

Stereoselektive Synthese
verschiedener β -Amino- und *Microcos*-
Piperidinderivate

Versuche zur Totalsynthese von (+)-Microconin

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

Vorgelegt von
Martin König
aus
Würzburg

Würzburg 2009

Eingereicht am: _____

Bei der Fakultät für Chemie und Pharmazie

1. Gutachter: _____

2. Gutachter _____

der Dissertation

1. Prüfer: _____

2. Prüfer: _____

3. Prüfer: _____

des öffentlichen Promotionskolloquiums

Tag des öffentlichen Promotionskolloquiums: _____

Doktorurkunde ausgehändigt am: _____

Alea jacta est

Diese Arbeit entstand am Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Bayerischen Julius-Maximilians-Universität Würzburg in der Zeit von Mai 2004 bis Juli 2009 unter Anleitung von

Herrn Prof. Dr. Claus Herdeis

Ihm gilt mein herzlicher Dank für die Überlassung der interessanten Themen und den Freiraum während der Gestaltung der Arbeit. Für seine Unterstützung und die ständige Bereitschaft zu Gesprächen und Diskussionen möchte ich mich ebenfalls herzlich bedanken.

Weiterhin bedanken möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. Sebastian Schlücker für die gute Zusammenarbeit am Institut für Physikalische Chemie von September 2007 bis April 2008.

Herrn Dr. Eberhard Heller danke ich für unsere gute Partnerschaft und Zusammenarbeit während des Exist-Projekts von Mai 2008 bis April 2009.

Den Kollegen im Arbeitskreis danke ich für die gemeinsame Zeit, die gute Zusammenarbeit und Unterstützung. Besonderer Dank geht dabei an meinen längsten Laborkollegen Dr. Mohamad Attia, meinem ersten Laborkollegen Dr. Patrick Küpper und meinen letzten Mitstreiter Stefan Ries.

Bei Dr. Angelika Martin und Jessica Klöckner möchte ich mich für ihren unermüdlichen Einsatz beim Korrekturlesen bedanken.

Weiter besonderen Dank verdienen meine langjährigen Kollegen Dr. Nicholas Walden, Dr. Volker Bickert und Dr. Stefan Dümmler.

Dem AK Schirmeister gilt mein Dank für die unzähligen Mensagänge.

Der größte Dank geht an meine Eltern und Geschwister, gute Besserung Mama!

INHALTSVERZEICHNIS

1	EINFÜHRUNG UND KENNTNISSTAND	1
1.1	Piperidin-Alkaloide	1
1.2	β -Amino-Piperidinderivate	3
2	LITERATURBEKANNTE SYNTHESSEN	6
2.1	(+)-Microconin (3)	6
2.2	Synthesen von β -Aminopiperidinderivaten	8
2.2.1	Synthese von 4-Alkyl (Aryl)-3-amino-2-piperidonen 31	8
2.2.2	Synthese von 4-Alkyl- und 4-Aryl-3-amino-piperidinen 37 und 38	9
3	AUFBAU DES PIPERIDIN-RINGS ÜBER EINE [3+2] CYCLOADDITION	11
4	DIE TANDEM WITTIG-[3+2]-CYCLOADDITIONS-REAKTION ZUR DARSTELLUNG VON PIPERIDINDERIVATEN	13
5	AUFGABENSTELLUNG UND SYNTHESEPLANUNG	23
5.1	Aufgabenstellung	23
5.2	Retrosynthetische Analyse der β -Amino-Piperidinderivate	23
5.3	Retrosynthetische Analyse des Microconins (3)	24
6	DISKUSSION DER ERGEBNISSE	27
6.1	Synthese von (5 <i>S</i>)-5-Azidomethyl-1- <i>tert.</i> butoxycarbonyl-pyrrolidin-2-on (95)	27
6.1.2	Umwandlung von <i>S</i> -Pyroglutaminol (92) in Azidomethyl-pyrrolidinon 94	29
6.1.3	Schützen des Amid-Stickstoffs von 94 mit einem Akzeptor	31
6.1.4	Vertauschen von Azid-Einführung und Carbamat-Bildung	32
6.2	Synthese der Schlüsselverbindung 99 für die Wittig-Reaktionen	33
6.2.1	Ring-Öffnung des aktivierten Lactams 95	33
6.2.2	Darstellung von (4 <i>S</i>)-5-Azido-4-[di(<i>tert.</i> butoxycarbonyl)-amino]-pentanal (99)	34
6.3	Aufbau der β -Amino-Piperidin-Grundkörper	36
6.3.1	Erste HWE-Reaktion	37
6.3.2	Intramolekulare [3+2]-Cycloaddition des Enons 105	39
6.3.3	Strukturaufklärung der Cycloadditionsprodukte von 105	43
6.3.4	Diskussion der Übergangszustände der Cycloaddition	47
6.3.5	Darstellung und [3+2]-Cycloaddition α,β -ungesättigter Azido-Ester	50
6.3.6	Hydrierung zu Homopipicolinsäure-Derivaten	57
6.3.7	Versuche zur Darstellung weiterer α,β -ungesättigter Carbonylverbindungen	61
6.3.8	α -Sulfonylmethyl- β -aminopiperidine	62
6.4	Versuche zur Darstellung von Microconin (3)	69
6.4.1	Synthese von (4 <i>R</i> ,5 <i>R</i>) 5-Azido-4-acetoxy-hexanal (80)	69
6.4.2	Tandem HWE-[3+2]-Cycloaddition zum Microconin-Grundkörper	75
6.4.3	Aufbau des Grundkörpers über die alternative Syntheseroute	77
6.4.4	Abschließende Arbeiten am Piperidinring	82
6.4.5	Zur Strukturaufklärung der Diastereomere	88

6.4.6	Versuche zur Kopplung der Seitenkette	91
6.4.7	Ausblick	94
7	ZUSAMMENFASSUNG	95
8	SUMMARY	101
9	ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	107
	EXPERIMENTELLER TEIL	110
1	Allgemeine Methoden	110
2	Darstellung von Reagenzien	112
3	Darstellung der Substanzen	123
4	Literaturverzeichnis	189

1 Einführung und Kenntnisstand

1.1 Piperidin-Alkaloide

Schon lange bevor der Begriff Alkaloide überhaupt geprägt wurde (Meissner, 1819), machten sich Menschen ihre Wirkung zu Nutze. In der europäischen Steinzeit etwa dienten Extrakte aus *Atropa belladonna* als Pfeilgift für die Jagd auf Tiere.^[1a] Auch die Giftwirkung des gefleckten Schierlings *Conium maculatum* ist seit dem Altertum bekannt. Er wurde als sog. Schierlingsbecher zur Hinrichtung von Verurteilten oder für Giftmorde benutzt.^[1] Die Strukturen der wirksamen Hauptbestandteile von *Atropa belladonna* [Atropin (**1**)] und *Conium maculatum* [(+)-(2S)-Coniin (**2**)] sind in Abb. 1 dargestellt.

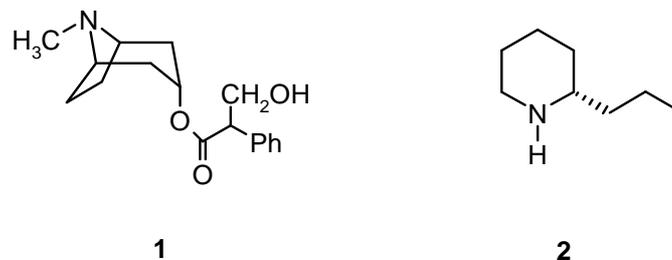


Abb. 1 Alkaloide: Eine Substanzklasse mit großer struktureller Diversifikation.

Doch welche Gemeinsamkeiten haben diese beiden offensichtlich sehr unterschiedlichen Strukturen? Von diesen gemeinsamen Merkmalen gelangt man zur heute gültigen Definition: Ein Alkaloid (Alkali-ähnlich = basisch) ist eine cyclische, stickstoffhaltige organische Verbindung, die unter Organismen nur begrenzt verbreitet ist. In der Regel entstammen Alkaloide dem Sekundärmetabolismus bestimmter Aminosäuren (Tyrosin, Phenylalanin, Tryptophan, Lysin, Prolin, Ornithin) und haben meistens eine physiologische Wirkung.^[2] Deshalb sind sie pharmakologisch sehr interessant.

Nachdem die ersten Alkaloide aus höheren Pflanzen isoliert wurden, erfolgte anfangs eine Einteilung entsprechend der botanischen Klassifikation. Nach der Aufklärung ihrer Struktur und Biosynthese wurden chemische Klassen eingeführt.^[3]

Eine dieser Klassen sind die Piperidin-Alkaloide, deren zentrales Strukturelement ein stickstoffhaltiger Sechsring-Heterocyclus (Piperidin-Ring) ist. Das Substitutionsmuster des Rings ist dagegen vielfältig. Besondere Vertreter dieser Klasse sind die 2,6-dialkylsubstituierten 3-Hydroxy-Piperidin-Alkaloide, die aus Gattungen wie *Azima*^[4],

Cassia^[5], *Senna*^[6], *Prosopis*^[7], *Carica*^[8], *Bathiorhamnus*^[9] und *Microcos*^[10] isoliert wurden. Während fast alle gefundenen Alkaloide dieser Klassen (z.B. (+)-Desoxoprosophylin^[11] oder (-)-Cassin^[12]) eine gesättigte Seitenkette besitzen, sind Vertreter mit ungesättigter Seitenkette relativ selten. Im Jahr 2000 wurde aus *Microcos paniculata* (+)-Microconin [N-Methyl-6 β -(deca-1'-3'-5'-trienyl)-3 β -methoxy-2 β -methylpiperidin] (**3**), ein all *cis*-substituiertes Piperidinderivat mit mehrfach ungesättigter Seitenkette, isoliert und dessen Struktur und relative Konfiguration bestimmt.^[10b] Die Bestimmung der absoluten Konfiguration von (2*R*,3*R*,6*R*)- [N-Methyl-6-(deca-1'-3'-5'-trienyl)-3-methoxy-2-methylpiperidin] folgte im Jahr 2006 durch die bisher einzige Totalsynthese.^[13]

Strukturell eng verwandt mit Microconin (**3**) sind das 1990 aus *Microcos philippinensis* extrahierte Micropin (**4**),^[10a] dessen Totalsynthese 1996 aus *L*-Serin erfolgte,^[14] und das aus *Bathiorhamnus cryptophorus* stammende (-)-Cryptophorin (**5**).^[9] Microconin (**3**) und Micropin (**4**) sind bis jetzt die einzigen aus *Microcos* isolierten Piperidin-Alkaloide.^[15]

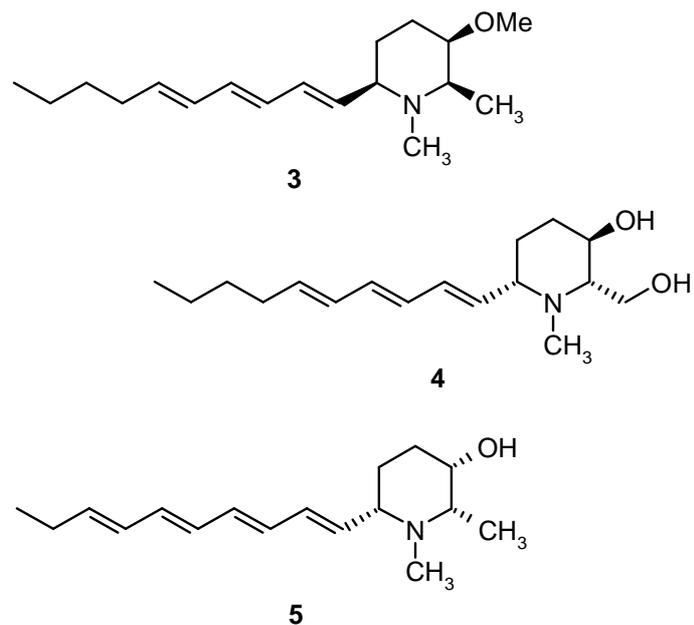


Abb. 2 Blüten und Blätter von *Microcos paniculata* (links)^[15b] und das daraus isolierte Microconin (**3**) mit zwei Piperidin-Alkaloiden mit mehrfach ungesättigter Seitenkette (rechts).

Wie schon erwähnt zeichnen sich Alkaloide häufig durch spezielle physiologische Wirkungen aus. Sie dienen deshalb oft als Leitstrukturen für die Entwicklung synthetischer Wirkstoffe.

So ermittelten Watson *et al.*, dass Piperidinstrukturen in 10 Jahren über 12000 mal in klinischen und präklinischen Studien erwähnt wurden.^[16]

Von *Microcos paniculata*, einer Pflanze aus der Familie der Lindengewächse (Tiliaceae), werden im südostasiatischen Raum die Blätter traditionell gegen Kopfläuse, Erkältung oder Hautauschlag als Volksmedizin verwendet und sie ist in einer Liste der „aktiven Substanzen“ der australischen Regierung aufgeführt.^[17] Die Methanol- und Dichlormethan-Extrakte aus Blättern und Rinde von *Microcos paniculata* zeigen letale und wachstumshemmende Wirkung auf das zweite Larvenstadium der Stechmücke *Aedes aegypti* (Hauptüberträger des Dengue-Virus). Als aktive Komponente der Extrakte wurde Microconin (**3**) mit einem LD₅₀-Wert von 2.1 ppm identifiziert.^[10]

Für Micropin (**4**) wurde eine antimikrobielle Wirkung gegenüber *Staphylococcus aureus* und *Escherichia coli* nachgewiesen.^[7b]

Das Strukturmotiv eines polaren heterocyclischen Amins als Kopf mit einer langen aliphatischen Seitenkette als hydrophobem Rest hat dieser Gruppe von Naturstoffen auch den Namen Alkaloid-Lipide eingehandelt.^[18] Sie ähneln dem Membran-Lipid Sphingosin (**6**), einem Vertreter aus einer Familie mit mehr als 300 bekannten Mitgliedern.^[19] Es wird vermutet, dass diese Bausteine der Zellmembran am Wachstum^[20] oder Zell-Zell-Interaktionen^[21] beteiligt sind. Die pharmakologische Wirkungsweise amphiphiler Naturstoffe könnte daher auf den gleichen oder ähnlichen Prozessen beruhen.

Weiterhin zeigen eine Reihe amphiphiler Stoffe Antitumor-Wirkung,^[22] weshalb möglicherweise weiteres Potenzial in dieser interessanten Klasse von Alkaloiden vorhanden ist.

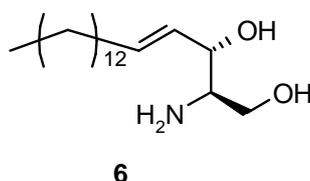


Abb. 3 Der Zellmembranbaustein Sphingosin (**6**).

1.2 β -Amino-Piperidinderivate

In der Reihe der β -Amino-substituierten Piperidinderivate findet sich ebenfalls eine Gruppe von amphiphilen Naturstoffen mit Ähnlichkeit zum Sphingosin (**6**), die Pseudodistomine.^[23] Sie wurden aus den Tunikaten (Seescheiden) *Pseudodistoma* isoliert und gehören zu den

2,4,5 trisubstituierten Piperidin-Alkaloiden. Bisher sind sechs Pseudodistomine (A-F) bekannt, sie unterscheiden sich in der Stereochemie der Seitenkette und im Ring. Als Beispiel wird hier Pseudodistomin B (**7**) gezeigt, das ebenfalls Antitumor-Aktivität gegen die Mäuseleukämiezellen L1210 und L5178Y ($IC_{50} = 0.4$ bzw. $0.7 \mu\text{g/ml}$) aufweist.^[23a]

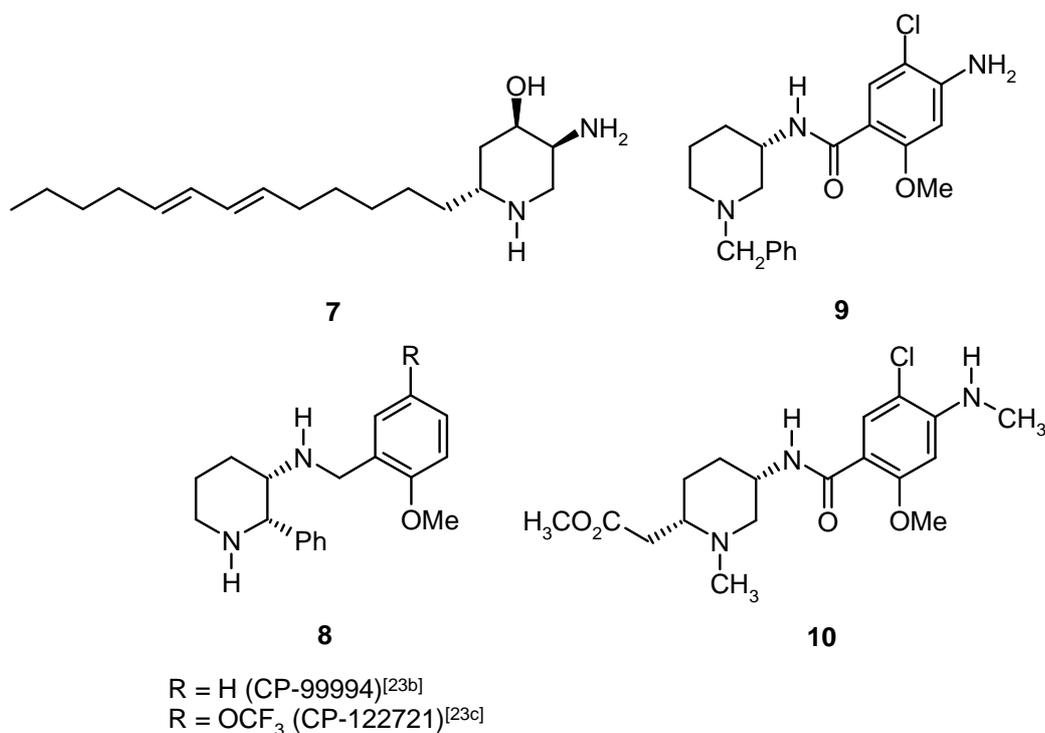


Abb. 4 Natürliche (**7**) und synthetische β -Aminopiperidinderivate (**8-10**).

Von großem Interesse sind auch nichtnatürliche β -Aminopiperidinderivate, die eine Reihe interessanter pharmakologischer Eigenschaften besitzen. Unter den Neurokinin Substance P Rezeptor Antagonisten^[24] befindet sich eine Reihe verschieden N-benzylsubstituierter Piperidinderivate (**8**).^[24b,c] Das Zusammenspiel von Substanz P und Neurokinin-1 Rezeptor steht in Zusammenhang mit Migräne,^[25] Asthma^[26] und rheumatoider Arthritis.^[27]

Auch an Dopamin Rezeptoren sind β -Aminopiperidinderivate aktiv. Für Verbindung **9** bspw. konnte eine hohe Affinität zum D₄-Rezeptor nachgewiesen werden.^[28a] Dieser gehört mit dem D₃- und D₂-Rezeptor zu der D₂-artigen Familie dieser aus zwei Rezeptorsubfamilien bestehenden Gruppe G-Protein-gekoppelter Rezeptoren (D₁ und D₅ bilden die D₁-artige Familie).^[28b] Substanzen, die Dopamin-Rezeptoren als Agonisten stimulieren können, sind als Ersatz von Dopamin in der Therapie der Parkinson-Krankheit geeignet.^[28] Aus der Arbeitsgruppe Herdeis stammt die Verbindung **10**,^[29] sie zeigt Aktivität an den geklonten humanen D_{2short}, D₃ und D_{4.4} Rezeptorsubtypen (K_i -Werte = 1100, 4200 und 2500 [nM]).^[30]

Eine weitere große Gruppe sind Amino-Piperidone und β -Piperidindione. Ein weltweit bekannter Vertreter ist das Thalidomid (**11**). Neben seiner Wirkung als Sedativum wirkt es gegen Lepra und, zusammen mit einigen seiner Analogen, immunsuppressiv, immunmodulatorisch, entzündungshemmend und als VEGF Inhibitor gegen Lymphome.^[31] In letzter Zeit erlebt Thalidomid (**11**) daher eine therapeutische Renaissance.^[31f,g]

Unterschiedlich substituierte 3-Amino-2-Piperidone **12**^[32] (R = Alkyl) dienen in Peptidmimetika als Flexibilitätsbremse bei der Suche nach Enzym-Inhibitoren,^[33] besonders für Proteasen und Peptidasen.^[34]

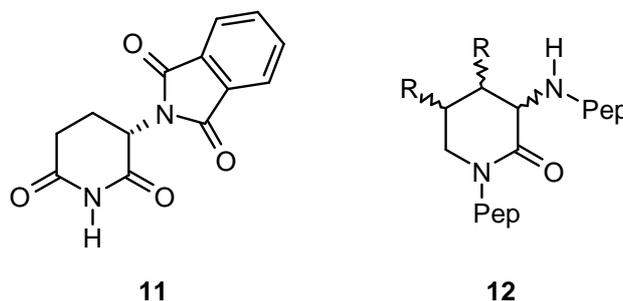


Abb. 5 Synthetische β -Amino-Piperidion- und β -Piperidonderivate.

2 Literaturbekannte Synthesen

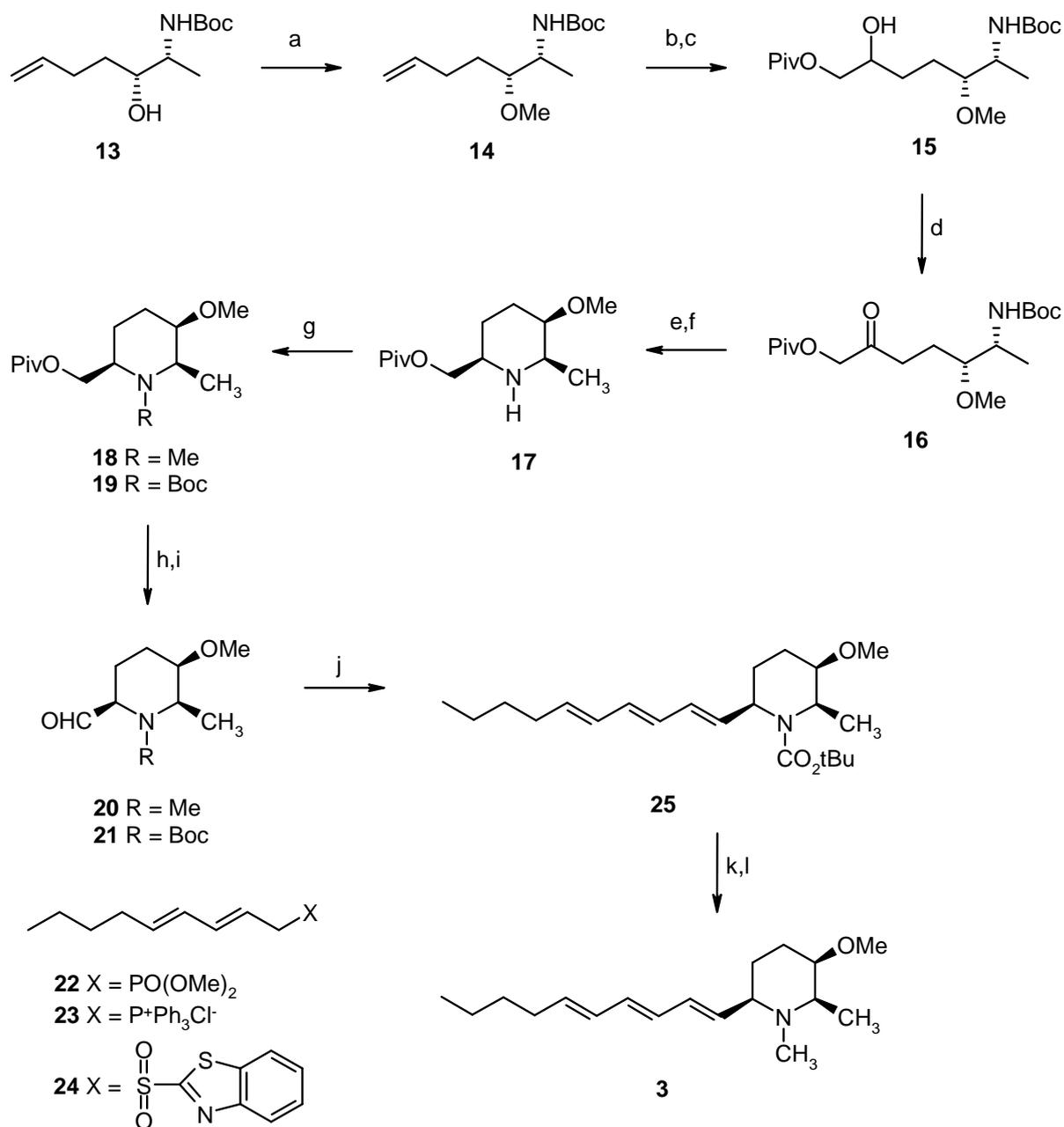
2.1 (+)-Microconin (3)

Sechs Jahre nach seiner Isolierung 2000 wurde von Kithara *et al.* eine Totalsynthese von Microconin (**3**) publiziert.^[13] Ausgehend von *D*-Alanin stellten sie den *syn*-Aminoalkohol **13** in 4 Stufen nach einer Sequenz von Kumar und Datta dar.^[35] Die O-Methylierung erfolgte unter basischen Bedingungen mit NaH und einem Überschuss Methyljodid. Um eine zusätzliche N-Methylierung an **14** zu verhindern, wurde die Base äquimolar eingesetzt. Durch Dihydroxylierung mit OsO₄ wurde die Doppelbindung von **14** in ein Diol überführt. Dieses wurde nicht isoliert sondern gleich mit Pivaloylchlorid bei 0 °C selektiv in den monoacylierten Alkohol **15** überführt. Oxidation des sekundären Alkohols mit PDC in Dichlormethan lieferte mit dem Keton **16** die Cyclisierungsvorstufe. Durch Freisetzen des Carbamat-geschützten Amins mit TFA erfolgte der Ringschluss durch intramolekulare Iminbildung. Dieses wurde als Rohprodukt katalytisch hydriert, wobei diastereoselektiv der all *syn* konfigurierte Grundkörper **17** als einziges Isomer entstand. Die Hydrierung erfolgte also Diastereoseiten differenzierend von der weniger abgeschirmten α -Seite des Moleküls. Die Konfiguration von **17** wurde erst nach der letzten Stufe beim Vergleich mit **3** festgelegt. Die Einführung der Methylgruppe am Stickstoff zu **18** erfolgte durch reduktive Aminierung mit wässrigem Formaldehyd. Nach der Abspaltung der Pivaloyl-Schutzgruppe wurde die exocyclische Hydroxy-Funktion mittels Swern-Oxidation^[36] in den Aldehyd **20** überführt. Beim Reinigen an Kieselgel erwies sich **20** allerdings als konfigurationslabil und es wurde ein 1:1 Gemisch der C-6 Epimere erhalten. Für die weiteren Versuche zur Kopplung der Seitenkette wurde **20** als Rohprodukt eingesetzt. Als Alternative wurde aus **17** über **19** der Aldehyd **21** als weiterer Kopplungspartner zur Seitenketteneinführung hergestellt. Dieser war im Gegensatz zu **20** stabil.

Um die besten Bedingungen für die Kopplung der Seitenkette mit dem Grundkörper zu finden wurde diese mit **22**, **23** und **24** in dreifacher Weise vorbereitet. Versuche zur Kopplung von **20** mit den drei unterschiedlichen Varianten der Seitenkette verliefen nicht zufriedenstellend, als Grund wurde eine Zersetzung von **20** während der Reaktion angenommen.

Erfolgreicher waren Versuche zur Kopplung von **21**. Die besten Ergebnisse wurden in einer Julia-Kociensky-Reaktion^[37] mit **24** bei tiefer Temperatur mit KHMDS und 18-Krone-6 erzielt. Mit fast 80 % Ausbeute konnten die Isomere (*E/Z* = 3:1) hergestellt werden, **25** ließ sich aber chromatographisch nicht mehr von seinem *Z*-Isomer trennen. Also wurden die letzten

beiden Schritte mit dem Isomeren-Gemisch durchgeführt. Nach Abspaltung der Schutzgruppe, anschließender *N*-Methylierung und chromatographischer Trennung der *E/Z*-Isomere konnte **25** letztendlich erfolgreich zu (+)-Microconin (**3**) umgewandelt werden.



a) NaH, MeI, THF; b) OsO₄, NMO, THF/Aceton (1:1); c) Piv-Cl, Pyridin; d) PDC, 4A Mol.-Sieb, CH₂Cl₂; e) TFA, CH₂Cl₂, NaHCO₃; f) Pd/C, H₂, MeOH; g) 1. 35 % HCHO, NaCNBH₃, CH₃CN; 2. Boc₂O, (i-Pr)₂NEt, CH₂Cl₂; h) DIBALH, CH₂Cl₂, -78 °C; i) Swern Ox.; j) **24**, KHMDS, 18-Krone-6, THF, -78 °C; k) TMSOTf, 2,6-Lutidin, CH₂Cl₂; l) HCHO, NaCNBH₃, CH₃CN.

Schema 1 Totalsynthese von Microconin (**3**) ausgehend von *D*-Alanin nach Kithara.

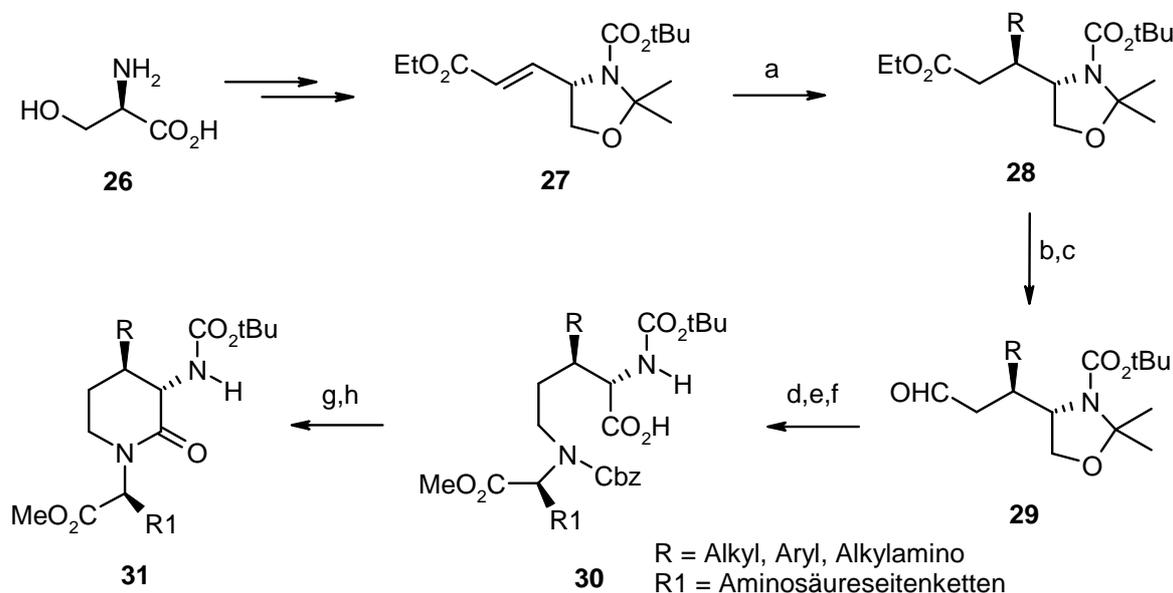
2.2 Synthesen von β -Aminopiperidinderivaten

Es werden hier nur exemplarisch zwei Synthesen vorgestellt, da sie ausgehend vom selben Edukt *D*-Serin (**26**) über unterschiedliche Wege zu β -Aminopiperidin-Strukturen kommen. Das soll die Vielzahl an Möglichkeiten zum Aufbau des Heterocyclus verdeutlichen. Für weitere Beispiele siehe Literatur.^[23,38]

Der Piperidinringsynthese über die [3+2]-Cycloaddition wird ein eigenes Kapitel gewidmet.

2.2.1 Synthese von 4-Alkyl (Aryl)-3-amino-2-piperidonen **31**

Eine Reihe unterschiedlicher Piperidone wurde von Sasaki *et al.*^[32a] aus *D*-Serin (**26**) synthetisiert. Dieses wurde über mehrere literaturbekannte Stufen^[39] in den α,β -ungesättigten Ester **27** überführt. Addition eines Alkyl-Cuprats oder Phenyl-Grignard^[40] in Gegenwart von Trimethylsilylchlorid bei tiefer Temperatur lieferte dank sehr guter diastereofacialer Selektivität nur das jeweilige *syn* Isomer **28**. Zur Umwandlung in den Aldehyd **29** wurde der Ester **28** zunächst komplett zum Alkohol reduziert und dieser dann mittels Swern-Oxidation selektiv oxidiert.



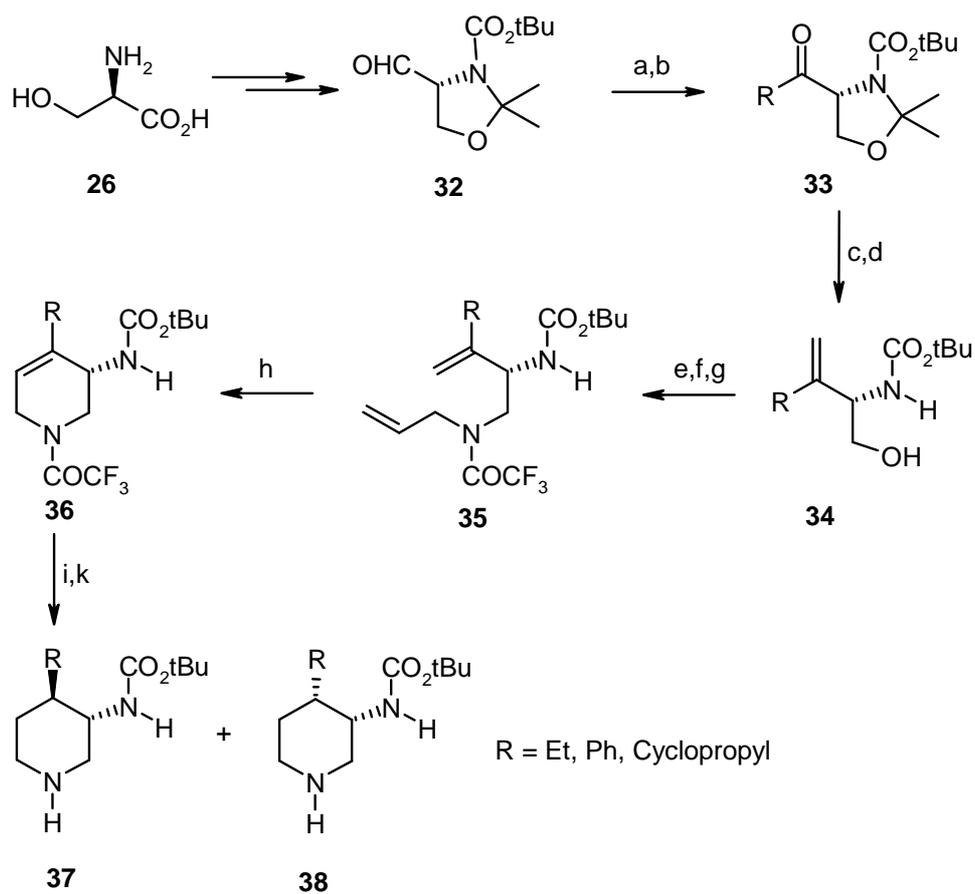
a) R_2CuLi , $(\text{CH}_3)_3\text{SiCl}$, THF, $-78\text{ }^\circ\text{C}$; b) LiAlH_4 , THF, RT; c) Swern Ox.; d) α -Aminosäure, $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$, THF, RT; e) Cbz-Cl, Na_2CO_3 , THF/ H_2O (3:1); f) Jones Ox.; g) $\text{C}_6\text{F}_5\text{OH}$, EDC, CH_2Cl_2 ; h) H_2 , 10% Pd/C, MeOH.

Schema 2 Piperidon-Synthese von Sasaki.

Die Einführung des späteren Ringstickstoffatoms erfolgte durch reduktive Aminierung mit dem entsprechenden Aminosäuremethylester unter Verwendung von Natriumtriacetoxyborhydrid. Das Schützen als Benzyl-Carbamat ermöglicht die spätere regioselektive Abspaltung. Bei der anschließenden Jones-Oxidation^[41] wird der Oxazolidin-Ring gespalten und es wurden die Aminosäuren **30** als Piperidon-Vorstufen erhalten. Durch Veresterung mit Pentafluorphenol zur Aktivierung und hydrogenolytisches Freisetzen des Amins konnten nach intramolekularer Amidbildung die 4-Alkyl-3-Amino substituierten Lactame **31** dargestellt werden.

2.2.2 Synthese von 4-Alkyl- und 4-Aryl-3-amino-piperidinen **37** und **38**

Einen interessanten Zugang zu β -Aminopiperidinen bietet die Methode nach HU *et al.*^[42] (Schema 3). Dabei wurde *D*-Serin (**26**) zunächst in mehreren Stufen zum Garner Aldehyd (**32**)^[43] umgewandelt, Grignard-Addition und Swern-Oxidation^[36] ergaben die α -Aminoketone **33**. Nach Wittig-Reaktion^[44] mit Methyltriphenylphosphoniumbromid und selektiver Hydrolyse des Ketals mit katalytischer Menge (10%) *p*-Toluolsulfonsäure in Methanol, wurden die Homoallylalkohole **34** erhalten. Die Hydroxygruppe wurde ins Tosylat überführt und gegen den Allylamin-Rest ausgetauscht. Schützen des sekundären Amins als Trifluoracetat ergab die acyclische Piperidinvorstufe **35**. Der Ringschluß zu **36** erfolgte durch Metathese-Reaktion unter konventionellen Bedingungen mit dem Grubbs-Katalysator^[45]. Die Ausbeuten variierten je nach Vinylsubstituent und waren mit dem Cyclopropyl-Rest am niedrigsten. Die Hydrierung des Δ^4 -Piperidein-Derivats **36** lieferte mit 0.1 Äquivalenten Katalysator die diastereomeren Produkte im Verhältnis 3.5:1. Dabei musste die Wasserstoffaddition überwiegend von der sterisch anspruchsvolleren Seite erfolgt sein. Dieses Verhältnis ließ sich auf 1:1 verschieben, wenn der Katalysator in stöchiometrischer Menge verwendet wurde. Abschließende Hydrolyse des Trifluoracetamids setzte die Piperidinbasen **37** und **38** frei.

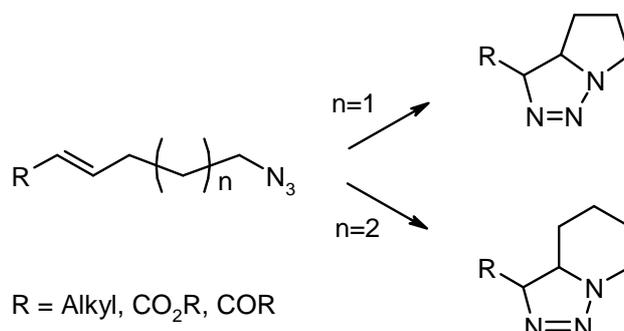


a) RMgBr, THF; b) Swern Ox.; c) MePPh₃Br, KOtBu, THF; d) *p*-TosOH, MeOH; e) *p*-Tos-Cl, NEt₃, CH₂Cl₂; f) Allylamin neat; g) TFAA, NEt₃; h) Cl₂Rh(=CHPh)(Pcy₃)₂; i) H₂, Pd/C, MeOH; k) K₂CO₃, MeOH.

Schema 3 Synthese von β -Aminopiperidinen nach Hu.

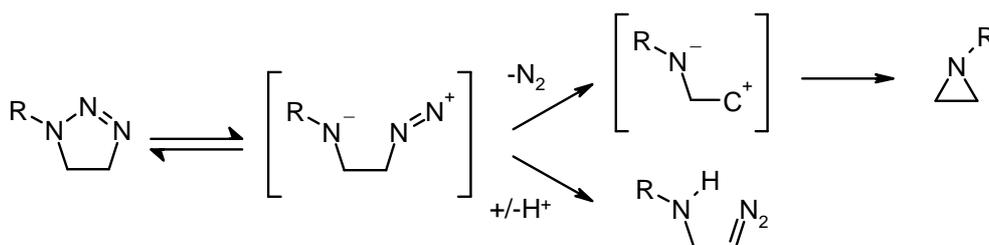
3 Aufbau des Piperidin-Rings über eine [3+2] Cycloaddition

Organische Azide sind eine bemerkenswerte Substanzklasse mit weit reichendem Reaktionspotenzial.^[46] Für unsere Arbeitsgruppe ist ihre Fähigkeit zur Huisgen-Reaktion, der Cycloaddition von 1,3-Dipolen an Dipolarophile, von Interesse.^[47] Bei dieser Reaktion bilden Azide als Dipole mit Alkinen oder Alkenen als Dipolarophile 1*H*-Triazole bzw. Δ^2 -1,2,3-Triazoline.^[48] Die Addition verläuft je nach Dipolarophil unterschiedlich schnell.^[49] Die Reaktionsträgheit mancher Olefine macht eine intramolekulare Reaktionsführung oder den Einsatz von Mikrowellen^[50] nötig. Prinzipiell eignen sich sowohl elektronenreiche wie elektronenarme Olefine als Dipolarophile. Bei intramolekularer Reaktionsführung entsteht ein bicyclisches System aus Piperidin-^[51]/Pyrrolidin-^[52] und Triazolin-Ring (Schema 4).



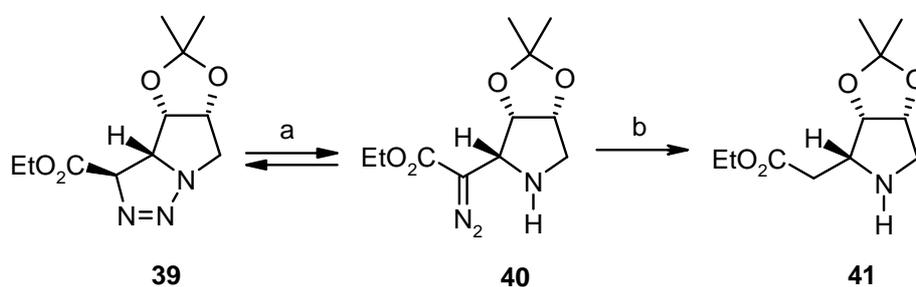
Schema 4 Schematische Bildung des bicyclischen Ring-Systems.

Je nach System und benötigten Reaktionsbedingungen zur Cyclisierung kann eine Isolierung des Triazolins unmöglich sein^[53] und es eine Fülle an Folgeprodukten geben.^[51-53,54] Diese können grob in zwei Klassen unterteilt werden, bei einer erfolgt der Verlust von elementarem Stickstoff,^[55] bei der anderen nicht^[56] (Schema 5).



Schema 5 Schematische Folgereaktionen von Triazolinen.

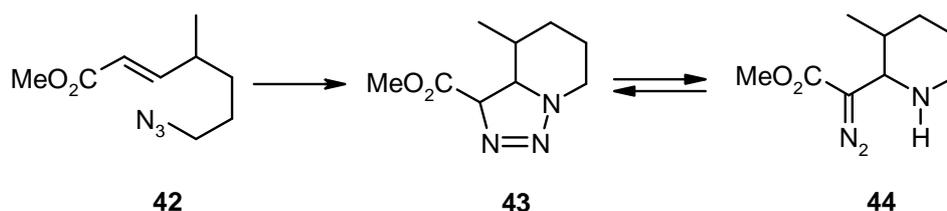
Beiden gemeinsam ist die Bildung eines Diazonium-Betain-artigen Übergangszustands, dessen Zerfall die unterschiedliche Produktbildung kanalisiert. Nach der Eliminierung von Stickstoff kann sich das Zwitterion durch Rekombination zu einem Aziridin^[51d,54] stabilisieren oder es kann, je nach Substitution, zu einer Hydrid- oder Alkylgruppen-Wanderung kommen. Der andere Weg führt bei Carbonsäureester- oder Phosphonsäureester-substituierten Triazolinen über eine Tautomerie zur Bildung von α -Diazo-Aminen. Diese Isomerisierung lässt sich leicht durch Basenzugabe herbeiführen^[57] und wurde z.B. von Buchanan *et al.* bei ihrer stereoselektiven Cycloaddition zum Aufbau des substituierten Pyrrolidins **41** ausgenutzt.^[52b]



a) Natriumhydroxid; b) H₂, Pd/C

Schema 6 Stereoselektive Cycloaddition und Isomerisierung zu einem α -Diazo-Amin.

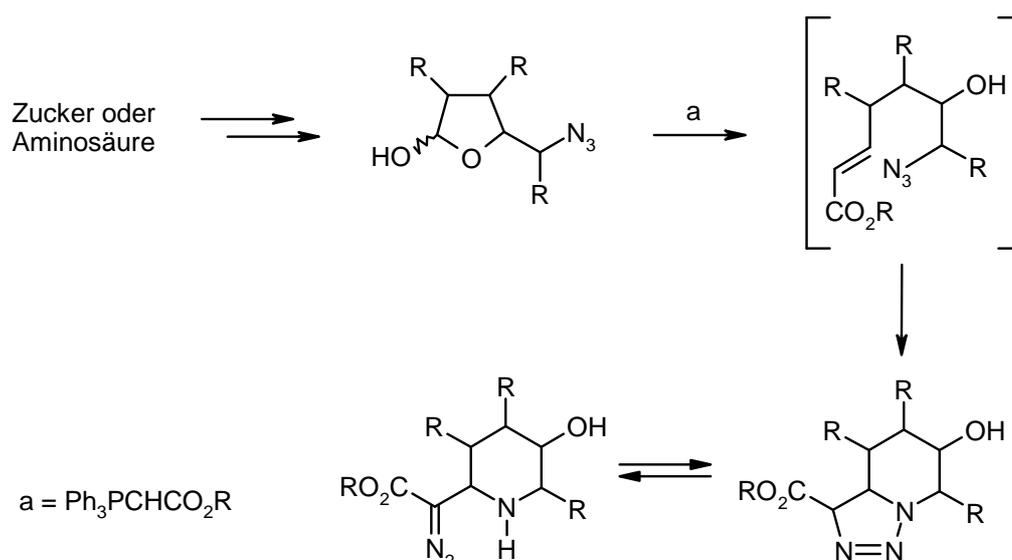
Nach Cycloaddition erhielten sie das Pyrrolidinotriazolin **39** als einziges Stereoisomer. Durch Natriumhydroxid-Zugabe konnte eine vollständige Isomerisierung zu dem Diazoester **40** erreicht werden. Eine vergleichbare Sequenz beschreiben Hoyer *et al.* bei der Synthese eines Piperidinderivats.^[51i] Nach Cyclisierung des racemischen α,β -ungesättigten Azidoesters **42** wurden die Piperidinotriazoline **43** erhalten. Durch Basenzugabe erfolgte eine Gleichgewichtseinstellung zwischen Triazolin **43** und Diazoester **44**.



Schema 7 Darstellung eines α -Diazo-Amins nach Hoyer.

