine eindeutige Zuordnung der Protonen vorgenommen werden. Anders als bei dem von MARTIN spektroskopisch untersuchten strukturanalogen Piperidin **276** lieferte das HH-NOESY-Diagramm bei Betrachtung der Kreuzsignale zwischen den 4-H und 5-H Protonen nicht die für eine eindeutige Bestimmung des C-4-Stereozentrums notwendigen Informationen (Abb. 63).<sup>[78]</sup> Bei einer axialen Stellung des 4-H darf es nur zum äquatorialen 5-H ein Kreuzsignal geben, weil das zu 4-H antiperiplanare 5-H zu weit entfernt ist. Eine äquatoriale Stellung des 4-H hat dagegen zu allen beiden 5-H Protonen ein Kreuzsignal. Dieses trifft auch für die laut Spektrendaten stereoisomerenreine Verbindung **274** zu, doch wird das 4-H/5-H<sub>b</sub>-Kreuzsignal von dem 4-H/NH-Kreuzsignal überlagert. **Einen sehr deutlichen Hinweis für das *all-cis*-substituierte Piperidin gibt das Kreuzsignal zwischen 1'-H<sub>b</sub> und 2-H<sub>a</sub>,** während die Signale von 1'-H<sub>a</sub> und 2-H<sub>b</sub> zusammenfallen und potentiell vorhandene Kreuzsignale von den geminalen Kreuzkopplungen überlagert werden (Abb. 63). Die Information über die genaue Lage der Protonen im Multipllett von 1'-H und 1-H lieferte das CH-COSY-Diagramm. Eine äquatoriale Ausrichtung des Phenylsulfonylmethyl-Substituenten kann über die große Entfernung mit den 2-H Protonen kein Kreuzsignal ergeben und beim bekannten Homopipicolinsäurederivat **277** ist dies auch nicht der Fall.

**Abschließend wurde die freie NH-Funktion des Piperidins 274 noch mit einer Boc-Schutzgruppe versehen, um einer formalen Totalsynthese von Pseudodistomin C gerecht zu werden. Die Umkristallisation von 35 erfolgte, wie von KOBAYASHI *et al.* beschrieben, aus Methanol. Der Schmelzpunkt lag allerdings nicht bei 68 °C, sondern bei 142 °C und**

der spezifische Drehwert statt bei  $-0.6^\circ$  ( $25^\circ\text{C}$ ,  $c = 1$ ,  $\text{CHCl}_3$ ) bei  $+15.8^\circ$  ( $20^\circ\text{C}$ ,  $c = 8.7$ ,  $\text{CDCl}_3$ ).<sup>[74]</sup> Aufgrund der widersprüchlichen ersten Drehwertmessung wurde im zweiten Anlauf die 0.5 ml Küvette direkt mit der konzentrierten Lösung einer NMR-Probe befüllt. KOBAYASHI *et al.* hatte schon in seiner Veröffentlichung darauf hingewiesen, dass das von ihnen hergestellte acetylierte Pseudodistomin C einen kleineren positiven Drehwert hat als das des Triacetats natürlichen Ursprungs (vgl. Kapitel 1.6, Schema 7).

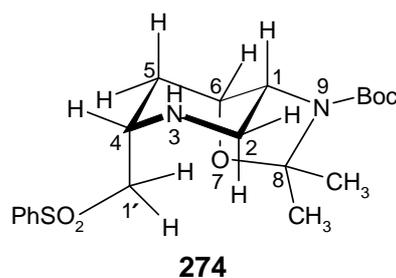


Abb. 62: Sesselkonformation des *all-cis*-Pseudodistomin-Grundkörpers 274.

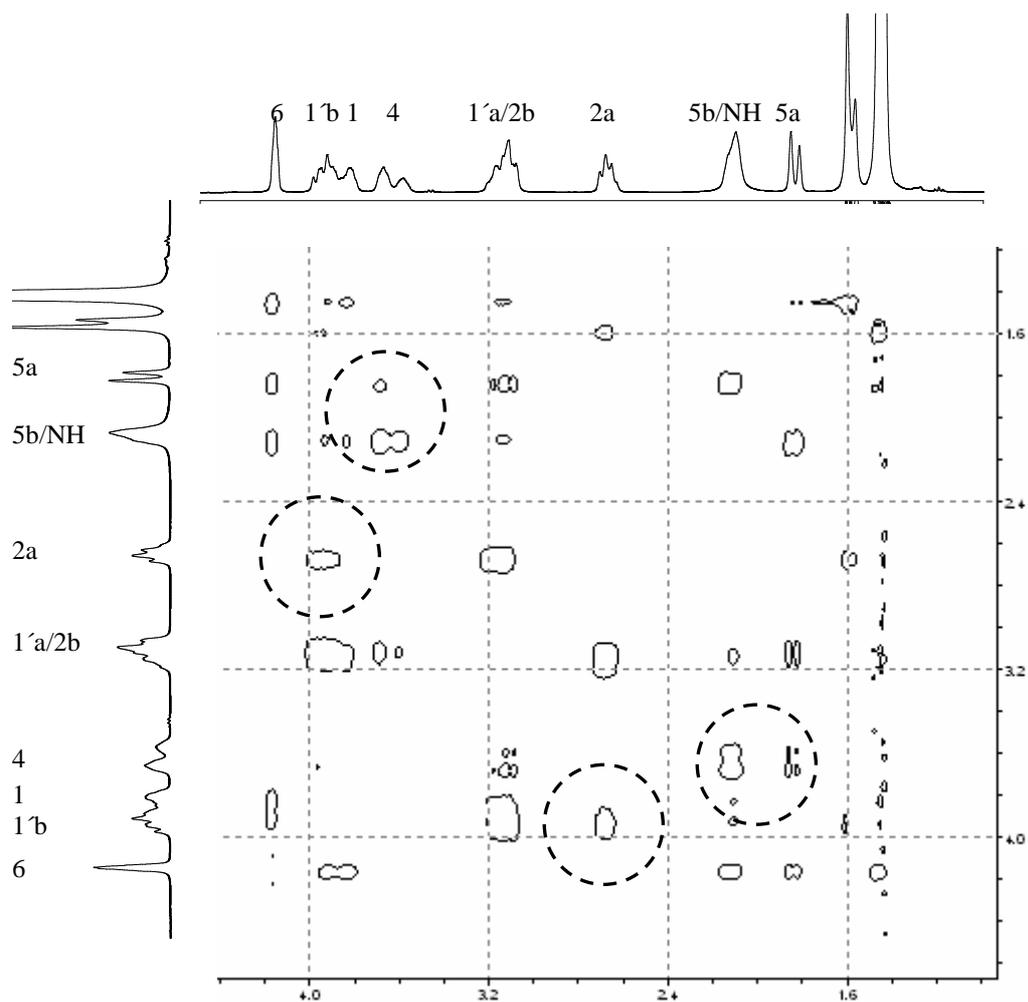
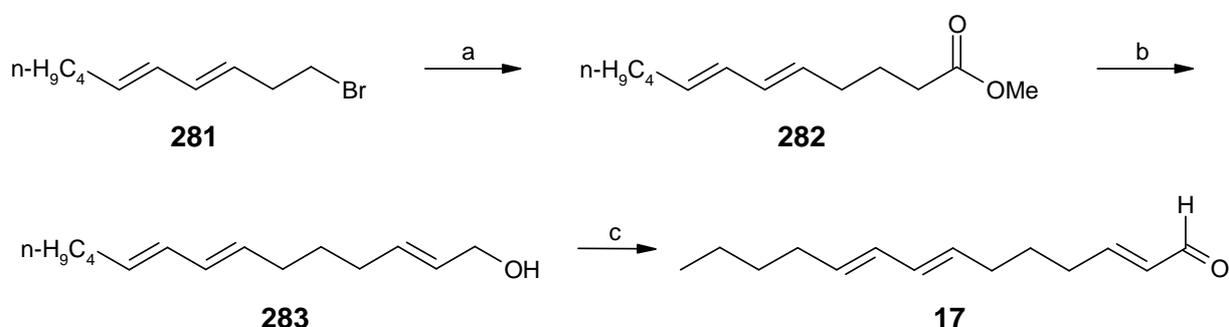


Abb. 63: NOESY-Diagramm von 274.

## 5 Versuche zur Synthese der Seitenketten von Pseudodistomin C und E

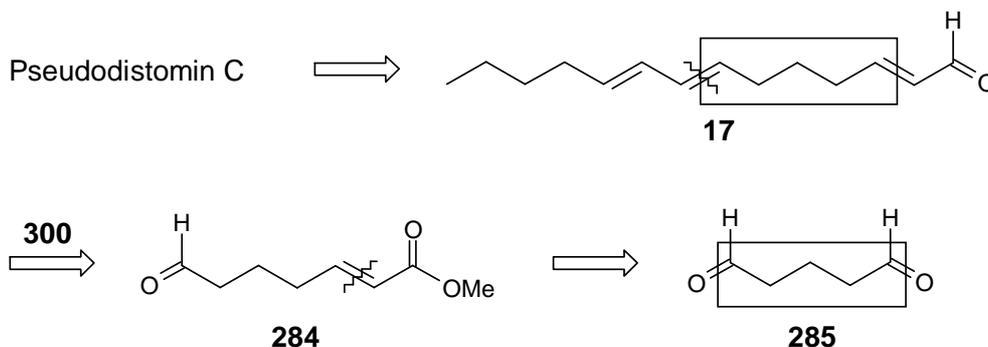
### 5.1 Retrosynthetische Analyse der Seitenketten

Die Synthese der Seitenkette von Pseudodistomin C wurde von KOBAYASHI *et al.* ausgehend von dem literaturbekannten Bromalken **281** durchgeführt (Schema 76).<sup>[74]</sup> Hierfür musste zunächst einmal das Seitenkettenstück **281** mit den zwei konjugierten Doppelbindungen hergestellt und dieses anschließend um zwei weitere C<sub>2</sub>-Fragmente erweitert werden. Da neben der aufwendigen Synthese auch noch mit Problemen in der Darstellung der (*E*)-konfigurierten Doppelbindungen gerechnet wurde, schien eine grundlegend neue Syntheseplanung sinnvoll zu sein.



**Schema 76:** Synthese der Seitenkette von Pseudodistomin C nach Kobayashi *et al.*; a) 1. Na, MeOH, CH<sub>2</sub>(CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, 2. NaCl, DMSO, H<sub>2</sub>O, 190 °C; b) 1. DIBALH, Toluol; 2. Ph<sub>3</sub>P=CHCO<sub>2</sub>Et, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 3. DIBALH, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; c) 1. PCC, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>.

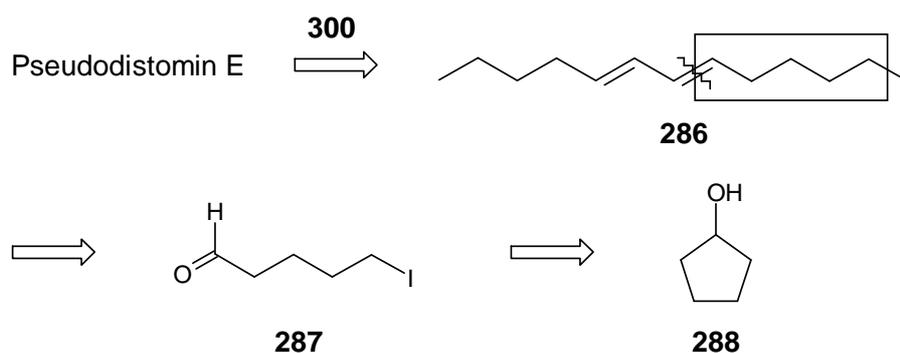
Ein sehr kurzer Weg zu **17** kann beispielsweise ausgehend von Glutardialdehyd **285** formuliert werden (Schema 77). Die Umsetzung von **285** zum Wittig-Produkt **284** gelingt nach einer Vorschrift von EITER auch in größerem Maßstab.<sup>[234]</sup> Eine darauf folgende Wittig-Reaktion mit **300** würde daher schon nach zwei Stufen zu der benötigten Kettenlänge und



**Schema 77:** Syntheseplan zur Darstellung der Seitenkette von Pseudodistomin C.

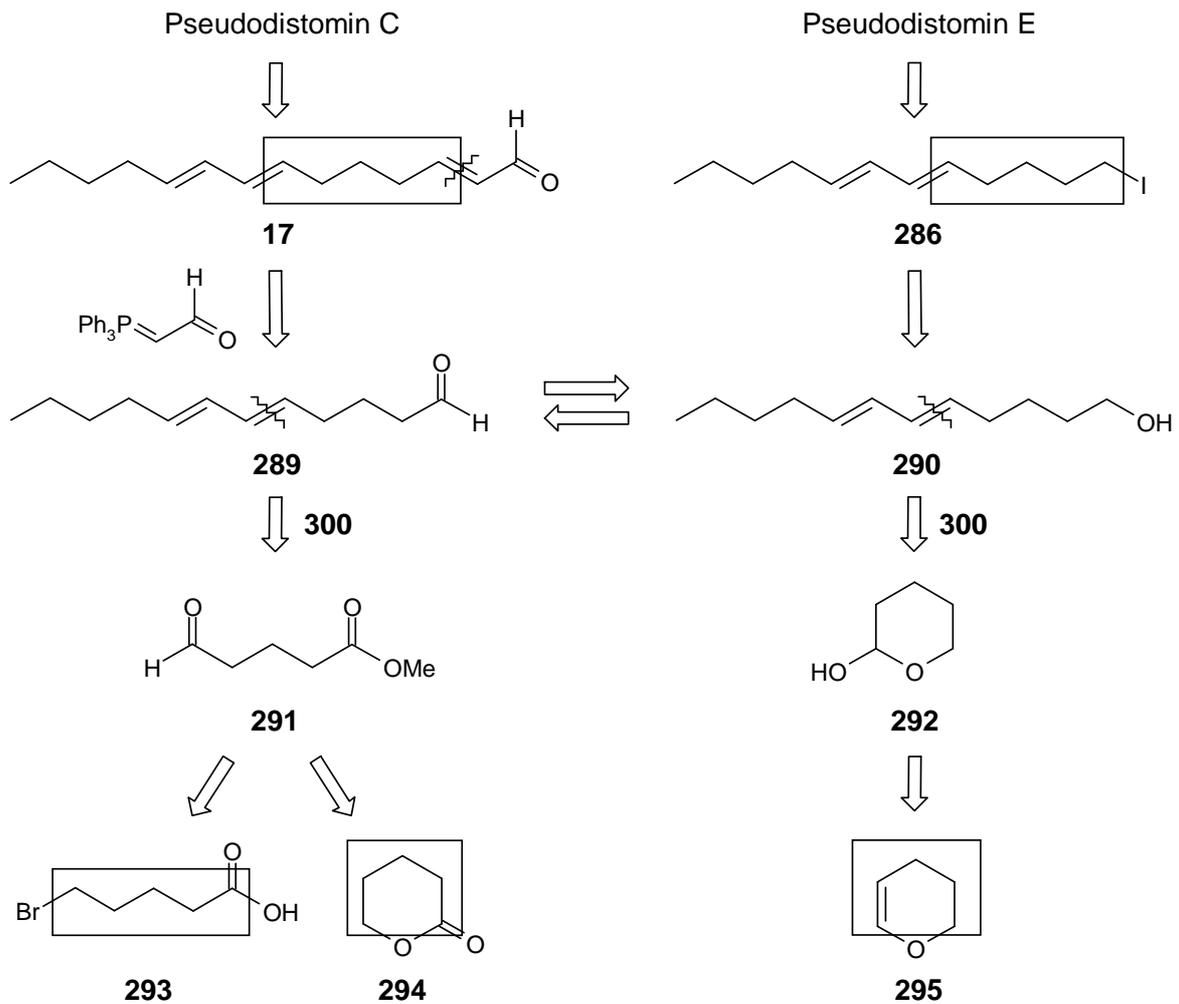
passender Konstitution der Doppelbindungen führen. Das entstehende Isomerengemisch ist in dieser Form jedoch nicht für darauf folgende Umsetzungen geeignet. Dieses Problem könnte durch eine Isomerisierung der Doppelbindungen zur (*E,E*)-Form über eine reversible Addition von Iod<sup>[235]</sup> oder auch über die Isolierung der (*E,E*)-Form über eine Harnstoff-Einschlußverbindung<sup>[236]</sup> gelöst werden (Kapitel 5.2). Problematisch ist aber auch die Möglichkeit einer intramolekularen Cycloaddition, die eine Destillation oder auch eine längere Lagerung des Produkts verhindern.<sup>[237]</sup>

Neben der Synthese von **17** wurde auch eine kurze Synthese der Seitenkette für Pseudodistomin E angestrebt (Schema 78). Die Synthese dieses Seitenkettenfragments könnte über das einfach herzustellende 5-Brompentanal erfolgen. Im Zuge dieser Synthese bietet sich auch die Gelegenheit die literaturbekannte Photoreaktion von Cyclopentanol zu 5-Iodpentanal einer präparativen Anwendung zugänglich zu machen (Kapitel 5.3).

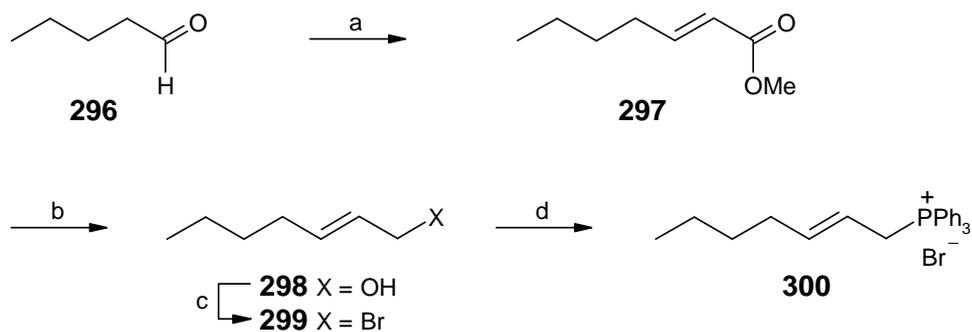


Schema 78: Synthesepfad zur Darstellung der Seitenkette von Pseudodistomin E.

Eine weitere umfassendere Synthesestrategie sollte bei minimalem Aufwand die „gleichzeitige“ Darstellung der Seitenketten von Pseudodistomin C und E ermöglichen (Schema 79). In die Planung wurde der letzte Schritt aus der bekannten Seitenkettensynthese übernommen, da sich die Reaktion des Formyl-Wittig-Reagenzes durch eine besonders hohe (*E*)-Selektivität auszeichnet. Ausgangspunkt der Retrosynthese ist das zentrale C<sub>5</sub>-Teilfragment von **17** bzw. **286**, welches prinzipiell auf die Verbindungen **291** (Kapitel 5.4) und **292** (Kapitel 5.5) zurückgeführt werden kann. Allen drei retrosynthetischen Konzepten liegt die Reaktion mit einem semistabilisierten C<sub>7</sub>-Wittig-Reagens zugrunde, welches *in situ* durch Deprotonierung des Phosphoniumsalzes **300** generiert werden kann (Schema 80). **300** kann über literaturbekannte Umsetzungen leicht hergestellt werden.



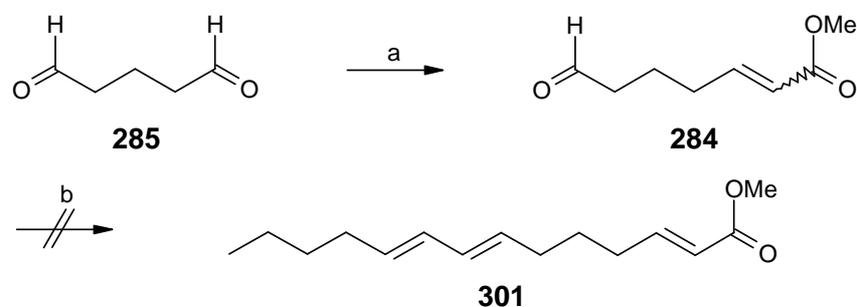
Schema 79: Synthesepfad zur gemeinsamen Darstellung der Seitenketten von Pseudodistomin C und E.



Schema 80: Darstellung von *(2E)*-Hept-2-enyl(triphenyl)phosphoniumbromid ausgehend von Valeraldehyd; a) **73**,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 83%; b)  $\text{LiAlH}_4$ ,  $\text{AlCl}_3$ ,  $\text{Et}_2\text{O}$ ,  $0^\circ\text{C}$ , 2 h, 81%; c)  $\text{PBr}_3$ , PE,  $-10^\circ\text{C}$ , 2 h, 65%; d)  $\text{PPh}_3$ , Toluol,  $70-100^\circ\text{C}$ , 14 h, 86%.

## 5.2 Versuche ausgehend von Glutardialdehyd

Die Vorschrift von EITER zur Darstellung von **284** ließ sich sehr gut reproduzieren (Schema 81).<sup>[234]</sup> Für die darauf folgende Umsetzung wurden 1 Äq. Natriumhydrid in abs. DMSO vorgelegt und unter Stickstoffatmosphäre 1.05 Äq. Phosphoniumbromid **300** zugegeben. Die dunkelrote Lösung wurde nach 5 min mit **284** versetzt und für 1 h bei Raumtemperatur sowie 3 h bei 35 °C gerührt. Zur Aufarbeitung wurde die Reaktionslösung zwischen Wasser und Ethylacetat verteilt, die organische Phase i. Vak. vom Lösungsmittel befreit und der Rückstand mit Petrolether digeriert. Nach erneutem Einrotieren der organischen Phase wurde das Rohprodukt in Cyclohexan mit 0.3 mol% Iod für 8 h dem diffusen Tageslicht ausgesetzt. Bei konjugierten Dienen führt dies zur einer reversiblen Addition von Iod an das Alken, und somit zu einer Equilibrierung der Doppelbindungen zur (*E,E*)-Form.<sup>[238]</sup> Die Reaktionslösung wurde mit Thiosulfatlösung entfärbt und nach Aufkonzentrieren das Rohprodukt per Flashchromatographie (Petrolether/Dichlormethan 1:1) gereinigt. Bei dem isolierten Material ( $R_f = 0.43$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) schien es sich zwar um das Produkt zu handeln, doch war die Verbindung (th. 18% Ausbeute) zu sehr verunreinigt um eine eindeutige Aussage zu treffen. Da die Seitenkettensynthese über eine andere Syntheseroute gelang, wurden keine weiteren Versuche zur Darstellung von **301** unternommen.

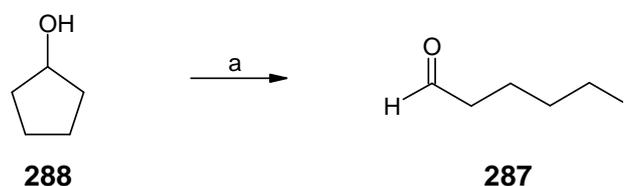


**Schema 81:** Versuch zur Darstellung des (*E,E*)-Alkens **301**; a) **73**,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 83%; b) 1. **300**, NaH, DMSO,  $\text{N}_2$ , 2.  $\text{I}_2$ ,  $h\nu$ , Cyclohexan.

## 5.3 Photoinduzierte Reaktion von Cyclopentanol zu 5-Iodpentanal

Auf der Suche nach einer geeigneten Methode zur Darstellung von 5-Iodpentanal fiel unter anderem eine interessante Methode von BARLUENGA *et al.* zur Darstellung von  $\omega$ -Iodocarbonyl-Verbindungen auf.<sup>[239]</sup> Bei der Umsetzung von Cyclopentanol mit  $\text{IPy}_2\text{BF}_4$  in Dichlormethan bei Raumtemperatur kann nach 12 h Bestrahlung mit einer 100 Watt Glühbirne 5-Iodpentanal in 91% Ausbeute isoliert werden (Schema 82). Die Zugabe von

Cäsiumcarbonat führt im Allgemeinen zu einer Erhöhung der Ausbeute bei den verschiedenen Umsetzungen. Für eine präparativ sinnvolle Methode ist das Reagens  $\text{IPy}_2\text{BF}_4$  aber zu kostspielig und dessen Darstellung erfolgt mittels giftigem Quecksilber(II)oxid.<sup>[240]</sup> Es schien aber unlogisch, wieso die Reaktion nicht auch mit einem einfacher herzustellenden  $\text{Py}_2\text{I}^+$ -Salz ablaufen sollte. Es stellte sich daher die Frage, ob das Reagens  $\text{IPy}_2\text{BF}_4$  nicht einfach durch *in situ* hergestelltes  $\text{Py}_2\text{ICl}$  ersetzt werden könnte. Über die Recherche konnte eine entsprechende Reagenzienkombination von Pyridin und Iodmonochlorid jedenfalls nicht ausfindig gemacht werden, wohl aber eine Kombination aus Brom und Pyridin zur Darstellung eines organischen Hypobromits.<sup>[241]</sup> Für einen ersten Versuch wurden 3.5 ml (1.25 Äq.) Iodmonochlorid in 300 ml abs. Dichlormethan vorgelegt und unter Kühlung im Eisbad 2.6 Äq. Pyridin zugetropft. Nach Zugabe von etwa 1.3 Äq. Pyridin erfolgte ein Farbumschlag von schwarzbraun nach orange-gelb. Daraufhin wurde das Cyclopentanol zusammen mit 5 Äq. gepulvertem Kaliumcarbonat zugegeben und für zwei Tage mit einer 60 Watt Glühbirne bestrahlt. Das Pyridin wurde mit verdünnter Schwefelsäure extrahiert und die organische Phase mit Thiosulfatlösung entfärbt. Nach Aufkonzentrieren i. Vak. lieferte eine Kugelrohrdestillation das 5-Iodpentanal in einer Ausbeute von 10%.

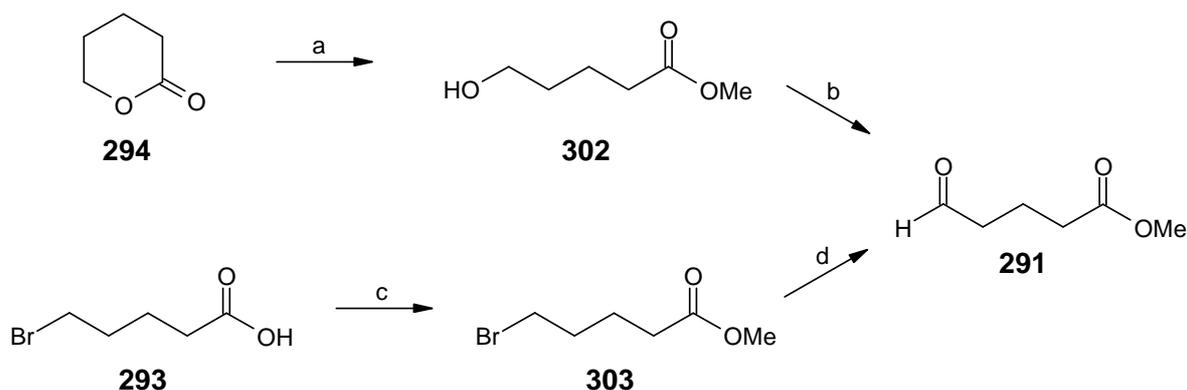


**Schema 82: Photochemische Darstellung von 5-Iodpentanal aus Cyclopentanol;** a)  $\text{ICl}$ , Pyridin,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $h\nu$ , 10% oder  $\text{IPy}_2\text{BF}_4$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $h\nu$ , 91%.

Im darauf folgenden Versuch wurde das Pyridin gegen Imidazol ersetzt und die Bestrahlung des Kolbens erfolge in einem verspiegelten Kasten mit 2 x 23 Watt Energiesparlampen. Nach 24 h wird vom ockerfarbenen Feststoff filtriert und die Lösung wie zuvor aufgearbeitet. Über die Kugelrohrdestillation konnte jedoch kein Produkt isoliert werden. In einem weiteren Versuch wurden wieder 1.25 Äq. Pyridin eingesetzt, die Reaktion aber mit 20 g Cyclopentanol in 700 ml Dichlormethan im Energiesparlampenlicht durchgeführt. Das Iodmonochlorid wurde über einen Zeitraum von 6 h zugetropft. Die Temperatur stieg unter der Bestrahlung trotz Eisbadkühlung auf +10 °C an. Nach 4 h zeigte die DC-Kontrolle eine sehr geringe Produktentwicklung an. Es wurde daher versucht die Reaktion durch Zugabe von weiteren 26 ml Pyridin zu beschleunigen. Doch auch in diesem Versuch konnte kein 5-Iodpentanal isoliert werden.

## 5.4 Versuche ausgehend von $\delta$ -Valerolacton und 5-Brompentansäure

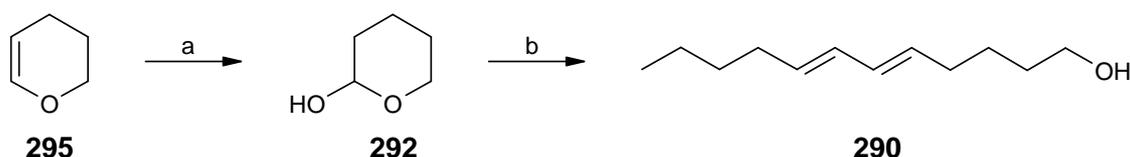
Die Darstellung des Aldehyds **291** erfolgte zunächst nach einer modifizierten Vorschrift von HUCKSTEP *et al.* ausgehend von  $\delta$ -Valerolacton **294** (Schema 83).<sup>[242]</sup> Die sauer katalysierte Ringöffnung in methanolischer Lösung führte zu Alkohol **302**, welcher mittels PCC auf neutralem Aluminiumoxid als Trägermaterial zu **291** oxidiert wurde. Die geringe Ausbeute von 39% im Oxidationsschritt ist weniger auf eine unsaubere Umsetzung zum Aldehyd **291** zurückzuführen, sondern liegt vielmehr an einer sauer katalysierten Trimerisierung von **291** zum entsprechenden 1,3,5-Trioxan. Speziell im vorliegenden Fall schien daher der Zugang zu **291** über eine Kornblum-Oxidation angebracht, da das Produkt eine verhältnismäßig gute thermische Stabilität aufweist. Das Potential dieser etwas „angestaubten“ Oxidationsvariante wird zumeist verkannt, doch liefert sie bei geeigneten Substraten hohe Ausbeuten, und kann innerhalb weniger Minuten auf sehr einfache Art und Weise durchgeführt werden.<sup>[243]</sup> Als Ausgangsmaterial diente der 5-Bromester **303**, der zunächst aus 5-Brompentansäure hergestellt wurde. Für die Oxidation von **303** wurde ein Gemisch aus Natriumhydrogenphosphat in DMSO auf 150 °C erhitzt, **303** sehr schnell zugetropft und nach 10 min der Reaktionskolben im Eisbad abgekühlt. Nach wässrig-extraktiver Aufarbeitung lieferte die Destillation den Aldehyd **291** in einer Ausbeute von 83%.



**Schema 83: Darstellung von Aldehyd 291;** a) MeOH, *p*-TsOH, 65 °C, b) PCC-Alox, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, Rt., c) MeOH, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, d) DMSO, Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>, 150 °C.

## 5.5 Synthese des Seitenkettenalkohols 290

Die Synthese von **290** beginnt mit einer sauer katalysierten Hydratisierung von 3,4-Dihydro-2H-pyran **295** zum cyclischen Halbacetal **292** (Schema 84). Zu diesem Thema existiert eine umfangreiche Publikation von VINCZER *et al.*, deren Ergebnisse jedoch überhaupt keinen Sinn ergeben.<sup>[244]</sup> Den Angaben zufolge soll sich das Gleichgewicht zwischen Lactol **292** und dessen offenkettigem Aldehyd in Abhängigkeit vom pH-Wert der wässrigen Lösung einstellen, dabei wurden noch nicht einmal Versuche bei unterschiedlichen Eduktkonzentrationen vorgenommen. Die Aufarbeitung der ungepufferten Reaktionslösungen könnte zudem die Ergebnisse der Produktverteilung verfälscht haben. Die Darstellung von **292** orientierte sich daher im Wesentlichen an einer Vorschrift von KIMURA *et al.*, welche den Reaktionsansatz vor der Extraktion des Produkts mit Natriumhydrogencarbonat neutralisierten.<sup>[245]</sup> Im Gegensatz zu KIMURA *et al.* wurde die Reaktionszeit von 30 min auf 2 h erhöht und auch eine wesentlich höhere Konzentration an Salzsäure eingesetzt. Die Ausbeute lag mit 82% etwas unter der Literaturangabe von 93%, doch ist dies bei einer destillativen Aufarbeitung auch nicht unbedingt verwunderlich.



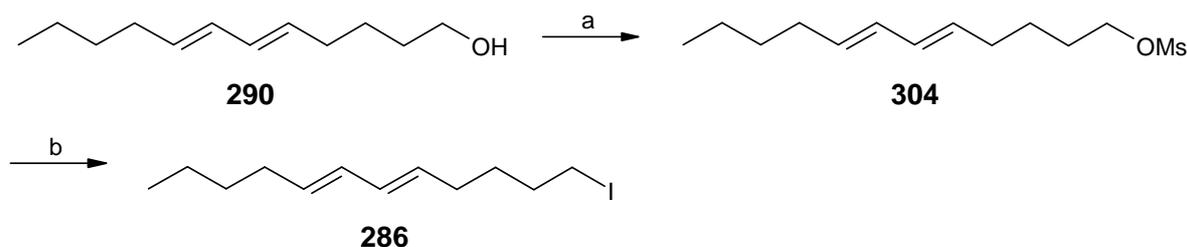
**Schema 84: Darstellung von 290 ausgehend von 3,4-Dihydro-2H-pyran;** a) H<sub>2</sub>O, HCl, 0 °C, 2 h, 82%; b) 1. **300**, abs. THF, KOtBu, N<sub>2</sub>, -10 °C, 2. **292**, 16 h, 3. Kat. I<sub>2</sub>, hν, N<sub>2</sub>, PE, 3d, 76%.

Für die nachfolgende Wittig-Reaktion wurde das Phosphoniumsalz **300** mit KOtBu bei -10 °C in abs. THF deprotoniert.<sup>[246]</sup> Zu der dunkelrot gefärbten Lösung des semistabilisierten Wittig-Reagenzes wurde eine Lösung von **292** in abs. THF zugetropft, worauf sich die Farbe der Lösung deutlich aufhellte. Am darauf folgenden Tag wurde der Ansatz in Kaliumdihydrogenphosphatlösung gequenchet und extraktiv aufgearbeitet. Um das Isomerengemisch in die einheitliche (*E,E*)-Form zu überführen wurde die schon in Kapitel 5.2 behandelte reversible Photoaddition einer katalytischen Menge Iod angewendet. Zwei mit **290** vergleichbare ungesättigte primäre Alkohole wurden schon von TOMIDA *et al.* in lediglich 30% und 52% Ausbeute photoisomerisiert. Die Ursache für die geringen Ausbeuten liegt möglicherweise an einer Autoxidation durch Luftsauerstoff. Die Photoisomerisierung zu **290** unter Stickstoffatmosphäre lieferte jedenfalls nach drei Tagen eine Ausbeute von 76%. Das säulenchromatographisch gereinigte Material konnte zudem aus *n*-Pentan kristallisiert werden,

wodurch eine wesentlich bessere Lagerbeständigkeit gewährleistet ist (Spektrum siehe Kapitel 5.6, Abb. 64a).

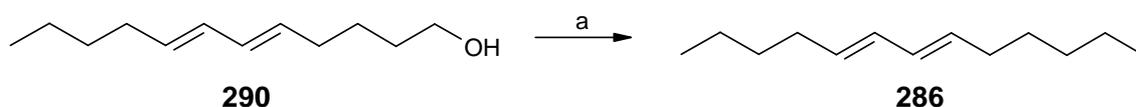
## 5.6 Darstellung der Seitenkette von Pseudodistomin E

Der Alkohol **290** wurde nach einer Standardvorschrift mit Mesylchlorid und Pyridin in Dichlormethan zu **304** umgesetzt. Die extraktive Aufarbeitung und säulenchromatographische Reinigung lieferten laut DC-Analyse ein einheitliches Produkt. Die Mesyl-Seitenkette **304** könnte zwar auch direkt mit dem Sulfongrundkörper **35** umgesetzt werden, doch für diesen entscheidenden Schritt schien die vorherige Umsetzung von **304** zum reaktiveren Iodalkan angebracht. Eine Finkelstein-Reaktion mit Natriumiodid in Aceton lieferte jedoch ein verunreinigtes Produkt (siehe Abb. 64b), dessen säulenchromatographische Aufreinigung mit *n*-Pentan nicht gelang.



**Schema 85:** Die Synthese von **286** über das Mesylat **304**. Das verunreinigte Iodalkan **286** konnte säulenchromatographisch nicht gereinigt werden; a) MsCl, Pyridin, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; b) NaI, Aceton.

Da es sich bei dem Nebenprodukt mit dem Signal bei 6.70 ppm im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum von Abb. 64 ebenfalls um ein Iodalkan handelt, ist ferner davon auszugehen, dass dieses in der Folgeumsetzung auch zu einem untrennbaren Gemisch führt. Bevor nun die Synthese mit diesem Produktgemisch fortgesetzt wurde, sollte noch eine weitere Methode zur Darstellung des Iodalkans getestet werden. In Anlehnung an eine Vorschrift von LIU *et al.* wurde daher **290** mit 1.1 Äq. Triphenylphosphin und 1.2 Äq. Imidazol bei -10 °C in abs. Dichlormethan vorgelegt und in kleinen Portionen 1.05 Äq. Iod hinzugefügt.<sup>[247]</sup> Die Aufarbeitung lieferte nach 1 h Reaktionszeit 82% des reinen Iodalkans **286** (Abb. 64c).



**Schema 86:** Darstellung des reinen Iodalkans **286**; a) PPh<sub>3</sub>, I<sub>2</sub>, Imidazol, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 82%.

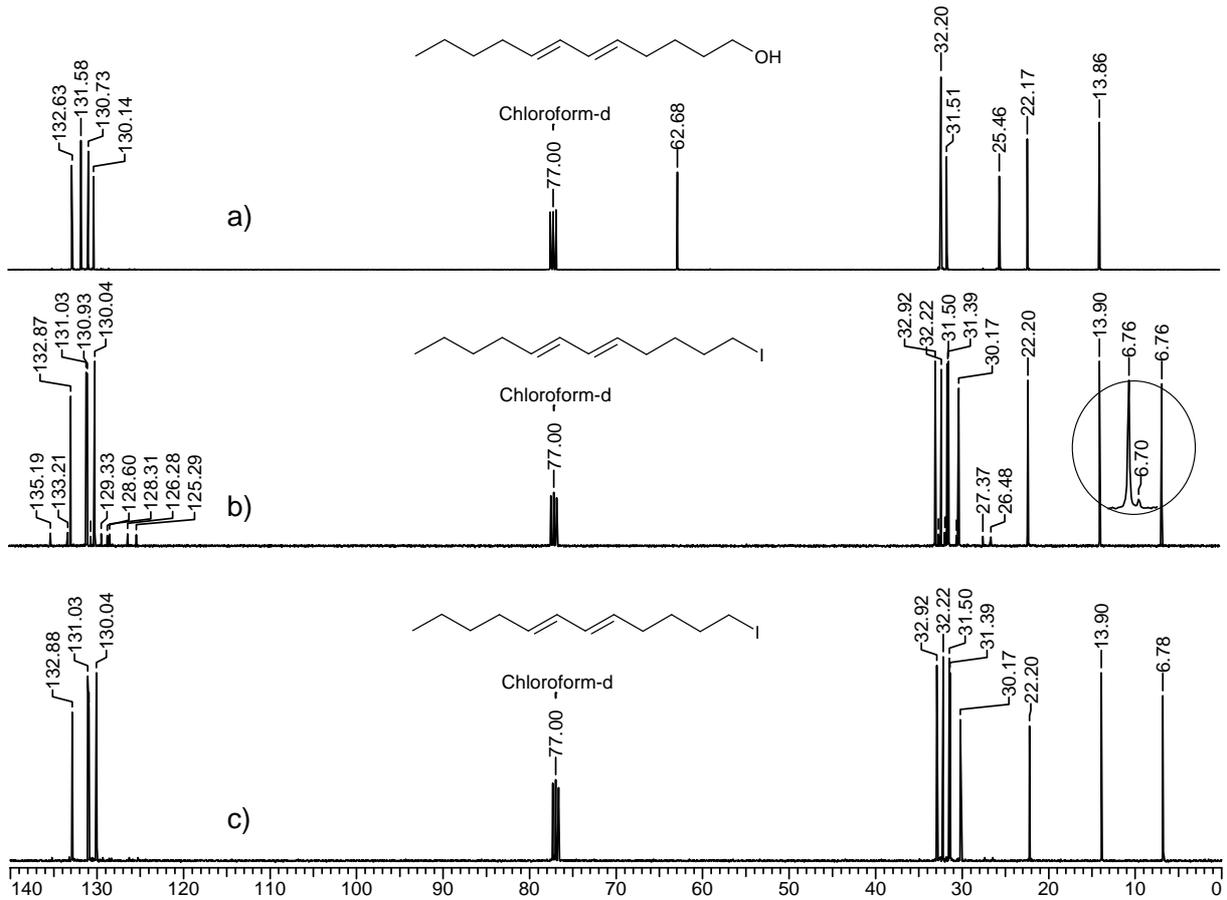
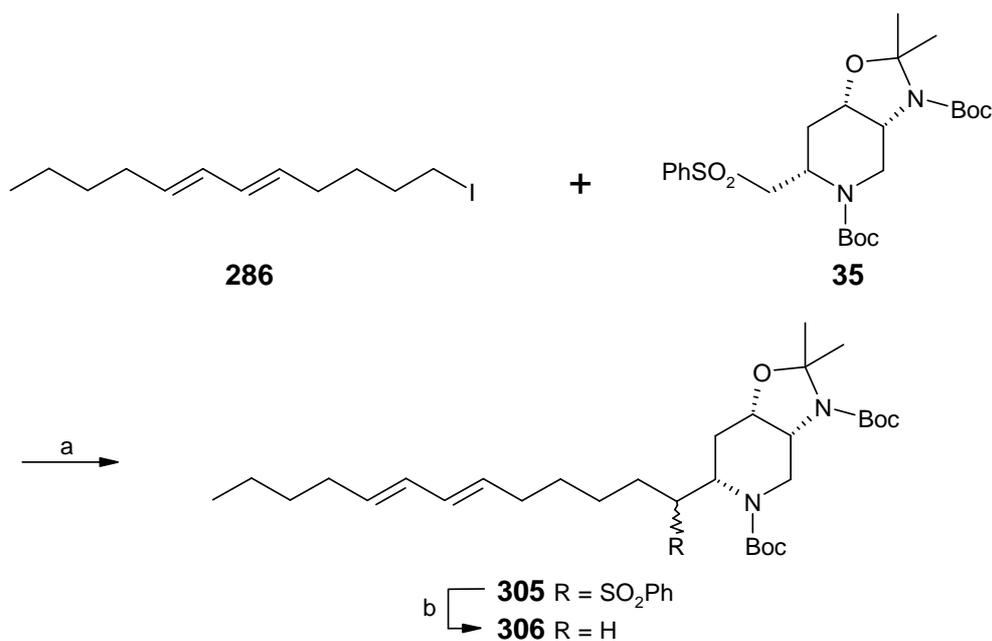


Abb. 64: a)  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum des kristallinen Alkohols 290; b)  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum des verunreinigten Iodalkans 286; c)  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum des reinen Iodalkans 286.

## 6 Versuche zur Darstellung von Pseudodistomin E

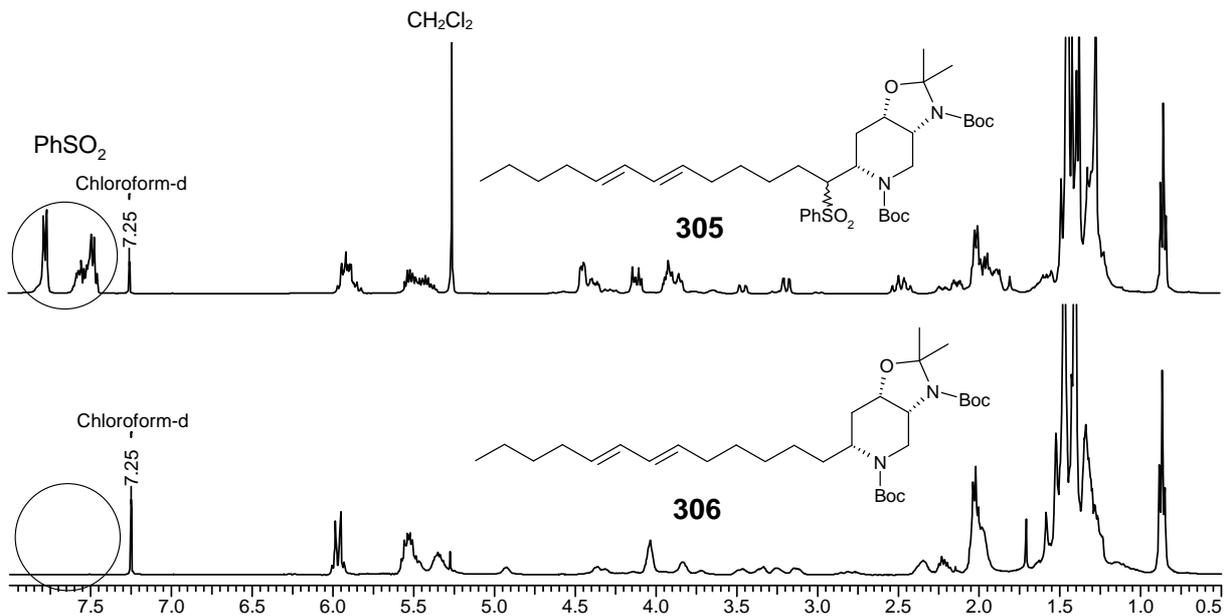
Nachdem die Synthese des Piperidin-Grundkörpers **35** und des Iodalkans **286** gelang, konnten schließlich beide Fragmente zusammengeführt werden. In der bekannten Synthese von Pseudodistomin C wurde **35** mit LDA deprotoniert und an den Seitenkettenaldehyd **17** addiert (Schema 7).<sup>[74]</sup> Nun sollte sich zeigen, ob **35** auch für eine nukleophile Substitution an **286** geeignet ist.<sup>[248]</sup> Hierzu wurde **35** bei  $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$  in abs. THF mit einem Überschuss an Diisopropylamin vorgelegt und unter Stickstoffatmosphäre *n*-Butyllithium zugegeben. Nach Zugabe von 4 Äq. Iodalkan **286** wurde die Reaktionstemperatur innerhalb weniger Stunden sukzessiv auf Raumtemperatur erhöht und die Lösung über Nacht gerührt. Nach säulenchromatographischer Aufarbeitung des Reaktionsansatzes konnten 115 mg (39%) des Sulfons **305** isoliert werden.

Die Desulfonierung sollte ursprünglich - wie allgemein üblich - mit 5%igem Natrium-Amalgam erfolgen.<sup>[249]</sup> Daneben wurden auch andere Möglichkeiten zur reduktiven Desulfonierung in Betracht gezogen, unter anderem auch die Verwendung von Na-Naphthalenid<sup>[250]</sup> oder Magnesium, welches mit Übergangsmetallsalzen aktiviert wurde.<sup>[251]</sup> Bei Verwendung von Übergangsmetallsalzen waren jedoch Nebenreaktionen in Zusammenhang mit den konjugierten Doppelbindungen nicht auszuschließen. Daneben gab es die Überlegung, die Desulfonierung mit reinem Magnesium in abs. Methanol zu testen. Magnesium bzw. dessen Kation würde wohl kaum einen Einfluss auf den Reaktionsverlauf



**Schema 87: Darstellung von 306;** a) HNiPr<sub>2</sub>, *n*-BuLi, abs. THF,  $-60^{\circ}\text{C}$ -Rt., 39%; b) Mg, MeOH, THF, 30 min, 55%.

nehmen und eine Abspaltung der Boc-Schutzgruppen durch entstehendes Magnesiummethanolat ist bei Raumtemperatur nicht zu befürchten. Bei einem Misserfolg wurde daher schlimmstenfalls mit einer Reisolierung des Ausgangsmaterials **305** gerechnet. Für die Desulfonierung von **305** wurden daher Magnesiumspäne in Methanol mit einer kleinen Menge Iod aktiviert und mit der Lösung von **305** in einem Gemisch aus Tetrahydrofuran und Methanol versetzt. Nach etwa 30 min kam die Gasentwicklung in dem gallertartigen Reaktionsmedium zum Erliegen. Die Aufarbeitung lieferte 50 mg (55%) des desulfonierten Piperidins **306**.

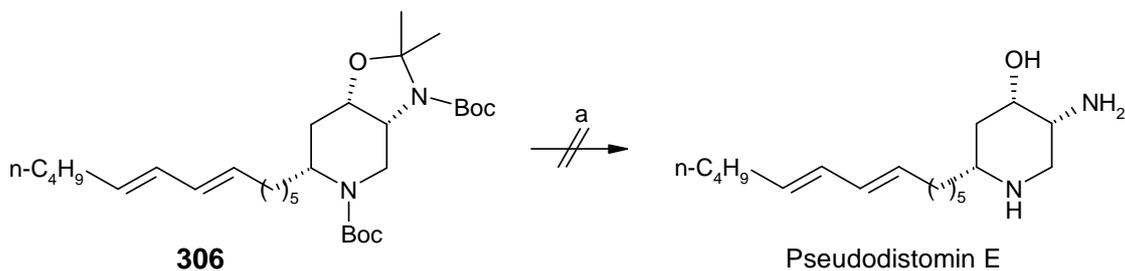


**Abb. 65:** <sup>1</sup>H-NMR-Spektren von **305** und **306**. Im Spektrum von **306** sind die Signale im aromatischen Bereich verschwunden.