4 Die Tandem Wittig-[3+2]-Cycloadditions-Reaktion zur Darstellung von Piperidinderivaten

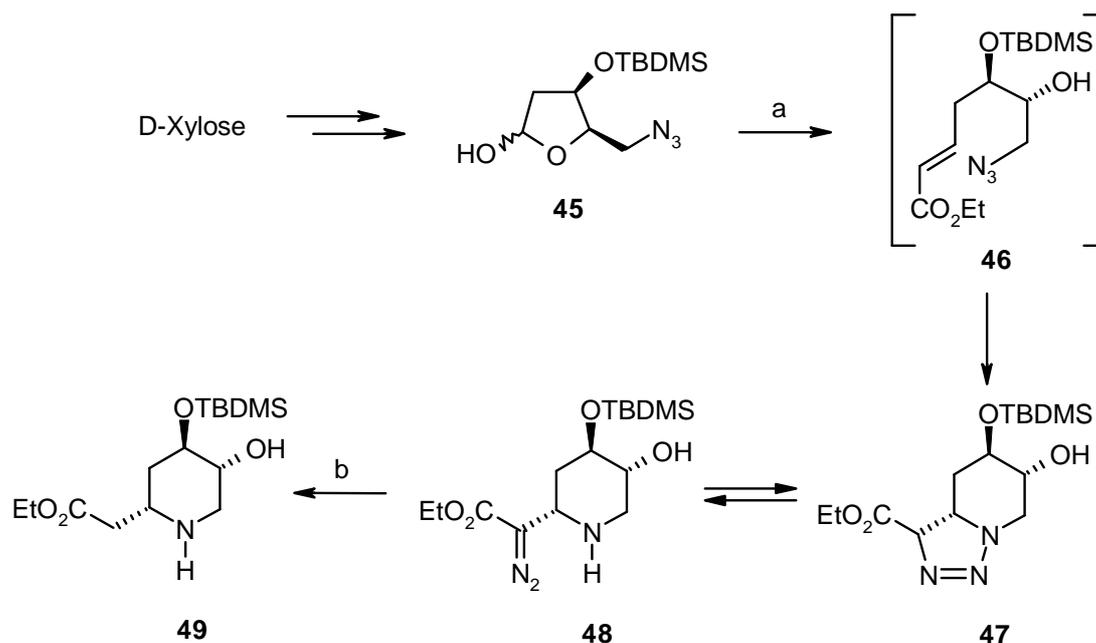
Tandem-Reaktionen, auch Kaskaden- oder Domino-Reaktionen genannt, ermöglichen einen eleganten Zugang zu komplexen Molekülen mit unterschiedlicher Stereochemie.^[58] In unserer Arbeitsgruppe wird seit einigen Jahren eine Synthesesequenz verwendet, die wir als Tandem Wittig-[3+2]-Cycloaddition bezeichnen und zur Synthese von chiralen, nicht racemischen Piperidinderivaten nutzen. Ausgangspunkt stellt ein δ -Azido- γ -lactol dar, das aus den entsprechenden Aminosäuren oder Zuckern zugänglich ist. Durch eine Wittigreaktion mit einem stabilisierten Ylid entsteht ein α,β -ungesättigter Azidoester der nicht immer isolierbar ist. Eine intramolekulare 1,3-dipolare Cycloaddition des Azids an das elektronenarme Olefin verläuft meist hochgradig stereoselektiv zu einem Gemisch aus Triazololin und Diazoester, wobei Basenkatalyse das Verhältnis zugunsten des Diazoesters beeinflusst.



Schema 8 Genereller Zugang zu hochsubstituierten Piperidinderivaten über die Tandem Wittig-[3+2]-Cycloaddition der Arbeitsgruppe Herdeis.

Durch die Wahl der entsprechenden Stereochemie des Startmaterials aus dem „chiral pool“ und entsprechende Transformationen wird nachfolgend die Leistungsfähigkeit dieses Konzepts eindrucksvoll demonstriert.

Erstmals wandte Weis diese Reaktionssequenz zur Synthese des geschützten Heterocyclus der Pseudodistomine A und B an.^[59] Aus *D*-Xylose stellte er über 7 Stufen das Azidolactol **45**



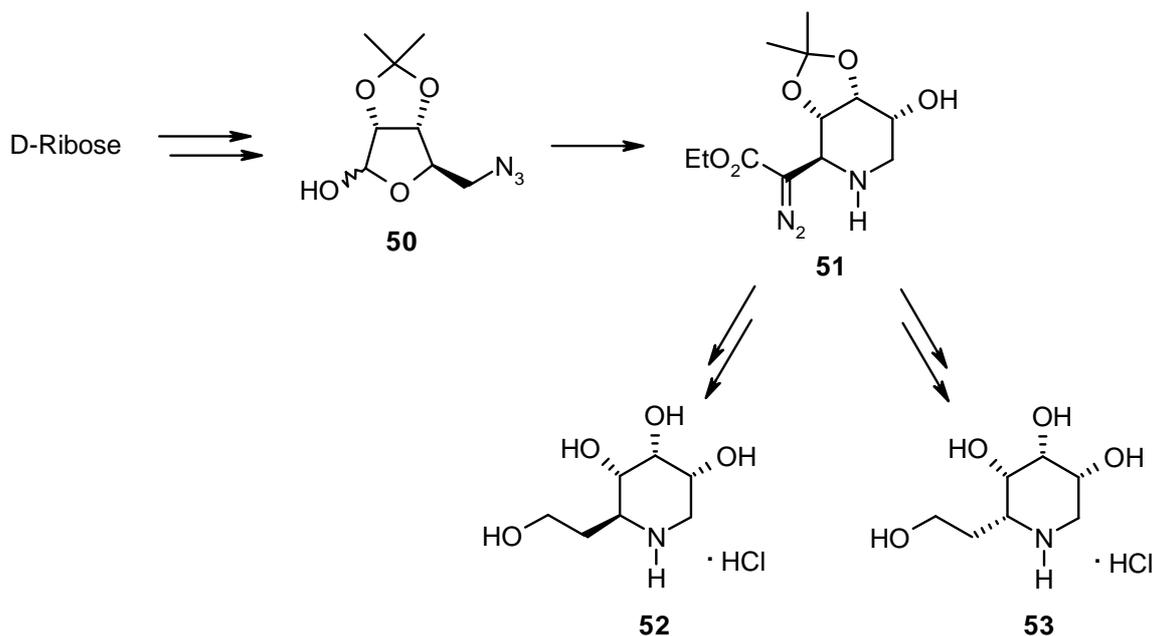
a) $\text{Ph}_3\text{PCHCO}_2\text{Et}$; b) H_2 , Pd/C

Schema 9 Die erste Tandem Wittig-[3+2]-Cycloaddition von Weis.

dar, das mit Ethoxycarbonylmethyltriphenylphosphoran in einer Wittig-Reaktion umgesetzt wurde. Er erhielt ein 1:1 Gemisch des Triazolins **47** und Diazoamins **48**. Der Azidoester **46** wurde von Weis als Intermediat postuliert, konnte aber leider weder isoliert noch spektroskopisch nachgewiesen werden. Für die nachfolgende reduktive Entfernung der Diazogruppe zu **49** empfiehlt es sich, das Diazoamin **48** als Reinstoff einzusetzen. Eine Hydrierung des Gemisches aus **47** und **48** in Gegenwart von Triethylamin zur Isomerisierung ergab geringere Ausbeuten als die getrennte Reaktionsführung. Die Arbeit von Weis zeigte auch, dass nucleophile Substitutions-Reaktionen am Piperidingerüst schwierig und stereochemisch nicht eindeutig verlaufen können. Daher ist es vorteilhaft, sämtliche stereochemischen Transformationen vor der Cycloaddition abzuschließen.

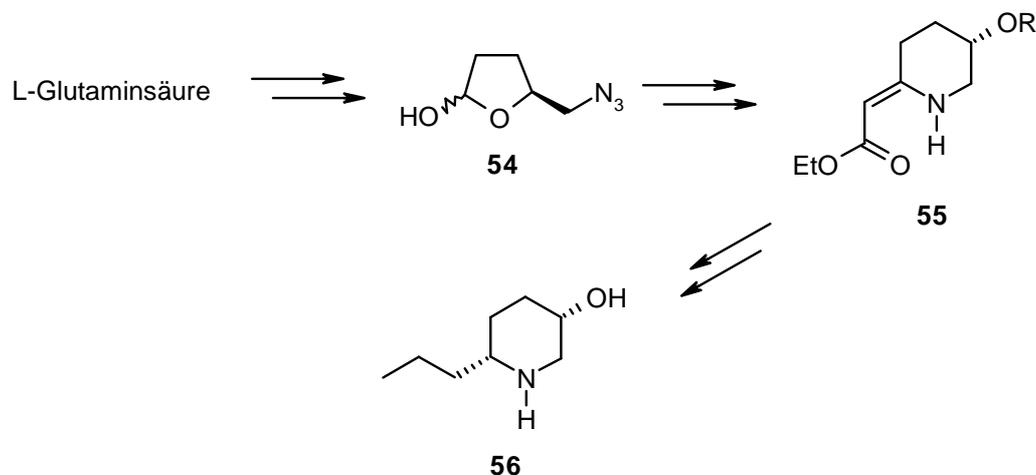
Mit diesen Erkenntnissen gelang es Schiffer eine Reihe verschiedener Piperidinderivate zu synthetisieren. Wie Weis ging Schiffer bei der stereoselektiven Synthese der Aza-Zucker **52** und **53** von einem Zucker der *D*-Reihe aus.^[60] Über mehrere Schritte gelang die Darstellung des Isopropylidenlactols **50** aus *D*-Ribose. Die Einführung des Dipolarophils erfolgte auch hier über eine Wittig-Reaktion. Nach Cyclisierung und Isomerisierung stellte der Diazoester **51** eine geeignete Basis für die anschließende Umwandlung in die diastereomeren

Iminozucker **52** und **53** dar. Iminozucker besitzen wegen ihrer Eigenschaft als Glycosidase-Hemmer anhaltendes pharmakologisches Interesse.^[61]



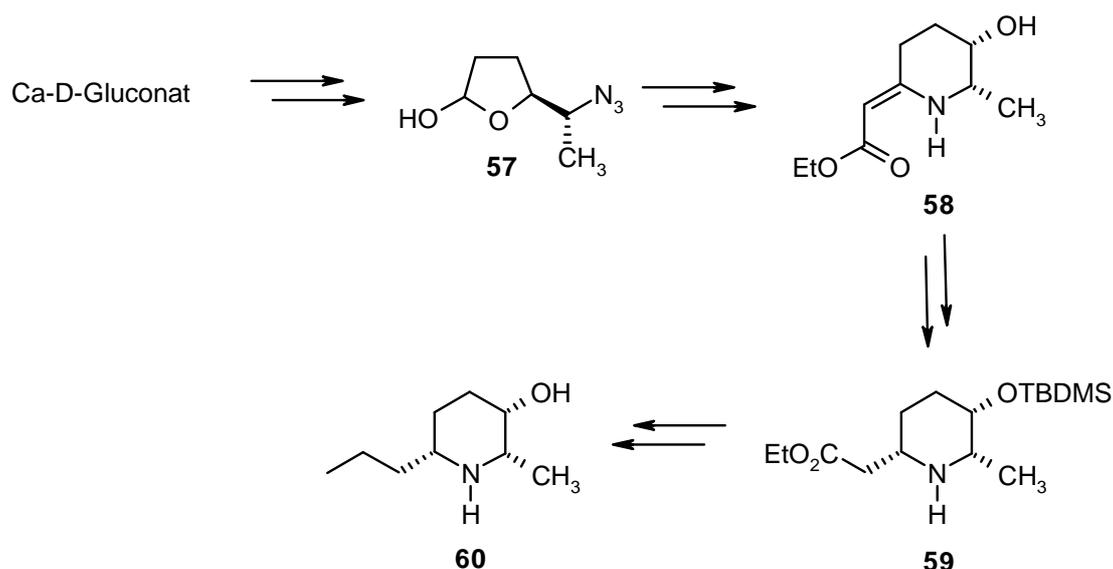
Schema 10 Synthese nichtracemischer Aza-Zucker nach Schiffer.

Bei der Darstellung von epi-Pseudoconhydrin (**56**) knüpfte Schiffer an die frühen Arbeiten von Herdeis an. Dieser berichtete schon 1986 von einem eleganten und effizienten Weg zum Azidolactol **54**, ausgehend von L-Glutaminsäure in nur vier Stufen.^[62] Nach Tandem Wittig-[3+2]-Cycloaddition und thermischer Stickstoffabspaltung konnte Schiffer das vinyloge Urethan **55** durch stereoselektive Hydrierung und Modifikation der Seitenkette in den Naturstoff **56** überführen.^[63]



Schema 11 epi-Pseudoconhydrinsynthese: Verknüpfung alten und neuen Wissens.

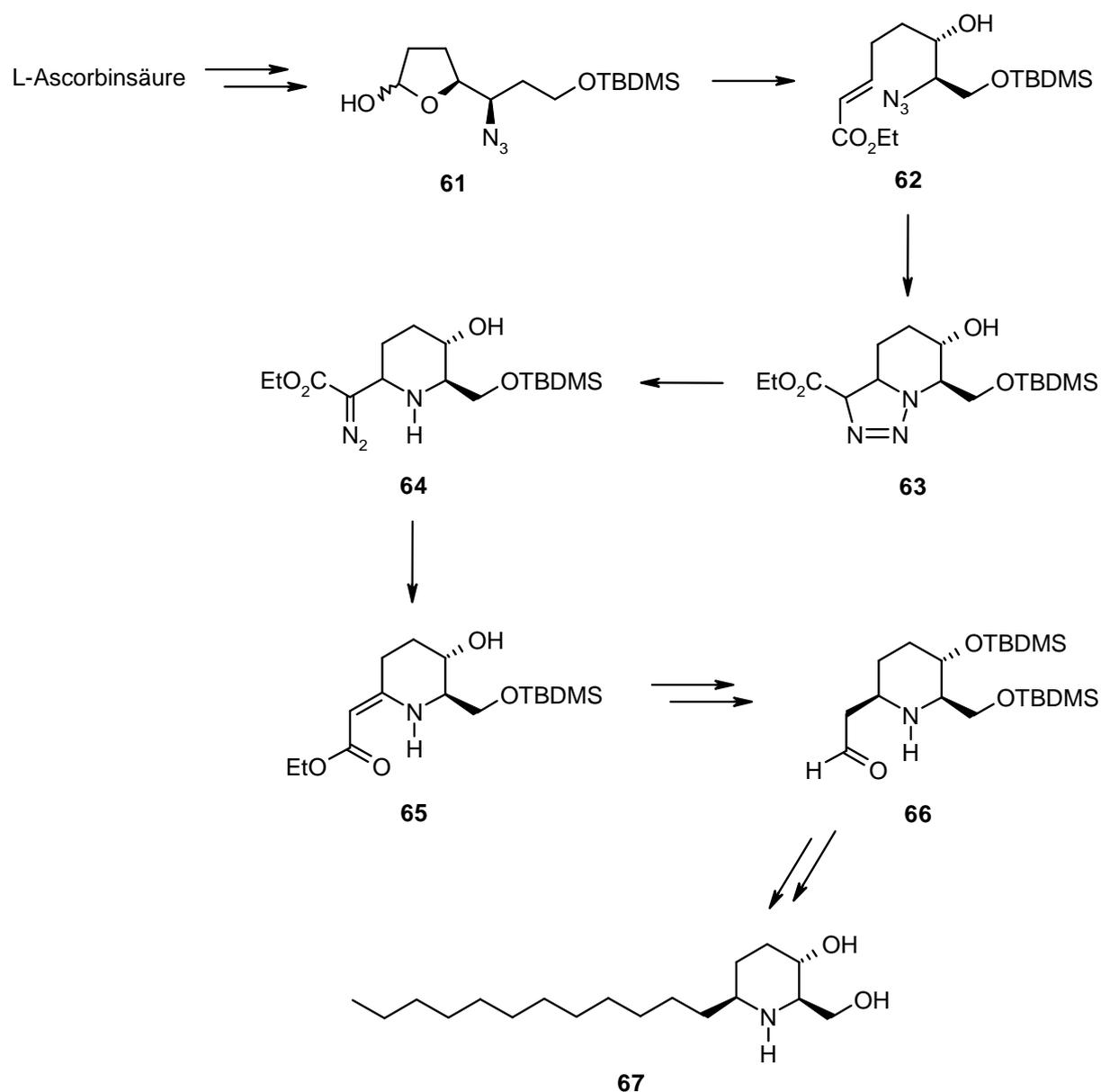
Erste Vorarbeit auf dem Weg zu 2,6 dialkylsubstituierten Piperidinalkaloiden wurde ebenfalls von Schiffer geleistet und führte zu dem Grundgerüst der sog. *Ent-Cassia*-Alkaloide.^[64] Ausgangspunkt der Synthese war Ca-*D*-Gluconat. Über wenige Schritte entsteht mit dem Lactol **57** die um einen Kohlenstoff verlängerte homologe Verbindung zu **54**. Mit einer zur *epi*-Pseudoconhydrinsynthese analogen Vorgehensweise, mit ähnlichen Ergebnissen bei Cycloaddition und Folgereaktionen, wurde so über die gleiche Reaktionskaskade das Substitutionsmuster am Piperidingerüst mit **60** erfolgreich an einer weiteren Position variiert.



Schema 12 2,6-Dialkylpiperidinderivat-Synthese via Tandem Wittig-[3+2]-Cycloaddition.

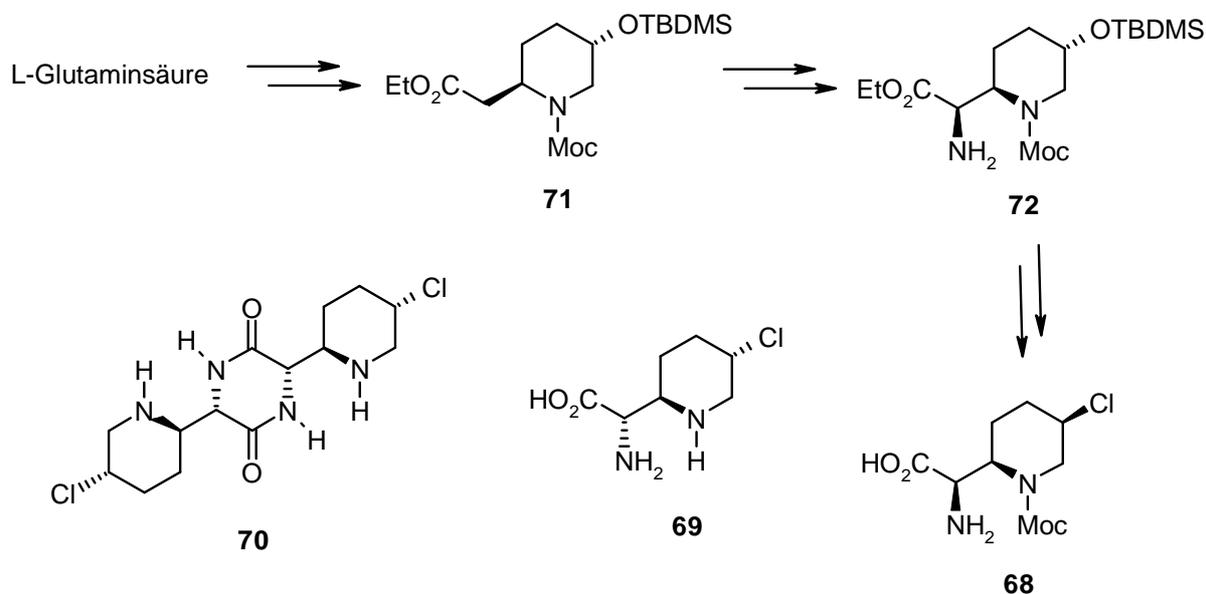
Nach erfolgreichen Synthesen über Tandem Wittig-[3+2]-Cycloadditions-Reaktionen ausgehend von Zuckern und Aminosäuren wurde das Spektrum der Startmaterialien aus dem „chiral pool“ von Telser um *L*-Ascorbinsäure bereichert (Schema 13).^[11,65] Aus ihr konnte er über elf Stufen das geschützte Azidolactol **61** als Vorstufe für die Wittig-Reaktion bereitstellen. Die Umsetzung mit dem durch einen Ethylester stabilisierten Ylid lieferte mit dem α,β -ungesättigten Azidoester **62** erstmals die Zwischenstufe, die vorher nur postuliert und jetzt aufgrund langsamer Cyclisierungstendenz erstmals isoliert und charakterisiert werden konnte. Die intramolekulare Cycloaddition lieferte die diastereomeren Triazoline **63** mit einem *d.e.* von 34%, diese wurden mit Hilfe Triethylamins zu den Diazoestern **64** isomerisiert. Eine Vereinheitlichung der Diastereomere zum vinylogenen Urethan **65** erreichte Telser erstmals durch eine Stickstoff-Extrusion mittels Rh(II)-Katalyse. Im Vergleich zu thermischen Reaktionen zeichnet sich die Übergangsmetall katalysierte Variante durch

besonders milde Bedingungen aus.^[66] Das Schützen der freien Hydroxy-Funktion des vinylogenen Urethans **65** mit einer voluminösen Silyl-Schutzgruppe zwecks größtmöglicher Diastereoselektivität in der nachfolgenden Hydrierung hatte sich schon bei Schiffer^[60] als vorteilhaft erwiesen. Nach selektiver Reduktion zum Aldehyd **66** stand Telser jetzt der Einführung der Seitenkette durch eine erneute Wittig-Reaktion nichts mehr im Wege. Das Wittig-Produkt wurde zur Komplettierung der gänzlich aliphatischen Seitenkette erneut katalytisch hydriert und die Schutzgruppen zur Freisetzung (+)-Desoxoprosophylins (**67**) abgespalten.



Schema 13 Totalsynthese des (+)-Desoxoprosophylins (**67**) nach Telser.

Bei Kellners Synthese eines Isomers **68** der nicht-proteinogenen α -Aminosäure Streptolutin (**69**) diente *L*-Glutaminsäure ein weiteres mal als Startmaterial.^[67] Streptolutin tritt in Natura nur in Form des dimeren Cyclostreptolutins (**70**) auf und wurde auch so aus einer südafrikanischen Variante des Mikroorganismus *Streptomyces griseoluteus* isoliert.^[68]

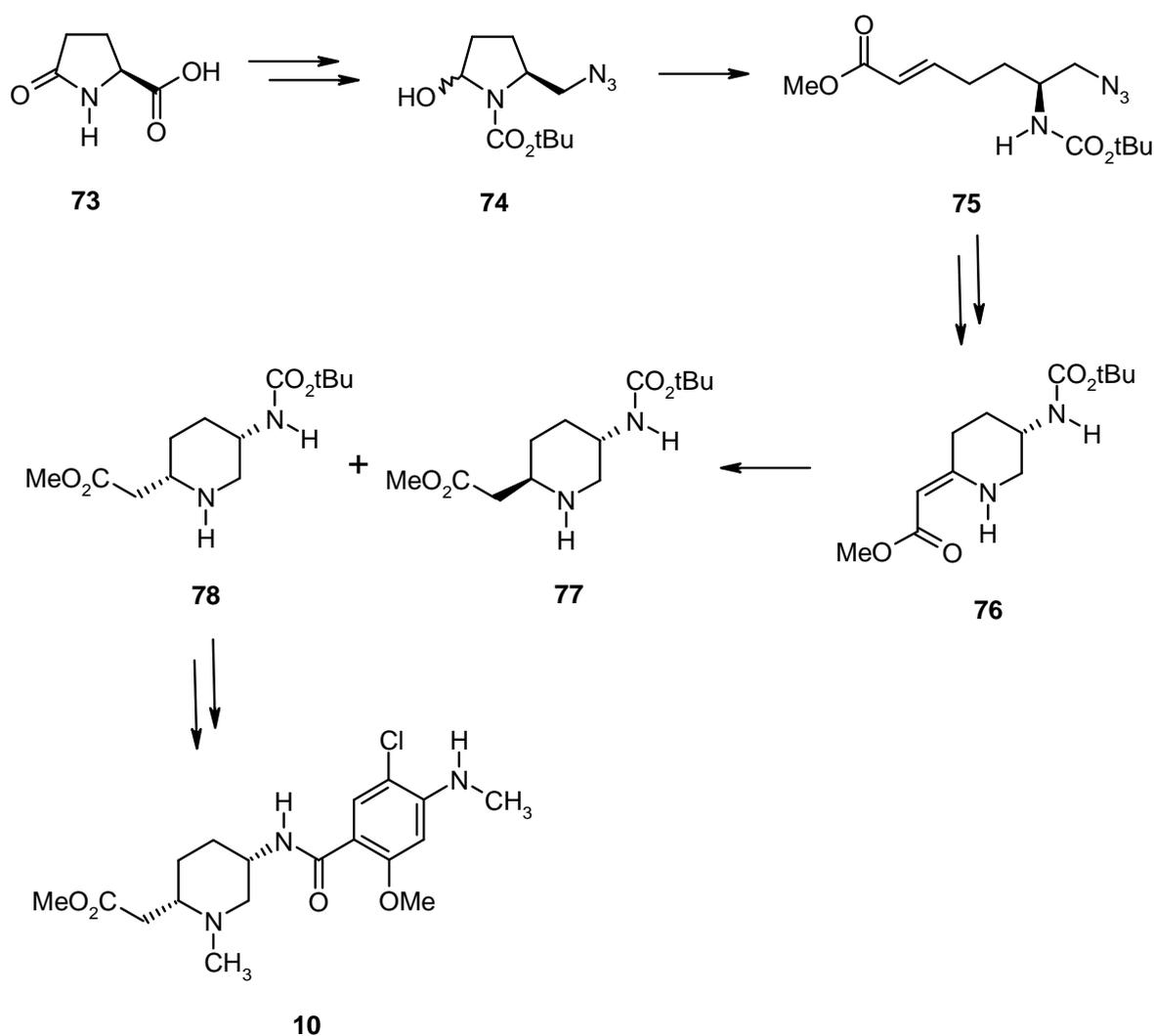


Schema 14 Cyclostreptolutin (**70**) mit Monomer **69** und Synthese eines Isomers **68**.

Über die bewährte Strategie von Herdeis^[62] und Schiffer^[63] konnte Kellner den vollständig geschützten Piperidylessigsäureester **71** effizient darstellen. Die α -Aminierung des β -Aminoesters **71** lieferte dank hochselektiver α -facialer elektrophiler Azideinführung gefolgt von katalytischer Hydrierung diastereoselektiv **72** als einziges Isomer. Die vollständige Darstellung von **68** konnte dann in nur noch wenigen Schritten erzielt werden.

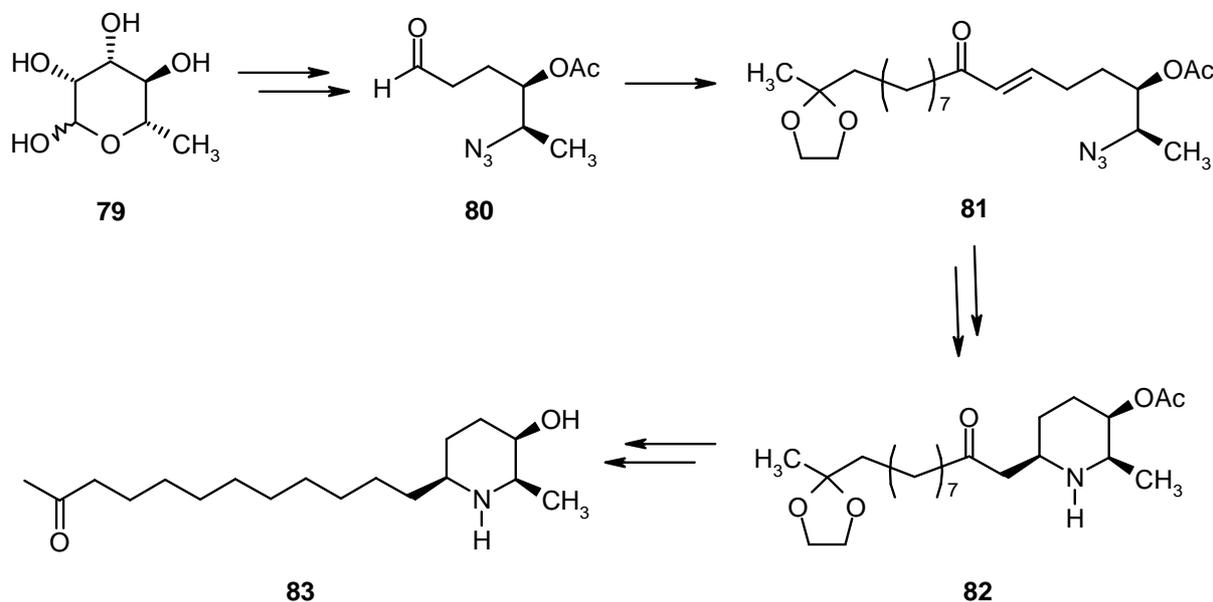
Den ersten Schritt weg von cyclischen Halbacetalen (Lactole) als Ausgangsmaterial für die Tandem Wittig-[3+2]-Cycloaddition machte Güthlein bei der Synthese regioisomerer Cleboprid-Analoga **10**,^[29] indem er die Methode auf cyclische Halbaminale übertrug. In sechs Schritten überführte er *L*-Pyroglutaminsäure (**73**) in das α -Hydroxycarbamat **74**. Für die nachfolgende Tandem Wittig-[3+2]-Cycloaddition mit Methoxycarbonylmethyltriphenylphosphoran wurde eine katalytische Menge Essigsäure benötigt, wahrscheinlich um partiell den reaktiveren offenkettigen Aldehyd für die Wittig-Reaktion frei zusetzen. Während die Cycloaddition bisher in ein bis zwei Tagen beendet war,^[59,60a,67] verlief sie bei dem α,β -ungesättigten Azidoester **75** wegen ungünstiger elektronischer Einflüsse äußerst langsam, so

dass dieser problemlos isolier- und charakterisierbar war. Die Bildung des Triazolins erfolgte zwar hochgradig stereoselektiv, der Anteil nicht cyclisierten Esters **75** betrug jedoch nach mehreren Tagen immer noch 50%. Ein vollständiger Ringschluss konnte auch durch basenkatalysierte Isomerisierung zum Diazoester, um das Gleichgewicht zu beeinflussen, nicht erreicht werden. Das vinyloge Urethan **76** wurde erneut mittels des dimeren Übergangsmetall-Komplexes $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ dargestellt und wurde erstaunlicherweise bevorzugt von der sterisch anspruchsvolleren Seite unter Bildung der diastereomeren Piperidyllessigsäureester **77** und **78** im Verhältnis 2:1 katalytisch hydriert. Nach reduktiver Methylierung des sekundären Amins, Entschützen und Koppeln des Benzoesäurederivats an das exocyclische Amin konnte auch aus **77** das Diastereomer von **10** erhalten werden.



Schema 15 Erste Tandem Wittig-[3+2]-Cycloaddition eines α -Hydroxyurethans **74**.

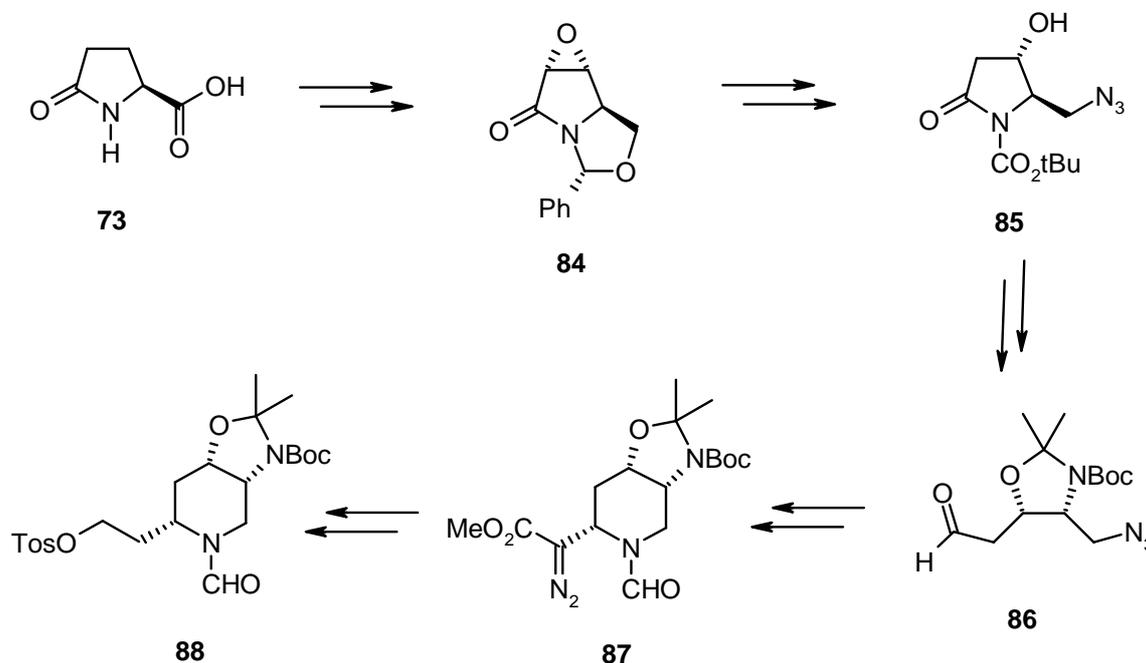
Bei der Totalsynthese des (-)-Cassins (**83**) unterzog Küpper mit dem Azidoaldehyd **80** erstmals einen freien Aldehyd der Tandem Wittig-[3+2]-Cycloaddition und erweiterte diese zur Horner-Wadsworth-Emmons (HWE)^[69] -[3+2]-Cycloaddition.^[12,70]



Schema 16 Totalsynthese des (-)-Cassins (**83**) nach Küpper.

Mit *L*-Rhamnose (**79**) wählte er ein Startmaterial, das die später benötigte Hydroxy-Funktion schon in der richtigen stereochemischen Anordnung besitzt. Über vier Stufen wird die Pyranose unter Verlust der zwei unbenötigten Hydroxy-Gruppen in die offenkettige Form überführt. Nach drei weiteren Schritten, im letzten wird dabei das stereogene Zentrum durch die nucleophile Azideinführung invertiert, konnte der Azidoaldehyd **80** dargestellt werden. Der Aufbau des Dipolarophils erfolgte mit der Einführung der geschützten Seitenkette als β -Ketophosphonat durch eine HWE-Reaktion zu **81**. Damit war die Ankopplung der Seitenkette erstmals vor dem Aufbau des Grundkörpers erfolgt. Dieser entstand durch die gewohnte intramolekulare Cycloaddition des Azids an das α,β -ungesättigte Keton unter Bildung des Triazolins. Basische Isomerisierung und Rh(II)-vermittelte Stickstoff-Eliminierung zu einem vinylogenen Amid, gefolgt von diastereoselektiver katalytischer Hydrierung lieferte ausschließlich **82** als einziges Isomer. Das freie Keton wurde zum Alkohol reduziert und dieser mittels Barton-McCombie-Reaktion^[71] desoxygeniert. Die saure Hydrolyse sämtlicher Schutzgruppen in einem finalen Schritt schloss die Synthese des (-)-Cassins (**83**) letztlich erfolgreich ab.

Nach den Problemen von Weis bei nucleophilen Substitutionsreaktionen am Piperidingerüst wählte Keller *L*-Pyroglutaminsäure (**73**) als Startmaterial für die Synthese des Grundkörpers von Pseudodistomin E,^[72] da diese schon die richtige Konfiguration der später exocyclischen Amino-Funktion aufweist. Nach Überführung in *S*-Pyroglutaminol wird dieses mit Benzaldehyd zu einem bicyclischen Acetal cyclisiert. Die Epoxidierung zu **84** erfolgte nach einem von Herdeis und Hubmann^[73] etablierten und von Herdeis und Aschenbrenner verbesserten Verfahren.^[74] Eine Samariumdiodid induzierte regioselektive Öffnung des Oxiranrings zum Alkohol lieferte hochselektiv das zweite Stereozentrum. Das Schützen des sekundären Alkohols war vor der Acetalhydrolyse notwendig, um bei der Aktivierung des entstandenen primären Alkohols als Methansulfonsäureester eine chemoselektive Differenzierung zu gewährleisten. Die Einführung der Azid-Funktion erfolgte standardmäßig durch nucleophile Substitution. Das Lactam wurde für mildere Bedingungen der späteren Ringöffnung von **85** noch mit einem Akzeptor substituiert und die Schutzgruppe der Hydroxy-Funktion entfernt. Die basische Lactamöffnung von **85** mittels Methanolat ergab einen Methylester, welcher nach Oxazolidin-Bildung selektiv zum Aldehyd **86** als Ausgangsmaterial für die Tandem Wittig-[3+2]-Cycladditions-Reaktion reduziert wurde.



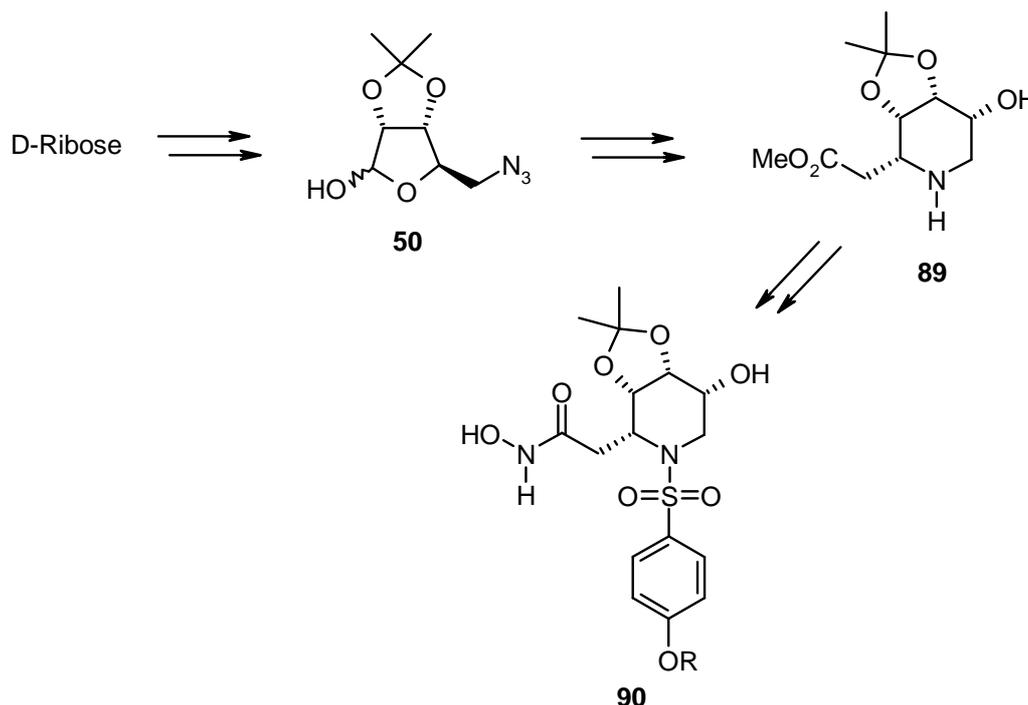
Schema 17 Der lange Marsch zum Pseudodistomin E von Keller.

Nachdem diese beendet war erfolgte basische Isomerisierung und *in situ* Formylierung des Diazoamins zu **87**. Eine katalytische Hydrierung zur Entfernung der Diazo-Funktion,

Reduktion des Esters zum Alkohol und Aktivierung als Tosylat schlossen die Synthese des Grundkörpers **88** ab. Jedoch blieb Keller bei sämtlichen Versuchen zur Einführung der Seitenkette der Erfolg und damit die Totalsynthese des Pseudodistomin E verwehrt.

Mit einem alternativen Zugang zu den Pseudodistominen beschäftigt sich Stefan Ries in der Arbeitsgruppe Herdeis.^[75]

Die bisher letzten Arbeiten auf dem Gebiet der Tandem Wittig-[3+2]-Cycladdition leistete Attia mit der Synthese einer Reihe unterschiedlich N-benzosulfonierter Aza-Zucker mit Hydroxamsäure-Funktionalität **90**.^[76] Analog zu Schiffer^[60] synthetisierte er das Isopropenylidenlactol **50** ausgehend von *D*-Ribose. Nach Tandem Wittig-[3+2]-Cycladditions-Reaktion und basischer Isomerisierung, gefolgt von Rh(II) katalysierter Stickstoff Extrusion und Hydrierung des vinylogenen Urethans zu der *all cis*-substituierten Homopipercolinsäure **89** erfolgte die Kopplung zu den unterschiedlichen Sulfonamiden. Die finale Umwandlung des Methylesters in eine Hydroxamsäure lieferte eine Reihe chiraler nichtracemischer Piperidinderivate **90** mit Analogie zu bekannten Metalloprotease Inhibitoren.^[77]



Schema 18 Metalloprotease Inhibitor-Analoga von Attia.

5 Aufgabenstellung und Syntheseplanung

5.1 Aufgabenstellung

Ausgehend von Verbindungen aus dem „chiral pool“ sollte zunächst eine Reihe β -Amino-Piperidinderivate über die Kaskade des im Arbeitskreis entwickelten Synthesekonzepts der Tandem Wittig-[3+2]-Cycloaddition dargestellt und das ungewöhnliche Ergebnis der Hydrierung des vinylogen Urethans **76** verifiziert werden.

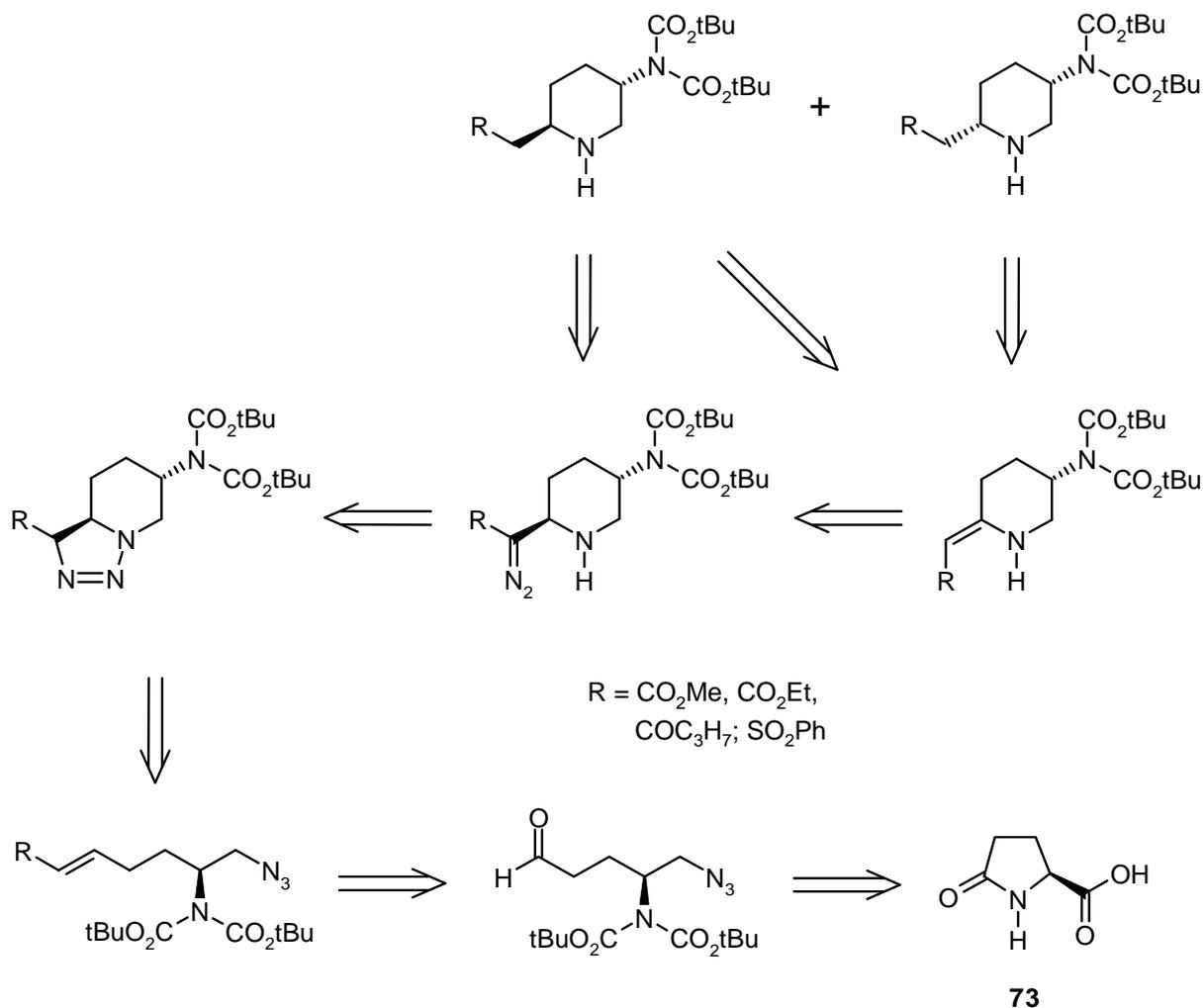
Anschließend sollte das Konzept für eine stereoselektive Synthese des *Microcos*-Alkaloids Microconin (**3**) genutzt werden. Die Synthesen sollten möglichst ohne säulenchromatographische Reinigung und im größeren Labormaßstab durchgeführt werden.

5.2 Retrosynthetische Analyse der β -Amino-Piperidinderivate

Die Darstellung der diastereomeren β -Amino-Piperidinderivate sollte durch katalytische Hydrierung des vinylogen Urethans als gemeinsamer Vorstufe erfolgen. Zusätzlich ist der *trans*-konfigurierte Heterocyclus über eine Hydrierung der Diazo-Vorstufe zugänglich.

Zum Aufbau des Piperidin-Grundkörpers war der Einsatz der Tandem Wittig-[3+2]-Cycloadditions-Reaktion vorgesehen, wobei an Stelle der Wittig-Reaktion die vom Konzept analoge Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion (HWE-Reaktion) eingesetzt werden soll. Als Schlüsselverbindung hierfür dient ein offenkettiger Aldehyd, der mit einer Reihe unterschiedlicher Phosphonate umgesetzt wird. Als Reaktionsprodukt werden elektronenarme Olefine erwartet, die intramolekular mit der bereits im Molekül befindlichen Azido-Funktion eine Cycloaddition eingehen. Die Stereoselektivität des Ringschlusses kann über das planare Strukturelement des durch Stickstoff-Extrusion gebildeten vinylogen Urethans nachträglich korrigiert werden.

Die Synthese des benötigten Aldehyds wurde bereits in meiner Diplomarbeit^[78] begonnen und sollte hier weiter optimiert werden. Die richtige Konfiguration des benötigten Stereozentrums besitzen *L*-Aminosäuren, weshalb *S*-Pyroglutaminsäure (**73**) als Ausgangsmaterial dienen soll, da sie auch die optimale Kettenlänge aufweist. Zusätzlich erleichtert das vorhandene γ -Lactam eine chemoselektive Funktionalisierung der Carbonsäure-Funktionalitäten.



Schema 19 Retrosynthetische Analyse zur Darstellung der β -Amino-Piperidinderivate.

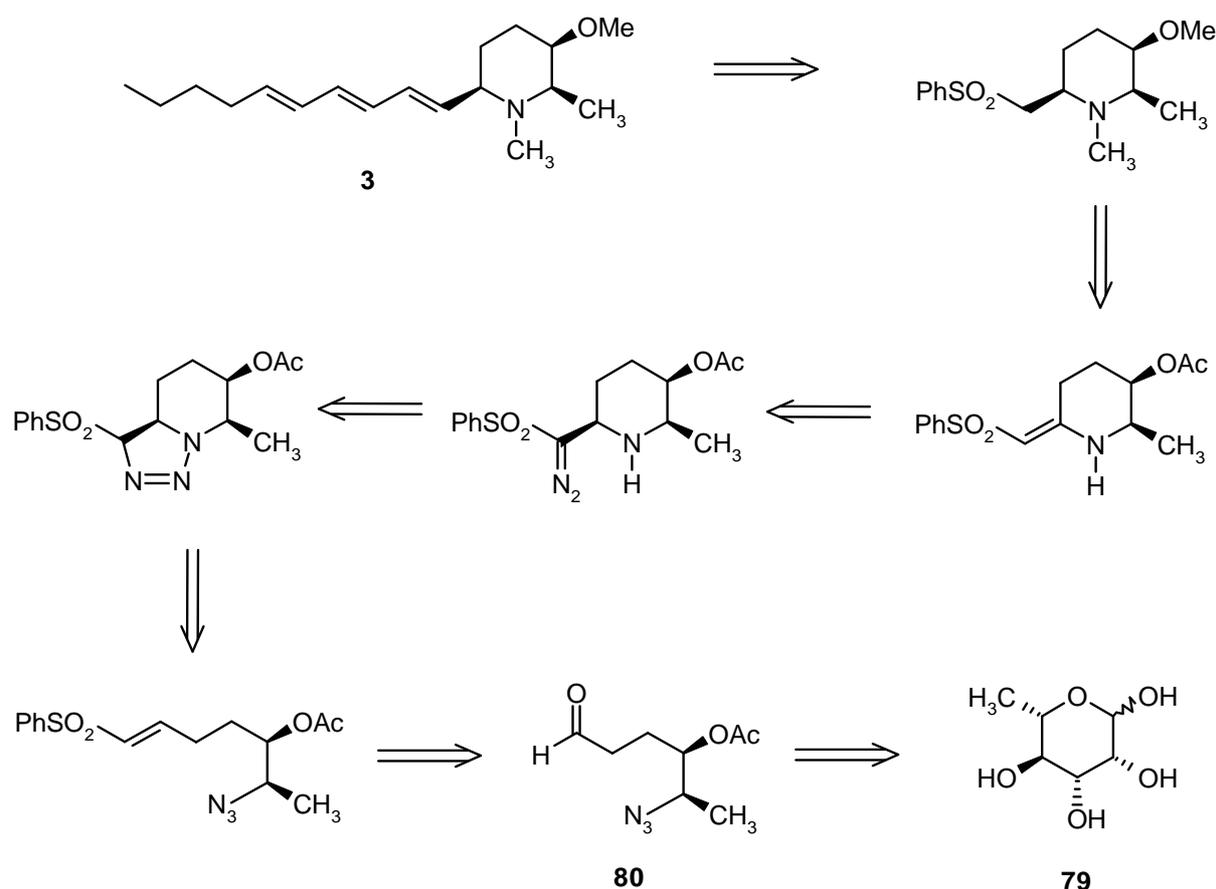
Nach Veresterung und Reduktion wird der entstandene Alkohol in einen Sulfosäureester umgewandelt und die OH-Funktion gegen Azid ausgetauscht. Um die Elektrophilie des Lactams zu erhöhen wird der Stickstoff als Carbamat geschützt und der Pyrrolidinon-Ring mittels Methanolat geöffnet. Die Einführung der zweiten Amino-Schutzgruppe verhindert den Ringschluss zum Halbaminale bei der anschließenden Reduktion des Esters zum Aldehyd.

5.3 Retrosynthetische Analyse des Microconins (3)

Die retrosynthetische Analyse des Microconins (3) sah die direkte Verknüpfung der Seitenkette mit dem fertigen und daher alle benötigten Substituenten in der erwünschten Konfiguration tragenden Heterocyclus vor. Dazu sollte *trans, trans* 2,4-Nonadienal durch eine

klassische Julia-Olefinierung^[79] mit einer Phenylsulfon-Funktion im Grundkörper den fertigen Naturstoff ergeben.

Der stereoselektive Aufbau des Grundkörpers war über eine Tandem HWE-[3+2]-Cycloaddition geplant. Nach der Umsetzung des offenkettigen Azidoaldehyds **80** mit (Phenylsulfonylmethyl)-phosphonsäurediethylester sollte das entstehende Vinylsulfon den Piperidinring durch intramolekulare Cycloaddition über die bekannte Triazolin/Diazoamin Abfolge liefern, wobei die Stereoselektivität der Cycloaddition wegen der Darstellung eines vinylogenen Sulfonamids wieder außer Acht gelassen werden kann. Diese Stufe eignet sich, dank der niedrigen Nucleophilie des heterocyclischenamins, für die Deacylierung und chemoselektive Methylierung der Hydroxy-Funktion. Eine katalytische Hydrierung sollte von der sterisch weniger anspruchsvollen α -Seite erfolgend die *all cis* Konfiguration des Grundkörpers festlegen und eine reduktive Aminierung diesen fertig darstellen.



Schema 20 Retrosynthetische Analyse des Microconins (**3**).

Aufgrund seiner Kettenlänge bieten sich für die Darstellung des Azidoaldehyds **80** Kohlenhydrate als Ausgangsmaterial des „chiral pool“ an. Da die nucleophile Substitution bei

der Einführung des Azids über eine S_N2 -Reaktion unter Inversion der Konfiguration verläuft, besitzt nur ein *L*-Zucker die erforderliche Stereochemie. Für eine einwandfreie Inversion des Stereozentrums ist außerdem der mögliche Nachbargruppeneffekt der benachbarten Hydroxy-Gruppe strikt auszuschließen, weshalb diese mit einer Schutzgruppe versehen sein muss. Zusätzlich verhindert diese auch einen möglichen Ringschluss zum entsprechenden Lactol. Ein kostengünstiger Vertreter der *L*-Zucker und geeignetes Edukt für die Synthese von **80** ist *L*-Rhamnose (**79**). Im Syntheseverlauf müssen die zum Methylsubstituent *syn* sitzenden Hydroxy-Funktionen selektiv abgebaut werden. Dies sollte durch eine mehrstufige Überführung von *L*-Rhamnose (**79**) in ein Glycal, dem Diacetyl-Rhamnal, und anschließende Perlinhydrolyse^[80] erzielt werden. Der dabei gebildete α,β -ungesättigte Aldehyd kann an der freien Hydroxygruppe derivatisiert werden, da die Doppelbindung die 6-exo-trig Cyclisierung zum Lactol verhindert. Nach dieser Mesylierung schließt eine katalytische Hydrierung und die nucleophile Einführung von Azid den Aufbau des Azidoaldehyd **80** ab.

6 Diskussion der Ergebnisse

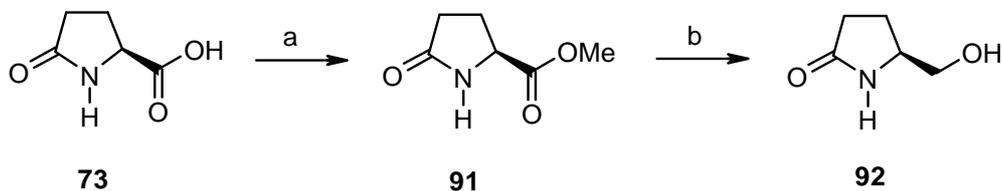
S-Pyroglutaminsäure (**73**) wird sehr häufig als Startmaterial für ex-chiral-pool Synthesen genutzt, da sie sowohl sehr preiswert als auch, bedingt durch den intramolekularen Schutz der γ -Carbonsäurefunktion, chemisch gut modifizierbar ist. In der Arbeitsgruppe Herdeis basierten schon einige Arbeiten auf dieser Aminosäure,^[29,72-74] durch das teilweise Anknüpfen an diese Arbeiten ist ihr Einsatz hier stringent.

6.1 Synthese von (5*S*)-5-Azidomethyl-1-*tert*.butoxycarbonyl-pyrrolidin-2-on (**95**)

6.1.1 Reduktion der *S*-Pyroglutaminsäure (**73**) zu *S*-Pyroglutaminol (**92**)

Die für eine 1,3-dipolare Cycloaddition essentielle Azid-Funktion sollte über nucleophile Substitution an der Position der exocyclischen Carboxyl-Gruppe eingeführt werden. Dafür muss *S*-Pyroglutaminsäure (**73**) in Anwesenheit eines Lactams chemoselektiv zu dem primären Alkohol **92** reduziert werden. Für die direkte Reduktion einer Carbonsäure zu dem entsprechenden Alkohol existieren zahllose Protokolle in der Literatur,^[81] bisher wurde jedoch in der Arbeitsgruppe Herdeis die indirekte Variante über einen Ester favorisiert. Die Darstellung des Pyroglutaminsäure-Methylesters (**91**) erfolgte dabei über das Säurechlorid nach der Methode von Silverman^[82] und Ishida^[83] mit Thionylchlorid in trockenem Methanol, was die unvermeidliche Bildung von SO₂ und HCl mit sich bringt. Deswegen suchte bereits Keller^[72] nach einer Alternative und wurde in einer Methode nach Pfaltz *et al.*^[84] fündig: Mittels eines sauren Ionenaustauschers als Katalysator und Erhitzen unter Rückfluss in trockenem Methanol erzielten sie die Veresterung der Aminosäure **73** innerhalb weniger Stunden, wobei der Vorteil in der leichten Abtrennung der Säure aus der Reaktionsmischung und der entfallenden Neutralisation liegt. Nach vier Stunden, laut Protokoll, zeigte eine NMR-Kontrolle aber nur einen Umsatz von 85 %, weshalb eine längere Reaktionszeit angestrebt wurde. Lässt man die Reaktion über Nacht fortschreiten wird die Produktbildung auf 94 % gesteigert. Weder eine Verlängerung der Reaktionszeit, noch eine Verringerung der Konzentration bewirkten eine weitere Steigerung der Ausbeute. Setzt man zur Entfernung des Reaktionswassers Molekularsieb bei, verklumpt dieser mit dem Ionenaustauscher und das

Produkt wird leicht gelb eingefärbt. Die in der Literatur vorgesehene Destillation des „rohen“ Esters **91** über eine Vigreux-Kolonne ist nicht erforderlich, da er als farbloses Öl anfällt und für die nachfolgende Reduktion ausreichend sauber ist.



a) saurer Ionenaustauscher Dowex 50WX 8 Bio Rad, MeOH abs.; b) NaBH₄, EtOH.

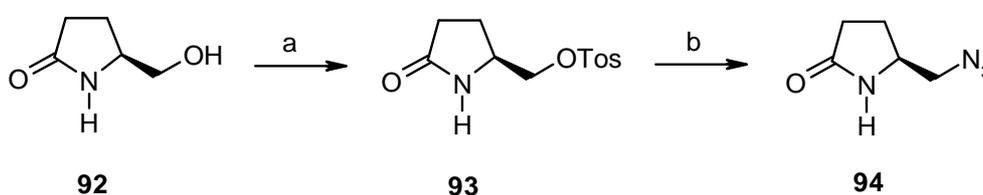
Schema 21 Transformation der *S*-Pyrroglutaminsäure (**73**) zu *S*-Pyrroglutaminol (**92**).

Für eine Reduktion organischer Verbindungen mit C-X-Mehrfachbindungen, z.B. von Aldehyden und Ketonen, hat sich der Einsatz von Metallhydriden bewährt.^[81,85] Während die Chemo- und Regioselektivität des starken Hydridüberträgers Lithiumaluminiumhydrid äußerst gering ist, erreicht das mildere Natriumtetrahydridoborat, der analoge einfache Hydridkomplex des Bor, oft schon eine Differenzierung der Reaktivität unterschiedlicher funktioneller Gruppen. Mit entsprechenden speziellen Organo-Borhydriden können neben Chemo- und Regio- auch ausgezeichnete Stereoselektivitäten erzielt werden.^[85c,86]

Die selektive Reduktion des Pyrrolidinon-Derivats **91** in den exocyclischen Alkohol **92** erfolgte in unserer Arbeitsgruppe mehrfach durch Natriumborhydrid.^[29,72-74] Reaktionen dieses Reduktionsmittels führt man gewöhnlich in wässriger oder alkoholischer Lösung aus, wobei alle vier Hydridliganden nacheinander übertragen werden können. Der Ester **91** wurde in Ethanol bei Raumtemperatur mit einer stöchiometrischen Menge Natriumborhydrid zum Alkohol reduziert. Der Alkohol **92** wird aus den intermediär gebildeten Alkoxyboranen durch deren rasches reagieren mit dem protischen Lösungsmittel und hydrolytischer Aufarbeitung freigesetzt. Dabei ausfallende Borsäure wird abfiltriert. Nach Einengen des Filtrats überführt man die im Rückstand verbliebene Borsäure mittels Zugabe von Methanol in den flüchtigen Borsäuretrimethylester^[87] und trennt sie mit dem Überschuss Lösungsmittel im Vakuum ab. Wiederholt man diesen Vorgang und entfernt letzte flüchtige Bestandteile im Ölpumpenvakuum, kristallisiert das zähflüssige farblose Öl durch. Die Destillation des Rohprodukts im Ölpumpenvakuum, bei der es aufgrund der hohen thermischen Belastung zu großen Ausbeuteverlusten und zur Kristallisation in der Apparatur kommen kann, wird somit überflüssig. Die Darstellung des *S*-Pyrroglutaminols (**92**) aus der Aminosäure **73** kann somit im größeren Labormaßstab realisiert werden.

6.1.2 Umwandlung von *S*-Pyroglutaminol (**92**) in Azidomethyl-pyrrolidinon **94**

Die erfolgreiche Reduktion der Säure-Funktion ebnete den Weg zu der Azid-Einführung am ehemaligen Carboxyl-Kohlenstoff. Für eine Substitution der Hydroxy-Gruppe durch Nucleophile muss diese erst aktiviert werden. Dies kann entweder gleichzeitig mit der Substitution, d.h. durch *in situ* Generieren eines reaktiven Intermediats, oder stufenweise über eine isolierbare Zwischenstufe und getrennte Substitutionsreaktion erfolgen. Eine direkte Variante zur Darstellung von **94** aus dem Alkohol **92** wurde von Altmann^[88] gewählt. Die einstufige Substitution der Hydroxylfunktion gelingt dabei mittels einer Mitsunobu-Reaktion^[89] mit Stickstoffwasserstoffsäure.^[90] Die Aktivierung sollte aber getrennt von der Substitution durchgeführt werden, wobei man Alkohole dafür meist in Halogen- oder Sulfonsäurederivate überführt. Güthlein^[29] ging deshalb bei der Umwandlung von **92** in das Azid **94** über Halogen-Derivate, die durch eine Appel-Reaktion^[91] zugänglich sind. Wegen der Verwendung von gesundheitlich nicht unbedenklichem Tetrabrom- und Tetrachlorkohlenstoff als Reagenz wurde dieser Weg nicht verfolgt, sondern die Umwandlung von **92** mit einem Sulfonsäurechlorid in den entsprechenden *p*-Toluolsulfonsäureester **93** angestrebt. Der erfolglose Versuch von Keller, in einer Modellreaktion das Hydroxypyrrolidinon **92** mit Methansulfonylchlorid ins Mesylat zu überführen,^[72] bestätigte diese Strategie zusätzlich. Das Tosylat **93** wurde schon mehrfach dargestellt: Oft wird in Dichlormethan unter Verwendung verschiedener Hilfsbasen wie Triethylamin^[92] oder *N*-Methylimidazol^[93] gearbeitet oder Pyridin gleichzeitig als Base und Lösungsmittel genutzt^[94]. Bei Verwendung nicht nucleophiler Aminbasen wie Triethylamin ist der Zusatz des Steglich-Katalysators^[95] *N,N*-Dimethylaminopyridin (DMAP) sinnvoll, wie z.B. in einer Vorschrift von Costa.^[96]



a) Tos-Cl, NEt₃, DMAP, CH₂Cl₂; b) NaN₃, DMSO.

Schema 22 Aktivierung der Hydroxy-Funktion und Austausch gegen Azid.

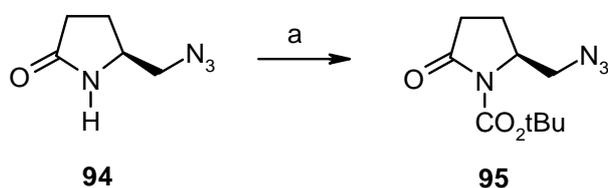
Diese Methode wurde schließlich auch für diese Synthese gewählt. Die Ausbeute konnte durch Änderung der Stöchiometrie auf 70 % erhöht werden. Das beste Ergebnis wird mit zwei Äquivalenten Triethylamin und einem Überschuss Tosylchlorid erzielt, was sich bei kleinen Ansätzen noch deutlicher zeigt (75-80 %). Die Ausbeuten beziehen sich auf das Reinprodukt nach Umkristallisieren, was durch den Überschuss an Sulfonsäurechlorid unerlässlich ist. Der Ersatz von Triethylamin/DMAP durch Diazabicyclooctan (DABCO) als bifunktionales Amin resultierte in längerer Reaktionszeit und geringerer Ausbeute.

Nach Aktivierung des Alkohols **92** zum Tosylat **93** sollte die nucleophile Substitution gegen Azid erfolgen, wobei sich einfache Alkalimetall-Salze der Stickstoffwasserstoffsäure als Nucleophil-Quelle anbieten (im Gegensatz zu speziellen Reagenzien für direkte Alkohol-Azid-Umwandlungen^[97]). Für Reaktionen in Lösung erfordern solche anorganischen Salze „dissoziierende Lösungsmittel“ mit hoher Dielektrizitätskonstante zur Überwindung der ionischen Coulomb-Kräfte. Daher finden häufig polar aprotische Solventien wie DMF, DMSO, DMPU oder HMPT Verwendung. Die Azid-Einführung wurde mittels Natriumazid in DMF nach einer Vorschrift von Güthlein^[29] versucht. Obwohl mit dieser Methode nach mehreren Stunden kein Edukt per DC mehr nachweisbar war, schlug eine Isolierung des Produkts fehl. Ein überraschendes Ergebnis, denn diese Kombination war für die Synthese von **94** bei weiteren Substitutions-Reaktionen erfolgreich, wobei als Nucleofug Halogene^[98] oder Sulfonsäure-Ester in Form von Mesylaten^[99] dienten. Eine gelegentlich beobachtete Reaktionsträgheit von Natriumazid, wie sie von Nelles beschrieben wurde und durch Hydrazin-Hydrat behebbar wäre,^[100] erschien hier unwahrscheinlich, da die Reaktionskontrolle ja einen Umsatz erkennen lies. Anstelle von Natriumazid wurde in unserer Arbeitsgruppe auch Lithiumazid in DMF verwendet.^[60a] Da dieses nicht kommerziell erhältlich ist erschien ein Wechsel des Lösungsmittels sinnvoller. Gemachte Erfahrungen im Arbeitskreis deuteten sowohl mit DMSO^[12,64,72] als auch mit DMPU^[11,65] auf ähnliche Ergebnisse, die Entscheidung für DMSO war rein ökonomisch. Nach mehreren Versuchen zu Stöchiometrie und Temperatur erwies sich die doppelte Menge Nucleophil bei 80 °C als optimal. Da eine Reinigung ohne chromatographische Methoden auskommen sollte, konnte **94** nicht als Feststoff erhalten werden.^[101] Versuche zur Kristallisation sowie Digerieren mit verschiedenen Solventien blieben erfolglos, was auf die unvollständige Entfernung von DMSO zurückgeführt wurde. Bei der wässrigen Aufarbeitung gelingt die Extraktion von **94** nur mit Dichlormethan (oder stärker polaren LM), ein durch Co-Extraktion von DMSO verunreinigtes Rohprodukt ist unweigerlich die Folge. Auf weitere Methoden zur Reinigung wie Lyophilisation oder Destillation wurde verzichtet und das Rohprodukt weiter umgesetzt.

6.1.3 Schützen des Amid-Stickstoffs von **94** mit einem Akzeptor

Für den Verlauf der weiteren Synthese ist es zweckmäßig, den Stickstoff des Lactams **94** zu schützen. Die „richtige“ Schutzgruppe erfüllt dabei zwei Funktionen. Zum einen wird die Acidität des Amid-Protons eliminiert, diese Aufgabe könnte prinzipiell jeder (nicht protische) Substituent am Stickstoff erfüllen. Zum anderen aktiviert eine elektronenziehende Einheit (Elektronen-Akzeptor) am Stickstoff die Carbonyl-Gruppe des sonst eher reaktionsträgen Amids für nucleophile Angriffe. Am gebräuchlichsten ist hierfür die Umwandlung in einen Carbaminsäureester, ein Prinzip das aus der Peptidchemie stammt. Die Wahl des entsprechenden Esters erfolgt nach jeweiliger Synthesestrategie.

Unsere Wahl fiel auf den *tert.*-Butyl-Ester, die sog. Boc-Schutzgruppe (*t*-Butoxycarbonyl-), da diese im Vergleich zur noch üblichen Cbz-Gruppe (Benzyloxycarbonyl-) bei Hydrierungen stabil ist^[102] und sich durch eine hohe Stabilität gegenüber Basen, Nucleophilen sowie schwach sauren Bedingungen auszeichnet.^[103] Die Standard-Methode der Einführung des Boc-Restes stellt die Umsetzung des Amids mit di-*t*-Butyldicarbonat (Boc₂O) in Anwesenheit einer Hilfsbase wie NEt₃ und einer katalytischen Menge DMAP dar.^[104] Von einer Tieftemperatur-Methode ohne Racemisierung bei empfindlichen Pyroglutaminsäurederivaten berichtet Kikugawa.^[105] Die Gefahr der Isocyanat-Bildung, die Brückner bei der Umsetzung von primären Aminen mit Boc₂O in Kombination mit DMAP beschreibt,^[106] besteht bei der Reaktion eines sekundären Amids nicht. Im Gegenteil: Der Einsatz von DMAP ist laut Altmann bei diesem System sogar notwendig,^[104a] der Amid-Stickstoff benötigt als acylierende Spezies das 1-Acyl-4-dimethylamino-pyridinium-Ion^[95,107] wegen verringerter Nucleophilie als Reaktionspartner.



a) Boc₂O, DMAP, Acetonitril.

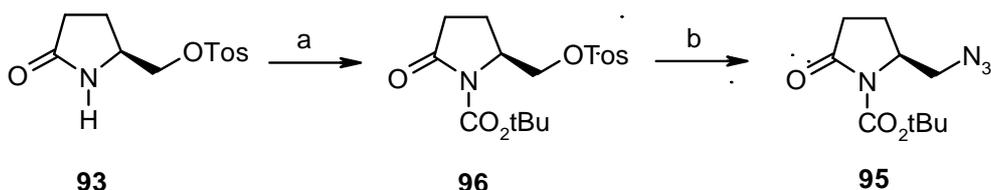
Schema 23 Einführung einer Akzeptor-Schutzgruppe.

Während Amine innerhalb weniger Stunden vollständig in die Carbamate überführt werden, erhält man das *N*-Boc geschützte Azidopyrrolidinon **95** erst nach 18 h in guter Ausbeute nach Säulenchromatographie. Es wird ein Überschuss Boc₂O benötigt und Acetonitril als

Lösungsmittel gewählt, da es die Verwendung einer Hilfsbase wie Triethylamin unnötig macht und im Vergleich zu Dichlormethan die Bildung des acylierenden Boc₂O/DMAP-Komplexes verbessert.^[108] In einem vergleichenden Experiment bestätigte sich dieses in unterschiedlichen Reaktionsgeschwindigkeiten (CH₂Cl₂: 24 h, Acetonitril: 18 h).

6.1.4 Vertauschen von Azid-Einführung und Carbamat-Bildung

Die mit der großen Hydrophilie von **92** verbundene Extraktion von DMSO mit CH₂Cl₂ wäre durch ein unpolares Extraktionsmittel wie Et₂O minimierbar. Der Gedanke, die Schutzgruppe vorher einzuführen um mit der aliphatischen *tert.*Butyl-Einheit die Löslichkeit in organischen Solventien zu erhöhen, liegt nahe. Daher wurde das Tosylat **93** vor der nucleophilen Substitution gegen Azid mit Boc₂O und DMAP umgesetzt. Unter denselben Bedingungen wie bei **94** machte sich der sterische Einfluss des Sulfons deutlich bemerkbar. Die Reaktion war selbst nach doppelter Reaktionszeit nicht abgeschlossen. Bei einem Abbruch nach zwei Tagen wurde **96** nach Säulenchromatographie zu 40 % erhalten, wobei die restlichen 60 % unreactiertes Edukt **93** bildeten. Zwar kann die Ausbeute des farblosen Feststoffes **96** durch mehr Reagenz weiter erhöht werden, doch auch die nachfolgende Substitution mit Azid zu **95** verläuft durch den sterischen Anspruch des Carbamats wesentlich langsamer. Nach doppelter Reaktionszeit war kein vollständiger Umsatz zu erkennen und die



a) Boc₂O, DMAP, Acetonitril; b) NaN₃, DMSO.

Schema 24 Umgekehrte Reihenfolge von Azid- und Schutzgruppen- Einführung.

längere thermische Belastung in DMSO führte vermutlich zu teilweiser Zersetzung des Pyrrolidins, was sich nach der Aufarbeitung durch die re-isolierte Menge von **96** bemerkbar machte. Neben 30 % Produkt **95** konnten lediglich nur noch 30 % des geschützten Tosylats wieder gewonnen werden. Sowohl eine Abspaltung des Carbamats wie auch ein Angriff am aktivierten Lactam und Folgereaktion könnten eine Ursache hierfür sein. Die Sequenz

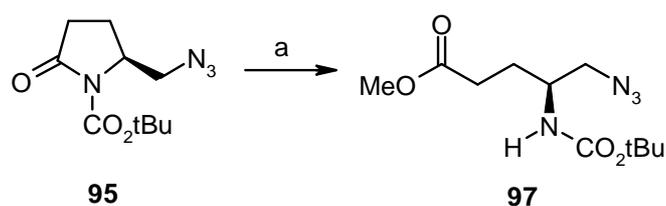
nucleophile Substitution, gefolgt von Schutzgruppen-Einführung, schien somit trotz unsauberer Isolierung von **94** die bessere Alternative. Diese Erfahrung wurde auch an anderer Stelle berichtet.^[109]

6.2 Synthese der Schlüsselverbindung **99** für die Wittig-Reaktionen

6.2.1 Ring-Öffnung des aktivierten Lactams **95**

Wie schon erwähnt erhöht ein Elektronen-Akzeptor am Stickstoff eines Lactams dessen Reaktivität gegenüber Nucleophilen und ermöglicht so die Ringöffnung unter milden Bedingungen. Das Pyrrolidinon **95** kann so mittels Methanolat in den offenkettigen Ester **95** überführt werden. Diese chemoselektive Lactam-Öffnung mit Alkoxiden ist literaturbekannt,^[110] jedoch keineswegs auf *O*-Nucleophile limitiert.

Um die Struktur seiner Schlüsselverbindung **74** mit einem alternativen Zugang zu untermauern, stellte Güthlein **97** analog einer Vorschrift von Grieco^[104b] dar (Schema 26, mitte). Er versetzte eine methanolische Lösung von **95** unter Schutzgas mit Natrium und isolierte **97** nach Extraktion und Säulenchromatographie.^[29] In der vorliegenden Arbeit wurde auf Schutzgas verzichtet und zunächst die Natriummethanolat Lösung hergestellt. Das Lactam **95** wurde dann, gelöst in Methanol, in diese Lösung getropft, worauf die anschließende DC-Kontrolle schon einen vollständigen Umsatz indizierte. Bei der Aufarbeitung sollte die



a) 1. NaOMe, MeOH abs.; 2. HCl konz.

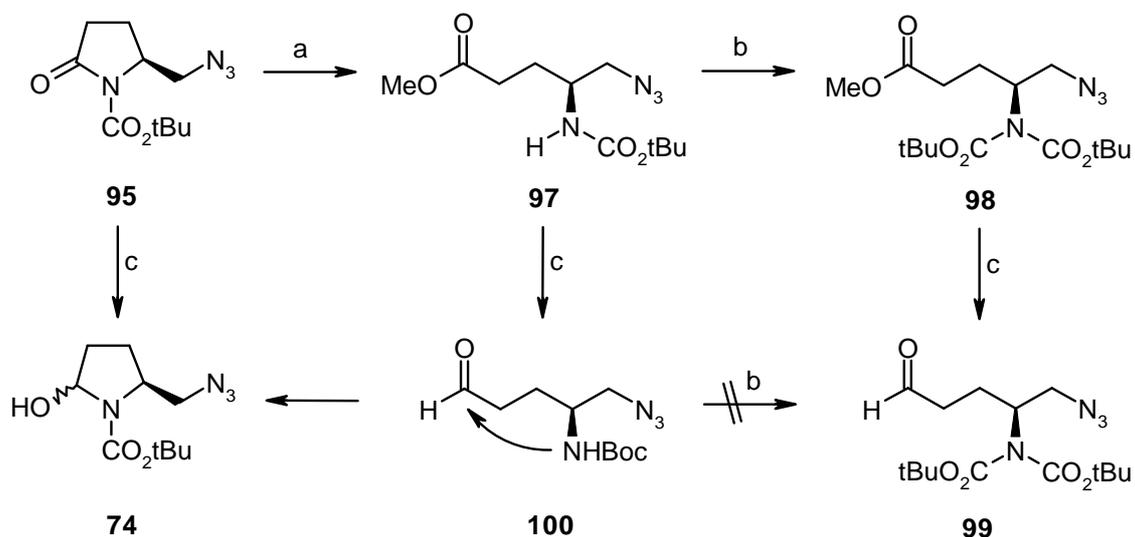
Schema 25 Nucleophile Ringöffnung des N-Boc-Lactams **95**.

chromatographische Reinigung entfallen. Dazu wurde zuerst die Menge^[29] an Lösungsmittel halbiert. Durch Zugabe von gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung kann so ein Teil des entstandenen Esters **97** ausgefällt und abfiltriert werden. Durch weiteres Fällern können so 50-60 % Ausbeute erhalten werden, die Isolierung des restlichen Esters gelang aber nicht ohne

Säulenchromatographie. Um auch weiterhin eine Extraktion zu vermeiden, wurde anstelle von ges. NH_4Cl -Lösung zum Neutralisieren konz. HCl verwendet. Die zugesetzte Menge an Wasser kann so auf ein Minimum reduziert und mit dem Lösungsmittel entfernt werden. Das Lösungsmittel wurde im Anschluss komplett entfernt und der Rückstand in Ether aufgenommen. Nachdem von allem Unlöslichen abfiltriert war, wurde der Ester **97** zur weiteren Reinigung aus Pentan umkristallisiert und nach dieser Methode in guter Ausbeute erhalten.

6.2.2 Darstellung von (4S)-5-Azido-4-[di(*tert*.butoxycarbonyl)-amino]-pentanal (**99**)

Um die Schlüsselverbindung **99** zum Aufbau des Piperidinrings in einer HWE-Reaktion umsetzen zu können, musste der Azidoester **99** vor der Reduktion noch mit einer weiteren Schutzgruppe versehen werden. Während die Einbindung des Stickstoffs in das *t*-Butylcarbamat in **97** die Rückreaktion zu **95** effektiv unterbindet, verhindert sie im analogen Aldehyd **100** den Ringschluss zum α -Hydroxyurethan **74** nicht. Diese Tatsache nutzte Güthlein bei der alternativen Darstellung von **74**, dessen Struktur NMR-spektroskopisch nicht eindeutig aufzuklären war. Sowohl bei der direkten Reduktion von **97** mit DiBAL-H als auch



a) NaOMe , MeOH ; b) Boc_2O , DMAP, CH_3CN ; c) DiBAL-H, THF abs. (links, mitte), Et_2O abs. (rechts).

Schema 26 Notwendigkeit der zweiten Schutzgruppe bei der Darstellung der Schlüsselverbindung **99** für die HWE-Reaktion.

nach Ringöffnung und Reduktion von **97** erhielt er dann eine einheitliche Verbindung, die in den NMR-Spektren keine Signale eines freien Aldehyds aufwies.^[29]

Eine ähnliche Beobachtung wurde auch in meiner Diplomarbeit gemacht. Bei dem Versuch, die selektive Reduktion des Lactams **95** mit DiBAL-H aufgrund struktureller Ähnlichkeit zu Imiden durch NaBH₄^[111] zu ersetzen, wurde als Hauptprodukt der zu **97** analoge, überreduzierte Azido-Alkohol erhalten. Nach dessen Oxidation mit Dess-Martin-Periodinan wurde folglich nicht der offenkettige Aldehyd **98**, sondern die geschlossene Halbaminal-Struktur **74** isoliert.^[78]

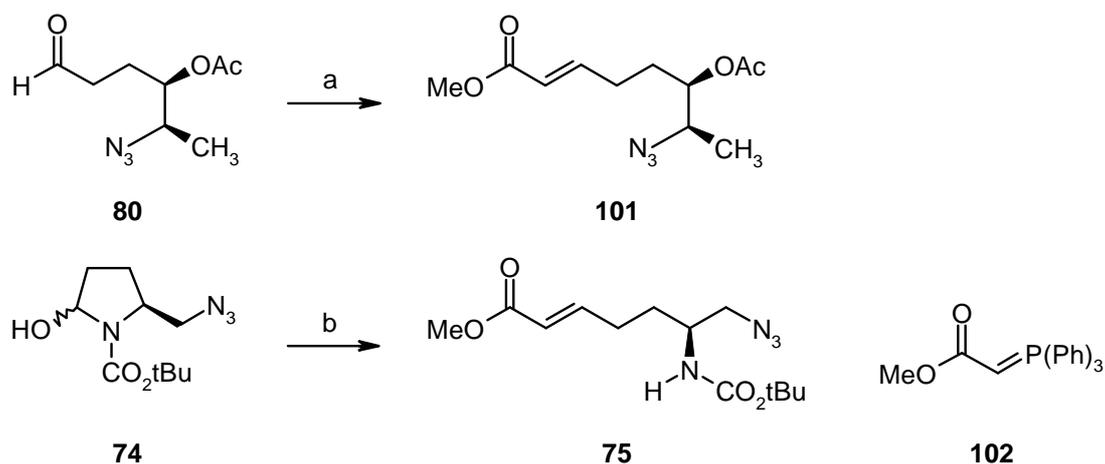
Die Einführung der zweiten Boc-Gruppe war daher unerlässlich und machte die unterschiedliche Reaktivität zwischen Amid- und Urethan-Stickstoff deutlich. Wird der Ester **97** unter denselben Bedingungen wie das Lactam **94** umgesetzt, erhält man nach gleicher Zeit lediglich 20 % des doppelt geschützten Produkts **98**. Auch kein besseres Ergebnis lieferte eine Vorschrift von Kokotos, bei der insgesamt 1.5 eq. Boc₂O und 30 Mol. % DMAP und zwischenzeitliches Erhitzen zum Einsatz kamen.^[99a] Dieser drastische Unterschied muss auf den sterischen Einfluss der voluminösen *tert.*-Butyl-Gruppe zurückzuführen sein, da die *NH*-Aktivität durch die Carbamatfunktion eigentlich aktiviert ist. Von der bevorzugten Acylierung eines Amids in Anwesenheit eines Carbaminsäure-Esters berichtet auch Altmann.^[104b] Zum Einführen der zweiten Schutzgruppe werden in weiteren Vorschriften DMAP bis zu stöchiometrischer Menge^[112] und 3.5 eq. Boc₂O verwendet.^[113] Dieses Wissen wurde nun aufgegriffen und die Menge an verwendeten Reagenzien deutlich erhöht. Mit insgesamt vierfachem Überschuss Boc₂O verteilt auf 3 Portionen und dem stöchiometrischen Einsatz von DMAP, ebenfalls auf drei Portionen verteilt, wurde nach 24 h ein Umsatz von 85 % erzielt. Trotzdem verlief die Reaktion nicht vollständig, so dass restliches Edukt durch Säulenchromatographie abgetrennt werden musste.

Für die nun anstehende Reduktion des Esters **98** zu dem freien Aldehyd **99** ist ein mildes Reduktionsmittel nötig. In unserer Arbeitsgruppe wurde zu der Reduktion von Azidolactonen zu Lactolen meistens DiBAL-H verwendet. Während Weis solche Reduktionen bei -100 °C durchführte^[59] stellte Schiffer fest, dass eine Temperatur von -78 °C vollkommen ausreichend ist. Eine Überreduktion zu Tetrahydrofuran-Derivaten ist erst ab Temperaturen oberhalb -40 °C beobachtbar.^[60] Das Pyrrolidinon **95** wird dagegen bereits schon oberhalb -60 °C komplett überreduziert.^[29] Eine Übersicht zu selektiven Reduktionen mit DiBAL-H stellte Winterfeldt zusammen.^[114] Anstelle von trockenem THF kam in der vorliegenden Arbeit trockener Et₂O zum Einsatz, wodurch der Aufwand beim Trocknen des Lösungsmittels verringert wurde. Die zwei unpolaren Boc-Gruppen bewirken ein ähnliches

chromatographisches Verhalten von Ester **98** und Aldehyd **99**, so dass der Endpunkt der Reaktion nicht eindeutig zu erkennen ist. Bei Verwendung älterer Lösungen des Reduktionsmittels wurden zur Sicherheit weitere 0.3 Äq. des Reagenzes zugesetzt. Entsteht bei der Reduktion überreduzierter Alkohol, kann dieser sowohl leicht von dem Ester wie von dem Aldehyd chromatographisch abgetrennt werden. Das Vorliegen des Azidoaldehyds **99** in der offenkettigen Form ist sowohl in den NMR-Spektren, durch die für freie Aldehyde typischen chemischen Verschiebungen der Signale bei 9.80 ppm ($^1\text{H-NMR}$) und 201 ppm ($^{13}\text{C-NMR}$), als auch in den IR-Spektren, durch die Valenzschwingungen der Carbonylgruppe und des Aldehyd-Protons (2720 cm^{-1}), eindeutig erkennbar.

6.3 Aufbau der β -Amino-Piperidin-Grundkörper

Bei der Tandem Reaktion wurden in unserer Arbeitsgruppe am häufigsten Lactole als Ausgangspunkt der Wittig-Reaktion genutzt. Damit diese ablaufen kann muss das Lactol wenigstens partiell mit der tautomeren Form des freien Aldehyds im Gleichgewicht stehen. Bei der Synthese des Cassins setzte Küpper mit **80** erstmals gleich einen Aldehyd in der Wittig-Reaktion ein und erzielte wesentlich kürzere Reaktionszeiten.^[12,70]



a) **102**, CH_2Cl_2 , 10 min; b) **102**, kat. HOAc, CH_2Cl_2 , 1d.

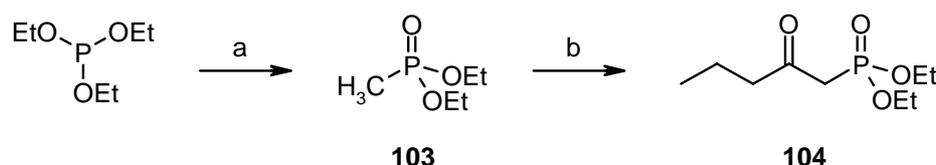
Schema 27 Reaktivitätsunterschied von Aldehyd **80** und Halbaminol **74** in der Wittig-Reaktion.

Das Gegenteil war beim Übergang von Lactolen zu cyclischen Halbaminalen zu beobachten. Bei **74** gelang die Wittig-Reaktion nur unter Zusatz einer katalytischen Menge Säure, ohne Katalyse blieb sie aus.^[29,78] Das Gleichgewicht scheint vollständig auf der Seite des Halbaminals **74** zu liegen und die Säurespuren eine Verschiebung in Richtung des Aldehyds **100** zu begünstigen. Es ist bekannt, dass Säuren Wittig-Reaktionen beschleunigen können,^[115] hier initiierten sie die Tautomerie zur Ringöffnung und machten so die Reaktion mit Methoxycarbonyltriphenylphosphoran (**102**) erst möglich.

Diese Erkenntnisse waren ausschlaggebend, in den Olefinierungsreaktionen den offenkettigen Aldehyd **99** einzusetzen, zumal phosphorstabilisierte Carbanionen anstelle von Phosphonium-Yliden verwendet werden sollten. Nach beendeter Reaktion entfällt dadurch die Abtrennung von Triphenylphosphinoxid, was teilweise zu Problemen führte.^[72,78]

6.3.1 Erste HWE-Reaktion

Die für die HWE-Reaktion benötigten Phosphonsäureester^[69] sind prinzipiell über die Michaelis-Arbusov-Reaktion^[116] aus Phosphorigsäureestern und Alkylhalogeniden zugänglich. Nach dieser Methode können bei der Darstellung von β -Ketophosponaten aus α -Halogenketonen jedoch Probleme durch eine konkurrierende Perkow-Reaktion auftreten.^[117] Eine Alternative bietet die zur Claisen-Kondensation analoge Reaktion von Alkylphosponaten mit Carbonsäure-Derivaten. Für die Synthese von **104** wurde daher erst aus Triethylphosphit und Methyljodid das Methylphosponat **103** nach einer Vorschrift von Rydon hergestellt.^[118] Die Kondensation des lithiierten Carbanions von **103** mit Buttersäureethylester bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ liefert dann die phosphoranaloge 1,3-Dicarbonyl-Verbindung **104**.^[119] Anstelle von Estern können nach dieser Methode auch Weinreb-Amide erfolgreich umgesetzt werden.^[120]

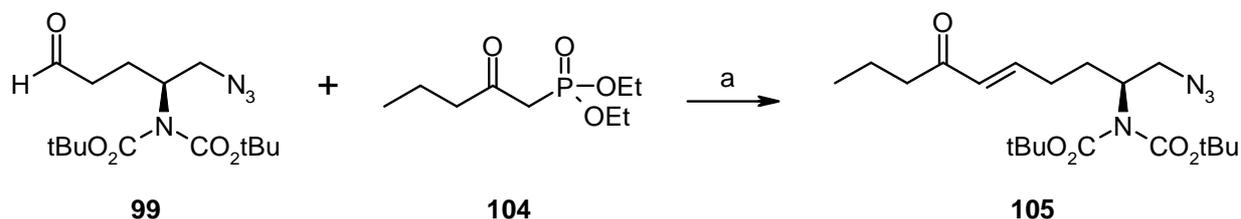


a) MeI, Rückluss; b) Buttersäureethylester, THF abs., *n*-BuLi, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Schema 28 Synthese des β -Ketophosponats **104**.

In der HWE-Reaktion entstehen Olefine durch Kondensation von Phosphonat-Carbanionen mit Carbonylverbindungen.^[69] Die Geometrie der neu entstehenden Doppelbindung wird unter anderem von der Natur des Phosphonats entscheidend beeinflusst. Während Substituenten mit der Fähigkeit zur Stabilisierung der negativen Ladung eines Carbanions (z.B. durch Konjugation wie CO, CN, SO₂Ph, sog. „stabilisierte“ Reagenzien) normalerweise selektiv *E*-Alkene ergeben, so werden bei Alkyl- oder Phenyl-Gruppen *Z*-Olefine, meistens jedoch *E/Z*-Gemische gebildet.^[121] Phosphonate mit stabilisierenden Substituenten, die trotzdem überwiegend Doppelbindungen mit *Z*-Geometrie aufbauen, wurden von Still^[122] und Ando^[123] entwickelt.

Das stabilisierte HWE-Reagenz **104** sollte mit dem Aldehyd **99** selektiv die *E*-Konfiguration bei dem Aufbau des Michael-Systems **105** ergeben. Eine äußerst milde Methode, die selbst für Umsetzungen von leicht enolisierbaren Aldehyden mit Phosphonaten geeignet ist, wurde von Masamune^[124] entwickelt und hier in der HWE-Reaktion angewendet. Für diese Reaktion wurden alle benutzten Chemikalien sorgfältig gereinigt. Die milden Bedingungen sind auf den Zusatz von LiCl zurückzuführen. Durch die Chelatisierung des Lithiumions durch β -Carbonyl-Phosphonsäureester wird ein stabiler Komplex geformt, der die Acidität der



a) LiCl abs., DBU abs., CH₃CN abs.

Schema 29 Olefinierung des Pentanals **99** durch eine *E*-selektive HWE-Reaktion.

aktiven Methylen-Protonen zusätzlich erhöht. Eine Deprotonierung wird jetzt bereits mit schwachen Basen wie tertiären Aminen erreicht. Außerdem steigert Lithium die *E*-Selektivität der Olefinierung in Wittig-Reaktionen und deren Varianten.^[125]

Die Bildung des Azidoenons **105** verläuft dann auch hochgradig stereoselektiv, das entsprechende *Z*-Isomer wird nicht gebildet. In den ¹H-Kernresonanzspektren befinden sich im Verschiebungsbereich olefinischer Protonen nur zwei Signale mit je größter Kopplungskonstante von 15.9 Hz. Diese Größenordnung entspricht der *vicinalen* Kopplung zweier *E*-orientierter Protonen eines olefinischen Systems und ist die ³J-Kopplung der Protonen 5-H und 6-H an der Doppelbindung in **105** (siehe Abb. 6).

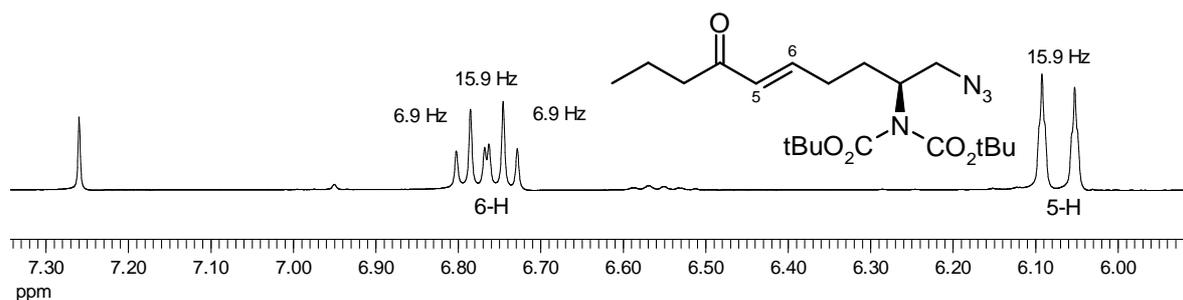


Abb. 6 Signale der olefinischen Protonen des α,β ungesättigten Ketons **105**.

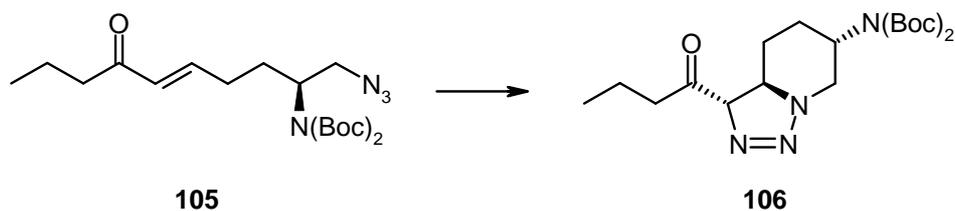
Der Einsatz unterschiedlicher Amine zur Deprotonierung hat keinen Einfluss auf die Stereoselektivität, jedoch auf die Reaktionsgeschwindigkeit. Der Aldehyd **99** ist in der HWE-Reaktion mit **104** und Diazabicycloundecen (DBU) als Base nach zwei Stunden nicht mehr per DC nachweisbar. Dasselbe Ergebnis wird bei Einsatz der Hünig-Base (Diisopropylethylamin, DIPEA) dagegen erst nach 24 Stunden erreicht. Da die Ausbeuten der Reaktion mit knapp 90% bei beiden Basen identisch waren, erhielt DBU den Vorzug. Auch Masamune berichtet von längeren Reaktionszeiten mit DIPEA.^[124] In Lösung bilden Lithiumverbindungen häufig Aggregate,^[126] die der Chelatisierung durch β -Carbonyl-Phosphonate entgegen wirken können und so die Reaktion verlangsamen. Von DBU ist ein Aufbrechen von LiCl-Aggregaten in Acetonitril bekannt.^[127] Scheinbar bewirkt das Amidin DBU eine stärkere Dissoziation bei oligomeren Lithiumverbindungen als das Amin DIPEA und kann so die HWE-Reaktion beschleunigen.