Um die biologisch aktive Verbindung zu erhalten müssen die übrigen Schutzgruppen säurekatalytisch abgespalten werden. Die Anwesenheit der zwei konjugierten Doppelbindungen in **306** wurde bei der Entschützung aber eher kritisch gesehen, da aus deren Protonierung ein vergleichsweise stabiles, zweifach substituiertes Allylkation resultieren würde. Zu den Standardmethoden der Boc-Schutzgruppenabspaltung zählen vor allem verdünnte Salzsäure oder TFA in Dichlormethan. Da die vorhandene Menge an **306** in einem einzigen Versuch umgesetzt werden sollte, musste zwischen diese beiden Möglichkeiten entschieden werden. KOBAYASHI *et al.* verwendeten für die Boc-Abspaltung zum Pseudodistomin C verdünnte Salzsäure. Trotzdem fiel die Entscheidung auf TFA, da sie als schwächere Säure die Protonierung des freien Elektronenpaars am Sauerstoff gegenüber der Doppelbindung begünstigen sollte. Problematisch ist jedoch das bei der Boc-Abspaltung intermediär auftretende *tert*-Butylkation, welches unweigerlich die Doppelbindungen

alkylieren könnte und möglicherweise schon in kleinen Mengen eine Polymerisation einleiten kann. Der Einsatz eines Scavengers ist daher unverzichtbar. Die in der Reaktionslösung vorhandene TFA wird zwar auch von dem *tert*-Butylkation alkyliert, allerdings ist diese Addition reversibel und kann daher die Funktion eines Scavengers nicht übernehmen. Dimethylsulfid schien für diesen Zweck geeignet zu sein, auch wenn es in verhältnismäßig hohen Konzentrationen eingesetzt werden muss.<sup>[252]</sup> Aufgrund des niedrigen Siedepunkts kann es dafür aber sehr leicht wieder abdestilliert werden. Das geschützte Pseudodistomin E **306** wurde zunächst in 1 ml Dichlormethan und 0.7 ml Dimethylsulfid gelöst, mit 0.1 ml TFA versetzt und für 9 h bei Raumtemperatur gerührt. Über die Aufarbeitung konnten 23 mg Rohprodukt isoliert werden, welches laut DC-Analytik noch Edukt und vermutlich teilschutztes Pseudodistomin E enthielt. Das Rohprodukt wurde daher erneut umgesetzt, diesmal jedoch in 0.5 ml Dimethylsulfid und 0.15 ml TFA ohne Dichlormethanzusatz. Die Aufarbeitungsschritte wurden so gewählt, dass auch das *N,O*-Acetal in wässrig saurer Lösung hydrolysieren kann. Über die säulenchromatographische Aufarbeitung des Rohprodukts wurden insgesamt sechs Verbindungen isoliert, von denen die einheitlichen Fraktionen der vier polarsten Verbindungen in jeweils 1-2 mg Ausbeute NMR-spektroskopisch untersucht wurden. Mit Hilfe der von FREYER *et al.* ermittelten spektroskopischen Daten des nativen Pseudodistomin E sollte es nun möglich sein, über den Vergleich der <sup>1</sup>H-NMR-Spektren die Pseudodistomin E enthaltenden Fraktionen zu identifizieren.<sup>[42]</sup> In Methanol-*d*<sub>4</sub> sind die Signale des „ABX-Systems“ der NCH<sub>2</sub>-CHN-Gruppierung im A-Teil bei 2.73 ppm sowie im B-Teil bei 2.98 ppm mit 2.5 Hz und 13.3 Hz aufgespalten. Die Verunreinigungen in den isolierten Verbindungen erschweren zwar die Spektreninterpretation, doch die Aufspaltungsmuster des ABX-Systems sollten in den Spektren ganz klar zu erkennen sein. In Abb. 66 sind in den Spektren a) bis c), vermutlich aufgrund vorhandener Rotamere von Boc-Schutzgruppen, keine Aufspaltungsmuster zu erkennen. Im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum der polarsten Verbindung (Spektrum d, Abb. 66) ist sehr deutlich ein ABX-System des Piperidin-Grundkörpers zu erkennen. Das Signal bei 2.74 ppm ist jedoch, anders als in Pseudodistomin E, in 7.8 Hz und 13.2 Hz, und das Signal bei 2.94 ppm in 3.9 Hz und 13.1 Hz aufgespalten. Das HH-COSY-Diagramm zeigt auch eindeutig, dass der X-Teil bei 3.43-3.51 ppm um 0.57 ppm gegenüber den zu erwartenden 2.90 ppm tieffeldverschoben ist (Abb. 67). Die Verschiebung passt dagegen sehr gut auf ein entsprechend Boc-geschütztes Amin, vergleichbar mit **274**. Die Verbindung besitzt auch eine unerwartet hohe Polarität, und statt der zu erwartenden konjugierten Doppelbindungen findet sich im Bereich von 5.43-5.58 ppm nur noch ein verbreitertes Signal. Auf das Messen der Massenspektren wurde

verzichtet, da in keiner der isolierten Verbindungen die Identifizierung von Pseudodistomin E zu erwarten war.



Schema 88: Das Entschützen von 306 zum Pseudodistomin E gelang nicht; a) TFA, Me<sub>2</sub>S, siehe Text.

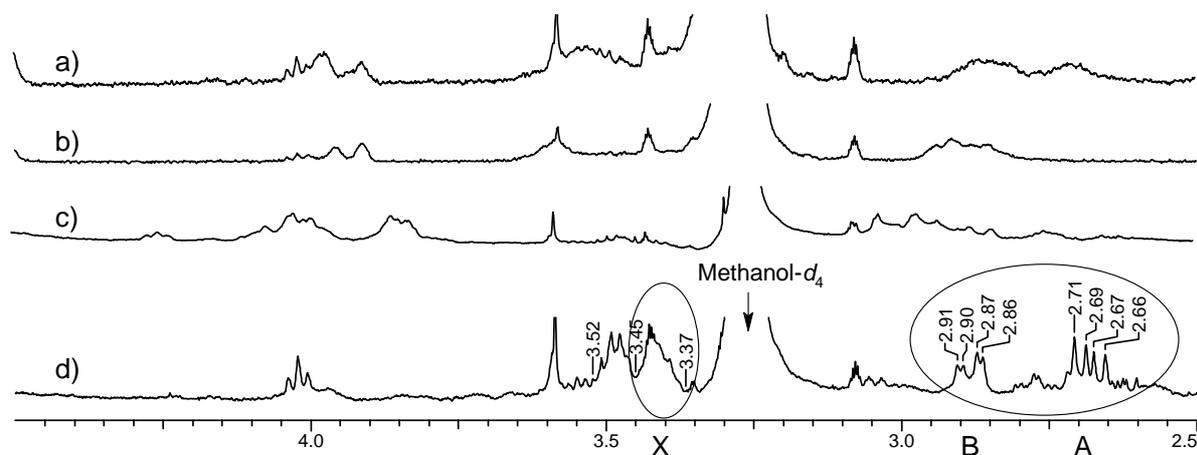


Abb. 66: Ergebnis der Umsetzung von 306 mit TFA in Dimethylsulfid. Die Abbildung zeigt die <sup>1</sup>H-NMR-Teilspektren der vier polarsten Verbindungen geordnet nach zunehmender Polarität; a) R<sub>f</sub> = 0.19, b) R<sub>f</sub> = 0.13, c) R<sub>f</sub> = 0.04 und d) R<sub>f</sub> = 0.02 (Dichlormethan/Methanol 9:1).

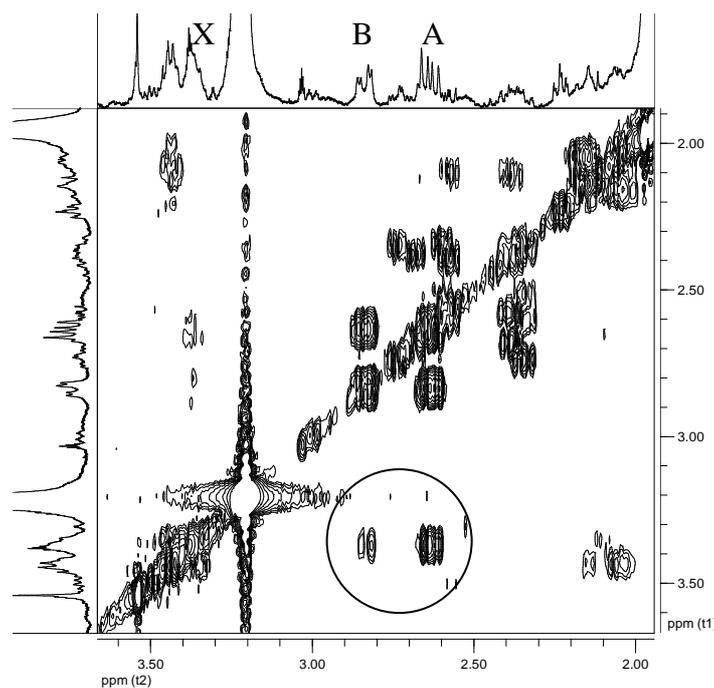


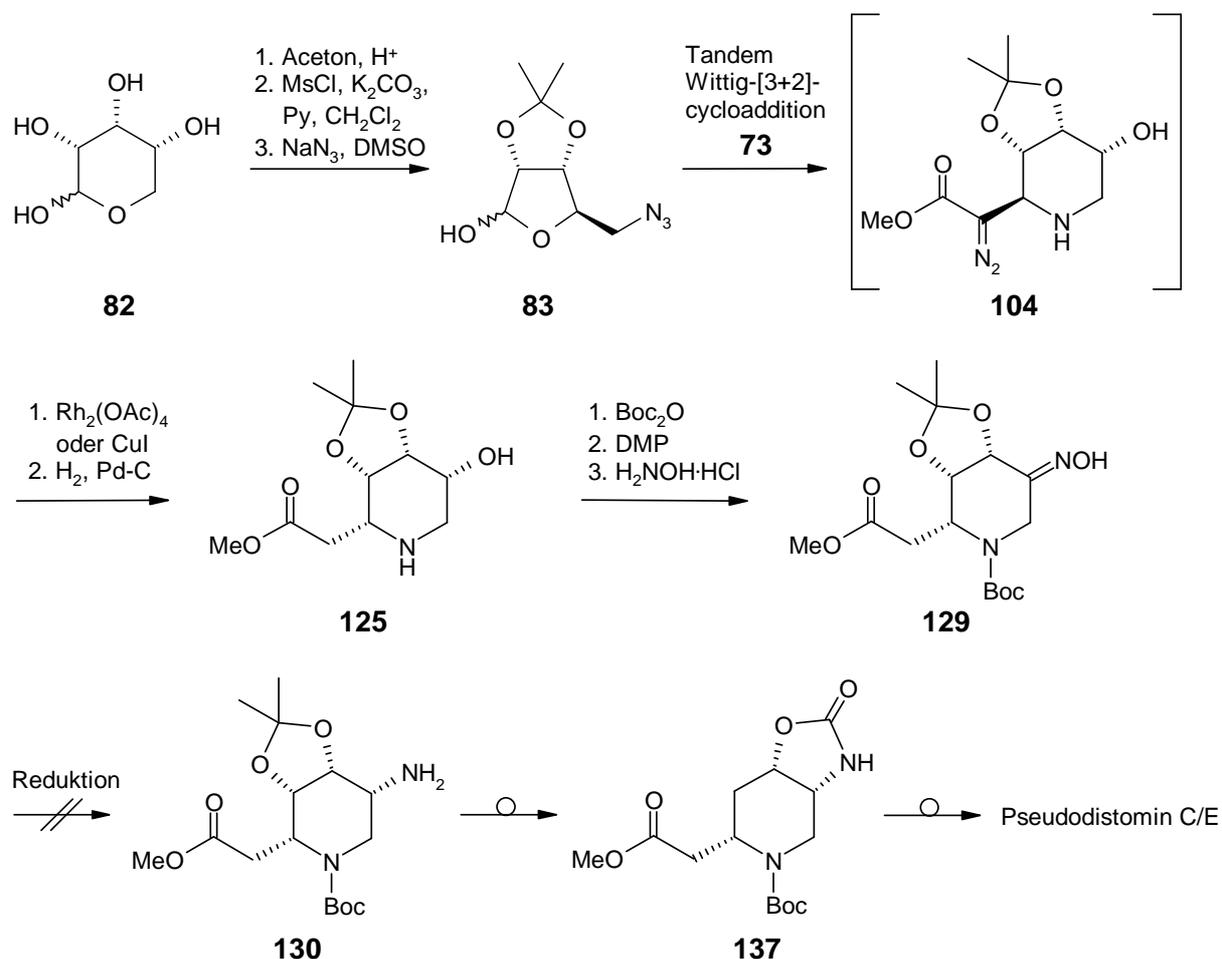
Abb. 67: HH-COSY-Diagramm der Verbindung aus Abb. 66/d.

## 7 Zusammenfassung und Ausblick

Die ersten bekannten Piperidinalkaloide marinen Ursprungs sind die 1987 von ISHIBASHI *et al.* aus der Tunikate *Pseudodistoma kanoko* isolierten Pseudodistomine A und B.<sup>[39]</sup> Aus der gleichen Tunikate wurde 1995 das Pseudodistomin C isoliert.<sup>[40]</sup> Die amphiphilen Piperidinalkaloide zeigen eine Antitumor-Aktivität gegen bestimmte Mäuseleukämiezellen, wobei Pseudodistomin C auch eine Cytotoxizität gegen menschliche HeLa-abgeleitete Krebszellen KB ( $IC_{50} = 2.6 \mu\text{g/ml}$ ) aufweist. Weitere Pseudodistomine wurden 1997 von FREYER *et al.* aus der Tunikate *Pseudodistoma megalarva* isoliert.<sup>[42]</sup> Das Pseudodistomin C fiel hier insbesondere durch ein scheinbar mit Amsacrin (Amsidyl<sup>®</sup>) vergleichbares Aktivitätsprofil auf. Untersuchungen am Hefestamm *Saccharomyces cerevisiae* zeigten aber, dass die Cytotoxizität im Gegensatz zu Amsacrin nicht auf einer DNA-schädigenden Wirkung beruht. Für weitergehende Untersuchungen wird daher intensiv nach einem synthetischen Zugang zu dieser einzigartigen Substanzklasse gesucht, da eine Isolierung größerer Mengen Pseudodistomin aufgrund des geringen Wirkstoff-Gehalts der Tunikaten sehr schwierig ist. Bis auf Pseudodistomin E konnten bislang alle bekannten Pseudodistomine totalsynthetisch hergestellt werden (Kapitel 1.6). Die Ausbeuten der aufwendigen Mehrstufensynthesen bewegen sich aber, falls die Synthese überhaupt gelang, mehr oder weniger im Milligramm-Bereich. Bis heute ist zumindest kein einziger Fall bekannt, in dem ein synthetisches Pseudodistomin einer pharmakologischen Testung zugeführt wurde. Neben der bekannten Totalsynthese von Pseudodistomin C,<sup>[74]</sup> in der es KOBAYASHI *et al.* angeblich gelang ausgehend von D-Serin 4.1 mg verunreinigtes Produkt zu erhalten, gab es hierzu noch einige erfolglose Versuche, eine geeignete Synthese ausgehend von L-Pyroglutaminsäure zu entwickeln.<sup>[77,76,78]</sup> Das Ziel der hier vorliegenden Arbeit bestand daher in der Entwicklung einer neuen, möglichst effizienten Synthese von Pseudodistomin C.

Der ursprüngliche Plan basierte auf einer von HERDEIS und SCHIFFER entwickelten Synthese von Azazuckern ausgehend von D-Ribose.<sup>[90]</sup> In einer optimierten Variante wurde D-Ribose **82** in dessen Isopropylidenacetal überführt und an der primären Hydroxyfunktion selektiv mesyliert. Eine nachfolgende Azideinführung lieferte das Azidolactol **83**, welches über eine Tandem Wittig-[3+2]-Cycloaddition zum Diazoester **104** umgesetzt wurde. Eine Rhodium(II)-katalysierte Stickstoffextrusion mit anschließender Hydrierung führte zum Piperidin **125**. Der Piperidinstickstoff wurde mit einer Boc-Schutzgruppe versehen, worauf die Hydroxyfunktion zum Keton oxidiert und mit Hydroxylammoniumchlorid weiter zum Oxim **129** umgesetzt wurde. Alle Versuche **129** oder auch **81** in das Amin **130** zu überführen

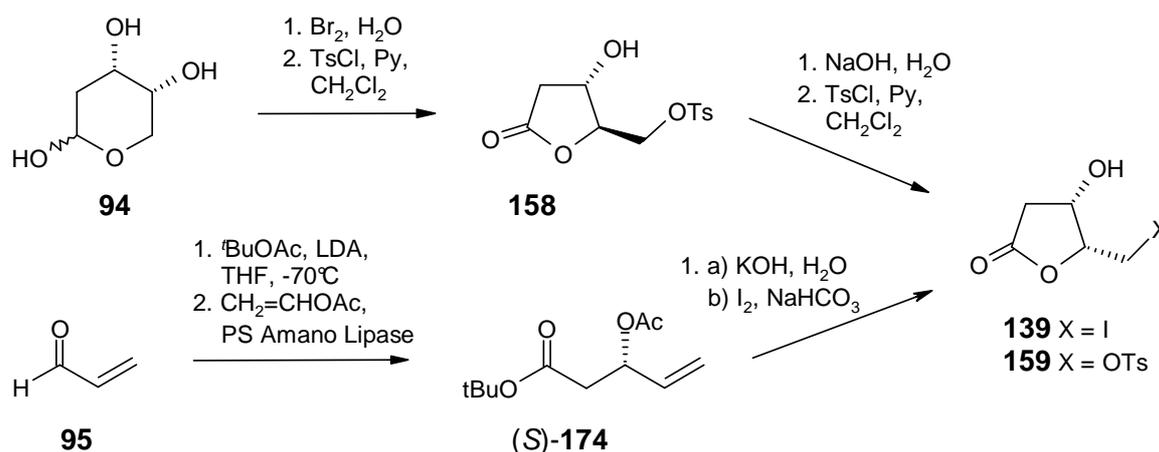
blieben jedoch, vermutlich aufgrund der sterischen Überfrachtung, ohne Erfolg. Die geplante Synthese über die Piperidylessigsäure **137** konnte somit nicht fortgesetzt werden.



**Schema 89: Erster Syntheserversuch ausgehend von D-Ribose.**

Um das Synthesziel dennoch zu erreichen, wurde eine völlig neue Synthesestrategie entwickelt. Gerade bei anspruchsvollen Mehrstufensynthesen ist es besonders wichtig, dass die letzten Stufen nach Möglichkeit klar und eindeutig zum Ziel führen. In der retrosynthetischen Analyse wurde daher erst einmal recht unspektakulär die Julia-Olefinierung von der schon bekannten Synthese übernommen.<sup>[74]</sup> Im Allgemeinen kann ein derartiges Projekt nur von einem sehr preisgünstigen Ausgangsmaterial ausgehen, doch die logischen Retrosyntheseschritte endeten bei einem 2-Deoxy-L-xylonolacton. Auf welchem Weg eine ausreichende Menge dieses Lactons hergestellt werden könnte war aber zunächst unklar. Ein völlig neuer Syntheseansatz sollte von (*S*)- $\beta$ -Hydroxy- $\gamma$ -butyrolacton ausgehen, doch die Synthese blieb in der Entwicklungsphase stecken, nachdem das 2-Deoxy-L-xylonolacton über zwei andere Wege hergestellt werden konnte. Über eine Brom-Oxidation mit anschließender Tosylierung von 2-Deoxy-D-ribose **94** wurde 2-Deoxy-D-ribonolacton **158**

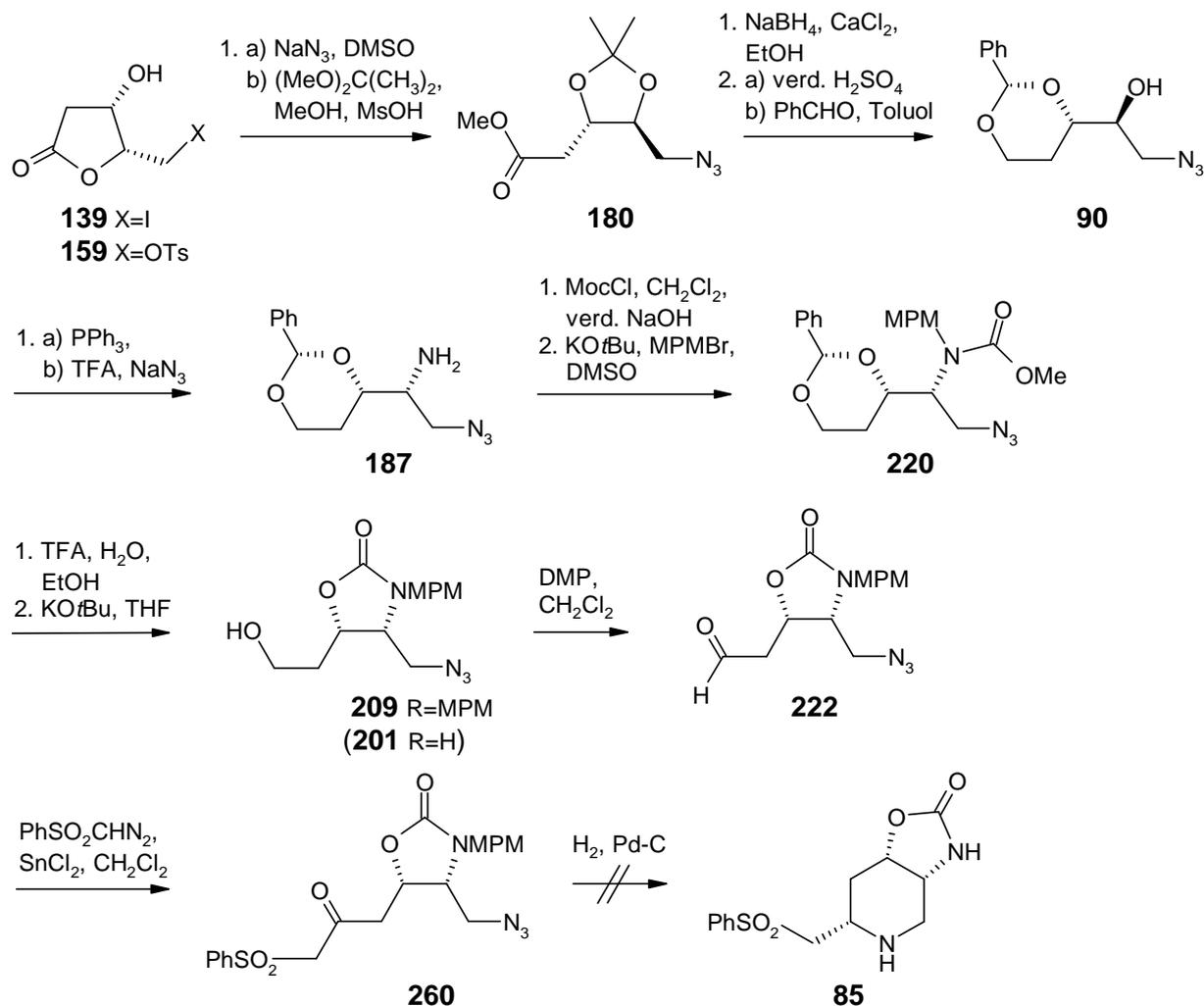
hergestellt, das analog einer Vorschrift von MALLE *et al.* zum 2-Deoxy-L-xylonolacton **159** umgesetzt wurde.<sup>[128]</sup> Alternativ hierzu kann auch das 2-Deoxy-L-xylonolacton **139** analog einer literaturbekannten Vorschrift hergestellt werden. Die Aldoladdition des Lithiumenolats von Essigsäure-*tert*-butylester an **95** führte nach enzymatischer Racematspaltung zu dem *tert*-Butylester (*S*)-**174**. Nach alkalischer Hydrolyse des Esters konnte eine Iodlactonisierung zu **139** durchgeführt werden.



Schema 90: Synthese des L-Xylonolacton **159** ausgehend von **94** und **95**.

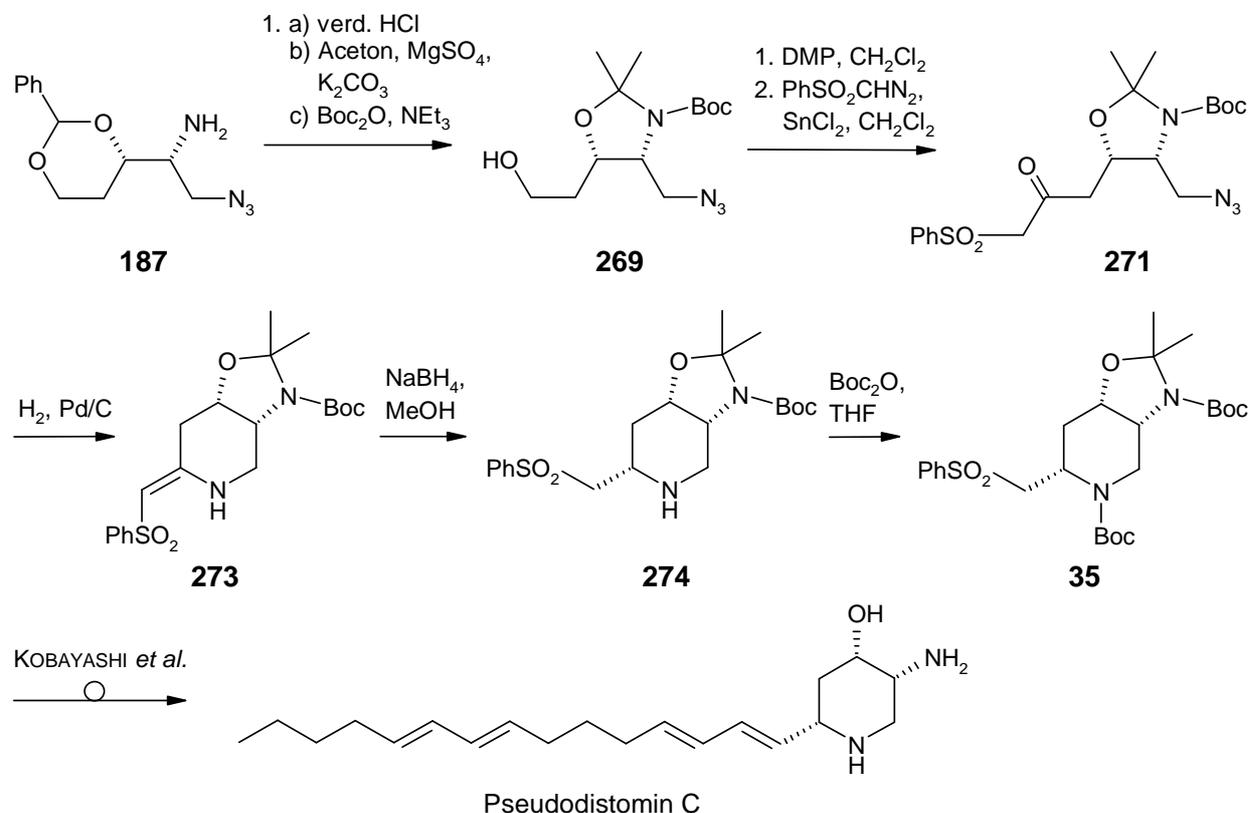
Die Umsetzung von **139** oder **159** mit Natriumazid in DMSO führt zu einem polaren Azidolacton, das vom DMSO weder extraktiv noch destillativ abgetrennt werden konnte. Das Problem wurde letztendlich über eine Umesterung zum offenkettigen Methylester unter gleichzeitiger Acetalisierung zu **180** gelöst (Schema 91). Nach der selektiven Reduktion der Esterfunktion in **180** wurde eine Umacetalisierung zum Benzylidenacetal **90** vorgenommen. Mit Triphenylphosphin reagiert der 1,2-Azidoalkohol **90** unter reduktiver Aminocyclisierung zu einem Aziridin, das nach Protonierung zum Aziridiniumion eine selektive Ringöffnung mit Natriumazid zu **187** ermöglicht. Die Syntheseroute sollte nun ohne Umwege über ein ungeschütztes Oxazolidinon fortgeführt werden, doch die geringe Löslichkeit des Oxazolidinons **201** in aprotischen Lösungsmitteln zwang zur Einführung einer lipophilen Schutzgruppe. Erste Versuche zu einer BOM-Schutzgruppeneinführung scheiterten und nach erfolgreicher Darstellung eines TBDMS-Derivats musste eingesehen werden, dass die Schutzgruppe für das weitere Synthesevorhaben nicht geeignet war. Ein vorläufiger Erfolg konnte über die Einführung einer MPM-Schutzgruppe verbucht werden. Das freie Amin **187** wurde hierzu nacheinander mit Chlorameisensäuremethylester und *p*-Methoxybenzylbromid geschützt und nach Hydrolyse des Acetals **220** das Methylcarbamat basenkatalysiert zum Oxazolidinon **209** cyclisiert. Eine DMP-Oxidation von **209** lieferte den Aldehyd **222**, der nun problemlos extraktiv isoliert werden konnte. Der Aldehyd könnte nun wie in der ersten

Syntheseroute geschehen, über die Tandem Wittig-[3+2]-Cycloaddition zu einem Homopipicolinsäure-Derivat umgesetzt werden. Da es aber schwierig sein dürfte, ausgehend von diesem Grundkörper die Seitenkette von Pseudodistomin C aufzubauen, sollte der Aldehyd **222** auf irgendeine Weise nur um eine C<sub>1</sub>-Einheit erweitert werden, so dass der Aufbau eines Pipicolinsäure-Derivats möglich wird. Um dies zu erreichen, sollte eine zu den Tandem Wittig-[3+2]-Cycloadditionen analoge Tandem Sulfonyl-HWE-[3+2]-Cycloaddition durchgeführt werden. Bei einem Test mit 5-Azidopentanal blieb die Reaktion jedoch auf der Stufe des Triazolins stehen. Im zweiten Anlauf wurde mit Phenylsulfonyldiazomethan eine CH-Insertion in die Aldehydfunktion mit Erfolg getestet und auf **222** übertragen. Die unter sehr milden Bedingungen ablaufende Reaktion lieferte zwar das Azidoketon **260**, doch dessen nachfolgende Hydrierung führte unerwarteterweise zu einer vollständigen Zersetzung des Edukts. Die Ursache der Zersetzung liegt sehr wahrscheinlich an einer Tautomerisierung des intermediär auftretenden vinylogenen Sulfonamids zum internen Enamin, das daraufhin die



Schema 91: Löslichkeitsprobleme von **201** verhindern die Darstellung des Aldehyds **202**.

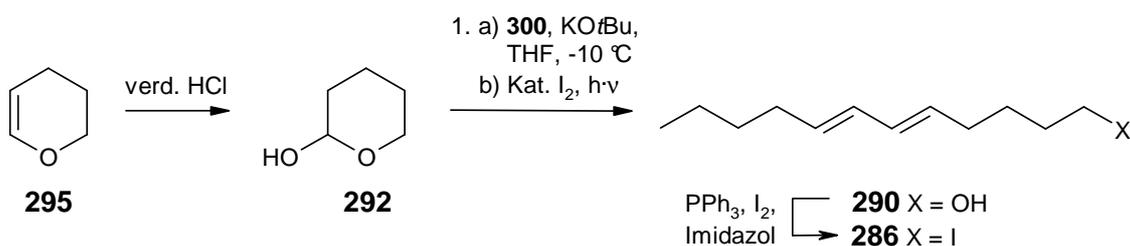
Oxazolidinonfunktion eliminiert. Nachdem LANGLOIS anstelle der Azidofunktion in **271** ein entsprechend Cbz-geschütztes Amin zum Piperidin **274** hydrieren konnte, wurde ursprünglich davon ausgegangen, dass über die Darstellung von **271** der Aufbau des Piperidin-Grundkörpers **35** auf jeden Fall gelingen muss.<sup>[80]</sup> Das Benzylidenacetal **187** musste daher über eine eher ungewöhnliche Reaktionssequenz zum Boc-geschützten Isopropylidenacetal **269** umacetalisiert werden (Schema 92). Das Azidoketon **271** konnte über die anschließende Oxidation zum Aldehyd und dessen Umsetzung mit Phenylsulfonyldiazomethan erhalten werden. Unglücklicherweise führte auch dessen Hydrierung in verschiedenen Durchführungsvarianten lediglich zu einer Zersetzung des Edukts. Dank einer von MICHAEL *et al.* entwickelten Reduktionsmethode konnte dieses Problem jedoch gelöst werden.<sup>[233]</sup> Nach Vorhydrieren von **271** wurde das entstehende vinyloge Sulfonamid **273** mit Natriumborhydrid in Methanol reduziert und zum Piperidin-Grundkörper **35** geschützt. Nachdem schon KOBAYASHI *et al.* das Pseudodistomin C über **35** synthetisiert haben, entspricht dieses Ergebnis streng genommen einer formalen Totalsynthese von Pseudodistomin C.<sup>[74]</sup> Wen stört da schon, dass die von KOBAYASHI *et al.* hergestellte Schlüsselverbindung **35** eine völlig andere spez. Drehung besitzt, als das hier synthetisierte **35**, mal ganz abgesehen von dessen Schmelzpunkt? Das von LANGLOIS veröffentlichte <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum von **274** und dessen



Schema 92: Formale Totalsynthese von Pseudodistomin C.

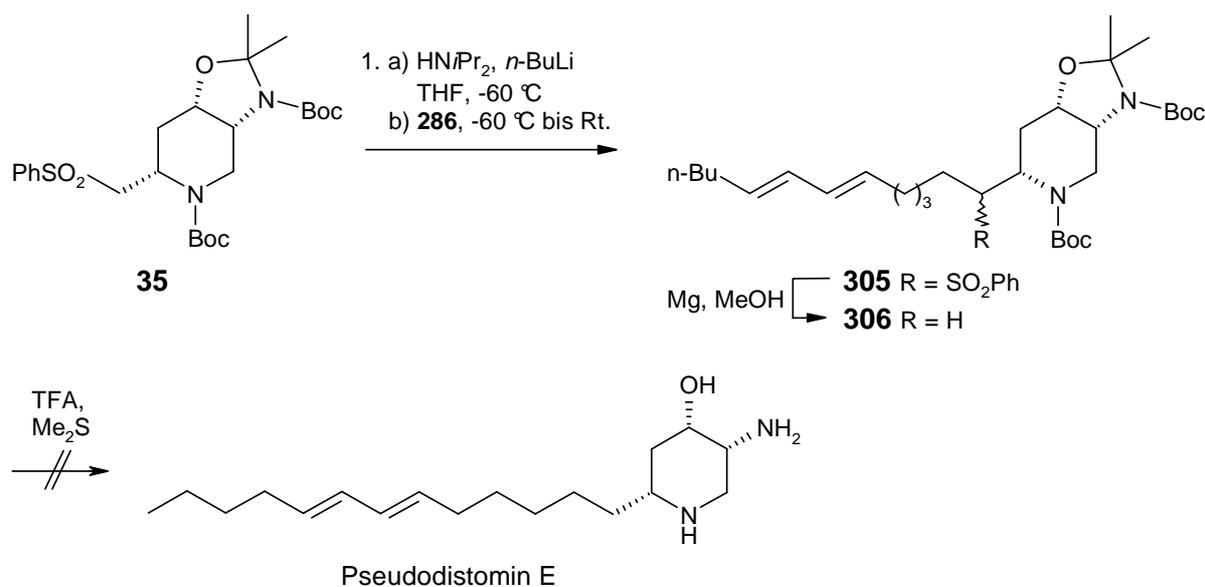
spez. Drehung stimmen mit den Daten des hier synthetisierten **274** mehr oder weniger überein, doch seltsamerweise hat LANGLOIS die Synthese ab dieser Stufe nicht weiter verfolgt, und das bei einer Ausbeute von 76%, die nach eigenen Erfahrungen mit **260** und **271** nicht nachvollzogen werden kann.<sup>[80]</sup>

Die verfügbare Menge an **35** genügte nicht für eine endgültige Totalsynthese des Pseudodistomin C. Der neue Syntheseplan sah aber auch die kürzere Synthese von Pseudodistomin E vor, wobei die Seitenkettensynthesen für Pseudodistomin C und E gegenüber den literaturbekannten Synthesen erheblich vereinfacht wurden.



#### Schema 93: Synthese des Seitenkettenfragments für Pseudodistomin E.

So wurde **295** mit verd. Salzsäure in das Halbacetal **292** überführt und mit dem semistabilisierten Wittig-Reagens **300** der Seitenkettenalkohol **290** synthetisiert (Schema 93). **290** kann entweder in zwei Stufen in den Seitenkettenaldehyd **17** für die Darstellung von Pseudodistomin C, oder einstufig in das Iodalkan **286** für die Darstellung von Pseudodistomin E überführt werden. Die nukleophile Substitution des Iodalkans **286** mit dem Lithiumsalz von



Schema 94: Synthese des vollständig geschützten Pseudodistomin E **306**. Der Versuch einer sauer katalysierten Entschützung gelang nicht.

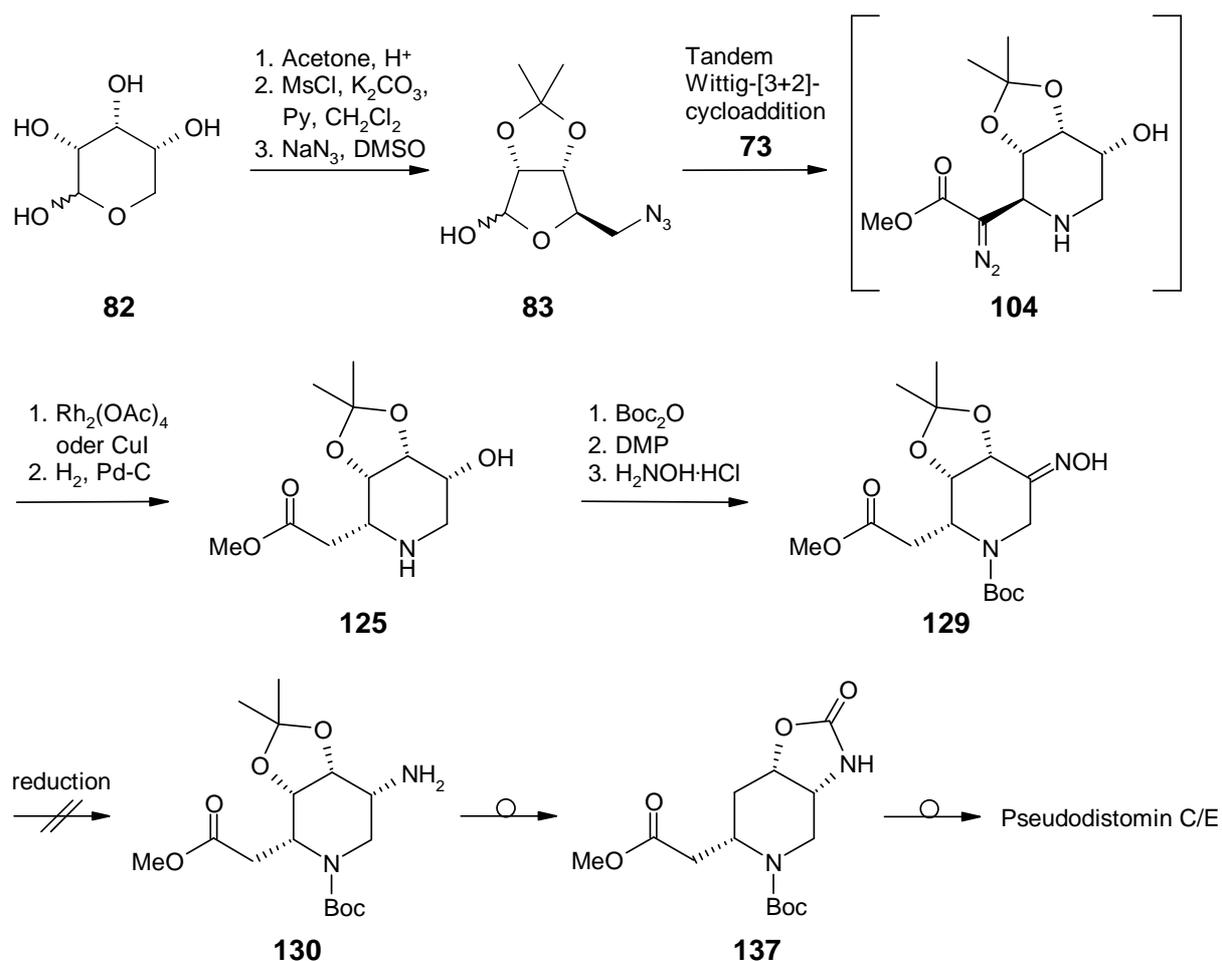
**35** führte zu **305**, worauf die Phenylsulfongruppe mit Magnesium reduktiv zum vollständig geschützten Pseudodistomin E **306** entfernt wurde (Schema 94). Der Versuch einer säurekatalysierten Schutzgruppenabspaltung lieferte verschiedene Zersetzungsprodukte, deren spektroskopische Untersuchung nicht für das Pseudodistomin E sprachen. Falls es aber gelingt, auf der Stufe von **222** den Ringschluss zum gesättigten Piperidin über die neue Reduktions-Methode herzustellen, könnte das Oxazolidinon in der letzten Stufe unter den besser geeigneten basischen Bedingungen hydrolysiert werden.

**Die hier vorgestellte Synthese ist von Grund auf neu konzipiert und ermöglicht die Darstellung des literaturbekannten Piperidin-Grundkörpers 35 ausgehend von Acrolein in einer Ausbeute von 1,4% (incl. kinetische Racematspaltung). Die Molekularmasse nimmt dabei von Edukt zu Produkt um den Faktor 9.1 zu, wodurch beispielsweise aus 48 ml preiswertem Acrolein immerhin 5.2 g des Grundkörpers 35 synthetisiert werden können. Die Synthese ist mit etwa 13 Synthesestufen kürzer als die auf L-Pyroglutaminsäure basierenden Synthesen und benötigt abgesehen davon keine teuren Reagenzien. Zudem wurde gezeigt, dass ganz allgemein ein 2-(Phenylsulfonylmethyl)-piperidin nicht nur über die Julia-Olefinierung, sondern auch über eine simple nukleophile Substitution mit einer Seitenkette versehen werden kann. Ein derartiger Grundkörper ist daher besonders gut geeignet, verschiedene Derivate eines  $\alpha$ -substituierten Piperidins für einen Reihentest vorzubereiten. Die verschiedenen nicht racemischen 2-(Phenylsulfonylmethyl)-piperidine könnten dabei über die neu entwickelte Methode hergestellt werden. Die hier vorgestellte, völlig neue Syntheseroute bietet aber zudem noch interessante Variationsmöglichkeiten, um weitere chirale Piperidin-Grundkörper oder offenkettige Sphingolipide zu synthetisieren.**

## 8 Summary and Perspectives

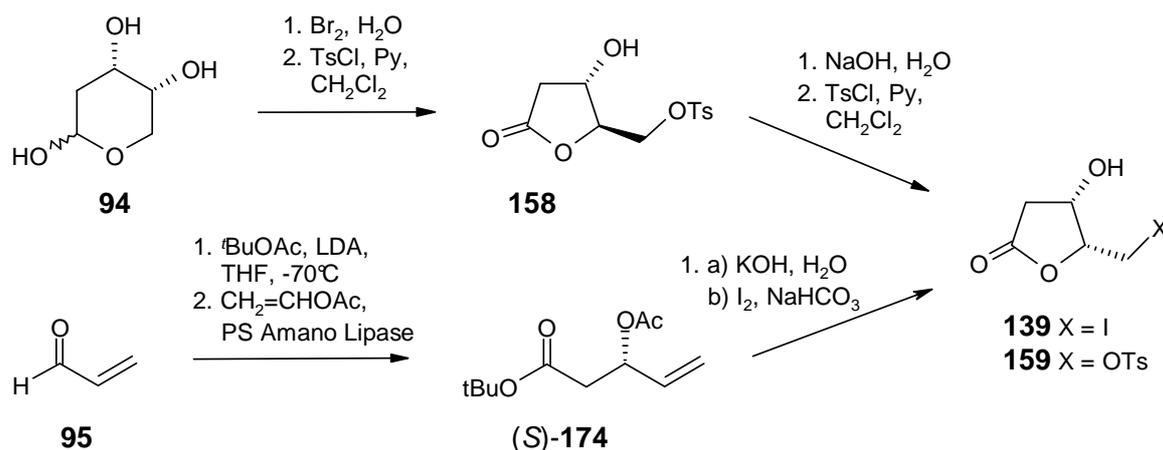
The first known piperidine alkaloids of marine origin, isolated by ISHIBASHI *et al.* in 1987 from the tunicate *Pseudodistoma kanoko*, are the Pseudodistomines A and B.<sup>[39]</sup> From the same tunicate Pseudodistomine C was isolated in 1995.<sup>[40]</sup> The amphiphilic piperidin alkaloids show an antitumor activity against certain leukemic cells derived from mice, whereas Pseudodistomine C also exhibits an antitumor activity against human HeLa-derived cancer cells KB (IC<sub>50</sub> = 2.6 µg/ml). Additional Pseudodistomines were isolated in 1997 by FREYER *et al.* from the tunicate *Pseudodistoma megalarva*.<sup>[42]</sup> Pseudodistomin C attracted particularly attention by an activity profile seemingly comparable with amsacrine (amsidyl®). However, studies on the yeast stem *Saccharomyces cerevisiae* showed, that in contrast to amsacrine the cytotoxicity doesn't depend on a DNA-damaging effect. Therefore further examinations on a synthetical approach to this unique substance class are in progress, because an isolation of greater amounts of Pseudodistomine ist very difficult, regarding the low ingredient content of the tunicates. Except for Pseudodistomine E all known Pseudodistomines could hitherto be prepared by total synthesis (Chapter 1.6). The yields of the elaborate multistep synthesis were more or less in the range of milligrams, if the synthesis succeeded at all. Up to now at least no single case is known, in which a synthetic Pseudodistomin was brought to a pharmacological test. Apart from the known total synthesis of Pseudodistomin C,<sup>[74]</sup> in which KOBAYASHI *et al.* pretends to succeed in getting 4.1 mg unpure Pseudodistomin C outgoing from D-Serin, there were still a few unsuccessful efforts based on L-Pyroglutamic acid.<sup>[77,76,78]</sup> Hence, the aim of the present work consists in the development of a new, preferably efficient synthesis of Pseudodistomin C.

The original plan was based on a synthesis of azasugars developed by HERDEIS and SCHIFFER starting from D-Ribose.<sup>[90]</sup> In an optimized modification D-Ribose **82** was converted to its isopropylidene acetal and mesylated selectively at the primary hydroxy function (Scheme 95). A subsequent azid introduction resulted in Azidolactol **83**, which was converted by a tandem Wittig-[3+2]-cycloaddition to diazoester **104**. A rhodium(II)-catalyzed extrusion of nitrogen with subsequent hydrogenation resulted in piperidine **125**. The piperidine nitrogen was provided with a Boc-protection group, whereon the hydroxy function was oxidised to the ketone and converted further to oxime **129**. All efforts to convert **129** or also **81** to amine **130**, however, remained without success, probably due to steric overload. Thus, the planned synthesis via the piperidylacetic acid **137** could not be continued.



**Scheme 95: First synthetic approach starting with D-Ribose.**

In order to achieve the synthetic target nevertheless, an entirely new synthetic strategy has been developed. With sophisticated multistep syntheses it is of particular relevance, that the last steps lead clearly and unambiguously to the target as far as possible. Therefore in the retrosynthetic analysis Julia olefination was first of all quite unspectacularly taken over from the known synthesis.<sup>[74]</sup> In general such a project can only start from a very inexpensive starting material, but the logical retrosynthetic steps ended in a 2-deoxy-L-xylonolactone. At first it was not clear how a sufficient quantity of lactone can be synthesized. An entirely new synthesis approach should start from (*S*)- $\beta$ -Hydroxy- $\gamma$ -butyrolacton, but the synthesis got stuck in the stage of development, after the 2-deoxy-L-xylonolactone could be prepared by two other routes. Via a brom oxidation with subsequent tosylation of 2-deoxy-D-ribose **94** 2-deoxy-D-ribonolacton **158** was prepared, which was converted to 2-deoxy-L-xylonolacton **159** analog to a synthetic protocol of MALLE *et al.* (Scheme 96).<sup>[128]</sup> Alternatively 2-deoxy-L-xylonolactone **139** can be prepared analog to a literature known protocol. The aldol addition of the lithiunenolate of *tert*-butylacetate to **95** led to *tert*-butylester (*S*)-**174** after enzymatic

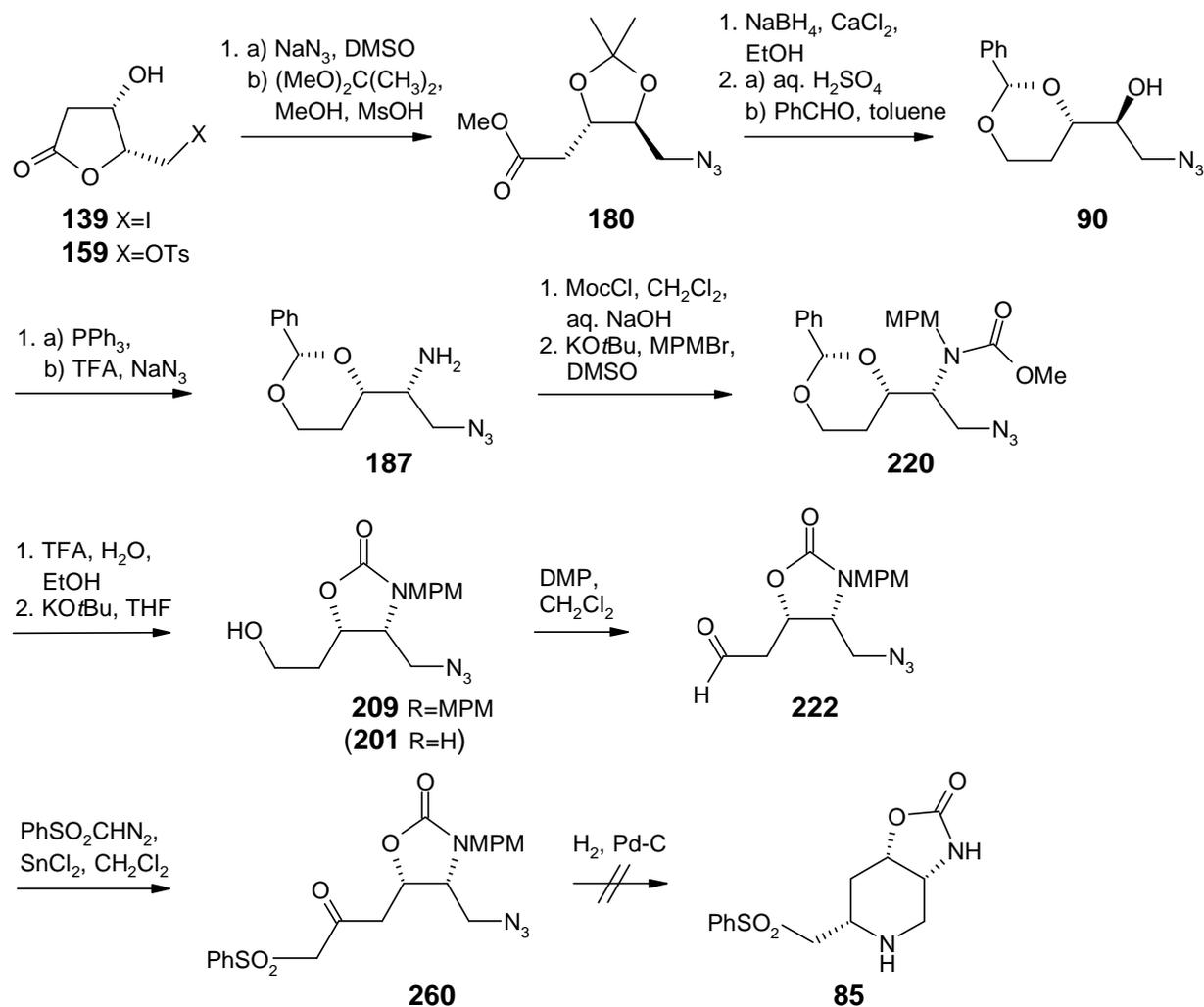


Scheme 96: Synthesis of L-Xylonolacton **159** starting with **94** and **95**.

chiral resolution. After alkaline hydrolysis of the ester, an iodolactonization to **139** could be carried out.

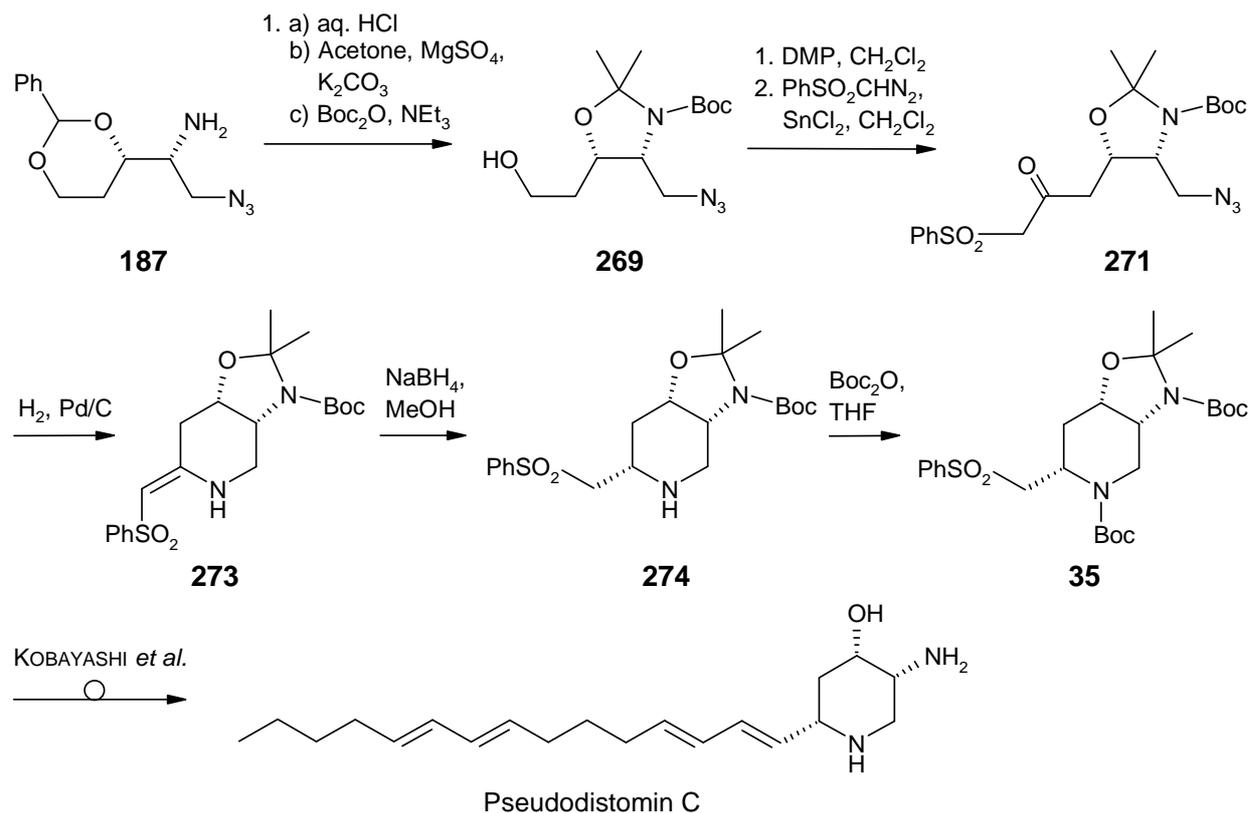
The conversion of **139** or **159** with sodium azide in DMSO led to a polar azidolactone, that could not be separated from DMSO neither extractively nor distillatively. Finally the problem was solved by a transesterification to the open-chain methylester under simultaneous acetalisation to **180** (Scheme 97). After the selective reduction of the ester function in **180** a transacetalisation was carried out leading to benzylidene acetal **90**. With triphenylphosphine 1,2-azidoalcohol **90** reacts under reductive aminocyclisation to an aziridine, facilitating a selective ring opening with sodium azide to **187** after protonation to the aziridinium ion. Now the synthetic route should be continued without detours via an unprotected oxazolidinone, but the slight solubility of the oxazolidinone **201** in aprotic solvents made the introduction of a lipophilic protection group necessary. Initial attempts introducing a BOM-protecting group failed and after the successful preparation of a TBDMS-derivate it had to be accepted, that this protection group was not suitable for the ongoing synthetic project. A preliminary success could be achieved by the introduction of a MPM-protecting group. For this the free amine **187** was protected one after the other with methylchloroformate and *p*-methoxybenzylbromide and after hydrolysis of acetal **220** the methylcarbamate was cyclized base catalyzed to oxazolidinone **209**. A DMP-Oxidation of **209** provided aldehyde **222**, which could be isolated extractively without any problem. Now the aldehyde could be converted to a homopipicolinic acid by a tandem Wittig-[3+2]-cycloaddition as carried out in the first synthetic route. Since it should be difficult to build up the sidechain of Pseudodistomin C out of this key compound, aldehyde **222** should be extended somehow with only one C<sub>1</sub>-unit, so that it would be possible to build up a pipicolinic acid. To achieve this, a tandem Wittig-[3+2]-cycloaddition analogue tandem sulfonyl-HWE-[3+2]-cycloaddition should be realized. During a test with

5-azidopentanal the reaction stopped at the stage of the triazoline. In a second approach with phenylsulfonyldiazomethane, a *CH*-insertion in the aldehyd function was successfully tested and transferred to **222**. The reaction, proceeding under very mild conditions, indeed provided the azidoketone **260**, but its subsequent hydrogenation unexpectedly led to a complete decomposition of the reactant.



Scheme 97: Solubility problems with **201** prevented the synthesis of aldehyde **202**.

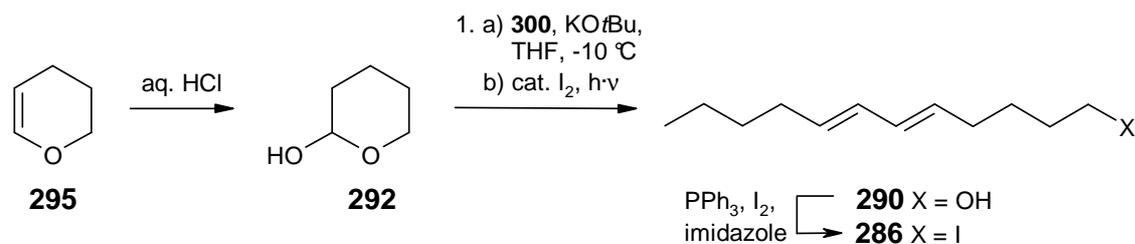
The reason for decomposition probably lay in a tautomerization of the intermediate appearing sulfonamide to the internal enamine, subsequently eliminating the oxazolidinone function. Since LANGLOIS could hydrogenate a corresponding Cbz-protected amine instead of an azido function in **271** to piperidine **274**, it was initially assumed, that by preparing of **271** the buildup of piperidine compound **35** would be successful in any case.<sup>[80]</sup> Therefore Benzylideneacetal **187** had to be transacetalated by a rather unusual reaction sequence to the Boc-protected isopropylideneacetal **269** (Scheme 98). Azidoketone **271** could be obtained by the subsequent oxidation to the aldehyde and its conversion with phenylsulfonyldiazomethane.



**Scheme 98: Formal total synthesis of Pseudodistomin C.**

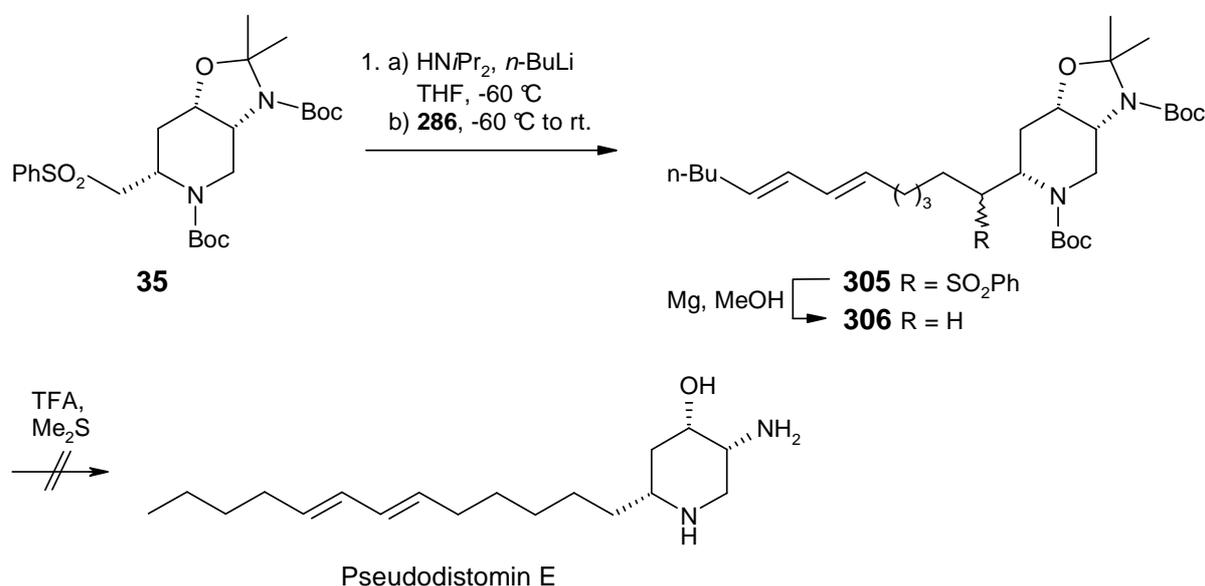
Unfortunately its hydrogenation in various performance modifications also led to a decomposition of the reactand. Thanks to a reduction method developed by MICHAEL *et al.* the problem could be solved.<sup>[233]</sup> After prehydrogenation of **271**, the vinylogue sulfonamid **273** was reduced with sodium borohydride in methanole and protected to piperidine compound **35**. Since KOBAYASHI *et al.* synthesized the Pseudodistomine C with **35**, the result corresponds strictly speaking to a formal synthesis of Pseudodistomin C.<sup>[74]</sup> Who cares there about that the key compound **35** synthesized by KOBAYASHI *et al.* has got a quite different optical rotation than the **35** synthesized in here, not to mention the melting point? The <sup>1</sup>H-NMR-Spectrum and the optical rotation of **274** published by LANGLOIS corresponds more or less with the data of the herein synthetisized **274**, but strangely LANGLOIS didn't continue the synthesis at this stage further, despite a yield of 76%, which couldn't be reproduced with **260** and **271** at own experience.<sup>[80]</sup>

The available amount of **35** was not sufficient for a final synthesis of Pseudodistomin C. However, the new synthetic plan provided also the shorter synthesis of Pseudodistomin E, whereby the sidechain syntheses for Pseudodistomin C and E were significantly simplified compared to the literature known syntheses. So, with dilute hydrochloric acid **295** was converted into the half-acetal **292**, followed by the synthesis of sidechain alkohole **290** with



Scheme 99: Synthesis of the sidechain fragment for Pseudodistomin E.

the semistabilized Wittig reagent **300** (Scheme 99). Alkohole **290** can either be converted by two steps into the sidechain aldehyde **17** for the preparation of Pseudodistomin C, or by one step into iodoalkane **286** for the preparation of Pseudodistomine E. The nucleophilic substitution of iodoalkane **286** with the lithium salt of **35** led to **305**, whereon the phenylsulfone group was removed reductively by magnesium to get the fully protected Pseudodistomine E **306** (Scheme 100). The attempt of an acid catalysed protecting group elimination delivered various decomposition products, whose spectral analysis didn't give evidence of Pseudodistomin E. But if it is possible to accomplish the ringclosure on stage **222** by the new reduction method, the oxazolidinone could be hydrolyzed in the final stage by superior basic conditions.

Scheme 100: Synthesis of the fully protected Pseudodistomin E **306**. The attempt of a acid catalysed deprotection doesn't work.

The herein presented synthesis is redesigned from *ab initio* and facilitates the preparation of the literature known piperidine relais compound **35** in a yield of 1.4% (incl. chiral resolution) starting with acroleine. Thereby the molecular mass increases from reactand to product by the factor 9.1, whereas for example at least 5.2 g of

compound 35 can be synthesized from 48 ml inexpensive acroleine. With about 13 steps the synthesis is shorter than the L-pyroglutaminic acid based syntheses and apart from this does not require expensive reagents. Furthermore it has been shown, that a 2-(phenylsulfonylmethyl)-piperidine derivative can be attached with a sidechain not only by a Julia olefination but also by a simple nucleophilic substitution. Therefore a key compound like this is particularly suitable for preparing various derivatives of an  $\alpha$ -substituted piperidine for serial assays. Therefore the various chiral 2-(phenylsulfonylmethyl)-piperidine derivatives could be synthesized by the developed new method. Moreover, the herein presented, completely new synthetic route offers additional interesting variation possibilities to synthesize other chiral piperidine relais compounds or open-chain sphingolipids.



### **III EXPERIMENTELLER TEIL**

## 9 Allgemeine Methoden

### 9.1 Verwendete Geräte

*Schmelzpunkte:* Sämtliche Schmelzpunkte wurden in offener Kapillare an einem Schmelzpunktgerät Typ 510 der Fa. *Büchi, Flavil*, Schweiz, bestimmt und wurden nicht korrigiert.

*Spezifische Drehwerte:* Bei Angabe der Konzentration mit drei Nachkommastellen wurde der Drehwert an einem *Jasco P-1020 Polarimeter* der *JASCO Corporation, 2967-5 Ishikawa-cho, Hachioji City, Tokio 192-8537, Japan* innerhalb der Geschäftsräume der *Innochemie GmbH, Friedrich-Bergius-Ring 15, D-97076 Würzburg*, aufgenommen. Die Küvette wurde über ein *JULABO F12 Refrigerated/Heating Circulator, JULABO Labortechnik GmbH, Eisenbahnstrasse 45, D-77960 Seelbach, Germany*, gekühlt ( $\Delta\vartheta = 0.1^\circ \text{C}$ ).

Bei Angabe der Konzentration mit zwei Nachkommastellen wurde der Drehwert an einem Polarimeter 241 der Fa. *Perkin-Elmer, MA, USA*, ( $\text{Na}_\text{D}$ -Linie,  $\lambda = 589 \text{ nm}$ ) gemessen und nach der Biot-Formel ausgerechnet.

*Elementaranalysen:* Die Elementaranalysen wurden im *Institut für Anorganische Chemie der Universität Würzburg* durchgeführt. Dabei verwendete Geräte waren *Carlo Erba 1106* und *Leco Instruments CHNS-932, LECO Instrumente GmbH, Mönchengladbach*.

*Infrarotspektren (IR):* Alle IR-Spektren wurden unverdünnt (neat) an einem *JASCO FT/IR-4100 type A* Spektrometer mittels einer ATR-Einheit innerhalb der Geschäftsräume der *Innochemie GmbH, Friedrich-Bergius-Ring 15, D-97076 Würzburg*, aufgenommen. Die Wellenzahl wird mit  $\nu$  bezeichnet und ist in der Einheit  $\text{cm}^{-1}$  angegeben. Die Kennzeichnung der Signalintensität erfolgt mit folgenden Abkürzungen: w = schwach, m = mittel, s = stark.

*Kernresonanzspektren ( $^1\text{H-NMR}$ ,  $^{13}\text{C-NMR}$ ):* Die  $^1\text{H-NMR}$ -Spektren wurden bei 300 K und einer Frequenz von 400.13 MHz, die  $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektren bei einer Frequenz von 100.61 MHz an einem Spektrometer der Fa. *Bruker Biospin GmbH, Silberstreifen, D-76287 Rheinstetten/Karlsruhe*, vom Typ Avance 400 aufgenommen. Die chemische Verschiebung ( $\delta$ ) der Signale ist in ppm angegeben, die Kopplungskonstanten  $J$  in Hertz (Hz). Als interner

Standard dienten die Signale der Restprotonen des verwendeten deuterierten Lösungsmittels bei  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren [ $\delta(\text{CDCl}_3) = 7.26 \text{ ppm}$ ], [ $\delta(\text{DMSO-}d_6) = 2.50 \text{ ppm}$ ], [ $\delta(\text{D}_2\text{O}) = 4.79 \text{ ppm}$ ] und bei  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren dessen  $^{13}\text{C}$ -Resonanzsignale [ $\delta(\text{CDCl}_3) = 77.00 \text{ ppm}$ ], [ $\delta(\text{DMSO-}d_6) = 39.52 \text{ ppm}$ ]. Die Multiplizität der Signale wird durch folgende Abkürzungen wiedergegeben: s = Singulett, d = Dublett, t = Triplett, q = Quartett, quint = Quintett, sext = Sextett, sept = Septett, m = Multiplett, br = breit, dd = Dublett von Dublett, ddd = Dublett von Dublett von Dublett, dddd = Dublett von Dublett von Dublett von Dublett, p = pseudo, br = breit. Die Zuordnung der  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -Signale erfolgte über 2D-Korrelationsspektren (COSY, HMQC, NOESY). Die Protonen von Methylen-Gruppen (soweit unterscheidbar) wurden mit  $\text{H}_a$  (kleinere Verschiebung) und  $\text{H}_b$  (höhere Verschiebung) benannt.

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

## 9.2 Chromatographische Methoden

*Dünnschichtchromatographie (DC):* Es wurden DC-Fertigplatten aus Aluminium mit Kieselgel 60  $\text{F}_{254}$  von 0.25 mm Schichtdicke der Fa. *Merck* verwendet. Zur Detektion der Substanzen wurde die Fluoreszenzlöschung bei 254 nm und die Anfärbung mit Iod-Dampf genutzt. In einzelnen Fällen wurde die Detektion der Substanzen durch starkes Erhitzen erreicht.

*Säulenchromatographie (SC):* Als Füllmaterial wurde Kieselgel (Korngröße 0.063–0.200 mm) der Fa. *Merck* benutzt. Die Säulen wurden nass befüllt. Die Laufmittelzusammensetzung für DC und SC sind in Volumenteil angegeben.

## 9.3 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 aufgereinigte Substanz und wurden in einigen Fällen nicht optimiert.

## 9.4 Reagenzien

Reagenzien wurden von den Firmen *Fluka*, *Aldrich*, *Acros* und *Merck* bezogen. Falls notwendig wurden die Reagenzien durch geeignete Maßnahmen wie Destillation oder Umkristallisation gereinigt.

## 10 Darstellung der Reagenzien

Folgende Reagenzien wurden entsprechend der angegebenen Literaturstellen synthetisiert:

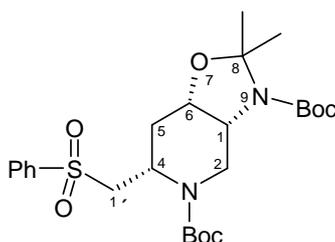
- **Methoxycarbonylmethylen(triphenyl)phosphoran (73)** aus Bromessigsäuremethylester und Triphenylphosphin.<sup>[253]</sup>
- **Formylmethyl(triphenyl)phosphoran** aus Chloracetaldehyd und Triphenylphosphin.<sup>[254,255]</sup>
- **Dess-Martin Periodinan (DMP)** aus Anthranilsäure.<sup>[256]</sup>
- **5-Brompentanal** durch Reduktion des Methylesters **303** mit DIBALH analog einer Vorschrift von SOMEKAWA *et al.* (Ausbeute: 87%; Lit.<sup>[257]</sup> ausgehend vom Ethylester 84%; analytische Daten siehe Lit.<sup>[258]</sup>)

## 11 Darstellung der Substanzen

Die folgenden Versuchsvorschriften sind nach aufsteigender Verbindungsnummer geordnet.

### (1*R*,4*S*,6*S*)-Di-*tert*-butyl -4-[(phenylsulfonyl)methyl]-8,8-dimethyl-3,9-diaza-7-oxabicyclo[4.3.0]nonan-3,9-carboxylat (35)

C<sub>25</sub>H<sub>38</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>S (510.64)



81 mg (0.20 mmol) **274** werden in 0.5 ml abs. Tetrahydrofuran gelöst, 0.1 ml Triethylamin und 252 mg (1.15 mmol) Pyrokohlensäuredi-*tert*-butylester zugegeben und bei 45 °C 2 Tage gerührt. Das Lösungsmittel wird am Rotavapor entfernt und der Rückstand aus Methanol umkristallisiert.

**Ausbeute:** 95 mg (0.19 mmol, 94%)  
**Schmp.:** 142 °C; Lit.<sup>[74]</sup> 68 °C  
**Spez. Drehung:**  $[\alpha]_D^{20} = +15.8^\circ$ ; (c = 8.7 in CDCl<sub>3</sub>);  
 Lit.<sup>[74]</sup>  $[\alpha]_D^{25} = -0.6^\circ$ ; (c = 1.0 in CHCl<sub>3</sub>)  
**R<sub>f</sub>:** 0.60 (EtOAc)

**IR:**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 2986, 2968, 2938, 2873, 1699, 1689, (s, C=O), 1417, 1365, 1307, 1241, 1145, 874, 755, 691.

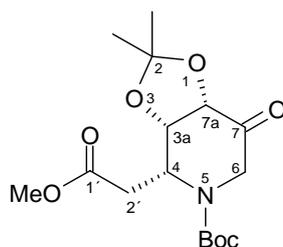
**<sup>1</sup>H-NMR\*** (400.13 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 1.31$ -1.68 (m, 24H, CH<sub>3</sub>), 1.89-2.66 (br. m, 3H, 2<sub>a</sub>-H und 5-H), 3.30-3.90 (br. m, 3H, 1-H, 1'<sub>a</sub>-H und 2<sub>b</sub>-H), 4.05-4.36 (br. m, 2H, 1'<sub>b</sub>-H und 6-H), 4.68-4.88 (br. m, 1H, 4-H), 7.49-7.57 (m, 2H, Ar-H), 7.58-7.65 (m, 1H, Ar-H), 7.83-7.94 (m, 2H, Ar-H).

**<sup>13</sup>C-NMR\*** (100.61 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 23.7, 24.8^\circ, 27.2, 28.2, 28.4^\circ$  (CH<sub>3</sub>), 29.4, 29.6° (C-5) 38.4, 39.6° (C-2), 43.1, 44.0° (C-4), 52.8 (br., C-1), 56.7, 57.2° (C-1'), 69.8, 70.0° (C-6), 79.9, 80.3°, 80.6° (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 93.2, 93.7° (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 127.5-128.3°, 129.2, 133.6, 139.3, 140.0° (Ar-C), 151.4, 151.8°, 153.6° (C=O).

\* Die Signale sind durch Boc-Rotamere verbreitert. Bei Signalaufspaltung ist das Rotamer mit „<sup>o</sup>“ gekennzeichnet.

**(3a*S*,4*R*,7a*S*)-4-Methoxycarbonylmethyl-2,2-dimethyl-7-oxo-1,3-dioxolo[4,5-*c*]piperidin-5-carbonsäure-*tert*-butylester (81)**

C<sub>16</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>7</sub> (343.38)



Zu einer Lösung von 10.5 g (30.4 mmol) **126** in 100 ml Dichlormethan werden 19.4 g (45.6 mmol) Dess-Martin Periodinan gegeben und innerhalb von 10 min 25 ml wassergesättigtes Dichlormethan zugetropft. Nach 4 h wird der Ansatz mit 300 ml 10%iger Natriumthiosulfatlösung gerührt und innerhalb von 10 min durch Zugabe von Natriumhydrogencarbonat neutralisiert. Mehrfache Extraktion mit Dichlormethan liefern nach Trocknen der vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat und Entfernen des Dichlormethans i. Vak. 10.0 g Rohprodukt, welches mit Dichlormethan/Ethylacetat (3:1) chromatographiert wird.

**Ausbeute:** 9.60 g (28.0 mmol, 92%) farbloses Öl

**Spez. Drehung:**  $[\alpha]_D^{20} = +9.2$  (c = 0.324 in MeOH)

**R<sub>f</sub>:** 0.56 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/AcOEt 1:1) / R<sub>f</sub>(Edukt): 0.37

**IR:**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 2979, 2939 (w, CH), 1737 (s, C=O Ester), 1697 (br. s, C=O Boc/Keton), 1367, 1156.

**<sup>1</sup>H-NMR (400.13 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  (ppm) = 1.26, 1.36 [je s, 3H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 1.37 [br. s, 9H, OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 2.06 (dd, <sup>2</sup>J<sub>2'a,2'b</sub> = 15.2 Hz, <sup>3</sup>J<sub>2'a,4</sub> = 9.1 Hz, 2'-H<sub>a</sub>), 2.46 (dd, <sup>2</sup>J<sub>2'b,2'a</sub> = 15.3 Hz, <sup>3</sup>J<sub>2'b,4</sub> = 6.7 Hz, 2'-H<sub>b</sub>), 3.54 (s, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.56-3.81 (m, 1H, 6-H<sub>a</sub>), 4.18-4.51 (m, 1H, 6-H<sub>b</sub>), 4.46 (d, 1H, <sup>3</sup>J<sub>7a,3a</sub> = 9.1 Hz, 7a-H), 4.78 (dd, <sup>3</sup>J<sub>3a,7a</sub> = 8.8 Hz, <sup>3</sup>J<sub>3a,4</sub> = 7.3 Hz, 3a-H), 5.02-5.17 (m, 1H, 4-H).

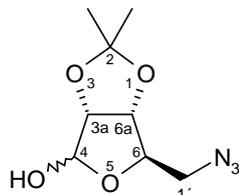
**<sup>13</sup>C-NMR (100.61 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  (ppm) = 24.7, 26.2 [je C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 28.5 [OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 32.8 (C-2'), 49.3 (br., C-6), 50.6 (br., C-4), 52.2 (CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 74.2 (C-3a), 77.7 (C-7a), 81.8

[OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 111.6 (C-2), 154.3 (NCO<sub>2</sub>tBu), 170.9 (CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 203.9 (C=O).

**Elementaranalyse (%)**: ber.: C 55.97 H 7.34 N 4.08  
gef.: C 51.43 H 6.75 N 4.30

**(3a*R*,6*R*,6a*R*)-6-Azidomethyl-2,2-dimethyl-tetrahydro-furo[3,4-*d*]-1,3-dioxol-4-ol, 5-Azido-5-deoxy-2,3-[O,O]-isopropyliden-D-ribofuranose (83)**

C<sub>8</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> 215.21



Bei Raumtemp. werden zu 2.12 g (7.91 mmol) Mesylat  $\beta$ -**98**, 1.03 g (15.81 mmol) Natriumazid und 8.00 ml abs. DMSO gegeben. Das Reaktionsgemisch wird in einem vorgeheizten Ölbad 14 h lang auf 75 °C erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemp. werden 50 ml Aceton zugegeben und vom Niederschlag abfiltriert. Das Aceton wird i. Vak. entfernt und 100 ml Wasser. Anschließend wird mehrfach mit insg. 200 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser und ges. NaCl-Lösung gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt.

**Ausbeute:** 1.46 g (6.78 mmol, 86%)

**Spez. Drehung:**  $[\alpha]_D^{20} = +2.6^\circ$  (c = 1.00 in CHCl<sub>3</sub>);

L-Enantiomer, Lit<sup>[94]</sup>:  $[\alpha]_D^{26} = +1.1^\circ$  (c = 0.89 in CHCl<sub>3</sub>)

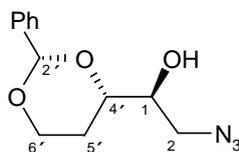
**R<sub>f</sub>:** 0.66 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 9:1)

**IR:**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3431 (m, br., OH), 2988, 2942 (w, w, C-H), 2101 (s, N<sub>3</sub>), 1375, 1210, 1067, 866 (m, s, s, s).

Spektrendaten des  $\beta$ -Epimeren (Epimerengemisch  $\alpha/\beta = 15 : 85$ ):

**<sup>1</sup>H-NMR (400.13 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  (ppm) = 1.26, 1.42 [je s, je 3H, je (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C], 3.32 (dd, <sup>2</sup>J<sub>1'a,1'b</sub> = 12.6 Hz, <sup>3</sup>J<sub>1'a,6</sub> = 5.8 Hz, 1H, CHH), 3.50 (dd, <sup>2</sup>J<sub>1'b,1'a</sub> = 12.6 Hz, <sup>3</sup>J<sub>1'b,6</sub> = 7.3 Hz, 1H, CHH), 4.07 (br., 1H, OH), 4.23-4.28 (m, 1H, 6-CH), 4.56-4.60 (m, 2H, 3a-CH und 6a-CH), 5.40 (s, 1H, 4-CH).

**<sup>13</sup>C-NMR (100.61 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  (ppm) = 24.7, 26.3 [je (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C], 53.8 (CH<sub>2</sub>), 82.0 (C-3a oder C-6a), 85.3 (C-6), 85.8 (C-3a oder C-6a), 103.1 (C-4), 112.7 [C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>].

**(S)-2-Azido-1-((2'S,4'S)-2'-phenyl-1',3'-dioxinan-4'-yl)-ethanol (90) und 2-((4'S,5'S)-5'-Azidomethyl-2'-phenyl-1',3'-dioxolan-4'-yl)-ethanol (186)**C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> (249.27)

18.5 g (92.1 mmol) **181** werden mit 150 ml Wasser und 0.5 ml 10%iger Schwefelsäure versetzt und am Rotationsverdampfer bei 45 °C und 100 mbar durchmischt. Nach 1 h ist nur noch eine homogene Phase vorhanden, das Wasser wird am Rotavapor abdestilliert und der Rückstand mit 19.5 g (184 mmol) Benzaldehyd innig vermischt. Das Reaktionsgemisch wird mit Toluol am Wasserabscheider bis zur vollständigen Abscheidung des Wassers erhitzt. Nach Neutralisation mit 5 ml gesättigter Natriumcarbonatlösung wird die Toluolphase i. Vak. eingengt und eine Säulenchromatographie mit Dichlormethan/Methanol (49:1) durchgeführt.

Daten für (S)-2-Azido-1-((2'S,4'S)-2'-phenyl-1',3'-dioxinan-4'-yl)-ethanol (**90**):

**Ausbeute:** 12.2 g (48.8 mmol, 53%) schwach gelbliches Öl;  
17.7 g (70.9 mmol, 77%) werden nach Umacetalisierung von **186** erhalten.

**Spez. Drehung:**  $[\alpha]_D^{20} = +8.4$  (c = 0.253 in MeOH)

**R<sub>f</sub>:** 0.39 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 49:1)

**IR:**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3600-3100 (br., OH), 2965, 2926, 2859 (w, CH), 2095 (s, N<sub>3</sub>), 1452, 1396, 1098, 754, 698.

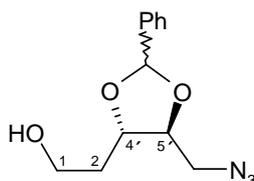
**<sup>1</sup>H-NMR (400.13 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  (ppm) = 1.46-1.51 (m, 1H, 5'-H<sub>a</sub>), 1.97-2.07 (m, 1H, 5'-H<sub>b</sub>), 2.62 (d, <sup>3</sup>J<sub>OH,1</sub> = 5.5 Hz, 1H, OH), 3.36 (A-Teil eines ABX-Systems, <sup>2</sup>J<sub>2a,2b</sub> = 12.8 Hz, <sup>3</sup>J<sub>2a,1</sub> = 5.9 Hz, 1H, 2-H<sub>a</sub>), 3.48 (B-Teil eines ABX-Systems, <sup>2</sup>J<sub>2b,2a</sub> = 12.8 Hz, <sup>3</sup>J<sub>2b,1</sub> = 4.6 Hz, 1H, 2-H<sub>b</sub>), 3.72-3.78 (m, 1H, 1-H), 3.95-4.02 (m, 2H, 1-H<sub>a</sub> und 4'-H), 4.32 (ddd, <sup>2</sup>J<sub>6'b,6'a</sub> = 11.5 Hz, <sup>3</sup>J = 5.1 Hz, <sup>3</sup>J = 1.2 Hz, 1H, 6'-H<sub>b</sub>), 5.56 (s, 1H, O<sub>2</sub>CHC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7.35-7.41 (m, 3H, Ar-H), 7.46-7.49 (m, 2H, Ar-H).

**<sup>13</sup>C-NMR (100.61 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  (ppm) = 26.7 (C-5'), 52.3 (C-2), 66.4 (C-6'), 73.0 (C-1), 77.0 (C-4'), 101.3 (O<sub>2</sub>CHPh), 126.0, 128.3, 129.1, 138.0 (Ar-C).

**Elementaranalyse (%):**

ber.:	C 57.82	H 6.07	N 16.86
gef.:	C 57.86	H 6.03	N 17.14

Daten für 2-((4'S,5'S)-5'-Azidomethyl-2'-phenyl-1',3'-dioxolan-4'-yl)-ethanol (**186**):



**Ausbeute:** 9.87 g (39.6 mmol, 43%) schwach gelbliches Öl

(Diastereomerenverhältnis ca. 1:1)

**Spez. Drehung:**  $[\alpha]_D^{20} = -83.5$  ( $c = 0.316$  in MeOH)

**R<sub>f</sub>:** 0.23 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 49:1)

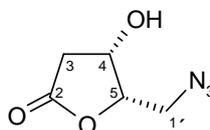
**IR:**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3600-3100 (br., OH), 2927, 2884 (w, CH), 2097 (s, N<sub>3</sub>), 1459, 1409, 1380, 1063, 759, 697.

**<sup>1</sup>H-NMR (400.13 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  (ppm) = 1.75-1.99 (m, 2H, 2-H), 2.50 (br. s, 1H, OH), 3.39-3.47 (A-Teil eines ABX-Systems, m, 1H, 5-H<sub>a</sub>), 3.50-3.58 (B-Teil eines ABX-Systems, m, 1H, 5-H<sub>b</sub>), 3.78-3.81 (m, 1H, 1-H), 4.00-4.05 (m, 1H, 4-H), 4.14-4.20 (m, 1H, 3-H), 5.93 (s, 1H, CHPh), 5.95 (s, 1H, CHPh), 7.36-7.42 (m, 3H, Ar-H), 7.48-7.51 (m, 2H, Ar-H).

**<sup>13</sup>C-NMR (100.61 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  (ppm) = 34.8, 35.0 (C-2, C-2'), 51.5, 51.9 (C-5, C-5'), 59.5, 59.6 (C-1, C-1'), 77.0, 78.0 (C-3, C-3'), 79.8, 80.8 (C-4, C-4'), 103.1, 103.5 (CHPh, CHPh'), 126.4, 126.5, 128.3, 128.3, 129.4, 129.4, 137.0, 137.0 (Ar-C).

**(4S,5S)-5-Azidomethyl-4-hydroxy-dihydrofuran-2-on (91)**

C<sub>5</sub>H<sub>7</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> (157.2)



134 mg (0.554 mmol) **139** und 54 mg (0.831 mmol) Natriumazid werden in 0.4 ml DMSO-*d*<sub>6</sub> vorgelegt und bei 75 °C im vorgeheizten Ölbad 12 h gerührt. Die Verbindung konnte bislang nicht isoliert werden und wird daher nach Verdünnen mit 0.5 ml DMSO-*d*<sub>6</sub> und Abkühlen auf Raumtemperatur direkt vermessen. Ein NMR-Spektrum beweist den quantitativen Umsatz.

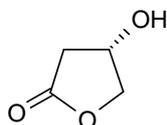
**Ausbeute:** theoret. quantitativ (Isolierung durch Aufarbeitung bislang nicht möglich)

**$^1\text{H-NMR}$  (400.13 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  (ppm) = 2.31 (A-Teil eines ABX-Systems,  $^2J_{1'a,1'b} = 17.4$  Hz,  $^3J_{1'a,5} = 1.3$  Hz, 1H, 1'-H<sub>a</sub>), 2.89 (B-Teil eines ABX-Systems,  $^2J_{1'b,1'a} = 17.4$  Hz,  $^3J_{1'b,5} = 5.7$  Hz, 1H, 1'-H<sub>b</sub>), 3.59 (AB-Teil eines ABX-Systems, m, 2H, 3-H), 4.41 (ddd,  $^3J_{5,1'b} = 5.4$  Hz,  $^3J_{5,4} = 4.2$  Hz,  $^3J_{5,1'a} = 1.2$  Hz, 1H, 5-H), 4.54 (ddd,  $^3J_{4,3} = 6.8$  Hz,  $^3J_{4,5} = 5.4$  Hz,  $^3J_{4,5} = 4.1$  Hz, 1H, 4-H), 5.58 (br. s, 1H, OH).

**$^{13}\text{C-NMR}$  (100.61 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  (ppm) = 38.8 (C-1'), 49.8 (C-3), 67.0 (C-5), 82.3 (C-4), 175.6 (C=O).

### (S)-3-Hydroxy- $\gamma$ -butyrolacton (93)

$\text{C}_4\text{H}_6\text{O}_3$  102.09



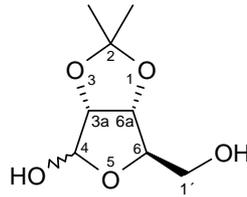
Gemäß einer Vorschrift von HOLLINGSWORTH *et al.* werden 20.0 g (55.5 mmol) Maltose Monohydrat in 800 ml (160 mmol) 0.2 M Natronlauge gelöst und 9.10 g (80.0 mmol) 30%ige Wasserstoffperoxidlösung in 700 ml Wasser zugegeben.<sup>[130]</sup> Das Gemisch wird 10 h bei 70 °C erhitzt, nach Abkühlung auf Raumtemperatur mit verdünnter Schwefelsäure auf pH 1 gebracht und am Rotavapor das Lösungsmittel abdestilliert. Der Rückstand wird verd. Natriumhydrogencarbonatlösung gelöst und neutralisiert, das Wasser erneut i. Vak. abdestilliert und der Rückstand mehrfach mit insg. 800 ml Ethylacetat digeriert. Nach Entfärben der vereinigten organischen Extrakte mit 3 g Aktivkohle wird das Lösungsmittel i. Vak. entfernt und der Rückstand einer Kugelrohrdestillation im Ölpumpenvakuum unterzogen.

**Ausbeute:** 3.80 g (37.2 mmol, 67%)

**Sdp.:** Lit.<sup>[130]</sup> 100 °C / 0.3 Torr

**Spez. Drehung:**  $[\alpha]_D^{20} = -84.6$  (c = 3.10 in EtOH)

Die weiteren analytischen Daten entsprechen denen der Literatur.<sup>[130]</sup>

**(3a*R*,6*R*,6a*R*)-6-Hydroxymethyl-2,2-dimethyl-tetrahydro-furo[3,4-*d*]-1,3-dioxol-4-ol,  $\alpha/\beta$ -(-)-2,3-[O,O]-Isopropyliden-D-ribofuranose (97)**C<sub>8</sub>H<sub>14</sub>O<sub>5</sub> 190.20

50.0 g (0.33 mol) D-Ribose und 60.0 g (0.50 mol) Magnesiumsulfat werden bei Raumtemperatur in 1.20 l Aceton aufgeschlämmt und im Eisbad gekühlt. Nach Zugabe von 2.5 ml Methansulfonsäure wird 2 h im Eisbad gerührt und anschließend das Eisbad gegen Eiswasser ausgetauscht. Bei Erreichen einer Temperatur von 20 °C werden 10.7 g (77.2 mmol) Kaliumcarbonat zugegeben und wieder im Eisbad gekühlt. Direkte Säulenfiltration (Kiesegel, Säule: Ø 8 cm, Länge 5 cm) der neutralen Lösung und Nachwaschen mit Aceton liefert nach Entfernen des Lösungsmittels am Rotavapor ein farbloses leichtviskoses Öl.

**Ausbeute:** 61.6 g (324 mmol, 97%)

**R<sub>f</sub>:** 0.26 (AcOEt/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 1:1)

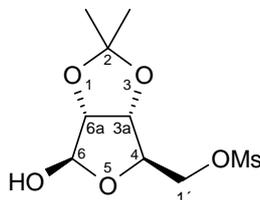
**IR:**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3376 (m, br., OH), 2986, 2941 (w, w, C-H), 1641, 1376, 1210, 1159, 1063, 1036, 868 (w, m, m, m, s, s, s).

**<sup>1</sup>H-NMR\* (400.13 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  (ppm) = 1.31, 1.47 [je s, je 3H, je (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C], 3.15 (d, <sup>3</sup>J<sub>OH,4</sub> = 4.6 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>OH), 3.62-3.80 (m, 2H, CH<sub>2</sub>OH), 4.16 (d, <sup>3</sup>J<sub>4,OH</sub> = 5.8 Hz, 1H, 4-CHOH), 4.40 (t, <sup>3</sup>J<sub>6,1'</sub> = 2.4 Hz, 1H, 6-CH), 4.57 (d, <sup>3</sup>J<sub>3a,6a</sub> = 5.8 Hz, 1H, 3a-CH), 4.83 (d, <sup>3</sup>J<sub>6a,3a</sub> = 5.8 Hz, 1H, 6a-CH), 5.41 (d, <sup>3</sup>J<sub>OH,4</sub> = 5.8 Hz, 1H, 4-CHOH).

**<sup>13</sup>C-NMR (100.61 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  (ppm) = 24.6, 26.3 [je (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C], 63.4 (CH<sub>2</sub>OH), 81.6 (C-6a), 86.7 (C-3a), 87.6 (C-6), 102.7 (C-4), 112.1 [C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>].

**Methansulfonsäure-(3a*R*,4*R*,6*R*,6a*R*)-6-hydroxy-2,2-dimethyl-tetrahydro-furo  
[3,4-*d*]-1,3-dioxol-4-ylmethyl-ester,  $\beta$ -(-)-2,3-[O,O]-Isopropyliden-5-[O]-methyl-sulfonyl-  
D-ribofuranose ( $\beta$ -98)**

C<sub>9</sub>H<sub>16</sub>O<sub>7</sub>S 268.28



Vorschrift a)

16.9 g (89.1 mmol) Isopropylidenacetal **97** werden in einer Mischung aus 200 ml Dichlormethan und 60 ml Pyridin gelöst und bei -40 °C innerhalb von 20 min 13.8 ml (20.4 g, 178 mmol) Methansulfonylchlorid zugetropft. Die Temperatur wird innerhalb von 6 h sukzessiv auf +20 °C erhöht. Die Reaktionslösung wird in 400 ml eisgekühlte ges. Natriumhydrogencarbonatlösung eingetragen. Nach 3 h wird die organische Phase abgetrennt und die wässrige Phase mit insg. 400 ml Dichlormethan mehrmals extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. Natriumchloridlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Säulenfiltration (Kieselgel; Säule: Ø 5 cm, Länge 6 cm) mit 400 ml Dichlormethan und 300 ml Ethylacetat wird das Lösungsmittel i. Vak. entfernt, der Rückstand mit Petrolether gewaschen und aus Dichlormethan umkristallisiert.

**Ausbeute:** 9.32 g (34.7 mmol, 39%)

Vorschrift b)

In Anlehnung an die Vorschrift von NISHIMURA *et al.*<sup>[94]</sup> werden zu 4.45 g (23.4 mmol) Acetal **97** 157 ml abs. Pyridin gegeben und auf -40 °C abgekühlt. Anschließend werden 8.19 ml (12.1g, 105.8 mmol) Methansulfonylchlorid zugetropft. Nach 6 h wird die Reaktionsmischung in 300 ml gesättigter NaHCO<sub>3</sub>-Lösung eingetragen und bei nachlassender Gasentwicklung 250 ml Dichlormethan sowie 250 ml dest. Wasser zugegeben. Nach Abtrennen der organischen Phase wird mit insgesamt weiteren 100 ml Dichlormethan extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit 10 ml gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Säulenfiltration über Kieselgel (Ø 5 cm, Länge 6 cm) wird das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Durch Umkristallisation aus Aceton/Diisopropylether 1:1 erhält man farblose Kristalle.

**Ausbeute:** 5.00 g (18.6 mmol, 80%)  
**Spez. Drehung:**  $[\alpha]_D^{20} = -9.6$  ( $c = 0.8$  in MeOH nach 3 min) bis  $-8.3$  (nach 2 h);  
 Lit.<sup>[94]</sup>, L-(+)-Enantiomer:  $[\alpha]_D^{21} = +9.2$  ( $c = 0.8$ , MeOH).  
**R<sub>f</sub>:** 0.32 (AcOEt/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 1:2)

**IR:**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3370 (m, br., OH), 2999, 2987, 2950, 2940 (w, w, w, w, C-H), 1453, 1373, 1352, 1331, 1180, 984, 966 (w, m, s, m, s, s, s).

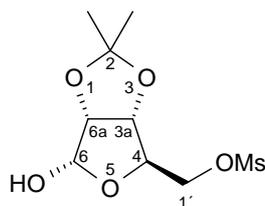
**<sup>1</sup>H-NMR (400.13 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  (ppm) = 1.30, 1.46 [je s, je 3H, je (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C], 3.06 (s, 3H, SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.38 (d, <sup>3</sup> $J_{OH,6} = 3.3$  Hz, 1H, OH), 4.25 (A-Teil eines ABX-Systems, <sup>2</sup> $J_{1'a,1'b} = 10.2$  Hz, <sup>3</sup> $J_{1'a,4} = 5.9$  Hz, 1H, CHH), 4.35 (B-Teils eines ABX-Systems, <sup>2</sup> $J_{1'b,1'a} = 10.1$  Hz, <sup>3</sup> $J_{1'b,4} = 7.1$  Hz, 1H, CHH), 4.40 (m, 1H, 4-CH), 4.62 (d, <sup>3</sup> $J_{6a,3a} = 6.1$ , 1H, 6a-CH), 4.70 (dd, <sup>3</sup> $J_{3a,6a} = 5.9$  Hz, <sup>3</sup> $J_{3a,4} = 0.9$  Hz, 1H, 3a-CH), 5.47 (d, <sup>3</sup> $J_{6,OH} = 3.0$  Hz, 1H, 6-CH).

**<sup>13</sup>C-NMR (100.61 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  (ppm) = 24.9, 26.4 [je (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C], 37.9 (SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 69.7 (CH<sub>2</sub>), 81.3 (C-3a), 84.3 (C-4), 85.6 (C-6a), 103.1 (C-6), 112.9 [C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>].

**Elementaranalyse (%):**

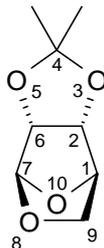
ber.:	C 40.29	H 6.01	S 11.95
gef.:	C 40.30	H 5.96	S 12.07

Aus dem Anomerengemisch ermittelte Spektrendaten von  $\alpha$ -(-)-2,3-[O,O]-Isopropyliden-5-[O]-methylsulfonyl-D-ribofuranose ( $\alpha/\beta = 33 : 67$  nach vollständiger Anomerisierung in CDCl<sub>3</sub>)



**<sup>1</sup>H-NMR (400.13 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  (ppm) = 1.37, 1.55 [je s, je 3H, je (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C], 3.03 (s, 3H, SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.99 (d, <sup>3</sup> $J_{OH,6} = 9.8$  Hz, 1H, OH), 4.23-4.41 (m, 3H, CH<sub>2</sub> und 4-CH), 4.65 (dd, <sup>3</sup> $J_{6a,3a} = 6.6$  Hz, <sup>3</sup> $J_{6a,6} = 4.0$  Hz, 1H, 6a-CH), 4.69-4.73 (m, 1H, 3a-CH), 5.37 (dd, <sup>3</sup> $J_{6,OH} = 9.8$  Hz, <sup>3</sup> $J_{6,6a} = 4.0$  Hz, 1H, 6-CH).

**<sup>13</sup>C-NMR (100.61 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  (ppm) = 24.7, 26.1 [je (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C], 37.5 (SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 69.9 (CH<sub>2</sub>), 78.6, 79.2, 80.9 (C-3a, C-4 und C-6a), 97.4 (C-6), 114.6 [C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>].

**(1*R*,2*R*,6*R*,7*R*)-4,4-Dimethyl-3,5,8,10-tetraoxa-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]decan (99)**C<sub>8</sub>H<sub>12</sub>O<sub>4</sub> (172.18)

Zu einer Mischung aus 3 ml Wasser und 1 ml Pyridin werden 0.2 ml Methansulfonylchlorid gegeben. Die Mischung wird mit ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung auf pH 7.0 eingestellt und nach Zugabe von 50 mg (0.19 mmol)  $\beta$ -**98** wird zwei Tage lang bei Raumtemperatur gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. wird der Rückstand in Diethylether aufgenommen und nach Säulenfiltration (Kieselgel; Säule: Ø 5 mm, Länge 3 cm) mit Essigsäureethylester erhält man einen farblosen Feststoff.

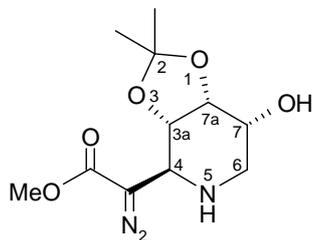
**Ausbeute:** 23 mg (0.13 mmol, 72%)<sup>[259]</sup>

**<sup>1</sup>H-NMR (400.13 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 1.26, 1.43 [je s, je 3H, je (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C], 3.28 (d, <sup>2</sup>*J*<sub>9a,9b</sub> = 7.3 Hz, 1H, 9a-CHH), 3.41 (dd, <sup>2</sup>*J*<sub>9b,9a</sub> = 7.3 Hz, <sup>3</sup>*J*<sub>9b,1</sub> = 3.8 Hz, 1H, 9b-CHH), 4.26 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>6,2</sub> = 5.3 Hz, 1H, 6-CH), 4.31 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>2,6</sub> = 5.6 Hz, 1H, 2-CH), 4.68 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>1,9b</sub> = 3.8 Hz, 1H, 1-CH), 5.42 (s, 1H, 7-CH).

**<sup>13</sup>C-NMR (101.61 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 24.3, 24.9 [je (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C], 62.0 (CH<sub>2</sub>), 76.5 (C-1), 78.2 (C-2), 80.3 (C-6), 98.8 (C-7), 111.1 [C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>].

**Diazo-[(3a*S*,4*S*,7*R*,7a*R*)-7-hydroxy-2,2-dimethyl-1,3-dioxolo[4,5-*c*]piperid-4-yl]-  
essigsäuremethylester (104)**

C<sub>11</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub> (271.28)



In 30 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> werden 6.19 g (28.8 mmol) Azid **83** und 10.1 g (30.2 mmol) Wittigreagens **73** gelöst und 9 Tage bei Raumtemperatur unter Stickstoff gerührt. Die Aufarbeitung erfolgt säulenchromatographisch mit Essigsäureethylester/Isopropanol (9:1). Das Triphenylphosphin-oxid läuft vorweg und kann durch vorheriges Ausfällen mit Diethylether nicht abgetrennt werden.

**Ausbeute:** 6.09 g (22.5 mmol, 78%; nach 2 d Reaktionszeit 73%)

**Schmp.:** 103 °C

**Spez. Drehung:**  $[\alpha]_D^{20} = -59.1$  (c = 0.313 in MeOH)

**R<sub>f</sub>:** 0.12 (AcOEt/iPrOH 9:1)

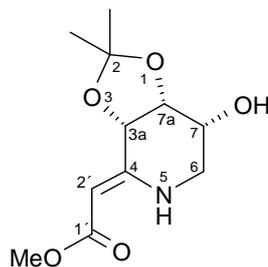
**IR:**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3293 (br., OH), 2984, 2949, 2844 (w, CH), 2096 (s, C=N<sub>2</sub>), 1687 (s, C=O), 1435, 987.

**<sup>1</sup>H-NMR (400.13 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 1.37, 1.53 [je s, je 3H, je (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C], 1.65-2.55 (br., 2H, NH und OH), 2.80 (dd, <sup>2</sup>J<sub>6a,6b</sub> = 11.4 Hz, <sup>3</sup>J<sub>6a,7</sub> = 10.7 Hz, 1H, 6-CH<sub>a</sub>), 3.06 (dd, <sup>2</sup>J<sub>6b,6a</sub> = 11.6 Hz, <sup>3</sup>J<sub>6b,7</sub> = 5.6 Hz, 1H, 6-H<sub>b</sub>), 3.52 (d, <sup>3</sup>J<sub>4,3a</sub> = 9.1 Hz, 1H, 4-CH), 3.75 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>) 3.88-3.93 (m, 1H, 7-CH), 3.95 (m, <sup>3</sup>J<sub>3a,7a</sub> = 4.6 Hz, <sup>3</sup>J<sub>3a,4</sub> = 9.0 Hz, 1H, 3a-CH), 4.45 (dd, <sup>3</sup>J<sub>7a,3a</sub> = 4.4 Hz, <sup>3</sup>J<sub>7a,7</sub> = 4.4 Hz, 1H, 7a-CH).