6.3.2 Intramolekulare [3+2]-Cycloaddition des Enons **105**

In der Wittig-Reaktion und ihren Varianten entstehen Olefine. Wenn gleichzeitig im Molekül ein 1,3-Dipol vorhanden ist, kann dies zu einer intramolekularen [3+2]-Cycloaddition führen. Während elektronenreiche Alkene als Dipolarophile mit Aziden oft erst bei höheren Temperaturen in einer Cycloaddition reagieren,^[51c,d,f] besteht das Dipolarophil in **105** aus der elektronenarmen CC-Mehrfachbindung eines Enons. Diese reagieren meist bereitwilliger, die Cyclisierung einiger α,β -ungesättigter Azidoketone erfolgt bereits bei Raumtemperatur.^[128] So auch bei Keton **105**, obwohl dessen Tendenz zum Ringschluss äußerst gering ist. Bei fast allen α,β -ungesättigten Carbonylverbindungen unserer Arbeitsgruppe ist die konzertierte Ringschlussreaktion innerhalb von 48 Stunden beendet.^[12,59,60,61,64,72] Von **105** dagegen liegt nach mehreren Tagen noch immer ein großer Teil uncyclisiert vor und die Isolierung und

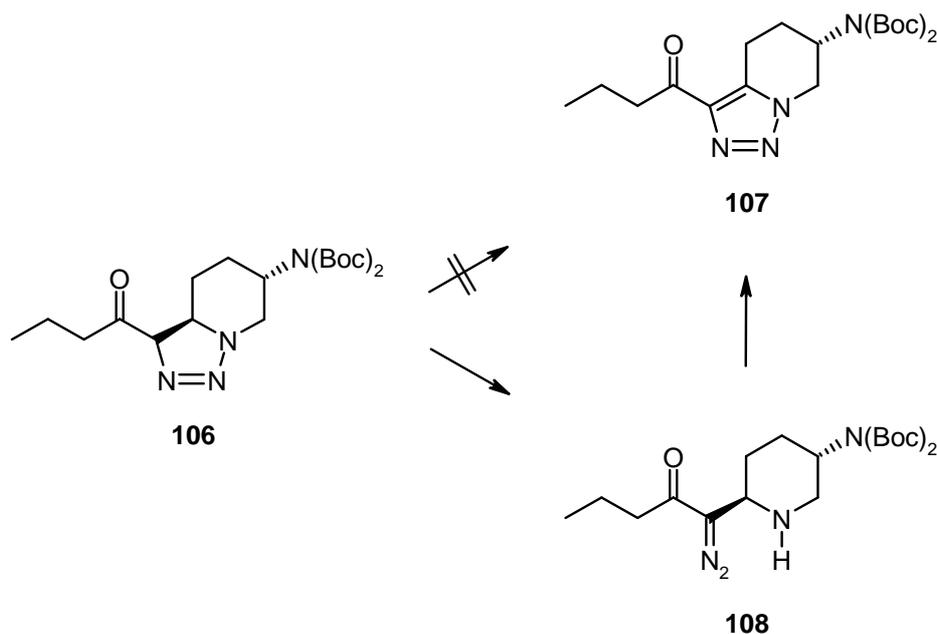
Charakterisierung gelingt problemlos. Die Vollcharakterisierung der Cyclisierungsvorstufe konnte bisher nur bei den α,β -ungesättigten Estern **62**^[11] und **75**^[29,78] durchgeführt werden. Eine schnellere Reaktion als der Ester **75** fand beim α,β -ungesättigten Keton **105** nicht statt. Die Ursache der im Gegenteil noch langsameren Cycloaddition wird in der gesteigerten Elektronegativität des Amino-Substituenten mit zweiter Schutzgruppe liegen.

Nicht nur die Neigung zu einem Ringschluss ist bei **105** gering, auch der Anteil des primären Cyclisierungsprodukts **106**. Das Triazolol **106** ist nach fünf Tagen nur zu 10 % in einer Mischung neben **105** (40 %) und den Folgeprodukten **107** und **108** des Bicyclus (je 20 %).



Schema 30 Primäres Cycloadditionsprodukt **106**.

Während manche Triazolone erst durch Basenzusatz^[52b,57,72] oder Temperaturerhöhung^[129] eine Isomerisierung zu Diazoaminen eingehen, erfolgt sie bei **106** scheinbar spontan und wird durch das sich bildende basische Diazoamin **108** autokatalysiert. Der Auslöser könnte auch das aus der HWE-Reaktion stammende LiCl sein, da Telser in konzentrierten Lösungen von

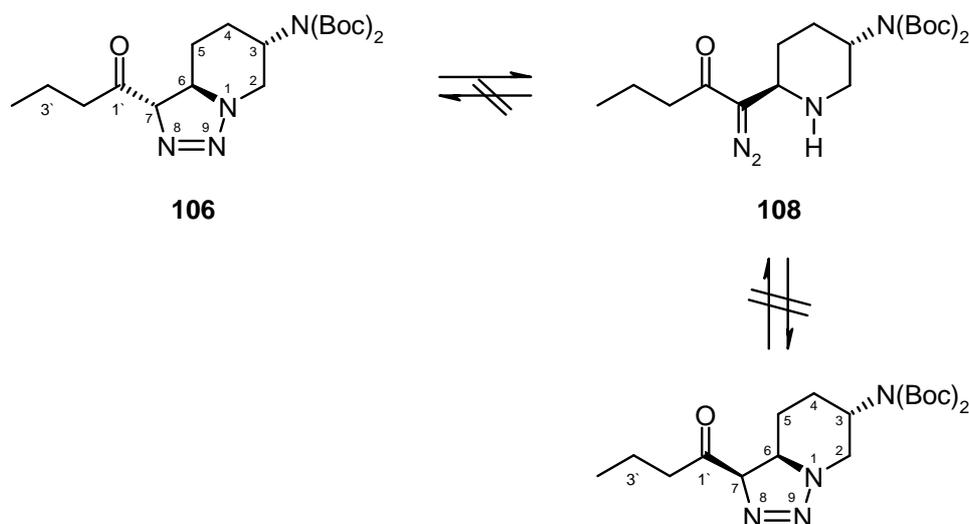


Schema 31 Produktgemisch der Cycloaddition von **105**.

LiBr in Aceton oder Acetonitril eine teilweise Triazolin/Diazoamin Isomerisierung beobachtete.^[65] Die gezielte basische Ringöffnung von **106** zu **108** ist jedoch in CH₂Cl₂ mit NEt₃ ebenfalls erfolgreich.

Unerwartet war die Bildung des aromatischen Triazols **107**. Eine Aromatisierung von Triazolinen mit entsprechenden Abgangsgruppen ist bekannt.^[130] Das Triazolin **106** besitzt aber kein Nucleofug, so dass **107** wahrscheinlich durch Oxidation des Diazoamins **108** gebildet wird.^[131] Versuche zur Bestimmung der Herkunft des Triazols wurden nicht durchgeführt. Die Folgeprodukte **107** und **108** bilden sich zu gleichen Teilen.

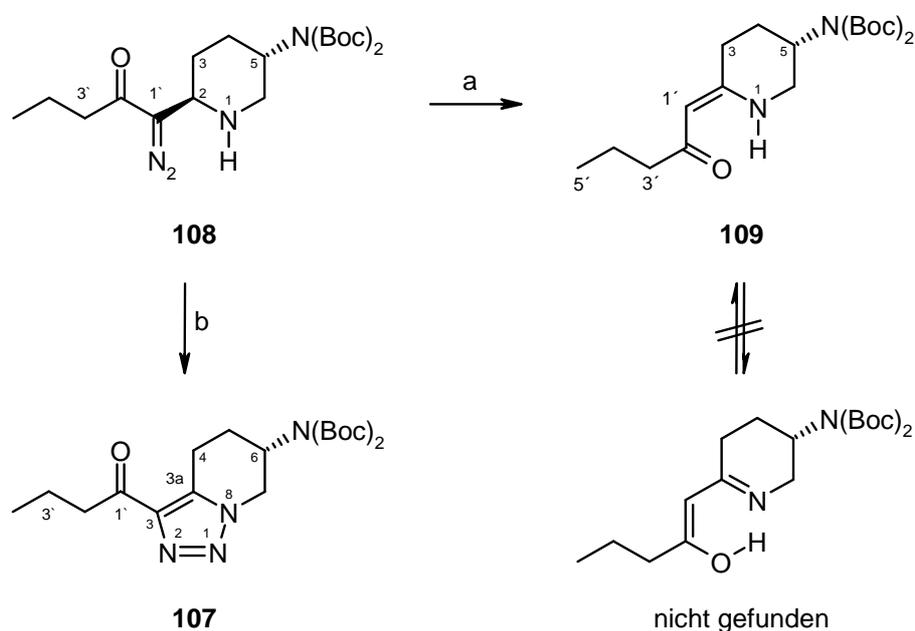
Auch wenn die Cycloaddition an sich langsam verläuft, erfolgt sie mit außerordentlich hoher Diastereoselektivität. Die Ausbildung von zwei neuen Chiralitätszentren kann theoretisch zu vier Stereoisomeren führen, jedoch reduziert die feste Geometrie des Dipolarophils und die konzertierte Bildung der chiralen Zentren die Anzahl auf zwei mögliche Diastereomere. Diese würden in den NMR-Spektren einen doppelten Signalsatz hervorrufen, jedoch findet sich im NMR-Spektrum des Triazolins **106** nur ein einfacher Signalsatz. Diese Tatsache bedeutet einen Diastereomerenüberschuß (*d.e.*) von über 98 % und könnte auf eine irreversible Ringöffnung bei der Isomerisierung des Triazolins **106** zu dem Diazoamin **108** hinweisen. Bei einem reversiblen Gleichgewicht zwischen dem Bicyclus **106** und der Diazo-Verbindung **108** müsste bei der Rückbildung ins Triazolin auch das am α -Stereozentrum neben der Carbonylfunktion (C-7) epimerisierte Diastereomer gebildet werden. Eine reversible Umwandlung zwischen Triazolin und Diazoamin wurde von Hoye^[51i] und Weis^[59] beschrieben. Die weiteren Isomerisierungen in unserer Arbeitsgruppe waren jedoch irreversibel oder das



Schema 32 Bei reversibler Ringöffnung zu erwartende Epimerisierung von **106**.

Gleichgewicht lag weit auf der Seite des Diazoamins. ^[11,12,29,72,76] Ein Beispiel aus der Literatur berichtet ebenso von einer irreversiblen Umwandlung. ^[128b]

Die Umwandlung des Diazoketons **108** in das vinyloge Amid **109** erfolgte durch den dimeren Rhodium(II)-acetat-Komplex in CH_2Cl_2 , ^[132] wobei sich die Reaktion durch die Entfärbung der gelben Lösung auch optisch gut verfolgen lässt. Die Übergangsmetall katalysierte N_2 -Extrusion wurde in letzter Zeit von unserem Arbeitskreis bevorzugt, ^[11,12,29,72] da sie wesentlich mildere Reaktionsbedingungen benötigt als ihr thermisches Pendant. ^[51a,g,52b,62] Die Ausbildung der Doppelbindung zu **109** erfolgt durch einen [1,2]-Hydridshift von C-2 zu C-1' an einem intermediär erzeugten Rhodiumcarbenoid. ^[66] Interessanterweise erfolgt bei **109**



a) $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$, CH_2Cl_2 ; b) Luftoxidation.

Schema 33 Folgereaktionen des Diazoketons **108**.

keine Imin-Enol-Tautomerie, wie sie Küpper ^[12,70] bei vinylogenen Amidinen nach der N_2 -Eliminierung beobachten konnte. Im Anschluss lag dort die Keton-Struktur als farbloses Öl vor, die durch Säulenchromatographie oft vollständig in einen Feststoff mit Enol-Struktur überführt wurde. Die beiden Tautomere konnten NMR-spektroskopisch unterschieden und deren Gleichgewicht quantifiziert werden. ^[133] Nach N_2 -Extrusion und anschließender Säulenchromatographie erhält man bei **109** ein gelbes Öl, dessen NMR-Spektren sich nicht von denen des farblosen Feststoffes **109** unterscheiden, der aus einer Pentan-Lösung des Öls bei $-20\text{ }^\circ\text{C}$ auskristallisiert.

6.3.3 Strukturaufklärung der Cycloadditionsprodukte von 105

Nachdem nur eines der zwei möglichen Diastereomere in der Cycloaddition gebildet wurde, musste dessen Konfiguration anhand der neu gebildeten Stereozentren bestimmt werden. Entscheidend ist dabei die Konfiguration an C-6 in **106**. Da die Isomerisierung zu **108** unter Retention dieses Zentrums verläuft, müssen sowohl das C-6 in **106** bzw. C-2 in **108** die gleiche Stereochemie aufweisen und die Bestimmung der Konfiguration kann mittels ergänzender Informationen aus den $^1\text{H-NMR}$ -Spektren von **106** und **108** erfolgen. Diese Möglichkeit ist durch das Vorliegen von Spektren höherer Ordnung und überlagerten Signalen oder intensitätsschwachen Übergängen sehr hilfreich.

Als Resultat der Stereospezifität von Cycloadditionen müssen *E*-ständige Protonen des Dipolarophils im gebildeten cyclischen System *vicinal-trans* orientiert sein, bei **106** sind das die beiden Methin-Wasserstoffatome 6-H und 7-H. In einem 6-gliedrigen Carbocyclus kann *vicinal-trans* nur bei einer axial-axial oder äquatorial-äquatorial Ausrichtung erreicht werden. Die entsprechende Kopplung cyclischer Protonen beträgt bei axial-axial Ausrichtung $^3J_{a,a} = 7-12$ Hz, bei äquatorial-äquatorial (oder axial-äquatorial) Ausrichtung $^3J_{a,e} = ^3J_{e,e} = 2-5$ Hz.^[134]

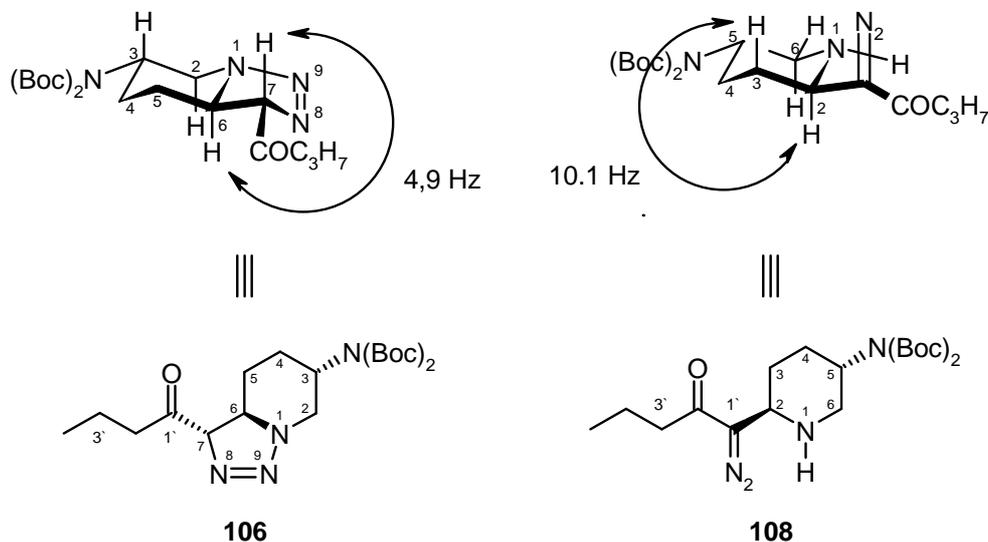


Abb. 7 Konfigurationsbestimmung an C-6 bzw. C-2 durch NMR-Spektroskopie.

Anhand des Methin-Protons 7-H (d, $\delta = 4.61$ ppm) sind die Triazoline gut von den Diazoaminen unterscheidbar. Die Kopplung zu dem benachbarten Methin-Proton 6-H (dt, $\delta = 3.76$ ppm) in **106** beträgt $^3J_{7,6} = 4.9$ Hz und erlaubt noch keine Aussage über die Stellung des Substituenten an C-6, da ihre Größenordnung eher *vicinalen* Kopplungen axial-äquatorial

oder äquatorial-äquatorial ständiger Protonen entspricht. Nur eine äquatorial-äquatoriale Stellung der Protonen würde deren *trans*-Position ermöglichen - folglich müsste der Substituent an C-6 axial stehen. Dies hätte zwangsläufig für die Protonen 6-H in **106** bzw. 2-H in **108** ausschließlich weitere $^3J_{a,e}$ oder $^3J_{e,e}$ zwischen 2-5 Hz zur Folge. Man findet aber für 2-H in **108** (brd, $\delta = 3.65$ ppm) eine Kopplung von 10.1 Hz, die nur bei zwei benachbarten Protonen mit je axialer Position auftreten kann und daher die $^3J_{2,3a}$ sein muss (die $^3J_{2,3e}$ -Kopplung ist bei **108** nicht erkennbar). Bestätigt wird dies durch weitere Kopplungskonstanten des 6-H in **106**, die entsprechend einer axial-axial- und einer axial-äquatorial-Kopplung $^3J_{6,5a} = 11.9$ Hz und $^3J_{6,5e} = 4.8$ Hz betragen. Aufgrund der gefundenen Kopplungen muss der Substituent äquatorial stehen und das Stereozentrum an C-6 bzw. C-2 nach der CIP-Nomenklatur die *R*-Konfiguration besitzen. Für das Stereozentrum an C-7 in **106** folgt aus der Stereospezifität von Cycloadditionen stringent die *S*-Konfiguration. An C-3 in **106** bzw. C-5 in **108** liegt die *S*-Konfiguration des Startmaterials *L*-Pyroglutaminsäure (**73**) vor. Das Wasserstoffatom 3-H (ptt, $\delta = 4.01$ ppm) in **106** bzw. 5-H (ptt, $\delta = 4.05$ ppm) in **108** besitzt die axiale Position und ergibt im $^1\text{H-NMR}$ ein dafür charakteristisches Muster eines pseudo Triplets von Triplets mit je zwei *vicinalen* axial-axial- und axial-äquatorial-Kopplungen (z. B. in **106**: $^3J_{3,4e} = ^3J_{3,2e} = 4$ Hz, $^3J_{3,2a} = 11.4$ Hz und $^3J_{3,4a} = 11.9$ Hz.). Durch die Analyse der Kopplungskonstanten konnte also für das Triazolin **106** die (*3S,6R,7S*)- und für das Diazoketon **108** die (*2R,5S*)-Konfiguration bestimmt werden.

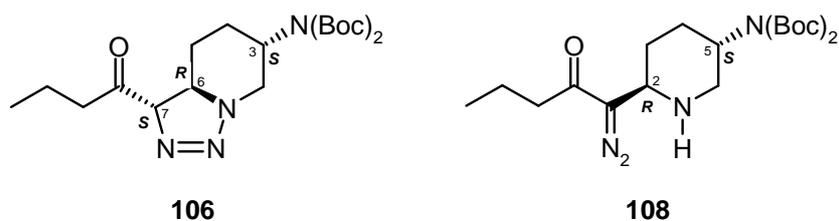


Abb. 8 Gefundene Konfiguration nach CIP-Nomenklatur.

Die Isomeren Triazoline und Diazo-Amine lassen sich generell sehr gut unterscheiden:

- Diazo-Verbindungen sind in der Regel intensiv gelb gefärbt während die Triazoline farblos bis schwach gelb sind.
- Bei Chromatographie verursacht die Basizität des Amins einen niedrigeren Retentionsfaktor (R_f) und somit eine längere Retentionszeit.

- Im IR-Spektrum zeigen Diazo-Amine Absorptionsbanden in charakteristischen Bereichen bestimmter Valenzschwingungen (N-H und kumulierte Doppelbindungen), die bei Triazolinen fehlen.

Obwohl das Triazol **107** und das vinyloge Amid **109** lediglich das *S*-konfigurierte Chiralitätszentrum des Startmaterials besitzen, sind die Aufspaltungsmuster in den ^1H -Spektren nicht weniger kompliziert und manche Kopplungen nicht ermittelbar. In Abb. 9 ist das ^1H - und ^{13}C -NMR von **107** gezeigt.

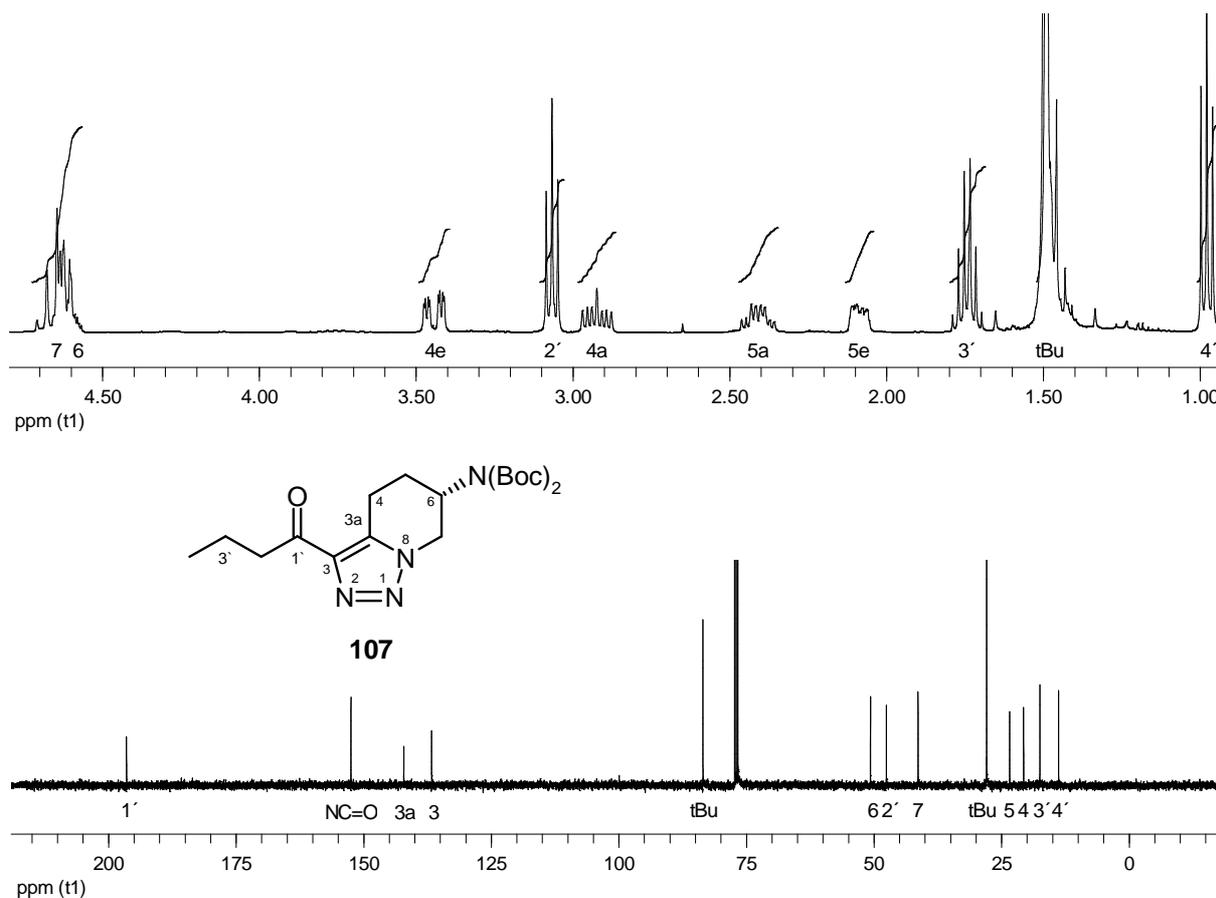


Abb. 9 ^1H - und ^{13}C -NMR des Triazols **107**.

Der $\text{N}(\text{Boc})_2$ -Substituent sitzt an C-6 wieder äquatorial, das 6-H entsprechend axial. Die durch den Ringstrom des aromatischen Triazols verursachte Anisotropie bewirkt eine starke Tieffeldverschiebung der benachbarten Protonen 7-H und 4-H. Die diastereotopen Protonen 7-H sind in **107** zufällig isochron. Aus dem ABM-System in **106** bzw. ABX-System in **108** wird aufgrund der geringen Verschiebungsdifferenz in **107** ein einziges Multipllett und die Bestimmung vieler Kopplungskonstanten ist nicht mehr möglich, z.B. der *geminalen* $^2J_{7a,7e}$ -Kopplung. Diese müsste aufgrund der benachbarten π -Bindungen ebenso vergrößert sein, wie

es bei den Protonen 4-H der Fall ist (${}^2J_{4a,4e} = 18.4$ Hz in **107**, ${}^2J_{5a,5e} = 12.0$ Hz in **106**, ${}^2J_{3e,3a} = 10.7$ Hz in **108**). Neben wenigen Signalen von Wasserstoffatomen im ${}^1\text{H}$ -NMR liefert das ${}^{13}\text{C}$ -NMR weitere Hinweise auf das aromatische System. Die Absorption der beiden Kohlenstoffatome C-3 und C-3a liegt in dem olefinischen Bereich der Cyclisierungsvorstufen, ihr Abstand ist jedoch für ein akzeptorsubstituiertes Olefin zu gering. Bei den Triazolinen, Diazoaminen und vinylogenen Urethanen unserer Arbeitsgruppe wurde eine solche ${}^{13}\text{C}$ -Verschiebung nicht beobachtet.

Der Unterschied zu Donor-Akzeptor substituierten Olefinen ist im ${}^{13}\text{C}$ -NMR des vinylogenen Amids **109** gut zu sehen (Abb. 10). Mit 70 ppm ist die Verschiebungsdifferenz der Kohlenstoffe C-2 und C-1' noch größer als bei vinylogenen Urethanen. Die charakteristische Tieffeldverschiebung des NH-Signals ist ebenfalls in **109** größer als bei vinylogenen Urethanen.

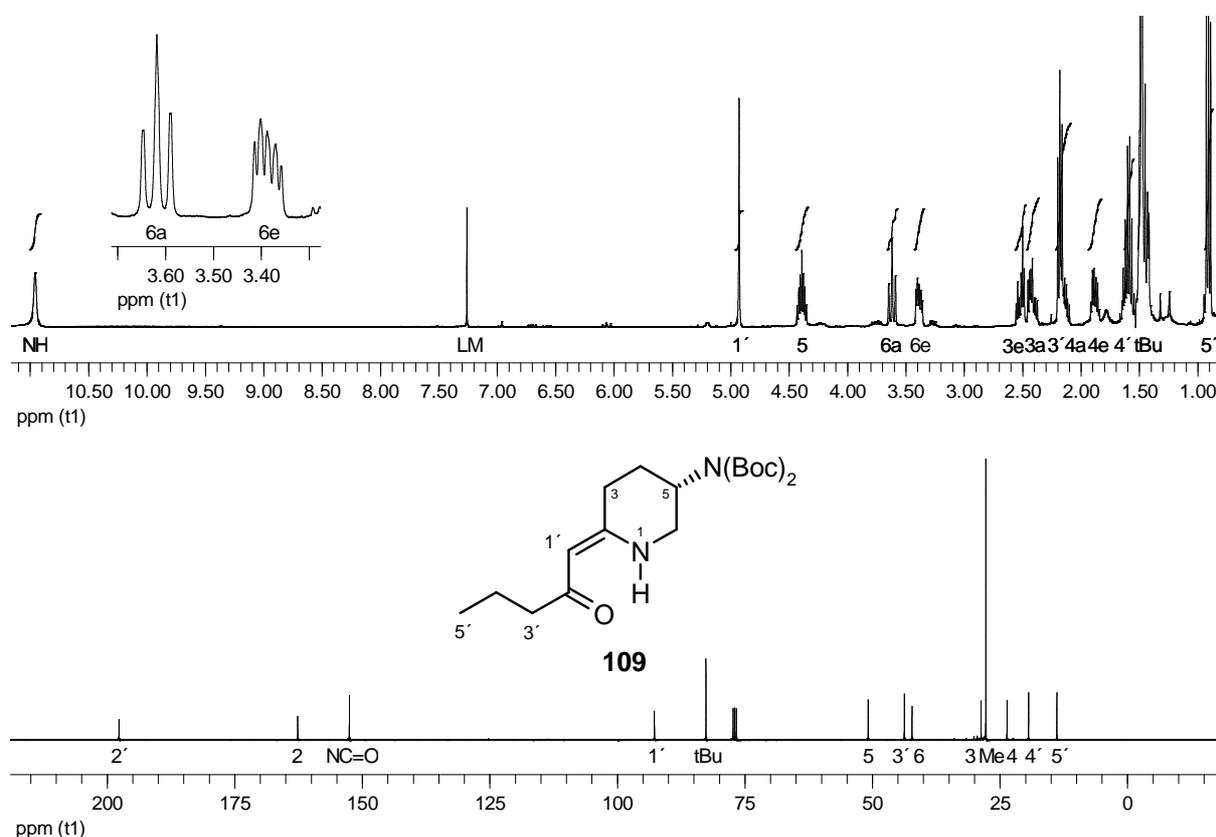


Abb. 10 ${}^1\text{H}$ - und ${}^{13}\text{C}$ -NMR des vinylogenen Amids **109**.

Die *vicinale* Kopplung des Heteroatom-Protons zu den benachbarten Methylenprotonen 6-H ist nur in deren Signalen zu erkennen, die Sichtbarkeit bedeutet einen langsamen Protonen-Transfer zu dem Lösungsmittel. Das axial ständige Proton 6-H_a zeigt im Pseudo-Triplett eine Feinaufspaltung der äußeren Linien von ${}^3J_{7a,\text{NH}} = 0.8$ Hz, größer ist die Kopplung im Signal von 6-H_e. Das Multiplett ist eigentlich das Dublett eines Triplett (${}^2J_{6e,6a} = 11.5$ Hz, ${}^3J_{6e,\text{NH}} =$

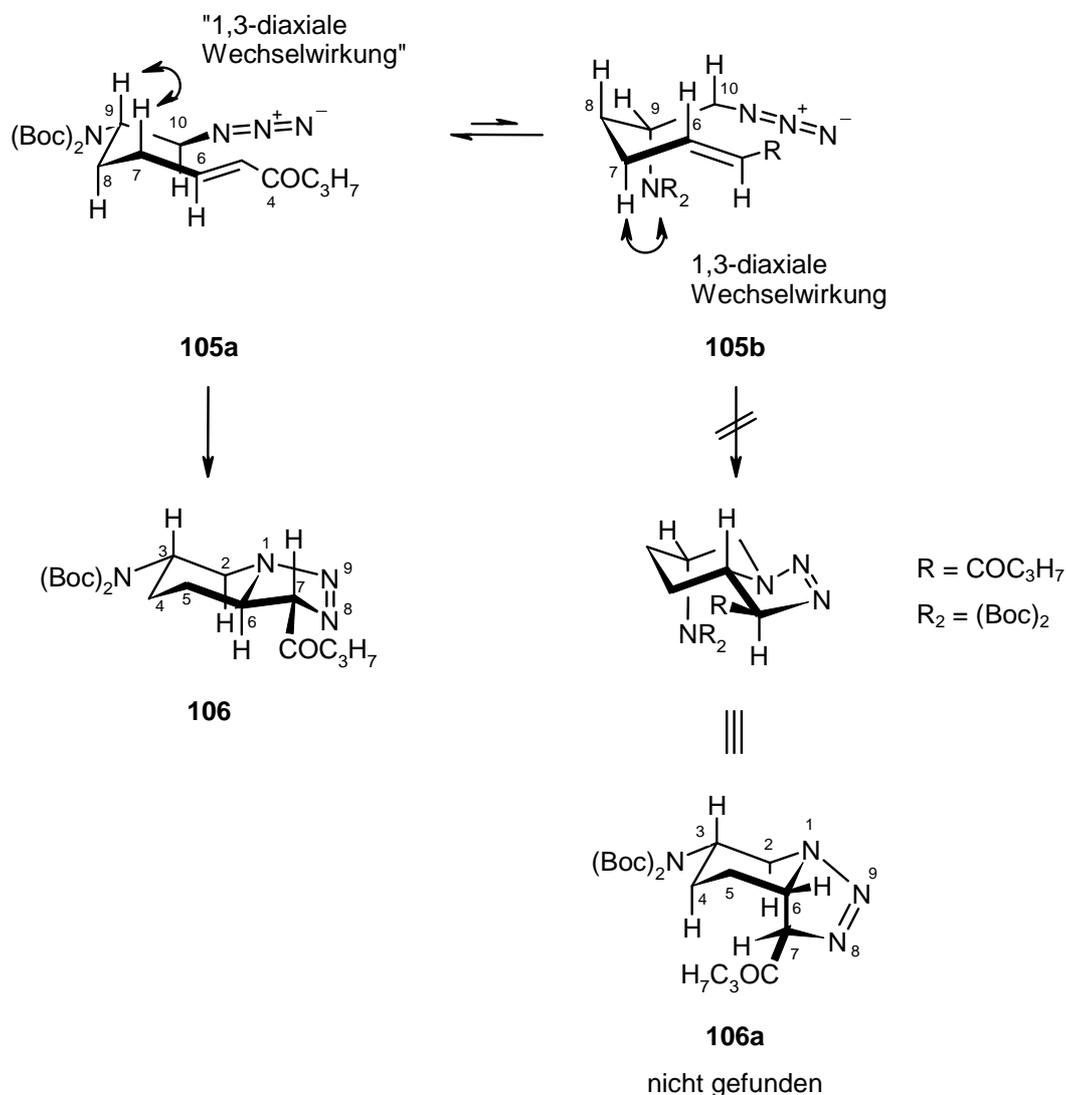
5.6 Hz, ${}^3J_{6e,5} = 4.6$ Hz) mit zusammenfallenden mittleren Linien. Die *geminale* Kopplung der 3-H ist in **109** von der benachbarten π -Bindung wie in **107** vergrößert (${}^2J_{3a,3e} = 16.6$ Hz, ${}^2J_{3e,3a} = 10.7$ Hz in **108**). Das axiale Proton 5-H zeigt als Aufspaltungsmuster ein Septett, das von einem teilweise zusammenfallenden Triplet eines Triplets herrührt.

6.3.4 Diskussion der Übergangszustände der Cycloaddition

Zur Erklärung der diastereoselektiven Bildung von **106** muss man die möglichen Übergangszustände betrachten, die in der Cycloaddition durchlaufen werden können. Die Struktur des Übergangszustands beim Ringschluss zum Piperidinring kann vom Cyclohexan abgeleitet werden, da die bevorzugte Konformation gesättigter Stickstoff-Heterocyclen in der Regel analog der entsprechenden carbocyclischen Verbindung ist. Von den unterschiedlichen Konformationen des Cyclohexans ist die Sesselkonformation aufgrund fehlender Torsionsspannung der Boot- und Twistkonformation energetisch bevorzugt und wird daher für den Übergangszustand der Cycloaddition postuliert.

Unter Beachtung der Stereochemie sind zwei mögliche diastereomere Übergangszustände mit Sesselkonformation denkbar, **105a** und **105b**. Da sich das Hauptprodukt über den energieärmeren Übergangszustand bildet, müssen die konformativen Einflüsse der Substituenten bei den verschiedenen Positionen am Ring verglichen werden. In **105a** sitzt die voluminöse $N(\text{Boc})_2$ -Gruppe an C-9 äquatorial, in **105b** axial. Die äquatoriale Stellung von Substituenten ist gegenüber der axialen sterisch begünstigt. Bei äquatorialer Position des Substituenten sind die van-der-Waals-Abstoßungen zur benachbarten C-8-C-7- bzw. C-10-CN-Bindung geringer (*anti*-Anordnung) als in der *gauche*-Anordnung bei axialen Substituenten. Zusätzlich entfällt in **105a** die 1,3-diaxiale Wechselwirkung zwischen der axialen $N(\text{Boc})_2$ -Gruppe und dem *syn*-ständigen Wasserstoffatom 7-Ha in **105b**. Die energetische Differenz zwischen axialer und äquatorialer Position einer Amino-Gruppe beträgt $\Delta G = -5.0$ kJ/mol und einer *t*-Butyl-Gruppe $\Delta G = -20.0$ kJ/mol.^[135] Der ΔG -Wert des $N(\text{Boc})_2$ -Substituenten wird dazwischen liegen und könnte $\Delta G = -9.5$ bis -12 kJ/mol betragen, da bei dieser Größenordnung das stabilere Konformer zu 98-99 % vorliegt.^[136] Der einfache Signalsatz im ${}^1\text{H-NMR}$ von **106**, der einen *d.e.* von 98 % bedeutet, zeigt, dass das Gleichgewicht zwischen **105a** und **105b** vollständig bei **105a** liegt.^[137] In den diastereomeren Cycloadditions-Produkten, mit äquatorialer Verknüpfung des Triazolin-Rings in **106** und

axialer Ausrichtung in **106a**, beträgt ΔG ca. $-9.0 \text{ kJ/mol}^{[135]}$ (der Wert ist an eine *sec*-Propyl-Gruppe angelehnt).



Schema 34 Analyse der Übergangszustände der intramolekularen [3+2]-Cycloaddition.

Die Energiedifferenz ΔG in den Isomeren **105** und **106** ist jeweils vergleichbar und die entstandene Konfiguration von **106** kann mit einem einfachen Vergleich der van-der-Waals-Abstoßungen in den Übergangszuständen **105a** und **105b** begründet werden. Der hohen Diastereoselektivität der intramolekularen Cycloaddition von **105** liegen somit sterische Faktoren zugrunde, die den energetisch günstigeren Übergangszustand **105a** durchlaufen lassen. Diese Einflüsse müssen dann auch den langsamen Ringschluss zur Folge haben.

Die dominierende bindende Wechselwirkung der Grenzorbitale in der 1,3-dipolaren Cycloaddition eines Azids als 1,3-Dipol mit einem elektronenarmen Olefin als Dipolarophil

ist zwischen dem HOMO des Dipols und dem LUMO des Dipolarophils.^[138] Die Annäherung der Grenzorbitale (und damit die Reaktionsgeschwindigkeit) wird von strukturellen Faktoren begünstigt, die das LUMO des Olefins energetisch senken oder das HOMO des Azid energetisch erhöhen. Eine stark elektronenziehende Gruppe am Olefin senkt dessen LUMO und beschleunigt die Reaktion, eine elektronenziehende Gruppe am Azid senkt dessen HOMO und bremst die Reaktion.

Die Cycloaddition des α,β -ungesättigten Esters **46**^[59] oder des α,β -ungesättigten Ketons **81**^[12] ist bei gleicher Diastereoselektivität bereits nach zwei Tagen beendet, bei **105** dagegen nach fünf Tagen erst zur Hälfte. Die dabei jeweils durchlaufenen Übergangszustände sind in Abb. 11 dargestellt. Der Einfluss des konjugierten Elektronenakzeptors auf das LUMO des Olefins scheint aufgrund ähnlicher Reaktionszeiten von **46** und **81** nicht so entscheidend zu sein. Die unterschiedliche Auswirkung auf das LUMO wird im Kapitel 6.3.5 sichtbar.

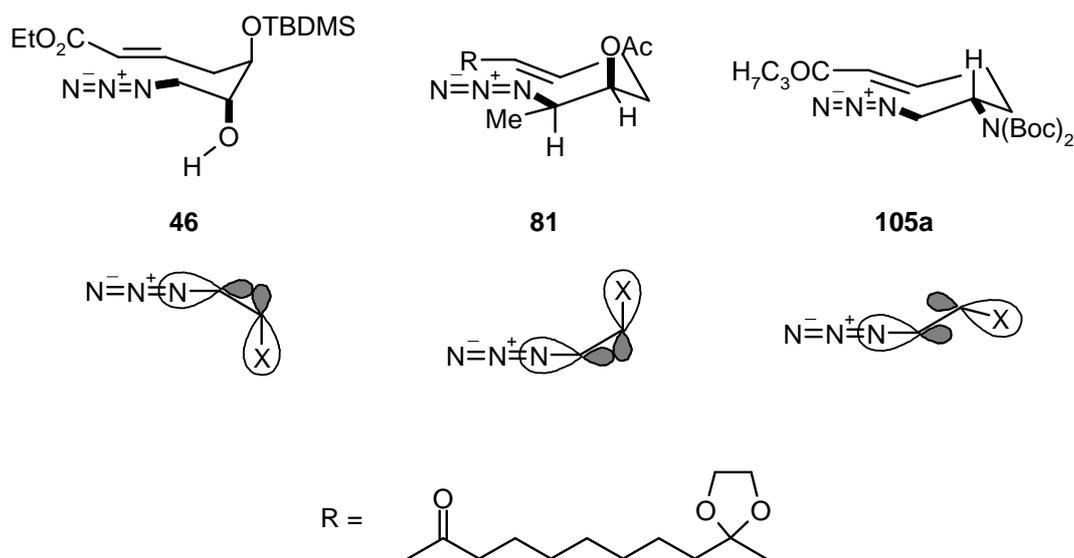


Abb. 11 Einfluss des β -Azido-Substituenten auf die Reaktionsgeschwindigkeit.

Da **105** nur einen Amino-Substituent besitzt muss die Geschwindigkeit der Cyclisierung von diesem *vicinalen* Heteroatom beeinflusst werden. Sowohl in **46** als auch in **81** steht dieses Heteroatom jeweils axial, in **105a** dagegen äquatorial. Bei β -axialer Stellung liegen Azid und Heteroatom zueinander *gauche* vor, bei β -äquatorialer Position stehen sie *anti* (jeweils durch dicke Bindungen hervorgehoben). Der Effekt des *vicinalen* elektronegativen Substituenten auf das HOMO des Azids ist in der *anti*-Anordnung größer als in der *gauche*-Anordnung, da dort eine bessere Wechselwirkung der entsprechenden Orbitale stattfinden kann (Abb. 11, mittlere

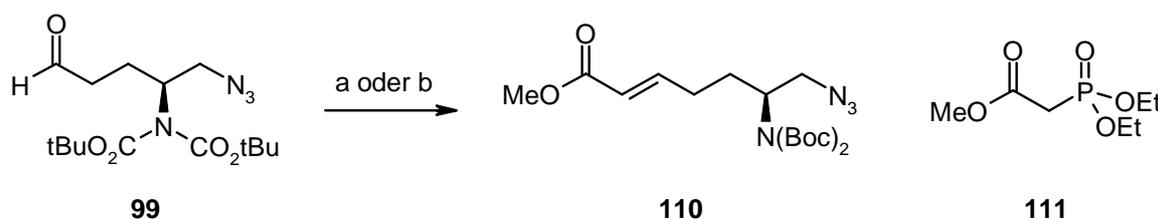
Zeile). Im sterisch günstigeren Übergangszustand **105a** mit äquatorialer Ausrichtung des N(Boc)₂-Substituenten wird das HOMO des 1,3-Dipols durch das β-Heteroatom negativ beeinflusst und die Reaktionsgeschwindigkeit herabgesetzt. Die sterisch günstigere Anordnung in **105a** ist gleichzeitig elektronisch ungünstig. Zusätzlich erhöhen die Akzeptor-Gruppen am Amin den Elektronenzug und verlangsamen die Reaktion weiter. Elektronenliefernde Gruppen am Heteroatom (z.B. NMe₂) müssten sich demnach positiv auf die Reaktionsgeschwindigkeit auswirken. Würde der elektronisch günstigere Übergangszustand **105b** durchlaufen werden, müsste die Cyclisierung ähnlich schnell wie bei **46** und **81** erfolgen, da die Störung des HOMO dort geringer oder nicht vorhanden ist.

Nachdem der Verlauf der Cycloaddition des Ketons **105** und dabei entstandene Produkte aufgeklärt waren, wurde die Kaskaden-Reaktion zur Darstellung von Homo-Pipecolinsäureestern genutzt. Auf diesen lag der Fokus bei den β-Aminopiperidin-Derivaten, da Ester leicht modifizierbar und daher zur Ligation unterschiedlicher Seitenketten an spätere β-Aminopiperidin-Derivate gut geeignet sind. Zudem sollte sich zeigen, ob der unerwartet schnellere Ringschluss des Esters **75** durch die Beeinflussung des LUMO im Dipolarophil (also vom Ester) oder des HOMO im Dipol (von der zweiten Schutzgruppe) dominiert wird.

6.3.5 Darstellung und [3+2]-Cycloaddition α,β-ungesättigter Azido-Ester

Um den Reaktivitätsunterschied des offenkettigen Aldehyds **99** zum Halbaminal **74** testen zu können, erfolgte die Darstellung des Methylesters **110** entsprechend seines einfach geschützten Analogons **75**. Die klassische Wittig-Reaktion ereignete sich dort innerhalb von 24 h, jedoch nur unter Essigsäure-Katalyse zur Ringöffnung von **74**.^[29,78] Im Gegensatz dazu benötigt die Olefinierung des Aldehyds **99** mit dem stabilisierten Phosphor-Ylid **102**^[139] nur eine Stunde, Essigsäure musste dabei nicht zugesetzt werden. Die größere Reaktivität von **99** gegenüber **74** wurde aufgrund der sehr schnellen Wittig-Reaktionen der offenkettigen Aldehyde **80** und **86** erwartet, wobei deren Reaktionszeiten von 5 min unerreicht blieben.

Die HWE-Reaktion zur Darstellung von **110** gelingt mit dem Phosphonat **111** ebenfalls nach der bereits erwähnten Vorschrift.^[124] Eine unterschiedliche Reaktivität der Phosphonate **111** und **104** ist trotz verschiedener Carbonyl-Funktionen nicht zu beobachten, die Reaktionszeiten sind gleich. Auch die schnellere HWE-Reaktion mit DBU ist somit nur halb so schnell wie die Wittig-Reaktion. Da **102** auch problemlos lagerfähig ist und nicht erst *in situ* hergestellt werden muss, ist der Aufwand vor der Wittig-Reaktion äußerst gering.



a) **102**, CH₂Cl₂, 1 h; b) **111**, LiCl abs., DBU abs., CH₃CN abs., 2 h.

Schema 35 Darstellung von **110** über eine Wittig- und eine HWE-Reaktion.

Der Vorteil der HWE-Reaktion ist jedoch die entfallende Säulenchromatographie zur Abtrennung von Triphenylphosphinoxid, das in der Wittig-Reaktion entsteht. Sowohl die Ausbeute als auch die Stereoselektivität ist bei beiden Reaktionen gleich gut. Es wurde ausschließlich das *E*-Olefin **110** in Ausbeuten über 90 % erhalten. Die Orientierung der ungesättigten Protonen 2-H und 3-H kann in ihrem Kernresonanz-Spektrum wieder anhand der *vicinalen* Kopplung bestimmt werden (Abb. 12). Dabei ist die hohe *E*-Selektivität der Wittig-Reaktion unter salzfreien Bedingungen auf einen schnellen und irreversiblen stereochemischen Drift des ursprünglichen *cis*-Oxaphosphetans zum stabileren *trans*-Vierring zurückzuführen, in der HWE-Reaktion ist die Ursache der Stereospezifität dagegen noch nicht geklärt.^[44d,140]

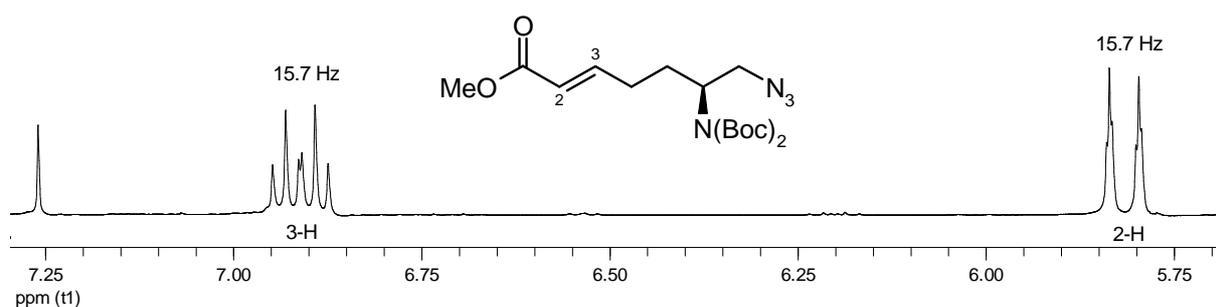
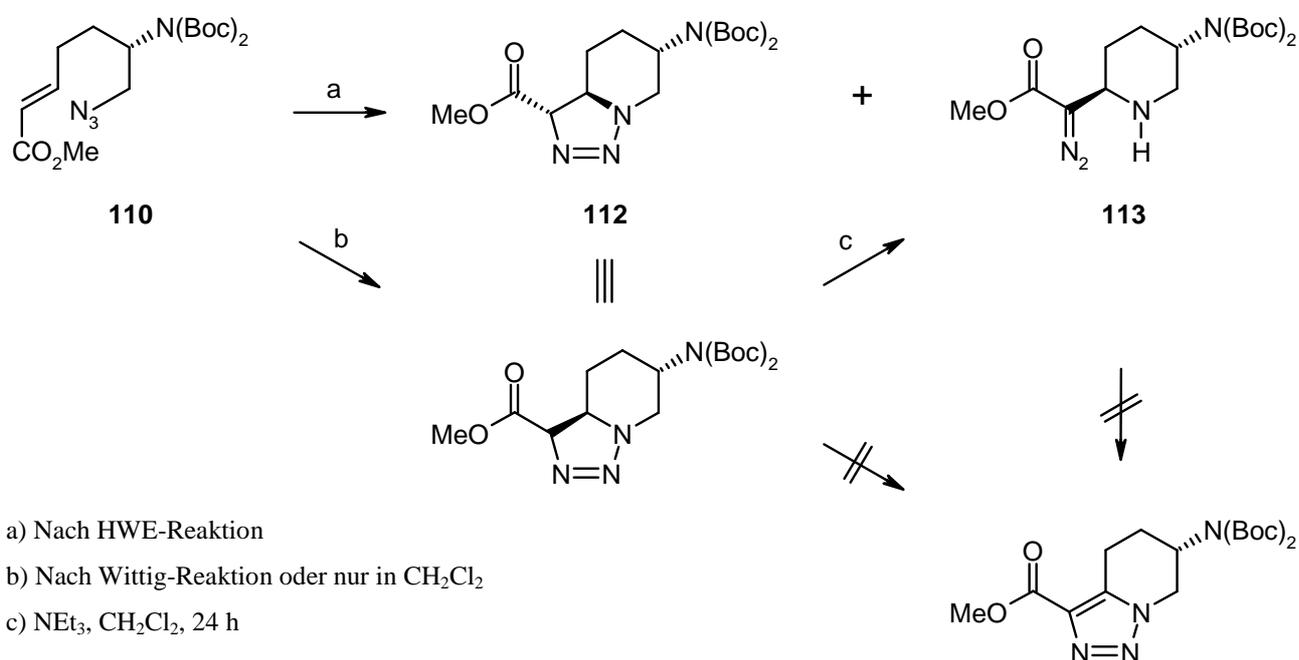


Abb. 12 ¹H-NMR Signale der olefinischen Protonen von **110**, gemessen in CDCl₃.