**<sup>13</sup>C-NMR (100.61 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 26.3, 28.0 [je (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C], 48.2 (C-6), 51.9 (OCH<sub>3</sub>), 54.4 (C-4), 66.9 (C-7), 74.9 (C-3a), 75.6 (C-7a), 110.0 [C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 166.7 (CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

Das Signal für CN<sub>2</sub> wurde nicht detektiert.

<b>Elementaranalyse (%):</b>	ber.:	C 48.70	H 6.32	N 15.49
	gef.:	C 48.56	H 6.19	N 14.65

**[(3a*S*,7*R*,7a*R*)-7-Hydroxy-2,2-dimethyl-1,3-dioxolo[4,5-*c*]piperid-(4*Z*)-yliden]-essigsäuremethylester (112)**C<sub>11</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>5</sub> 243.26

Vorschrift a) Dreistufen-Eintopf-Reaktion ausgehend von Mesylat  **$\beta$ -98**:

Unter Stickstoff werden 801 mg (2.99 mmol)  **$\beta$ -98**, 1.10 g (3.28 mmol) Wittig-Reagens **73** in 6.0 ml DMSO gelöst und zwei Tage bei Raumtemperatur gerührt. Zum Ansatz werden 388 mg (5.97 mmol) Natriumazid gegeben und 6 h bei 70 °C und weitere 6 h bei 110 °C geheizt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur werden 150 ml Wasser zugegeben und mit insg. 150 ml Dichlormethan mehrmals extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser und ges. Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotavapor entfernt. Durch säulenchromatographische Aufarbeitung (Dichlormethan/Ethylacetat 1:1) erhält man einen weißen „filzartigen“ Feststoff.

**Ausbeute:** 128 mg (0.53 mmol, 18%)

Vorschrift b) Zweistufen-Eintopf-Reaktion ausgehend von Azidolactol **83**:

Unter Stickstoff werden 40.5 g (121 mmol) Wittig-Reagens **73** vorgelegt und eine Lösung von 24.9 g (115 mmol) **83** in 130 ml Dichlormethan zugegeben. Ein aufgesetzter Blasenähler zeigt nach Zugabe von 60 mg Kupfer(I)iodid innerhalb wenigen Minuten eine konstante Gasentwicklung an (80 Blasen / min). Nach 5 h kommt die Gasentwicklung zum Erliegen und es werden 20 Tropfen Triethylamin zugegeben. Nach weiteren 5 h werden nochmals 60 mg Kupfer(I)iodid zugegeben (2 Blasen / min) und über Nacht gerührt. Das Lösungsmittel wird am Rotavapor abdestilliert, der Rückstand aus möglichst wenig Methanol auskristallisiert, abgesaugt und mit wenig kaltem Methanol gewaschen. Das Filtrat wird im Vakuum vom Methanol befreit, der Rückstand in wenig Aceton gelöst und durch Zugabe von Diethylether die Hauptmenge an Triphenylphosphinoxid auskristallisiert. Die Mutterlauge wird zweckmäßigerweise säulenchromatografisch (Dichlormethan/Ethylacetat 1:1) aufgearbeitet.

**Ausbeute:** 19.4 g (79.8 mmol, 69%)

Vorschrift c) Darstellung ausgehend von Diazoester **104**:

Unter Stickstoff werden 4.42 g (16.3 mmol) **104** in 15 ml abs. Dichlormethan gelöst und 12 mg Rh<sub>2</sub>(OAc)<sub>4</sub> zugegeben. Nach 20 h wird das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Die säulenchromatographische Aufarbeitung (Dichlormethan/Ethylacetat 1:1) liefert einen weißen „filzartigen“ Feststoff.

**Ausbeute:** 3.49 g (14.3 mmol, 88%)

**Schmp.:** 163-165 °C

**Spez. Drehung:**  $[\alpha]_D^{20} = +49.9$  (c = 0.231 in MeOH)

**R<sub>f</sub>:** 0.35 (Dichlormethan/Ethylacetat 1:1)

**<sup>1</sup>H-NMR (400.13 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) = 1.40, 1.52 [je s, 3H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 2.46 (d, <sup>3</sup>J<sub>OH,7</sub> = 8.6 Hz, 1H, OH), 3.14-3.29 (m, 2H, 6-H), 3.62 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.72-3.82 (m, 1H, 7-H), 4.47 (dd, <sup>3</sup>J<sub>3a,7a</sub> = 7.2 Hz, <sup>3</sup>J<sub>7,7a</sub> = 4.3 Hz, 1H, 7a-H), 4.55 (d, <sup>3</sup>J<sub>7a,3a</sub> = 7.3 Hz, 1H, 3a-H), 4.75 (s, 1H, 2'-H), 8.28 (br. s, 1H, NH).

**<sup>13</sup>C-NMR (100.61 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) = 24.2, 26.0 [je C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 41.6 (C-6), 50.3 (OCH<sub>3</sub>), 67.0 (C-7a), 73.2 (C-3a), 75.1 (C-7), 84.5 (C-2'), 110.4 (C-2), 155.6 (C-4), 170.6 (C-1').

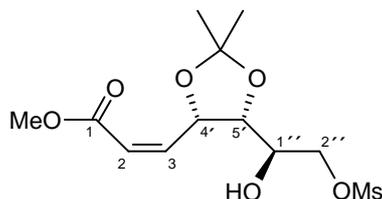
**Elementaranalyse (%):** ber.: C 54.31 H 7.04 N 5.76

gef.: C 53.64 H 7.09 N 5.72

**LOOP-ESI-MS:** ber. 243.1 für [C<sub>11</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>5</sub>], 244.1 für [C<sub>11</sub>H<sub>18</sub>NO<sub>5</sub>]<sup>+</sup>

gef. 244.2 für [C<sub>11</sub>H<sub>18</sub>NO<sub>5</sub>]<sup>+</sup>

Die spektroskopischen Daten entsprechen denen der Literatur.<sup>[260]</sup>

**(Z)-3-[(4'S,5'R)-5'-((1''R)-Hydroxy-2''-methansulfonyloxy-ethyl)-2',2'-dimethyl-1',3'-dioxolan-4'-yl]-acrylsäuremethylester (115)**C<sub>12</sub>H<sub>20</sub>O<sub>8</sub>S (324.35)

8.00 g (29.8 mmol) Mesylat  **$\beta$ -98** und 10.2 g (31.3 mmol) Wittigreagens **73** werden in 120 ml Dichlormethan gelöst und ein Tropfen Pyridin zugegeben. Nach einem Tag wird noch ein Tropfen Pyridin zugegeben und weitere zwei Tage gerührt. Die Aufarbeitung erfolgt säulenchromatographisch mit Diethylether.

**Ausbeute:** 9.12 g (28.3 mmol, 95%) (Z/E)-Gemisch (Z/E = 5.11:1)

7.12 g (22.0 mmol, 74%) (Z)-Isomer nach Umkristallisation aus Diethylether.

spektroskopische Daten des (Z)-Isomeren:

**Schmp.:** 68 °C

**Spez. Drehung:**  $[\alpha]_D^{20} = +106.2$  (c = 1.008 in MeOH)

**R<sub>f</sub>:** 0.28 (Et<sub>2</sub>O)

**IR:**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3494 (m, OH), 3037, 2995, 2980, 2898 (w, CH), 1694 (s, C=O konj. Ester), 1348, 1333, 966, 823.

**<sup>1</sup>H-NMR (400.13 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  (ppm) = 1.36 (s, 3H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.48 (s, 3H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3.05 (br. s, 4H, SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> und OH), 3.74 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.81 (ddd, <sup>3</sup>J<sub>1'',2''a</sub> = 8.4 Hz, <sup>3</sup>J<sub>1'',5'</sub> = 6.0 Hz, <sup>3</sup>J<sub>1'',2''b</sub> = 2.2 Hz, 1H, 1''-H), 4.26-4.32 (m, 2H, 5'-H und 2''-H<sub>a</sub>), 4.43 (B-Teil eines ABX-Systems, <sup>2</sup>J<sub>2''b,2''a</sub> = 11.0 Hz, <sup>3</sup>J<sub>2''b,1''</sub> = 2.3 Hz, 1H, 2''-H<sub>b</sub>), 5.55 (ddd, <sup>3</sup>J<sub>4',3</sub> = 7.9 Hz, <sup>3</sup>J<sub>4',5'</sub> = 6.4 Hz, <sup>4</sup>J<sub>4',2</sub> = 1.2 Hz, 1H, 4'-H), 6.04 (dd, <sup>3</sup>J<sub>2,3</sub> = 11.6 Hz, <sup>4</sup>J<sub>2,4'</sub> = 1.3 Hz, 1H, 2-H), 6.27 (dd, <sup>3</sup>J<sub>3,2</sub> = 11.6 Hz, <sup>3</sup>J<sub>3,4'</sub> = 8.2 Hz, 1H, 3-H).

**<sup>13</sup>C-NMR (100.61 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  (ppm) = 25.3 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 27.7 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 37.5 (SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 52.1 (OCH<sub>3</sub>), 68.6 (C-1''), 71.6 (C-2''), 74.6 (C-4'), 78.1 (C-5'), 109.9 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 122.3 (C-2), 145.6 (C-3), 167.4 (C-1).

<b>Elementaranalyse (%)</b> :	ber.:	C 44.44	H 6.22	S 9.89
	gef.:	C 43.60	H 5.45	S 10.87
<b>LOOP-ESI-MS</b> :	ber.	324.1 für [C <sub>12</sub> H <sub>20</sub> O <sub>8</sub> S], 347.1 für [C <sub>12</sub> H <sub>20</sub> O <sub>8</sub> S+Na] <sup>+</sup>		
	gef.	347.3 für [C <sub>12</sub> H <sub>20</sub> O <sub>8</sub> S+Na] <sup>+</sup>		

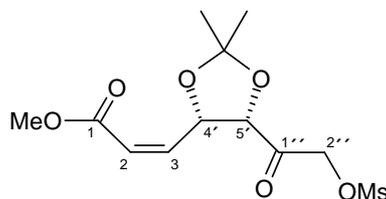
spektroskopische Daten des (*E*)-Isomeren (aus dem Spektrum des (*Z/E*)-Gemisches nur unvollständig interpretiert):

<sup>1</sup>H-NMR (400.13 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 2.93 (s, 3H, SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.62 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.30 (dd, <sup>2</sup>J<sub>2''b,2''a</sub> = 10.7 Hz, <sup>3</sup>J<sub>2'',1''</sub> = 2.4 Hz, 1H, 2''b-H), 4.78 (ddd, <sup>3</sup>J<sub>4',5'</sub> = 6.5 Hz, <sup>3</sup>J<sub>4',3</sub> = 4.9 Hz, <sup>4</sup>J<sub>4',2</sub> = 1.6 Hz, 1H, 4'-H), 6.05 (dd, <sup>3</sup>J<sub>2,3</sub> = 15.5 Hz, <sup>4</sup>J<sub>2,4'</sub> = 1.6 Hz, 1H, 2-H), 6.95 (dd, <sup>3</sup>J<sub>3,2</sub> = 15.7 Hz, <sup>3</sup>J<sub>3,4'</sub> = 4.5 Hz, 1H, 3-H).

<sup>13</sup>C-NMR (100.61 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 67.7 (C-1''), 72.0 (C-2''), 121.6 (C-2), 143.0 (C-3), 166.4 (C-1).

**(*Z*)-3-[(4'*S*,5'*S*)-5'-(2''-Methansulfonyloxy-acetyl)-2',2'-dimethyl-1',3'-dioxolan-4'-yl]-acrylsäuremethylester (117)**

C<sub>12</sub>H<sub>18</sub>O<sub>8</sub>S (322.34)



In 140 ml Dichlormethan werden unter Kühlung im Eisbad 4.84 g (14.9 mmol) **115** und 8.89 g (20.9 mmol) Dess-Martin Periodinan gelöst. Im Abstand von 5 min werden insg. 6.00 g (59.9 mmol) fein verriebenes Kaliumhydrogencarbonat in 1 g Portionen zugegeben. Ein aufgesetzter Blasenähler zeigt eine sehr schwache Gasentwicklung an. Nach 1 h werden 0.60 ml (7.84 mmol) Isopropanol zugegeben, woraufhin das Reaktionsgemisch nach wenigen Minuten eine gallertartige Konsistenz annimmt. Das Reaktionsgemisch wird mit 120 ml Wasser versetzt und mit weiterem Kaliumhydrogencarbonat neutralisiert. Ausgeflocktes Nebenprodukt wird über einen Büchnertrichter abgesaugt und mit Dichlormethan gewaschen. Die Phase werden getrennt, die wässrige Phase mehrmals mit Dichlormethan extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird i. Vak. entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch mit Dichlormethan/Ethylacetat

(9:1) aufgearbeitet. Kristallisation aus Diethylether liefern einen farblosen Feststoff.

**Ausbeute:** 4.33 g (13.4 mmol, 90%)  
**Schmp.:** 59 °C  
**Spez. Drehung:**  $[\alpha]_D^{20} = -59.1$  (c = 0.313 in MeOH)  
**R<sub>f</sub>:** 0.43 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/AcOEt 9:1)  
 0.25 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

**IR:**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3025, 3002, 2940 (w, CH), 1749 (C=O Keton), 1715 (C=O konj. Ester), 1353, 1171, 1039.

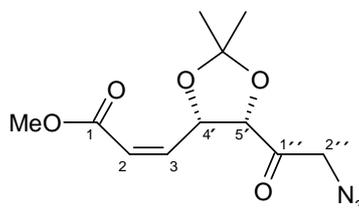
**<sup>1</sup>H-NMR (400.13 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  (ppm) = 1.40 (s, 3H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.61 (s, 3H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3.14 (s, 3H, SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.74 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.86 (d, <sup>2</sup>J<sub>2''a,2''b</sub> = 18.3 Hz, 1H, 2''-H<sub>a</sub>), 4.91 (d, 8.3 Hz, 1H, 5'-H), 5.09 (d, <sup>2</sup>J<sub>2''b,2''a</sub> = 18.3 Hz, 1H, 2''-H<sub>b</sub>), 5.88 (ddd, <sup>3</sup>J<sub>4',5'</sub> = 8.5 Hz, <sup>3</sup>J<sub>4',3</sub> = 7.0 Hz, <sup>4</sup>J<sub>4',2</sub> = 1.7 Hz, 1H, 4'-H), 5.96 (dd, 1H, <sup>3</sup>J<sub>2,3</sub> = 11.5 Hz, <sup>4</sup>J<sub>2,4'</sub> = 1.7 Hz, 1H, 2-H), 6.16 (dd, <sup>3</sup>J<sub>3,2</sub> = 11.5 Hz, <sup>3</sup>J<sub>3,4'</sub> = 6.9 Hz, 1H, 3-H).

**<sup>13</sup>C-NMR (100.61 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  (ppm) = 24.2 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 26.4 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 39.2 (SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 51.8 (OCH<sub>3</sub>), 71.7 (C-2''), 75.8 (C-4'), 81.0 (C-5'), 111.4 ((C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)), 123.2 (C-2), 142.4 (C-3), 165.7 (C-1), 200.6 (C-1').

<b>Elementaranalyse (%):</b>	ber.:	C 44.72	H 5.63	S 9.95
	gef.:	C 44.69	H 5.57	S 12.03

**(Z)-3-[(4'S,5'S)-5'-(2''-Azido-acetyl)-2',2'-dimethyl-1',3'-dioxolan-4'-yl]-acrylsäuremethylester (118)**

C<sub>11</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub> (269.26)



In einen 10 ml Messkolben werden 315 mg (3.28 mmol) Methansulfonsäure und 435 mg (4.30 mmol) Triethylamin eingewogen und mit Aceton auf 10 ml aufgefüllt. Daraufhin werden 216 mg (3.32 mmol) Natriumazid mit 4 ml der Maßlösung versetzt und nach 30 min Rühren 214 mg (0.664 mmol) Mesylat **117** zugegeben. Nach 2.5 h zeigt die DC-Kontrolle

quantitativen Umsatz an und das Aceton wird bei 35 °C am Rotavapor entfernt. Der Rückstand wird mit 2 ml Wasser versetzt, dreimal mit jeweils 2 ml Dichlormethan extrahiert und die vereinigten organischen Phasen nach Waschen mit 2 ml Phosphatpuffer (pH = 7) über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird i. Vak. entfernt und das laut DC-Analytik saubere Rohprodukt direkt vermessen.

**Ausbeute:** 175 mg (0.651 mmol, 98%) leicht gelbliches Öl

**Spez. Drehung:**  $[\alpha]_D^{20} = +118.9$  (c = 0.317 in CHCl<sub>3</sub>)

**R<sub>f</sub>:** 0.42 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

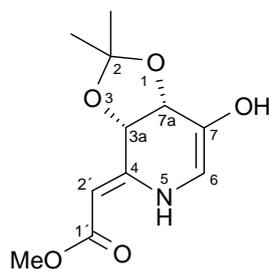
**IR:**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 2991, 2953 (w, CH), 2103 (s, N<sub>3</sub>), 1718 (s, C=O Keton), 1651 (m, C=O konj. Ester), 1439, 1157, 867.

**<sup>1</sup>H-NMR (400.13 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  (ppm) = 1.37 (s, 3H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.56 (s, 3H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3.71 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.85 (d, <sup>2</sup>J<sub>2''a,2''b</sub> = 19.1 Hz, 1H, 2''-H<sub>a</sub>), 4.12 (d, <sup>2</sup>J<sub>2''b,2''a</sub> = 19.1 Hz, 1H, 2''-H<sub>b</sub>), 4.86 (d, <sup>3</sup>J<sub>5',4'</sub> = 8.2 Hz, 1H, 5'-H), 5.83 (ddd, <sup>3</sup>J<sub>4',5'</sub> = 8.3 Hz, <sup>3</sup>J<sub>4',3</sub> = 7.0 Hz, <sup>4</sup>J<sub>4',2</sub> = 1.6 Hz, 1H, 4'-H), 5.92 (dd, <sup>3</sup>J<sub>2,3</sub> = 11.5 Hz, <sup>4</sup>J<sub>2,4'</sub> = 1.6 Hz, 1H, 2-H), 6.09 (dd, 1H, <sup>3</sup>J<sub>3,2</sub> = 11.5 Hz, <sup>3</sup>J<sub>3,4'</sub> = 6.8 Hz, 1H, 3-H).

**<sup>13</sup>C-NMR (100.61 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  (ppm) = 24.2 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 26.4 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 51.6 (OCH<sub>3</sub>), 56.0 (C-2''), 75.6 (C-4'), 81.2 (C-5'), 111.2 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 123.1 (C-2), 142.5 (C-3), 165.6 (C-1), 202.1 (C-1').

[(3*aS*,7*R*,7*aR*)-6,7-Didehydro-7-hydroxy-2,2-dimethyl-1,3-dioxolo[4,5-*c*]piperid-(4*Z*)-yliden]-essigsäuremethylester (**121**)

C<sub>11</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>5</sub> 241.24



Struktur ist nicht gesichert\*

485 mg (1.51 mmol) **117** werden unter Stickstoff in 3 ml abs. Acetonitril gelöst, 642 mg (4.06 mmol) Tetramethylguanidiniumazid zugegeben und bei 70 °C über Nacht gerührt. Nach Zugabe der zehnfachen Menge an Aceton wird eine direkte Säulenfiltration (Kieselgel, Ø 1 cm, Länge 10 cm) durchgeführt, mit wenig Aceton nachgespült und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Das Rohprodukt wird in 1 ml Dichlormethan gelöst und 2 mg Rh<sub>2</sub>(OAc)<sub>4</sub> zugegeben. Nach zwei Tagen wird der Ansatz säulenchromatographisch (Dichlormethan/Aceton/Methanol 90:10:1) aufgearbeitet.

**Ausbeute:** 69 mg (0.29 mmol, 19%)

**R<sub>f</sub>:** 0.25 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Aceton/MeOH 90:10:1)

**IR:**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3309 (br., NH), 2986, 2956 (w, CH), 1702 (br. s, C=O Boc/Keton/Ester), 1584, 1440, 1381, 1296, 1258, 1056, 856.

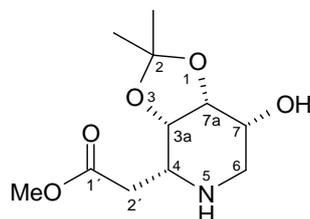
**<sup>1</sup>H-NMR (400.13 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  (ppm) = 1.40, 1.44 [je s, 3H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 2.10-2.70 (br. s, 1H, OH), 3.86 (s, OCH<sub>3</sub>), 4.27 (d, <sup>3</sup>J<sub>7a,3a</sub> = 5.6 Hz, 1H, 3a-H oder 7a-H), 4.49-4.51 (m, 1H, 2'-H), 4.57 (dd, <sup>3</sup>J<sub>3a,7a</sub> = 5.6 Hz, <sup>4</sup>J = 2.3 Hz, 1H, 3a-H oder 7a-H), 4.68-4.71 (m, 1H, 6-H), 7.66 (d, J = 2.4 Hz, 1H, NH).

**<sup>13</sup>C-NMR (100.61 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  (ppm) = 26.4, 27.2 [je C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 45.5 (C-2'), 52.4 (OCH<sub>3</sub>), 69.3 (C-6), 76.4, 78.8 (C-3a und C-7a), 111.8 [C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 130.6, 163.4, 200.0 (C-4, C-7 und C=O conj. Ester).

\* Der derzeit einzige mögliche Strukturvorschlag ist noch umstritten. Den spektroskopischen Daten zufolge kann es nicht die zu **121** tautomere Keto-Form sein (vgl. hierzu Kapitel 3.2.5).

((3a*S*,4*R*,7*R*,7a*R*)-7-Hydroxy-2,2-dimethyl-1,3-dioxolo[4,5-*c*]piperid-4-yl)-  
essigsäuremethylester (**125**)

C<sub>11</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>5</sub> (245.28)



1.00 g Pd-C werden mit insg. 20 ml Methanol in einen Autoklaven gespült und im Wasserbad auf 50 °C geheizt. 9.04 g (37.2 mmol) **112** werden bei 50 °C in 150 ml Methanol in Lösung gebracht, in den Autoklaven überführt und bei 60 bar 4 Tage hydriert. Die Temperatur darf auf gar keinen Fall unter 40 °C fallen, da sonst das Edukt als watteartiger Feststoff ausfällt und ohne Durchmischung die Hydrierung nicht erfolgt. Nach Abfiltrieren des Katalysators wird das Lösungsmittel am Rotavapor abdestilliert.

**Ausbeute:** 9.03 g (36.8 mmol, 99%)  
**Schmp.:** 153 °C  
**Spez. Drehung:**  $[\alpha]_D^{20} = +0.60$  (c = 0.393 in MeOH)  
**R<sub>f</sub>:** 0.03 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/AcOEt) / R<sub>f</sub>(Edukt): 0.26  
 0.03 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 49:1)

**IR:**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3500-3000 (br., NH und OH), 2984, 2934 (w, CH), 1731 (C=O Ester), 1437, 1379, 1209, 871.

**<sup>1</sup>H-NMR (400.13 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  (ppm) = 1.24, 1.43 [je s, 3H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 2.26-2.68 (br., NH und OH), 2.46-2.50 (m, 2H, 2'-H), 2.56 (dd, <sup>2</sup>J<sub>6a,6b</sub> = 13.6 Hz, <sup>3</sup>J<sub>6a,7</sub> = 2.2 Hz, 1H, 6-H<sub>a</sub>), 2.99 (dd, <sup>2</sup>J<sub>6b,6a</sub> = 13.6 Hz, <sup>3</sup>J<sub>6b,7</sub> = 4.3 Hz, 1H, 6-H<sub>b</sub>), 3.14-3.19 (m, 1H, 4-H), 3.55-3.61 (m, 1H, 7-H), 3.58 (s, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.02-4.08 (m, 2H, 3a-H und 7a-H).

**<sup>13</sup>C-NMR (100.61 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  (ppm) = 24.9, 25.7 [je C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 36.5 (C-2'), 47.6 (C-6), 51.5 (CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 52.0 (C-4), 63.1 (C-7), 72.9, 74.0 (C-3a und C-7a), 108.6 [C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 172.1 (CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

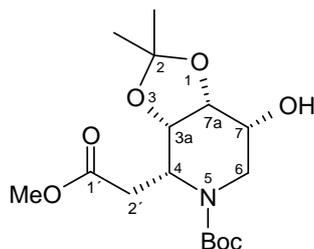
**Elementaranalyse (%):**

ber.:	C 53.87	H 7.81	N 5.71
gef.:	C 53.92	H 7.45	N 5.80

**LOOP-ESI-MS:** ber. 245.1 für  $[C_{11}H_{19}NO_5]$ , 246.1 für  $[C_{11}H_{20}NO_5]^+$   
gef. 246.3 für  $[C_{11}H_{20}NO_5]^+$

**(3a*S*,4*R*,7*R*,7a*R*)-7-Hydroxy-4-methoxycarbonylmethyl-2,2-dimethyl-1,3-dioxolo-  
[4,5-*c*]piperidin-5-carbonsäure-*tert*-butylester (126)**

$C_{16}H_{27}NO_7$  (345.18)



9.03 g (36.8 mmol) **125** werden in abs. Tetrahydrofuran gelöst, 18.5 ml Triethylamin und 8.84 g (40.5 mmol) Pyrokohlensäuredi-*tert*-butylester zugegeben und bei 45 °C 2 Tage gerührt. Das Lösungsmittel wird am Rotavapor entfernt, der Rückstand mit 350 ml Diethylether versetzt, mit 30 ml 0.25 N Salzsäure und 30 ml Natriumhydrogensulfatlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels ist das Rohprodukt DC-analytisch sauber.

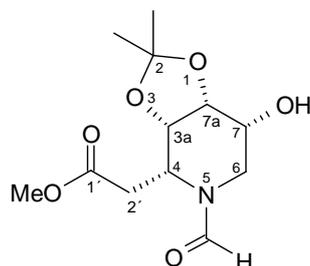
**Ausbeute:** 12.7 g (36.8 mol, 100%)

**R<sub>f</sub>:** 0.34 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOAc 1:1)

Die weiteren analytischen Daten entsprechen denen der Literatur.<sup>[260]</sup>

**((3a*S*,4*R*,7*R*,7a*R*)-5-Formyl-7-hydroxy-2,2-dimethyl-1,3-dioxolo[4,5-*c*]piperid-4-yl)-  
essigsäuremethylester (127)**

C<sub>12</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>6</sub> (273.29)



78 mg (0.318 mmol) **125** und 16 ml Ameisensäuremethylester werden in einen Autoklaven gegeben. Zum Entfernen der Luft wird der Autoklav vor dem Verschrauben in einem Wasserbad von 45 °C für wenige Minuten erwärmt. Anschließend wird im Ölbad für 16 h auf 130 °C geheizt (6 bar). Die Säulenchromatographie mit Essigsäureethylester/Methanol (19:1) liefert ein farbloses Öl.

**Ausbeute:** 84 mg (0.307 mmol, 97%)

**Spez. Drehung:**  $[\alpha]_D^{20} = -0.46$  (c = 0.60 in MeOH)

**R<sub>f</sub>:** 0.32 (AcOEt/MeOH 9:1)

**IR:**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3600-3000 (br., OH), 2989, 2938 (w, CH), 1730 (s, C=O Ester), 1642 (s, C=O Formyl), 1437, 1372, 1209, 869.

**<sup>1</sup>H-NMR\* (400.13 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  (ppm) = 1.35, 1.36, 1.46, 1.51 (je s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.63 (d, 7.7 Hz, OH), 2.77 (dd, 1H, 9.4 Hz, 16.5 Hz, 1H, CHHCO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.80-2.92 (m, 3H, CH<sup>o</sup><sub>2</sub>CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> und OH<sup>o</sup>), 3.10 (dd, <sup>3</sup>J = 4.5 Hz, <sup>2</sup>J = 16.5 Hz, 1H, CHHCO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.27 (dd, <sup>3</sup>J = 11.3 Hz, <sup>2</sup>J = 12.4 Hz, 1H, 6-H<sub>a</sub>), 3.35-3.39 (m, aufgelöst <sup>2</sup>J = 12.4 Hz, 1H, 6-H<sub>b</sub>), 3.41 (dd, <sup>3</sup>J = 9.3 Hz, <sup>2</sup>J = 13.5 Hz, 1H, 6-H<sub>a</sub><sup>o</sup>), 3.54-3.62 (m, 1H, 7-H), 3.67 (s, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.69 (s, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub><sup>o</sup>), 3.73 (dd, <sup>3</sup>J = 6.1 Hz, <sup>2</sup>J = 13.4 Hz, 1H, 6-H<sub>b</sub><sup>o</sup>), 3.98-4.05 (m, 1H, 7-H<sup>o</sup>), 4.07-4.12 (m, 1H, 4-H), 4.37-4.43 (m, 3H, 7a-H<sup>o</sup>, 3a-H und 4-H<sup>o</sup>), 4.45 (dd, <sup>3</sup>J = 3.7 Hz, <sup>3</sup>J = 7.4 Hz, 1H, 7a-H), 4.74 (dd, <sup>3</sup>J = 4.7 Hz, <sup>3</sup>J = 6.6 Hz, 1H, 3a-H<sup>o</sup>), 8.02 (s, 1H, NCHO), 8.07 (s, 1H, NCHO<sup>o</sup>).

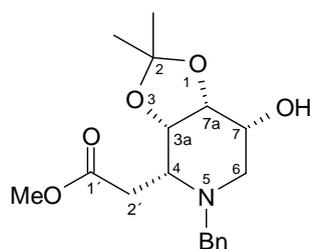
\* Aufgrund des Formyl-Substituenten auftretenden Rotamere erzeugen einen doppelten Signalsatz, im Folgenden mit „<sup>o</sup>“ gekennzeichnet.

**<sup>13</sup>C-NMR\* (100.61 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  (ppm) = 24.3, 24.5, 25.7, 26.3 [C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> und C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub><sup>o</sup>], 33.7, 33.7, (CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> und CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub><sup>o</sup>), 40.8 (C-6), 44.3 (C<sup>o</sup>-6), 47.1 (C<sup>o</sup>-4), 51.4 (C-4),

51.6 (OCH<sub>3</sub>), 52.1 (OCH<sub>3</sub><sup>o</sup>), 64.3 (C<sup>o</sup>-7), 67.0 (C-7), 72.0 (C<sup>o</sup>-7a oder C-3a), 73.2 (C<sup>o</sup>-3a), 73.5 (C<sup>o</sup>-7a oder C-3a), 74.3 (C-7a), 108.8 [C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 110.2 [C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub><sup>o</sup>], 161.5 (NCHO), 163.0 (NCHO<sup>o</sup>), 171.0 (CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 171.4 (CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub><sup>o</sup>).

**((3aS,4R,7R,7aR)-5-Benzyl-7-hydroxy-2,2-dimethyl-1,3-dioxolo[4,5-c]piperid-4-yl)-essigsäuremethylester (128)**

C<sub>18</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>5</sub> (335.40)



In 3 ml abs. Acetonitril werden 309 mg (1.26 mmol) **125**, 0.17 ml (237 mg, 1.39 mmol) Benzylbromid und 279 mg (2.02 mmol) fein verriebenes Kaliumcarbonat zusammengegeben und zwei Tage gerührt. Aufarbeitung erfolgt durch Zugabe von 10 ml Wasser, mehrfacher Extraktion mit insg. 10 ml Dichlormethan und Trocknen der vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat. Die Säulenchromatographie mit Dichlormethan und Dichlormethan/Methanol (49:1) liefert ein farbloses Öl.

**Ausbeute:** 401 mg (1.20 mmol, 95%)

**Spez. Drehung:**  $[\alpha]_D^{20} = -9.0$  (c = 0.298 in MeOH)

**R<sub>f</sub>:** 0.44 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 49:1)

**IR:**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3600-3200 (br., OH), 2984, 2936, 2819 (w, CH), 1732 (C=O Ester), 1495, 1210, 867, 698.

**<sup>1</sup>H-NMR (400.13 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  (ppm) = 1.38, 1.63 [je s, 3H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 2.25 (dd, <sup>2</sup>J<sub>6a,6b</sub> = 12.5 Hz, <sup>3</sup>J<sub>6a,7</sub> = 1.9 Hz, 1H, 6-H<sub>a</sub>), 2.65 (br. d, <sup>3</sup>J<sub>OH,7</sub> = 8.0 Hz, 1H, OH), 2.82-2.94 (m, 2H, 2'-H), 2.92 (dd, <sup>2</sup>J<sub>6b,6a</sub> = 12.5 Hz, <sup>3</sup>J<sub>6b,7</sub> = 5.9 Hz, 1H, 6-H<sub>b</sub>), 3.27 (td, <sup>3</sup>J<sub>4,2'</sub> = 6.4 Hz, <sup>3</sup>J<sub>4,3a</sub> = 4.1 Hz, 1H, 4-H), 3.40 (d, <sup>2</sup>J = 13.5 Hz, 1H, CHHPh), 3.68 (m, 1H, 7-H), 3.72 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.93 (d, <sup>2</sup>J = 13.6 Hz, 1H, CHHPh), 4.09 (dd, <sup>3</sup>J<sub>7a,3a</sub> = 5.7 Hz, <sup>3</sup>J<sub>7a,7</sub> = 5.0 Hz, 1H, 7a-H), 4.38 (dd, <sup>3</sup>J<sub>3a,7a</sub> = 5.8 Hz, <sup>3</sup>J<sub>3a,4</sub> = 4.2 Hz, 1H, 3a-H), 7.26-7.38 (m, 5H, Ar-H).

**<sup>13</sup>C-NMR (100.61 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  (ppm) = 25.4, 25.8 [je C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 35.1 (C-2'), 51.7 (OCH<sub>3</sub>), 52.7 (C-6), 57.2 (C-4), 57.6 (CH<sub>2</sub>Ph), 65.0 (C-7), 74.2 (C-7a), 74.6 (C-3a), 109.0

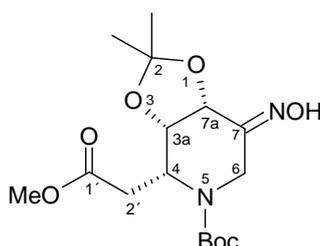
$[C(CH_3)_2]$ , 127.3, 128.5, 128.7, 138.0 (C-Ar), 172.6 ( $CO_2CH_3$ ).

**Elementaranalyse (%)**: ber.: C 64.46 H 7.51 N 4.18  
 gef.: C 63.94 H 7.52 N 4.71

**LOOP-ESI-MS**: ber. 335.2  $C_{18}H_{25}NO_5$ , 336.2 für  $[C_{18}H_{26}NO_5]^+$   
 gef. 336.4 für  $[C_{18}H_{26}NO_5]^+$

**(3a*S*,4*R*,7a*R*)-7-(Hydroxyimino)-4-methoxycarbonylmethyl-2,2-dimethyl-1,3-dioxolo-  
 [4,5-*c*]piperidin-5-carbonsäure-*tert*-butylester (129)**

$C_{16}H_{26}N_2O_7$  (358.39)



821 mg (11.8 mmol) Hydroxylamin hydrochlorid und 376 mg (3.54 mmol) Natriumcarbonat werden mit 7 ml Methanol 2 h gerührt und anschließend eine Lösung von 2.03 g (5.91 mmol) **81** in 13 ml Methanol in einer Portion zugegeben. Nach 18 h wird das Reaktionsgemisch abfiltriert und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Das überschüssige Hydroxylammoniumchlorid wird durch Digerieren des Rückstands mit Diethylether entfernt. Nach Filtration und Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. wird eine Säulenchromatographie mit Dichlormethan/Methanol (19:1) durchgeführt.

**Ausbeute**: 1.98 g (5.51 mmol, 93%) farbloses Öl

**Spez. Drehung**:  $[\alpha]_D^{20} = -5.1$  ( $c = 0.388$  in MeOH)

**R<sub>f</sub>**: 0.16 ( $CH_2Cl_2/MeOH$  49:1) /  $R_f$ (Edukt): 0.48  
 0.36 ( $CH_2Cl_2/MeOH$  19:1)

**IR**:  $\tilde{\nu}$  ( $cm^{-1}$ ) = 3500-3100 (br., NOH), 2979, 2935 (w, CH), 1737 (s, Ester), 1694 (br. s, C=O Boc), 1437, 1412, 1366, 1158, 872.

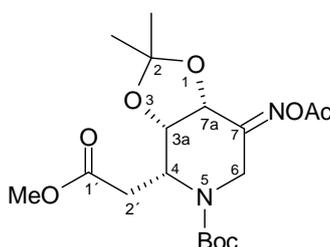
**$^1H$ -NMR (400.13 MHz,  $CDCl_3$ )**:  $\delta$  (ppm) = 1.29 [s, 3H,  $C(CH_3)_2$ ], 1.38 [s, 9H,  $C(CH_3)_3$ ], 1.39 [s, 3H,  $C(CH_3)_2$ ], 2.47-2.64 (m, 1H, 2'-H<sub>a</sub>), 2.64 (dd, 1H,  $^2J_{2'b,2'a} = 15.7$  Hz,  $^3J_{2'b,4} = 6.4$  Hz, 2'-H<sub>b</sub>), 3.58 (s, 3H,  $CO_2CH_3$ ), 4.27 (d, 1H, 18.9 Hz, 6-H<sub>a</sub>), 4.37-4.59 (m, 3H, 3a-H, 4-H und 6-H<sub>b</sub>), 4.69 (d, 1H,  $^3J_{7a,3a} = 7.7$  Hz, 7a-H), 9.67 (br. s, 1H, NOH).

$^{13}\text{C-NMR}$  (100.61 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 24.3, 25.7 [je  $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ], 28.0 [ $\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ ], 32.9 (C-2'), 39.3 (br., C-6), 50.8 (C-4), 51.6 ( $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 72.2 (C-7a), 73.7 (C-3a), 80.7 [ $\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ ], 110.4 (C-2), 151.5 (C-7), 154.3 ( $\text{NCO}_2t\text{Bu}$ ), 171.5 (C-1').

Elementaranalyse (%): ber.: C 53.62 H 7.31 N 7.82  
gef.: C 53.17 H 7.36 N 7.29

**(3a*S*,4*R*,7a*R*)-4-(2-Hydroxyethyl)-7-(acetylimino)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolo  
[4,5-*c*]piperidin-5-carbonsäure-*tert*-butylester (132)**

$\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_8$  (400.43)



Zu einem Gemisch aus 0.84 ml (825 mg, 10.4 mmol) abs. Pyridin und 2 ml abs. Dichlormethan werden unter Eisbadkühlung und starkem Rühren 0.19 ml (205 mg, 2.61 mmol) Acetylchlorid mit einer Spritze vorsichtig zugetropft. Eine Lösung von 374 mg (1.04 mmol) Oxim **129** in 3 ml Dichlormethan wird innerhalb von 10 min zu der entstandenen Suspension getropft. Nach 1 h werden 0.07 ml (50 mg, 1.57 mmol) Methanol zugetropft, nach weiteren 15 min 8 ml Wasser zugegeben und das Eisbad entfernt. Der Ansatz wird mehrmals mit Dichlormethan extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet. Die Säulenchromatographie mit Dichlormethan/Methanol (49:1) liefert ein farbloses Öl.

**Ausbeute:** 408 mg (1.02 mmol, 98%)

**R<sub>f</sub>:** 0.50 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  49:1)

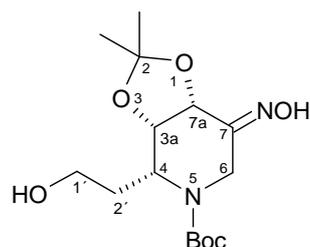
$^1\text{H-NMR}$  (400.13 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 1.26 [s, 3H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ], 1.35 [s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ], 1.38 [s, 3H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ], 2.10 ( $\text{NO}_2\text{CCH}_3$ ), 2.55-2.82 (m, 2H, 2'-H<sub>a</sub> und 2'-H<sub>b</sub>), 3.57 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.29-4.37 (m, 2H, 4-H und 6-H<sub>a</sub>), 4.43 (dd,  $^3J_{3a,7a} = 7.5$  Hz,  $^3J_{3a,4} = 5.2$  Hz, 1H, 3a-H), 4.47-4.52 (m, 1H, 6-H<sub>b</sub>), 4.78 (d, 1H,  $^3J_{7a,3a} = 7.5$  Hz, 7a-H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (100.61 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 19.1 ( $\text{NO}_2\text{CCH}_3$ ), 25.7, 24.2 [je  $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ], 27.9 [ $\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ ], 33.0 (C-2'), 40.8 (br., C-6), 51.3 (C-4), 51.5 ( $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 72.1 (C-7a), 73.9 (C-3a),

81.0 [OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 110.8 (C-2), 153.9, 159.5 (C-7 und NCO<sub>2</sub>*t*Bu), 167.2, 171.0 (C-1' und NCO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

**(3a*S*,4*R*,7a*R*)-4-(2-Hydroxyethyl)-7-(hydroxyimino)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolo  
[4,5-*c*]piperidin-5-carbonsäure-*tert*-butylester (133)**

C<sub>15</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub> (330.38)



160 mg (0.446 mmol) Oxim **129** werden in 10 ml abs. Diethylether vorgelegt und bei Raumtemperatur 55 mg (1.45 mmol) Lithiumaluminiumhydrid zugegeben. Nach 30 min wird der Ansatz unter kräftigem Rühren in einer Lösung von 1.00 g (4.76 mmol) Citronensäure in 70 ml Wasser und 20 ml Dichlormethan gequenchet. Nach Abscheiden der Dichlormethanphase wird über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Das Rohprodukt ist DC analytisch sauber und wird direkt vermessen. Die säulenchromatographische Aufreinigung bewirkte in einem Versuch einen relativ hohen Ausbeuteverlust, weshalb eine Zersetzung des Produkts auf dem Kieselgel nicht ganz ausgeschlossen wird.

**Ausbeute:** amorpher Feststoff  
**Schmp.:** 54-55 °C  
**Spez. Drehung:**  $[\alpha]_D^{20} = +58.2$  (c = 0.201 in CHCl<sub>3</sub>)  
**R<sub>f</sub>:** 0.21 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 19:1)

**IR:**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3600-3100 (br., NOH und OH), 2978, 2933 (w, CH), 1671 (br. s, C=O Boc), 1414, 1160, 1040, 766.

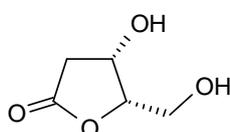
**<sup>1</sup>H-NMR (400.13 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  (ppm) = 1.35 [s, 3H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 1.44 [s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 1.47 [s, 3H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 1.52-1.64 (m, 1H, 2'-H<sub>a</sub>), 1.88-1.98 (m, 1H, 2'-H<sub>b</sub>), 1.66 (br. s, 1H, CH<sub>2</sub>OH), 3.40-3.53 (m, 1H, 1'-H<sub>a</sub>), 3.59-3.67 (m, 1H, 1'-H<sub>b</sub>), 4.17 (d, 1H, 18.8 Hz, 6-H<sub>a</sub>), 4.30-4.56 (m, 3H, 3a-H, 4-H und 6-H<sub>b</sub>), 4.73 (d, 1H, <sup>3</sup>J<sub>7a,3a</sub> = 7.7 Hz, 7a-H), 9.76 (br. s, 1H, NOH).

$^{13}\text{C}$ -NMR (100.61 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 24.6, 26.0 [je  $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ], 28.2 [ $\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ ], 29.3 (C-2'), 38.5 (br., C-6), 49.3 (C-4), 59.0 (C-1'), 72.0 (C-7a), 73.8 (C-3a), 81.2 [ $\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ ], 110.3 (C-2), 151.8 (C-7), 155.8 ( $\text{NCO}_2t\text{Bu}$ ).

Elementaranalyse (%): ber.: C 54.53 H 7.93 N 8.48  
gef.: C 53.26 H 7.74 N 7.88

**(4S,5S)-4-Hydroxy-5-hydroxymethyldihydrofuran-2-on bzw.  
2-Deoxy-L-xylono-1,5-lacton (138)**

$\text{C}_5\text{H}_8\text{O}_4$  132.12



Vorschrift a) ausgehend von Tosylat **158**

In Anlehnung an eine Vorschrift von LUNDT *et al.*<sup>[128]</sup> werden 11.99 g (41.9 mmol) **158** in 200 ml Wasser und wenig Methanol gelöst, 7.05 g (126 mmol) Kaliumhydroxid zugegeben und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Mit konzentrierter Salzsäure wird auf pH 1 angesäuert, das Lösungsmittel am Rotavapor entfernt und Restwasser mit Toluol azeotrop abdestilliert. Der gelbe Rückstand wird mit Isopropanol digeriert, abfiltriert und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt.

**Ausbeute:** 4.57 g (34.6 mmol, 83%); Lit.<sup>[128]</sup> nach Acetylierung 76%

Vorschrift b) ausgehend von Mesylat **157**

Umsetzung erfolgt analog Vorschrift a) mit 4.00 g (19.0 mmol) **157** in 100 ml Wasser und 3.20 g (57.0 mmol) Kaliumhydroxid.

**Ausbeute:** 2.05 g (15.5 mmol, 82%); das Produkt enthält noch 17w% 2-Deoxy-D-ribonolacton

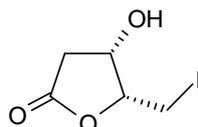
**Spez. Drehung:**  $[\alpha]_D^{20} = -28.3$  (c = 1.12 in MeOH);  
Lit.<sup>[127]</sup>  $[\alpha]_D^{25} = -3.01$  (c = 0.6 in MeOH)

**IR:**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3100-3700 (br., OH), 2974, 2938, 2885 (w, CH), 1748 (br. s, C=O), 1162, 1027, 937.

Die weiteren analytischen Daten entsprechen denen der Literatur.<sup>[127]</sup>

**(3*S*,4*R*)-3-Hydroxy-4-(iodomethyl)- $\gamma$ -butyrolacton (139)**

C<sub>5</sub>H<sub>7</sub>IO<sub>3</sub> 242.01



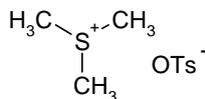
In Anlehnung an BRAUN *et al.*<sup>[149]</sup> werden 48.0 g (224 mmol) (*S*)-**174** in 1.0 l Methanol gelöst, eine Lösung von 31.4 g (560 mmol) Kaliumhydroxid in 500 ml Wasser zugegeben und über Nacht unter Rückfluss erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird mit 2 N Schwefelsäure neutralisiert. Es werden 37.6 g (448 mmol) Natriumhydrogencarbonat zugegeben und das Methanol am Rotavapor entfernt. Anschließend werden unter Lichtausschluss bei 0 °C 200 ml Diethylether und eine Lösung aus 114 g (448 mmol) Iod in 350 ml Tetrahydrofuran zugegeben. Nach 5 h wird die Lösung mit ges. Natriumhydrogensulfatlösung entfärbt und mehrfach mit insg. 1.2 l Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden zweimal über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotavapor entfernt. Das Rohprodukt (40.9 g) wird aus Chloroform umkristallisiert.

**Ausbeute:** 28.7 g (119 mmol, 53%)

**Schmp.:** 69-70 °C; Lit.<sup>[124]</sup> 68-70 °C

**Spez. Drehung:**  $[\alpha]_D^{25} = +39.1$  (c = 1.31 in CHCl<sub>3</sub>); Lit.<sup>[124]</sup>  $[\alpha]_D^{25} = +39.15$  (c = 1.3 in CHCl<sub>3</sub>)

Die weiteren analytischen Daten entsprechen denen der Literatur.<sup>[124]</sup>

**Trimethylsulfoniumtosylat (141)**C<sub>10</sub>H<sub>16</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub> 248.37

20 ml (16.9 g, 273 mmol) Dimethylsulfid und 30 ml (36.9 g, 198 mmol) Methyltosylat werden in 25 ml Acetonitril für 5 Tage bei 30 °C gerührt. Die ausgefallenen farblosen Kristalle werden abgesaugt, mit Diethylether gewaschen und im Vakuum getrocknet.

**Ausbeute:** 37.4 g (150 mmol, 76%)

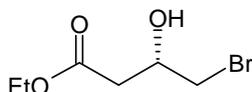
**Schmp.:** 173 °C; Lit.<sup>[261]</sup> 170-172 °C

**IR:**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3020, 2930, 2867 (w, CH), 1598 (w), 1494 (w), 1444, 1432, 1214, 1118, 1030, 1008, 816.

**<sup>1</sup>H-NMR (400.13 MHz, DMSO):**  $\delta$  (ppm) = 2.29 (s, 3H, Ar-CH<sub>3</sub>), 2.87 (s, 9H, S<sup>+</sup>-CH<sub>3</sub>), 7.10-7.15, 7.47-7.52 (AA'BB'-System, 4H, CH-Ar).

**<sup>13</sup>C-NMR (100.61 MHz, DMSO):**  $\delta$  (ppm) = 20.7 (Ar-CH<sub>3</sub>), 26.0 (S<sup>+</sup>-CH<sub>3</sub>), 125.3, 128.0 (CH-Ar), 137.6, 145.5 (Ar-q.-C).

<b>Elementaranalyse (%):</b>	ber.:	C 48.36	H 6.49	S 25.82
	gef.:	C 48.30	H 6.40	S 25.96

**(S)-4-Brom-3-hydroxybuttersäureethylester (146)**C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>BrO<sub>3</sub> 211.05

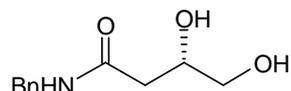
Gemäß einer Vorschrift von HOLLINGSWORTH *et al.*<sup>[131]</sup> werden 4.00 g (39.2 mmol) **93** mit 12.0 ml (69.5 mmol) 33% Bromwasserstoffsäure in Eisessig bei 60 °C für 4 h gerührt. Nach Zugabe von 60 ml abs. Ethanol wird weitere 6 h bei 60 °C gerührt, anschließend das Lösungsmittel i. Vak. entfernt und der Rückstand in 100 ml Toluol aufgenommen. Die Toluolphase wird mit 10 %iger Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Säulenfiltration (Dichlormethan/Methanol 19:1) erhält man ein dunkelgelbes Öl.

**Ausbeute:** 5.96 g (28.2 mmol, 72%); Lit.<sup>[131]</sup> 90%

Die analytischen Daten entsprechen denen der Literatur.<sup>[131]</sup>

**(S)-N-Benzyl-3,4-dihydroxybutyramid (148)**

C<sub>11</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>3</sub> 209.24



20.7 g (202.7 mmol)  $\beta$ -Hydroxy- $\gamma$ -butyrolacton **93** werden zusammen mit 24.4 ml (223 mmol) Benzylamin in einem Gemisch aus 45 ml abs. Dioxan und 120 ml Dichlormethan gegeben und für 10 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur erstarrt die Lösung und der Feststoff kann direkt abgesaugt werden. Zweimalige Umkristallisation aus Chloroform/Dioxan ergibt nach Trocknung im Vakuum einen farblosen Feststoff von „styroporartiger“ Konsistenz.

**Ausbeute:** 23.8 g (114 mmol, 56%)

**Schmp.:** 112 °C

**Spez. Drehung:**  $[\alpha]_D^{20} = -19.6$  (c = 1.21 in MeOH)

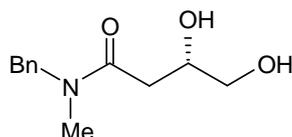
**R<sub>f</sub>:** 0.19 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 9:1)

**IR:**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3292 (m, NH und OH), 3084, 3031 (w, CH), 1632 (s, C=O), 1545, 1454, 1411, 1328, 1028, 727.