Da sowohl das Azido-Enon **105** als auch der Azido-Ester **75** problemlos isoliert werden konnten, wurde für den α,β -ungesättigten Ester **110** ein ähnlich langsamer Ringschluss erwartet. Zwar reagieren einige α,β -ungesättigte Azido-Ester^[141] schneller in der intramolekularen Cycloaddition als Azido-Enone,^[51a,142] bei **110** war das jedoch nicht der Fall. In CH₂Cl₂ bei Raumtemperatur waren nach drei Tagen fast 90 % des Esters **110** noch nicht cyclisiert, bei **75** dagegen waren es 50 %. Selbst nach 10 Tagen machte **110** noch gut die

Hälfte der gesamten isolierten Produkte aus, eine bei $-25\text{ }^{\circ}\text{C}$ gelagerte Probe war nach zwei Jahren beinahe vollständig uncyclisiert. Die Gesamtausbeute wird von den sehr langen Reaktionszeiten bei Raumtemperatur vermindert. Wurde **110** in Acetonitril unter Rückfluss erhitzt, lies es sich auch nach zwei Tagen noch per DC nachweisen und es bildeten sich vermehrt Zersetzungsprodukte. Die Gesamtausbeute sank dadurch unter 50 %. Es wurde keine unterschiedliche Reaktionsgeschwindigkeit in den verwendeten Lösungsmitteln CH_2Cl_2 und Acetonitril beobachtet, jedoch eine andere Produktverteilung (Schema 36). Neben **110** findet man nach fortlaufender Wittig-Reaktion hauptsächlich das Triazolol **112**, nach fortlaufender HWE-Reaktion den Diazo-Ester **113**.



Schema 36 Unterschiedliche Produktverteilung nach Olefinierungsreaktionen.

Das unterschiedliche Produktverhältnis kann, wie bereits erwähnt, vom LiCl aus der HWE-Reaktion herrühren, doch auch vom Lösungsmittel selbst beeinflusst werden. So begünstigt bspw. MeOH die Bildung von Diazoverbindungen, während in CH_2Cl_2 bevorzugt Triazolol gebildet werden.^[128b] Die in CH_2Cl_2 langsame Ringöffnung des Triazolins **112** kann auch wieder mit NEt_3 beschleunigt werden. Eine vollständige Trennung des Triazolins **112** vom Diazoester **113** war nicht möglich, da das in der Säulenchromatographie verwendete Kieselgel die Isomerisierung förderte und immer eine Mischfraktion erhalten wurde. Da auch eine zunehmende Reaktionsdauer und steigende Reaktionstemperaturen den Anteil an gebildeten Diazoestern erhöhen,^[67] variierte das Produktverhältnis entsprechend pro Ansatz.

Das entsprechende Triazol wurde trotz längerer Reaktionszeiten nicht gefunden. Die Oxidationsempfindlichkeit scheint vom schwächeren Elektronenakzeptor am Triazolin **112** oder Diazoester **113** gemindert zu werden, denn auch in einer CH₂Cl₂-Lösung von **113** wurde nach mehreren Tagen kein Triazol gefunden. Eine Triazolin-Rückbildung konnte bei diesem Versuch ebenfalls nicht beobachtet werden.

Die Cycloadditionsgeschwindigkeit von **110** konnte auch mit Lewis-Säuren nicht erhöht werden. Durch die Komplexierung von Lewis-Säuren am Carbonylsauerstoff kann die Stärke des Elektronenakzeptors erhöht werden. Dies steigert seinen Einfluss auf das LUMO im Dipolarophil und ist Ursache der oft guten Lewis-Säure-Katalyse bei Cycloadditionen.^[143] Der Zusatz schwacher Lewis-Säuren in Form weiterer Äquivalente LiCl (eines bzw. vier) zur HWE-Reaktion brachte jedoch keinen Effekt. Auch mit Mg²⁺ (MgCl₂ in Acetonitril) konnte kein schnellerer Ringschluss von **110** erzielt werden. Die starken Lewis-Säuren TiCl₄, FeCl₃ und AlCl₃ entfernten die säurelabilen Boc-Schutzgruppen vom Amino-Substituenten, was an einer auftretenden Gasentwicklung zu beobachten war. Nach einer Stunde in CH₂Cl₂ konnte bei starken Lewis-Säuren dünnschichtchromatographisch weder Edukt noch Triazolin **112** nachgewiesen werden. Aufgrund der Zersetzung wurden keine weiteren Versuche mit Lewis-Säuren unternommen.

Die intramolekulare [3+2]-Cycloaddition des α,β -ungesättigten Esters **110** verlief wieder mit ausgezeichneter Diastereoselektivität und bildete das Triazolin **112** als einziges Produkt (vgl. 6.3.4). Die Bestimmung der Konfiguration von **112** und **113** gelang wieder über die Analyse der Kopplungskonstanten in den ¹H-NMR-Spektren (analog Kap. 6.3.3). Das Proton am Stereozentrum aus dem Startmaterial ist sowohl in **112** als auch in **113** in axialer Position, zu erkennen an der Aufspaltung seines Signals bei 4.05 ppm in ein Triplet von einem Triplet (Abb. 13 und 14 oben). Die *vicinalen* Kopplungen zu benachbarten axialen Protonen betragen jeweils über 11 Hz, zu benachbarten äquatorialen Protonen um die 4 Hz.

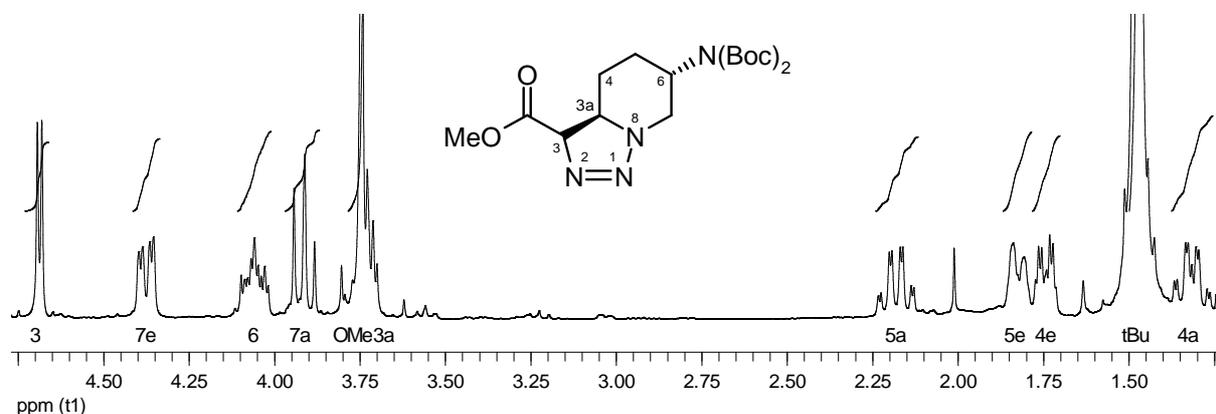


Abb. 13 ¹H-NMR-Spektrum des Triazolins **112** (CDCl₃).

Ein charakteristisches Merkmal der Triazoline im ^1H -Spektrum ist die Tieffeldverschiebung des Signals des α -Carbonyl-Protons. Beim Triazol in **112** liegt dieses Dublett von 3-H bei 4.70 ppm, die Kopplungskonstante beträgt dabei $^3J_{3,3a} = 5.3$ Hz. Das Signal des Kopplungspartners 3a-H wird bei 3.74 ppm von dem Singulett der Methoxy-Gruppe überlagert, jedoch konnten alle drei Kopplungstanten ermittelt werden ($^3J_{3a,4a} = 11.3$ Hz, $^3J_{3a,4e} = 4.6$ Hz, $^3J_{3a,3} = 5.3$ Hz). Die Kopplungskonstante mit 11.3 Hz kann dabei nur von zwei *vicinal trans* ständigen Protonen herrühren. Für das Proton 3a-H ist das nur mit dem axialen Nachbarproton 4-H_a bei eigener axialer Ausrichtung möglich. Die Verknüpfung des Fünfrings an C-3 ist folglich äquatorial, das Triazol in **112** besitzt (3*S*,3a*R*,6*S*)-Konfiguration.

Im ^1H -Spektrum des Diazo-Esters **113** ist das Signal des Methin-Protons 2-H bei 3.53 ppm nicht überlagert. Die Feinaufspaltung in das Dublett von Dublett mit Kopplungskonstanten von 11.0 Hz bzw. 2.3 Hz erfolgt durch die benachbarten Protonen 3-H. Die größere Kopplung mit $^3J_{2,3a} = 11.0$ Hz stammt vom axialen Wasserstoffatom 3-H_a, die kleinere mit $^3J_{2,3e} = 2.3$ Hz vom äquatorialen Proton 3-H_e. Der Diazo-Ester **113** besitzt (2*R*,5*S*)-Konfiguration.

Die schwache Signalintensität der Kohlenstoffatome C-1' und C-2' im ^{13}C -Spektrum beruht auf dem veränderten Relaxationsverhalten aufgrund der Diazo-Funktion und ist bei Diazoverbindungen häufiger anzutreffen.

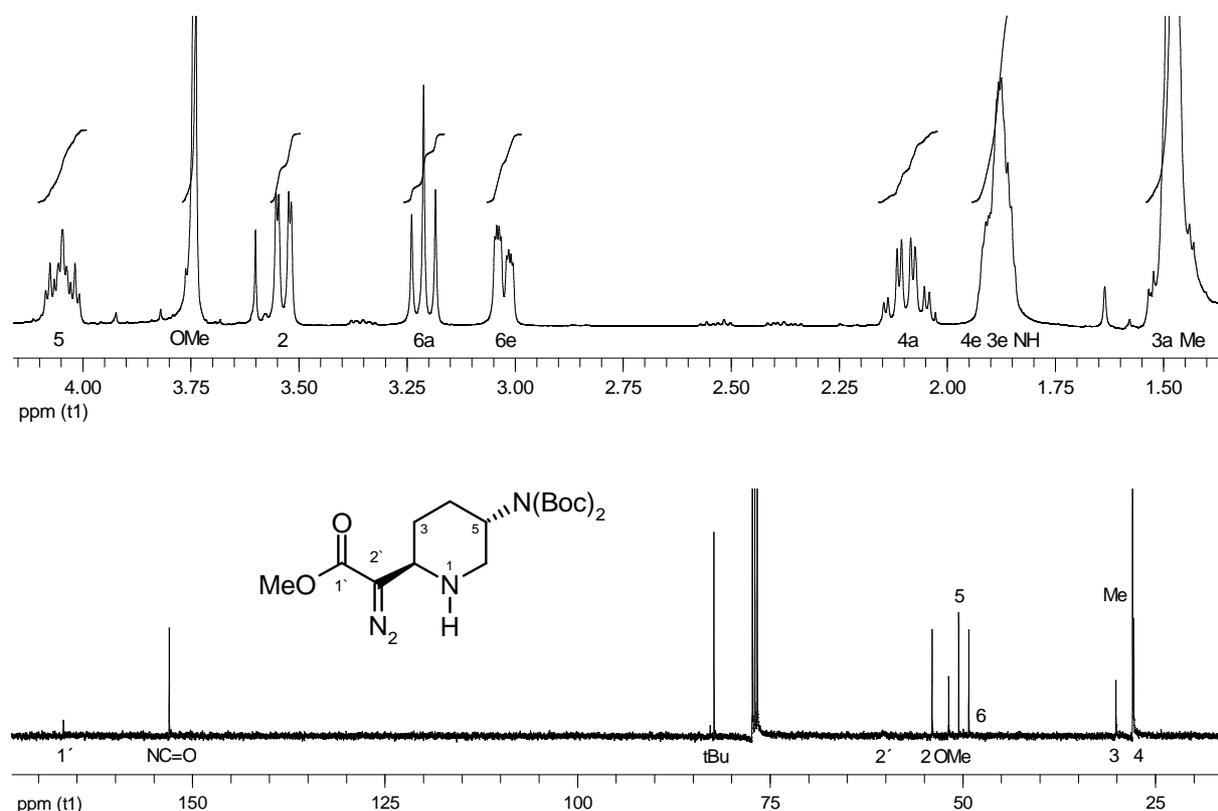
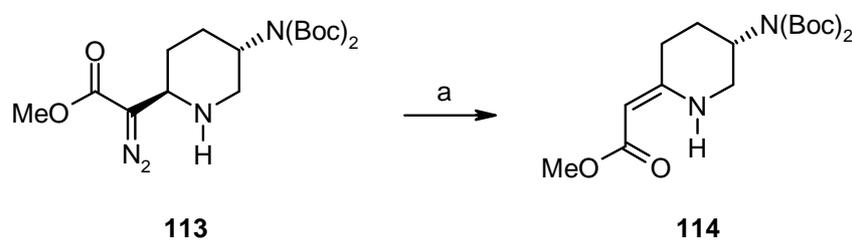


Abb. 14 ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektrum des Diazoesters **113** in CDCl_3 .

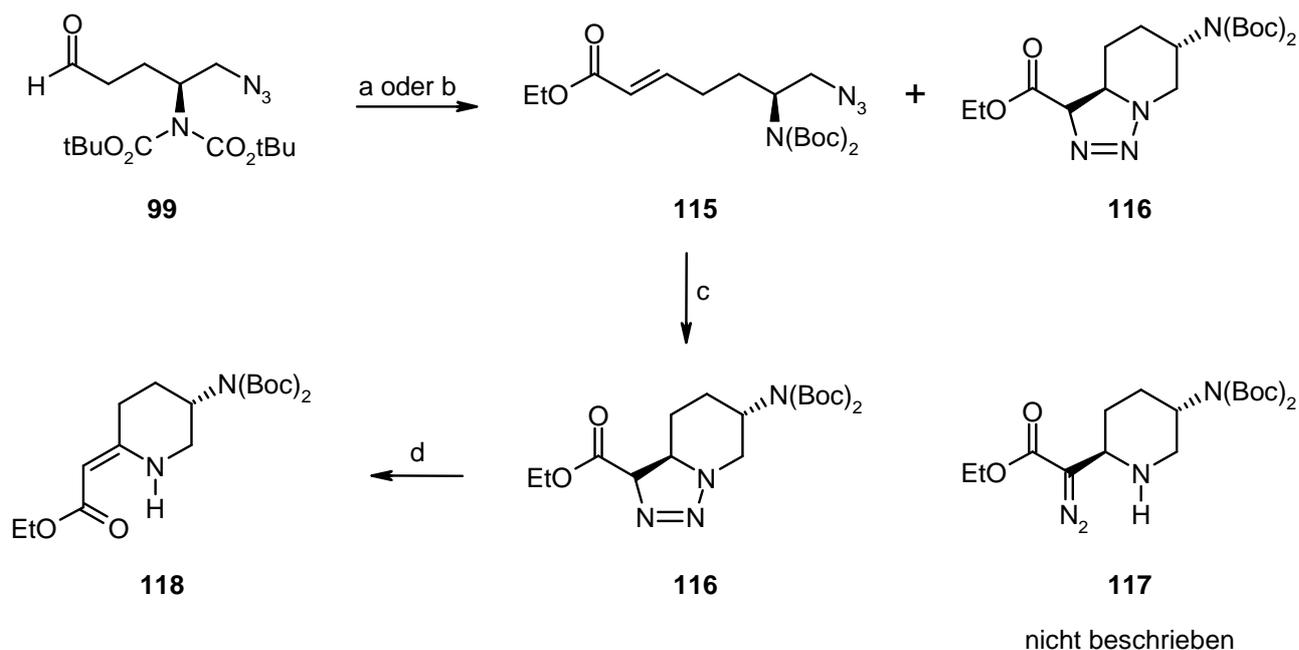
Die Stickstoff-Abspaltung bei **113** erfolgte wieder katalytisch in CH_2Cl_2 mittels Rhodium(II)acetat.^[132] Nach 24 Stunden bei Raumtemperatur wird das vinyloge Urethan **114** in guter Ausbeute als farbloser Feststoff erhalten. Obwohl viele gängige Übergangsmetalle die Erzeugung von Carbenoiden aus α -Diazo-Carbonylverbindungen katalysieren^[66] und daher für die Darstellung von **114** geeignet wären, bekam der dimere Rh(II)-Komplex den Vorzug. Dieser ist zwar teuer, doch führte der Ersatz durch Kupfer(I)iodid zu 20 % geringeren Ausbeuten und starker Emulsionsbildung bei wässriger Extraktion. Selbst mit CuI ist die Ausbeute jedoch noch höher als bei thermisch induzierten N_2 -Abspaltungen. Bei der Thermolyse geht nicht selten die Hälfte des eingesetzten Materials aufgrund der hohen thermischen Belastung verloren.^[51g,52b,59,128c]



a) CH_2Cl_2 , $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ (85%) oder CuI (65%).

Schema 37 Übergangsmetallvermittelte Stickstoffextrusion.

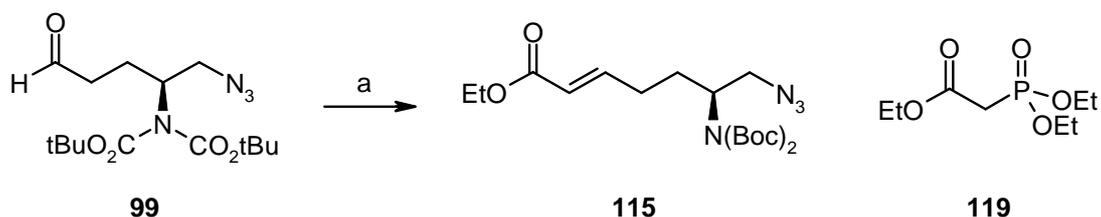
Zusätzlich zum Methyl ester **110** wurde der Ethylester **115** synthetisiert, da eine Veröffentlichung^[51g] zur Cycloaddition von **115** einen fast vollständigen Ringschluss zum Triazolin **116** nach 16 h bei 60 °C in THF auswies (Schema 38) und dieses den bei **110** gemachten Beobachtungen widersprach. Die Aufhebung der Ladungstrennung im 1,3-Dipol während der Cycloaddition ist mehr formal als real^[144] und wird deshalb kaum durch polare Lösungsmittel beschleunigt. Die Reaktionsgeschwindigkeit der Cyclisierung von **115** kann also nicht durch THF begünstigt werden, da sie aufgrund der geringen Polarität des Übergangszustands unabhängig von Lösungsmiteleinflüssen ist. Daher wurde auch keine unterschiedliche Geschwindigkeit bei **110** in CH_2Cl_2 oder Acetonitril beobachtet. Eine Erhöhung der Reaktionstemperatur hatte bei **110** eine geringere Gesamtausbeute durch vermehrte Zersetzung zur Folge und erhöhte den Anteil an Diazoester **113**. Die Bildung eines Diazoesters **117** wurde in der Veröffentlichung nicht beschrieben, obwohl höhere Temperatur und Säulenchromatographie diese fördern. Demnach müsste allein die Ethoxy-Gruppe in **115** für den Unterschied zu **110** verantwortlich sein, was doch äußerst zweifelhaft erscheint.



a) 1.5 Äq. $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHCO}_2\text{Et}$, THF, 50 °C, 2 h, nur **115**; b) 1.2 Äq. $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHCO}_2\text{Et}$, THF, 60 °C, 16 h, **115** und **116** (3:2); c) THF, 60°C, 16h, 96 %; d) Toluol, 100 °C, 40 h, 49 %.

Schema 38 Veröffentlichung zur Cycloaddition von **115**.^[51g]

Die Darstellung von **115** erfolgte aus **99** über die HWE-Reaktion nach Masamune^[124] mit dem käuflichen Diethoxyphosphoryl-Essigsäureethylester (**119**). Nach zwei Stunden wird **115** nach Aufarbeitung als farbloses Öl in 90 % Ausbeute erhalten. Zum Vergleich der Cycloadditionen wurden je 100 mg von **115** und **110** in 5 ml CH_2Cl_2 , THF und Acetonitril bei Raumtemperatur und je zwei weitere Aliquots in THF und Acetonitril bei 60 °C gerührt. Der



a) **119**, LiCl abs., DBU abs., CH_3CN abs., 2 h.

Schema 39 HWE-Reaktion zum α,β -ungesättigten Ethylester **115**.

Reaktionsfortschritt wurde mittels DC kontrolliert und das Produktverhältnis per $^1\text{H-NMR}$ quantifiziert. Doch konnte schon bei der DC-Kontrolle keine unterschiedliche Reaktionsgeschwindigkeit der verschiedenen Estern **110** und **115** festgestellt werden, ein

vollständiger Ringschluss bei 60 °C nach 16 Stunden fand weder in THF noch in Acetonitril statt. Nach 24 Stunden wurden noch 30 % der Ester, 25 % der Diazoester und 10 % Triazoline isoliert. Nach 48 Stunden sank die Gesamtausbeute auf unter 50 %, wobei das Verhältnis der Triazoline zu den Diazoaminen annähernd konstant blieb. Die säulenchromatographische Trennung des Triazolins **116** vom Diazoester **117** verlief wieder mit partieller Isomerisierung, so dass die vollständige Trennung der beiden Feststoffe nicht funktionierte. In der Literatur fiel das vinyloge Urethan **118** nach Thermolyse von **116** als Öl an,^[51g] aus **117** konnte **118** durch die Katalyse von Rhodium(II) als farbloser Feststoff in wesentlich höheren Ausbeuten erhalten werden.

6.3.6 Hydrierung zu Homopipicolinsäure-Derivaten

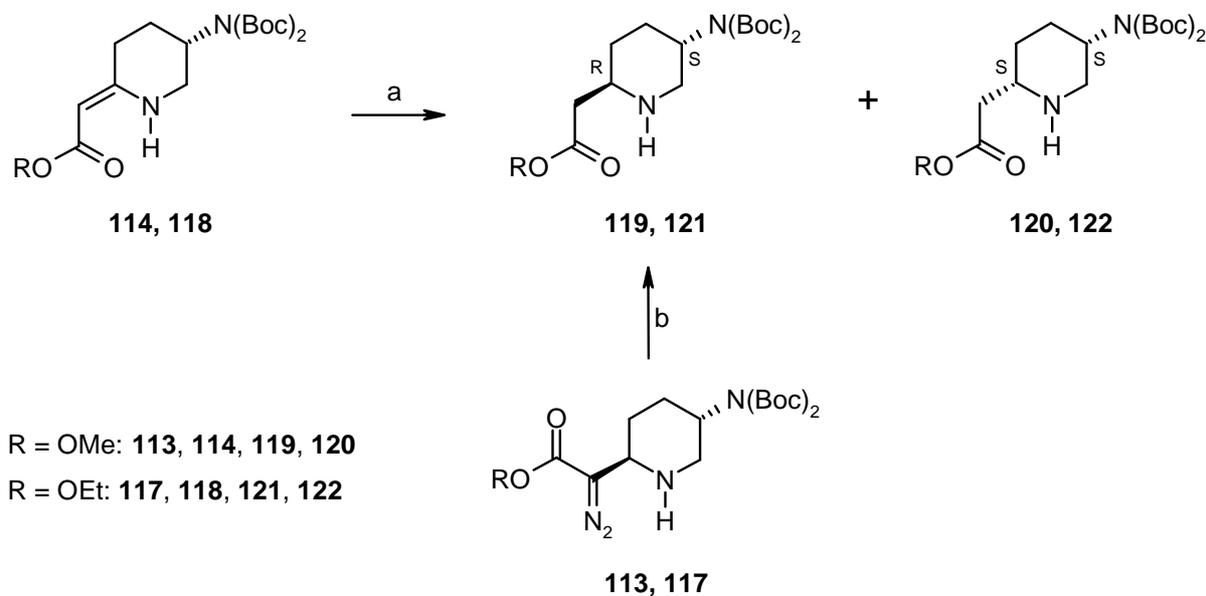
Die Stickstoffextrusion zu vinylogen Urethanen bietet eine Möglichkeit zur Steuerung des neuen Stereozentrums am Kohlenstoffatom C-2. So gelang Schiffer die Darstellung des Aza-Zuckers **53** über ein vinyloges Urethan, während die Stereochemie des Diastereomers **52** aus der Cycloaddition resultierte (Schema 10).^[60]

Zur Reduktion der Enamid-Doppelbindung zu β -Aminosäureestern kann bspw. NaCNBH_3 ^[145] oder Wasserstoff^[146] verwendet werden. In unserer Arbeitsgruppe hat sich die Hydrierung mit Palladium/Kohle als heterogenem Katalysator bewährt. In der Regel erfolgte die Wasserstoffanlagerung stereoselektiv von der sterisch weniger anspruchsvollen Seite und es wurden die *all cis*-substituierten Aza-Heterocyclen erhalten.^[11,12,59,72] Eine Ausnahme erfolgte bei der Hydrierung des vinylogen Urethans **76**. Statt der erwarteten *2S*-Homopipicolinsäure **78** wurde ein Diastereomergemisch aus *2R*-**77** und *2S*-**78** im Verhältnis 2:1 gebildet (Schema 15).^[29,78] Die Hydrierung fand bevorzugt von der sterisch anspruchsvolleren Seite statt und lieferte als Hauptprodukt *trans* *2R*-**78**. Diese Beeinflussung der Stereoselektivität durch den Nachbargruppeneffekt eines Boc-Amino-Substituenten wurde auch bei anderen Hydrierungen beobachtet.^[42,147]

Das Interesse galt daher der asymmetrischen Induktion der Di-Boc-Aminogruppe. Um eine Umesterung während der Hydrierung zu vermeiden, diente bei **114** Methanol, bei **118** Ethanol als Lösungsmittel. Der Katalysator wurde vor Zugabe mit wenigen Tropfen Wasser versetzt und dann im Lösungsmittel aufgeschlämmt. Die Addition von molekularem Wasserstoff erfolgte in einem Hydrierautoklaven bei Raumtemperatur und 50 bar Wasserstoff. Zur vollständigen Reaktion wurden mit 10 % Pd/C (Gew. %) 6 Tage benötigt. Die

Reaktionskontrolle zeigte außerdem die Bildung von zwei Produkten an, deren Trennung mittels Säulenchromatographie möglich war. Eine Erhöhung der Reaktionstemperatur auf 40 °C senkte die Gesamtausbeute von 70 auf 65 %. Es zeigte sich, dass entweder der steigende sterische Anspruch des exocyclischen Amins oder die fehlende NH-Funktion die Wasserstoffanlagerung vermehrt auf die weniger abgeschirmte Seite des Heterocyclus lenkt. Als Hauptprodukt wurden die *cis* Piperidylelessigsäureester **2S-120** und **2S-122** mit einem *de* = 55 % (**120**) bzw. 53 % (**122**) gebildet.

Die Diastereoselektivität ist dabei von der verwendeten Menge Katalysator abhängig. Ursprünglich zur Beschleunigung der Reaktion gedacht, wurde bei 50 % Pd/C die Reaktionszeit halbiert, der Diastereomerenüberschuss der *cis* Piperidine **120** und **122** verringerte sich jedoch auf knapp über 30 %.



Pd/C, 50 bar H₂, MeOH oder EtOH, rt, a) 6d, (*R,S/S,S* = 1/3); b) 3h, (nur *R,S*).

Schema 40 Hydrierungen zu den Piperidylelessigsäureestern.

Das Signal des Methin-Protons 2-H in den ¹H-Spektren konnte diesmal nicht zur Konfigurationsbestimmung herangezogen werden, da die Kopplungen weder bei den *cis*- noch bei den *trans*-substituierten Piperidinen vollständig aufgeklärt werden konnten.

Die NMR-spektroskopische Unterscheidung der Diastereomere war durch den Vergleich der ¹H-Spektren mit denen der Triazoline (Abb. 13) und Diazoestern (Abb. 14) möglich, da **2R-119** bzw. **2R-121** die gleiche Stereochemie wie diese aufweisen und die Verschiebung und Aufspaltung vieler Signale (z.B. die vier Signale der Methylenprotonen 3-H und 4-H) ähnlich

sind (Abb. 15). Zusätzlich führte eine Hydrierung der Diazoester **113** und **117** diastereoselektiv zu *trans* **2R-119** bzw. **2R-121**, so dass deren Identifizierung auf diesem Wege eindeutig erfolgen konnte.

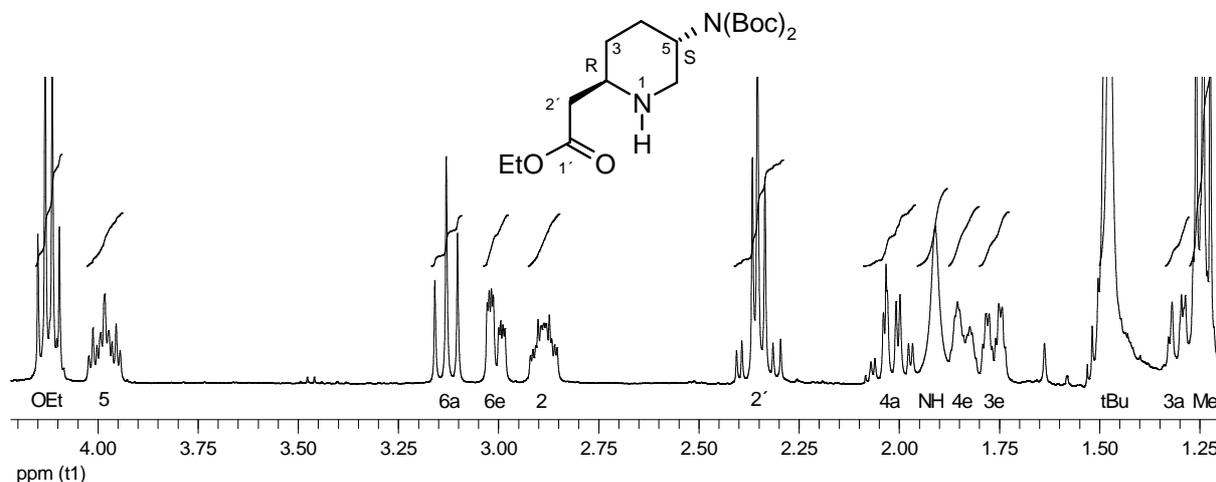


Abb. 15 ^1H -NMR-Spektrum von **121** als Vertreter der *trans*-Homopipicolinsäuren.

Um die Zuordnung der Spektren aus deren Vergleich für *cis* **2S-120** bzw. **2S-122** zu überprüfen, erfolgte eine Konfigurationsbestimmung mittels NOESY-NMR-Experimenten. Die Messung des NOE-Effekts gelingt nur, wenn der räumliche Abstand zweier Kerne klein genug ist, da die ihm zugrunde liegende Dipol-Dipol-Wechselwirkung der Kerne zu deren Abstand umgekehrt proportional ist. Der Nachweis räumlich benachbarter Kerne wird in Form von Kreuzpeaks in den 2D-Spektren erhalten. In der Sesselkonformation wird für *vicinale* Protonen bei äquatorial-äquatorial- bzw. äquatorial-axialer Ausrichtung ein Kreuzpeak erhalten, wohingegen axial-axial-ausgerichtete *vicinale* Protonen kein Signal liefern. Ebenfalls ein Signal ergeben zwei 1,3-diaxial-ausgerichtete Protonen.

Die Konfigurationsbestimmung an C-2 erfolgt beispielhaft anhand **120** und ist für **122** analog, zwecks der Übersichtlichkeit sind in Abb. 16 einige NOE-Effekte weggelassen.

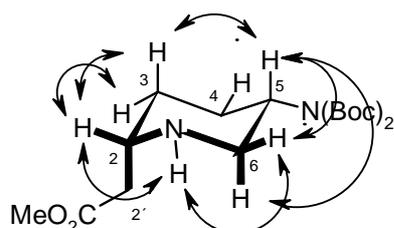


Abb. 16 NOE-Effekte bei **120**

Für das Proton 2-H wird im NOESY-Spektrum ein Kreuzpeak zu beiden *vicinalen* Protonen 3-H_a und 3-H_e erhalten und keiner zum Proton 6-H_a. Erst beides zusammen liefert den Beweis für die äquatoriale Position von 2-H, da für 5-H ebenfalls Kreuzpeaks zu den *vicinalen* Protonen 6-H_e und 6-H_a (und 4-H_a und 4-H_e) gefunden werden. Die axiale Ausrichtung von 5-H wird durch einen Kreuzpeak

im NOESY-Spektrum zu 3-H_a bestätigt. Das Auftreten der schwachen Kreuzpeaks von 5-H zu den axialen Protonen 6-H_a und 4-H_a ist anhand der Kopplungskonstanten im ¹H-Spektrum zu erklären. Das Signal von 5-H bei 3.98 ppm zeigt wieder die Aufspaltung eines Pseudo Tripletts vom Tripletts, im Vergleich zu den vorherigen Spektren sind die *vicinalen* Kopplungen zu den axialen Protonen 4-H_a und 6-H_a jedoch in **120** etwas kleiner (**120**: ³J_{5,4a} = 10.4 Hz, ³J_{5,6a} = 9.9 Hz; **119**: ³J_{5,4a} = 11.9 Hz, ³J_{5,6a} = 11.4 Hz; **112**: ³J_{6,7a} = 11.6 Hz, ³J_{6,5a} = 12.0 Hz). Dies ist das Resultat kleinerer Diederwinkel zwischen 5-H und 4-H_a bzw. 6-H_a aufgrund der transannularen Wechselwirkungen von 4-H_a und 6-H_a mit dem *syn*-axialen Substituenten an C-2. Ein weiterer Unterschied zu den Spektren der *trans*-Homopipercolinsäuren ist die Aufspaltung der exocyclischen Methylenprotonen 2'-H in ein AB-System mit *geminaler* Kopplung von ²J_{2'a,2'b} = 15.4 Hz und die Tieffeldverschiebung des axialen Protons 3-H_a um ca. 0.5 ppm.

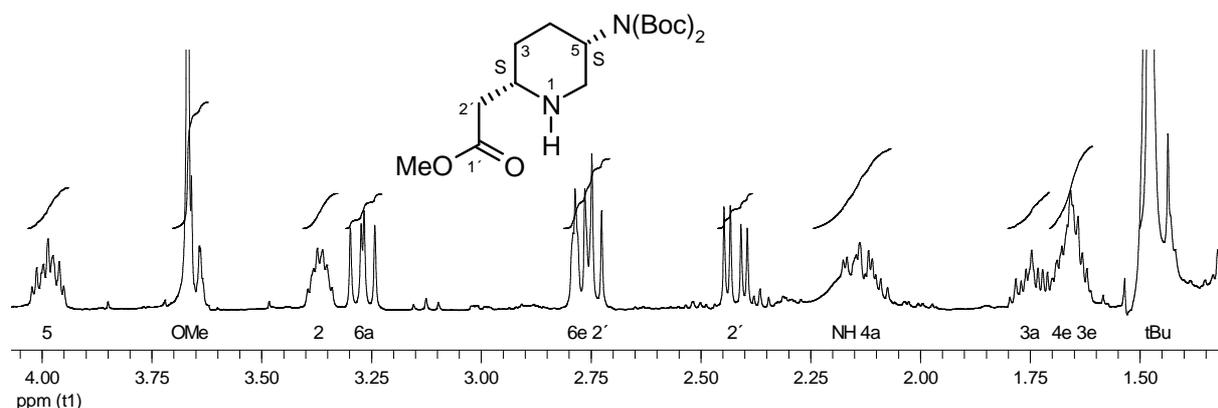


Abb. 17 ¹H-NMR-Spektrum von **120**.

Folgende Einflüsse der zweiten Schutzgruppe auf die Hydrierung waren festzustellen:

- längere Reaktionszeiten
- Umkehrung der Stereochemie
- verbesserte Diastereoselektivität
- geringere Ausbeute

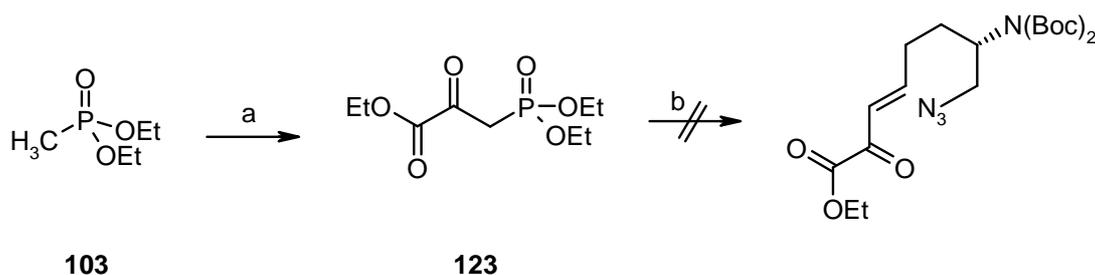
Insgesamt verlief die Darstellung der Piperidylessigsäuren aber wenig zufrieden stellend. Zwar konnte der Einfluss des Amino-Substituenten auf die Hydrierung untersucht werden, die Bereitstellung von Material für weitere Derivate erwies sich jedoch als unzureichend. Aufgrund der schlechten substratinduzierten Cyclisierungstendenz sind lange Reaktionszeiten die Folge und keine Eintopfreaktion zu den vinylogenen Urethanen^[12,64,72] möglich. Bei einem Gleichgewicht von α,β -ungesättigtem Ester und Triazolin müsste dieses basenkatalysiert

verschiebbar sein, jedoch konnte dies nicht beobachtet werden. Ebenso negativ wirkten sich die niedrige Ausbeute und die lange Reaktionszeit bei der Hydrierung aus.

6.3.7 Versuche zur Darstellung weiterer α,β -ungesättigter Carbonylverbindungen

Ein Versuch, die Cycloaddition durch Absenkung des LUMO vom Dipolarphil zu beschleunigen, war die Darstellung des Phosphonats **123**, da zwei Carbonylgruppen dieses besser stabilisieren sollten als eine. Zwar ist **123** in der Literatur beschrieben, jedoch wurden keine HWE-Reaktionen durchgeführt.^[148]

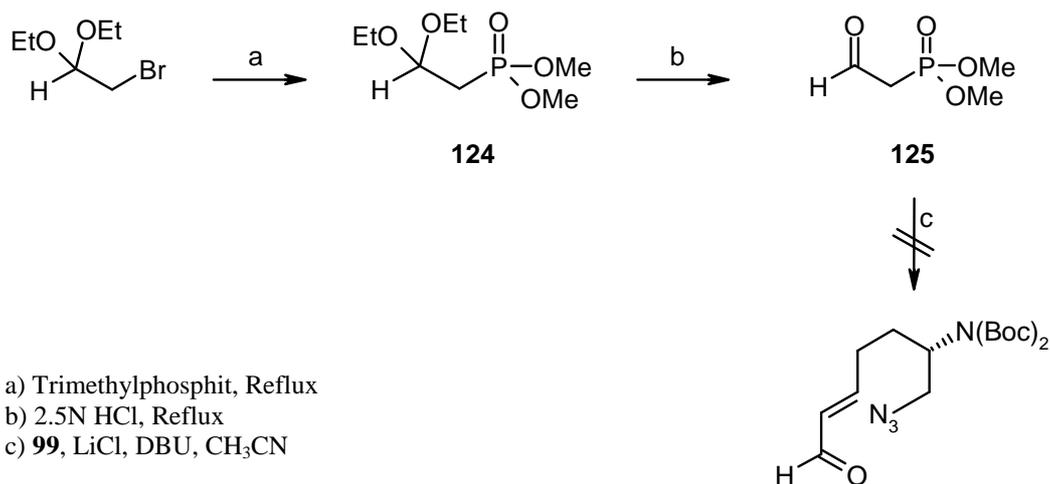
Bei der Umsetzung von **123** mit **99** konnte dann auch kein Produkt isoliert, sondern lediglich das Edukt wieder gewonnen werden. Dies wurde auf die Bildung einer Enol-Struktur zurückgeführt, die aufgrund der stabilisierenden Konjugation nicht mehr reaktionsfreudig ist.



a) *n*-BuLi, CuI, THF abs., -78°C, Ethoxalylchlorid; b) **99**, LiCl, DBU, CH₃CN.

Schema 41 Versuch zur Aktivierung des Dipolarphils für die Cycloaddition (I).

Da das α,β -ungesättigte Keton **105** schneller cycloaddierte als die Ester **110** und **115** war der nächste Gedanke eine Reaktivitätssteigerung durch einen α,β -ungesättigten Aldehyd. Die zweistufige Darstellung des dafür benötigten Phosphonats beginnt mit der Arbusov-Reaktion des acetalisierten α -Halogenacetaldehyds, wobei in der Literatur sowohl die Methyl- wie Ethyl-Acetale und Phosphonsäureester beschrieben sind.^[149] Aus Gründen der Verfügbarkeit wurde Trimethylphosphit verwendet, was zum Phosphonsäuremethylester mit Diethylacetal **124** führte. Die Acetalhydrolyse erfolgte mit einer katalytischen Menge wässriger 2.5 N HCl, das entstehende Phosphonat **125** wurde anschließend durch fraktionierende Destillation abgetrennt.^[149b]



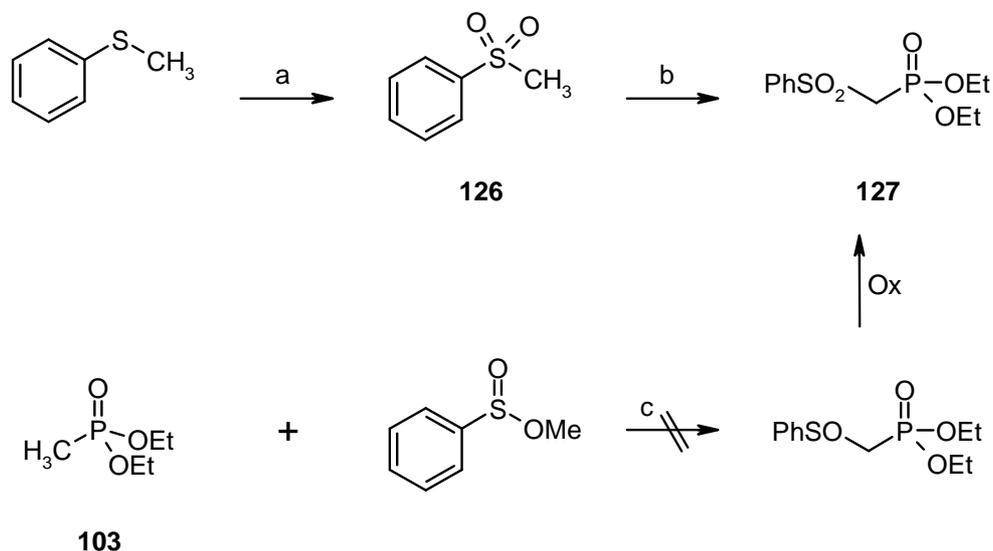
Schema 42 Versuch zur Aktivierung des Dipolarophils für die Cycloaddition (II).

Die HWE-Reaktion von **125** mit **99** verlief unter bisherigen Bedingungen unvollständig, was auf eine mögliche Selbstkondensation des Reagenz deutete. Dafür können die Methoxy-Gruppen verantwortlich sein, da diese Phosphonate instabiler sind als ihre Ethoxy-Analoga.^[149d] Auch eine weitere Kondensation des entstandenen α,β -ungesättigten Aldehyds mit **125** würde vorhandenes Reagenz verbrauchen und zur unvollständigen Reaktion beitragen. Versuche zur Optimierung oder Aufklärung wurden nicht mehr durchgeführt, da die aufkommende Idee der Tandem HWE-[3+2]-Cycloaddition mit einem Vinylsulfon von größerem Interesse war.

6.3.8 α -Sulfonylmethyl- β -aminopiperidine

Die HWE-Reaktion zu einem Vinylsulfon^[150] war deshalb von großer Bedeutung, da die Synthesestrategie zum Microconin (**3**) ebenfalls auf diesem Konzept aufbaute und parallel schon mit dessen Synthese begonnen wurde. Der C1-Baustein **127** sollte die Möglichkeit eröffnen, am Piperidinring ungesättigte Seitenketten mittels Julia-Olefinierung einzuführen. Für die Darstellung des Sulfon-HWE-Reagenz **127** wählte Ries, von dem auch die Idee der C1-Verlängerung und Julia-Olefinierung stammte,^[75] den dreistufigen Weg aus Thioanisol über Chlormethylphenylsulfid, Michaelis-Arbuzov-Reaktion und anschließende Oxidation.^[151] Die Darstellungsweise hier entstammt aus der Vorschrift einer HWE-Reaktion mit *in situ* gebildetem **127**,^[150a] die dann einfach gequenchet wurde. Vorher waren schon einige Versuche gescheitert, das vorhandene Methylphosphonat **103** mit dem von Keller^[72]

verwendeten Phenylsulfinsäuremethylester zu kondensieren um das Produkt anschließend zum Sulfon **127** zu oxidieren. Ein analoges Vorgehen wurde für Phenylsulfinsäurehalogenide beschrieben.^[150b]



a) NaIO₄, H₂O/Aceton; b) 2.2 Äq. *n*-BuLi, THF abs., -10 °C, PO(OEt)₂Cl; c) *n*-BuLi, THF abs., -78 °C.

Schema 43 Darstellung des Sulfon-HWE-Reagenz

Das Methylphenylsulfon **126** wurde durch Oxidation von Thioanisol mit Natriumperiodat^[151b] in sehr guter Ausbeute erhalten. Um auch bei der Kondensation gute Ausbeuten zu erzielen, wird **126** in das doppelte Lithiumsalz überführt. Nach Zugabe des Phosphorsäurediesterchlorid entsteht dann das lithiierte Phosphonat-Carbanion, das bei der Aufarbeitung hydrolysiert wird.

Aufgrund der Giftigkeit von Diethylchlorophosphat (T+) wurde zuerst Diphenylchlorophosphat (C) verwendet. Die HWE-Reaktion mit diesem Reagenz verlief jedoch nicht *trans*-selektiv, was an der Ähnlichkeit zu den Still-Gennari-Phosphonaten^[122,123]

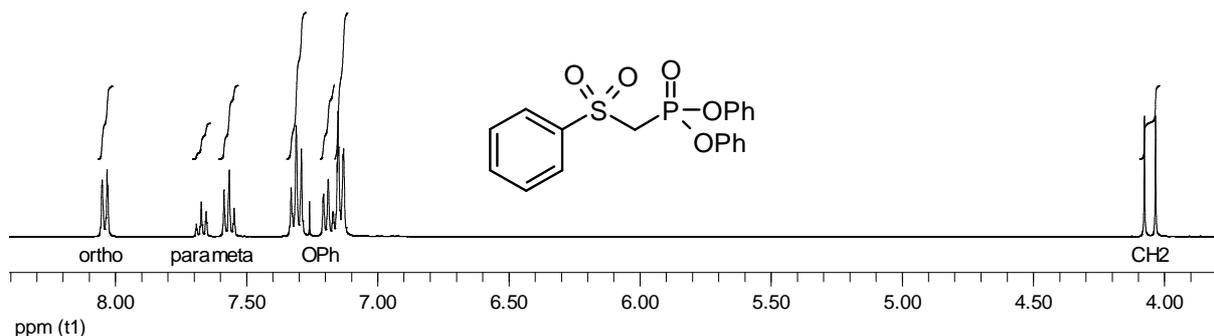
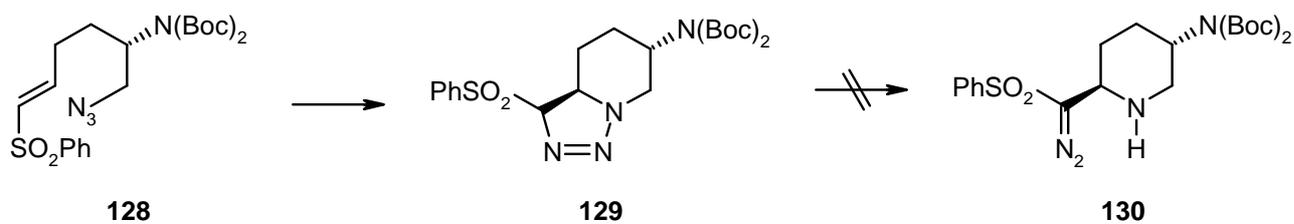


Abb.18 ¹H-NMR des nicht *trans*-selektiven HWE-Reagenzes in CDCl₃.

liegt und dann doch zur Herstellung von **127** mit Diethylchlorophosphat führte. Das als zähes Öl erhaltene Rohprodukt enthielt noch etwa 10 % **126**, da dieses die weitere Umsetzung jedoch nicht störte, wurde auf die zusätzliche Reinigung verzichtet. Als farblose Plättchen konnte eine Probe von **127** durch Umkristallisieren aus Et₂O gewonnen werden.

Die Umsetzung von Sulfonylmethylphosphonaten in der HWE-Reaktion erfolgt oft mit starken Basen wie NaH^[150i,j] oder *n*-BuLi bei tiefen Temperaturen,^[150a,b,g] bei Raumtemperatur erfolgreich sind auch *O*-haltige Basen wie Methanolat^[150d,h] oder NaOH.^[150c,f] Das bisherige System aus LiCl und Stickstoffbase^[124] wurde nicht verwendet. In Analogie zu den eingesetzten Phosphonaten (z.B. **111**, **119**) besitzt auch **127** eine 1,3-Dicarbonyl-Struktur, so dass die bisherigen Reaktionsbedingungen erfolgreich beibehalten werden konnten und die HWE-Reaktion von **99** mit **127** nach zwei Stunden selektiv zum *trans* Vinylsulfon **128** führte.

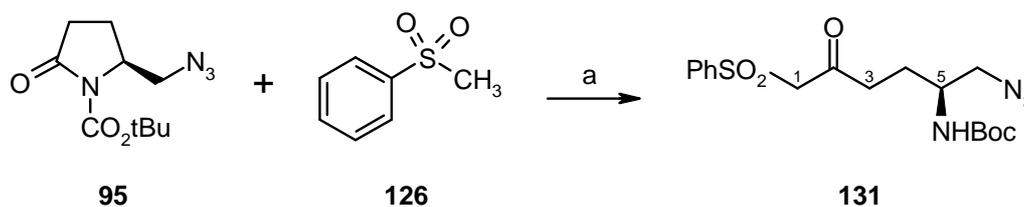


Schema 44 Bildung des äußerst stabilen Sulfon-Triazolins **129**.

Im Gegensatz zur HWE-Reaktion^[150,151] wurden für die Cycloaddition eines Vinylsulfons mit Azid nur zwei ähnliche Beispiele gefunden.^[152] Wie erwartet cyclisierte **128** zum Triazolins **129** und erstmals konnte nach 6 Tagen ein vollständiger Ringschluss beobachtet werden. Leider blieben sämtliche Versuche der Isomerisierung zum Diazo-Amin **130** erfolglos. Sowohl verschiedene Basen (NEt₃ in CH₂Cl₂, KO^tBu oder DBU in CHCl₃, KOH oder K₂CO₃ oder NaAc in MeOH) als auch leicht saure Bedingungen (Kieselgel oder HOAc in CH₂Cl₂) erzielten keine Ringöffnung. Auf drastischere Methoden wie siedendes Toluol oder starke Säuren wurde verzichtet, da diese zu Aziridinen^[152a,153] und zahlreichen Zersetzungsprodukten^[154] führen. Mit der Zeit zersetzte sich der farblose Feststoff **129** langsam unter Orangefärbung, das orange Produkt war unlöslich in CDCl₃, entwickelte mit Rh₂(OAc)₄ keine Gasentwicklung und wurde daher auch nicht charakterisiert.

Das Ausbleiben der Triazolins/Diazoamin-Isomerisierung bei **129** zeigt die schlechte Stabilisierung der Diazofunktion durch die Phenylsulfon-Gruppe im Vergleich zu einer Carbonylfunktion und war zusätzlich ein herber Rückschlag für den geplanten Syntheseweg zum Microconin (**3**).

Die Umgehung dieses Problems gelang bei den β -Aminopiperidinen ausgehend von dem Pyrrolidinon **95**. Anstelle von Methanolat^[110] kann die Ringöffnung auch mit Kohlenstoff-Nucleophilen wie Grignard-Verbindungen,^[155] Enolaten,^[156] Diazomethan-Derivaten^[76a] oder Sulfinat-^[157] bzw. α -Sulfonylcarbanionen^[158] durchgeführt werden. Im letzten Fall entsteht bei der Ringöffnung von **95** mit dem Anion von **126** das β -Ketosulfon **131**, das mittels Reduktion der Azidfunktion in den Piperidin-Heterocyclus überführt werden kann. Der Ringschluss erfolgt dabei durch intramolekulare Iminbildung des Ketons mit dem intermediär erzeugten Amin und das entstehende Δ^1 -Piperidein wird zum Piperidin weiter reduziert.



a) *n*-BuLi, THF abs., -78 °C bis Rt.

Schema 45 Erneute Ringöffnung des γ -Lactams **95**.

Zur Ringöffnung wurde **95** mit einer äquimolaren Menge des Anions von **126** umgesetzt. Das orangefarbige Rohprodukt konnte mittels Umkristallisation aus Et₂O gereinigt und **131** als farbloser Feststoff in 60 % Ausbeute ohne Säulenchromatographie erhalten werden. Die höhere Acidität der Methylenprotonen 1-H im Ketosulfon **131** stoppt die Reaktion durch Reprotonierung der lithiierten Methylgruppe von **126** (theoretisch nach 50 % Umsatz). Eine Überführung von **126** in sein zweifaches Anion (analog zu **127**, Schema 43) sollte dieses verhindern, resultierte jedoch in der Halbierung der Ausbeute von **131**.

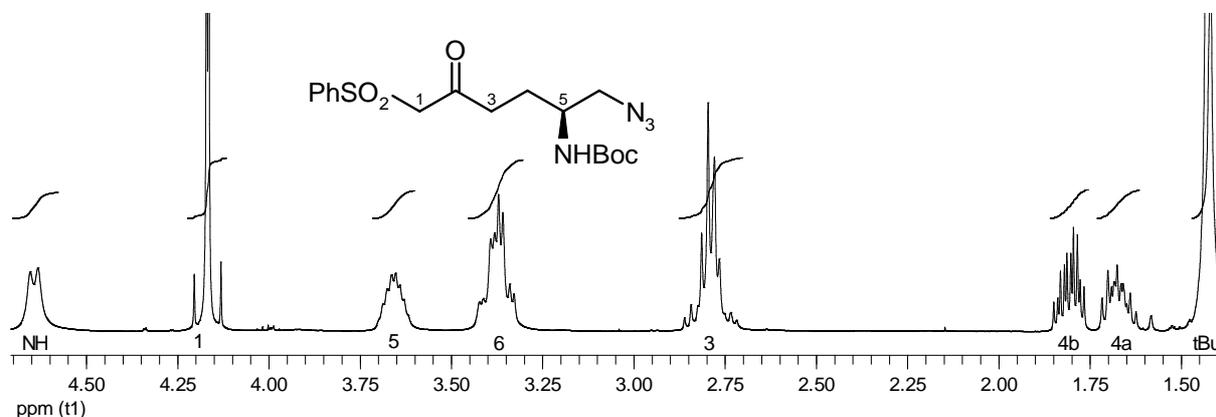


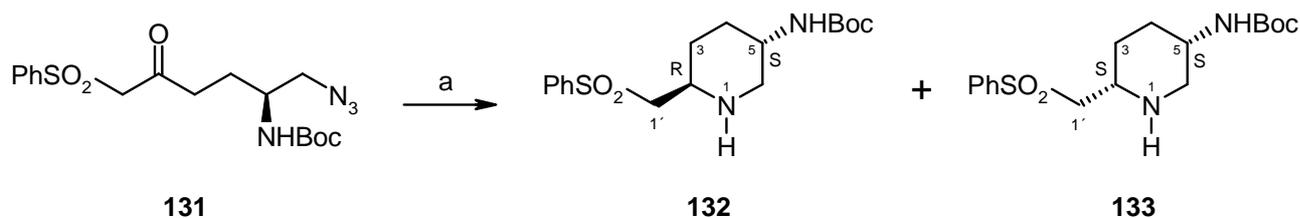
Abb. 19 Ausschnitt aus dem ¹H-NMR-Spektrum von **131** (CDCl₃).

Die Auswahl an Reduktionsmitteln für die Azid-Funktion^[159] wird bei **131** durch die Anwesenheit des Ketons eingeschränkt. Unabhängig davon kann es zu einer Wanderung der Boc-Schutzgruppe vom sekundären zum erzeugten primären Amin kommen.

Eine viel versprechende Methode erschien daher die Staudinger-Reaktion,^[160] bei der Azide chemoselektiv mittels Triphenylphosphin reduziert werden. Die primär entstehenden Phosphazide gehen unter schneller N₂-Extrusion in Iminophosphorane über,^[161] aus diesen erfolgt die Aminfreisetzung dann erst durch Hydrolyse. Beides würde einer Schutzgruppenwanderung entgegen wirken, da während der Reaktion kein freies Amin vorhanden ist und dessen Nucleophilie bei der Freisetzung durch schwach saure Hydrolysebedingungen verringert werden könnte.

Verschiedene Versuche zur Azid-Reduktion mit Triphenylphosphin blieben aber bei **131** erfolglos. Es wurden ein bis drei Äquivalente PPh₃ je in trockenem THF und CH₂Cl₂ eingesetzt und auch in einem THF/Wasser-Gemisch (10/1) erfolgte mit einem Äquivalent PPh₃ keine Gasentwicklung. Wurde die Reaktion in siedendem THF durchgeführt konnte aufgrund Zersetzung nach 12 Stunden nur noch die Hälfte des eingesetzten Edukts wieder gewonnen werden. Das Ausbleiben der Reaktion wurde auf die Abschirmung des 1,3-Dipols durch den vicinalen Boc-Substituenten zurückgeführt, der dadurch den nucleophilen Angriff des ebenfalls sterisch anspruchsvollen PPh₃ verhindert.

Anstelle der Staudinger-Reaktion wurde das Azid daraufhin hydriert und auf die Isolierung der Zwischenstufen verzichtet. Während die Staudinger-Reaktion auf der Stufe desamins oder Imins (nach anschließendem Ringschluss) beendet gewesen wäre, kann bei der Hydrierung gleichzeitig die Reduktion des Cyclisierungsprodukts erfolgen. Um eine mögliche Schutzgruppenwanderung zu verhindern wurden die Hydrierungen mit dem Zusatz eines Äquivalents Essigsäure begonnen, zusätzlich sollte die Säure die Iminbildung beim Ringschluss katalysieren. Besser verlief die Reaktion jedoch ohne Essigsäure, was sich durch weniger Nebenprodukte und eine vollständige Reaktion bereits nach 24 Stunden äußerte.



a) Pd/C, 50 bar H₂, MeOH (**132:133** = 2:1).

Schema 46 Cyclisierung des Ketosulfons **131** über intermediäre Iminbildung.

Wie auch die vorherigen Hydrierungen verlief die von **131** nicht stereoselektiv, die beiden Diastereomere **132** und **133** konnten chromatographisch getrennt werden. Analog der Hydrierung von **76** wurde bei **131**, aufgrund der fehlenden zweiten Boc-Gruppe (vgl. 6.3.6), ebenfalls bevorzugt das *trans*-substituierte Produkt im Verhältnis 2:1 gebildet. Die Produktverteilung war wieder von der Katalysatormenge abhängig, so dass die Bildung von **132** durch mehr Pd/C weiter begünstigt werden kann. Dass auch die Wasserstoffmenge einen geringen Einfluss auf die Diastereoselektivität hat, zeigte ein Versuch in einer Schüttelapparatur. Bei nur 5 bar Wasserstoff verschob sich das Verhältnis von 2:1 auf 1.8:1 leicht zugunsten der *cis*-Verbindung **133**.

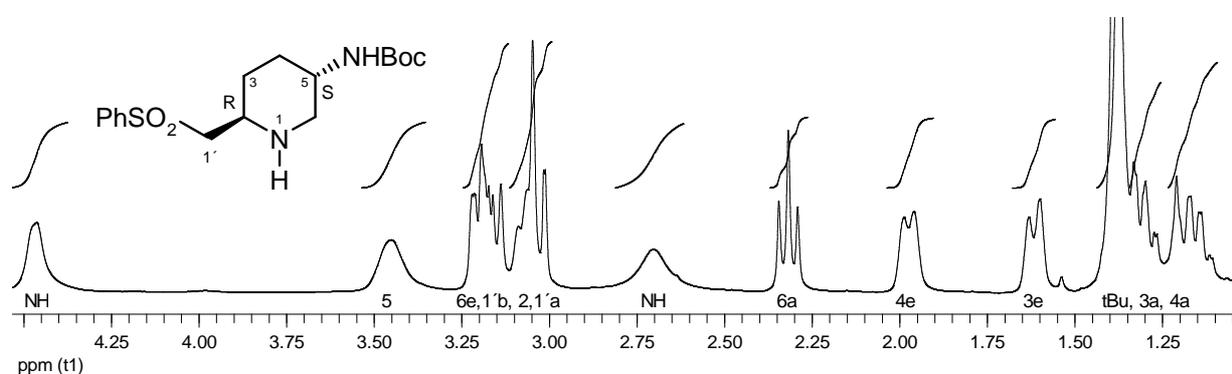


Abb. 20 Ausschnitt aus dem ¹H-NMR-Spektrum von **132** (CDCl₃).

Die Identifizierung der beiden Diastereomere **132** und **133** gelang nur durch zusätzliche NOE-Messungen, da viele Kopplungen in den ¹H-NMR-Spektren nicht aufgelöst wurden und sich einige Signale überlagern (Abb. 20 und 21). Die Signalüberlagerungen ihrerseits erschwerten dann wiederum die Auswertung der NOESY-Spektren.

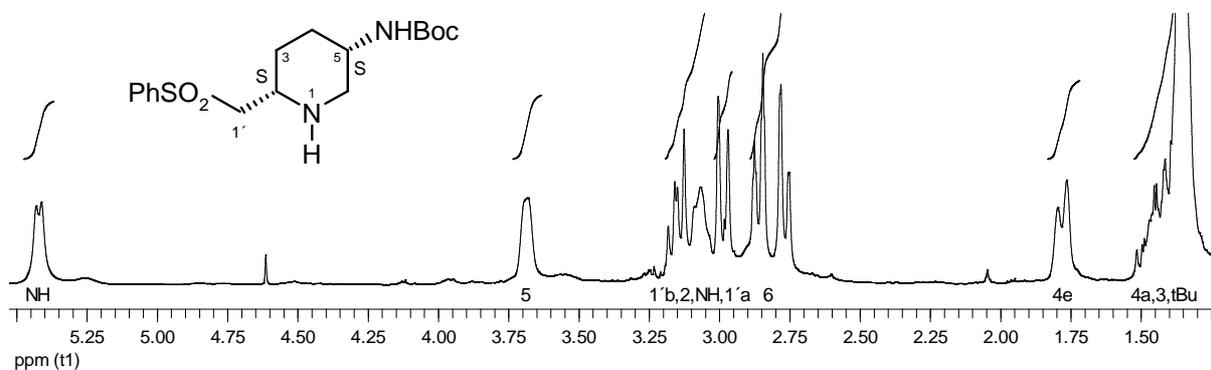


Abb. 21 Ausschnitt aus dem ¹H-NMR-Spektrum von **133** (CDCl₃).

Wegen der *trans*-Substitution kann **132** nur als diaxiales oder diäquatoriales Konformer vorliegen. Das Vorliegen von **132** in der sterisch günstigeren diäquatorialen Anordnung konnte neben dem NOESY-Spektrum auch im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum an den Kopplungskonstanten des axialen Protons 6- H_a eindeutig festgestellt werden.

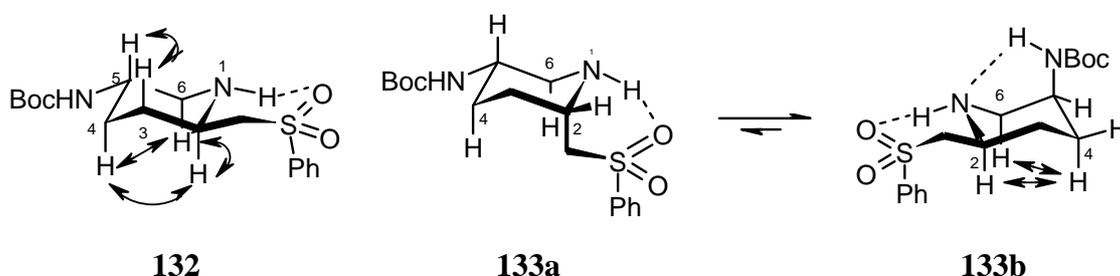


Abb. 22 NOE-Effekte 1,3-diaxialer Protonen und daraus abgeleitete Konformation.

In den Konformeren von **133** dagegen muss ein Substituent axial stehen. Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum lieferten die beiden Dubletts der Protonen 6-H den ersten Hinweis auf **133b**, da sie nur die gleiche Kopplungskonstante aufweisen und diese, aufgrund der Größe von 11.9 Hz, die *geminale* Kopplung sein muss (Abb. 21). In **133a** dagegen müssten 6- H_a und 6- H_e unterscheidbar sein, da alle bisherigen Verbindungen mit äquatorialem exocyclischen Aminosubstituent ein ähnliches Aufspaltungsmuster der Methylenprotonen 6-H zeigten (z.B. Abb. 17). Anhand des NOESY-Spektrums von **133** wurde das Vorliegen des Konformers **133b** bestätigt.

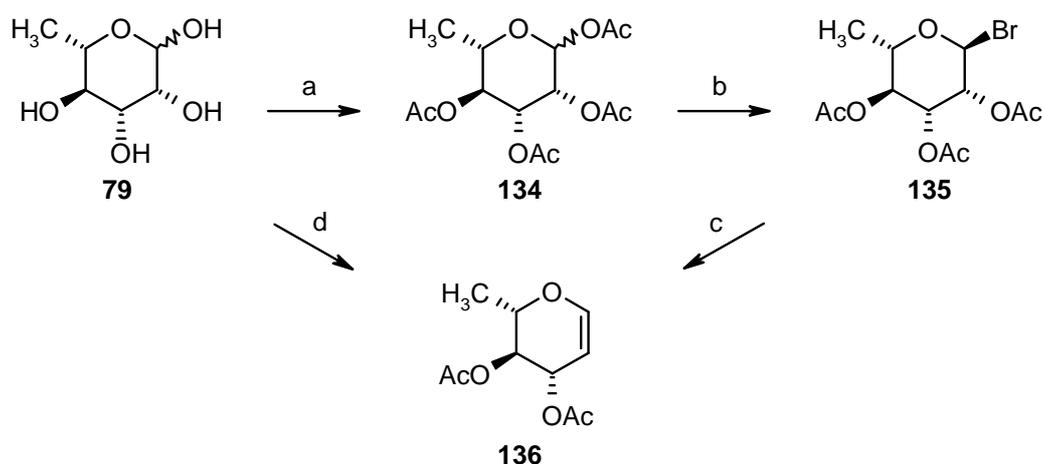
6.4 Versuche zur Darstellung von Microconin (3)

Die Synthese von Microconin (3) wurde am Anfang der Arbeiten zu den Sulfonylmethyl- β -Aminopiperidinderivaten begonnen und führte schließlich zur Beendigung des vorherigen Themas. Als Ausgangsmaterial diente *L*-Rhamnose (79), da dieses Kohlenhydrat auch in den Vorarbeiten von Küpper verwendet wurde.^[12,70]

6.4.1 Synthese von (4*R*,5*R*) 5-Azido-4-acetoxy-hexanal (80)

Die beiden *cis*-ständigen Hydroxy-Funktionen von *L*-Rhamnose (79) mussten im Syntheseverlauf zur Schlüsselverbindung 80 abgebaut werden. Der erste Schritt war dabei die Überführung des Zuckers 79 in das Glycal 136 über eine mehrstufige Reaktionssequenz, auch Fischer-Zach-Reaktion genannt.^[162] Die erste Darstellung von Diacetylramnal (136) nach dieser Methode erfolgte bereits 1923.^[163] Hier wurde anfangs eine Vorschrift von Iselin verwendet,^[164] später erwies sich jedoch eine Eintopfreaktion^[165] als Methode der Wahl.

Als Erstes wird dabei das Ausgangsmaterial vollständig acetyliert. Dies geschah mittels Acetanhydrid und Pyridin, was in sehr guter Ausbeute zur Tetraacetylramnose (134) führte. Für die anschließende Bromierung des anomeren Zentrums wurde HBr in einer Eisessig/Acetanhydrid-Mischung verwendet, da so die Halbacetalbildung zur Triacetylramnose während der Halogenierung zu 135 unterdrückt wird. Aufgrund der



a) Ac_2O , Pyridin abs.; b) HBr (30 % in HOAc), Ac_2O ; c) Zn/Cu, Acetatpuffer, $-10\text{ }^\circ\text{C}$;

d) 1. Ac_2O , HClO_4 kat., $30 - 40\text{ }^\circ\text{C}$; 2. PBr_3 , H_2O , $10 - 15\text{ }^\circ\text{C}$; 3. Zn/Cu, Acetatpuffer, $-10\text{ }^\circ\text{C}$.

Schema 47 Desoxygenierung von *L*-Rhamnose (79) zum *L*-Diacetylramnal (136).

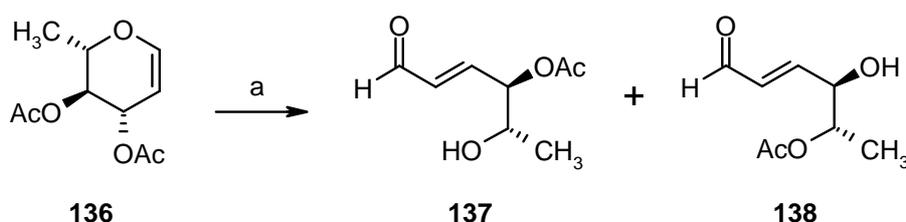
Hydrolyseempfindlichkeit von **135** erfolgte die Reduktion zu **136** mitsamt der Reaktionslösung, indem diese direkt zu der Suspension einer vorbereiteten Zink-Kupfer-Legierung getropft wurde. Die Verwendung eines mechanischen KPG-Rührwerks ist dabei unabdingbar. Trotz sorgfältiger Entfernung der Essigsäure in der Aufarbeitung konnte jedoch keine Literaturlausbeute^[164] erzielt werden. Da Küpper schon zahlreiche Versuche zur Ausbeutesteigerung unternahm,^[12,70] wurden keine dahingehenden Anstrengungen mehr unternommen.

Vor allem zu Beginn einer linearen vielstufigen Synthese sind im größeren Maßstab durchführbare Reaktionen notwendig, weshalb für die Darstellung von **136** schließlich auch auf eine Eintopfreaktion^[165] zurückgegriffen wurde. Mit etwas Aufwand ist diese Reaktion an einem (sehr langen) Tag durchführbar. Die Peracetylierung der *L*-Rhamnose (**79**) wird in zwei Stunden in Acetanhydrid durch Säurekatalyse mit Perchlorsäure erreicht. Zur Bromierung wird *in situ* Bromwasserstoff aus Phosphortribromid und Wasser erzeugt, wobei die exotherme Reaktion unter 15°C gehalten werden muss. Die Acetobromrhamnose **135** wird dann, wie oben, wieder direkt zu einer Zink-Kupfer-Legierung getropft. Eine Verkürzung der Reduktionszeit auf drei Stunden ist möglich,^[70] statt der Kühlung mit MeOH/Trockeneis wurde eine Eis/Kochsalz-Mischung verwendet. Die Ausbeuten der Reaktion sind bei großen Ansätzen höher, bei ihnen konnte die Literaturlausbeute von 85 % fast reproduziert werden. Bei kleineren Ansätzen wurde **136** lediglich in Ausbeuten zwischen 50 - 60 % erhalten.

Der Abbau der zweiten unbenötigten Hydroxyfunktion geschieht bei der Ringöffnung des Glycals **136** (Schema 48). Das Reaktionsverhalten von Glycalen in wässriger Lösung ist dabei äußerst komplex, wie die Bildung von **137** zeigt. Die Ringöffnung von **136** verläuft in verdünnter Schwefelsäure mit Quecksilberkatalyse unter sehr milden Bedingungen und guter Ausbeute zu **137**. Jedoch liefert diese sog. Perlin-Hydrolyse nur bei acetylierten Glycalen wie **136** Ringöffnungsprodukte, unacetylierte Glycale dagegen werden unter den selben Bedingungen in Furan-Derivate überführt.^[80] Beiden Reaktionspfaden geht wahrscheinlich die Bildung eines Mercuriniumions voraus. Die Bildung des *trans*-Alkens **137** erfolgt nach Ringöffnung durch *anti*- β -Eliminierung der Acetylgruppe und Quecksilber, wenn man von axialer Stellung eines elektronegativen Substituenten am anomeren Zentrum ausgeht, wie von Küpper bei **135** gefunden.^[70] Das *trans*-Alken in **137** verhindert auch den erneuten Ringschluss zum Halbacetal.

Zeitpunkt und Ursache der Bildung von Verbindung **138** ist unklar und wird in der Literatur nicht weiter erwähnt.^[80,166] Da **136** in Wasser unlöslich ist, wird ein Lösungsvermittler

benötigt. Von dessen Polarität scheint sowohl Reaktionsgeschwindigkeit als auch Produktbildung abzuhängen. Wird polares Aceton als Vermittler zugesetzt, läuft die Hydrolyse schneller, jedoch bildet sich auch mehr **138** als mit dem unpolaren 1,4-Dioxan als Lösungsvermittler. Die Reaktion muss daher genau per DC verfolgt und sofort nach vollendeter Ringöffnung abgebrochen werden. Die Nebenproduktbildung wird auch durch



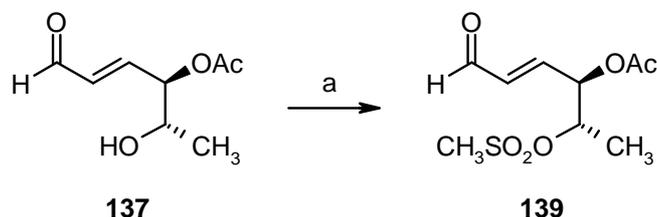
a) $\text{Hg}(\text{OAc})_2$ kat., 5mM H_2SO_4 , Aceton.

Schema 48 Schwermetallkatalysierte Ringöffnung des Glycals **136**.

Säulenchromatographie gefördert, weshalb zur Reinigung destilliert werden muss.^[70] Die beiden Hydroxygruppen des vicinalen Diols sind scheinbar nicht gleichwertig und die Acylgruppenwanderung wird zur terminalen Hydroxygruppe begünstigt, so dass **138** zum Hauptprodukt werden kann. Küpper fand nach Säulenchromatographie ein Verhältnis **137** zu **138** von 1:1.8,^[70] von einer ähnlichen Verteilung und deren Erhöhung auf 1:3.5 (NEt_3 , DMF, 90 °C) berichtet auch White.^[166] Eine Rückwanderung der Acylgruppe zu **137** wird dagegen nicht erwähnt. Das Auftreten von **138** und dessen Bevorzugung vor **137** sorgte im späteren Syntheseverlauf nochmals für Bedenken.

Zunächst musste nun die freie Hydroxyfunktion in eine Abgangsgruppe überführt werden, um bei der anschließenden Reduktion der Doppelbindung eine Lactolbildung zu vermeiden. Dafür sollte der Alkohol **137** in den Methan-Sulfonsäureester **139** umgewandelt werden. Mesylate wie **139** besitzen eine höhere Reaktivität gegenüber Nucleophilen als die entsprechen Tosylate, außerdem wurde **139** und dessen Hydrierungsprodukt schon in der Literatur beschrieben.^[167] Die Umsetzung des α,β -ungesättigten Aldehyds **137** nach dortiger Methode lieferte jedoch nicht die erwartete Ausbeute und **139** musste säulenchromatographisch gereinigt werden, was zu teilweiser Zersetzung auf der Säule führte und diese Methode für größere Mengen ausschloss. An diesem Punkt sei ausdrücklich auf die Empfindlichkeit des vierfach funktionalisierten C_5 -Bausteins **139** hingewiesen, der schon Raumtemperatur nicht länger als nötig ausgesetzt werden sollte, vor allem wenn es sich noch um das Rohprodukt handelt. Bessere Ausbeuten bei der Mesylierung von **137** konnten mit

einer Arbeitskreismethode^[11,64] erzielt werden, wobei die Reaktion auch hier genau kontrolliert und nach vollständigem Umsatz sofort abgebrochen werden muss. Der Einsatz anderer Basen und tieferer Temperaturen führte nicht mehr zu verbesserten Ausbeuten.

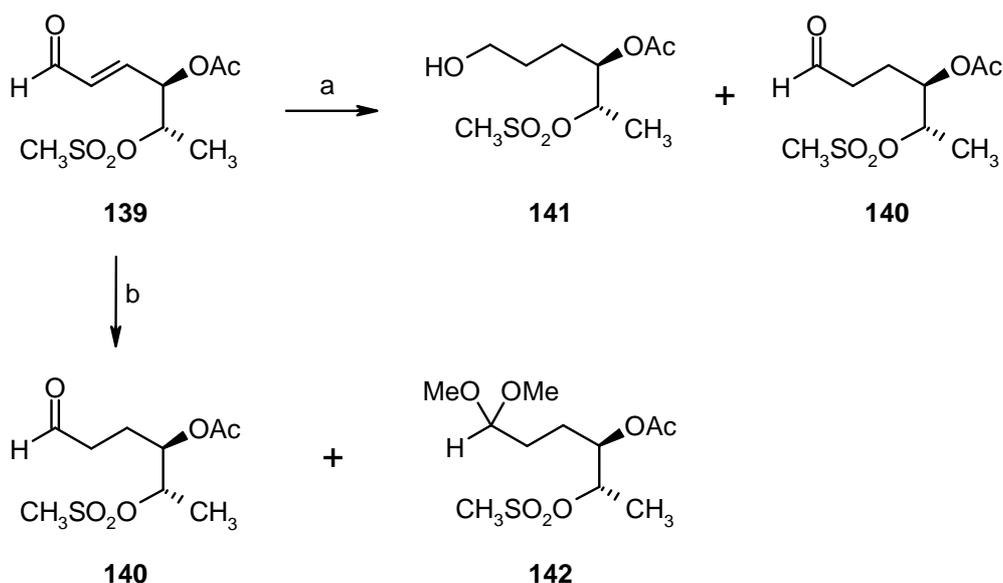


a) MsCl, NEt₃, CH₂Cl₂ abs., -20°C.

Schema 49 Einführung des Nucleofugs für die Azideinführung.

Vor der weiteren Umsetzung muss **139** aufwendig umkristallisiert werden, da sowohl Säulenchromatographie und Destillation zur Zersetzung führen. Die erhaltenen Nadeln müssen absolut farb- und geruchlos sein, weshalb ein großer Teil beim Kristallisieren verloren geht. Ein Vorziehen des Hydrierungsschritts ist, wie schon erwähnt, wegen intramolekularer Halbacetalbildung nicht möglich.

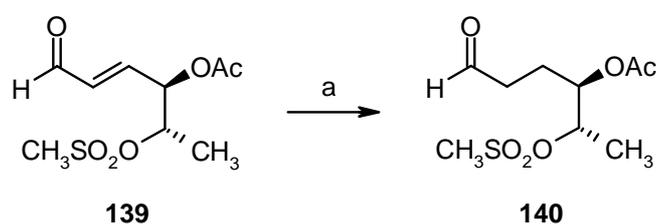
Für die Reduktion der Doppelbindung in **139** wurde zunächst auf die veröffentlichte Methode von Eiichi zurückgegriffen.^[167] Die katalytische Hydrogenierung in Ethylacetat mit Pd/C verlief jedoch nicht, wie angegeben, zum gesättigten Aldehyd **140**, dieser konnte vielmehr nur



Pd/C, H₂, a) EtOAc; b) MeOH.

Schema 50 Mit Palladium/Kohle isolierte Hydrierungsprodukte.

in Spuren isoliert werden. Das Hauptprodukt wurde als der aliphatische Alkohol **141** identifiziert. Beim Wechsel des Lösungsmittels auf Methanol fand sich neben dem gewünschten Aldehyd **140** noch das Dimethylacetal **142** als Hydrierungsprodukt. Die zur Bildung von **142** notwendige Säurekatalyse kann durch partielle Abspaltung der Acetylgruppe hervorgerufen worden sein. Das polar protische Solvens MeOH begünstigt dann sowohl die (E1-) Eliminierung als auch Acetalisierung. Zwar könnte der Zusatz einer Base wie NEt_3 die Säurespuren abfangen, jedoch müsste die Base durch Chromatographie oder Waschen wieder entfernt werden oder könnte selbst andere Zersetzungsreaktionen fördern. Als hervorragende Lösung erwies sich die Verwendung des mit Blei vergifteten Lindlar-Katalysators.^[168] Die so



a) $\text{Pd}/\text{CaCO}_3/\text{Pb}$, 2bar H_2 , EtOAc.

Schema 51 Chemoselektive Reduktion mittels Lindlar-Katalysator.

herabgesenkte Reaktivität des Palladiums lieferte die chemoselektive Reduktion des α,β -ungesättigten Aldehyds **139** mit sehr guten Ausbeuten. Eine Verkürzung der Reaktionsdauer konnte bei der Hydrierung in einer Schüttelapparatur nach Paal erreicht werden, so dass **140** bereits über Nacht bei zwei bar Wasserstoff vollständig gebildet wurde. Die Kristallisation des farblosen Feststoffs **140** kann als Indikator des Reaktionsverlaufs dienen, da sie bei Nebenproduktbildung ausbleibt. Wird nicht farb- und geruchloses Edukt für die Wasserstoffaddition eingesetzt, kommt es zur Trimerisierung des Aldehyds **140**, die je nach Verunreinigungsgrad bis zu der quantitativen Umsetzung zu **143** führen kann.

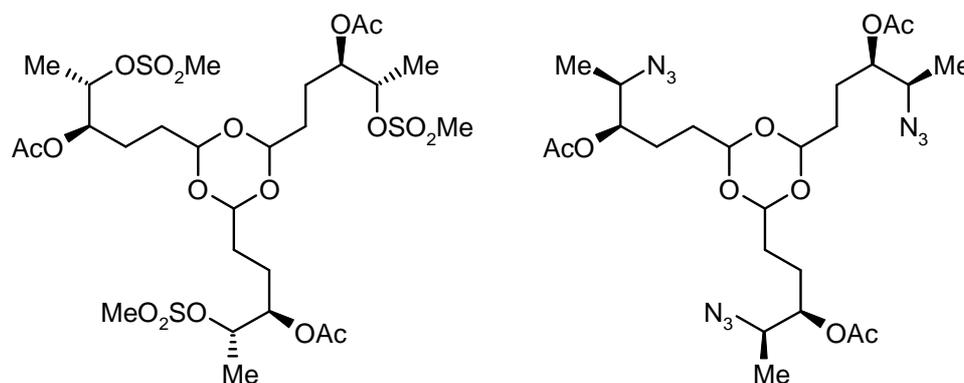
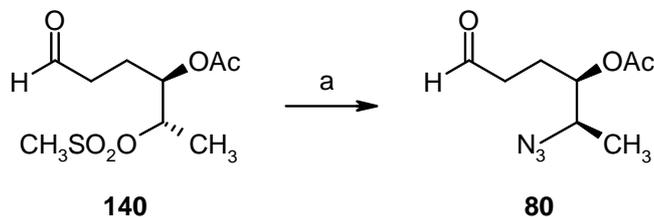


Abb. 23 Trimer **143** des hydrierten Mesylats und Trimer **144** des Azidoaldehyds.

Die Trimerisierung ist bei Hydrierungen mit Pd/C wesentlich ausgeprägter als beim Einsatz des Lindlar-Katalysators, bei dem das Palladium auf Calciumcarbonat immobilisiert ist und er deshalb der Bildung von **143** entgegen wirken könnte.



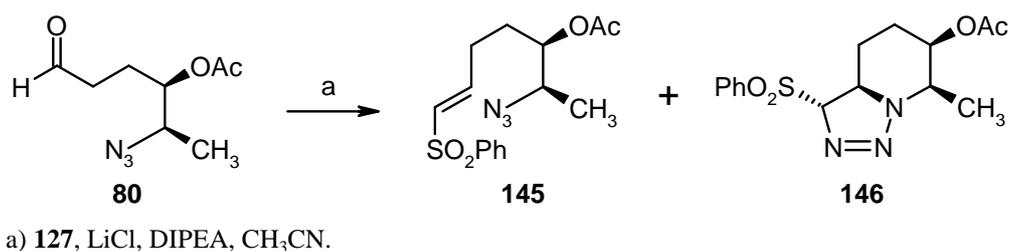
a) NaN_3 , DMSO, 60°C .

Schema 52 Letzter Schritt zur Schlüsselverbindung **80**.

Der abschließende Schritt der Synthese des Azidoaldehyds **80** bestand in dem Austausch des Alkylsulfonsäureesters gegen Azid. Um die erforderliche Konfiguration von Microconin (**3**) zu erhalten, musste das Stereozentrum an C-5 invertiert werden, die Substitution also nach $\text{S}_{\text{N}}2$ erfolgen. Dabei sind sterisch gehinderte Alkylsulfonsäureester in S_{N} -Reaktionen manchmal etwas reaktionsträge, weshalb bei sekundären Mesylaten wie **140** oft keine guten Ausbeuten erzielt werden. Wichtiger ist jedoch, dass diese Reaktionen in der Regel unter Inversion der Konfiguration verlaufen.^[169] Die Umkehr der Stereochemie kann bei **140** noch von einem Nachbargruppen-Effekt^[170] des Acetylsubstituenten beeinträchtigt werden. Optimalerweise muss der Acetyl-Substituent dazu eine *anti*-Stellung einnehmen, bei *vicinalen* Diolen allerdings wird die *gauche*-Konformation aus stereoelektronischen Gründen bevorzugt.^[171] Polar aprotische Solventien beschleunigen den Reaktionsverlauf der bimolekularen Substitution ($\text{S}_{\text{N}}2$). Da die bisherigen Erfahrungen im Arbeitskreis mit DMSO^[12,64,72] und DMPU^[11,65] vergleichbar waren und in DMF die stärkste Zersetzung von **80** beobachtet wurde, erfolgten die weiteren Azideinführungen in DMSO mit drei Äquivalenten NaN_3 . Das Edukt **140** erwies sich unter den Reaktionsbedingungen als nicht stabil, weshalb auf höhere Temperaturen und unnötig lange Reaktionszeiten verzichtet werden sollte. Bei der Substitutionsreaktion wurde ebenfalls wieder eine Bildung des Trimers **144** beobachtet (Abb. 23). Wie bei der vorangegangenen Hydrierung förderten unsauberes Edukt und suboptimale Reaktionsbedingungen dessen vermehrte Bildung.

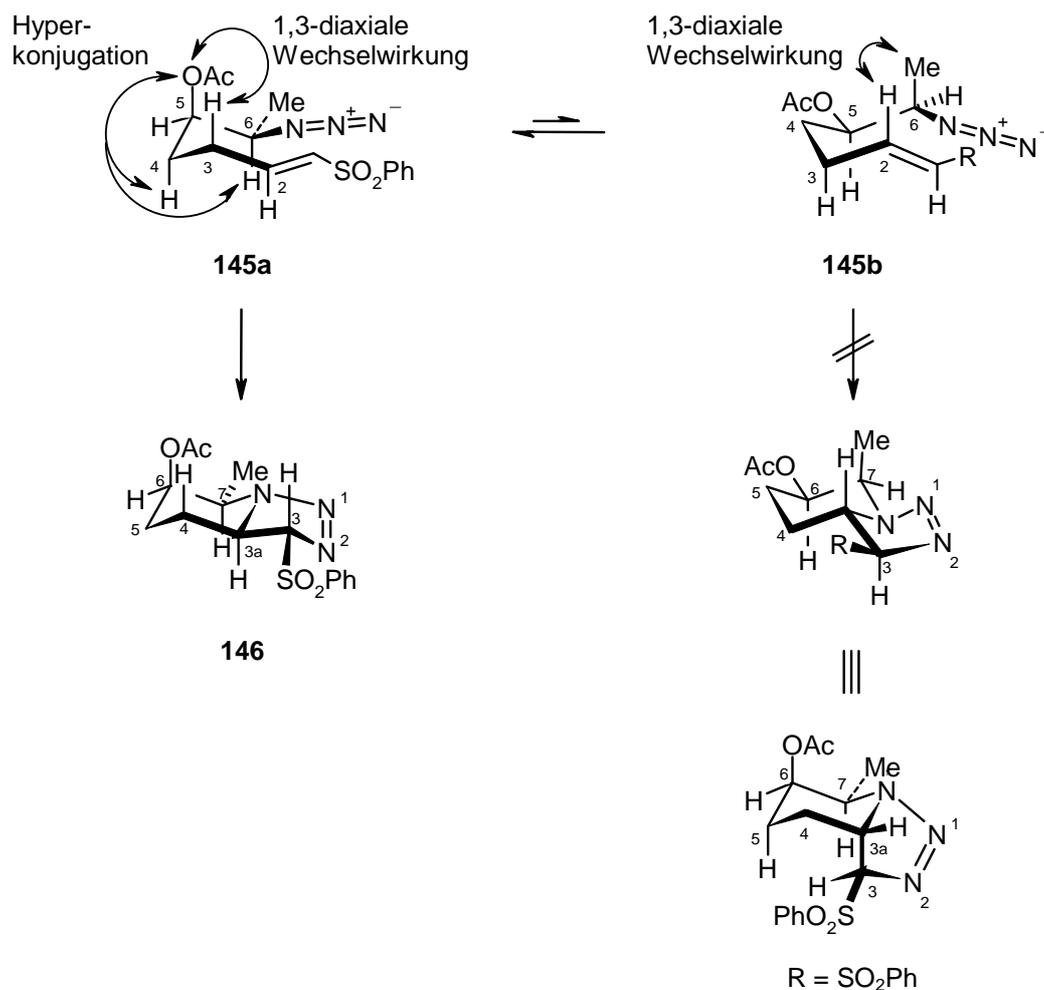
6.4.2 Tandem HWE-[3+2]-Cycloaddition zum Microconin-Grundkörper

Die Synthesestrategie zum Microconin (**3**) beruhte auf dem Aufbau des Piperidin-Heterocyclus mittels der intramolekularen Cycloaddition des Vinylsulfons **145** und der anschließenden Reaktionskaskade. Da die notwendige Triazolin/Diazoamin-Isomerisierung des anderen Sulfon-Triazolins **126** ausblieb, wurde dieses Ergebnis auch hier erwartet. Zur Überprüfung erfolgte die Darstellung und Cycloaddition des Vinylsulfons **145** dennoch.



Schema 53 Tandem HWE-[3+2]-Cycloadditions-Reaktion von **80**.

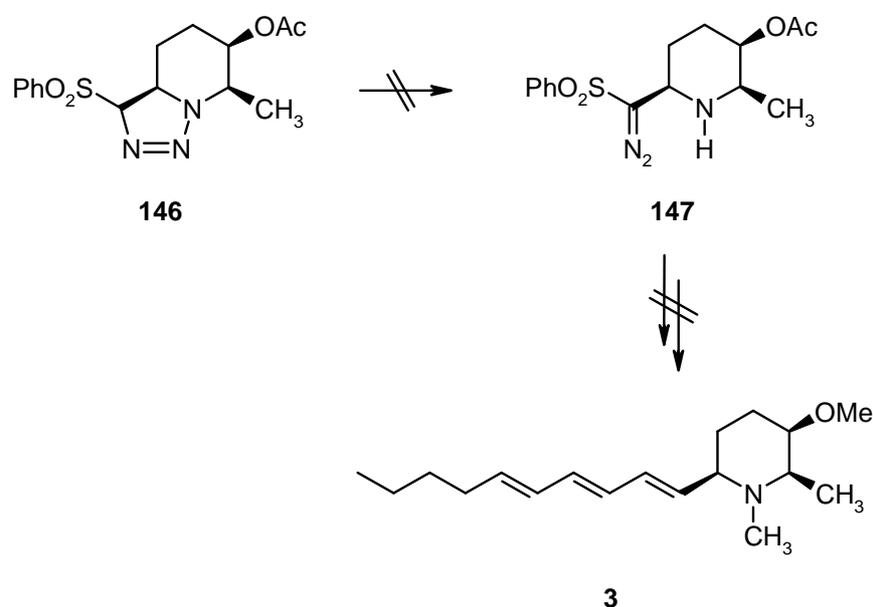
Interessanterweise war die HWE-Reaktion zwischen dem Aldehyd **80** und dem Phosphonat **127** nur bei Verwendung der Hünig-Base erfolgreich, mit DBU kam sie aus unerklärlichen Gründen immer nach sehr kurzer Zeit zum Erliegen. Der Aldehyd **99** dagegen konnte mit beiden Basen gleich gut umgesetzt werden. Die Olefinierung des Aldehyds **80** war mit DIPEA nach 22 Stunden beendet und lieferte mit ca. 70 % Ausbeute ein 2:1 Gemisch aus dem Vinylsulfon **145** und einem einzigen Cyclisierungsprodukt. Es wurde selektiv das *E*-Vinylsulfon **145** gebildet, dessen vollständiger Ringschluss knapp zwei Tage (45h) benötigte und damit im normalen Bereich der Cycloadditionen aus dem Arbeitskreis lag.^[11,12,59,60] Der Einfluss des Substitutionsmusters auf die Reaktionsgeschwindigkeit wurde in Kapitel 6.3.4 schon erläutert, daher gab die schnelle Cycloaddition von **145** den ersten Hinweis auf die Konformation des durchlaufenen Übergangszustands und damit auf die Konfiguration des neuen Stereozentrums am Piperidinring in **146**. Die *syn*-Stellung der *vicinalen* Substituenten führt zur jeweiligen axial-äquatorial Ausrichtung in den Übergangszuständen **145a** und **145b** (Schema 54). Die Acetoxygruppe steht in **145a** *gauche* zum 1,3-Dipol, in **145b** *anti*. Aufgrund der Geschwindigkeit des Ringschlusses muss **145a** durchlaufen worden sein, da nur die *gauche*-Stellung des *vicinal* elektronegativen Substituenten eine ungestörte Cycloaddition des Azids ermöglicht (Abb. 11). Der Triazolinering müsste demnach äquatorial mit dem Piperidinring verknüpft sein und das Stereozentrum *R*-konfiguriert sein. Bestätigt wurde dies durch den NOE-Effekt des Protons 3a-H zu den 1,3-diaxialen Protonen 5-H_a und 7-H in **146**.



Schema 54 Stereoselektivität aufgrund sterischer und elektronischer Effekte.