**<sup>1</sup>H-NMR (400.13 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):**  $\delta$  (ppm) = 2.18 (A-Teil eines ABX-Systems, <sup>2</sup>J<sub>2a,2b</sub> = 14.2 Hz, <sup>3</sup>J<sub>2a,3</sub> = 8.4 Hz, 1H, 2-H<sub>a</sub>), 2.33 (B-Teil eines ABX-Systems, <sup>2</sup>J<sub>2b,2a</sub> = 14.2 Hz, <sup>3</sup>J<sub>2b,3</sub> = 4.2 Hz, 1H, 2-H<sub>b</sub>), 3.23 (m, 2H, 4-H), 3.82-3.92 (m, 1H, 3-H), 4.23-4.32 (m, 2H, PhCH<sub>2</sub>N), 4.55-4.61 (t, <sup>3</sup>J<sub>OH,4</sub> = 5.6 Hz, 1H, 4-OH), 4.67-4.74 (d, <sup>3</sup>J<sub>OH,3</sub> = 4.8 Hz, 1H, 3-OH), 7.18-7.37 (m, 5H, Ar-H), 8.23-8.34 (s, 1H, NH).

**<sup>13</sup>C-NMR (100.61 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):**  $\delta$  (ppm) = 40.3 (C-2), 42.0 (PhCH<sub>2</sub>), 65.6 (C-4), 68.8 (C-3), 126.6, 127.1, 128.2, 139.6 (C-Ar), 170.9 (C=O).

<b>Elementaranalyse (%):</b>	ber.:	C 63.14	H 7.23	N 6.69
	gef.:	C 63.10	H 7.18	N 6.75

**(S)-N-Benzyl-3,4-dihydroxy-N-methyl-butynamid (149)**C<sub>12</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>3</sub> 223.27

5 ml (6.50 g, 63.7 mmol) **93** und 12.3 ml (11.6 g, 95.6 mmol) Benzylmethylamin werden über Nacht bei 80 °C gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur werden 100 ml Chloroform zugegeben und überschüssiges Amin zwei mal mit 0.5 N Schwefelsäure ausgeschüttelt. Die organische Phase wird mit Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Die säulenchromatographische Aufarbeitung mit Chloroform/Methanol (9:1) liefert ein gelbliches Öl.

**Ausbeute:** 8.54 g (38.2 mmol, 60%)

**Spez. Drehung:**  $[\alpha]_D^{20} = -15.7$  (c = 0.244 in MeOH)

**R<sub>f</sub>:** 0.31 (CHCl<sub>3</sub>/MeOH 9:1)

**<sup>1</sup>H-NMR\* (400.13 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) = 2.52-2.68 (m, 2H, 2-H), 2.93/2.96 (s, 3H, Rotamere von NCH<sub>3</sub>), 3.15-3.85 (br. s, 1H, OH), 3.53/3.60 (A-Teil eines ABX-Systems, <sup>2</sup>J<sub>4a,4b</sub> = 11.3/11.3 Hz, <sup>3</sup>J<sub>4a,3</sub> = 5.5/5.6 Hz, 1H, 4-H<sub>a</sub>), 3.66/3.72 (B-Teil eines ABX-Systems, <sup>2</sup>J<sub>4b,4a</sub> = 11.4/11.3, <sup>3</sup>J<sub>4b,3</sub> = 3.9/3.9 Hz, 1H, 4-H<sub>b</sub>), 4.15-4.25 (m, 1H, 3-H), 4.25-5.05 (br. s, 1H, OH), 4.51 (d, <sup>2</sup>J = 16.7 Hz, 1H, PhCHHN), 4.59 (d, <sup>2</sup>J = 16.5 Hz, 1H, PhCHHN), 7.12-7.42 (m, 5H, ArH).

**<sup>13</sup>C-NMR\* (100.61 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) = 33.6/34.7 (NCH<sub>3</sub>), 35.6/36.0 (C-2), 50.6/53.1 (PhCH<sub>2</sub>N), 65.7 (C-4), 68.8/68.9 (C-3), 126.2, 127.3, 127.6, 127.7, 128.5, 128.8 (Ar-CH), 135.8/136.6 (q.-C-Ar), 172.3/172.7 (C=O).

\* Die Signale der Rotamere sind mit „/“ getrennt aufgeführt.

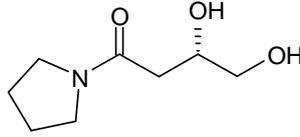
**IR:**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3000-3700 (br., OH), 2925, 2874 (w, CH), 1611 (br. s, C=O Amid), 1494, 1451, 1402, 1077, 1029, 735.

**Elementaranalyse (%):** ber.: C 64.55 H 7.67 N 6.27

gef.: C 63.45 H 7.72 N 7.00

**LOOP-ESI-MS:** ber. 223.1 für [C<sub>12</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>3</sub>], 224.1 für [C<sub>12</sub>H<sub>18</sub>NO<sub>3</sub>]<sup>+</sup>

gef. 224.3 für [C<sub>12</sub>H<sub>18</sub>NO<sub>3</sub>]<sup>+</sup>

**(S)-3,4-Dihydroxy-1-pyrrolidin-1-ylbutan-1-on (150)**C<sub>8</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>3</sub> 173.21

4.14 g (40.5 mmol)  $\beta$ -Hydroxy- $\gamma$ -butyrolacton **93** werden in 12 ml Chloroform vorgelegt und 3.60 g (50.6 mmol) Pyrrolidin zugegeben. Es wird 6 h unter Rückfluss erhitzt und anschließend das Lösungsmittel und überschüssiges Pyrollidin i. Vak. entfernt. Die säulenchromatographische Aufarbeitung mit Dichlormethan/Methanol (9:1) liefert ein gelbliches Öl.

**Ausbeute:** 4.23 g (24.4 mmol, 48%)

**Spez. Drehung:**  $[\alpha]_D^{20} = -16.5$  (c = 0.215 in MeOH)

**R<sub>f</sub>:** 0.27 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 9:1)

**<sup>1</sup>H-NMR (400.13 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  (ppm) = 1.58-1.77 [m, 4H, CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>], 2.21-2.28 (m, 2H, 2-H), 3.14-3.34 (m, 5H, 4-H<sub>a</sub> und CH<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>), 3.38 (B-Teil eines ABX-Systems, <sup>2</sup>J<sub>4b,4a</sub> = 11.2 Hz, <sup>3</sup>J<sub>4b,3</sub> = 4.2 Hz, 1H, 4-H<sub>b</sub>), 3.85-3.94 (m, 1H, 3-H), 4.09, 4.61 (jeweils br. s, 1H, OH).

**<sup>13</sup>C-NMR (100.61 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  (ppm) = 23.8, 25.3 [CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>], 37.1 (C-2), 45.1, 46.3 (CH<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>), 65.3 (C-4), 68.4 (C-3), 170.2 (C=O).

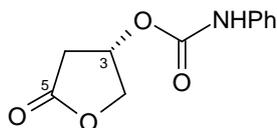
**IR:**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3362 (br., OH), 2972, 2952, 2876 (w, CH), 1597 (C=O Amid), 1454, 1342, 1190, 1032.

**Elementaranalyse (%):** ber.: C 55.47 H 8.73 N 8.09

gef.: C 53.77 H 8.67 N 8.32

**LOOP-ESI-MS:** ber. 173.1 für [C<sub>8</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>3</sub>], 174.1 für [C<sub>8</sub>H<sub>16</sub>NO<sub>3</sub>]<sup>+</sup>

gef. 174.6 für [C<sub>8</sub>H<sub>16</sub>NO<sub>3</sub>]<sup>+</sup>

**Phenylcarbaminsäure-(S)-5-oxotetrahydrofuran-3-ylester (153)**

3.17 g (31.0 mmol) **93** werden zusammen mit 15 ml abs. THF und 4.7 ml (43.4 mmol) Phenylisocyanat in einem druckfesten Schraubglas über Nacht auf 100 °C erhitzt. Das Produkt wird durch Zutropfen von Petrolether gefällt, abgesaugt und aus THF/Petrolether umkristallisiert.

**Ausbeute:** 5.40 g (24.4 mmol, 79%)  
**Schmp.:** 139 °C  
**Spez. Drehung:**  $[\alpha]_D^{20} = -57.5$  (c = 1.01 in MeOH)  
**R<sub>f</sub>:** 0.54 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 49:1)

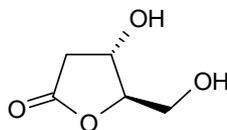
**IR:**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3392 (w, NH), 3058, 2942 (w, CH), 1777 (s, C=O Lacton), 1716 (C=O Carbamat), 1646, 1586, 1530, 1444, 1213, 1184, 1080, 751.

**<sup>1</sup>H-NMR (400.13 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  (ppm) = 2.65-2.71 (A-Teil eines ABX-Systems, aufgelöst d,  $^2J_{4a,4b} = 18.4$  Hz, 1H, 4-H<sub>a</sub>), 2.88 (B-Teil eines ABX-Systems,  $^2J_{4b,4a} = 18.4$  Hz,  $^3J_{4b,3} = 6.5$  Hz, 1H, 4-H<sub>b</sub>), 4.45-4.50 (A-Teil eines ABX-Systems, aufgelöst d,  $^2J_{2a,2b} = 11.1$  Hz, 1H, 2-H<sub>a</sub>), 4.53 (B-Teil eines ABX-Systems,  $^2J_{2b,2a} = 11.1$  Hz,  $^3J_{2b,3} = 4.3$  Hz, 1H, 2-H<sub>b</sub>), 5.47-5.51 (m, 1H, 3-H), 7.03 (br. s, 1H, NH), 7.07-7.12 (m, 1H, ArH), 7.29-7.41 (m, 4H, ArH).

**<sup>13</sup>C-NMR (100.61 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  (ppm) = 34.8 (C-4), 70.5 (C-3), 73.4 (C-2), 118.8, 124.0, 129.1 (CH-Ar), 137.1 (q.-C-Ar), 152.2 (C=O Carbamat), 174.8 (C=O Lacton).

**Elementaranalyse (%):**

ber.:	C 59.73	H 5.01	N 6.33
gef.:	C 59.54	H 5.01	N 6.29

**(4*S*,5*R*)-4-Hydroxy-5-hydroxymethyldihydrofuran-2-on bzw.****2-Deoxy-D-ribo-1,5-lacton (156)**C<sub>5</sub>H<sub>8</sub>O<sub>4</sub> 132.12

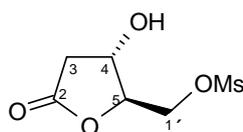
25 g (167 mmol) 2-Deoxy-D-ribose wurden mit 29 ml (566 mmol) Brom in 1.5 l Wasser bei 0 °C unter Lichtausschluss für 16 h gerührt. Das Lösungsmittel wurde am Rotavapor unter geringer Wärmezufuhr abdestilliert. Die NMR-Analyse des gelben viskosen Rückstands zeigt eine saubere Umsetzung zu **156** an.

**Ausbeute:** 22.0 g (167 mmol, 100%); Lit.<sup>[141]</sup> 100%

**Spez. Drehung:**  $[\alpha]_D^{20} = +3.26$  (c = 1.71 in MeOH);

Lit.<sup>[262]</sup>:  $[\alpha]_D^{20} = +3.5$  (c = 0.8 in MeOH)

Die analytischen Daten entsprechen denen der Literatur.<sup>[141,262]</sup>

**Methansulfonsäure-(2*R*,3*S*)-3-hydroxy-5-oxotetrahydrofuran-2-ylmethylester (157)**C<sub>6</sub>H<sub>10</sub>O<sub>6</sub>S 210.20

12.2 g (92.3 mmol) 2-Deoxyribonolacton **156** werden in 25 ml Pyridin gelöst und 11.1 g (96.9 mmol) Methansulfonylchlorid bei -25 °C langsam zugetropft. Es wird ein Tag bei -25 °C und ein Tag bei -10 °C gerührt. Nach Zugabe von 20 ml Essigsäureethylester und 20 ml Wasser wird das Lösungsmittel am Rotavapor entfernt. Nach Neutralisation mit verd. Natriumhydrogencarbonatlösung wird das Lösungsmittel nochmals i. Vak. entfernt, der Rückstand mit Essigsäureethylester digeriert, das Eluat mit Magnesiumsulfat getrocknet und i. Vak. zur Trockene eingengt. Umkristallisation aus Ethylacetat/Diethylether liefert ein farbloses kristallines Produkt.

**Ausbeute:** 6.03 g (28.7 mmol, 31%)  
**Schmp.:** 62 °C  
**Spez. Drehung:**  $[\alpha]_D^{20} = +8.4$  ( $c = 0.626$  in MeOH)  
**R<sub>f</sub>:** 0.18 (EtOAc)

**<sup>1</sup>H-NMR (400.13 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):**  $\delta$  (ppm) = 2.36 (B-Teil eines ABX-Systems,  $^2J_{3a,3b} = 17.8$  Hz,  $^3J_{3a,4} = 3.3$  Hz, 1H, 3-H<sub>a</sub>), 2.87 (A-Teil eines ABX-Systems,  $^2J_{3b,3a} = 17.8$  Hz,  $^3J_{3b,4} = 6.8$  Hz, 3-H<sub>b</sub>), 3.32 (s, 3H, OSO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.29-4.34 (m, 1H, 4-H), 4.36 (A-Teil eines ABX-Systems,  $^2J_{1'a,1'b} = 11.5$  Hz,  $^3J_{1'a,5} = 5.7$  Hz, 1H, 1'-H<sub>a</sub>), 4.43 (B-Teil eines ABX-Systems,  $^2J_{1'b,1'a} = 11.5$  Hz,  $^3J_{1'b,5} = 3.1$  Hz, 1H, 1'-H<sub>b</sub>), 4.48-4.53 (m, 1H, 5-H), 5.73 (d,  $^2J_{OH,4} = 4.4$  Hz, 1H, OH).

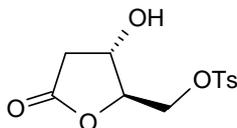
**<sup>13</sup>C-NMR (100.61 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):**  $\delta$  (ppm) = 36.7 (SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 37.2 (C-3), 67.1 (C-4), 68.7 (C-1'), 84.2 (C-5), 175.1 (C=O).

**IR:**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3313 (br., OH), 3028, 2942 (w, CH), 1760 (C=O Lacton), 1448, 1347, 1333, 1161, 923, 820.

<b>Elementaranalyse (%):</b>	ber.:	C 34.28	H 4.80	S 15.25
	gef.:	C 35.17	H 4.80	S 15.15

### Toluol-4-sulfonsäure-(2*R*,3*S*)-3-hydroxy-5-oxotetrahydrofuran-2-ylmethylester (158)

C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>O<sub>6</sub>S 286.30



Zu einer Lösung aus 9.00 g (68.1 mmol) **156** in 70 ml abs. Pyridin wird bei -25 °C 14.3 g (75.0 mmol) *p*-Toluolsulfonylchlorid in einer Portion zugegeben. Das Gemisch wird über Nacht bei -5 °C gerührt. Nach Zugabe von 5 ml Wasser wird noch 10 min gerührt und die entstandene Lösung unter Rühren in 600 ml Eiswasser eingetragen und mit insg. 300 ml Dichlormethan mehrfach extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden nacheinander mit 0.5 N Salzsäure und 10 ml ges. Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen und anschließend über Natriumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels am

Rotavapor liefert die säulenchromatographische Aufarbeitung (Dichlormethan) des Rohprodukts ein farbloses Öl.

**Ausbeute:** 13.6 g (47.5 mmol, 70%); Lit.<sup>[142]</sup> 57%

**Spez. Drehung:**  $[\alpha]_D^{20} = +20.7$  (c = 1.44 in MeOH)

**R<sub>f</sub>:** 0.29 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

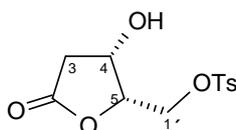
**Elementaranalyse (%):** ber.: C 50.34 H 4.93 S 11.20

gef.: C 49.68 H 4.99 S 10.18

Die weiteren analytischen Daten entsprechen denen der Literatur.<sup>[142]</sup>

### Toluol-4-sulfonsäure-(2*S*,3*S*)-3-hydroxy-5-oxotetrahydrofuran-2-ylmethylester (159)

C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>O<sub>6</sub>S 286.30



1.97 g (14.9 mmol) 2-Deoxy-L-xylonolacton **138** werden in 6.0 ml abs. Pyridin gelöst auf -25 °C gekühlt und 2.99 g (15.7 mmol) Tosylchlorid zugegeben. Es wird über 5 Tage die Temperatur sukzessiv auf +8 °C erhöht. Nach Neutralisation mit verd. Natriumhydrogencarbonatlösung wird das Lösungsmittel am Rotavapor entfernt. Der Rückstand wird in 20 ml Wasser aufgenommen und mehrmals mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten org. Phasen werden nacheinander mit 0.5 N Salzsäure und verd. Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird i. Vak. abdestilliert und der Rückstand aus Chloroform umkristallisiert.

**Ausbeute:** 1.79 g (6.26 mmol, 42%) farblose Kristalle

**Schmp.:** 127-128 °C

**Spez. Drehung:**  $[\alpha]_D^{20} = -48.3$  (c = 0.297 in MeOH)

**R<sub>f</sub>:** 0.37 (EtOAc)

**<sup>1</sup>H-NMR (400.13 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) = 2.47 (s, 3H, ArCH<sub>3</sub>), 2.58 (A-Teil eines ABX-Systems, <sup>2</sup>J<sub>3a,3b</sub> = 18.0 Hz, <sup>3</sup>J<sub>3a,4</sub> = 1.4 Hz, 1H, 3-H<sub>a</sub>), 2.80 (B-Teil eines ABX-Systems,

$^3J_{3b,3a} = 17.8$  Hz,  $^3J_{3b,4} = 5.8$  Hz, 1H, 3-H<sub>b</sub>), 4.28 (A-Teil eines ABX-Systems,  $^3J_{1'a,1'b} = 10.9$  Hz,  $^3J_{1'a,5} = 5.6$  Hz, 1H, 1'-H<sub>a</sub>), 4.45 (B-Teil eines ABX-Systems,  $^2J_{1'b,1'a} = 10.9$  Hz,  $^3J_{1'b,5} = 6.7$  Hz, 1H, 1'-H<sub>b</sub>), 4.57-4.63 (m, 1H, 5-H), 4.67-4.73 (m, 1H, 4-H), 7.35-7.42, 7.77-7.84 (AA'BB'System, 4H, Ar-H).

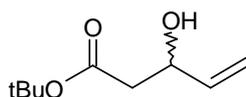
$^{13}\text{C-NMR}$  (100.61 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 21.7 (ArCH<sub>3</sub>), 38.2 (C-3), 65.8 (C-1'), 67.5 (C-4), 79.8 (C-5), 128.0, 130.2 (CH-Ar), 131.9, 145.7 (q.-C-Ar), 174.0 (C=O).

IR:  $\tilde{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3451 (m, OH), 2960, 2941 (w, CH), 1771 (s, C=O Lacton), 1596, 1366, 1165, 1065, 981, 855, 664.

Elementaranalyse (%):	ber.:	C 50.34	H 4.93	S 11.20
	gef.:	C 49.78	H 4.72	S 11.37

### 3-Hydroxypent-4-ensäure-*tert*-butylester (173)

$\text{C}_9\text{H}_{16}\text{O}_3$  172.22

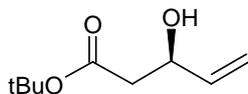
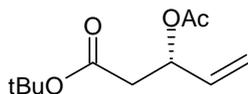


Gemäß BRAUN *et al.*<sup>[149]</sup> wird unter Stickstoff aus 92 ml (651 mmol) Diisopropylamid in 100 ml abs. THF durch Zutropfen von 400 ml (640 mmol) *n*-Butyllithium (1.6 M in *n*-Hexan) bei  $-78$  °C eine LDA-Lösung hergestellt. Anschließend werden 80 ml (597 mmol) *tert*-Butylacetat unter Stickstoff in 500 ml abs. THF vorgelegt und bei  $-78$  °C die LDA-Lösung zugetropft, wobei die Temperatur  $-70$  °C nicht überschreiten darf. Nach Beendigung des Zutropfens wird noch 30 min gerührt und danach 48 ml (724 mmol) Acrolein in 10 ml abs. THF zugetropft, so dass die Temperatur  $-70$  °C nicht überschreitet. Der Ansatz wird 30 min nach Beendigung des Zutropfens mit 500 ml ges. Ammoniumchloridlösung gequencht und der Ansatz auf Raumtemperatur erwärmt. Nach der Phasentrennung wird die wässrige Phase nochmals mit insg. 500 ml Dichlormethan extrahiert, das Lösungsmittel am Rotavapor entfernt und das Produkt fraktionierend destilliert.

**Ausbeute:** 81.2 g (472 mmol, 79%); Lit.<sup>[149]</sup> 75%

**Sdp.:** 35 °C / 0.04 mbar

Die analytischen Daten entsprechen denen der Literatur.<sup>[149]</sup>

**(R)-3-Hydroxypent-4-ensäure-tert-butylester ((R)-173)**C<sub>9</sub>H<sub>16</sub>O<sub>3</sub> 172.22**und (S)-3-Acetoxy-pent-4-ensäure-tert-butylester ((S)-174)**C<sub>11</sub>H<sub>18</sub>O<sub>4</sub> 214.26

Gemäß HOLMES *et al.*<sup>[263]</sup> werden 83.7 ml (0.55 mol) Vinylacetat und 31.3 g (182 mmol) **173** mit 600 ml *n*-Pentan versetzt und 20 g Amano PS-D Lipase, als auch 30 g Molsieb der Porenweite 4Å zugegeben. Es wird zwei Tage bei 30 °C gerührt und nach Abfiltrieren des Molsiebs das Lösungsmittel am Rotavapor entfernt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch (Dichlormethan) aufgearbeitet.

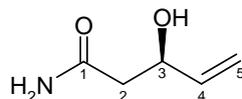
Daten zu (R)-173:

**Ausbeute:** 14.7 g (85.5 mmol, 47%)  
**Spez. Drehung:**  $[\alpha]_D^{25} = +7.1$  ( $c = 3.57$  in CHCl<sub>3</sub>); Lit.<sup>[263]</sup>  $[\alpha]_D^{25} = +7.7$  ( $c = 3.58$  in CHCl<sub>3</sub>)  
**R<sub>f</sub>:** 0.15 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

Daten zu (S)-174:

**Ausbeute:** 18.7 g (87.4 mmol, 48%)  
**Spez. Drehung:**  $[\alpha]_D^{25} = -5.8$  ( $c = 1.94$  in CHCl<sub>3</sub>); Lit.<sup>[263]</sup>  $[\alpha]_D^{25} = -5.6$  ( $c = 3.88$  in CHCl<sub>3</sub>)  
**R<sub>f</sub>:** 0.30 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

Die weiteren analytischen Daten entsprechen denen der Literatur.<sup>[263]</sup>

**(R)-3-Hydroxypent-4-ensäureamid ((R)-178)**C<sub>5</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>2</sub> 115.13

1.000 g (5.81 mmol) *tert*-Butylester (R)-**173** werden zusammen mit 3 ml Ethanol und 2 ml 25%ige Ammoniaklösung in einer Glasbombe über Nacht auf 120 °C geheizt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird mit 20 ml Wasser verdünnt und mit wenig Dichlormethan mehrmals extrahiert. Die wässrige Phase wird i. Vak. zur Trockene eingengt und der Rückstand mit Dichlormethan/Methanol 9:1 chromatographiert.

**Ausbeute:** 67 mg (0.58 mmol, 10%)

**Schmp.:** 87-88 °C

**Spez. Drehung:**  $[\alpha]_D^{20} = -8.2$  (c = 0.42 in EtOH);

Enantiomer Lit.<sup>[156]</sup>:  $[\alpha]_D^{25} = +10.3$  (c = 4 in EtOH)

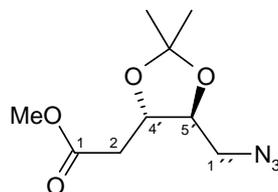
**R<sub>f</sub>:** 0.30 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 9:1)

**<sup>1</sup>H-NMR (400.13 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) = 2.40 (dd, <sup>2</sup>J<sub>2a,2b</sub> = 15.4 Hz, <sup>3</sup>J<sub>2a,3</sub> = 8.6 Hz, 1H, 2-H<sub>a</sub>), 2.49 (dd, <sup>2</sup>J<sub>2b,2a</sub> = 15.5 Hz, <sup>3</sup>J<sub>2b,3</sub> = 3.4 Hz, 1H, 2-H<sub>b</sub>), 3.09 (s, 1H, OH), 4.49-4.57 (m, 1H, 3-H), 5.16 (ddd, <sup>3</sup>J<sub>5a,4</sub> = 10.5 Hz, <sup>2</sup>J und <sup>4</sup>J = 1.1 Hz, 1H, 5-H<sub>a</sub>), 5.32 (ddd, <sup>3</sup>J<sub>5b,4</sub> = 17.2 Hz, <sup>2</sup>J und <sup>4</sup>J = 1.2 Hz, 1H, 5-H<sub>b</sub>), 5.82 (br. s, 1H, NH<sub>a</sub>), 5.89 (ddd, <sup>3</sup>J<sub>4,5b</sub> = 17.0 Hz, <sup>3</sup>J<sub>4,5a</sub> = 10.5 Hz, <sup>3</sup>J<sub>4,3</sub> = 5.6 Hz, 1H, 4-H), 6.05 (s, 1H, NH<sub>b</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR (100.61 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) = 41.9 (C-2), 69.3 (C-3), 115.4 (C-5), 139.0 (C-4), 174.2 (C=O).

**((4'S,5'S)-5'-Azidomethyl-2',2'-dimethyl-1',3'-dioxolan-4'-yl)-essigsäuremethyl-  
ester (180)**

C<sub>9</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> (229.24)



Zu einer Lösung aus 22.8 g (79.5 mmol) **159** in 90 ml abs. DMSO werden 10.3 g (159 mmol) Natriumazid gegeben und bei 75 °C über Nacht gerührt. Durch Zugabe von 400 ml Aceton werden die Salze ausgefällt und abfiltriert. Um Reste von Natriumazid zu entfernen wird der Ansatz über Kieselgel (LxB 6.0x2.5 cm) filtriert und mit 1 l Aceton nachgespült. Das Aceton wird i. Vak. entfernt und der Rückstand mit 250 ml (2.04 mol) 2,2-Dimethoxypropan, 55 ml (1.36 mol) Methanol und 0.5 ml MsOH umgesetzt. Nach 2 Tagen bei Raumtemperatur wird das Lösungsmittel i. Vak. entfernt und der Rückstand mit 650 mg Natriumhydrogencarbonat und 350 ml Wasser versetzt. Nach mehrfacher Extraktion mit Dichlormethan werden die vereinigten Dichlormethanphasen noch zweimal mit wenig Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird am Rotavapor abdestilliert und man erhält 10.6 g (46.1 mmol, 58%) einer leicht beweglichen gelblichen Flüssigkeit. Eine Destillation ist nicht erforderlich und aufgrund der potentiellen Explosionsgefahr auch nicht zu empfehlen. Die vereinigten wässrigen Phasen werden am Rotationsverdampfer i. Vak. eingengt und nochmals auf gleiche Art und Weise acetalisiert. So erhält man zusätzlich 4.92 g (21.5 mmol, 27%) Produkt.

**Ausbeute:** 15.5 g (67.6 mmol, 85%) leicht gelbliche Flüssigkeit

**Spez. Drehung:**  $[\alpha]_D^{20} = -75.9$  (c = 0.765 in MeOH)

**R<sub>f</sub>:** 0.72 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 19:1; durch Entwickeln des DC's mit Acrolein-Dampf erhält man einen UV-aktiven Fleck)

**IR:**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 2988, 2953, 2936 (w, CH), 2098 (s, N<sub>3</sub>), 1736 (s, C=O Ester), 1438, 1372, 1171, 840.

**<sup>1</sup>H-NMR (400.13 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  (ppm) = 1.34, 1.38 (je s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.55 (A-Teil eines ABX-Systems, <sup>2</sup>J<sub>1'a,1'b</sub> = 15.9 Hz, <sup>3</sup>J<sub>1'a,5'</sub> = 5.8 Hz, 1H, 1'-H<sub>a</sub>), 2.65 (B-Teil eines ABX-Systems, <sup>2</sup>J<sub>1'b,1'a</sub> = 15.9 Hz, <sup>3</sup>J<sub>1'b,5'</sub> = 6.8 Hz, 1H, 1'-H<sub>b</sub>), 3.32 (A-Teil eines ABX-Systems,

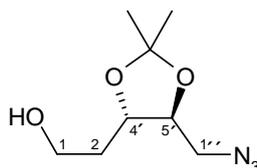
$^2J_{2a,2b} = 13.1$  Hz,  $^3J_{2a,4'} = 5.2$  Hz, 1H, 2-H<sub>a</sub>), 3.50 (B-Teil eines ABX-Systems,  $^2J_{2b,2a} = 13.1$  Hz,  $^3J_{2b,4'} = 4.0$  Hz, 1H, 2-H<sub>b</sub>), 3.64 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.87 (X-Teil eines ABX-Systems,  $^3J_{4',5'} = 7.8$  Hz,  $^3J_{4',2a} = 5.1$  Hz,  $^3J_{4',2b} = 4.1$  Hz, 1H, 4'-H), 4.23 (X-Teil eines ABX-Systems,  $^3J_{5',4'} = 7.6$  Hz,  $^3J_{5',1''b} = 6.8$  Hz,  $^3J_{5',1''a} = 6.0$  Hz, 1H, 5'-H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (100.61 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 26.7, 27.0 (je CH<sub>3</sub>), 37.9 (C-1'), 51.6 (C-2), 51.7 (OCH<sub>3</sub>), 74.1 (C-5'), 79.4 (C-4'), 109.6 [C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 170.5 (C=O).

<b>Elementaranalyse (%)</b> :	ber.:	C 47.16	H 6.60	N 18.33
	gef.:	C 46.86	H 6.61	N 17.30

### 2-((4'S,5'S)-5'-Azidomethyl-2',2'-dimethyl-1',3'-dioxolan-4'-yl)-ethanol (181)

C<sub>8</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> (201.2)



24.9 g (109 mmol) **180** werden in 450 ml abs. Ethanol gelöst, 18.1 g (163 mmol) wasserfreies Calciumchlorid in einer Portion und danach 12.3 g (326 mmol) Natriumborhydrid innerhalb weniger Minuten in kleinen Portionen zugegeben. Der Kolben wird warm und zur Sicherheit im Wasserbad gekühlt. Das Gemisch wird über Nacht gerührt und mit einer Lösung von 22.8 g (109 mmol) Citronensäure in 600 ml Wasser vorsichtig gequench. Es wird mit insg. 1.0 l Essigsäureethylester mehrfach extrahiert, die vereinigten org. Phasen mit ges. Natriumchloridlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. erhält man eine gelbliche Flüssigkeit. Eine Destillation ist nicht erforderlich und aufgrund der potentiellen Explosionsgefahr auch nicht zu empfehlen.

**Ausbeute:** 20.3 g (101 mmol, 93%)

**Spez. Drehung:**  $[\alpha]_D^{20} = -100.9$  (c = 0.497 in MeOH)

**R<sub>f</sub>:** 0.41 (EtOAc; durch Entwickeln des DC's mit Acrolein-Dampf erhält man einen UV-aktiven Fleck)

**IR:**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3600-3100 (br., OH), 2987, 2935, 2883 (w, CH), 2097 (s, N<sub>3</sub>), 1439, 1372, 1217, 1164, 994, 851.

**<sup>1</sup>H-NMR (400.13 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) = 1.35 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.37 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.68-1.81 (m, 2H, 2-H), 2.86 (br. s, 1H, OH), 3.24 (A-Teil eines ABX-Systems, <sup>2</sup>J<sub>1''a,1''b</sub> = 13.2 Hz, <sup>3</sup>J<sub>1''a,5'</sub> = 5.0 Hz, 1H, 1''-H<sub>a</sub>), 3.47 (B-Teil eines ABX-Systems, <sup>2</sup>J<sub>1''b,1''a</sub> = 13.2 Hz, <sup>3</sup>J<sub>1''b,5'</sub> = 3.8 Hz, 1H, 1''-H<sub>b</sub>), 3.66-3.75 (m, 2H, 1-H), 3.80 (ddd, <sup>3</sup>J<sub>5',4'</sub> = 8.4 Hz, <sup>3</sup>J<sub>5',1''a</sub> = 4.9 Hz, <sup>3</sup>J<sub>5',1''b</sub> = 3.9 Hz, 1H, 5'-H), 3.97 (ddd, <sup>3</sup>J<sub>4',5''</sub> = 7.9 Hz, <sup>3</sup>J<sub>4',2b</sub> = 7.9 Hz, <sup>3</sup>J<sub>4',2a</sub> = 4.5 Hz, 1H, 4'-H).

**<sup>13</sup>C-NMR (100.61 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) = 26.5 (CH<sub>3</sub>), 27.0 (CH<sub>3</sub>), 34,9 (C-2), 51,2 (C-1''), 59.5 (C-1), 76.3 (C-4'), 79.5 (C-5'), 109.2 (q.-C).

**Elementaranalyse (%):**

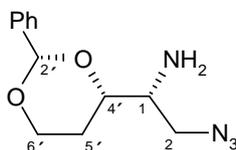
ber.:	C 47.75	H 7.51	N 20.88
gef.:	C 47.42	H 7.34	N 20.44

**2-((4'S,5'S)-5'-Azidomethyl-2'-phenyl-1',3'-dioxolan-4'-yl)-ethanol (186)**

siehe unter (S)-2-Azido-1-((2'S,4'S)-2'-phenyl-1',3'-dioxinan-4'-yl)-ethanol (90)

**(R)-2-Azido-1-((2'S,4'S)-2'-phenyl-1',3'-dioxinan-4'-yl)-ethylamin (187)**

C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> (248.29)



Methode a) ausgehend von Aziridin **193**:

35 mg (0.171 mmol) **193** und 55 mg (0.853 mmol) Natriumazid werden vorgelegt und innerhalb weniger Minuten eine Lösung von 13 µl (19 mg, 0.171 mmol) Trifluoressigsäure in 1 ml DMSO unter Rühren zugetropft. Das Gemisch wird 14 h bei 70 °C gerührt und nach Abkühlen auf Raumtemperatur mit 4 ml 0.5 N Natronlauge versetzt. Die wässrige Phase wird mehrmals mit Dichlormethan extrahiert, die vereinigten Dichlormethanphasen mit verd. Natronlauge gewaschen und über Kaliumcarbonat getrocknet.

Das Lösungsmittel wird i. Vak. entfernt und eine Säulenchromatographie mit Dichlormethan/Methanol (19:1) durchgeführt.

**Ausbeute:** 40 mg (0.162 mmol, 95%) gelbliches Öl

Methode b) ausgehend von Acetal **90**:

Unter Stickstoff werden 166 mg (0.666 mmol) **90** in 5 ml abs. Acetonitril gelöst und 192 mg (0.733 mmol) Triphenylphosphin zugegeben. Es wird über Nacht unter Rückfluss erhitzt und die Produktentwicklung per DC kontrolliert. Nach vollständiger Umsetzung wird das Lösungsmittel i. Vak. entfernt, der Rückstand in 2 ml DMSO aufgenommen und 108 mg (1.66 mmol) Natriumazid zugegeben. Unter Rühren werden innerhalb von 5 min ein Gemisch aus 73 mg (0.64 mmol) Trifluoressigsäure in 0.5 ml DMSO zugetropft. Es wird für 14 h auf 75 °C erhitzt und nach Zugabe von 10 ml 0.5 N Natronlauge mehrfach mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten Dichlormethanphasen werden mit verd. Natronlauge gewaschen, über Kaliumcarbonat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotavapor abdestilliert. Die Hauptmenge des Triphenylphosphinoxids wird mit kaltem Diethylether gefällt und eine Säulenchromatographie mit Dichlormethan/Methanol (19:1) durchgeführt.

**Ausbeute:** 116 mg (0.468 mmol, 70%) gelbliches Öl.

**Spez. Drehung:**  $[\alpha]_D^{20} = +37.8$  (c = 0.296 in MeOH)

**R<sub>f</sub>:** 0.40 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 9:1); R<sub>f</sub>(O=PPh<sub>3</sub>): 0.58; R<sub>f</sub>(PPh<sub>3</sub>): 0.77;  
Anfärben mit Ehrlichs-Reagens

**IR:**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3378, 3320 (w, NH<sub>2</sub>), 2964, 2924, 2854 (w, CH), 2094 (s, N<sub>3</sub>), 1452, 1101, 1015, 983, 751, 697.

**<sup>1</sup>H-NMR (400.13 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  (ppm) = 1.31 (br. s, 2H, NH<sub>2</sub>), 1.69 (ddd, <sup>2</sup>J<sub>5'a,5'b</sub> = 13.1 Hz, <sup>3</sup>J<sub>5'a,6'a</sub> = 4.0 Hz, <sup>3</sup>J<sub>5'a,4'</sub> = 2.5 Hz, 1H, 5'-H<sub>a</sub>), 1.82-1.92 (m, 1H, 5'-H<sub>b</sub>), 2.99 (ddd, <sup>3</sup>J<sub>1,4'</sub> = 6.6 Hz, <sup>3</sup>J<sub>1,2a</sub> = 6.6 Hz, <sup>3</sup>J<sub>1,2b</sub> = 4.1 Hz, 1H, 1-H), 3.48 (A-Teil eines ABX-Systems, <sup>2</sup>J<sub>2a,2b</sub> = 12.2 Hz, <sup>3</sup>J<sub>2a,1</sub> = 6.4 Hz, 1H, 2-H<sub>a</sub>), 3.53 (B-Teil eines ABX-Systems, <sup>2</sup>J<sub>2b,2a</sub> = 12.2 Hz, <sup>3</sup>J<sub>2b,1</sub> = 4.1 Hz, 1H, 2-H<sub>b</sub>), 3.77 (ddd, <sup>3</sup>J<sub>4',5'b</sub> = 11.2 Hz, <sup>3</sup>J<sub>4',1</sub> = 6.9 Hz, <sup>3</sup>J<sub>4',5'a</sub> = 2.5 Hz, 1H, 4'-H), 3.93-4.00 (m, 1H, 6'-H<sub>a</sub>), 4.33 (ddd, <sup>2</sup>J<sub>6'b,6'a</sub> = 11.4 Hz, <sup>3</sup>J<sub>6'b,5'</sub> = 5.0 Hz, <sup>3</sup>J<sub>6'b,5'</sub> = 1.2 Hz, 1H, 6'-H<sub>b</sub>), 5.51 (s, 1H, CHPh), 7.26-7.39 (m, 3H, Ar-H), 7.45-7.48 (m, 2H, Ar-H).

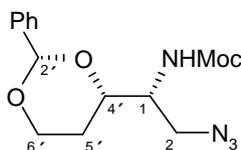
**<sup>13</sup>C-NMR (100.61 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  (ppm) = 27.6 (C-5'), 54.3 (C-2), 54.8 (C-1), 66.8 (C-6'), 78.3 (C-4'), 101.1 (CHPh), 125.9, 128.2, 128.8, 138.3 (Ar-C).

**Elementaranalyse (%):**

ber.:	C 58.05	H 6.50	N 22.57
gef.:	C 58.00	H 6.42	N 22.61

**[(R)-2-Azido-1-((2'S,4'S)-phenyl-1',3'-dioxinan-4'-yl)-ethyl]-carbaminsäuremethyl-ester (188)**

C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> (306.32)



16.0 g (64.1 mmol) Acetal **90** werden in 100 ml abs. DMSO gelöst, unter Stickstoff 18.0 g (68.6 mmol) Triphenylphosphin zugegeben und über Nacht auf 75 °C geheizt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur werden 8.34 g (128 mmol) Natriumazid zugegeben und ein Gemisch aus 4.42 ml (57.7 mmol) Trifluoressigsäure und 15 ml DMSO gleichmäßig unter Rühren zugetropft. Nach 14 h bei 75 °C wird der Ansatz in 1 l verd. Natronlauge gegossen und mit Dichlormethan mehrfach extrahiert. Der Extrakt wird über Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel i. Vak. entfernt und mit kaltem Diethylether die Hauptmenge an Triphenylphosphinoxid gefällt und abfiltriert. Das Lösungsmittel wird am Rotavapor abdestilliert und der Rückstand mit 100 ml Wasser und 60 ml Dichlormethan versetzt. Von 9.9 ml (128 mmol) Chlorameisensäuremethylester werden nun innerhalb weniger Minuten unter kräftigem Rühren die erste Hälfte zugetropft, die zweite Hälfte in einer Portion zugeben und ein Lösung von 8.45 g (211 mmol) Natriumhydroxid in 20 ml Wasser langsam zugetropft. Die org. Phase wird abgetrennt und über Nacht über ges. Natriumhydrogencarbonatlösung gerührt. Nach Phasentrennung und Abdestillieren des Lösungsmittels wird das Produkt aus Methanol auskristallisiert. Die Mutterlauge wird säulenchromatographisch mit Dichlormethan/Methanol (49:1) aufgearbeitet.

**Ausbeute:** 12.6 g (41.2 mmol, 64%) farblose Kristalle

**Schmp.:** 134 °C

**Spez. Drehung:**  $[\alpha]_D^{20} = -11.2$  (c = 0.407 in MeOH)

**R<sub>f</sub>:** 0.52 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 49:1)

**IR:**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3280 (m, H-NMoc), 3071, 2987, 2949, 2869 (w, CH), 2103 (s, N<sub>3</sub>), 1727, 1691 (s, C=O Moc), 1542, 1362, 1293, 1094, 1015, 750.

**<sup>1</sup>H-NMR (400.13 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  (ppm) = 1.62-1.97 (m, 2H, 5'-H), 3.47 (A-Teil eines ABX-Systems, <sup>2</sup>J<sub>2a,2b</sub> = 12.5 Hz, <sup>3</sup>J<sub>2a,1</sub> = 3.2 Hz, 1H, 2-H<sub>a</sub>), 3.70 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.76 (B-Teil eines ABX-Systems, <sup>2</sup>J<sub>2b,2a</sub> = 12.4 Hz, <sup>3</sup>J<sub>2b,1</sub> = 3.5, 1H, 2-H<sub>b</sub>), 3.85-3.96 (m, 3H, 6'-H<sub>a</sub>, 4'-H

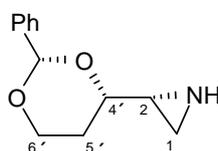
und 1-H), 4.31 (ddd,  $^3J_{6'b,6'a} = 11.4$ ,  $^3J_{6'b,5'} = 4.8$  Hz,  $^3J_{6'b,5'} = 1.0$  Hz, 1H, 6'-H<sub>b</sub>), 4.92-5.18 (br. d,  $^3J_{NH,1} = 7.4$  Hz, 1H, NH), 5.50 (s, 1H, CHPh), 7.33-7.40 (m, 3H, Ar-H), 7.44-7.49 (m, 2H, Ar-H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (100.61 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 28.1 (C-5'), 50.9 (C-2), 52.3 ( $\text{OCH}_3$ ), 54.2 (C-1), 66.7 (C-6'), 76.2 (C-4'), 101.2 (CHPh), 126.0, 128.2, 128.9, 138.1, 156.5 (Ar-C).

<b>Elementaranalyse (%)</b> :	ber.:	C 54.89	H 5.92	N 18.29
	gef.:	C 54.89	H 5.83	N 18.00

**(R)-2-((2'S,4'S)-2'-Phenyl-1',3'-dioxinan-4'-yl)-aziridin (193)**

$\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NO}_2$  (205.26)



Zu einer Lösung von 297 mg (1.19 mmol) **90** in 10 ml abs. THF werden unter Stickstoff 344 mg (0.706 mmol) Triphenylphosphin gegeben und über Nacht unter Rückfluss erhitzt. Das Lösungsmittel wird i. Vak. entfernt und mit 10 ml Dichlormethan aufgenommen. Das Produkt wird nun 6 mal mit insg. 60 ml 2%iger wässriger Essigsäure extrahiert. Die essigsauren Extrakte werden sofort nach jedem Extraktionsvorgang in ein Zweiphasengemisch aus 30 ml gesättigter Kaliumcarbonatlösung und 20 ml Dichlormethan gegeben und durchmischt. Die abgetrennte Dichlormethanphase wird über Kaliumcarbonat getrocknet und nach Abdestillieren des Lösungsmittels mit Dichlormethan/Methanol (19:1) säulenchromatographisch aufgearbeitet. Das so erhaltene Öl erstarrt nach kurzer Zeit zu einem farblosen Feststoff.

**Ausbeute:** 92 mg (0.448 mmol, 38%)

**Schmp.:** 68-69 °C

**Spez. Drehung:**  $[\alpha]_D^{20} = +31.4$  (c = 0.240 in  $\text{CHCl}_3$ )

**R<sub>f</sub>:** 0.36 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  9:1)

**IR:**  $\tilde{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3189 (m, NH Aziridin), 2992, 2959, 2944, 2917, 2844 (w, CH), 1458, 1398, 1373, 1304, 1142, 1011, 903, 762, 697.

**$^1\text{H-NMR}$  (400.13 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  (ppm) = 0.48 (br. s, 1H, NH), 1.64-1.72 (m, 2H, 5'-H<sub>a</sub> und 1-H<sub>a</sub>), 1.73-1.80 (m, 1H, 1-H<sub>b</sub>), 1.91-2.01 (m, aufgelöst  $^3J = 5.1$  Hz,  $^2J = 12.7$  Hz, 1H, 5'-H<sub>b</sub>), 2.11-2.14 (m, 1H, 2-H), 3.50-3.67 (br. m, 1H, 4'-H), 3.92 (m, aufgelöst  $^3J = 2.5$  Hz,  $^2J = 12.1$  Hz, 1H, 6'-H<sub>a</sub>), 4.26 (m, aufgelöst  $^3J = 1$  Hz,  $^3J = 5.0$  Hz, 1H,  $^2J = 11.4$  Hz, 1H, 6'-H<sub>b</sub>), 5.45 (s, 1H, CHPh), 7.29-7.37 (m, 3H, Ar-H), 7.44-7.48 (m, 2H, Ar-H).

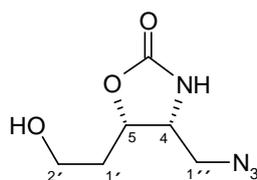
**$^{13}\text{C-NMR}$  (100.61 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  (ppm) = 22.7 (C-1), 29.4 (C-5'), 32.9 (C-2), 66.6 (C-6'), 77.5 (C-4'), 101.0 (CHPh), 125.9, 128.1, 128.7, 138.3 (C-Ar).

**Elementaranalyse (%):**

ber.:	C 70.22	H 7.37	N 6.82
gef.:	C 69.63	H 7.46	N 6.75

**(4*R*,5*S*)-4-Azidomethyl-5-(2'-hydroxy-ethyl)-oxazolidin-2-on (201)**

$\text{C}_6\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_3$  (186.17)



1.938 g (6.33 mmol) **188** werden in 40 ml warmem Ethanol gelöst und 15 ml Wasser zugegeben und bei 55 °C in Lösung gebracht. Anschließend wird das Acetal durch Zugabe von 0.5 ml Trifluoressigsäure 3 h hydrolisiert, das Ethanol abdestilliert und der entstandene Benzaldehyd mit Dichlormethan extrahiert. Die Dichlormethanphase wird mit Wasser gewaschen und die gesammelten wässrigen Phasen i. Vak. zur Trockene eingengt. Restwasser wird azeotrop mit Isopropanol abdestilliert. Der Rückstand wird in 35 ml abs. Tetrahydrofuran gelöst und nach Zugabe von 710 mg (6.33 mmol) Kalium-*tert*-butylat im Ölbad auf 60 °C erwärmt. Nach 20 min wird die Reaktionslösung in einer Lösung aus 508 mg (9.49 mmol) Ammoniumchlorid in 15 ml Wasser gequencht und das Lösungsmittel am i. Vak. entfernt. Der Rückstand wird mit Isopropanol digeriert, filtriert und das Lösungsmittel abdestilliert. Nach einer Säulenfiltration mit Tetrahydrofuran wird das Produkt aus Dichlormethan kristallisiert.

**Ausbeute:** 768 mg (4.13 mmol, 65%) farblose Kristalle

**Schmp.:** 93-94 °C

**Spez. Drehung:**  $[\alpha]_D^{20} = +57.4$  (c = 0.171 in MeOH)

**R<sub>f</sub>:** 0.39 (THF)

**IR:**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3364, 3207, 3147 (m, NH und OH), 2973, 2950, 2908 (w, CH), 1735 (C=O Carbamat), 1435, 1420, 1394, 1243, 1210, 1065, 994, 873.

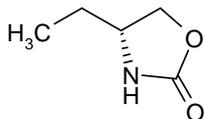
**<sup>1</sup>H-NMR (400.13 MHz, D<sub>2</sub>O):**  $\delta$  (ppm) = 1.94-2.11 (m, 2H, 1'-H), 3.54 (A-Teil eines ABX-Systems, <sup>2</sup> $J_{1'a1'b}$  = 13.2 Hz, <sup>3</sup> $J_{1'a,4}$  = 5.5 Hz, 1H, 1''-H<sub>a</sub>), 3.68 (B-Teil eines ABX-Systems, <sup>2</sup> $J_{1'b1'a}$  = 13.2 Hz, <sup>3</sup> $J_{1'b,4}$  = 4.0 Hz, 1H, 1''-H<sub>b</sub>), 3.71-3.84 (m, 2H, 2'-H), 4.10-4.15 (m, 1H, 4-H), 4.92-4.98 (m, 1H, 5-H).

**<sup>13</sup>C-NMR (100.61 MHz, D<sub>2</sub>O):**  $\delta$  (ppm) = 30.8 (C-1'), 50.6 (C-1''), 54.5 (C-4), 58.3 (C-2'), 77.5 (C-5), 161.2 (C=O).

<b>Elementaranalyse (%)</b> :	ber.:	C 38.71	H 5.41	N 30.09
	gef.:	C 38.54	H 5.34	N 29.47

### (R)-4-Ethylloxazolidin-2-on (204)

C<sub>5</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>2</sub> 115.13



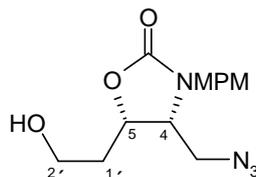
10.0 ml (107 mmol) (*R*)-2-Amino-1-butanol werden mit 22.6 g (213 mmol) Natriumcarbonat in 300 ml Wasser vorgelegt und im Eisbad gekühlt. Innerhalb von 5 min werden 10.3 ml (133 mmol) Chlorameisensäuremethylester zugetropft und 45 min gerührt. Anschließend wird mehrmals mit insg. 200 ml Dichlormethan extrahiert, die vereinigten Dichlormethanphasen über Natriumsulfat getrocknet und am Rotavapor das Lösungsmittel entfernt. Das Rohprodukt (7.00 g) wird in 120 ml abs. Tetrahydrofuran gelöst und 5.34 g (47.6 mmol) Kalium-*tert*-butylat zugegeben. Nach 20 min wird mit einer Lösung aus 3.82 g Ammoniumchlorid in 60 ml Wasser gequench und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Der Rückstand wird in Tetrahydrofuran aufgenommen, filtriert und das Filtrat i. Vak. eingengt.

**Ausbeute:** 5.22 g (45.4 mmol, 42%)

**Spez. Drehung:**  $[\alpha]_D^{20} = +24.1$  (c = 1.99 in MeOH)

**R<sub>f</sub>:** 0.50 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH)

Die analytischen Daten entsprechen denen der Literatur.<sup>[264]</sup>

**(4*R*,5*S*)-4-Azidomethyl-5-(2'-hydroxyethyl)-3-(4-methoxybenzyl)-oxazolidin-2-on (209)**C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> 306.32

Zu einer Lösung aus 1.41 g (4.16 mmol) **221** in 20 ml abs. Tetrahydrofuran werden 140 mg (1.25 mmol) Kalium-*tert*-butylat gegeben und unter Rückfluss erhitzt. Nach 20 min wird das Lösungsmittel abdestilliert und eine Lösung von 679 mg (4.99 mmol) Kaliumdihydrogenphosphat in 20 ml Wasser zugegeben. Nach mehrfacher Extraktion mit Dichlormethan werden die vereinigten org. Phasen über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert. Eine Säulenchromatographie mit Dichlormethan/Methanol (19:1) liefert ein gelbliches Öl.

**Ausbeute:** 1.12 g (3.65 mmol, 88%)

**Spez. Drehung:**  $[\alpha]_D^{20} = -40.6$  ( $c = 0.288$  in MeOH)

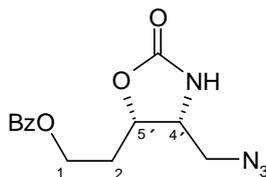
**R<sub>f</sub>:** 0.36 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 19:1)

**IR:**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3600-3100 (br., OH), 3000, 2957, 2933, 2837 (w, CH), 2106 (s, N<sub>3</sub>), 1724 (br. s, C=O Carbamat), 1611, 1585 (m, s, CH-Aryl), 1512, 1415, 1239, 1174, 1056, 1029, 765.

**<sup>1</sup>H-NMR (400.13 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  (ppm) = 1.80-2.00 (m, 2H, 1'-H), 2.98 (br. s, OH), 3.43 (A-Teil eines ABX-Systems,  $^2J_{1''a,1''b} = 13.2$  Hz,  $^3J_{1''a,4} = 3.8$  Hz, 1H, 1''-H<sub>a</sub>), 3.52 (B-Teil eines ABX-Systems,  $^2J_{1''b,1''a} = 13.2$  Hz,  $^3J_{1''b,4} = 4.7$  Hz, 1H, 1''-H<sub>b</sub>), 3.58-3.62 (m, 1H, 4-H), 3.70-3.81 (m, 2H, 2'-H), 3.76 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.08 (d,  $^2J = 15.1$  Hz, OCHHAr), 4.59 (ddd,  $^3J = 9.7$  Hz,  $^3J = 7.8$  Hz,  $^3J = 4.0$  Hz, 1H, 5-H), 4.71 (d,  $^2J = 15.1$  Hz, OCHHAr), 6.83-6.87, 7.17-7.21 (AA'BB'-System, 4H, Ar-H).

**<sup>13</sup>C-NMR (100.61 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  (ppm) = 31.4 (C-1'), 45.8 (CH<sub>2</sub>Ph), 48.3 (C-1''), 55.2 (OCH<sub>3</sub>), 55.9 (C-4), 58.6 (C-2'), 74.4 (C-5), 114.2 (CH-Ar), 127.6 (Ar-q.-C), 129.2 (CH-Ar), 157.7, 159.3 (Ar-C, C=O).

**LOOP-ESI-MS:** ber. 306.1 für [C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>], 307.1 für [C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>]<sup>+</sup>  
gef. 307.5 für [C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>]<sup>+</sup>

**Benzoessäure-2-((4'R,5'S)-4'-azidomethyl-2'-oxo-oxazolidin-5'-yl)-ethylester (213)**C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> 290.28

100 mg (0.537 mmol) **201** und 0.11 ml (1.36 mmol) Pyridin werden vorgelegt und eine Lösung von 0.10 ml (0.861 mmol) Benzoylchlorid in 5 ml abs. Tetrahydrofuran innerhalb von 2 min zugetropft. Es wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von 1 ml 1 N Salzsäure wird mit Essigsäureethylester extrahiert, die org. Phase mit ges. Natriumhydrogen-carbonatlg. gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird i.Vak. entfernen und eine Säulenchromatographie mit Dichlormethan/Methanol (49:1) durchgeführt. Das so erhaltene Öl erstarrt zu farblosem Feststoff.

**Ausbeute:** 150 mg (0.516 mmol, 96 %)

**Schmp.:** 73 °C

**Spez. Drehung:**  $[\alpha]_D^{20} = +25.8$  (c = 0.81 in CHCl<sub>3</sub>)

**R<sub>f</sub>:** 0.13 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 49:1)

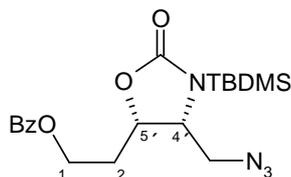
**IR:**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3256 (m, NH), 2967, 2946 (w, CH), 2111 (s, N<sub>3</sub>), 1741 (m, C=O Ester), 1714 (br. s, C=O Carbamat), 1600, 1583 (w, CH-Aryl), 1454, 1321, 1264, 1237, 1095, 708.

**<sup>1</sup>H-NMR (400.13 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  (ppm) = 2.11-2.25 (m, 2H, 1'-H), 3.46 (A-Teil eines ABX-Systems, <sup>2</sup>J<sub>1'-a,1'-b</sub> = 12.6 Hz, <sup>3</sup>J<sub>1'-a,4</sub> = 6.2 Hz, 1H, 1''-H<sub>a</sub>), 3.55 (B-Teil eines ABX-Systems, <sup>2</sup>J<sub>1'-b,1'-a</sub> = 12.6 Hz, <sup>3</sup>J<sub>1'-b,4</sub> = 5.1 Hz, 1H, 1''-H<sub>b</sub>), 3.94-3.98 (m, 1H, 4-H), 4.42-4.46 (m, 1H, 2'-H<sub>a</sub>), 4.54-4.59 (m, 1H, 2'-H<sub>b</sub>), 4.87 (ddd, <sup>3</sup>J = 9.5, <sup>3</sup>J = 8.1, <sup>3</sup>J = 4.2 Hz, 1H, 5-H), 6.91 (s, 1H, NH), 7.41-7.47 (m, 2H, Ar-H), 7.53-7.60 (m, 1H, Ar-H), 7.99-8.05 (m, 2H, Ar-H).

**<sup>13</sup>C-NMR (100.61 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  (ppm) = 28.5 (C-1'), 50.9 (C-1''), 54.3 (C-4), 61.1 (C-2'), 75.6 (C-5), 128.4, 129.5, 130.0, 133.2 (Ar-C), 159.2 (-NH-CO<sub>2</sub>-), 166.3 (Ph-CO<sub>2</sub>-).

**Benzoessäure-2-[(4'*R*,5'*S*)-4'-azidomethyl-3'-(*tert*-butyldimethylsilanyl)-2'-oxo-oxazolidin-5'-yl]-ethylester (214)**

C<sub>19</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>Si 404.55



156 mg (0.537 mmol) **213** werden mit 121 mg (0.806) *tert*-Butyldimethylsilylchlorid in 4 ml abs. Dichlormethan gelöst. Nach Zugabe von 0.12 ml (0.806 mmol) DBU wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Der Ansatz wird anschließend mit 4 ml Phosphatpuffer (pH = 7) gequench und mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten Dichlormethanphasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotavapor abdestilliert. Nach säulenchromatographischer Aufarbeitung mit Diethylether/*n*-Pentan (1:1) erhält man ein farbloses Öl.

**Ausbeute:** 154 mg (0.381 mmol, 71%)

**Spez. Drehung:**  $[\alpha]_D^{20} = -9.6$  (c = 0.85 in CHCl<sub>3</sub>)

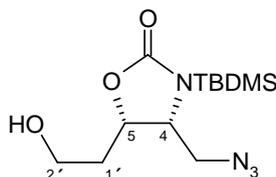
**R<sub>f</sub>:** 0.17 (Et<sub>2</sub>O/PE 1:1)

**IR:**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 2954, 2929, 2857 (w, CH), 2108 (s, N<sub>3</sub>), 1717 (br. s, C=O Ester und Carbamat), 1603 (w, CH-Aryl), 1452, 1370, 1271, 1195, 1105, 1025, 710.

**<sup>1</sup>H-NMR (400.13 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  (ppm) = 0.29, 0.38 (je s, 3H, SiCH<sub>3</sub>), 0.99 [s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 2.17-2.30 (m, 2H, 1-H), 3.42 (A-Teil eines ABX-Systems,  $^2J_{1''a,1''b} = 13.1$  Hz,  $^3J_{1''a,4'} = 2.9$  Hz, 1H, 1''-H<sub>a</sub>), 3.52 (B-Teil eines ABX-Systems,  $^2J_{1''b,1''a} = 13.1$  Hz,  $^3J_{1''b,4'} = 6.5$  Hz, 1H, 1''-H<sub>b</sub>), 3.74 (ddd, 1H,  $^3J_{4',1''b} = 6.6$  Hz,  $^3J_{4',5'} = 6.6$  Hz,  $^3J_{4',1''a} = 2.9$  Hz, 4'-H), 4.45 (ddd,  $^2J_{2a,2b} = 11.2$  Hz,  $^3J_{2a,1} = 7.7$  Hz,  $^3J_{2a,1} = 6.3$  Hz, 1H, 2-H<sub>a</sub>), 4.58 (dt,  $^2J_{2b,2a} = 11.3$  Hz,  $^3J_{2b,1} = 5.7$  Hz, 1H, 2-H<sub>b</sub>), 4.70 (ddd,  $^3J_{5',1} = 8.6$ ,  $^3J_{5',4'} = 6.6$  Hz,  $^3J_{5',1} = 5.2$  Hz, 1H, 5'-H), 7.41-7.48 (m, 2H, Ar-H), 7.54-7.59 (m, 1H, Ar-H), 8.00-8.06 (m, 2H, Ar-H).

**<sup>13</sup>C-NMR (100.61 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  (ppm) = -4.9, -5.0 (je -SiCH<sub>3</sub>), 19.2 [C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 26.7 [C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 28.6 (C-2), 51.1 (C-1''), 58.1 (C-4'), 61.5 (C-1), 75.9 (C-5'), 128.4, 129.6, 129.9, 133.1 (Ar-C), 160.5 (-N-CO<sub>2</sub>-), 166.3 (Ph-CO<sub>2</sub>-).

<b>Elementaranalyse (%):</b>	ber.:	C 56.41	H 6.98	N 13.85
	gef.:	C 55.41	H 6.75	N 14.27

**(4*R*,5*S*)-4-Azidomethyl-3-(*tert*-butyldimethylsilyl)-5-(2'-hydroxy-ethyl)-oxazolidin-2-on (215)**C<sub>12</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>Si (300.43)

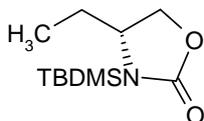
100 mg (0.54 mmol) **201** werden bei Raumtemperatur in 1.5 ml Tetrahydrofuran gelöst und 0.10 ml (1.24 mmol) Pyridin, als auch 0.075 ml (0.54 mmol) TFAA zugegeben. Nach 12 h werden 93 mg (0.62 mmol) TBDMSCl und nach wenigen Minuten 0.24 ml (1.61 mmol) DBU zugegeben und über Nacht gerührt. Der Reaktionsansatz wird mit einer Lösung von 146 mg Kaliumdihydrogenphosphat und 94 mg Kaliumhydrogenphosphat in 1.5 ml Wasser versetzt und für 9 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird das Tetrahydrofuran i. Vak. entfernt, der wässrige Phase mit Dichlormethan mehrmals extrahiert. Die säulenchromatographische Aufarbeitung erfolgte mit Dichlormethan/Methanol 19:1.

**Ausbeute:** 107 mg (0.36 mmol, 66%; enthält noch geringe Mengen an Pyridin)

**R<sub>f</sub>:** 0.38 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 19:1)

**<sup>1</sup>H-NMR (400.13 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 0.23, 0.33 (je SiCH<sub>3</sub>), 0.94 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.87-2.03 (m, 2H, 1'-H), 3.12 (br. s, 1H, OH), 3.40 (A-Teil eines ABX-Systems, <sup>2</sup>J = 13.2 Hz, <sup>3</sup>J = 3.2 Hz, 1H, CHHN<sub>3</sub>), 3.46 (B-Teil eines ABX-Systems, <sup>2</sup>J = 13.2 Hz, <sup>3</sup>J = 5.6 Hz, 1H, CHHN<sub>3</sub>), 3.69 (ddd, <sup>3</sup>J<sub>4,5</sub> = 6.6 Hz, <sup>3</sup>J = 5.7 Hz, <sup>3</sup>J = 3.3 Hz, 1H, 4-H), 3.71-3.84 (m, 2H, 2'-H), 4.69 (ddd, <sup>3</sup>J<sub>5,1'a</sub> = 9.0 Hz, <sup>3</sup>J<sub>5,4</sub> = 6.7 Hz, <sup>3</sup>J<sub>5,1'b</sub> = 4.7 Hz, 1H, 5-H).

**<sup>13</sup>C-NMR (100.61 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = -5.1, -4.9 (je -SiCH<sub>3</sub>), 19.1 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 26.6 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 31.4 (C-2'), 51.2 (CH<sub>2</sub>N<sub>3</sub>), 58.3 (C-4), 58.9 (C-1'), 76.9 (C-5), 161.1 (C=O).

**(R)-3-(tert-Butyldimethylsilyl)-4-ethyloxazolidin-2-on (216)**C<sub>11</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>2</sub>Si (229.40)

500 mg (4.34 mmol) **204** werden in 8 ml abs. Tetrahydrofuran aufgenommen und nacheinander 992 mg (6.51 mmol) DBU und 818 mg (5.43 mmol) TBDMSCl zugegeben. Der Kolben wird handwarm und es bildet sich sehr schnell ein farbloser Niederschlag. Es wird über Nacht gerührt und mit 10 ml Phosphatpuffer (pH = 7) und 20 ml Dichlormethan gequenchet. Nach 10 min werden die Phasen getrennt und die wässrige Phase zweimal mit insg. 10 ml Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet, abfiltriert und das Lösungsmittel abdestilliert. Nach der säulenchromatographischen Aufarbeitung mit Dichlormethan erhält man ein farbloses Öl.

**Ausbeute:** 976 mg (4.26 mmol, 98%)

**Spez. Drehung:**  $[\alpha]_D^{20} = -40.3$  (c = 0.511 in CHCl<sub>3</sub>)

**R<sub>f</sub>:** 0.32 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

**IR:**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 2959, 2930, 2857 (w, CH), 1730 (s, C=O Oxazolidinon), 1464, 1390, 1200, 1061, 837, 779.

**<sup>1</sup>H-NMR (400.13 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  (ppm) = 0.22, 0.27 (je SiCH<sub>3</sub>), 0.85 (t, <sup>3</sup>J = 7.5 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>-), 0.93 [s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 1.51-1.58 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.58-3.63 (m, 1H, NCH), 4.02 (A-Teil eines ABX-Systems, <sup>2</sup>J = 8.5 Hz, <sup>3</sup>J = 2.2 Hz, 1H, -CH<sub>2</sub>O-), 4.21-4.26 (B-Teil eines ABX-Systems, 1H, -CH<sub>2</sub>O-).

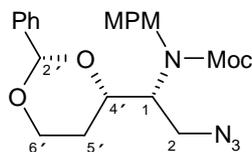
**<sup>13</sup>C-NMR (100.61 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  (ppm) = -5.2, -5.1 (je -SiCH<sub>3</sub>), 8.2 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>-), 18.9 [C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 26.7 [C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 28.6 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>-), 57.4 (-CHN-), 68.2 (-CH<sub>2</sub>O-), 161.6 (C=O).

**Elementaranalyse (%):**

ber.:	C 57.60	H 10.11	S 6.11
gef.:	C 57.31	H 10.25	S 6.89

**[(*R*)-2-Azido-1-((2'*S*,4'*S*)-2'-phenyl-1',3'-dioxinan-4'-yl)-ethyl]-(4-methoxybenzyl)-  
carbaminsäuremethylester (220)**

C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub> 426.48



5.00 g (16.3 mmol) **188** werden in 25 ml abs. Dimethylsulfoxid gelöst, und nacheinander unter Rühren 2.74 g (24.5 mmol) Kalium-*tert*-butylat und 4.8 ml (6.57 g, 32.6 mmol) 4-Methoxybenzylbromid zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird nach 30 min in 60 ml Wasser und 30 ml Dichlormethan gequenchet und nach Phasentrennung noch mehrfach mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten Dichlormethanphasen werden mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. vom Lösungsmittel befreit. Säulenchromatographie mit Dichlormethan/Methanol (49:1) liefert ein gelbliches Öl.

**Ausbeute:** 6.27 g (14.7 mmol, 90%)

**Spez. Drehung:**  $[\alpha]_D^{20} = -59.1$  (c = 0.313 in MeOH)

**R<sub>f</sub>:** 0.77 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 19:1)

**IR:**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 2955, 2932, 2837 (w, CH), 2097 (s, N<sub>3</sub>), 1696 (s, C=O Moc), 1611, 1585 (m, w, CH-Aryl), 1512, 1244, 1174, 753, 698.

**<sup>1</sup>H-NMR (400.13 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  (ppm) = 1.28-1.64 (m, 2H, 5'-H), 3.66-3.73 (m, 2H, 2-H), 3.66-4.64 (m, 2H, 4'-H und 1-H), 3.80 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.82 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.16 (m, 2H, 6'-H), 4.36 (d, <sup>2</sup>J = 15.8 Hz, 1H, CHHAr), 4.66 (d, <sup>2</sup>J = 15.3 Hz, 1H, CHHAr), 5.40 (s, 1H, O<sub>2</sub>CHPh), 6.85-6.95 (m, 2H, Ar-H), 7.19-7.52 (m, 7H, Ar-H).

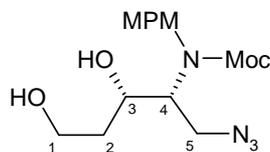
**<sup>13</sup>C-NMR (100.61 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  (ppm) = 28.0 (C-5'), 49.5 (C-2), 50.0 und 51.4 (Rotamere von CH<sub>2</sub>Ph), 52.5, 54.9 (je OCH<sub>3</sub>), 60.1 und 61.5 (Rotamere von C-1), 66.4 (C-6'), 75.8 und 76.2 (Rotamere von C-4'), 100.6 (CHPh), 113.6, 125.6, 127.8, 128.5, 129.4, 138.0, 156.1, 156.9, 158.8 (Ar-C und C=O).

**Elementaranalyse (%):** ber.: C 61.96 H 6.15 N 13.14

gef.: C 62.01 H 6.22 N 13.13

**LOOP-ESI-MS:** ber. 426.2 für [C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>], 449.2 für [C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>+Na]<sup>+</sup>

gef. 449.4 für [C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>+Na]<sup>+</sup>

**(3*S*,4*R*)-5-Azido-4-[*N*-methoxycarbonyl-*N*-(4-methoxyphenyl)amino]pentan-1,3-diol (221)**C<sub>15</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub> 338.37

2.85 g ( 6.69 mmol) **220** werden bei 55 °C in 70 ml Ethanol, 40 ml Wasser und 1 ml (13.5 mmol) Trifluoressigsäure gelöst und für 3 h gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit Natriumhydrogencarbonat neutralisiert, das Ethanol i. Vak. entfernt und die wässrige Phase mit Essigsäureethylester mehrfach extrahiert. Die gesammelten org. Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert und der Rückstand mit Dichlormethan/Methanol (19:1) chromatographiert.

**Ausbeute:** 2.11 g (6.22 mmol, 93%) gelbliches Öl

**Spez. Drehung:**  $[\alpha]_D^{20} = +12.4$  (c = 0.258 in MeOH)

**R<sub>f</sub>:** 0.25 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 19:1)

**IR:**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3600-3100 (br., OH), 3000, 2954, 2837 (w, CH), 2097 (s, N<sub>3</sub>), 1673 (br. s, C=O Moc), 1611, 1585 (m, w, CH-Aryl), 1512, 1238, 1175, 1128, 1031, 773.

**<sup>1</sup>H-NMR (400.13 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  (ppm) = 3.07 (br.s, 1H, 1-OH), 3.25-3.33 (br. m, 1H, 4-H), 3.49-3.62 (br. m, 4H, 1-H, 5-H<sub>a</sub> und 5-H<sub>b</sub>), 3.75 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.76 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.88-3.96 (br. m, 1H, 3-H), 4.16(d, <sup>2</sup>J<sub>gem</sub> = 15.3 Hz, 1H, CHHAr), 4.69 (d, <sup>2</sup>J<sub>gem</sub> = 15.6 Hz, 1H, CHHAr), 4.73 (br. s, 1H, 3-OH), 6.79-6.88, 7.11-7.27 (AA'BB'-System, 4H, Ar-H).

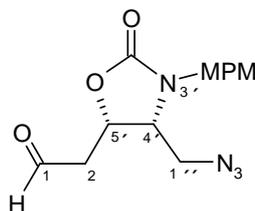
Das Spektrum enthält noch Signale anderer Konformere/Assoziate in geringerer Konzentration.

**<sup>13</sup>C-NMR (100.61 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  (ppm) = 36.1 (C-2), 48.9 (C-5), 52.2 (CH<sub>2</sub>Ar), 53.0 (OCH<sub>3</sub>), 55.1 (OCH<sub>3</sub>), 60.7 (C-1), 63.5 (C-4), 72.7 (C-3), 113.9, 129.0, 129.2 (Ar-C), 157.4, 159.1 (Ar-C und C=O).

**LOOP-ESI-MS:** ber. 338.2 für [C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>], 361.2 für [C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>+Na]<sup>+</sup>  
gef. 361.4 für [C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>+Na]<sup>+</sup>

[(4'*R*,5'*S*)-4'-Azidomethyl-3'-(4-methoxy-benzyl)-2'-oxo-oxazolidin-5'-yl]-acetaldehyde  
(222)

C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> 304.31



Zu einer im Eisbad gekühlten Lösung von 808 mg (2.638 mmol) **209** in 15 ml Dichlormethan werden 1.79 g (4.22 mmol) Dess-Martin Periodinan zugegeben. Nach 15 min werden 0.13 ml Isopropanol und 20 ml Dichlormethan hinzugefügt und weitere 5 min gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit verd. Natriumhydrogencarbonatlösung und verd. Natriumthio-sulfatlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Die säulenchromatographische Aufarbeitung mit Dichlormethan/Methanol (49:1) liefert ein gelbliches Öl. Das auf diese Weise erhaltene Produkt ist erfahrungsgemäß bei Raumtemperatur nur einige Stunden haltbar und wird daher direkt weiter umgesetzt.

**Ausbeute:** 609 mg (2.00 mmol, 76%)

**R<sub>f</sub>:** 0.44 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 19:1)

**IR:**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 2934, 2838, 2736 (w, CH), 2107 (s, N<sub>3</sub>), 1740 (br. s, C=O Aldehyd und Carbamat), 1512, 1241, 1030.

**<sup>1</sup>H-NMR (400.13 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  (ppm) = 3.03 (A-Teil eines ABX-Systems, <sup>2</sup>J<sub>2a,2b</sub> = 18.6 Hz, <sup>3</sup>J<sub>2a,5'</sub> = 7.8 Hz, 1H, 2-H<sub>a</sub>), 3.18 (B-Teil eines ABX-Systems, <sup>2</sup>J<sub>2b,2a</sub> = 18.5 Hz, <sup>3</sup>J<sub>2b,5'</sub> = 6.3 Hz, 1H, 2-H<sub>b</sub>), 3.29 (A-Teil eines ABX-Systems, <sup>2</sup>J<sub>1'-a,1'-b</sub> = 13.6 Hz, <sup>3</sup>J<sub>1'-a,4'</sub> = 3.0 Hz, 1H, 1'-H<sub>a</sub>), 3.46-3.56 (m, 2H, 4'-H und 1'-H<sub>b</sub>), 3.82 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.12 (d, 1H, <sup>2</sup>J = 15.1 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>Ar), 4.77 (d, 1H, <sup>2</sup>J = 15.1 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>Ar), 4.89-4.96 (m, 1H, 5'-H), 6.87-6.94 (m, 2H, Ar-H), 7.21-7.29 (m, 2H, Ar-H), 9.78 (s, 1H, 1-H).

**<sup>13</sup>C-NMR (100.61 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  (ppm) = 43.3 (C-2), 46.0 (CH<sub>2</sub>Ar), 47.9 (C-1'), 55.3 (OCH<sub>3</sub>), 55.4 (C-4'), 71.2 (C-5'), 114.4 (HC-Ar), 127.4 (q.C-Ar), 129.4 (HC-Ar), 156.8, 159.6 (q.C-Ar und C=O), 198.1 (C=O).

THF-Komplex\* von **222**:

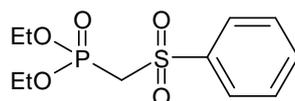
<sup>1</sup>H-NMR\* (400.13 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 2.72 (A-Teil eines ABX-Systems, <sup>2</sup>J<sub>2a,2b</sub> = 18.4 Hz, <sup>3</sup>J<sub>2a,5'</sub> = 7.5 Hz, 1H, 2-H<sub>a</sub>), 3.18 (B-Teil eines ABX-Systems, <sup>2</sup>J<sub>2b,2a</sub> = 18.3 Hz, <sup>3</sup>J<sub>2b,5'</sub> = 5.4 Hz, J = 0.6 Hz, 1H, 2-H<sub>b</sub>), 3.29-3.34 (m, 1H, 4'-H), 3.52-3.56 (m, 2H, 1''-H), 3.82 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.14 (d, 1H, <sup>2</sup>J = 15.1 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>Ar), 4.66-4.72 (m, 1H, 5'-H), 4.74 (d, 1H, <sup>2</sup>J = 15.1 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>Ar), 6.87-6.94 (m, 2H, Ar-H), 7.19-7.29 (m, 2H, Ar-H), 9.71 (s, 1H, 1-H).

<sup>13</sup>C-NMR\* (100.61 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 46.0 (CH<sub>2</sub>-Ar), 48.2 (C-2), 51.1 (C-1''), 55.3 (OCH<sub>3</sub>), 58.9 (C-4'), 71.3 (C-5'), 114.4 (HC-Ar), 127.3 (q.C-Ar), 129.4 (HC-Ar), 156.9, 159.5 (q.C-Ar und C=O), 198.1 (C=O).

\* Im einem Versuch enthielt das Produkt nach säulenchromatographischer Aufarbeitung noch Spuren an THF – vermutlich aus redestilliertem Lösungsmittel – welche bei Raumtemperatur im Feinvakuum nicht vollständig entfernt wurden. Nach einer Stunde Feinvakuum bei 50 °C wurde das Produkt von CDCl<sub>3</sub> nicht mehr gelöst.

### [(Phenylsulfonyl)methyl]phosphonsäurediethylester (**223**)

C<sub>11</sub>H<sub>17</sub>O<sub>5</sub>PS (292.29)



In Anlehnung an FLITSCH *et al.*<sup>[205]</sup> werden 50.0 ml (57.6 g, 221 mmol) **231** mit 60 ml Aceton verdünnt und unter Kühlung im Wasserbad wird eine Lösung aus 115 g (539 mmol) Natriumperodat in 600 ml Wasser zugetropft. Nach 10 h wird noch für 3 h unter Rückfluss erhitzt. Das Aceton wird am Rotavapor abdestilliert und die wässrige Phase mit Wasser auf 900 ml verdünnt und dreimal mit insg. 300 ml Chloroform extrahiert. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und nach Filtration das Lösungsmittel abdestilliert. Nach säulenchromatographischer Aufarbeitung mit Dichlormethan/Methanol (19:1) erhält man einen gelbliches Öl welches im Gefrierschrank auskristallisiert.

**Ausbeute:** 29.1 g (99 mmol, 45%); Lit.<sup>[205]</sup> 92%

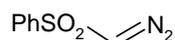
**Schmp.:** 51-53 °C; Lit.<sup>[265]</sup> 59 °C (Benzol/Heptan)

**R<sub>f</sub>:** 0.46 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 19:1)

Die analytischen Daten entsprechen denen der Literatur.<sup>[205]</sup>

### Phenylsulfonyldiazomethan (224)

C<sub>7</sub>H<sub>6</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S 182.20



110 g basisches Alox (Aktivität I) werden mit 250 ml abs. Diethylether versetzt, im Eisbad gekühlt und unter Lichtausschluss eine Lösung von 7.81 g (28.7 mmol) **247** in 250 ml abs. Diethylether zugegeben. Das Gemisch wird über Nacht gerührt, anschließend über eine Glasfritte abgesaugt und mit Diethylether nachgewaschen. Das Lösungsmittel wird am Rotavapor entfernt und man erhält ein DC-analytisch reines gelbes Öl, welches im Gefrierschrank aufbewahrt werden muß.

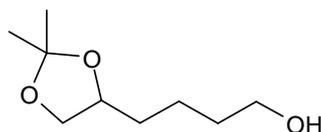
**Ausbeute:** 3.76 g (20.7 mmol, 72%)

**R<sub>f</sub>:** 0.51 (Diethylether)

Die weiteren analytischen Daten entsprechen denen der Literatur.<sup>[215]</sup>

### 4-(2,2-Dimethyl-[1,3]dioxolan-4-yl)-butan-1-ol (226)

C<sub>9</sub>H<sub>18</sub>O<sub>3</sub> 174.24



In Anlehnung an eine Vorschrift von JIN *et al.*<sup>[201]</sup> werden 22.1 g (165 mmol) 1,2,6-Hexantriol, 2.05 g (10.8 mmol) *p*-Toluolsulfonsäure und 31 ml (250 mmol) 2,2-Dimethoxypropan in 450 ml Aceton bei Raumtemperatur für 28 h gerührt. Das Gemisch wird mit ges. Natriumcarbonatlösung neutralisiert und nach Zugabe von 300 ml Diethylether die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wird mehrmals mit insg. 200 ml Diethylether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit Wasser gewaschen und zweimal über Natriumsulfat

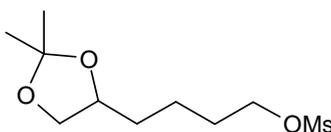
getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. erhält man ein gelbliches Öl, welches im nachfolgenden Versuch ohne weitere Aufreinigung verwendet wird.

**Ausbeute:** 25.3 g (145 mmol, 88 %)

Die analytischen Daten entsprechen denen der Literatur.<sup>[200]</sup>

### Methansulfonsäure-4-(2,2-dimethyl-[1,3]dioxolan-4-yl)-butylester (227)

C<sub>10</sub>H<sub>20</sub>O<sub>5</sub>S 252.32

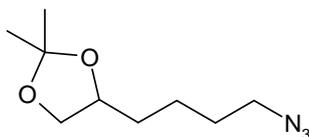


Nach MAKABE *et al.*<sup>[202]</sup> werden zu einer Lösung aus 16.6 g (95.2 mmol) **226** und 14.7 ml (105 mmol) abs. Triethylamin in 450 ml Dichlormethan bei -15 °C 8.20 ml (105 mmol) Methansulfonylchlorid zugetropft. Nach 40 min wurde mit 100 ml ges. Ammoniumchloridlösung gequenchet und mit insg. 500 ml Diethylether mehrfach extrahiert. Die vereinigten Etherphasen wurden mit ges. Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Die Säulenchromatographische (Dichlormethan/Methanol 49:1) Aufarbeitung liefert ein farbloses Öl.

**Ausbeute:** 22.3 g (88.5 mmol, 93%)

**R<sub>f</sub>:** 0.50 (Dichlormethan/Methanol 19:1)

Die analytischen Daten entsprechen denen der Literatur.<sup>[202]</sup>

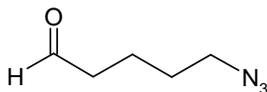
**6-Azido-1,2-O-isopropylidenhexan-1,2-diol (228)**C<sub>9</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> 199.25

In Anlehnung an eine Vorschrift von LEHMANN und ZISER<sup>[203]</sup> werden 22.0 g (87.2 mmol) **227** mit 11.3 g (174 mmol) Natriumazid in 150 ml DMSO für 16 h auf 75 °C erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch in 500 ml Aceton eingetragen, vom Niederschlag abfiltriert und das Aceton am Rotavapor abdestilliert. Der Rückstand wird in 800 ml Wasser aufgenommen und mehrfach mit insg. 300 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden dreimal mit jeweils 100 ml Wasser gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet.

**Ausbeute:** 15.6 g (78.5 mmol, 90%); Lit.<sup>[203]</sup> ausgehend vom Tosylat 75%

**R<sub>f</sub>:** 0.69 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 19:1)

Die analytischen Daten entsprechen denen der Literatur.<sup>[203]</sup>

**5-Azidopentanal (229)**C<sub>5</sub>H<sub>9</sub>N<sub>3</sub>O 127.15

Gemäß einer Vorschrift von LEHMANN und ZISER werden 15.5 g (77.9 mmol) **228** mit 100 ml 25%ige Essigsäure 2 h bei 60 °C erwärmt.<sup>[203]</sup> Nach Abkühlung auf Raumtemperatur wird die Lösung auf 200 ml mit Wasser verdünnt und unter Lichtausschluß 23.3 g (109 mmol) Natriumperiodat zugegeben. Nach 30 min wurde das Reaktionsgemisch abfiltriert, und das Filtrat mehrfach mit insg. 300 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten Extrakte werden mit ges. Natriumhydrogencarbonatlösung neutralisiert, mit Wasser gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird langsam am Rotavapor entfernt und das Rohprodukt (9.11 g) fraktioniert destilliert.

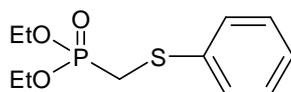
**Ausbeute:** 8.21 g (64.6 mmol, 83%)

**Sdp.:** 36 °C / 0.6 mbar  
**R<sub>f</sub>:** 0.56 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 19:1)

Die analytischen Daten entsprechen denen der Literatur.<sup>[203,266]</sup>

**[(Phenylthio)methyl]phosphonsäure-diethylester (231)**

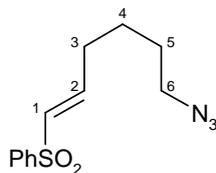
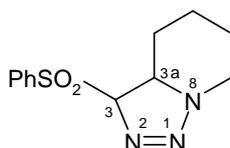
C<sub>11</sub>H<sub>17</sub>O<sub>3</sub>PS 260.29



63.5 g (0.40 mol) Chlormethylphenylsulfid und 100 g (0.60 mol) Triethylphosphit werden für 24 h unter Rückfluß erhitzt und anschließend das überschüssige Triethylphosphit abdestilliert. Die Destillation des Rohprodukts liefert eine farblose Flüssigkeit.

**Ausbeute:** 70.8 g (272 mmol, 68%); Lit.<sup>[204]</sup> 99%  
**Sdp.:** 130 °C/0.1 mbar

Die analytischen Daten entsprechen denen der Literatur.<sup>[204]</sup>

**(E)-6-Azido-1-(phenylsulfonyl)hex-1-en (234)**C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S 265.33**und 3-Phenylsulfonyl-[1,2,3]triazolo[1,5-a]piperidin (235)**C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S 265.33

759 mg (2.60 mmol) Phosphonsäurediethylester **223**, 266 mg (3.07 mmol) Lithiumbromid und 0.40 ml (2.83 mmol) Triethylamin werden in 4 ml abs. Tetrahydrofuran gelöst. Nach 30 min werden 302 mg (2.38 mmol) **229** zugegeben und zwei Tage lang bei Raumtemperatur gerührt. Der Ansatz wird mit 10 ml verd. Phosphatpufferlösung (pH = 7) gequench und mehrmals mit insg. 30 ml Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Die säulenchromatographische Aufarbeitung (Diethylether) liefert als Hauptmenge das nicht cyclisierte Alken **234** und wenig Triazolin **235**.

Daten zu (E)-6-Azido-1-(phenylsulfonyl)hex-1-en (**234**):

**Ausbeute:** 296 mg (1.12 mmol, 47%)

**R<sub>f</sub>:** 0.49 (Et<sub>2</sub>O)

**<sup>1</sup>H-NMR (400.13 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) = 1.40-1.52 (m, 4H, 4-H und 5-H), 2.15-2.20 (m, 2H, 3-H), 3.15-3.19 (t, <sup>3</sup>J<sub>6,5</sub> = 6.3 Hz, 2H, 6-H), 6.31 (dt, <sup>4</sup>J<sub>1,3</sub> = 1.4 Hz, <sup>3</sup>J<sub>1,2</sub> = 15.0 Hz, 1H, 1-H), 6.90 (dt, <sup>3</sup>J<sub>2,3</sub> = 6.8 Hz, <sup>3</sup>J<sub>2,1</sub> = 15.0 Hz, 1H, 2-H), 7.42-7.54 (m, 3H, Ar-H), 7.77-7.87 (m, 2H, Ar-H).

**<sup>13</sup>C-NMR (100.61 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) = 24.3, 27.8 (C-4 und C-5), 30.4 (C-3), 50.6 (C-6), 127.1, 128.9 (Ar-C), 130.5 (C-1), 133.0, 140.2 (Ar-C), 145.9 (C-2).

Daten zu 3-Phenylsulfonyl-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piperidin (**235**)

**Ausbeute:** 43 mg (0.16 mmol, 7%); nach 3 Wochen Reaktionszeit 40%;  
an der Luft zersetzt sich der Feststoff allmählich bei Raumtemperatur.

**Schmp.:** 104-105 °C

**R<sub>f</sub>:** 0.29 (Et<sub>2</sub>O)

**IR:**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 2967, 2937, 2860 (w, CH), 1583 (w), 1447, 1421, 1354, 1308, 1149, 1081, 942, 915, 720.

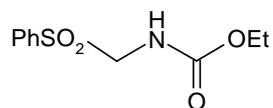
**<sup>1</sup>H-NMR (400.13 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  (ppm) = 1.19-1.29 (m, 1H, 5-H<sub>a</sub>), 1.40-1.91 (m, 5H, 4-H, 5-H<sub>b</sub> und 6-H), 3.34-3.44 (m, aufgelöst d,  $J = 3.5$  Hz, 1H, 7-H<sub>a</sub>), 4.18 (ddd,  $^3J_{3a,3} = 4.7$  Hz,  $^3J_{3a,4} = 4.7$  Hz,  $^3J_{3a,4} = 11.8$ , 3a-H), 4.30 (m, aufgelöst dd,  $^3J_{7b,6} = 4.8$  Hz,  $^2J_{7b,7a} = 13.9$  Hz, 1H, 7-H<sub>b</sub>), 5.19 (d,  $^3J_{3,3a} = 4.8$  Hz, 1H, 3-H), 7.52-7.58 (m, 2H, Ar-H), 7.64-7.69 (m, 1H, Ar-H), 7.91-7.96 (m, 2H, Ar-H).

**<sup>13</sup>C-NMR (100.61 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  (ppm) = 22.5, 26.3, 30.1 (C-4, C-5 und C-6), 47.1 (C-7), 55.8 (C-3a), 98.0 (C-3), 129.0, 129.2, 134.3 (CH-Ar), 136.6 (Ar-q.-C).

<b>Elementaranalyse (%):</b>	ber.:	C 54.32	H 5.70	N 15.84	S 12.08
	gef.:	C 53.76	H 5.53	N 15.42	S 13.12

### *N*-(Phenylsulfonylmethyl)urethan (**242**)

C<sub>10</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>4</sub> 211.22



#### Vorschrift a)

In Anlehnung an eine Vorschrift von STRATING *et al.*<sup>[216]</sup> werden 14.0 g (76.8 mmol) **244** in 30 ml Essigsäure gelöst und 90 ml 1 N Salzsäure zugegeben. Unter Eiskühlung werden innerhalb von 1 min eine Lösung von 4.51 g (65.3 mmol) Natriumnitrit in 12 ml Wasser zugetropft und das Gemisch nach 3 min in 500 ml Eiswasser gequenchet. Das Acylazid wird mit Dichlormethan extrahiert mit Eiswasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Es werden 300 ml abs. Ethanol zugegeben und das Lösungsmittel bei Atmosphärendruck langsam abdestilliert. Nach Umkristallisation aus Ethanol erhält man farblose Kristalle.

**Ausbeute:** 11.5 g (54.5 mmol, 71%)

Vorschrift b)

In Anlehnung an eine Vorschrift von STRATING *et al.*<sup>[217]</sup> werden 50.0 g (305 mmol) Benzolsulfonsäure-Natriumsalz, 27.6 ml (350 mmol) 35%iges Formalin und 28.5 g (320 mmol) Urethan in 350 ml Wasser und 40 ml Methanol gelöst und mit Ameisensäure ein pH von 3-4 eingestellt. Nach zwei Wochen wird der ausgefallene Feststoff abfiltriert und mit Wasser gewaschen.

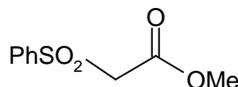
**Ausbeute:** 39.3 g (186 mmol, 61%); Lit.<sup>[217]</sup> 72% nach 30 Tagen

**Schmp.:** 95 °C; Lit.<sup>[217]</sup> 95-96 °C

Die analytischen Daten entsprechen denen der Literatur.<sup>[217]</sup>

### Phenylsulfonylessigsäuremethylester (243)

C<sub>9</sub>H<sub>10</sub>SO<sub>4</sub> 214.24

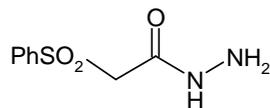


In Anlehnung an eine Vorschrift von STRATING *et al.*<sup>[41]</sup> werden 20 g (122 mmol) Natriumphenylsulfinat zusammen mit 10.8 ml (116 mmol) Methylbromacetat im Autoklaven für 3 h auf 120 °C geheizt. Die Reaktionslösung wird bei Raumtemperatur in 200 ml Wasser und 100 ml Dichlormethan gequenchet. Nach Phasentrennung wird die wässrige Phase mehrmals mit insg. 200 ml Dichlormethan extrahiert, die vereinigten org. Phasen mit Wasser gewaschen und zweimal über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird i. Vak. entfernt und der Rückstand aus Methanol umkristallisiert.

**Ausbeute:** 20.1 g (94.0 mmol, 81%)

**Schmp.:** 104 °C; Lit.<sup>[267]</sup> 108-110 °C

Die analytischen Daten entsprechen denen der Literatur.<sup>[267]</sup>

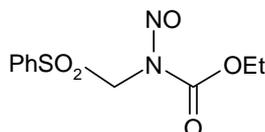
**Phenylsulfonylessigsäurehydrazid (244)**C<sub>8</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 182.18

Zu einer Lösung aus 6.8 ml (140 mmol) Hydrazinhydrat in 25 ml Ethanol werden bei 45 °C innerhalb von 10 min 20.0 g (93.4 mmol) **243** portionsweise zugegeben und anschließend für 6 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen im Kühlschrank setzt Kristallisation ein. Die Kristalle werden abgesaugt, mit kaltem Ethanol gewaschen und i. Vak. getrocknet.

**Ausbeute:** 15.0 g (82.2 mmol, 88%)

**Schmp.:** 130 °C; Lit.<sup>[268]</sup> 132-134 °C

Die analytischen Daten entsprechen denen der Literatur.<sup>[268]</sup>

**N-(Phenylsulfonylmethyl)-N-nitroso-urethan (247)**C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S 272.28

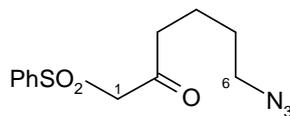
In Anlehnung an eine Vorschrift von UGUEN *et al.* werden 8.59 g (35.3 mmol) **242** in 50 ml abs. Dichlormethan gelöst und im Eisbad gekühlt.<sup>[218]</sup> Es werden 4.0 ml (49.4 mmol) abs. Pyridin, 6.6 ml (49.4 mmol) *i*-Amylnitrit und 12.5 ml (98.8 mmol) Trimethylchlorsilan in genannter Reihenfolge innerhalb weniger Minuten zugetropft. Unter Lichtausschluss wird bei 0 °C über Nacht gerührt und nach Zugabe von 50 ml Wasser die Phasen getrennt. Die organische Phase wird noch zweimal mit jeweils 30 ml 0.25 N Salzsäure gewaschen und nacheinander über Natriumsulfat und Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird am Rotavapor abdestilliert und der Rückstand aus Diethylether umkristallisiert.

**Ausbeute:** 8.12 g (29.8 mmol, 85%); Lit.<sup>[215]</sup> 84%

**Schmp.:** 61-62 °C; Lit.<sup>[215]</sup> 61-62 °C

**R<sub>f</sub>:** 0.57 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 9:1)

Die weiteren analytischen Daten entsprechen denen der Literatur.<sup>[215]</sup>

**6-Azido-1-(phenylsulfonyl)hexan-2-on (253)**C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> 249.27Vorschrift a) ausgehend von Azidoester **256**

2.98 g (19.1 mmol) Methylphenylsulfon werden in 50 ml abs. Tetrahydrofuran vorgelegt und im Eisbad gekühlt. Daraufhin werden 8.0 ml (20.0 mmol) *n*-Butyllithium (2.5 M in Hexan) zügig zugetropft, 10 min gerührt und die entstandene Lösung innerhalb von 3 min zu einer Lösung von 3.00 g (19.1 mmol) **256** in 25 ml abs. Tetrahydrofuran bei -18 °C zugetropft. Nach 30 min wird mit 20 g Kaliumdihydrogenphosphat in 400 ml Wasser und 50 ml Dichlormethan gequench, die Phasen getrennt und mit zweimal mit jeweils 30 ml Dichlormethan extrahiert. Produkt und Methylphenylsulfon konnte säulenchromatographisch nicht getrennt werden, die Kristallisation erfolgte jedoch problemlos aus Diethylether.

**Ausbeute:** 3.57 g (14.3 mmol, 75%)**Schmp.:** 31 °CVorschrift b) ausgehend von Azidoaldehyd **229**

105 mg (0.83 mmol) **229** und 150 mg (0.83 mmol) **224** werden bei gedämpftem Raumlicht eingewogen, in 1 ml Dichlormethan gelöst und 11 mg (0.04 mmol) Zinn-(II)-chlorid zugegeben. Der Kolben wird mit Aluminiumfolie vor Licht geschützt. Nach 30 min werden nochmals 11 mg Zinn-(II)-chlorid zugegeben und über Nacht gerührt. Der Ansatz wird säulenchromatographisch (Dichlormethan/Diethylether 1:1) aufgearbeitet.

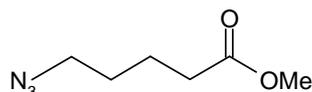
**Ausbeute:** 172 mg (0.61 mmol, 74%)**R<sub>f</sub>:** 0.41 (Et<sub>2</sub>O)**IR:**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 2971, 2924, 2875 (w, CH), 2081 (s, N<sub>3</sub>), 1714 (C=O), 1584, 1445, 1299, 1151, 1081, 789, 688.**<sup>1</sup>H-NMR (400.13 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  (ppm) = 1.47-1.62 (m, 4H, 4-H und 5-H), 2.68 (t, 3J = 6.8 Hz, 2H, 3-H), 3.21 (t, 3J = 6.6 Hz, 2H, 6-H), 4.14 (s, 2H, 1-H), 7.50-7.57 (m, 2H, Ar-H), 7.61-7.67 (m, 1H, Ar-H), 7.81-7.87 (m, 2H, Ar-H).

$^{13}\text{C}$ -NMR (100.61 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 20.0, 27.6 (C-4 und C-5), 43.4, 50.8 (C-3 und C-6), 66.5 (C-1), 128.0, 129.2, 134.1 (CH-Ar), 138.5 (q.-C-Ar), 197.4 (C=O).

<b>Elementaranalyse (%)</b> :	ber.:	C 51.23	H 5.37	N 14.97	S 11.40
	gef.:	C 51.05	H 5.34	N 14.72	S 13.42

### 5-Azidopentansäuremethylester (256)

$\text{C}_6\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_2$  157.17



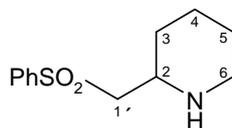
10.0 g (51.3 mmol) **303** und 6.66 g (103 mmol) Natriumazid werden in 60 ml abs. Dimethylsulfid gelöst und für 12 h bei 80 °C erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur werden die Salze durch hinzufügen von 200 ml Aceton gefällt, abfiltriert und das Aceton am Rotavapor entfernt. Es werden 300 ml Wasser zugegeben und mit insg. 300 ml Dichlormethan mehrmals extrahiert. Die vereinigten org. Extrakte werden mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotavapor abdestilliert.

**Ausbeute:** 7.58 g (48.2 mmol, 94%)

Die analytischen Daten entsprechen denen der Literatur.<sup>[269]</sup>

### 2-(Phenylsulfonylmethyl)-piperidin (257)

$\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{NO}_2\text{S}$  239.33



140 mg (0.50 mmol) Azidoketon **253** werden in 3 ml Methanol gelöst und nach Zugabe von 45 mg (0.75 mmol) Essigsäure und 21 mg Pd-C (10% Pd) bei 50 bar über Nacht hydriert. Der Katalysator wird abfiltriert und nach Zugabe von 20 ml Wasser und 5 ml ges. Natriumcarbonatlösung mehrfach mit insg. 30 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und nach Abdestillieren des Lösungsmittels erhält man 105 mg Rohprodukt. Die säulenchromatographische Aufarbeitung

mit Dichlormethan/Methanol (19:1) liefert 25 mg Edukt, 10 mg eines Nebenproduktgemisches und 48 mg **257**.

**Ausbeute:** 48 mg (0.20 mmol, 40%)

**R<sub>f</sub>:** 0.32 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 9:1)

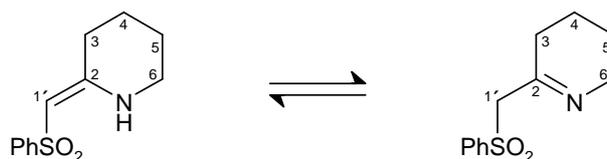
**<sup>1</sup>H-NMR (400.13 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) = 1.19-1.46 (m, 3H, 3-H, 4-H und 5-H), 1.49-1.59 (m, 2H, 3-H und 5-H), 1.70-1.77 (m, 1H, 4-H), 2.60-2.66 (m, 1H, 6-H), 2.71 (br. s, 1H, NH), 2.99-3.05 (m, 2H, 1-H und 6-H), 3.10-3.23 (m, 2H, 2-H und 1'-H), 7.53-7.66 (m, 3H, Ar-H), 7.87-7.91 (m, 2H, Ar-H).

**<sup>13</sup>C-NMR (100.61 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) = 24.4 (C-4), 25.3, 32.6 (C-3 und C-5), 46.3 (C-6), 51.3 (C-2), 62.2 (C-1'), 127.7, 129.3, 133.8, 139.7 (Ar-C).

Die weiteren analytischen Daten entsprechen denen der Literatur.<sup>[270]</sup>

**(Z)-2-(Phenylsulfonylmethylen)-piperidin (258) und 2-(Phenylsulfonylmethyl)-1,2-dehydropiperidin (259)**

C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>2</sub>S 237.32



**Methode A: Hydrierung**

172 mg (0.61 mmol) Azidoketon **253** werden in 4 ml Methanol gelöst und nach Zugabe von 10 mg Pd-C bei 10 bar für 10 h bei Raumtemperatur hydriert. Die Aufarbeitung erfolgt säulenchromatographisch mit Diethylether/Ethylacetat 9:1 und liefert einen gelbbraunen kristallinen Feststoff.