Die diastereoselektive Bildung von **146** lässt sich jedoch nicht allein mit sterischen Wechselwirkungen erklären (vgl. Schema 34), da diese Energiedifferenz^[136,137] in den Konformeren **145a** und **145b** im Übergangszustand zu gering ist.^[172] Das Durchlaufen des stabileren Konformers **145a** kann durch miteinbezogene elektronische Wechselwirkungen begründet werden. Die Bevorzugung der *gauche*-Stellung von *vicinal* stark elektronegativen Substituenten (klassisch Fluor oder Sauerstoff) gegenüber der *anti*-Stellung kommt im sog. *gauche*-Effekt zum Ausdruck.^[171] Über den *gauche*-Effekt von Azidsubstituenten ist fast nichts bekannt, er scheint jedoch zu existieren und sich in der Größenordnung von *vicinalen* Difluoriden zu bewegen.^[173] Im Gegensatz zu **145b** ist im Konformer **145a** die Stabilisierung durch Hyperkonjugation zwischen Acetoxyfunktion und den axialen Protonen 6-H_a und 4-H_a wesentlich effektiver.^[174] Ein weiterer Autor beschreibt eine sehr geringe Stabilisierung axial elektronegativer Substituenten durch „unechte“ Wasserstoffbrückenbindungen zu 1,3-diaxialen Wasserstoffatomen.^[175]

Leider zeigte das Triazolol **146** die erwartete Resistenz gegen die Isomerisierung zum Diazoamin **147** und führte die Synthese von Microconin (**3**) in eine Sackgasse. Nachdem an **126** schon zahlreiche Versuche zur Ringöffnung durchgeführt worden waren, wurden bei **146** nur noch die Basen DBU und KOtBu in Acetonitril und CH₂Cl₂ versucht. Eine schlechtere Stabilisierung der Diazo-Funktion in **147** könnte auf die unterschiedliche Geometrie von Sulfon (Tetraeder) und Carbonylgruppe (trigonal planar) zurückgeführt werden, da die Acidität der α -Protonen eines Sulfons und eines Esters in etwa gleich groß ist.^[176] Das Ausbleiben der Triazolol/Diazoamin-Isomerisierung brachte noch Probleme in späteren Schritten und verwunderte um so mehr, wenn man im folgenden sieht, dass Sulfone sehr wohl Diazogruppen zu stabilisieren vermögen.



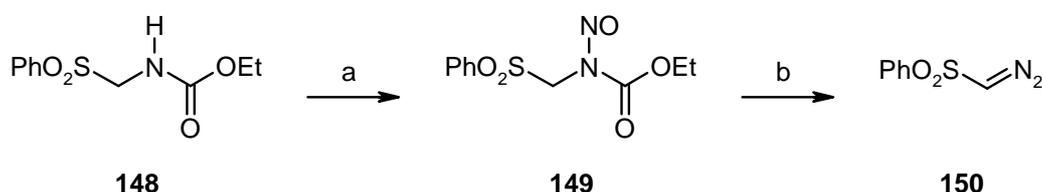
Schema 55 Erneutes Ausbleiben der Ringöffnung bei einem Sulfon-Triazolol **146**.

6.4.3 Aufbau des Grundkörpers über die alternative Syntheseroute

Um die Synthese nicht komplett neu beginnen zu müssen, wurde dringend eine Alternative ausgehend von einer Zwischenstufe benötigt. Den Ausweg aus der Sackgasse bot der Aldehyd **80**, der somit endgültig zur Schlüsselverbindung avancierte. Wie in 6.3.8 verlief die neue Strategie über ein β -Ketosulfon., jedoch musste ein anderer Weg als bei der Darstellung von **131** (Schema 45) verfolgt werden, da diesmal keine Ringöffnung möglich war.

Deshalb wurde zunächst in einer Mannich-Reaktion^[177] aus Ethylcarbamate, wässrigem Formalin (35 %) und dem Natriumsalz der Benzolsulfonsäure das Urethan **148** aufgebaut.^[178]

Trotz der langen Reaktionszeit erhielt diese Eintopfvariante aufgrund der einfachen Durchführung den Vorzug vor der kürzeren mehrstufigen Synthese.^[179] Für die anschließende Nitrosierung der Mannich-Base **148** wurden alle Reagenzien vorher gereinigt. Bei der verwendeten Methode fungierte *i*-Amylnitrit als Nitrosyl-Quelle,^[180] alternativ könnte auch Nitrosylchlorid eingesetzt werden.^[181] Aufgrund der Photoinstabilität des entstehenden *N*-Nitroso-Harnstoffs **149** wurde die Reaktion unter Lichtausschluss durchgeführt. Das zugesetzte Pyridin katalysiert die Reaktion als nitrosierendes - und silylierendes Agens in Form des *N*-Nitroso- bzw. *N*-Trimethylsilyl-pyridiniumions, wohingegen das Chloralkylsilan den freiwerdenden *i*-Amylalkohol abfängt.^[180] Die basenkatalysierte Zersetzung kanzerogener

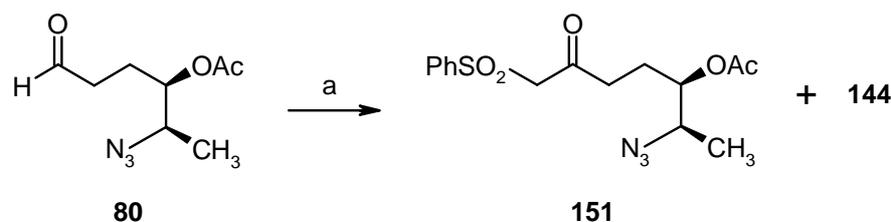


a) *i*-Amylnitrit, Pyridin abs., TMS-Cl abs., CH₂Cl₂ abs.; b) Basisches Alox, Et₂O.

Schema 56 Darstellung des sulfonstabilisierten Diazomethans **150**.

Nitrosamine wie **149** bietet einen generellen synthetischen Zugang zu Diazoalkanen, sie ist jedoch bei weitem nicht die einzige Möglichkeit.^[182] Der Zerfall von **149** wird durch die basische Eliminierung des Carbaminsäureethylesters eingeleitet, worauf das resultierende Alkyldiazotat nach Deprotonierung am α -Kohlenstoff und Eliminierung der Hydroxygruppe in die Diazoverbindung **150** übergeht. Für die Reaktion können verschiedene Lösungsmittel und Basen verwendet werden.^[183] Die Verwendung von basischem Alox ermöglichte die einfache Isolierung des gelben Öls **150** nach dem Abfiltrieren der unlöslichen Base.^[181] Unter Lichtausschluss im Gefrierschrank war **150** über mehrere Monate stabil.

Ihre Bekanntheit verdanken Diazoverbindungen hauptsächlich der (übergangsmetallkatalysierten) Erzeugung von Carbenen oder Carbenoiden und deren Reaktionen (z.B. Schema 37).^[66] Unter diesen finden sich auch Insertionsreaktionen, wobei der Einschub meistens in eine *C-H*-Bindung,^[184] selten in *O-H*-Bindungen,^[185] erfolgt. Die zinnkatalysierte Reaktion von Sulfonyldiazomethan **150** mit Aldehyden^[186] entspricht formal einer *C-H*-Insertion und führte bei **80** zum Azidoketon **151** (Schema 57). Zusätzlich entstanden einige Neben- oder Zersetzungsprodukte (DC-Reaktionskontrolle), von denen eines als das Trimer **144** identifiziert werden konnte. Wegen der Cyclotrimerisierung von **80** zu **144** infolge der Lewis-Säure-Katalyse gingen etwa 30 % des Edukts an die Konkurrenz-



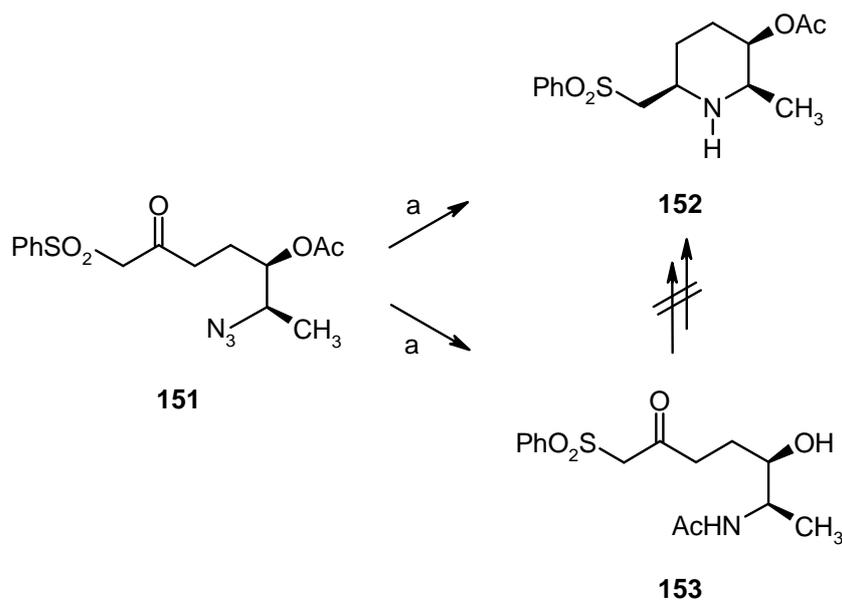
a) **150**, SnCl₂, CH₂Cl₂ abs..

Schema 57 Formale *C-H*-Insertion zum β -Ketosulfon **151**.

reaktion verloren. Wurde der Katalysator weggelassen, blieb die Reaktion aus. In Analogie zu den Extrusionsreaktionen der Diazoester (Schema 37) wurde dimeres Rh₂(OAc)₂ als Katalysator versucht, jedoch konnte kein Produkt isoliert werden. Dieser Versuch zeigte aber, dass die Reaktion nicht, wie ursprünglich vermutet, über ein carbenoides Intermediat verläuft. Vielmehr dient der Katalysator der Aktivierung der Carbonylfunktion von **80** und ermöglicht so den nucleophilen Angriff des Diazomethans **150** zu einem Intermediat, das dem der Tiffeneau-Umlagerung entspricht.^[187] Damit erfolgt die Bildung von **151** über eine Semipinacol-Umlagerung mit [1,2]-Hydridverschiebung, was formal einer *C-H*-Insertion entspricht.

Wie bei **131** konnte jetzt der Ringschluss zum Piperidin bei **151** mittels katalytischer Hydrierung erfolgen. Statt der erwünschten Cyclisierung zu **152** über die intramolekulare Iminbildung wurde eine Acetylierung des intermediären Amins befürchtet, da die Wanderung der Acetylgruppe schon bei **137** zur Umesterung zu **138** führte (Schema 48) und der Amin-Stickstoff diesmal ein noch besseres Nucleophil darstellt. Die Konsequenz wäre, dass die Nucleophilie des Amidstickstoffs in **153** zum Ringschluss nicht mehr ausreichen würde oder, falls doch, könnte das Amid nicht mehr oder nur unter drastischen Bedingungen abgespalten werden (Schema 58). Daher wurde die Abspaltung der Acetylgruppe vor der Hydrierung vorgenommen.

Eine milde Methode mit Ausbeuten um 100 % nach einer Stunde versprach die Verwendung von K₂CO₃ in einer Mischung aus Methanol/Wasser.^[188] Der resultierende Alkohol sollte bei der DC-Kontrolle einen deutlich niedrigeren R_f-Wert als das Edukt aufweisen. Nach 24 Stunden konnte noch immer kein Produkt mit kleinerem R_f-Wert detektiert werden und es schien lediglich das Edukt vorhanden zu sein. Auch mit zwei Äquivalenten KOH in Wasser deutete die Reaktionskontrolle auf keinen Umsatz, da kein entsprechendes Produkt zu finden war. Es erschien rätselhaft, warum der Ester in **151** sich einer Verseifung entziehen sollte.



Schema 58 Erhofftes Hydrierungsprodukt **152** und befürchtetes Nebenprodukt **153**.

Anhand des NMR-Spektrums des Rohprodukts war dann festzustellen, dass das Ketosulfon **151** verschwunden war und die Reaktionskontrolle zwei fast gleichlaufende Produkte gezeigt haben musste. Ein Signal im ¹H-NMR-Spektrum (Singulett bei 3.02 ppm, Abb. 25) wies auf die bekannte Verbindung **126** hin und es war unmöglich, dass diese versehentlich als Edukt eingesetzt wurde. Im ¹³C-Spektrum war weiterhin ein C₆-Körper zu erkennen, der auf eine

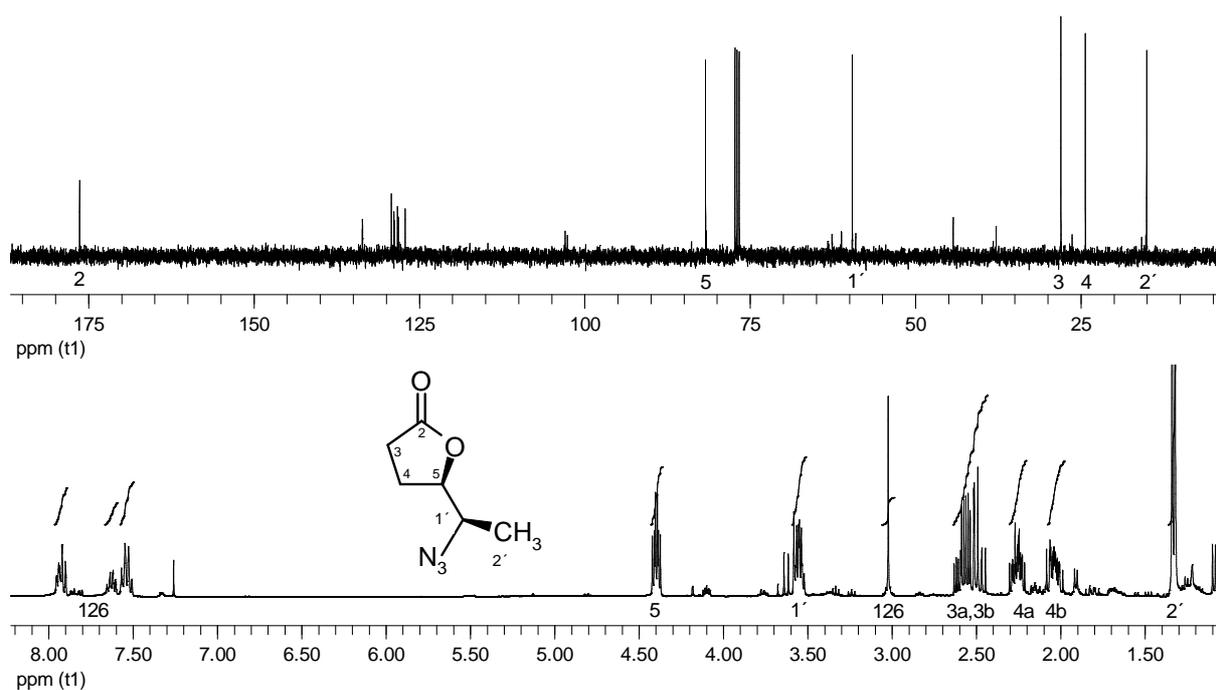
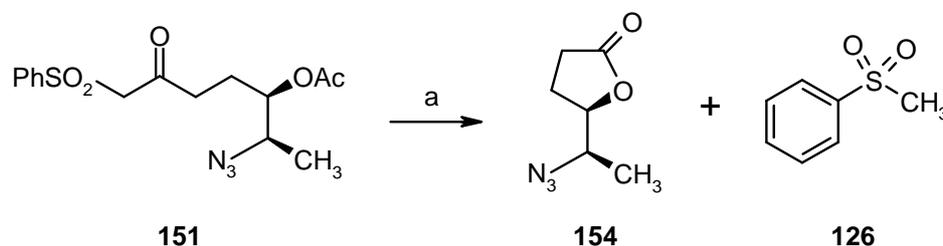


Abb. 24 ¹³C-NMR- und ¹H-NMR-Spektrum des Rohprodukts **154** (CDCl₃).

Säure oder einen Ester hinwies. Anhand des IR-Spektrums konnte eine Carbonsäure ausgeschlossen (keine breite „Carbonsäureschulter“, nur zwei scharfe C-H-Banden) und die Anwesenheit einer Azidfunktion erkannt werden (2108 cm^{-1}). Das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum deutete weiterhin nicht auf die Anwesenheit von heteroatomgebundenen Protonen hin, so dass ein Lacton sehr wahrscheinlich erschien und die Integration der Signale dazu passen würde. In einem Massenspektrum wurde schließlich auch die passende Masse des Tetrahydrofuranon-Derivats **154** gefunden. Die Acetylabsaltung war demnach erfolgreich verlaufen, nur lactonisierte der intermediäre Alkohol gleich und eliminierte das Phenylmethylsulfon **126** in einer retro Claisen-Reaktion analog bspw. der Haloform-Reaktion oder der Säurespaltung von 1,3-Diketonen.^[189]



a) Basische Hydrolyse

Schema 59 Unerwartete Produktbildung bei der Esterhydrolyse von **151**.

Die Idee, die Bildung von **153** durch vorherige Deacetylierung zu unterbinden, war also ein Fehlschlag, so dass letztlich nichts anderes übrig blieb, als das Nebenprodukt evtl. in Kauf zu nehmen. Analog zu **131** wurde **151** bei 50 bar Wasserstoff in der Hydrierbombe reduziert. Nach 24 Stunden wurde lediglich ein einziges Produkt gefunden, das im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum nicht die signifikanten Signale der diastereotopen Methylenprotonen 1-H wie bei **131** oder **151** enthielt (Abb. 19).

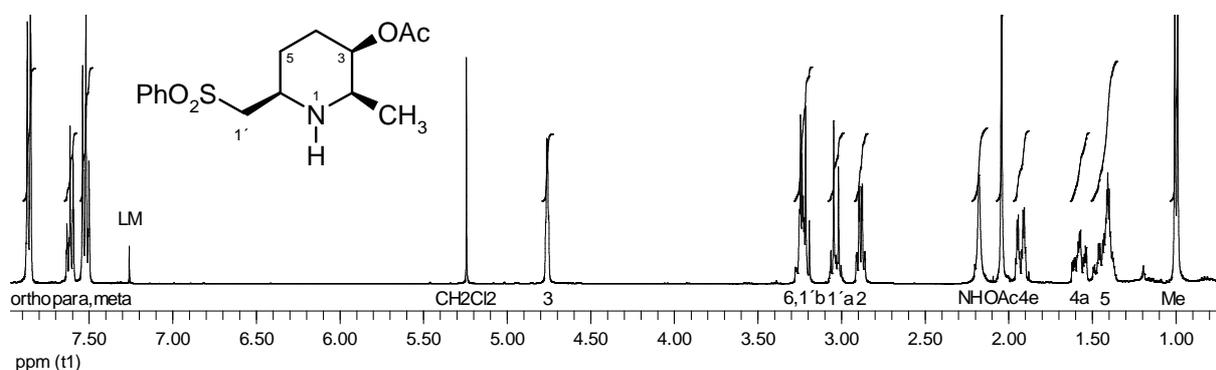


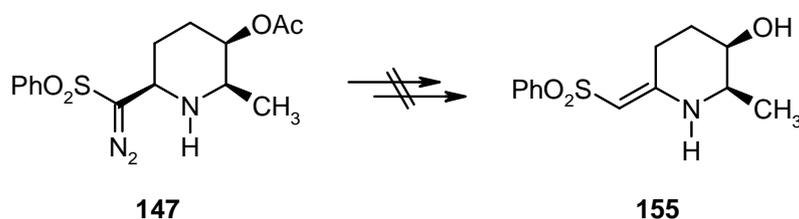
Abb. 25 $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des einzigen Hydrierungsprodukts **152** (CDCl_3).

Die Wanderung der Acetylgruppe hatte also nicht stattgefunden, sämtliche vorherige Bedenken waren umsonst und das gewünschte Piperidin **152** wurde diastereoselektiv als einziges Produkt gebildet. Das neu gebildete Stereozentrum in **152** konnte nicht über die Analyse der Kopplungskonstanten im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum bestimmt werden, da das Signal des Protons 6-H überlagert wurde (Abb. 25). Geht man davon aus, dass die gleichen Wechselwirkungen wie in 6.4.2 die Konformation des Heterocyclus bestimmen, muss die Methylgruppe äquatorial und der Sauerstoffsubstituent axial angeordnet sein. Ohne heteroatomgebundenes Proton sollte die Wasserstoffanlagerung von der sterisch weniger gehinderten α -Seite erfolgt sein und sich in **152** somit der *all cis* Grundkörper gebildet haben. Die Konfigurationsbestimmung erfolgte am fertig substituierten Grundkörper mittels NOESY-Messung und wird in 6.4.5 noch ausführlicher behandelt. Zusätzlich konnten bei den folgenden Stufen Rückschlüsse auf die Stereochemie geschlossen werden.

6.4.4 Abschließende Arbeiten am Piperidinring

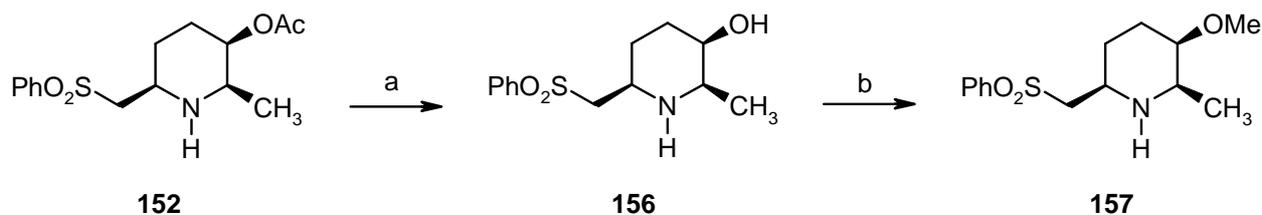
Zur Fertigstellung des Grundkörpers war nur noch die Alkylierung beider Heteroatome erforderlich. Theoretisch ist dies in einem einzigen Reaktionsschritt möglich, eine schrittweise Alkylierung sollte jedoch besser steuerbar sein.

Aufgrund der ausgebliebenen Isomerisierung des Triazolins **146** zum Diazosulfon **147** stellte die *O*-Alkylierung ein großes Problem dar, da der Ringstickstoff im Vergleich das bessere Nucleophil als Sauerstoff ist. Im ursprünglichen Syntheseverlauf wäre die benötigte Methoxyfunktion an dem vinylogenen Sulfonamid **155** eingeführt worden, da das Amin auf dieser Stufe nicht als Nucleophil mit dem Sauerstoff konkurrieren kann.



Schema 60 Ursprüngliches Edukt **155** zur Einführung der Methoxygruppe.

Jeder weitere Alkylrest an einem Stickstoffatom erhöht dessen Nucleophilie zusätzlich. Es erschien daher zweckmäßiger, die *O*-Methylierung vor der Substitution am Ringstickstoff durchzuführen. Die dafür notwendige Hydrolyse der Acetylgruppe in **152** erfolgte analog der



a) K_2CO_3 , $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$; b) MeI , KOH , 18-Krone-6, Et_2O .

Schema 61 Der Aminoalkohol **156** als erstes Edukt zur Einführung der Methoxygruppe.

Deacetylierung von **151** mit K_2CO_3 in Methanol/Wasser,^[188] im Gegensatz zu **151** aber zeigte die Reaktionskontrolle jetzt die Bildung eines Produkts mit dem erwarteten kleineren R_f -Wert an. Nach der Aufarbeitung wurde ein milchig trübes Öl erhalten, das schnell durchkristallisierte. Die erfolgreiche Abspaltung des Esters ist im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **156** an dem fehlenden Singulett der Acetylgruppe (2.10 ppm, Abb. 26) zu sehen, das Signal des Protons 3-H erfährt dadurch eine Hochfeldverschiebung. Wichtig für die Konfigurationsbestimmung war, dass das Signal des Protons 6-H zwei fast gleich große Kopplungen über 9 Hz aufweist, die von einer axialen Ausrichtung des Protons 6-H in **156** zeugen. Die beiden Protonen 1'-H bilden mit dem Proton 6-H ein ABC-System, wobei die *vicinale* Kopplung zu 6-H jeweils unterschiedlich ist ($^3J_{1'a,6} = 1.8 \text{ Hz}$, $^3J_{1'b,6} = 9.3 \text{ Hz}$).

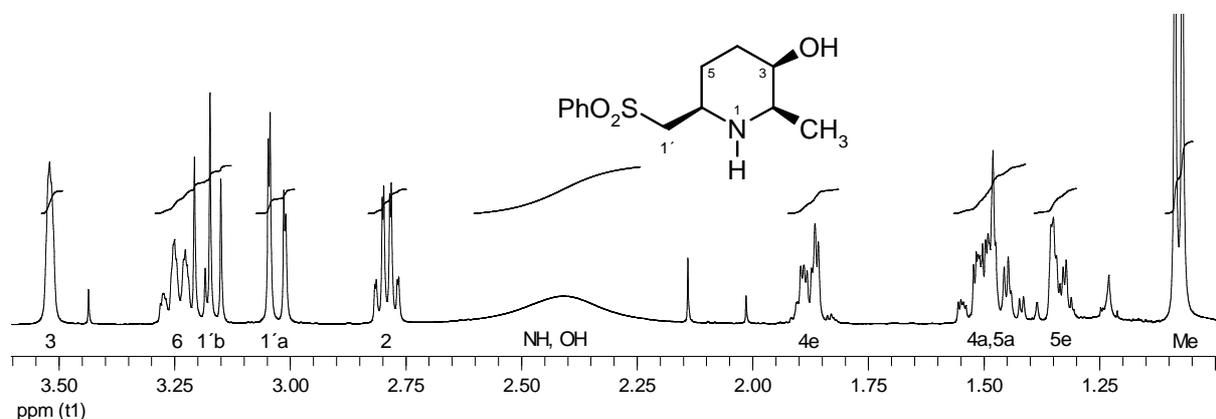
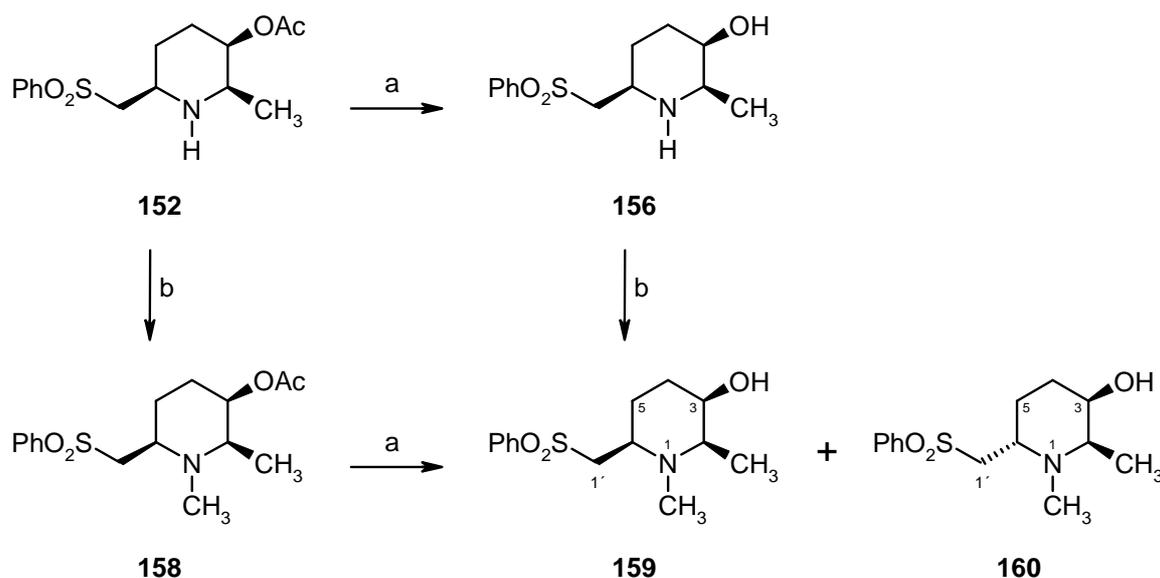


Abb. 26 Ausschnitt aus dem $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des Aminoalkohols **156** (CDCl_3).

Der erste Versuch der *O*-Methylierung zu **157** erfolgte in Anlehnung an eine phasentransferkatalysierte Methode von Merz,^[190] jedoch wurde 18-Krone-6 und gepulverte KOH statt eines quartären Ammoniumsalzes mit wässriger KOH verwendet. Nach 24 Stunden wurde die Reaktion unvollständig abgebrochen. Wie sich zeigte, war **156** doppelt so oft am Stickstoff wie am Sauerstoff alkyliert worden, die Ausbeute von **157** betrug lediglich 9 %. Weiterhin ließ sich das *N*-alkylierte Produkt bei der Reaktionskontrolle nicht vom Edukt

unterscheiden und daher kaum säulenchromatographisch abtrennen, während das *O*-methylierte Produkt dagegen gut vom Edukt trennbar war. Aufgrund des schwer trennbaren Gemisches wurde die Alkylierung am Stickstoff vorgezogen.

Dies gelang chemoselektiv und ohne große Mehrfachalkylierung mittels reduktiver Aminierung mit wässrigem Formaldehyd. Im Gegensatz zur klassischen Variante^[191] wurde als Reduktionsmittel Natriumcyanoborhydrid verwendet.^[192] Der pH-Wert wurde bei **152** von Beginn der Reaktion an mit Eisessig neutral gehalten, da es sonst zur Verseifung des Esters in **158** kommt und die Ausbeute sinkt. Ansonsten sind die Ausbeuten der Alkylierung von **152** und **156** gleich gut. Auf der Stufe des Alkohols **159** wurde auch das am C-6 epimerisierte Diastereomer **160** gefunden, da die Diastereomere ohne Substituent am Sauerstoff chromatographisch teilweise getrennt werden konnten. Um auszuschließen, dass die Epimerisierung an dem intermediären Iminiumion der reduktiven Aminierung stattfindet, wurde die Methylgruppe nochmals durch nucleophile Substitution mit Methyljodid eingeführt.^[193] Es lies sich aber kein Unterschied zur anderen Darstellungsweise feststellen.



a) K_2CO_3 , MeOH/H₂O; b) 30 % H₂CO, NaCNBH₃, MeOH.

Schema 62 Darstellung der *N*-Alkyl-Piperidinalkohole.

Die Epimerisierung an C-6 berichten die Autoren der Totalsynthese von Microconin (**3**) von dem Aldehyd **20**, allerdings wurde das Diastereomer nicht charakterisiert. Als Ursache wird dort Säulenchromatographie angeführt, nach dieser erhielten sie **20** als 1:1 Mischung der Epimere. Die Vorstufen **18** und **161** waren scheinbar, wie auch das Analogon **21**, konfigurationsstabil (Abb. 27).^[13] Auf den ersten Blick schien die Epimerisierung des

Stereozentrums an C-6 bei **20** aufgrund der benachbarten Aldehydfunktion über eine Keto-Enol-Tautomerie zu laufen und hätte daher bei den β -Aminosulfonen nicht eintreten sollen.

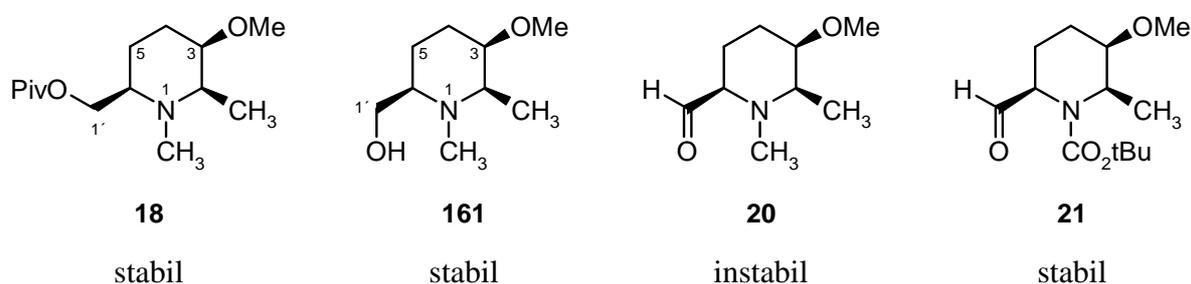
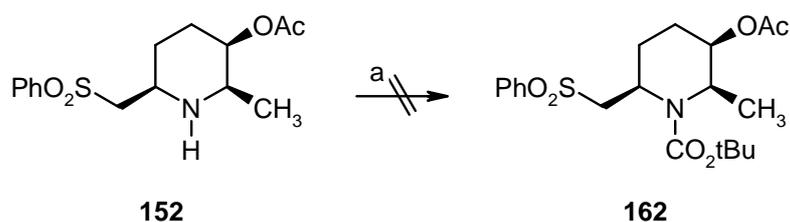


Abb. 27 Stabile und labile Piperidine der veröffentlichten Totalsynthese.

Jedoch müsste dann auch **21** nicht stabil sein, da der Elektronenakzeptor am Stickstoff die Acidität des α -Protons zusätzlich erhöht. Einige α -Aminoketone sind aufgrund von Umlagerungen^[194] oder Radikalbildung^[195] instabil, weshalb die Epimerisierung des α -Aminoaldehyds **20** daher kommen kann und bei **21** dann wegen der Akzeptorsubstitution ausbleiben muss. Die Einführung der Boc-Gruppe an **17** mit Boc_2O in CH_2Cl_2 bei $50\text{ }^\circ\text{C}$ wird mit 99 % Ausbeute nach Säulenchromatographie angegeben.^[13] Bisherige Erfahrungen in unserer Arbeitsgruppe zeigten jedoch Probleme beim Schützen des Ringstickstoffs von *cis* 2,6-disubstituierten Piperidinen mit voluminösen Gruppen.^[12,64] Nach 48 Stunden war weder in siedenden CH_2Cl_2 noch in Chloroform bei $50\text{ }^\circ\text{C}$ ein Umsatz mit **152** zu erkennen. Der Zusatz von DMAP brachte auch keine Umsetzung zum gewünschten Boc-Piperidin **162**.

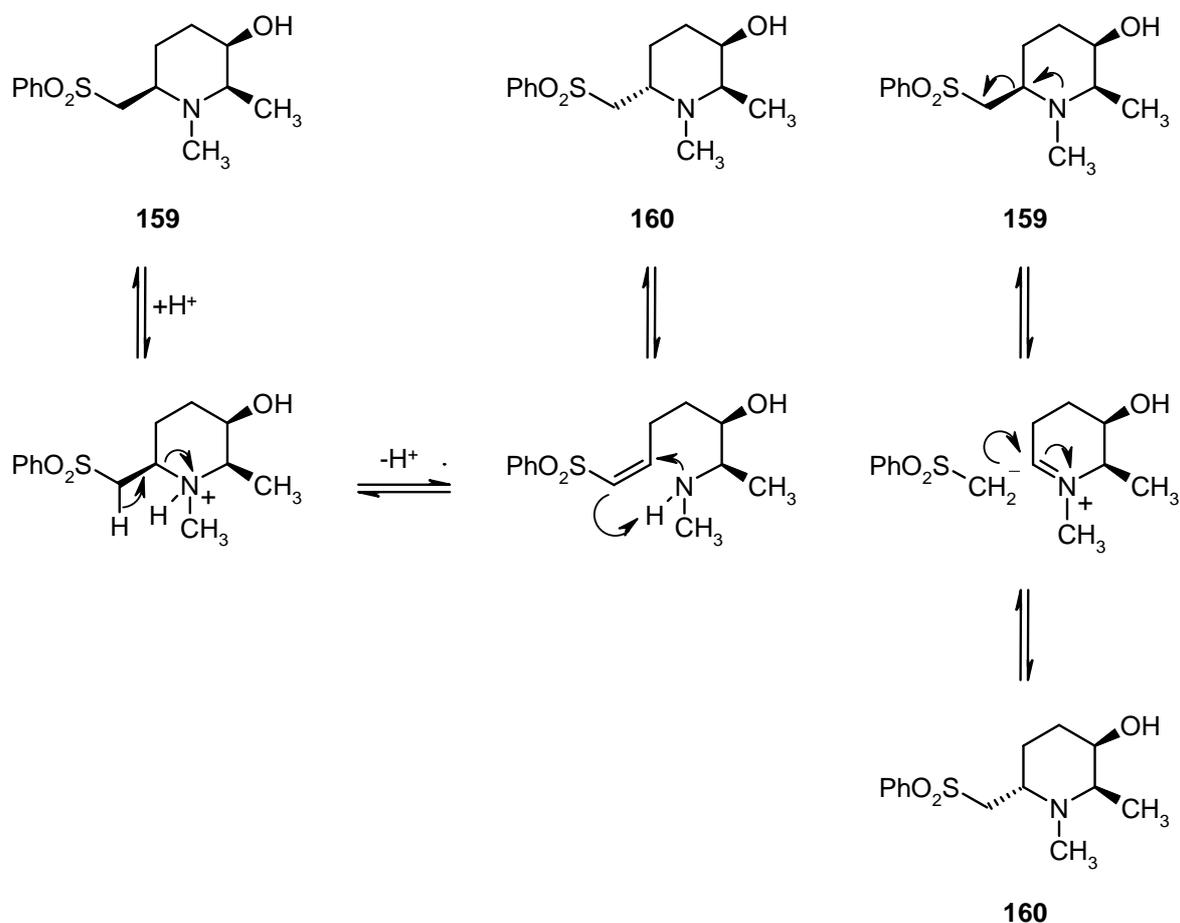


a) Boc_2O , NEt_3 , CH_2Cl_2 (Rückfluss) oder CHCl_3 ($50\text{ }^\circ\text{C}$) oder DMAP (rt).

Schema 63 Versuchtetes Schützen des Ringstickstoffs

Auch nach dem gescheiterten Versuch der Stabilisierung der Konfiguration an C-6 war die Ursache der Epimerisierung weiterhin fraglich, da bei den *N*-Alkyl- β -Aminosulfonen eine zusätzliche Methyleneinheit zwischen Elektronendonator und Elektronenakzeptor sitzt und sie deshalb nicht mit dem Aldehyd **20** vergleichbar sind. In welchem Ausmaß

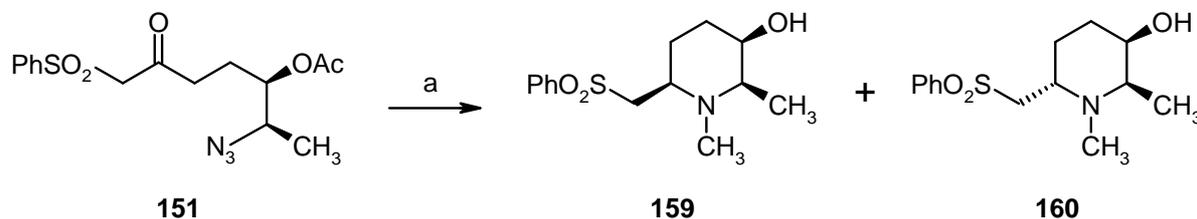
Säulenchromatographie eine Rolle spielte, konnte wegen akuter Materialknappheit nicht geklärt werden. Dem Anschein nach wurde die Epimerisierung dadurch verstärkt, verlief aber auch unabhängig davon. Betrachtet man das Sulfon als Carbonyläquivalent, können die β -Aminosulfone als Mannich-Basen^[177] angesehen werden. Diese Verbindungen sind chronisch instabil,^[196] weshalb die Epimerisierung über einen retro Mannich-artigen Prozess denkbar wäre. Unter Säurekatalyse des Kieselgels während der Säulenchromatographie wäre als weiterer Reaktionspfad auch eine retro Michael-Michael-Addition^[197] plausibel, bei der das eliminierte Amin intramolekular gleich wieder an das Vinylsulfon addiert wird.



Schema 64 Denkbare Mechanismen der Epimerisierung: retro Michael-Michael-Addition (links) oder retro Mannich-Mannich-Reaktion (rechts).

Im weiteren Verlauf erfolgte die Darstellung von **159** als „Eintopfreaktion“. Nach der Hydrierung von **151** wurde nur der Katalysator abfiltriert und die Formaldehyd-Lösung und das Natriumcyanoborhydrid zum Filtrat gegeben. Nach zwei Stunden wurde dann Kaliumcarbonat und etwas Wasser zugesetzt und die Reaktion weitere 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Am Ende wurden die diastereomeren Alkohole immer

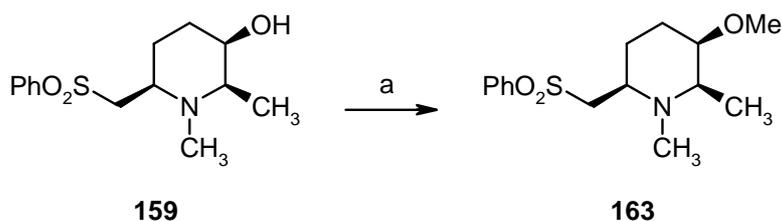
säulenchromatographisch getrennt (so gut es ging), da dies auf dieser Stufe am besten möglich war und so wenigstens schon ein Teil des nicht benötigten **160** entfernt werden konnte.



a) 1. Pd/C, 50 bar H₂, MeOH; 2. 30 % H₂CO, NaCNBH₃; 3. K₂CO₃, H₂O.

Schema 65 3-Stufen Eintopfreaktion.

Als letzter Substituent musste nun noch die Methoxyfunktion am Alkohol **159** eingeführt werden. Der erste Versuch, **156** in den Methylether **157** umzuwandeln (Schema 61), zeigte bereits, dass es ein zähes Unterfangen werden würde, zu dem sich erschwerend der Mangel an Material gesellte. Um die Alkylierung des Ringstickstoffs zu minimieren, sollte die Reaktionszeit möglichst kurz ausfallen. Eine rasche und vielseitige Methode zur Alkylierung gelingt mit Kaliumhydroxid und Methyljodid in absolutem DMSO, die methylierende Spezies ist dabei ein *O*-Methyl-dimethylsulfoxonium-Ion.^[198] Nach 15 Minuten zeigte die Reaktionskontrolle hauptsächlich ein Produkt mit kleinerem R_f-Wert als das Edukt an, nach einer Stunde war weder Edukt **159** noch gewünschtes Produkt nachzuweisen. Mit dieser Methode kam es fast ausschließlich zur Methylierung des Stickstoffs. Als nächstes wurde die Basenstärke erhöht, um den Alkohol möglichst vollständig ins Alkoholat zu überführen und somit die Nucleophilie zu verbessern. Bei dieser Variante^[199] der klassischen Williamsenschen Ethersynthese^[200] kommen häufig Alkalimetallhydride zum Einsatz. Das eingesetzte Natriumhydrid wurde vor der Reaktion zweimal mit Pentan gewaschen und anschließend in absolutem THF suspendiert. Bei 0 °C wurde dann der Alkohol **159** als Lösung in THF zugetropft und als Letztes Methyljodid zugefügt. Auf diese Weise konnten



a) NaH, MeI, THF abs., 0 °C-Rt.

Schema 66 Letzter Schritt zum fertigen Grundkörper **163**.

etwa 50 % des gewünschten Methylethers **163** isoliert werden. Wurde die Reaktion bereits nach einer Stunde abgebrochen, konnten zusätzlich noch gut 10 % des Edukts **159** zurück gewonnen werden. Ein Wechsel des Alkylierungsmittels brachte bei Dimethylsulfat^[201] keine Verbesserung, verlief aber im Gegensatz zu *p*-Toluolsulfonsäuremethylester^[202] auch nicht schlechter. Trotz der unbefriedigenden Ausbeute von nur 50 % blieb die *O*-Alkylierung mit Methyljodid und Natriumhydrid die Methode der Wahl. Zur Ausbeutesteigerung hätte noch die Stärke des Nucleofugs im Alkylierungsmittel erhöht werden können. Bei der Durchsicht der Literatur konnte jedoch weder für Methyltriflat^[203] noch für tertiäre Oxonium-Salze (Meerwein-Salz)^[204] eine ausreichende Chemoselektivität gefunden werden, so dass wieder überwiegend ein quartärer Ringstickstoff die Folge gewesen wäre.

6.4.5 Zur Strukturaufklärung der Diastereomere

In den beiden Veröffentlichungen zu Microconin (**3**) stößt man bei der Diskussion der Struktur auf einige Ungereimtheiten. So spricht die Erstveröffentlichung von der *all cis* Konfiguration am Heterocyclus von **3** mit einer 2 β ,3 β ,6 β -Stellung der Substituenten, gleichzeitig aber auch davon, dass sich die Stereochemie von **3**, zu dem schon früher isolierten **4** (Abb. 2, 2 α ,3 β ,6 α -Stellung), nur an C-3 unterscheidet.^[10b] Dies würde das Enantiomer von **3** mit 2 α ,3 α ,6 α -Substitution und axialer Stellung der Methoxyfunktion an C-3 bedeuten (und im ¹H- oder ¹³C-NMR-Spektrum nicht zu unterscheiden sein). Im experimentellen Teil sind dann alle drei Wasserstoffatome 2-H, 3-H und 6-H als axial ständig beschrieben,^[10b] was bei einer *all cis* Anordnung unmöglich ist. Weiterhin müssen im experimentellen Teil die Signale der Wasserstoffatome 1'-H und 6'-H vertauscht worden sein, da dann erst die Kopplungskonstanten zu den benachbarten Protonen passen.

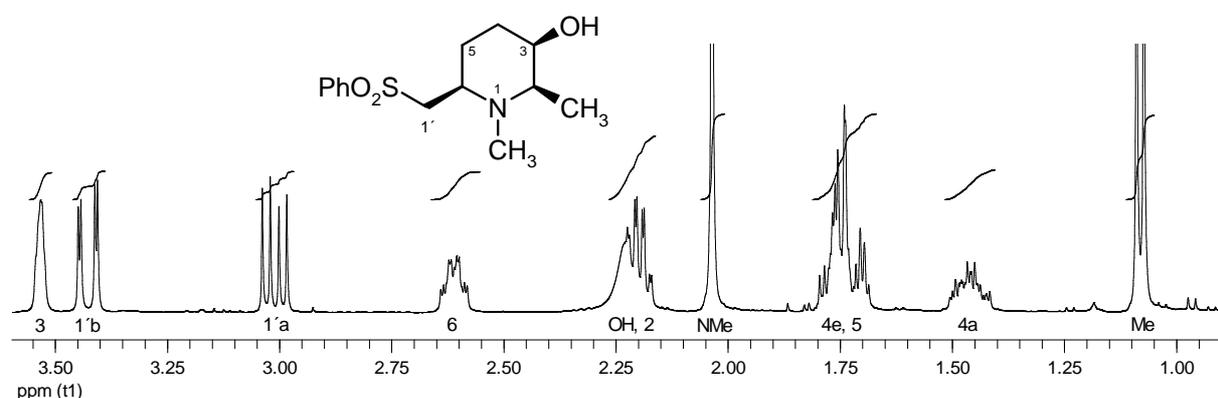


Abb. 28 Ausschnitt des ¹H-NMR-Spektrums von **159** (CDCl₃).