**Ausbeute:** 40 mg (0.17 mmol, 28%)

**Methode B:** Staudinger-Reaktion

4.31 g (15.3 mmol) Azidoketon **253** werden in 25 ml Diethylether gelöst. Nach Zugabe von 4.01 g (15.3 mmol) Triphenylphosphin ist eine schwache Gasentwicklung erkennbar. Es wird 6 h bei Raumtemperatur gerührt und über Nacht im Kühlschrank das entstandene Triphenylphosphinoxid auskristallisiert. Nach Dekantieren der überstehenden Flüssigkeit und Nachwaschen mit kaltem Diethylether wird das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert. Säulenchromatographie des Rohmaterials mit Diethylether/Ethylacetat 9:1 liefert kein analytisch sauberes Produkt, daher werden die vereinigten Fraktionen einmal mit 0.5 N Salzsäure und zweimal mit 0.1 N Salzsäure ausgeschüttelt und die Etherphase verworfen. Die wässrige Phase wird mit Natriumhydrogencarbonatlösung neutralisiert und das Produkt mit Diethylether/Ethylacetat 9:1 extrahiert. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels erhält man einen gelbbraunen kristallinen Feststoff.

**Ausbeute:** 1.63 g (6.89 mmol, 45%)

**Schmp.:** 72 °C

**R<sub>f</sub>:** 0.13 (Et<sub>2</sub>O)

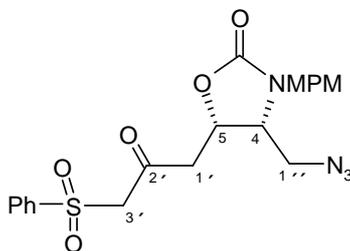
**IR:**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3344, 3064, 2948, 2852 (w, CH), 1598, 1479, 1444, 1325, 1278, 1255, 836.

**<sup>1</sup>H-NMR (400.13 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  (ppm) = 1.48-1.79 (m, 2H, 4-H/4-H° und 5-H/5-H°), 1.60 (s, 1H, NH), 2.27-2.30 (m, 2H, 3-H), 2.39-2.43 (m, 2H, 3-H°), 3.24-3.28 (m, 2H, 6-H), 3.45-3.48 (m, 2H, 6-H°), 3.94 (s, 2H, 1'-H°), 4.46 (s, 1H, 1'-H), 7.44-7.67 (m, 3H, Ar-H/Ar-H°), 7.84-7.88 (m, 2H, Ar-H/Ar-H°).

**<sup>13</sup>C-NMR (100.61 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  (ppm) = 19.2°, 19.7, 21.2°, 22.5 (C-4/C-4° und C-5/C-5°), 29.7 (C-3), 30.3 (C-3°), 41.5 (C-6), 50.1 (C-6°), 66.7 (C-1°), 85.8 (C-1'), 125.6, 128.3°, 128.8, 129.1°, 131.7, 133.8° (Ar-C/Ar-C°), 145.5° (q.C-Ar/q.C-Ar°), 158.1, 160.8 (C=C-N und C=N).

\* Tautomerie: Enamin **258** / Imin **259** = 7:3 (Lit.<sup>[225]</sup> 3:2); das Imin ist mit „<sup>o</sup>“ gekennzeichnet.

Die weiteren analytischen Daten entsprechen denen der Literatur.<sup>[225]</sup>

**(4*R*,5*S*)-4-Azidomethyl-5-(3-phenylsulfonyl-2-oxopropyl)-3-(4-methoxybenzyl)-oxazolidin-2-on (260)**C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>S 458.49

570 mg (1.87 mmol) **222** und 375 mg (2.06 mmol) Phenylsulfonyldiazomethan werden eingewogen und in 4 ml abs. Dichlormethan gelöst. Es wird im Eisbad gekühlt und nach Zugabe von 36 mg (0.19 mmol) Zinn-(II)-chlorid über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wird mit verd. Phosphatpuffer (pH = 7) gewaschen und die wässrige Phase mehrmals mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten org. Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel i. Vak. entfernt und säulenchromatographisch mit Dichlormethan/Methanol (49:1) getrennt.

**Ausbeute:** 467 mg (1.02 mmol, 54%) gelbliches Öl

**Spez. Drehung:**  $[\alpha]_D^{20} = +23.7$  (c = 1.50 in MeOH)

**R<sub>f</sub>:** 0.43 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 19:1)

**IR:**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 2998, 2932, 2838 (w, CH), 2108 (s, N<sub>3</sub>), 1741 (br. s, C=O Keton und Oxazolidinon), 1611, 1585, 1513, 1243, 1151, 728.

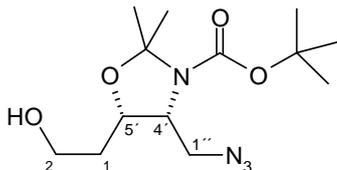
**<sup>1</sup>H-NMR (400.13 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  (ppm) = 3.02 (A-Teil eines ABX-Systems,  $^2J_{1'a,1'b} = 18.5$  Hz,  $^3J_{1'a,5} = 6.7$  Hz, 1H, 1'-H<sub>a</sub>), 3.17 (B-Teil eines ABX-Systems,  $^2J_{1'b,1'a} = 18.5$  Hz,  $^3J_{1'b,5} = 5.8$  Hz, 1H, 1'-H<sub>b</sub>), 3.30-3.34 (m, 1H, 4-H), 3.39 (A-Teil eines ABX-Systems,  $^2J_{1''a,1''b} = 13.0$  Hz,  $^3J_{1''b,4} = 3.6$  Hz, 1H, H-1''<sub>a</sub>), 3.46 (B-Teil eines ABX-Systems,  $^2J_{1''b,1''a} = 13.0$  Hz,  $^3J_{1''b,4} = 4.1$  Hz, 1H, H-1''<sub>b</sub>), 3.76 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.14 (d,  $^2J_{3'a,3'b} = 13.1$  Hz, 1H, 3'-H<sub>a</sub>), 4.14 (d,  $^2J = 15.2$  Hz, 1H, CH<sub>2</sub>-Ar), 4.21 (d,  $^2J_{3'b,3'a} = 13.4$  Hz, 1H, 3'-H<sub>b</sub>), 4.55-4.61 (m, 1H, 5-H), 4.61 (d, 1H,  $^2J = 15.1$  Hz, 1H, CH<sub>2</sub>-Ar), 6.85-6.90, 7.17-7.23 (AA'BB'-System, 4H, Ar-H), 7.49-7.56 (m, 2H, Ph-H), 7.62-7.68 (m, 1H, Ph-H), 7.76-7.82 (m, 2H, Ph-H).

**<sup>13</sup>C-NMR (100.61 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  (ppm) = 46.0 (CH<sub>2</sub>Ar), 48.1 (C-1'), 51.0 (C-1''), 55.2 (OCH<sub>3</sub>), 58.6 (C-4), 66.9 (C-3'), 71.5 (C-5), 114.3, 127.2, 128.0, 129.3, 129.4, 134.4 (HC-Ar), 138.3, 156.9, 159.4 (q.-C-Ar und C=O Oxazolidinon), 195.0 (C-2').

Elementaranalyse (%):	ber.:	C 55.01	H 4.84	N 12.22	S 6.99
	gef.:	C 54.91	H 4.87	N 11.72	S 8.14

**[(4'S,5'S)-4'-Azidomethyl-5'-(2-hydroxyethyl)-2',2'-dimethyl-1',3'-oxazolidin-3'-yl]-  
carbaminsäure-*tert*-butylester (269)**

C<sub>13</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> (300.36)



4.10 g (16.5 mmol) Benzylidenacetal **187** werden mit 200 ml Wasser versetzt und unter Rühren 2.0 ml (25 mmol) konzentrierte Salzsäure zugegeben. Nach 4 h bei 55 °C wird die wässrige Lösung mehrmals mit Chloroform extrahiert, die wässrige Lösung mit Triethylamin neutralisiert und im Vakuum konzentriert. Der Rückstand wird in 400 ml Aceton aufgenommen und zusammen mit 14 g Magnesiumsulfat und 12 g Kaliumcarbonat bei Raumtemperatur gerührt. Nach 12 h wird das Trockenmittel abfiltriert, der Rückstand nochmals mit Aceton gewaschen und das Aceton i. Vak. entfernt. Der Rückstand wird in 20 ml Dichlormethan gelöst und 4.41 g (20.2 mmol) Pyrokohlensäuredi-*tert*-butylester zugegeben sowie 0.2 ml Triethylamin zugegeben. Die Lösung wird über Nacht unter Rückfluss erhitzt. Nach Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. wird das Produkt säulenchromatographisch (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 30:1) gereinigt.

**Ausbeute:** 2.28 g (7.60 mmol, 46%)

**Spez. Drehung:**  $[\alpha]_D^{20} = -8.8^\circ$  (c = 0.94 in MeOH)

**R<sub>f</sub>:** 0.26 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 30:1)

**<sup>1</sup>H-NMR\* (400.13 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 1.38-1.53 (m, 6H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>) 1.41 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.72-1.88 (m, 2H, 1-H), 2.54 (br. s, OH), 3.26-3.53 (m, 2H, 1''-H), 3.63-3.78 (m, 2H, 2-H), 3.78-3.87, 3.87-3.97° (m, 1H, 4'-H), 4.14-4.24 (m, 2H, 5'-H).

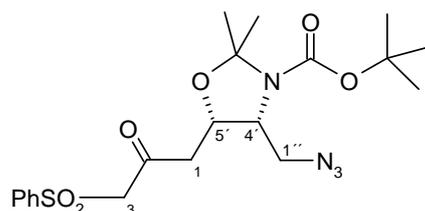
**<sup>13</sup>C-NMR\* (100.61 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 23.2, 24.4°, 26.7, 27.4° (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 28.2, 28.3° (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 31.3, 31.4° (C-1), 48.7, 49.7° (C-1'), 58.3 (4'-C), 60.1° (C-2), 73.7, 74.0° (C-5'), 80.3, 80.7° (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 92.7, 93.1° (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

\* Aufgrund des Boc-Substituenten auftretende Rotamere erzeugen einen doppelten Signalsatz, im Folgenden mit „<sup>o</sup>“ gekennzeichnet.

<b>Elementaranalyse (%)</b> :	ber.:	C 51.99	H 8.05	N 18.65
	gef.:	C 50.22	H 7.85	N 18.24

**[(4'S,5'S)-4'-Azidomethyl-5'-(3-phenylsulfonyl-2-oxopropyl)-2',2'-dimethyl-1',3'-oxazolidin-3'-yl]-carbaminsäure-*tert*-butylester (271)**

C<sub>20</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>S (452.53)



1.25 g (4.15 mmol) Azidoalkohol **269** werden in 25 ml Dichlormethan gelöst und bei 0 °C 3.52 g (8.30 mmol) DMP zugegeben. Nach 1 h wird der Ansatz mit Natriumhydrogensulfatlösung und Natriumthiosulfatlösung gequenchet. Nach Phasentrennung wird die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Der Rückstand wird in 10 ml Dichlormethan gelöst und mit 870 mg (4.77 mmol) Phenylsulfonyldiazomethan sowie 79 mg (0.42 mmol) Zinn(II)chlorid versetzt. Nach 20 h wird die Reaktionslösung mit Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch (Dichlormethan/Methanol 49:1) gereinigt und aus Diethylether umkristallisiert.

**Ausbeute:** 1.15 g (2.53 mmol, 61 %)

**Schmp.:** 109 °C (Diethylether)

**Spez. Drehung:**  $[\alpha]_D^{20} = 18.3^\circ$  (c = 1.00 in MeOH)

**R<sub>f</sub>:** 0.49 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 49:1)

**<sup>1</sup>H-NMR\* (400.13 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 2.95-3.06 (m, 2H, 1-H<sub>a</sub> und 1-H<sub>a</sub><sup>o</sup>), 3.10-3.23 (m, 2H, 1-H<sub>b</sub>, 1-H<sub>b</sub><sup>o</sup> und 1H, 1''-H<sub>a</sub><sup>o</sup>), 3.32 (B-Teil eines ABX-Systems, <sup>2</sup>J<sub>1''b,1'a</sub> = 12.9 Hz, <sup>3</sup>J<sub>1''b,5'</sub> = 2.1 Hz, 1H, 1''-H<sub>b</sub><sup>o</sup>), 3.34-3.41 (m, 2H, 1''-H<sub>a</sub> und 1''-H<sub>b</sub>), 3.94-4.02 (m, 1H, 4'-H), 4.02-4.10 (m, 1H, 4'-H<sup>o</sup>), 4.14-4.22 (m, aufgelöst d, <sup>2</sup>J = 13.8 Hz und d, <sup>2</sup>J = 13.9 Hz, 2H,

3-H<sub>a</sub> und 3-H<sub>a</sub><sup>°</sup>), 4.22-4.31 (m, aufgelöst d, <sup>2</sup>J = 13.6 Hz und d, <sup>2</sup>J = 13.7 Hz, 2H, 3-H<sub>b</sub> und 3-H<sub>b</sub><sup>°</sup>), 4.41-4.51 (m, 2H, 5'-H und 5'-H<sup>°</sup>).

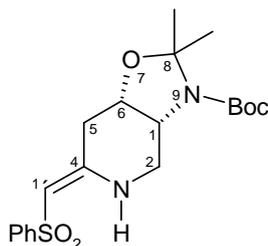
<sup>13</sup>C-NMR\* (100.61 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 23.2, 24.4°, 26.7, 27.5° (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 28.3, 28.3° (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 43.6, 43.6° (C-1'), 48.3, 49.3° (C-1), 57.0, 57.3° (C-4'), 67.0, 67.1° (C-3), 70.4, 70.6° (C-5'), 80.5, 80.8° (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 92.7, 93.0° (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 128.2, 129.3, 134.3, 138.7, 138.7° (Ar-C), 151.0, 151.8° (C=O, Carbamat), 195.2, 195.4° (C=O, Keton).

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

<b>Elementaranalyse (%)</b> :	ber.:	C 53.08	H 6.24	N 12.38	S 7.09
	gef.:	C 53.18	H 6.29	N 12.33	S 6.81

**(1R,4Z,6S)-tert-Butyl 4-[(phenylsulfonyl)methylen]-8,8-dimethyl-3,9-diaza-7-oxabicyclo[4.3.0]nonan-9-carboxylat (273)**

C<sub>20</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S (392.51)



477 mg (1.054 mmol) Azidoketon **271** werden in 20 ml Methanol gelöst und mit 53 mg Pd-C (10%) 3 h bei 50 bar hydriert. Nach Abfiltrieren des Katalysators wird das Lösungsmittel i. Vak. entfernt und eine Säulenchromatographie (Ethylacetat/Dichlormethan 1:9) durchgeführt.

**Ausbeute:** 390 mg (0.10 mmol, 94%)

**R<sub>f</sub>:** 0.62 (EtOAc), 0.14 (EtOAc/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 1:9)

<sup>1</sup>H-NMR\* (400.13 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.25-1.56 (m, 15H, CH<sub>3</sub>), 2.34-2.51 (m, 2H, 5-H), 3.16-3.55 (m, 2H, 2-H), 3.90-4.00, 4.00-4.13° (m, 1H, 1-H), 4.41-4.51 (m, 1H, 6-H), 4.67 (s, 1H, 1'-H), 7.32-7.57 (m, 3H, Ar-H), 7.77-7.90 (m, 2H, Ar-H).

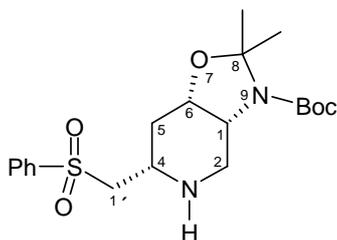
<sup>13</sup>C-NMR\* (100.61 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 23.4°, 24.6, 26.3°, 27.0 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 28.3 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 34.2 (C-5), 41.6, 42.5° (C-2), 55.7°, 56.1 (C-1), 69.1, 69.4° (C-6), 80.4°, 80.8 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 88.5,

88.6° (C-1'), 93.8, 94.4° (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 125.6, 128.7, 131.9, 144.7-144.9 (C-Ar), 151.7°, 152.5 (C=O), 155.2°, 155.4 (C-4).

\* Aufgrund des Boc-Substituenten auftretenden Rotamere erzeugen einen doppelten Signalsatz, im Folgenden mit „<sup>o</sup>“ gekennzeichnet.

**(1*R*,4*S*,6*S*)-*tert*-Butyl -4-[(phenylsulfonyl)methyl]-8,8-dimethyl-3,9-diaza-7-oxabicyclo[4.3.0]nonan-9-carboxylat (274)**

C<sub>20</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S (410.53)



390 mg (0.10 mmol) vinyloges Sulfonamid **273** werden in 15 ml abs. Methanol gelöst und nach Zugabe von 600 mg NaBH<sub>4</sub> (15.9 mmol) für 20 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wird mit 1 M Salzsäure angesäuert, über Celite filtriert, und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Der Rückstand wird mit 10%iger Natriumcarbonatlösung versetzt und mehrmals Dichlormethan extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel i. Vak. entfernt und der Rückstand mit Ethylacetat/Petrolether 1:1 gesäuert. Die Umkristallisation aus Diethylether/Petrolether liefert einen farblosen kristallinen Feststoff.

**Ausbeute:** 265 mg (0.65 mmol, 65%)

**Schmp.:** 140 °C

**Spez. Drehung:**  $[\alpha]_D^{20} = -19.5^\circ$ ; (c = 0.26 in CHCl<sub>3</sub>);

Lit.<sup>[80]</sup>  $[\alpha]_D^{27} = -12.5^\circ$  (c = 0.2 in CHCl<sub>3</sub>)

**R<sub>f</sub>:** 0.21 (EtOAc)

**IR:**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3358 (m, NH), 3001, 2978, 2934, 2876 (w, CH), 1696 (s, C=O), 1392, 1303, 1252, 1146, 1089, 1062, 1024, 753, 690.

**<sup>1</sup>H-NMR\* (400.13 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta = 1.36-1.48$  (br. s, 12H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> und C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.54, 1.57° (br. s, 3H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.77-1.85 (m, 1H, 5-H<sub>a</sub>), 2.02-2.14 (m, 2H, 5-H<sub>b</sub> und NH), 2.58-

2.72 (m, 1H, 2-H<sub>a</sub>), 3.02-3.21 (m, 2H, 1'-H<sub>a</sub> und 2-H<sub>b</sub>), 3.51-3.61, 3.61-3.70° (m, 1H, 4-H), 3.75-4.00 (m, 2H, 1-H und 1'-H<sub>b</sub>), 4.10-4.17 (m, 1H, 6-H), 7.50-7.67 (m, 3H, Ar-H), 7.84-7.92 (m, 2H, Ar-H).

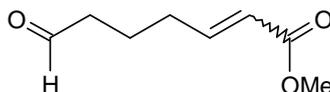
<sup>13</sup>C-NMR\* (100.61 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 23.8, 24.8°, 27.1, 28.0° (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 28.4 (tBu), 30.9°, 31.1 (C-5), 40.4°, 40.7 (C-2), 44.6, 44.7° (C-4), 53.9, 54.0° (C-1), 56.4, 57.1° (C-1'), 69.7°, 69.9 (C-6), 79.6, 80.2° (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 92.9°, 93.3 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 127.6, 127.7°, 129.3, 133.7, 139.7°, 139.8 (Ar-C), 151.5, 152.0° (C=O).

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

<b>Elementaranalyse (%)</b> :	ber.:	C 58.51	H 7.37	N 6.82	S 7.81
	gef.:	C 58.90	H 7.39	N 6.83	S 7.98

### 7-Oxohept-2-ensäuremethylester (284)

C<sub>8</sub>H<sub>12</sub>O<sub>3</sub> 156.18

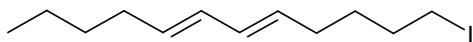


Gemäß einer Vorschrift von EITER<sup>[234]</sup> werden unter Stickstoffatmosphäre 36.8 g (367 mmol) frisch destillierter Glutardialdehyd unter Rühren portionsweise mit 61.5 g (184 mol) Wittigreagens **73** versetzt. Die Temperatur steigt bald auf 80 °C und wird während des weiteren Eintragens von **73** beibehalten. Danach erhitzt man noch 90 min auf 80-90 °C, fügt nach Abkühlen 130 ml Diethylether zu und kühlt auf -20 °C; vom Triphenylphosphinoxid wird abgesaugt, mit Petrolether nachgewaschen und das Filtrat i. Vak. vom Lösungsmittel befreit. Das zurückbleibende Öl wird fraktioniert destilliert.

**Ausbeute:** 90.0 g (78.8 mmol, 52%); Lit.<sup>[234]</sup> 84%

**Sdp.:** 117-121 °C / 9 mbar; bei sorgfältiger Destillation befindet sich im Nachlauf reines (*E*)-Isomer.

Die weiteren analytischen Daten entsprechen denen der Literatur.<sup>[234,271]</sup>

**(5E,7E)-1-Iod-5,7-dodecadien (286)**C<sub>12</sub>H<sub>21</sub>I (292.20)

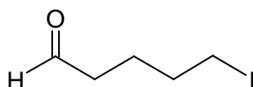
In 10 ml abs. Dichlormethan werden 1.13 g (6.20 mmol) **290**, 1.79 g (6.82 mmol) Triphenylphosphin und 507 mg (7.44 mmol) Imidazol bei -10 °C vorgelegt und 1.65 g (6.51 mmol) Iod portionsweise zugegeben. Nach einer Stunde wird mit 30 ml ges. Natriumthiosulfatlösung gequench, die organische Phase abgetrennt und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird i. Vak. entfernt und der Rückstand mit *n*-Pentan chromatographisch getrennt.

**Ausbeute:** 1.49 g (5.09 mmol, 82%)

**R<sub>f</sub>:** 0.82 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOAc 19:1)

**<sup>1</sup>H-NMR (400.13 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 0.89 (t, <sup>3</sup>J<sub>12,11</sub> = 7.1 Hz, 3H, 12-H), 1.24-1.41 (m, 4H, 10-H und 11-H), 1.43-1.54 (m, 2H, 3-H), 1.77-1.87 (m, 2H, 2-H), 2.01-2.12 (m, 4H, 4-H und 9-H), 3.17 (t, <sup>3</sup>J<sub>1,2</sub> = 7.0 Hz, 2H, 1-H), 5.46-5.63 (m, 2H, 5-H und 8-H), 5.93-6.05 (m, 2H, 6-H und 7-H).

**<sup>13</sup>C-NMR (100.61 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) = 6.8 (C-1), 13.9 (C-12), 22.2 (C-11), 30.17 (C-3), 31.4, 31.5, 32.2, 32.9 (C-2, C-4, C-9 und C-10), 130.0, 130.9 (C-6 und C-7), 131.0, 132.9 (C-5 und C-8).

**5-Iodpentanal (287)**C<sub>5</sub>H<sub>9</sub>IO 212.03

Nach einer modifizierten Vorschrift von BARLUENGA<sup>[239]</sup> werden 11.2 g (68.7 mmol) Iodmonochlorid in 300 ml Dichlormethan gelöst, im Eisbad gekühlt und innerhalb von 3 min 11.7 ml (143 mmol) Pyridin zugetropft. Gegen Ende des Zutropfens erfolgt ein Farbumschlag von dunklem Schwarzbraun nach hellem Orangegelb. Daraufhin werden 38.0 g (275 mmol) fein verriebenes Kaliumcarbonat und 5.0 ml (55.0 mmol) Cyclopentanol zugegeben und mit

einer 60 Watt Glühbirne für 2 Tage bei Raumtemperatur bestrahlt. Aufarbeitung erfolgt durch Zugabe von 2 N Schwefelsäure bis pH 2, mit anschließender Phasentrennung und Entfärben der organischen Phase mit Natriumthiosulfatlösung. Nach Trocknen der organischen Phase über Natriumsulfat und Entfernen des Lösungsmittels am Rotavapor wird der Rückstand einer Kugelrohrdestillation unterworfen.

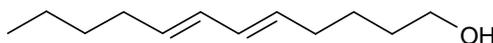
**Ausbeute:** 1.17 g (5.52 mmol, 10%)

**Sdp.:** 120 °C / 10 mbar

Die analytischen Daten entsprechen denen der Literatur.<sup>[239]</sup>

**(5E,7E)-5,7-Dodecadien-1-ol (290)**

C<sub>12</sub>H<sub>22</sub>O 182.31



40.0 g (91.0 mmol) Wittigreagens **300** werden unter Stickstoffatmosphäre in 500 ml abs. Tetrahydrofuran im Eis-Kochsalz-Bad auf -10 °C gekühlt und 9.75 g (86.9 mmol) Kalium-*tert*-butylat zugegeben. Das Reaktionsgemisch verfärbt sich sehr schnell dunkelrot und nach 20 min wird eine Lösung von 8.45 g (82.8 mmol) **292** in 50 ml abs. Tetrahydrofuran zugegeben. Nach 30 min ist das Reaktionsgemisch nach orangerot aufgehellt und man lässt über Nacht rühren, während sich die Temperatur langsam auf Raumtemperatur erhöht.

Der Ansatz wird in Kaliumdihydrogenphosphatlösung gequenchet und mehrmals mit insg. 300 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel am Rotavapor abdestilliert und das Rohprodukt säulenchromatographisch (Diethylether) getrennt. Das Produkt (12.6 g) wird unter Stickstoffatmosphäre in 1 l Petrolether gelöst, mit 250 mg Iod versetzt und für 3 Tage diffusem Sonnenlicht ausgesetzt. Die dunkelbraune Lösung wird mit Natriumthiosulfatlösung entfärbt, das Lösungsmittel am Rotavapor abdestilliert und aus *n*-Pentan umkristallisiert.

**Ausbeute:** 11.5 g (62.9 mmol, 76%)

**Schmp.:** 2-4 °C

**R<sub>f</sub>:** 0.47 (Diethylether)

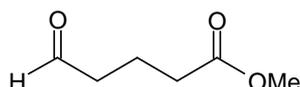
**$^1\text{H-NMR}$  (400.13 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  (ppm) = 0.88 (t,  $^3J_{12,11} = 7.1$  Hz, 3H, 12-H), 1.24-1.39 (m, 4H, 10-H und 11-H), 1.39-1.49 (m, 2H, 3-H), 1.51-1.61 (m, 2H, 2-H), 1.73 (br. s, 1H, OH), 2.00-2.12 (m, 4H, 4-H und 9-H), 3.61 (t,  $^3J_{1,2} = 6.5$  Hz, 2H, 1-H), 5.48-5.62 (m, 2H, 5-H und 8-H), 5.93-6.04 (m, 2H, 6-H und 7-H).

**$^{13}\text{C-NMR}$  (100.61 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  (ppm) = 13.9 (C-12), 22.2 (C-11), 25.5 (C-3), 31.5, 32.2 (C-2, C-4, C-9 und C-10), 62.7 (C-1), 130.1, 130.7 (C-6 und C-7), 131.6, 132.6 (C-5 und C-8).

Die weiteren analytischen Daten entsprechen denen der Literatur.<sup>[272]</sup>

### 5-Oxopentansäuremethylester (291)

$\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_3$  130.14



Vorschrift a)

10.0 g (75.7 mmol) Alkohol **302** werden mit 10 ml Dichlormethan und 10 ml Cyclohexan im Tropftrichter vorgelegt und zu einer gerührten Suspension aus 100 g Pyridiniumchlorochromat auf Aluminiumoxid<sup>[273]</sup> (Oxidationsäquivalenzmenge 1 mmol/g) in 100 ml Cyclohexan und 50 ml Dichlormethan zugetropft. Nach 2 h wird die schwarze Suspension über Kieselgel (Schichtdicke 1 cm) filtriert und die moosgrüne Lösung am Rotavapor vom Lösungsmittel befreit. Das Rohprodukt (8.16 g) wird einer fraktionierten Destillation unterworfen.

**Ausbeute:** 3.88 g (29.8 mmol, 39%)

**Sdp.:** 80 °C / 8 mbar

Vorschrift b)

2.18 g (15.4 mmol) Dinatriumhydrogenphosphat werden in 8.0 ml abs. Dimethylsulfoxid auf 150 °C vorgeheizt, 1.00 g (5.13 mmol) 5-Bromester **303** schnell zugetropft und 10 min gerührt. Der Kolben wird im Eisbad abgeschreckt, der Inhalt in 40 ml Wasser eingetragen und das Produkt mehrmals mit insg. 50 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen

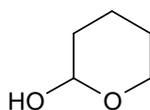
Extrakte werden mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels wird eine Kugelrohrdestillation durchgeführt.

**Ausbeute:** 555 mg (4.26 mmol, 83%)

Die analytischen Daten entsprechen denen der Literatur.<sup>[273]</sup>

### 2-Hydroxytetrahydropyran (292)

C<sub>5</sub>H<sub>10</sub>O<sub>2</sub> 102.13



20 ml (219 mmol) 3,4-Dihydro-2*H*-pyran werden zusammen mit 250 ml Wasser unter Eisbadkühlung mit 5 ml konzentrierte Salzsäure versetzt und bei Raumtemperatur 2 h gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit ges. Natriumhydrogencarbonatlösung neutralisiert, mehrfach mit insg. 100 ml Dichlormethan extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird am Rotavapor entfernt und das Rohprodukt fraktioniert destilliert.

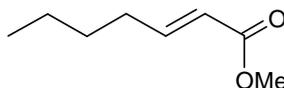
**Ausbeute:** 18.3 g (180 mmol, 82%); Lit.<sup>[245]</sup> 93%

**Sdp.:** 67 °C / 9 mbar

Die analytischen Daten entsprechen denen der Literatur.<sup>[245]</sup>

### (2*E*)-Hept-2-ensäuremethylester (297)

C<sub>8</sub>H<sub>14</sub>O<sub>2</sub> 142.20



In Anlehnung an eine Vorschrift von WATANABE *et al.*<sup>[274]</sup> werden zu einer eisgekühlten Lösung aus 164 g (492 mmol) Wittigreagens **73** in 600 ml Dichlormethan eine Lösung aus 50 ml (468 mmol) Valeraldehyd in 200 ml Dichlormethan getropft und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt, der

Rückstand mit Petrolether digeriert, abfiltriert und mit Petrolether gewaschen. Das Filtrat wurde am Rotationsverdampfer eingengt und der Rückstand fraktioniert destilliert.

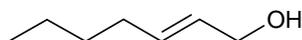
**Ausbeute:** 55.2 g (388 mmol, 83%); Lit.<sup>[274]</sup> ausgehend von Ethylester 86%

**Sdp.:** 128-131 °C / 10 mbar

Die analytischen Daten entsprechen denen der Literatur.<sup>[275]</sup>

### (2E)-Hept-2-en-1-ol (298)

C<sub>7</sub>H<sub>14</sub>O 114.19

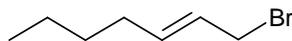


Zu einer eisgekühlten Suspension aus 16.1 g (425 mmol) Lithiumaluminiumhydrid in 400 ml abs. Diethylether wurde eine Lösung von 30.0 g (225 mmol) Aluminiumchlorid (sublimiert) in 200 ml abs. Diethylether zugetropft. Das Gemisch wurde bei Raumtemperatur für 30 min gerührt und wieder im Eisbad gekühlt. Zu der eisgekühlten Lösung wurden 55.0 g (387 mmol) **297** in 300 ml abs. Diethylether zugetropft und 2 h bei 0 ° C gerührt. Die Aufarbeitung erfolgt durch vorsichtiges Zutropfen von 400 ml 10%iger Natronlauge, Filtration über Celite und Trocknen des Filtrats über Magnesiumsulfat. Das Lösungsmittel wurde i. Vak. entfernt und der Rückstand fraktioniert destilliert.

**Ausbeute:** 35.8 g (313 mmol, 81%); Lit.<sup>[274]</sup> 80%

**Sdp.:** 86-92 °C / 10 mbar

Die analytischen Daten entsprechen denen der Literatur.<sup>[274]</sup>

**(2E)-1-Bromhept-2-en (299)**C<sub>7</sub>H<sub>13</sub>Br 177.08

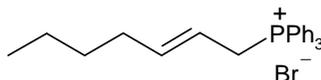
Bei -10 °C wird zu einer Lösung von 35.5 g (311 mmol) **298** in 350 ml Petrolether eine Lösung von 50.0 ml (532 mmol) Phosphortribromid in 150 ml Petrolether getropft.

Nach 2 h wird der Ansatz in 500 ml Eiswasser gequench und die organische Phase abgetrennt. Die wässrige Phase wird mehrfach mit insg. 300 ml Diethylether extrahiert, die vereinigten Phasen mit 5%iger Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird am Rotavapor entfernt und der Rückstand fraktioniert destilliert.

**Ausbeute:** 43.0 g (243 mmol, 78%); Lit.<sup>[274]</sup> 65%

**Sdp.:** 65-72 °C / 8 mbar

Die analytischen Daten entsprechen denen der Literatur.<sup>[274]</sup>

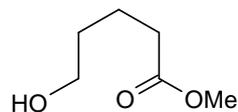
**(2E)-Hept-2-enyl(triphenyl)phosphoniumbromid (300)**C<sub>25</sub>H<sub>28</sub>BrP 439.38

Zu einer Lösung von 10.2 g (57.4 mmol) **299** in 80 ml Toluol wird eine Lösung von 15.0 g (57.4 mmol) Triphenylphosphin in 80 ml Toluol gegeben. Anschließend wird die Lösung 12 h bei 70 °C und 2 h bei 100 °C erhitzt und über Nacht bei Raumtemperatur stehen gelassen. Die ausgefallenen Kristalle werden abgesaugt, und aus Aceton/Petrolether umkristallisiert.

**Ausbeute:** 18.2 g (41.3 mmol, 72%); Lit.<sup>[274]</sup> 86%

**Schmp.:** 157 °C; Lit.<sup>[274]</sup> 159-161 °C

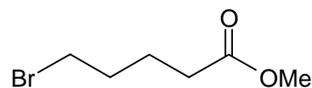
Die analytischen Daten entsprechen denen der Literatur.<sup>[274]</sup>

**5-Hydroxypentansäuremethylester (302)**C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>O<sub>3</sub> 132.16

Zu einer Lösung aus 20 g (200 mmol)  $\delta$ -Valerolacton in 200 ml Methanol werden 50 mg *p*-Toluolsulfonsäure gegeben und über Nacht unter Rückfluss erhitzt. Die Lösung wird mit 25%iger Ammoniaklösung neutralisiert, filtriert und das Lösungsmittel am Rotavapor abdestilliert.

**Ausbeute:** 24.8 g (188 mmol, 94%); Lit.<sup>[276]</sup> 95%

Die analytischen Daten entsprechen denen der Literatur.<sup>[276]</sup>

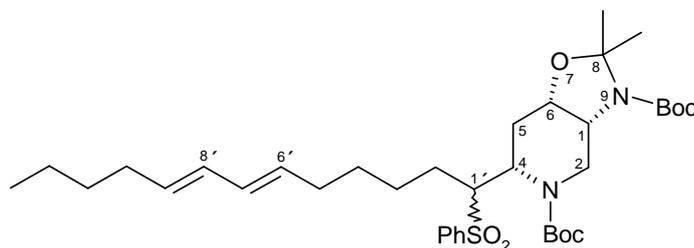
**5-Brompentansäuremethylester (303)**C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>BrO<sub>2</sub> 195.06

Zu einer Lösung aus 20.0 g (111 mmol) 5-Brompentansäure in 200 ml abs. Methanol werden 1.0 g konzentrierte Schwefelsäure gegeben und 3 h unter Rückfluss erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird mit 25%iger Ammoniaklösung neutralisiert, das Lösungsmittel am Rotavapor abdestilliert und das Rohprodukt einer fraktionierten Destillation unterworfen.

**Ausbeute:** 19.0 g (97.2 mmol, 88%); Lit.<sup>[277]</sup> 71%

**Sdp.:** 96 °C / 13 mbar

Die analytischen Daten entsprechen denen der Literatur.<sup>[278]</sup>

**(1*R*,4*S*,6*S*)-Di-*tert*-butyl-4-[(6'*E*,8'*E*)-1'-(phenylsulfonyl)-6',8'-tridecadienyl]-8,8-dimethyl-3,9-diaza-7-oxabicyclo[4.3.0]nonan-3,9-carboxylat (305)**C<sub>37</sub>H<sub>58</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>S (674.93)

Unter Stickstoffatmosphäre werden 225 mg (0.44 mmol) **35** in 4 ml abs. Tetrahydrofuran gelöst und mit 0.15 ml Diisopropylamin versetzt. Bei -60 °C werden 0.30 ml (0.48 mmol) einer 1.6 M Lösung von *n*-Butyllithium in Hexan und nach 5 min 0.40 ml (1.76 mmol) **286** zugegeben. Die Temperatur wird innerhalb weniger Stunden sukzessiv auf Raumtemperatur erhöht und die Reaktionslösung über Nacht gerührt. Die Reaktionslösung wird zwischen Wasser und Dichlormethan verteilt, die Dichlormethanphase abgetrennt und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. wird das Rohprodukt säulenchromatographisch (Dichlormethan/Ethylacetat 9:1) getrennt.

**Ausbeute:** 115 mg (0.17 mmol, 39%)

**R<sub>f</sub>:** 0.46 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOAc 9:1)

**<sup>1</sup>H-NMR\* (400.13 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 0.85 (t, <sup>3</sup>J<sub>12,11</sub> = 7.0 Hz, 3H, 12-H), 1.15-1.52 (m, 24H, CH<sub>3</sub>), 1.73-2.30 (m, 14H, CH<sub>2</sub> und 5<sub>a</sub>-H), 2.37-2.57 (m, 1H, 5b-H), 3.13-3.51 (m, 1-H 2-H<sub>a</sub>), 3.80-3.98 (m, 2H, 1-H und 1'-H), 4.05-4.32 (m, 1H, 2-H<sub>b</sub>), 4.32-4.49 (m, 2H, 4-H und 6-H), 5.32-5.58 (m, 2H, 5'-H und 8'-H), 5.79-5.99 (m, 2H, 6'-H und 7'-H), 7.43-7.63 (m, 3H, Ar-C), 7.73-7.86 (m, 2H, Ar-C).

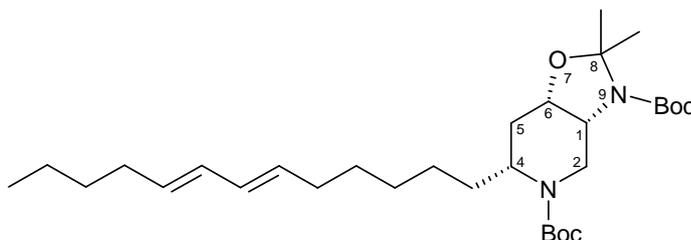
**<sup>13</sup>C-NMR\* (100.61 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 13.8 (C-12'), 22.1 (C-11'), 23.2, 23.4°, 24.3, 25.8, 26.1, 26.2, 26.5, 26.6 (C-2', C-3', C-4', C-9', C-10'), 27.1, 28.2, 28.4, 28.5, (CH<sub>3</sub>), 29.0, 29.2, 31.5, 31.7, 31.8, 32.2 (C-2', C-3', C-4', C-9', C-10' und C-5), 41.6, 42.8° (C-2), 49.0, 49.3° (C-4), 56.2°, 56.5 (C-1), 64.1, 64.2° (C-1'), 69.0, 69.4° (C-6), 79.4, 79.7°, 79.8°, 80.2 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 93.4, 94.0° (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 127.3, 127.7°, 129.0, 130.1°, 130.2, 130.5°, 130.6, 131.4°, 131.5, 132.4, 132.5°, 133.0, 133.2° (C-5', C-6', C-7', C-8' und Ar-C), 140.5°, 141.0 (Ar-C), 152.0°, 152.5, 155.1°, 155.1 (C=O).

\* Die Auswertung wird durch das unbestimmte Stereozentrum und den zwei möglichen Boc-Rotameren erschwert. Es wurden jedoch nach Möglichkeit näherungsweise die zwei

Hauptrotamere mit einem Signalintensitätsverhältnis von 3:2 interpretiert. Bei eindeutiger Unterscheidungsmöglichkeit wurde das kleinere Signal mit „<sup>o</sup>“ gekennzeichnet.

**(1*R*,4*S*,6*S*)-Di-*tert*-butyl -4-[(6'*E*,8'*E*)-6',8'-tridecadienyl]-8,8-dimethyl-3,9-diaza-7-oxabicyclo[4.3.0]nonan-3,9-carboxylat (306)**

C<sub>31</sub>H<sub>54</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> (534.78)



2.3 g Magnesiumspäne werden im Reagenzglas mit abs. Methanol überschichtet und mit wenigen Kristallen Iod aktiviert. Nach einsetzender Gasentwicklung wird die Lösung abpipetiert und die Magnesiumspäne mit einer Lösung von 115 mg (0.17 mmol) **305** in 2 ml abs. THF versetzt. Es wird 1 ml abs. Methanol zugegeben und in Abständen von 10 min jeweils weitere 0.5 ml abs. Methanol. Nach 30 min wird der Reaktionsansatz in verd. Citronensäure gequench und das Produkt mittels Dichlormethan extrahiert. Nach Abtrennen der organischen Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (Petrolether/ Ethylacetat 19:1).

**Ausbeute:** 50 mg (93.5  $\mu$ mol, 55%)

**R<sub>f</sub>:** 0.19 (PE/EtOAc 19:1)

**<sup>1</sup>H-NMR\* (400.13 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 0.87 (t, <sup>3</sup>J<sub>12,11</sub> = 7.0 Hz, 3H, 12-H), 1.20-1.63 (m, 36H, CH<sub>2</sub> und CH<sub>3</sub>), 1.89-2.10 (m, 4H, CH<sub>2</sub>), 2.10-2.45 (m, 2H, 5-H), 3.06-3.57 (m, 2H, 2-H), 3.67-4.19 (m, 2H, 4-H und 6-H), 4.26-4.48 (m, 1H, 1-H), 5.19-6.02 (m, 4H, 5'-H, 6'-H, 7'-H und 8'-H).

**<sup>13</sup>C-NMR\* (100.61 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 13.9, 14.1° (C-12'), 22.2, 22.5° (CH<sub>2</sub>), 23.4, 24.8, 26.7, 27.1, 27.4, 27.7, 28.4 (CH<sub>3</sub>), 28.8, 28.9, 31.5, 31.9, 32.1, 32.2, 32.4 (CH<sub>2</sub>), 40.2, 41.2° (C-2), 57.6, 58.0 (C-4), 69.5, 69.9° (br. C-1), 75.6, 76.0° (C-6), 78.8, 79.2°, 80.4, 80.6° (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 92.8, 93.3° (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 123.7, 124.5°, 130.3, 130.5°, 132.0, 132.4°, 132.8, 133.9° (C-5', C-6', C-7' und C-8'), 156.2, 155.6°, 153.6, 151.6° (C=O).

\* Die Auswertung wird durch die zwei möglichen Boc-Rotameren erschwert. Nach Möglichkeit wurde das Signal des Nebenrotamers mit „<sup>o</sup>“ gekennzeichnet.



## **IV LITERATUR**

## 12 Literaturverzeichnis

- [1] A. Ladenburg, *Ber. dtsh. chem. Ges.* **1886**, 439-441.
- [2] E. Altschul, *Lehrbuch der physiologischen Pharmacodynamik* **1853**, pp. 193-209.
- [3] Bildquelle: <http://www.w2pflanzenfreunde.de/HP-Seiten/s-u/Bilder2/gefleckter%20Schierling3.htm>
- [4] S. W. Pelletier „*Alkaloids: Chemical and Biological Perspectives*” **1996**, 10, Pergamon Press, New York.
- [5] L. Zechmeister, E. Glotter, D. Goldsmith, *et al.* „*Fortschritte der Chemie organischer Naturstoffe*“ **1971**, 29, Springer-Verlag, Berlin.
- [6] Bildquelle: <http://green-24.de/forum/ftopic14722.html>
- [7] E. Teuscher „*Biogene Arzneimittel*” **1997**, 5. Auflage, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart.
- [8] G. R. Cook, L. G. Beholz, J. R. Stille, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 1669-1672.
- [9] M. J. Schneider „*Alkaloids: Chemical and Biological Perspectives*” **1996**, 10, Pergamon Press, New York, pp. 155-299.
- [10] Übersichten zu Azazuckern:  
a) J. Andersch, M. Bols, *Chem. Eur. J.* **2001**, 7, 3744.  
b) N. Asano, R. J. Nash, R. J. Molyneux, G. W. J. Fleet, *Tetrahedron Asymm.* **2000**, 11, 1645.  
c) J. C. Depezay, In: *Carbohydrate Mimics* **1998**, Hrsg.: Y. Chapleur, Wiley-VCH, Weinheim, p. 309. d) S. Picasso, *Chimia* **1996**, 50, 648. e) B. Ganem, *Acc. Chem. Res.* **1996**, 29, 340.
- [11] A. Straub, F. Effenberger, P. Fischer, *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 3926.
- [12] G. R. Cook, L. G. Beholz, J. R. Stille, *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 3575-3584.
- [13] P. Nuhn „*Naturstoffchemie*” **1997**, 3. Auflage, S. Hirzel Verlag Stuttgart.
- [14] I. S. Kim, C. B. Ryu, Q. R. Li, O. P. Zee, Y. H. Jung, *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 6258-6261.
- [15] a) R. J. Highet, *J. Org. Chem.* **1964**, 29, 471-474.  
b) J. L. Coke, W. Y. Rice, *J. Org. Chem.* **1966**, 31, 1010-1012.
- [16] K. Jewers, M. J. Nagler, K. A. Zirvi, F. Amir, *Phytochemistry* **1976**, 15, 238-240.
- [17] A. M. Aguinaldo, R. W. Reed, *Phytochemistry* **1990**, 29, 2309-2313.
- [18] P. S. Peraza, M. R. Vallado, W. B. Loeza, G. J. Mena-Rejon, L. Quintano,

- Fitotherapie* **2000**, 71, 690.
- [19] a) G. Fondor, J. P. Furneaux, V. Sakaran, *Synthesis* **1972**, 464.  
b) V. S. Bolzani, A. A. L. Gunatilaka, D. G. I. Kingston, *Tetrahedron* **1995**, 51, 5929.
- [20] K. A. N. P. Bandara, V. Kumar, U. Jacobson, L.-P. Molleyres, *Phytochemistry* **2000**, 54, 29-32.
- [21] a) G. J. H. Rall, T. M. Smalberger, H. L. de Waal, R. R. Arndt, *Tetrahedron Lett.* **1967**, 36, 3465-3469;  
b) G. J. H. Rall, T. M. Smalberger, H. L. de Waal, R. R. Arndt, *Tetrahedron Lett.* **1968**, 24, 6417-6421.
- [22] a) G. Barger, A. Girardet, R. Robinson, *Helv. Chim. Acta* **1933**, 16, 90-99;  
b) H. Rapoport, H. D. Baldrige Jr., E. V. Volcheck Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, 75, 5290-5292;  
c) T. R. Govindachari, B. R. Pai, N. S. Narasimhan, *J. Chem. Soc.* **1954**, 1847-1849;  
d) T. R. Govindachari, N. S. Narasimhan, S. Rajadurai, *J. Chem. Soc.* **1957**, 558-560;  
e) J. L. Coke, W. Y. Rice, *J. Org. Chem.* **1965**, 30, 3420-3422.
- [23] L. Sriphong, U. Sotanaphun, S. Limsirichaikul, P. Wetwitayaklung, C. Chaichantipyuth, S. Pummangura, *Planta Med.* **2003**, 69, 1054-1056.
- [24] J. Bruneton, A. Cave, *Tetrahedron Lett.* **1975**, 10, 739-742.
- [25] J. S. Barenbrock, *Dissertation* **2005**, Johann-Wolfgang-Goethe-Univ. Frankfurt am Main.
- [26] a) W. Bergmann, R. J. Feeney, *J. Org. Chem.* **1949**, 14, 1078-1084. b) W. Bergmann, R. J. Feeney, *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, 72, 2809-2810. c) W. Bergmann, R. J. Feeney, *J. Org. Chem.* **1951**, 16, 981-987.
- [27] F. E. Russel, *Advanced Marine Biology* **1984**, 21, 59-217.
- [28] D. Mebs, „*Gifftiere* ” **2000**, 2. Aufl., Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart.
- [29] a) A. Aygün, U. Pindur, *Curr. Med. Chem.* **2003**, 10, 1113-1127. b) P. N. Kaul, *Pure Appl. Chem.* **1982**, 54, 1963-1972.
- [30] www.pharmamar.com
- [31] M. M. Sigel, H. W. Youngken, *Food-Drugs from the Sea Proceedings* **1969**, 281-294.
- [32] a) K. L. Rinehart, R. Sakai, T. G. Holt, N. L. Fregeau, T. J. J. Perun, D. S. Seigler, G. R. Wilson, L. S. Shield, *Pure Appl. Chem.* **1990**, 62, 1277-1280. b) K. L. Rinehart, T. G. Holt, N. L. Fregeua, J. G. Stroh, P. A. Keifer, F. Sun, L. H. Li, D. G. Martin, *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 4512-4515.

- [33] K. L. Rinehart, *Med. Res. Rev.* **2000**, *20*, 1-27.
- [34] U. Schwabe, Symposium zum 114. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin in Wiesbaden am 1. April **2008**.
- [35] B. Nuijen, M. Bouma, R. E. C. Henrar, C. Manada, A. Bult, J. H. Beijnen, *Anti-Cancer Drugs* **1999**, *10*, 879-887.
- [36] a) D. W. Montgomery, C. Zukoski, *Transplantation* **1985**, *40*, 49-56. b) M. D. Vera, M. M. Joullie, *Med. Research Reviews* **2002**, *22*, 102-145.
- [37] J. L. Uridiales, P. Morata, I. N. De Casto, F. Sánchez-Jiménez, *Cancer Lett.* **1996**, *102*, 31-37.
- [38] J. M. Jimeno, *Anti-Cancer Drugs* **2002**, *13*, 15-19.
- [39] a) M. Ishibashi, Y. Ohizumi, T. Sasaki, H. Nakamura, Y. Hirata, J. Kobayashi, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 450-453.  
b) *revised structures*: M. Ishibashi, K. Deki, J. Kobayashi, *J. Nat. Prod.* **1995**, *58*, 804-806.
- [40] J. Kobayashi, K. Naitoh, Y. Doi, K. Deki, M. Ishibashi, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 6941-6945.
- [41] <http://www.starfish.ch/photos/tunicates-Aszidien/Pseudodistoma-megalarva1.jpg>
- [42] 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.
- [43] G. Michler, „*Die Tiere der Welt*” **1983**, Lingen Verlag, Köln, Seite 261.
- [44] T. Naito, Y. Yuamoto, I. Ninomiya, T. Kiguchi, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 4033-4035.
- [45] I. Utsunomiya, M. Ogawa, M. Natsume, *Heterocycles* **1992**, *33*, 349-356.
- [46] S. Knapp, J. J. Hale, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 2650-2651.
- [47] T. Kiguchi, Y. Yuamoto, I. Ninomiya, T. Naito, K. Deki, M. Ishibashi, J. Kobayashi, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 7389-7390.
- [48] J. Kobayashi, M. Ishibashi, *Heterocycles* **1996**, *42*, 943-970.
- [49] N. Lindquist, N. Shigematsu, L. Pannell, *J. Nat. Prod.* **2000**, *63*, 1290-1291.
- [50] L. Garrido, E. Zubía, M. J. Ortega, S. Naranjo, J. Salvá, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 4579-4588.
- [51] M. Shibano, D. Tsukamoto, T. Inoue, Y. Takase, G. Kusano, *Chem. Pharm. Bull.* **2001**, *49*, 504-506.
- [52] a) K. Tchabanenko, R. M. Adlington, A. R. Cowley, J. E. Baldwin, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 585-588; b) S. Chackalamannil, R. Davies, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1427-1429.

- [53] M. Kuramoto, H. Arimoto, D. Uemura, *Mar. Drugs* **2004**, *1*, 39-54.
- [54] D. E. Modrak, D. V. Gold, D. M. Goldenberg, *Mol. Cancer Ther.* **2006**, *5*, 200-208.
- [55] D. Estermeier, *Dissertation* **2005**, Ludwig-Maximilians-Univ. München.
- [56] M. Ojika, G. Yoshino, Y. Sakagami, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 4235-4238.
- [57] T. Higa, J. Tanaka, I. I. Ohtani, M. Musman, M. C. Roy, I. Kuroda, *Pure Appl. Chem.* **2001**, *73*, 589-593.
- [58] a) F. Mollinedo, J. L. Fernández-Luna, Consuelo Gajate, B. Martín-Martín, A. Benito, R. Martínez-Dalmau, M. Modolell, *Cancer Res.* **1997**, *57*, 1320-1328. b) S. M. Kupchan, A. P. Davies, S. J. Barbouties, H. K. Schnoes, A. L. Burlingame, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 5718-5719. c) A. Kuhlencord, T. Maniera, H. Eibl, C. Unger, *Antimicrob. Agents Chemother.* **1992**, *36*, 1630-1643.
- [59] V. Grabe, R. Keller, A. Meyder, M. Riedel, „Multi-Drug-Resistance“ **2007**, Tübingen; <http://www-bs.informatik.uni-tuebingen.de/Teaching/Old/WS06/WE/Projekte/MultiDrugResistance.pdf>
- [60] T. Gerloff, *Habilitationsschrift* **2004**, Humboldt-Univ. Berlin; <http://edoc.hu-berlin.de/habilitationen/gerloff-thomas-2004-02-12/HTML/chapter1.html>
- [61] H. J. Roth, H. Fenner „Arzneistoffe“ **2000**, 3. Aufl., Deutscher Apotheker Verlag, Stuttgart.
- [62] D. L. Comins, G. M. Green, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 217.
- [63] J. Gries, *Dissertation* **2005**, Rheinisch-Westfälische Technische Hochschule Aachen.
- [64] M. A. Rashid, K. R. Gustafson, L. K. Cartner, L. K. Pannell, M. R. Boyd, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 5751-5755.
- [65] T. Naito, Y. Yuamoto, T. Kiguchi, I. Ninomiya, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1995**, 281-288.
- [66] T. Kiguchi, Y. Yuamoto, I. Ninomiya, T. Naito, *Heterocycles* **1996**, *42*, 509-512.
- [67] T. Naito, M. Ikai, M. Shirakawa, K. Fujimoto, I. Ninomiya, T. Kiguchi, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1994**, 773-775.
- [68] I. Utsunomiya, M. Ogawa, M. Natsume, *Heterocycles* **1992**, *33*, 349-356.
- [69] C. Weis, *Dissertation* **1996**, Julius-Maximilians-Univ. Würzburg.
- [70] D. Ma, H. Sun, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 6009-6016.
- [71] S. Knapp, J. J. Hale, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 2650-2651.
- [72] M. Haddad, M. Larchevêque, H. M. Tong, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 6015-6017.
- [73] B. M. Trost, D. R. Fandrick, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 823-826.
- [74] Y. Doi, M. Ishibashi, J. Kobayashi, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 4573-4580.

- [75] C. Herdeis, H. P. Hubmann, H. Lotter, *Tetrahedron Asymm.* **1994**, *5*, 119-128.
- [76] N. Langlois, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 185-187.
- [77] K. Tanaka, T. Maesoba, H. Sawanishi, *Heterocycles* **2006**, *68*, 183-192.
- [78] Y. Martin, *Dissertation* **2006**, Julius-Maximilians-Univ. Würzburg.
- [79] I. F. Cottrell, P. J. Davis, M. G. Moloney, *Tetrahedron Asymm.* **2004**, *15*, 1239-1242.
- [80] N. Langlois, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 185-187.
- [81] a) R. Huisgen in „*1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry*” (Hrsg.: A. Padwa), Wiley, New York **1984**, Bd. 1, 1-176;  
b) W. Carruthers „*Cycloaddition Reactions in Organic Synthesis*”, Pergamon Press, Oxford **1990**, 269-331;  
c) P. N. Confalone, E. M. Huie, *Org. React.* **1988**, *36*, 1-173.
- [82] a) R. Huisgen, *Angew. Chem.* **1963**, *75*, 604-637; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1963**, *14*, 565;  
b) R. Huisgen, *Angew. Chem.* **1963**, *75*, 742-754; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1963**, *14*, 633.
- [83] R. B. Woodward, R. Hoffmann, *Angew. Chem.* **1969**, *81*, 797.
- [84] R. Sustmann, H. Trill, *Angew. Chem.* **1972**, *84*, 887-888.
- [85] T. R. Hoye, D. W. Deerfield, M. R. Dick, Privatmitteilung **1994**.
- [86] a) U. Bruker, N. L. Allinger, “*Molecular Mechanics*” **1982**, Washington, ACS Monograph 177;  
b) N. S. Zefirov, *Tetrahedron* **1977**, *33*, 3193;  
c) E. J. Juaristi, *J. Chem. Educ.* **1979**, *56*, 438.
- [87] S. Dove „*Konformationsuntersuchungen und quantenchemische Rechnungen zum Mechanismus der Cycloaddition  $\alpha,\beta$ -ungesättigter- $\omega$ -azidierter Heptansäureester zu Triazolinen*“, Univ. Regensburg, Inst. Pharmazie.
- [88] M. König, *Dissertation voraussichtlich* **2009**, Julius-Maximilians-Univ. Würzburg.
- [89] J. G. Buchanan, R. E. Alan, B. D. Hewitt, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1987**, 2371-2376.
- [90] a) C. Herdeis, T. Schiffer, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 14745-14756.  
b) C. Herdeis, T. Schiffer, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 1043-1056.  
c) T. Schiffer, *Dissertation* **1998**, Julius-Maximilians-Univ. Würzburg.
- [91] a) C. Herdeis, P. Küpper, S. Plé, *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 524-529.  
b) P. Küpper, *Dissertation* **2005**, Julius-Maximilians-Univ. Würzburg.
- [92] S. K. Panday, N. Langlois, *Synth. Commun.* **1997**, *27*, 1373-1384.

- [93] a) C. Kaschinsky, Dissertation, Universität Würzburg **1995**.  
b) L. Hough, J. K. N. Jones, D. L. Mitchell, *Can. J. Chem.* **1958**, *36*, 1720-1728.  
c) H. Kold, I. Lundt, C. Pedersen, *Acta Chem. Scand.* **1994**, *48*, 675-678.
- [94] Y. Nishimura, W.-m. Wang, T. Kudo, S. Kondo, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1992**, *64*, 978-986.
- [95] D. Y. He, Z. J. Li, Z. J. Li, Y. Q. Liu, D. X. Qiu, M. S. Cai, *Synth. Commun.* **1992**, *22*, *18*, 2653-2653-2658.
- [96] C. J. F. Bichard, A. J. Fairbanks, G. W. J. Föeet, N. G. Ramsden, K. Vogt, O. Doherty, L. Pearce, D. J. Watkin, *Tetrahedron Asymm.* **1991**, *2*, *9*, 901-912.
- [97] P. L. Barili, G. Berti, G. Catelani, F. Colonna, A. Marra, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 2307-2310.
- [98] Y. Tanabe, H. Yamamoto, Y. Yoshida, T. Miyawaki, N. Utsumi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1995**, *68*, 297-300.
- [99] Y. Igarashi, M. Ichikawa, Y. Ichikawa, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1996**, *6*, *5*, 553-558.
- [100] S. G. Alvarez, M. T. Alvarez, *Synthesis* **1997**, 413-414.
- [101] D. G. Blackmond, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 2-10.
- [102] J. G. Buchanan, R. E. Alan, B. D. Hewitt, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1987**, 2371-2376.
- [103] a) F. Wegand, H. J. Bestmann, *Angew. Chem.* **1960**, *72*, 535-536.  
b) V. Franzen, *Liebigs Ann. Chem.* **1957**, *602*, 199-208.
- [104] C.-K. Sha, J. M. Liu, J. J. Young, Y.-J. Li, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 1490-1494.
- [105] S. R. Ye, M. T. McKerverey, *Chem. Rev.* **1994**, *94*, *4*, 1097-1143.
- [106] M. Gottschalk, *Diplomarbeit* **1995**, Julius-Maximilians-Univ. Würzburg.
- [107] a) M. C. Pirrung, A. T. Morehead Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 8162-8163.  
b) A. Padwa, D. J. Austin, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 1881-1899.  
c) M. Grohmann, *Dissertation* **2007**, Universität Ulm.
- [108] S. Ries, *Diplomarbeit* **2001**, Julius-Maximilians-Univ. Würzburg.
- [109] A. Padwa, D. J. Austin, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 1881-1899.
- [110] D. H. R. Barton, J. Camera, X. Cheng, S. D. Géro, J. C. Jaszberenyi, B. Quiclet-Sire, *Tetrahedron* **1992**, *48*, *42*, 9261-9276.
- [111] T. H. Webb, L. M. Thomasco, S. T. Schlachter, J. J. Gaudino, C. S. Wilcox, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 6823-6826.
- [112] C. Pale-Grosdemange, J. Chucho, *Tetrahedron* **1989**, *45*, 3397-3414.
- [113] A. Gómez-Sánchez, M. De Gracia García Martín, *Carbohydr. Res.* **1986**, *149*, 329-

- 345.
- [114] C. Uncuta, E. Bartha, C. I. Tanase, A. Tanase, O. Costan, M. Ciuca, N. Vanthuyne, C. Roussel, *Arcivoc* **2006**, *x*, 42-54.
- [115] Mündliche Mitteilung von Prof. C. Herdeis.
- [116] M. Hesse, H. Meier, B. Zeeh, „*Spektroskopische Methoden in der organischen Chemie*” Georg Thieme Verlag Stuttgart **1995**, 5. Aufl., 199.
- [117] Y. Sato, T. Nishimata, M. Mori, *Heterocycles* **1997**, *44*, 443-458.
- [118] D. Enders, J. Zhu, L. Kramps, *Liebigs Ann.* **1997**, *6*, 1101-1114.
- [119] a) J. Yoshimura, N. Hong, A. ur Rahman, K. Sato, *Chem. Lett.* **1980**, 777-778.  
b) R. W. Layer, *Chem. Rev.* **1963**, *63*, 489-510.
- [120] a) M. N. Rerick, C. H. Trottier, R. A. Daignault, J. D. DeFoe, *Tetrahedron Lett.* **1963**, *10*, 629-634.  
b) N. Kumar, M. Israel, *Can. J. Chem.* **1984**, *62*, 2585-2591.  
c) A. Crugnola, P. Lombardi, C. Gandolfi, F. Arcamone, *Gazz. Chim. Ital.* **1981**, *111*, 395-400.
- [121] D. Barbry, P. Champagne, *Synth. Commun.* **1995**, *25*, 3503-3508.
- [122] a) K. Bock, I. Lundt, C. Pedersen, *Carbohydr. Res.* **1981**, *90*, 17-26.  
b) K. Bock, I. Lundt, C. Pedersen, *Carbohydr. Res.* **1982**, *104*, 79-85.
- [123] Patent: WO 2005/003374, PTC/US2004/021281.
- [124] a) H. Takahata, Y. Uchida, T. Momose, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 7201-7208.  
b) H. Takahata, Y. Uchida, T. Momose, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 4123-4124.
- [125] a) S. Gräf, M. Braun, *Liebigs Ann. Chem.* **1993**, 1091-1098.  
b) G. Nakaminami, S. Shioi, Y. Sugiyama, S. Isemura, M. Shibuya, M. Nakagawa, *Bull. Chem. Soc. Jap.* **1972**, *45*, 2624-2634.
- [126] M. P. Doyle, J. S. Tedrow, A. B. Dyatkin, C. J. Spaans, D. G. Ene, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 8907-8915.
- [127] P. O. Miranda, F. Estevez, J. Quintana, C. I. Garcia, I. Brouard, J. I. Padron, J. P. Pivel, J. Bermejo, *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 292-295.
- [128] B. M. Malle, I. Lundt, R. H. Furneaux, *J. Carbohydr. Chem.* **2000**, *19*, 573-583.
- [129] a) L. Alcaraz, J. J. Harnett, C. Mioskowski, J. P. Martel, T. Le Gall, D.-S. Shin, J. R. Falck, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 5449-5452.  
b) D. F. Taber, Z. Zhang, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 926-933.  
c) A. Fuerstner, M. D. B. Fenster, B. Fasching, C. Cedrickx, K. Radkowski, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 5510-5515.

- d) M. W. Bedore, S.-K. Chang, L. A. Paquette, *Org. Lett.* **2007**, 9, 513-516.
- e) W. Felzmann, D. Castagnolo, D. Rosenbeiger, J. Mulzer, *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 2182-2186.
- [130] G. Huang, R. I. Hollingsworth, *Tetrahedron* **1998**, 54, 1355-1360.
- [131] G. Wang, R. I. Hollingsworth, *Tetrahedron Asymm.* **1999**, 10, 1895-1901.
- [132] Information zur Basizität: *tert*-Butylat kann Trimethylsulfoniumsalze deprotonieren: E. Block „*Reactions of organosulfur compounds*“ Academic Press Inc. New York **1978**, 91-127.
- [133] a) E. J. Corey, M. Chaykovsky, *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, 84, 3782-3783.  
b) V. Franzen, H.-E. Driesen, *Tetrahedron Lett.* **1962**, 661-662.  
c) E. J. Corey, M. Chaykovsky, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, 87, 1353-1364.
- [134] E. D. Butova, A. A. Fokin, P. R. Schreiner, *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 5689-5696.
- [135] a) J. J. Harnett, L. Alcaraz, C. Mioskowski, J.-P. Martel, T. Le Gall, D.-S. Shin, J. R. Falck, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 2009-2012.  
b) Alkenbildung ist ebenfalls möglich: J.-H. Kim, R. J. Kulawiec, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 3107, 3110.
- [136] a) J. E. Baldwin, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1976**, 18, 734-736.  
b) J.E. Baldwin, J. Cutting, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1976**, 18, 736-738.
- [137] a) M. Orena, G. Porzi, S. Sandri, *J. Chem. Res. Miniprint* **1990**, 11, 2701-2711.  
b) R. Lepine, A.-C. Carbonnelle, J. Zhu, *Synlett* **2003**, 10, 1455-1458.  
c) K. Mori, T. Kinsho, *Liebigs Ann. Chem.* **1991**, 12, 1309-1316.  
d) H. Nogami, M. Kanai, M. Shibasaki, *Chem. Pharm. Bull.* **2003**, 51, 702-709.
- [138] P. E. Maligres, S. A. Weissman, V. Upadhyay, S. J. Cianciosi, R. A. Reamer, R. M. Purick, J. Sager, K. Rossen, K. K. Eng, D. Askin, R. P. Volante, P. J. Reider, *Tetrahedron* **1996**, 52, 3327-3338.
- [139] a) D. Culshaw, P. Grice, S. V. Ley, G. A. Strange, *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 5837-5840.  
b) T. Nakata, T. Suegana, K. Nakashima, T. Oishi, *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 6529-6532.  
c) I. Rochigneux, M.-L. Fontanel, J.-C. Malanda, A. Doutheau, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 2017-2020.
- [140] F. J. Sardina, A. Mourino, *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 1264-1269.
- [141] J. Song, R. I. Hollingsworth, *Tetrahedron Asymm.* **2001**, 12, 387-391.
- [142] J. Cardellach, J. Font, R. M. Ortuño, *J. Heterocycl. Chem.* **1984**, 21, 327-331.

- [143] a) I. Lundt, R. Madsen, *Top. Curr. Chem.* **2001**, *215*, 177.  
b) N. C. Chaudhuri, A. Moussa, A. Stewart, J. Wang, R. Storer, *Org. Process Res. Dev.* **2005**, *9*, 457-465.
- [144] S.-Y. Han, M. M. Joullié, V. V. Fokin, N. A. Petasis, *Tetrahedron: Asymm.* **1994**, *5*, 2535-2562.
- [145] a) P. T. Ho, N. Davies, *Synthesis* **1983**, *6*, 462.  
b) P. A. Zunszain, O. Varela, *Tetrahedron Asymm.* **2000**, *11*, 765-772.  
c) N. Kurokawa, Y. Ohfuné, *Tetrahedron* **1993**, *28*, 6195-6222.
- [146] G. B. Payne, *J. Org. Chem.* **1962**, *27*, 3819.
- [147] H. Kold, I. Lundt, C. Pederson, *Acta Chem. Scand.* **1994**, *48*, 675-678.
- [148] a) J.-F. Lavallée, C. Spino, R. Ruel, K. T. Hogan, P. Deslongchamps, *Can. J. Chem.* **1992**, *70*, 1406-1426.  
b) G. Nakaminami, M. Nakagawa, S. Shioi, Y. Sugiyama, S. Isemura, M. Shibuya, *Tetrahedron Lett.* **1967**, *40*, 3983-3987.
- [149] S. Graef, M. Braun, *Liebigs Ann. Chem.* **1993**, *10*, 1091-1098.
- [150] a) M. Bauer, M. E. Maier, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2205-2208.  
b) R. Zibuck, J. M. Streiber, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 4717-4719.
- [151] M. J. Bougault, *Compt. rend.* **1904**, *139*, 864.
- [152] a) M. D. Dowle, D. I. Davies, *Chem. Soc. Rev.* **1979**, *8*, 171-197.  
b) G. Cardillo, M. Orena, *Tetrahedron* **1990**, *46*, 3321-3408.
- [153] A. R. Chamberlin, M. Dezube, P. Dussault, M. C. McMills, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 5819-5825.
- [154] a) A. R. Chamberlin, R. L. Jr. Mulholland, S. D. Kahn, W. J. Hehre, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 672.  
b) J. I. Seemann, *Chem. Rev.* **1983**, *83*, 83.
- [155] a) D. L. Selwood, K. Carter, R. J. Young, K. S. Jandu, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1996**, *6*, 991-994; Anmerkung: *cis*-Lacton **4** wurde fälschlicherweise als *trans*-Lacton abgebildet.  
b) T. Miwa, K. Narasaka, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* **1984**, 1093-1096.
- [156] S. Knapp, F. S. Gibson, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 4802-4809.
- [157] S. Bräse, C. Gil, K. Knepper, V. Zimmermann, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 5320-5374.
- [158] a) M. Larchevêque, J. Lalande, *Tetrahedron* **1984**, *40*, 1061-1065.  
b) C. Harcken, R. Brückner, *Synlett* **2001**, *5*, 718-721.
- [159] H. C. Brown, S. Narasimhan, Y. M. Choi, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 4702-4708.

- [160] Reduktion mit Li und Ca:
- a) K. C. Nicolaou, J. Li, G. Zenke, *Helv. Chim. Acta* **2000**, 83, 1977-2006.
  - b) H.-O. Kim, *Synth. Commun.* **1998**, 28, 1713-1720.
  - c) E. J. Corey, S. Soongyu, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 2765-2768.
- [161] a) B. G. Davis, A. J. Fairbanks „*Carbohydrate Chemistry*” *Oxford Chemistry Primers, Oxford University Press Inc. New York* **2002**, 1. Aufl., 43-48.  
b) Jeremy Robertson „*Protecting Groups*” *Oxford Chemistry Primers, Oxford University Press Inc. New York* **2000**, 1. Aufl., 18-45.
- [162] W. T. Haskins, R. M. Hann, C. S. Hudson, *J. Am. Chem. Soc.* **1943**, 65, 1663.
- [163] a) N. Bagget, K. W. Buck, A. B. Foster, J. M. Webber, *J. Chem. Soc.* **1965**, 3401.  
b) H. B. Wood Jr., H. W. Diehl H. G. Fletcher Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, 79, 1986.
- [164] S. J. Angyal, R. J. Beveridge, *Carbohydr. Res.* **1978**, 65, 229.
- [165] N. Baggett, J. M. Duxbury, A. B. Foster, J. M. Webber, *Carbohydr. Res.* **1966**, 2, 216.
- [166] T. G. Bonner, E. J. Bourne, P. J. V. Cleare, D. Lewis, *J. Chem. Soc. B* **1968**, 827-830.
- [167] a) T. K. Chakraborty, K. K. Gangakhedkar, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 1897-1898.  
b) T. K. Chakraborty, K. A. Hussain, D. Thippeswamy, *Tetrahedron* **1995**, 51, 3873-3880.  
c) J. Fitremann, A. Duréault, J.-C. Depezay, *Tetrahedron* **1995**, 51, 9581-9594.
- [168] a) T. Kajimoto, K. K.-C. Liu, R. L. Pederson, Z. Zhong, Y. Ichikawa, J. A. Porco, C.-H. Wong, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 6187-6196.  
b) J. M. Gardiner, C. R. Loyns, *Tetrahedron* **1995**, 51, 11515-11530.
- [169] a) A. Willeit, E. P. Müller, P. Peringer, *Helv. Chim. Acta* **1983**, 66, 2467-2480.  
b) E. P. Müller, *Helv. Chim. Acta* **1982**, 65, 1617-1626.
- [170] P. Pöchlauser, E. P. Müller, P. Peringer, *Helv. Chim. Acta* **1984**, 67, 1238-1247.
- [171] a) M. J. S. Dewar, G. P. Ford, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, 101, 783-791.  
b) J. F. Bunnett, R. L. McDonald, F. P. Olsen, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, 96, 2855-2861.
- [172] a) M. Federspiel, R. Fischer, M. Hennig, H.-J. Mair, T. Oberhauser, G. Rimmler, T. Albiez, J. Bruhin, H. Estermann, C. Gandert, V. Göckel, S. Götzö, U. Hoffmann, G. Huber, G. Janatsch, S. Lauper, O. Röckel-Stäbler, R. Trussardi, A. G. Zwahlen, *Org. Proc. Res. Dev.* **1999**, 3, 266-274.  
b) H.-J. Mair (Hoffmann-La Roche A.G.), EP 1112999-A2, (priority date: 3.12.1999).
- [173] A. J. Mancuso, D. Swern, *Synthesis* **1981**, 165-185.
- [174] H. Kobler, R. Munz, G. Al Gasser, G. Simchen, *Liebigs Ann. Chem.* **1978**, 12, 1937-

- 1945.
- [175] a) C. Schotten, Ber. **1884**, *17*, 2544.  
b) E. Baumann, Ber. **1886**, *19*, 3218.
- [176] Y. Sasaki, A. Niida, T. Tsuji, A. Shigenaga, N. Fujii, A. Otaka, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 4969-4979.
- [177] T. P. Brady, S. H. Kim, K. Wen, E. A. Theodorakis, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 739-742; *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 757-760.
- [178] E. Delfourne, R. Kiss, L. L. Corre, F. Dujols, J. Bastide, F. Collignon, B. Lesur, A. Frydman, F. Darro, *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 3536-3545.
- [179] T. T. Tidwell, *Synthesis* **1990**, 857-870.
- [180] K. E. Pfitzner, J. G. Moffatt, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 3027.
- [181] a) S. Wawzonek, J. N. Kellen, *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 2058-2061.  
b) S. L. Cosgrove, W. A. Waters, *J. Chem. Soc.* **1949**, 909.
- [182] a) F. D. Chattaway, O. G. Backeberg, *J. Chem. Soc.* **1923**, *123*, 2999-3003.  
b) R. Fort, L. Denivelle, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1954**, 1109-1115.  
c) T. Nakatsuka, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* **1982**, 369-372.
- [183] L. F. Tietze, T. Eicher „*Reaktionen und Synthesen*“ Georg Thieme Verlag Stuttgart **1991**, 2. Aufl., p. 456-458.
- [184] J. de Blas, J. C. Carretero, E. Dominguez, *Tetrahedron Lett.* 1994, *35*, 4603-4606.
- [185] R. Gigg, R. Conant, *Carbohydr. Res.* **1982**, *100*, C5-C9.
- [186] a) J. T. Link, S. Raghavan, S. J. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 552-553.  
b) J. T. Link, S. Raghavan, M. Gallant, S. J. Danishefsky, T. C. Chou, L. M. Ballas, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 2825-2842.
- [187] a) S. Iwana, S. Katsumura, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1994**, *67*, 3363-3365.  
b) T. Ishizuka, K. Morooka, S. Ishibuchi, T. Kunieda, *Heterocycles* **1996**, *42*, 837-848.
- [188] a) K. J. Wilson, M. Sabat, G. J. McGarvey, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 6180-6181.  
b) L. Banfi, A. Basso, G. Guanti, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 3249-3268.
- [189] a) R. Baker, J. C. Head, C. J. Swain, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1988**, 85-95.  
b) E. J. Corey, S. Choi, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 6969-6972.
- [190] a) D. E. Ward, B. F. Kaller, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 407-410.  
b) D. E. Ward, B. F. Kaller, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 4230-4238.  
c) D. Urban, T. Skrydstrup, J.-M. Beau, *Chem. Commun.* **1998**, *9*, 955-956.
- [191] a) M. Osajda, J. Mlochowski, *Pol. J. Chem.* **2002**, *76*, 953-958.

- b) T. L. Sommerfeld, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta* **1993**, *76*, 1702-1714.
- [192] a) M. Hongu, N. Funami, Y. Takahashi, K. Saito, K. Arakawa, M. Matsumoto, H. Yamakita, K. Tsujihara, *Chem. Pharm. Bull.* **1998**, *46*, 1545-1555.  
b) Y. Zhou, P. O. P. Ts'ó, *Nucleosides Nucleotides* **1996**, *15*, 1635-1648.
- [193] J. D. Buynak, M. N. Rao, H. Pajouhesh, R. Y. Chandrasekaran, K. Finn, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 4245-4252.
- [194] M. P. Doyle, W. Hu, A. G. H. Wee, Z. Wang, S. C. Duncan, *Organic Lett.* **2003**, *5*, 407-410.
- [195] T. Akiyama, H. Nishimoto, S. Ozaki, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1990**, *63*, 3356-3357.
- [196] a) A. B. Smith, T. A. Rano, N. Chida, G. A. Sulikowski, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 1136-1138.  
b) T. Iida, K. Hori, K. Nomura, E. Yoshii, *Heterocycles* **1994**, *38*, 1839-1844.
- [197] a) H. McAlonan, P. J. Stevenson, N. Thompson, A. B. Treacy, *Syn. Lett.* **1997**, *12*, 1359-1360.  
b) D. Potts, P. J. Stevenson, N. Thompson, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 275-278.
- [198] D. Enders, S. Wallert, J. Runsink, *Synthesis* **2003**, *12*, 1856-1868.
- [199] a) A. P. Esteves, M. E. Silva, L. M. Rodrigues, A. M. F. Oliveira-Campos, R. Hrdina, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 9040-9043.  
b) A. R. Derzhinskii, V. E. Kalugin, E. N. Prilezhaeva, *Bull. Acad. Sci. USSR Div. Chem. Sci. (Engl. Transl.)* **1985**, *34*, 1484-1494; *Izv. Akad. Nauk SSSR Ser. Khim.* **1985**, *7*, 1623-1634.  
c) V. N. Mikhailova, A. D. Bulat, L. A. Ezhova, *J. Org. Chem. USSR (Engl. Transl.)* **1987**, *23*, 2073-2076; *Zh. Org. Khim.* **1987**, *23*, 2351-2354.
- [200] E. Alvarez, M. T. Diaz, R. Perez, J. L. Ravelo, A. Regueiro, *J. Org. Chem.* **1994**, *10*, 2848-2876.
- [201] H.-X. Jin, Q. Zhang, H.-S. Kim, Y. Wataya, H.-H. Liu, Y. Wu, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 7699-7711.
- [202] H. Makabe, Y. Kimura, M. Higuchi, H. Konno, M. Murai, H. Miyoshi, *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 3119-3130.
- [203] J. Lehmann, L. Ziser, *Carbohydr. Res.* **1987**, *169*, 53-67.
- [204] T. A. Blumenkopf, *Synth. Commun.* **1986**, *16*, 139-147.
- [205] W. Flitsch, W. Lubisch, *Chem. Ber.* **1984**, *117*, 1424-1435.
- [206] a) M. A. Blanchette, W. Choy, J. T. Davis, A. P. Essinfeld, S. Masamune, W. R. Roush, T. Sakai, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 2183-2186.

- b) M. W. Rathke, M. Nowak, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 2624-2626.
- [207] D. Enders, B. Jandeleit, S. von Berg, *J. Organomet. Chem.* **1997**, *533*, 219-236.
- [208] a) C. Hager, R. Miethchen, H. Reinke, *J. Fluorine Chem.* **2000**, *104*, 135-142.  
b) U. Fischer, F. Schneider, *Helv. Chim. Acta* **1980**, *63*, 1719-1727.
- [209] A. M. van Leusen, B. A. Reith, R. J. Mulder, J. Strating, *Angew. Chem.* **1971**, *83*, 290-291; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1971**, *10*, 271-272.
- [210] B. M. Trost, P. Seoane, S. Mignani, M. Acemoglu, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 7487-7500.
- [211] W. H. Pearson, D. A. Hutta, W. Fang, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 8326-8332.
- [212] a) D. Seyferth, R. S. Marmor, P. Hilbert, *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 1379-1385.  
b) J. C. Gilbert, U. Weerasooriya, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 1837-1845.
- [213] a) S. Ohira, *Synth. Commun.* **1989**, *19*, 561-564.  
b) S. Müller, B. Liepold, G. J. Roth, H. J. Bestmann, *Synlett* **1996**, 521-522.  
c) S. D. Zanatta, *Aust. J. Chem.* **2007**, *60*, 963.
- [214] K. Miwa, T. Aoyama, T. Shioiri, *Synlett* **1994**, 107-108.
- [215] A. M. Van Leusen, J. Strating, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1965**, *84*, 151-164.
- [216] J. B. F. N. Engberts, J. Strating, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1965**, *84*, 140-150.
- [217] J. B. F. N. Engberts, J. Strating, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1964**, *83*, 733-736.
- [218] C. Plessis, D. Uguen, A. De Cian, J. Fischer, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 5489-5493.
- [219] R. A. Weatherhead-Kloster, E. J. Corey, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 171-174.
- [220] A. Padwa, Y. S. Kulkarni, Z. Zhang, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 4144-4153.
- [221] a) C. R. Holmquist, E. J. Roskamp, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 3258-3260.  
b) C. R. Holmquist, E. J. Roskamp, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 1131-1134.
- [222] A. Padwa, S. F. Hornbuckle, Z. Zhang, L. Zhi, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 5297-5299.
- [223] R. Brückner, „*Reaktionsmechanismen*“ **2003**, 2. Aufl., Spektrum Akad. Verl., Heidelberg, Berlin, 605-609.
- [224] S. R. Angle, S. Z. Shaw, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 5227-5232.
- [225] L. A. Arias, D. Arbelo, A. Alzérreca, J. A. Prieto, *J. Heterocycl. Chem.* **2001**, *38*, 29-33.
- [226] a) W. S. Wadsworth Jr., W. D. Emmons, *J. Org. Chem.* **1964**, *29*, 2816-2820.  
b) P. H. Lambert, M. Vaultier, R. Carrie, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 5352-5356.  
c) Khoukhi N., M. Vaultier, R. Carrie, *Tetrahedron* **1987**, *43*, 1811-1822.  
d) C. Carité, J. P. Alazard, K. Ogino, C. Thal, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 7011-7014.
- [227] a) S. Fatutta, G. Pitacco, E. Valentin, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1986**, 2111-2116.

- b) C. C. Fortes, C. F. D. Garrote, *Synth. Commun.* **1997**, 27, 2993-3026.
- c) L. A. Arias, D. Arbelo, A. Alzerreca, J. A. Prieto, *J. Heterocycl. Chem.* **2001**, 38, 29-34.
- d) L. Field, J. E. Lawson, J. W. McFarland, *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, 78, 4389-4394.
- [228] I. W. Harvey, E. D. Phillips, G. H. Whitman, J. A. Hueso-Rodriguez, S. W. Elson, *Tetrahedron* **1997**, 53, 6493-6508.
- [229] a) N. Sakai, Y. Ohfuné, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 998-1010.
- b) S. Klutchko, J. M. Hamby, M. Reily, M. D. Taylor, J. C. Hodges, *Synth. Commun.* **1993**, 23, 971-983.
- c) A. Dondoni, D. Perrone, P. Merino, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1991**, 18, 1313-1314.
- [230] S. Conti, S. Cossu, G. Giacomelli, M. Falorni, *Tetrahedron* **1994**, 50, 13493-13500.
- [231] J. S. R. Kumar, A. Datta, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 1381-1384.
- [232] D. J. Hart, V. Leroy, *Tetrahedron* **1995**, 51, 5757-5770.
- [233] J. P. Michael, C. B. de Koning, T. J. Malefetse, I. Yillah, *Org. Biomol. Chem.* **2004**, 2, 3510-3517.
- [234] K. Eiter, *Liebigs Ann. Chem.* **1962**, 658, 91-99.
- [235] a) I. Hideo, W. Yohya, K. Chihiro, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 5534-5535.
- b) M. Akikazu, N. Sadamu, O. Toru, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 9109-9119.
- c) T. Ichiro, F. Takao, *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **1993**, 57, 648-652.
- [236] A. Butenandt, E. Hecker, M. Hopp, W. Koch, *Liebigs Ann. Chem.* **1962**, 658, 39-64.
- [237] a) H. O. House, T. H. Cronin, *J. Org. Chem.* **1965**, 30, 1061-1070.
- b) B. S. H. Jung, Y. S. Lee, H. Park, D.-S. Kwon, *Bull. Korean Chem. Soc.* **1994**, 15, 1132-1133.
- c) J. K. T. Matikainen, S. A. A. Kaltia, T. A. Hase, *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 2685-2688.
- [238] R. W. Hoffmann, F. Schäfer, E. Haeberlin, T. Rhode, K. Körber, *Synthesis* **2000**, 14, 2060-2068.
- [239] J. Barluenga, F. González-Bobes, S. R. Ananthoju, M. A. García-Martín, J. M. Gonzáles, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 3389-3392.
- [240] J. Barluenga, M. A. Rodríguez, P. J. Campos, *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 3104-3106.
- [241] N. Akbulut, D. Hartsough, J.-I. Kim, G. B. Schuster, *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 2549-2556.
- [242] M. Huckstep, R. J. K. Taylor, *Synthesis* **1982**, 881-882.

- [243] R. N. Bream, S. V. Ley, B. McDermott, P. A. Procopiou, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **2002**, 2237-2242.
- [244] P. Vinczer, Z. Juvancz, L. Novák, C. Szántay, *Acta Chim. Hung.* **1990**, *127*, 581-585.
- [245] M. Kimura, M. Shimizu, S. Tanaka, Y. Tamaru, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 3709-3718.
- [246] a) R. Ideses, A. Shani, *Tetrahedron* **1989**, *11*, 3523-3534.  
b) H. Wenfang, Z. Jun, X. Wenjing, D. Yanneng, *Phosphorous, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **1989**, *46*, 99-104.
- [247] J. Liu, J. J. Swidorski, S. D. Peters, R. P. Hsung, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 3898-3902.
- [248] a) D. Enders, S. Wallert, J. Runsink, *Synthesis* **2003**, *12*, 1856-1868.  
b) Y. Gai, M. Julia, J.-N. Verpeaux, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1996**, *133*, 805-816.
- [249] a) T. V. Hansen, L. Skatteboel, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 2809-2812.  
b) S. Li, R. Xu, D. Bai, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 3463-3466.  
c) M. Chodynski, W. Wojciechowska, S. J. Halkes, J.-P. van de Velde, A. Kutner, *Steroids* **1997**, *62*, 546-553.
- [250] a) J. M. Bailey, D. Craig, P. T. Gallagher, *Syn. Lett.* **1999**, *1*, 132-134.  
b) S. E. N. Mohamed, P. Philip, D. A. Whiting, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1983**, *13*, 738-739.
- [251] a) I. Das, C. G. Suresh, J.-L. Décout, T. Pathak, *Carbohydr. Res.* **2008**, *343*, 1287-1296.  
b) A. C. Brown, L. A. Carpino, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 1749-1750.  
c) G. H. Lee, H. K. Lee, E. B. Choi, B. T. Kim, C. S. Pak, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 5607-5608.
- [252] a) Y. Masui, N. Chino, S. Sakakibara, *Bull. Chem. Soc. Jap.* **1980**, *53*, 464-468.  
b) P. Sieber, *Tetrahedron Letters* **1987**, *28*, 1637-1640.  
c) B. F. Lundt, N. L. Johansen, A. Volund, J. Markussen, *Int. J. Pept. Protein Res.* **1978**, *12*, 258-268.
- [253] G. O. Dudek, E. P. Dudek, *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 2407.
- [254] S. Trippett, D. M. Walker, *J. Chem. Soc.* **1961**, 1266-1272.
- [255] F. Dale, *Acta. Chem. Scand.* **1979**, *24*, 3772.
- [256] R. K. Boeckmann, Jr., P. Shao, J. J. Mullins, *Org. Synth.* **2004**, *10*, 696-701.
- [257] K. Somekawa, H. Okuhira, M. Sendayama, T. Suishu, T. Shimo, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 5708-5712.
- [258] C. Fernandez-Garcia, M. A. McKervery, *Tetrahedron Asymm.* **1995**, *6*, 2905-2906.
- [259] A. Fleetwood, N. A. Hughes, *Carbohydrate Research* **1999**, *317*, 204-209.

- [260] E. V. Carstensen, H. I. Duynstee, G. A. van der Marel, J. H. van Boom, J. Nielsen, H. S. Overkleeft, M. Overhand, *J. Carbohydr. Chem.* **2003**, *22*, 241-252.
- [261] Clin-Midy, *Chem. Abstr.* **1975**, *83*, 10110.
- [262] J. Kitajima, T. Ishikawa, Y. Tanaka, Y. Ida, *Chem. Pharm. Bull.* **1999**, *47*, 988-992.
- [263] C.-H. Tan, A. B. Holmes, *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 1845-1854.
- [264] C. Neri, J. M. J. Williams, *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345*, 835-848.
- [265] J. Nasser, E. About-Jaudet, N. Collignon, *Phosphorous, Sulfur and Silicon* **1990**, *54*, 171-179.
- [266] W. H. Pearson, K.-C. Lin, Y.-F. Poon, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 5814-5819.
- [267] V. Padmavathi, B. C. O. Reddy, D. R. C. V. Subbaiah, A. Padmaja, *Indian J. Chem. B Org.* **2004**, *43*, 2456-2458.
- [268] V. Padmavathi, P. Thriveni, B. J. M. Reddy, A. Padmaja, *J. Heterocycl. Chem.* **2005**, *42*, 113-116.
- [269] W. O. Moss, E. Wakefield, M. F. Mahon, K. C. Molloy, R. H. Bradbury, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 7551-7564.
- [270] D. J. Hart, J. Li, W. Wu, A. P. Kozikowski, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 15, 5023-5033.
- [271] C. Jousse, D. Desmaële, *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, *4*, 909-916.
- [272] T. Ando, Y. Katagiri, M. Uchiyama, *Agric. Biol. Chem.* **1985**, *49*, 413-422.
- [273] L. F. Tietze, T. Eicher „*Reaktionen und Synthesen*“ Georg Thieme Verlag Stuttgart **1991**, 2. Aufl., p. 100.
- [273] M. Huckstep, R. J. K. Taylor, *Synthesis Commun.* **1982**, 881-882.
- [274] Y. Watanabe, H. Iida, C. Kibayashi, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 4088-4097.
- [275] A. El-Batta, C. Jiang, W. Zhao, R. Anness, A. L. Cooksy, M. Bergdahl, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 5244-5259.
- [276] F. Frappier, M. Jouany, A. Marquet, A. Olesker, J.-C. Tabet, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 2257-2261.
- [277] B. K. Campbell, K. N. Campbell, *J. Am. Chem. Soc.* **1938**, *60*, 1372-1376.
- [278] X. Han, S. N. Crane, E. J. Corey, *Org. Lett.* **2000**, *22*, 3437-3438.



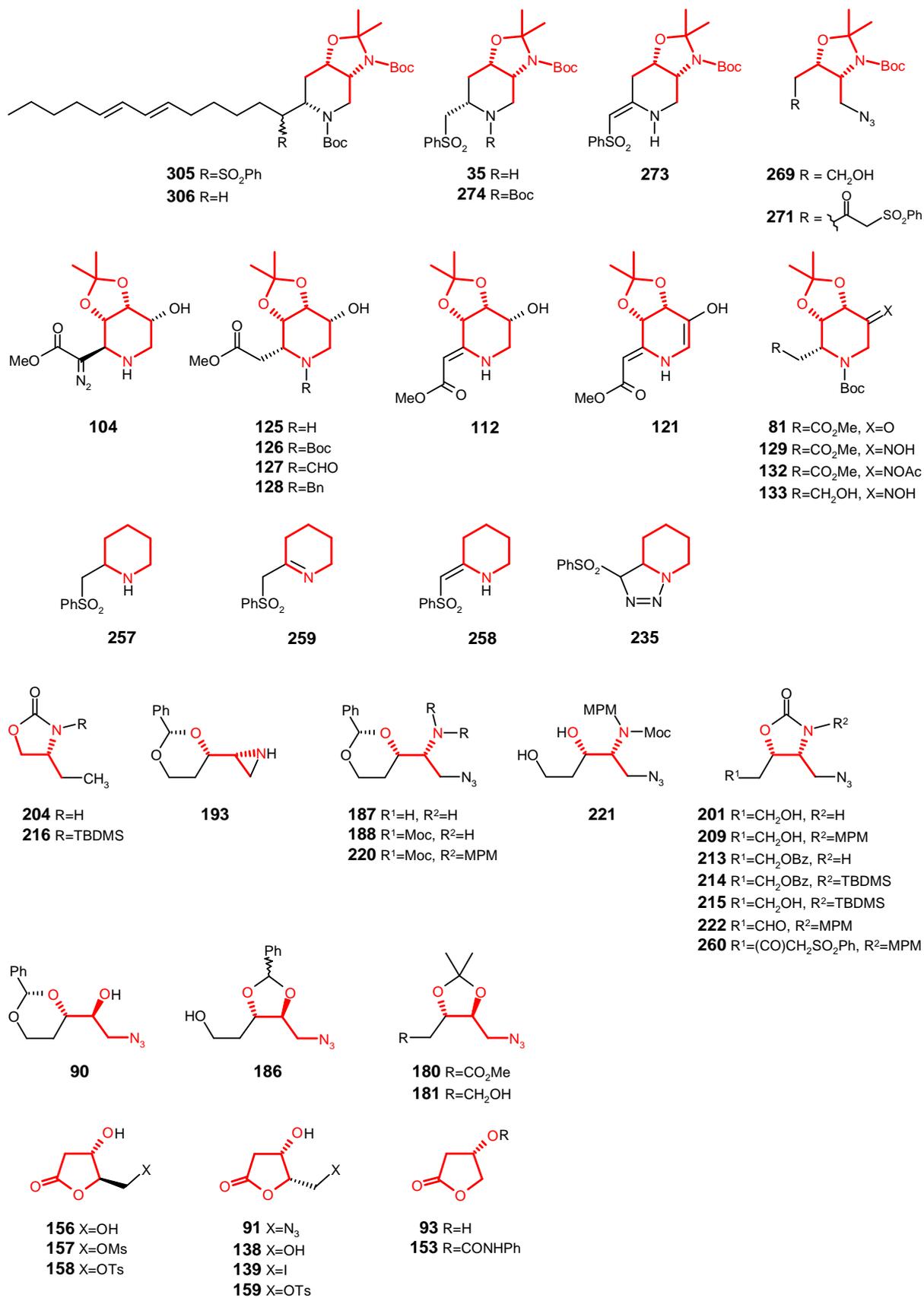
## V ANHANG

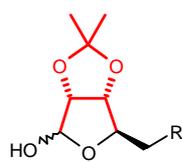


## 13 Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung	Me	Methyl
Abs.	Absolut	Moc	Methoxycarbonyl
Ac	Acetyl	MPM	<i>para</i> -Methoxybenzyl
AD-mix	Asymmetric dihydroxylation mixture	MS	Massenspektrum
Äq.	Äquivalent	Ms	Methansulfonyl
Ausb.	Ausbeute	NaHMDS	Natrium-bis(trimethylsilyl)amid
9-BBN	9-Bora-bicyclo[3.3.1]nonan	NCS	<i>N</i> -Chlorsuccinimid
Bn	Benzyl	NEt <sub>3</sub>	Triethylamin
Boc	<i>tert.</i> -Butoxycarbonyl-	NMO	<i>N</i> -Methylmorpholin- <i>N</i> -oxid
BOM	Benzyloxymethyl-	NMR	Kernresonanz
br.	breit	NOE	Kern-Overhauser-Effekt
Bu	Butyl	od.	oder
Bz	Benzoyl	<i>p</i>	<i>para</i>
Cbz	Carboxybenzyl	P.	Pseudodistoma
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]-7-undecen	PCC	Pyridiniumchlorochromat
DC	Dünnschicht Chromatographie	Pd/C	Palladium auf Aktivkohle
<i>de</i>	diastereomeric excess	Ph	Phenyl
DIAD	Diisopropylazodicarboxylat	Piv	Pivaloyl
DIBALH	Diisobutylaluminiumhydrid	ppm	parts per million
DIPEA	Diisopropylethylamin	<i>p</i> -TsOH	<i>para</i> -Toluolsulfonsäure
DMAP	<i>para</i> -Dimethylaminopyridin	Py	Pyridin
DMF	Dimethylformamid	q.	quartär
DMP	Dess-Martin Periodinan	R <sub>f</sub>	Retentionsfaktor
DMSO	Dimethylsulfoxid	s.	siehe
DPPA	Diphenylphosphorylazid	Schmp.	Schmelzpunkt
<i>E</i>	Entgegen	Sdp.	Siedepunkt
<i>ee</i>	enantiomeric excess	<i>t</i>	<i>tertiär</i>
Et	Ethyl	Tab.	Tabelle
<i>et al.</i>	und andere	TBDMS	<i>tert.</i> -Butyldimethylsilyl-
ges.	gesättigt	TBDPS	<i>tert.</i> -Butyldiphenylsilyl-
HBA	Bromwasserstoffsäure	Temp.	Temperatur
HMPA	Hexamethylphosphorsäuretriamid	TEMPO	2,2,6,6-Tetramethylpiperidinyloxy
HWE	Horner-Wadsworth-Emmons	<i>tert</i>	<i>tertiär</i>
i. Vak.	im Vakuum	TFA	Trifluoressigsäure
IBX	1-Hydroxy-1,2-benziodoxol-3(1H)-on-1-oxid	TFAA	Trifluoressigsäureanhydrid
IC <sub>50</sub>	mittlere inhibitorische Konzentration	THF	Tetrahydrofuran
<i>i</i> -Pr	Isopropyl	TMS	Trimethylsilyl-
<i>J</i>	Kopplungskonstante	TPAP	Tetrapropylammoniumperruthenat
K	Kelvin	Ts	<i>para</i> -Toluolsulfonyl-
konz.	konzentriert	verd.	verdünnte(r)
LD	letale Dosis	vgl.	vergleiche
LDA	Lithiumdiisopropylamid	w%	Gewichtsprozent
MCPBA	3-Chlorperoxybenzoesäure	Z	Zusammen
		z.B.	zum Beispiel
		δ	Delta (chemische Verschiebung)

## 14 Formelübersicht

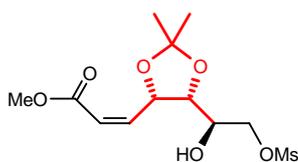




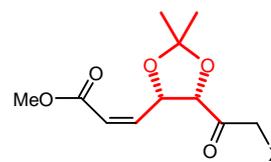
**83** R=N<sub>3</sub>  
**97** R=OH  
**98** R=OMs ( $\alpha$ - und  $\beta$ -Isomer)



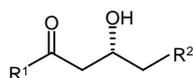
**99**



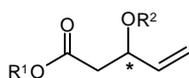
**115**



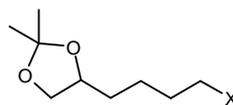
**117** X=OMs  
**118** X=N<sub>3</sub>



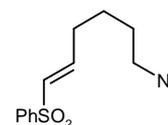
**146** R<sup>1</sup>=OEt, R<sup>2</sup>=Br  
**148** R<sup>1</sup>=NHBN, R<sup>2</sup>=OH  
**149** R<sup>1</sup>=NBnMe, R<sup>2</sup>=OH  
**150** R<sup>1</sup>=N , R<sup>2</sup>=OH



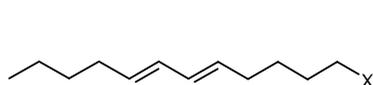
(*R/S*)-**173** R<sup>1</sup>=*t*Bu, R<sup>2</sup>=OH  
(*R*)-**173** R<sup>1</sup>=*t*Bu, R<sup>2</sup>=OH  
(*S*)-**174** R<sup>1</sup>=*t*Bu, R<sup>2</sup>=OAc  
(*R*)-**178** R<sup>1</sup>=NH<sub>2</sub>, R<sup>2</sup>=OH



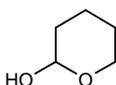
**226** X=OH  
**227** X=OMs  
**228** X=N<sub>3</sub>



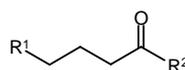
**234**



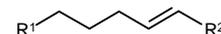
**286** X=I  
**290** X=OH



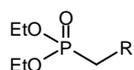
**292**



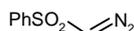
**229** R<sup>1</sup>=CH<sub>2</sub>N<sub>3</sub>, R<sup>2</sup>=H  
**253** R<sup>1</sup>=CH<sub>2</sub>N<sub>3</sub>, R<sup>2</sup>=CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>Ph  
**256** R<sup>1</sup>=CH<sub>2</sub>N<sub>3</sub>, R<sup>2</sup>=OMe  
**287** R<sup>1</sup>=CH<sub>2</sub>I, R<sup>2</sup>=H  
**291** R<sup>1</sup>=CHO, R<sup>2</sup>=OMe  
**302** R<sup>1</sup>=CH<sub>2</sub>OH, R<sup>2</sup>=OMe  
**303** R<sup>1</sup>=CH<sub>2</sub>Br, R<sup>2</sup>=OMe



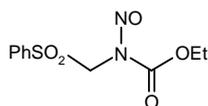
**284** R<sup>1</sup>=CHO, R<sup>2</sup>=CO<sub>2</sub>Me (E/Z)  
**297** R<sup>1</sup>=Me, R<sup>2</sup>=CO<sub>2</sub>Me  
**298** R<sup>1</sup>=Me, R<sup>2</sup>=CH<sub>2</sub>OH  
**299** R<sup>1</sup>=Me, R<sup>2</sup>=CH<sub>2</sub>Br  
**300** R<sup>1</sup>=Me, R<sup>2</sup>=CH<sub>2</sub>PPh<sub>3</sub><sup>+</sup> Br<sup>-</sup>



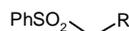
**223** R=SO<sub>2</sub>Ph  
**231** R=SPh



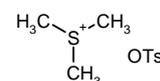
**224**



**247**



**242** R=NHMoc  
**243** R=CO<sub>2</sub>Me  
**244** R=CONHNH<sub>2</sub>



**141**



*„Der gerade Weg ist der kürzeste,  
aber es dauert meist am längsten,  
bis man auf ihm zum Ziele gelangt.“*

(Georg Christoph Lichtenberg)