In der Totalsynthese sind weder ^{13}C -Daten noch Kopplungskonstanten aus den ^1H -NMR-Spektren (bis auf wenige Ausnahmen) für Verbindungen angegeben. Für beide Methylenprotonen $1'a$ und $1'b$ des Substituenten an C-6 findet sich dann sowohl bei **18** als auch **161** (Abb. 27) die identische Kopplungskonstante zu 6-H (also viermal $^3J_{1',6} = 5.1 \text{ Hz}$),^[13] in der vorliegenden Arbeit jedoch zeigten die Wasserstoffatome $1'a$ und $1'b$ bei den *all cis* substituierten Piperidinen immer unterschiedliche Kopplungskonstanten im ABX-System mit 6-H (bspw. Abb. 28). Zwar sind die Strukturen nicht identisch, doch besitzen auch andere Piperidine mit (substituiertem) Hydroxymethylen-Substituenten an C-6 unterschiedliche Kopplungskonstanten der Methylenprotonen $1'a$ und $1'b$.^[14,18b,145] Die einzige Verbindung mit gleich großen Kopplungskonstanten der Methylenwasserstoffatome $1'a$ und $1'b$ zu 6-H in dieser Arbeit war der diastereomere *trans*-Alkohol **160** (Abb. 29). Weiterhin sprechen die Autoren bei **3** von identischen spektroskopischen Daten,^[13] veröffentlichen aber für die beiden Wasserstoffatome 5- H_b ($J = 11.5, 4.5, 15.0 \text{ Hz}$) und 6-H ($J = 11.0, 2.5$)^[13] abweichende Daten zur Erstveröffentlichung (5- H_c : $J = 9.7, 3.2, 3.2 \text{ Hz}$; bzw. 6-H: $J = 11.4, 8.4, 3.2 \text{ Hz}$).^[10b]

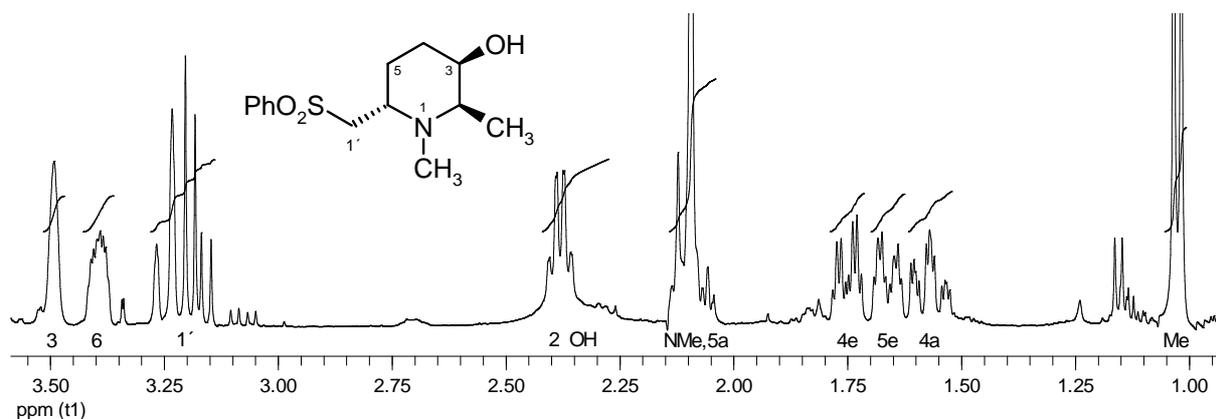


Abb. 29 In CDCl_3 gemessenes ^1H -NMR-Spektrum von **160** (Ausschnitt).

Die Zuordnung der Spektren zu den diastereomeren Alkoholen **159** und **160** wurde durch den Vergleich mit den Spektren der vorangegangenen Verbindungen **152** (Abb. 25) und **156** (Abb. 26) erleichtert, da die drei Verbindungen ein analoges Aufspaltungsmuster der Signale der Protonen $1'$ -H aufwiesen. Dabei galt auch auszuschließen, dass durch den *N*-Methylsubstituenten eine Konformationsänderung des Heterocyclus verursacht wurde, da bekannt ist, dass große Substituenten am Ringstickstoffatom benachbarte Substituenten aufgrund der 1,3-Allylspannung in die axiale Position drängen können.^[205] Dies hätte zu Fehlern bei der Zuordnung der Spektren führen können. Im ^1H -NMR-Spektrum des fertigen

Grundkörpers **163** zeigt das Signal des Protons 3-H eine Feinaufspaltung in ein Dublett von Dublett von Dublett, die größte Kopplung beträgt dabei 4.6 Hz und weist auf eine äquatoriale Stellung des Protons. Bei einer Konformationsänderung des Piperidinrings müsste dieses Proton axial stehen und daher eine große *vicinale* axial-axial-Kopplung (${}^3J_{a,a} = 7-12 \text{ Hz}^{[134]}$) besitzen. Im Signal des Protons 6-H konnten nicht alle Kopplungen aufgeklärt werden, jedoch konnte im NOESY-Spektrum eindeutig die *cis*-Stellung zum ebenfalls axialen Proton 2-H bewiesen werden, da nur bei 1,3-diaxialer Position der beiden Protonen ein Kreuzpeak im 2D-Spektrum erhalten wird. Die gefundene Konfiguration des *all cis* Piperidins **163** konnte demnach als *2R,3R,6R* nach CIP-Nomenklatur bestimmt werden.

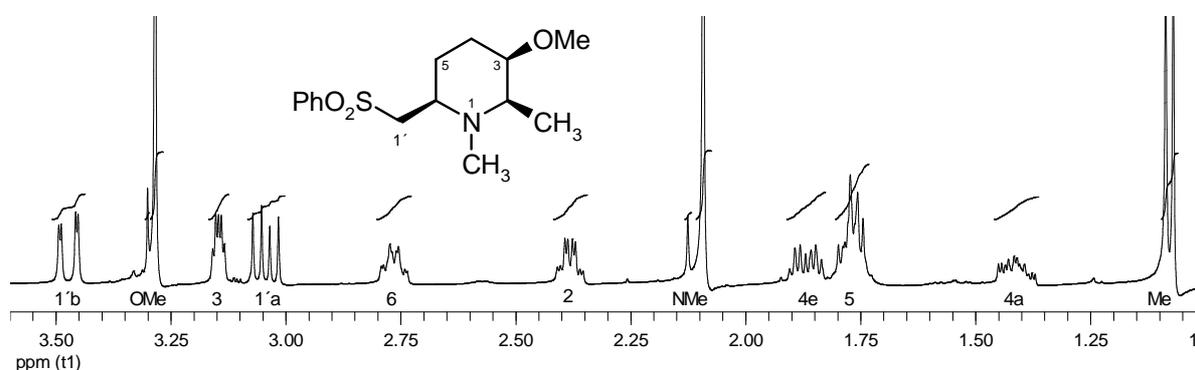


Abb. 30 Signale der aliphatischen Protonen von **163** im ${}^1\text{H}$ -NMR-Spektrum (CDCl_3).

Trotz der 1,3-Allylspannung zwischen *N*-Methylgruppe und den diäquatorialen Substituenten an C-2 und C-6 erfolgte keine Konformationsänderung des Heterocyclus **163**, da dies wiederum zur transannularen Abstoßung der beiden Substituenten untereinander bei 1,3-diaxialer Position geführt und zusätzlich die hyperkonjugative Stabilisierung des Methoxysubstituenten verringert hätte (vgl. Schema 54).

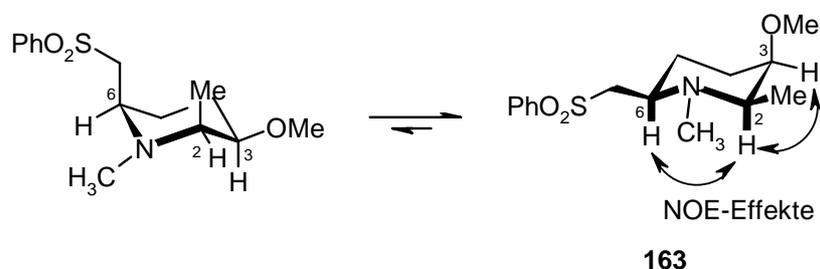


Abb. 31 Gefundene bevorzugte Konformation von **163**.

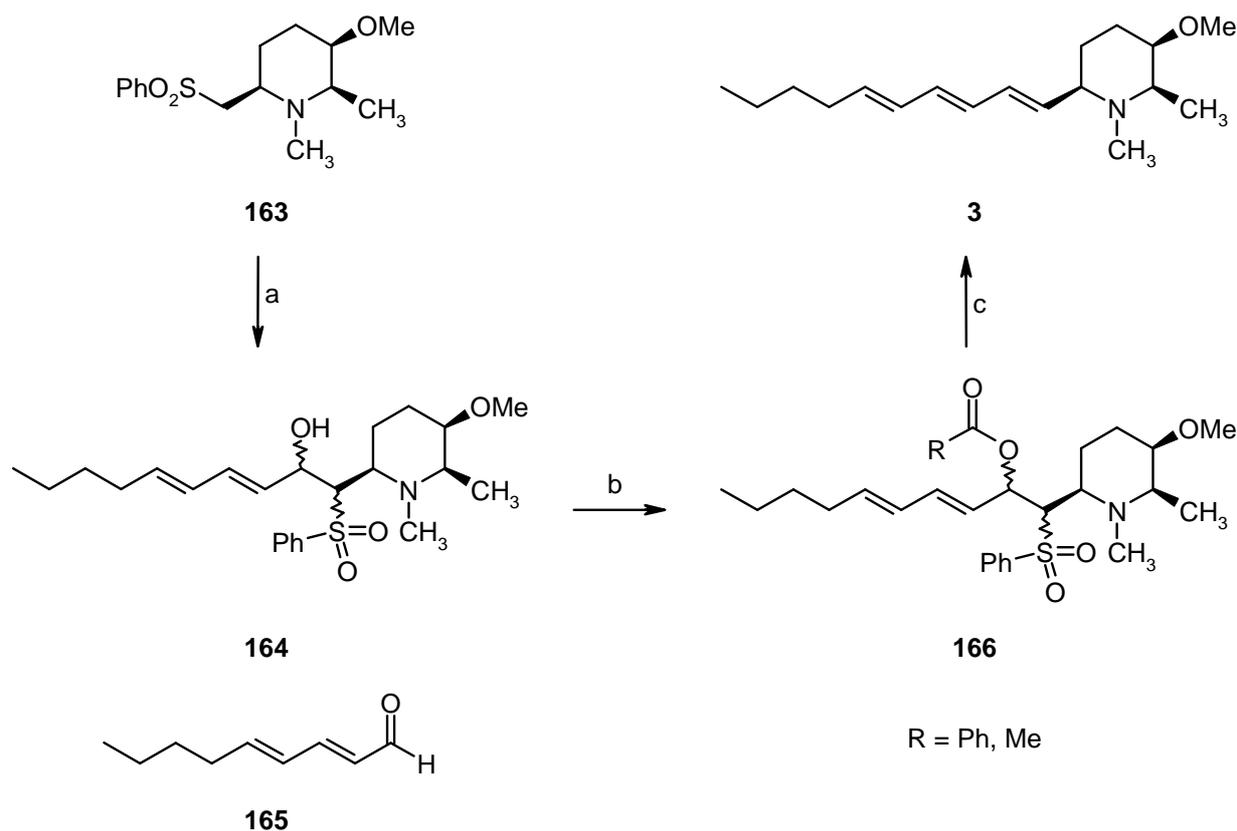
6.4.6 Versuche zur Kopplung der Seitenkette

Für die Fertigstellung des Microconins (**3**) musste jetzt noch die mehrfach ungesättigte Seitenkette an den Grundkörper **163** angebracht werden, wobei der Sulfonylmethylsubstituent an C-6 des Piperidinheterocyclus **163** zentrale Bedeutung hatte. Ähnlich wie phosphonatstabilisierte Carbanionen in der HWE-Reaktion können auch silyl- oder phenylsulfonyl-stabilisierte Carbanionen mit Carbonylverbindungen zu Olefinen reagieren. Während die Addition von α -Silylorganometallverbindungen in der Peterson-Olefinierung^[206] oft als einstufiger Prozess zu Olefinen verläuft und deshalb große Ähnlichkeit zu Wittig-Reaktionen aufweist (sog. „Sila-Wittig“), ist die Olefinierung von Aldehyden mit α -metallierten Alkylphenylsulfonen bei der Julia-Olefinierung^[79] ein mehrstufiger Vorgang mit isolierbaren Zwischenprodukten. Die Sequenz umfasst dabei folgende vier Teilschritte:

- α -Metallierung eines Phenylalkylsulfons
- Kondensation des metallierten Sulfons mit einer Carbonylverbindung zu einem β -Phenylsulfonylalkoxid-Addukt
- Funktionalisierung des Addukts (Acylierung)
- Reduktive Eliminierung mit Natriumamalgam

Trotz der mehrstufigen Reaktionsabfolge mauserte sich die Julia-Olefinierung (auch Julia-Lythgoe-Olefinierung) zu einer der bedeutendsten Olefinierungsreaktionen und kam bei einer Vielzahl Naturstoff-^[79d,e,i-1] oder Makrolid-Antibiotika-Synthesen^[79m,n] zum Einsatz. Obwohl eine Isolierung der Zwischenstufen nicht zwingend notwendig ist (die ersten drei Schritte können als Eintopfreaktion durchgeführt werden), steigert das schrittweise Vorgehen die Effizienz der Reaktionssequenz.^[79b] Die reduktive Eliminierung zum Olefin stellt immer einen autonomen Reaktionsschritt dar, der klassisch mit Natriumamalgam erfolgte. In letzter Zeit wurden zwar verschiedene Alternativen entwickelt,^[207] jedoch findet noch immer überwiegend die klassische Variante Anwendung.^[79b-o]

Die ersten Versuche der Kopplung des Aldehyds **165** mit dem Grundkörper **163** erfolgten mit anschließender *in situ* Acylierung des intermediären Alkoxids **164** zu **166**. Analog einer Vorschrift von Doi^[79d] wurde der Ansatz bei -78 °C nach Deprotonierung von **163** mit *n*-BuLi und dem Zutropfen des Aldehyds **165** nach einer Stunde mit zwei Äquivalenten Benzoylchlorid versetzt. Die Reaktion wurde nach zwei weiteren Stunden mit



a) *n*-BuLi, **165**, THF abs., HMPT abs., -78 °C-Rt; b) RCOCl, NEt₃, CH₂Cl₂; c) NaHg, MeOH abs., NaHPO₃.

Schema 67 Die dreistufige Julia-Olefinierung zum Microconin (**3**).

ges. NH₄Cl-Lösung gestoppt und aufgearbeitet. Nachdem die Ausbeute jedoch gleich Null war, wurden dem nächsten Ansatz neben Benzoylchlorid noch zwei Äquivalente NEt₃ und kat. DMAP zugesetzt.^[79f] Die wässrige Aufarbeitung nach fünf weiteren Stunden lieferte jedoch das gleiche Ergebnis wie zuvor. In einem analogen Versuch einer Acetylierung mit Acetanhydrid^[79g] statt der Benzoylierung kam ebenfalls kein Produkt **146** zu Tage. Probleme beim Kuppeln eines metallierten 1,2-Dimethyl-6-phenylsulfonylmethyl-piperidins mit einem Aldehyd berichteten auch Hart *et al.*, jedoch war der Heterocyclus dort *trans* konfiguriert und als Ursache wurde eine sterische Hinderung des Aldehyds identifiziert.^[79e]

Trotzdem wurde darauf das Acylierungsmittel weggelassen und die Reaktion vor dem Quenchen langsam aufgetaut. So konnte neben knapp der Hälfte des Edukts **163** etwa 30 % des Gemisches der diastereomeren β -Phenylsulfonylalkohole **164** isoliert werden. Eine unvollständige Reaktion bei dem Kupplungsschritt der Julia-Olefinierung ist ein häufigeres Problem.^[79j,208] Da nie einwandfrei sauberes Piperidin **163** eingesetzt werden konnte, wurden

in der Kupplung 8 Diastereomere in unterschiedlichem Ausmaß gebildet. Aufgrund des geringen Materialeinsatzes war eine Charakterisierung unmöglich (Bsp. siehe Abb. 32).

Um Nebenreaktionen des α -metallierten Sulfons **163** während der Kupplung^[209] zu minimieren, wurde der Zusatz von Hexamethylphosphorsäuretriamid beschlossen, da Co-Solventien wie DMPU oder HMPT bei Reaktionen mit unterschiedlichen Reaktionskanälen (z.B. Substitution versus Radikalbildung) die Bindungsbildung beschleunigen können.^[210] Zum Absolutieren wurde HMPT anstelle von Calciumoxid^[211] mit Calciumhydrid unter Rückfluss erhitzt und anschließend fraktionierend auf Molekularsieb 4A^[212] destilliert. Mit HMPT und dem langsamen Auftauen der Reaktion konnte die Ausbeute an Kupplungsprodukten auf 54 % gesteigert werden, der kanzerogene Zusatz lässt sich bei der wässrigen Aufarbeitung durch Extraktion mit Diethylether oder gesättigten Kohlenwasserstoffen wieder entfernen (HMPT ist unlöslich in diesen Solventien).

Die Funktionalisierung des Gemisches der β -Phenylsulfonylalkohole **164** wurde in Acetanhydrid mit DMAP^[79i] bzw. Pyridin^[79n] und in CH_2Cl_2 mit Ac_2O , NEt_3 und DMAP^[207c] versucht. Es wurden ein oder zwei Äquivalente Acylierungsmittel und Base eingesetzt, wobei in einem Versuch auch DBU anstatt NEt_3 verwendet wurde. Da DBU die Eliminierung von Sulfinsäure aus Sulfonen hervorrufen kann,^[213] blieb es bei diesem einem Ansatz. Genauso wie bei den getrennt durchgeführten Methoden der *in situ* Benzoylierung^[79d,f] konnten keine acylierten Vorstufen **166** isoliert werden.^[79d,f]

Da auch der Einsatz von β -Hydroxysulfonen zur reduktiven Eliminierung möglich ist,^[79l,214] wurden als letzte Versuche verschiedene Rohprodukte von **144** mit noch im Arbeitskreis vorhandenem NaHg umgesetzt. Jedoch führte auch dies nicht zur Ausbildung des mehrfach ungesättigten Systems und damit zu Microconin (**3**).

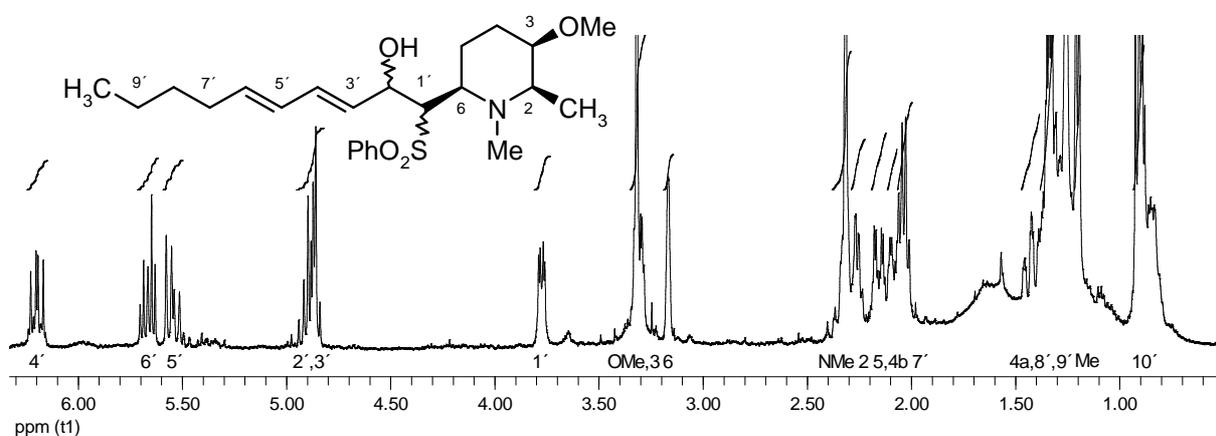


Abb. 32 Ausschnitt eines ^1H -NMR-Spektrums von einem β -Hydroxysulfon (CDCl_3).

6.4.7 Ausblick

Die Tandem Wittig-[3+2]-Cycloaddition stellt einen flexiblen Zugang zu hochsubstituierten nichtracemischen Piperidinderivaten dar. Über die Auswirkungen des Substitutionsmusters auf die Reaktionskaskade wurde die letzten Jahren schon viel in der Arbeitsgruppe Herdeis diskutiert, durch den Vergleich der verschiedenen Derivate konnte jetzt die elektronische Wechselwirkung zwischen Azid- und Heteroatoms substituent als maßgeblicher Faktor ausgemacht werden. Wie diffizil das Zusammenspiel der verschiedenen stereoelektronischen Effekte trotzdem noch bleibt, zeigt ein Vergleich mit der Arbeit von Keller. Die β -Aminopiperidinderivate bildeten in der Cycloaddition den *trans* substituierten Heterocyclus mit äquatorialer Verknüpfung zum Triazolinring aus (bspw. Schema 36), bei Keller lieferte ein einziger weiterer Substituent dagegen den *all cis* Heterocyclus mit axialer Ausrichtung des Triazolins (Schema 17).^[72]

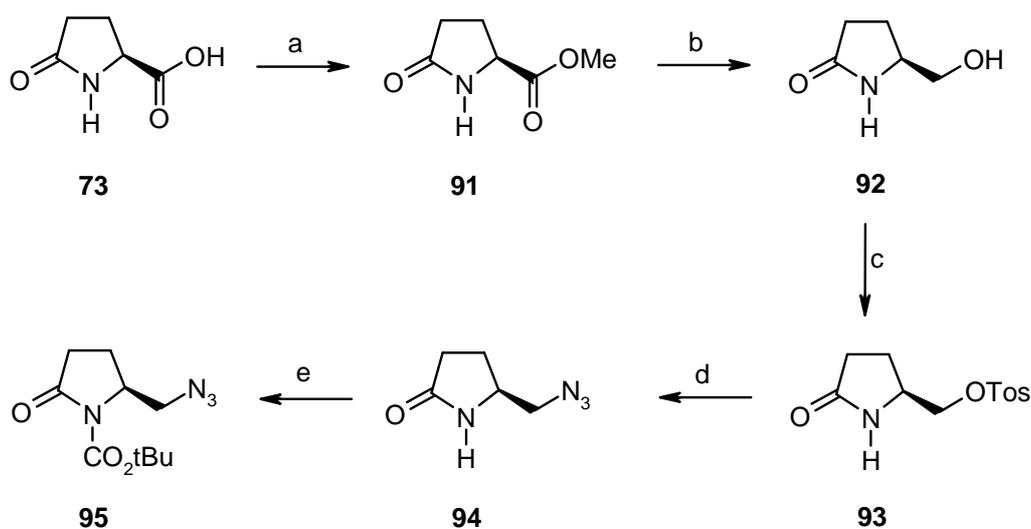
Weiterhin interessant bleibt die Frage nach der absoluten Konfiguration von Microconin (**3**), da die bisherigen Arbeiten (inkl. dieser) noch keine eindeutige Aussage dazu treffen lassen. Die hier ausgearbeitete Syntheseroute wäre prinzipiell zu der Totalsynthese von Microconin geeignet und damit in der Lage, die absolute Konfiguration von **3** aufzuklären.

7 Zusammenfassung

Anhand zweier Beispiele wird in der Einleitung die strukturelle Vielfalt von Alkaloiden und deren Bedeutung widergespiegelt. Der Focus liegt dabei auf Piperidinalkaloiden aus den Gattungen *Microcos* und *Bathiorhamnus*, da diese eine seltenere mehrfach ungesättigte Seitenkette besitzen. Über amphiphile Stoffe erfolgt dann ein Brückenschlag zu den β -Aminopiperidinderivaten. Anschliessend werden kurz einige literaturbekannte Synthesen vorgestellt.

Das Ziel dieser Arbeit war es, eine im Arbeitskreis entwickelte Methode zur Darstellung von unterschiedlich substituierten β -Aminopiperidinen zu etablieren und zu verifizieren, indem unser Konzept einer Tandemreaktion zum Einsatz kommen sollte. Diese Reaktionssequenz sollte anschließend zur Totalsynthese von Microconin (**3**), einem aus *Microcos paniculata* isoliertem Alkaloid, genutzt werden.

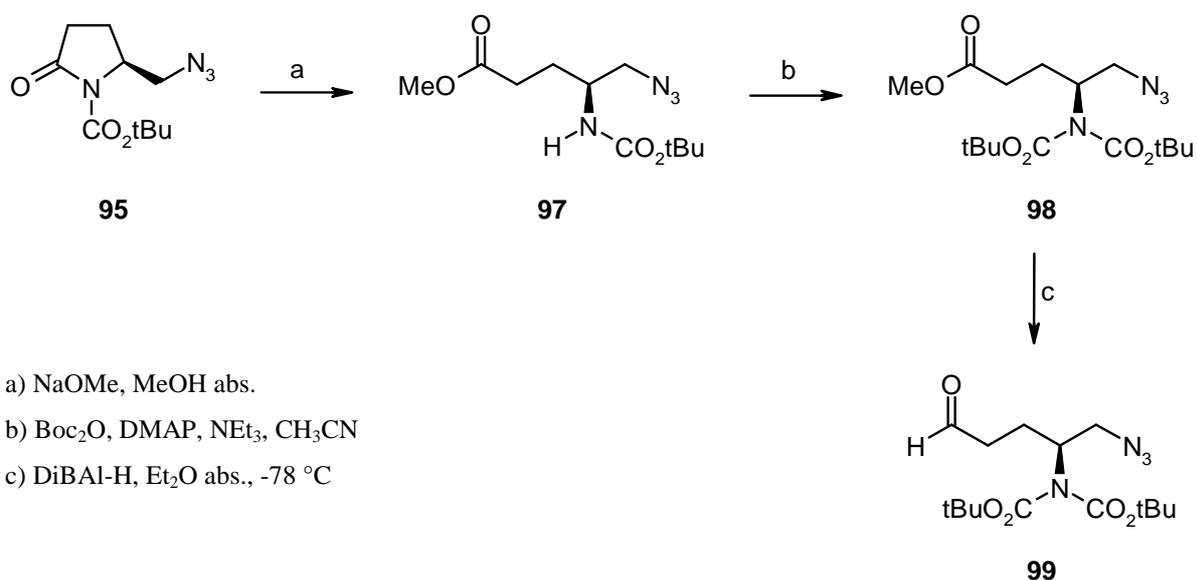
Den ersten Schritt in Richtung β -Aminopiperidinderivate machte die Veresterung von *L*-Pyroglutaminsäure (**73**). Nach der Reduktion des Methylesters **91** erfolgte die Aktivierung der Hydroxyfunktion des Alkohols **92** in Form des Tosylats **93**. Die Azideinführung zu **94** resultierte aus einer nucleophilen Substitutionsreaktion, anschließend daran wurde der Lactam-Stickstoff mit Boc_2O und einer katalytischen Menge DMAP geschützt.



a) MeOH abs., DOWEX 50*4, reflux; b) NaBH_4 , EtOH ; c) Tos-Cl , DMAP , NEt_3 , CH_2Cl_2 ; d) NaN_3 , DMSO , 80°C ; e) Boc_2O , DMAP , CH_3CN .

Schema 68 Transformationen zum Pyrrolidinon **95**.

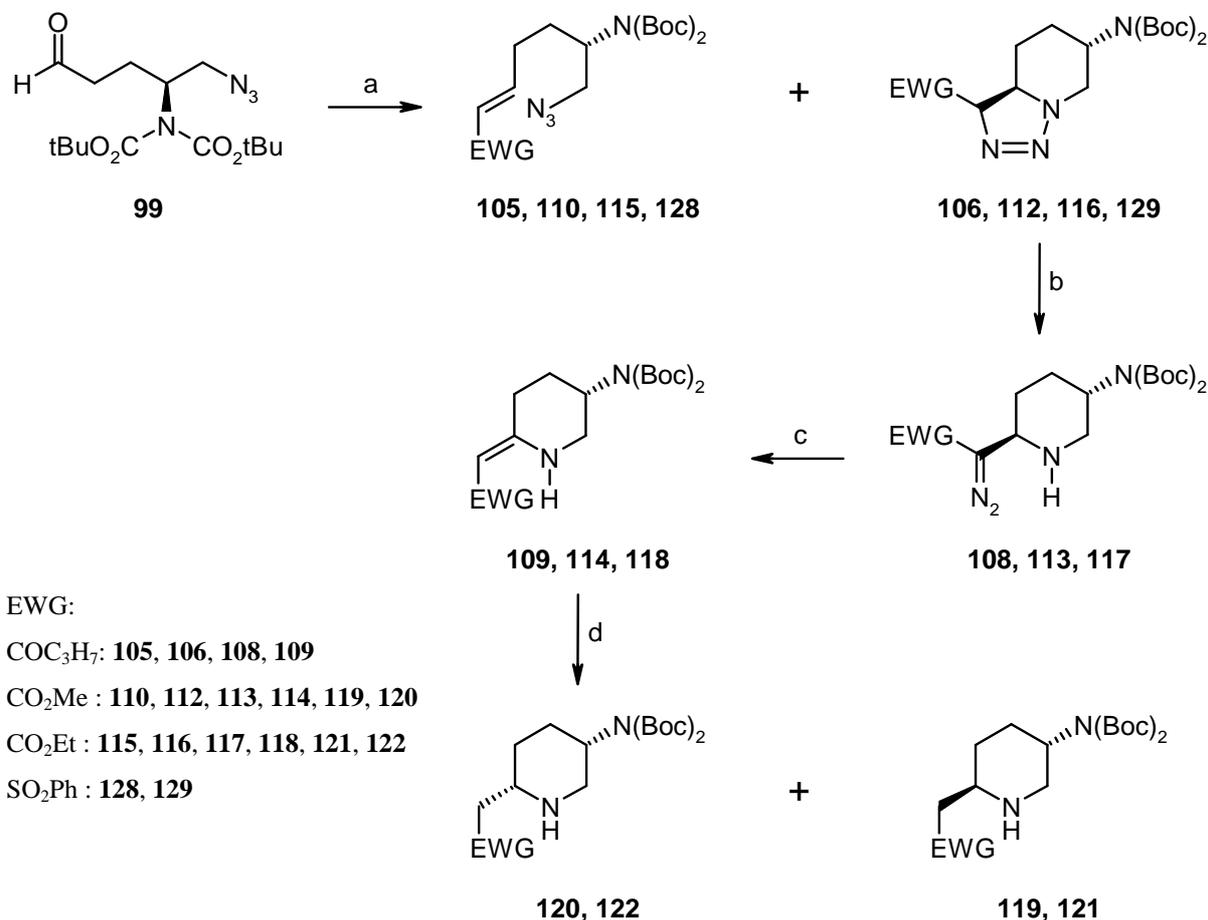
Das Lactam in **95** ist durch den Elektronenakzeptor aktiviert, so dass die Ringöffnung zum Methylester **97** unter sehr milden Bedingungen und ohne weiteren Reinigungsschritt erfolgen konnte. Um einen Ringschluss zum Halbaminol bei der Darstellung des Aldehyds zu vermeiden, musste die Aminofunktion in **97** mit einer zweiten Schutzgruppe blockiert werden. Dieser bekannte Reaktionsschritt erforderte einen großen Überschuss an Reagenzien, um stattzufinden. Die anschließende selektive Reduktion von **98** mit DiBAL-H in trockenem Ether verlief problemlos und lieferte mit dem Aldehyd **99** das Edukt für die Olefinierungen mittels verschiedener Wittig-Reaktionen.



Schema 69 Synthese der Schlüsselverbindung **99** als Edukt für die Tandemreaktionen.

Dafür wurden stabilisierte Phosphonate hergestellt und in einer HWE-Reaktion mit dem Aldehyd **99** umgesetzt. Die resultierenden elektronenarmen Olefine **105**, **110**, **115** und **128**, die isoliert werden konnten, gingen dann die intramolekulare Cycloaddition mit dem Azidsubstituenten ein und bauten so den Grundkörper der β -Aminopiperidinderivate in einer Reaktionssequenz auf, die wir als Tandem Wittig-[3+2]-Cycloaddition bezeichnen. Die Bildung der primären Triazoline erfolgte stereoselektiv, die Geschwindigkeit der Cycloaddition hing sowohl vom konjugierten Olefinsubstituenten als auch vom *vicinalen* Substituenten der Azidfunktion ab. Die Konfigurationsbestimmung erfolgte mittels NMR-Spektroskopie durch Analyse der Kopplungskonstanten und NOE-Messungen. Die asymmetrische Induktion der Cycloaddition konnte direkt für die Stereochemie am Piperidinring genutzt werden, indem, nach basischer Triazolin/Diazoamin Isomerisierung, gleich das Diazoamin hydriert wurde. Die Hydrierung der vinylogenen Urethane **114** und **118**,

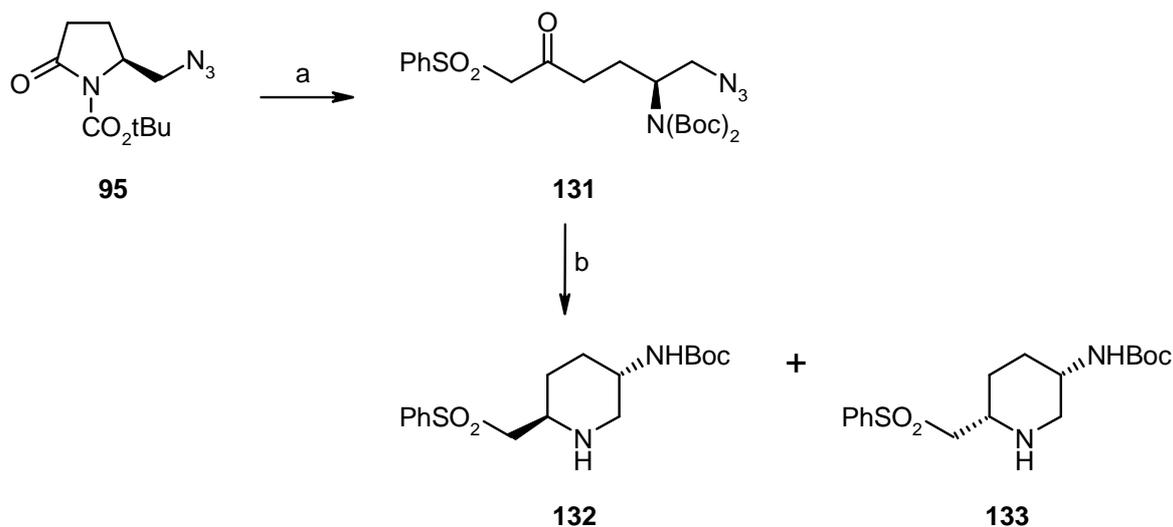
den Produkten aus der rhodiumkatalysierten Stickstoffextrusion, lieferte ein Diastereomergemisch, wobei das Verhältnis der Diastereomere hauptsächlich vom Substitutionsgrad des exocyclischen Amins abhängig war.



a) **104, 111, 119, 127**, LiCl, DBU, CH₃CN abs.; b) NEt₃, CH₂Cl₂; c) Rh₂(OAc)₄, CH₂Cl₂; d) Pd/C, 50 bar H₂, MeOH, EtOH.

Schema 70 Tandem HWE-[3+2]-Cycloadditions-Reaktionen mit Folgestufen.

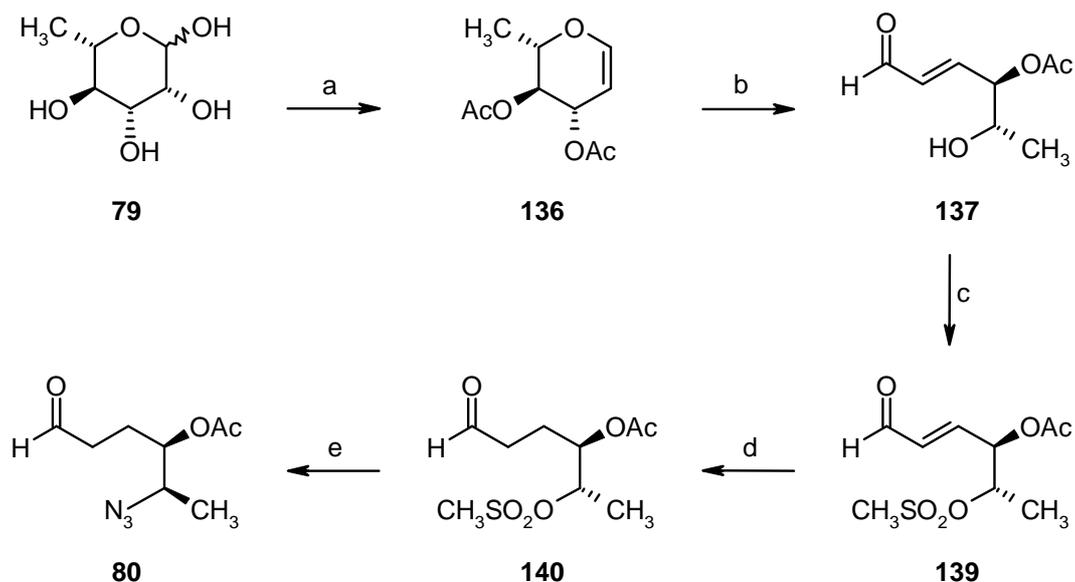
Überraschenderweise fand beim Sulfontriazolin **129** keine Isomerisierung zum Diazoamin statt, daher musste für die Darstellung der Sulfonylmethyl-β-aminopiperidine eine alternative Route beschrrieben werden. Durch Ringöffnung von **95** mit **126** wurde das Ketosulfon **131** erhalten, welches mittels katalytischer Hydrierung in die diastereomeren Heterocyclen **132** und **133** überführt werden konnte (Schema 71).



a) **126**, *n*-BuLi, THF abs. -78°C; b) Pd/C, H₂, MeOH.

Schema 71 Alternative Route zu den Sulfonylmethylpiperidinen.

Die Synthese von Microconin (**3**) begann mit der Desoxygenierung von *L*-Rhamnose (**79**) durch die sog. Fischer-Zach-Reaktion. Das Rhamnol **136** wurde in einer drei Stufen Eintopfreaktion erhalten und mittels Perlinhydrolyse in den offenkettigen Aldehyd **137** umgewandelt. Die Aktivierung der Hydroxyfunktion als Mesylat resultierte in der äußerst empfindlichen Verbindung **139**, die nur durch Verwendung des Lindlar-Katalysators mit

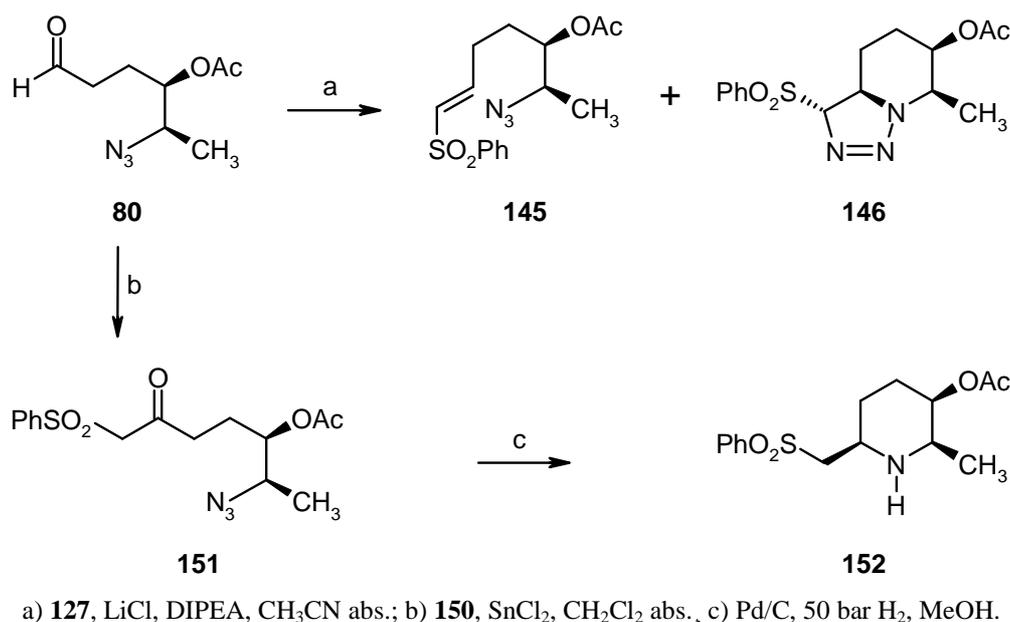


1. Ac₂O, HClO₄ kat., 30 - 40 °C; 2. PBr₃, H₂O, 10 - 15 °C; 3. Zn/Cu, Acetatpuffer, -10 °C; b) Hg(OAc)₂ kat., 5mM H₂SO₄, Aceton; c) MsCl, NEt₃, CH₂Cl₂ abs., -20°C; d) Pd/CaCO₃/Pb, 2bar H₂, EtOAc; e) NaN₃, DMSO, 60°C.

Schema 72 Synthese der Schlüsselverbindung **80**.

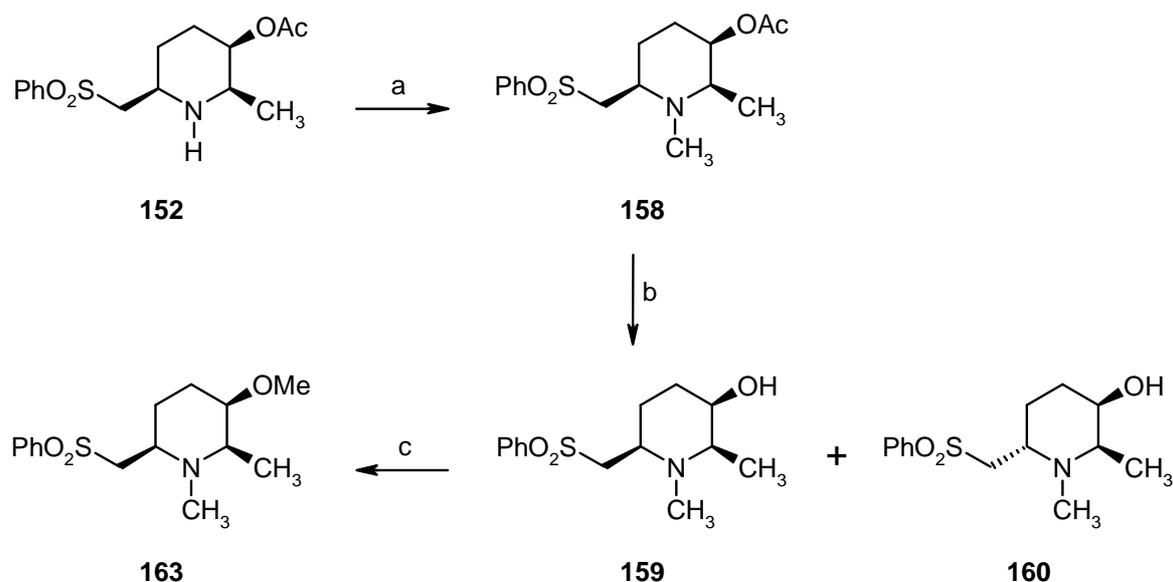
zufrieden stellenden Ergebnis zum aliphatischen Aldehyd **140** reduziert werden konnte. Eine bimolekulare nucleophile Substitutionsreaktion lieferte bei der Azideinführung zur Schlüsselverbindung **80** sowohl die benötigte funktionelle Gruppe als auch die benötigte Inversion der Konfiguration.

Die Tandem HWE-[3+2]-Cycloadditions-Reaktion führte auch bei dem Sulfontriazolin **146** in eine Sackgasse, weshalb wieder eine alternative Syntheseroute eingeschlagen werden musste. Ausgehend von derselben Schlüsselverbindung **80** gelang dies durch eine zinnkatalysierte Umsetzung mit dem stabilisierten Diazomethan **150** zum Ketosulfon **151**. Der Aufbau des Piperidin-Heterocyclus **152** konnte dann, analog der Reaktion von **131**, wieder über eine intramolekulare Imin-Bildung des intermediären Amins mit dem Keton erzielt werden. Die diastereoselektive Hydrierung zu **152** verlief unter Wasserstoffaddition von der sterisch weniger gehinderten α -Seite und Ausbildung des *all cis* Substitutionsmusters.



Schema 73 Sackgasse (oben) und alternative Syntheseroute (unten).

Nach dem erfolgreichen Aufbau des Heterocyclus **152** mussten noch die beiden Heteroatome methyliert werden. Dabei wurden die besten Ergebnisse am Ringstickstoff mit der reduktiven Aminierung erzielt. Bei der anschließenden Abspaltung der Acetylgruppe von **158** zeigte sich erstmals, dass das Substitutionsmuster am Piperidinring nicht konfigurationsstabil war, da neben dem erwarteten Alkohol **159** auch das Diastereomer **160** isoliert wurde. Die genaue Ursache für die Epimerisierung nach der *N*-Methylierung konnte nicht geklärt werden.

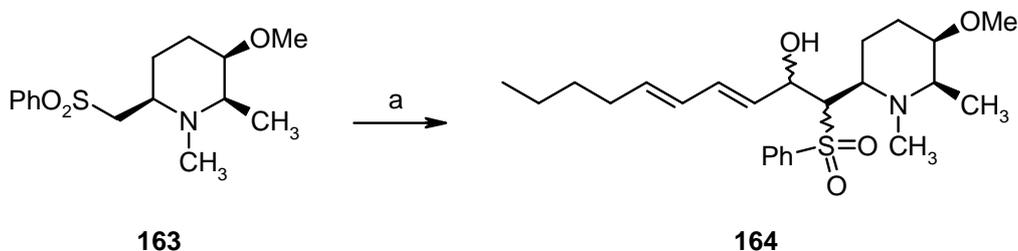


a) 30 % H₂CO, NaCNBH₃, MeOH; b) K₂CO₃, MeOH/H₂O; c) NaH, MeI, THF abs., 0 °C-rt.

Schema 74 Synthese des Grundkörpers **163**.

Als Letztes erfolgte die Einführung des Methoxy-Substituenten am Grundkörper in Form einer Williamsonschen Ethersynthese. Um die Nebenproduktbildung möglichst gering zu halten, war die Verwendung einer starken Base gepaart mit kurzen Reaktionszeiten von Nöten.

Bei den Versuchen zur Kupplung des Grundkörpers **163** mit der Seitenkette 2,4-Nonadienal **165** erwies sich der Zusatz von HMPT als förderlich. Weiterhin konnte die Ausbeute an β -Hydroxysulfonen **164** durch das Erwärmen der Reaktionsmischung gesteigert werden. In den Folgeschritten der Julia-Olefinierung blieben die Versuche zur Ausbildung der dreifach ungesättigten Struktureinheit in der Seitenkette des isolierten Naturstoffs **3** jedoch erfolglos.



a) *n*-BuLi, THF abs., HMPT abs., **165**, -78 °C-rt.

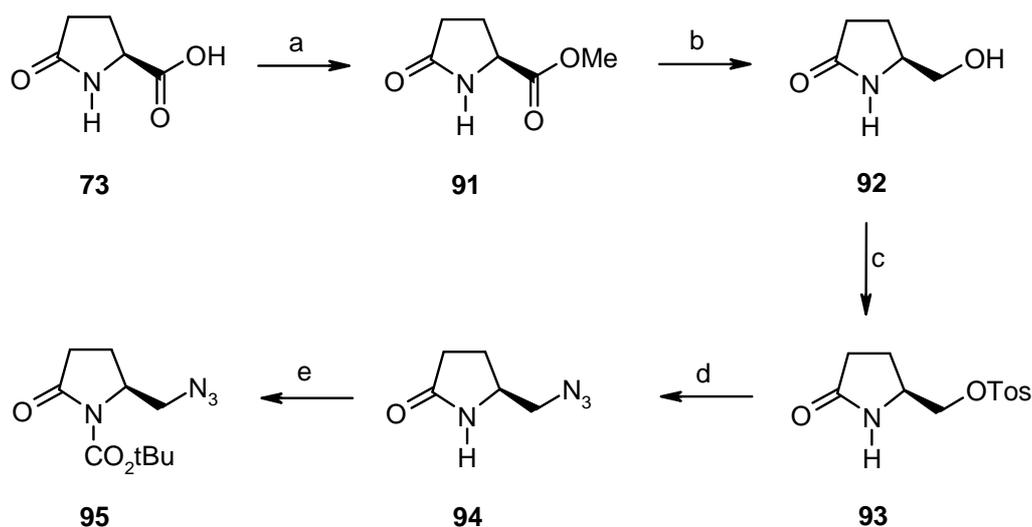
Schema 75 Kupplungsreaktion zur Einführung der Seitenkette.

8 Summary

Two historical examples in the introduction exemplify the structural diversity of (piperidine) alkaloids and their use in history. The modern definition of alkaloids is followed by their classification. Piperidine alkaloids are introduced shortly with focus on piperidines from *Microcos-* and *Bathiorhamnus* species because of their structurally unique olefinic side chain unit. Amphiphilic molecules built a bridge that leads to β -amino substituted piperidines and some published syntheses of these.

The aim of this work was to establish and verify a route to differently substituted and easy modifiable β -amino piperidines using the tandem reaction concept established in our work group. This concept should then be used for the total synthesis of Microconin (**3**), an alkaloid of *Microcos paniculata*.

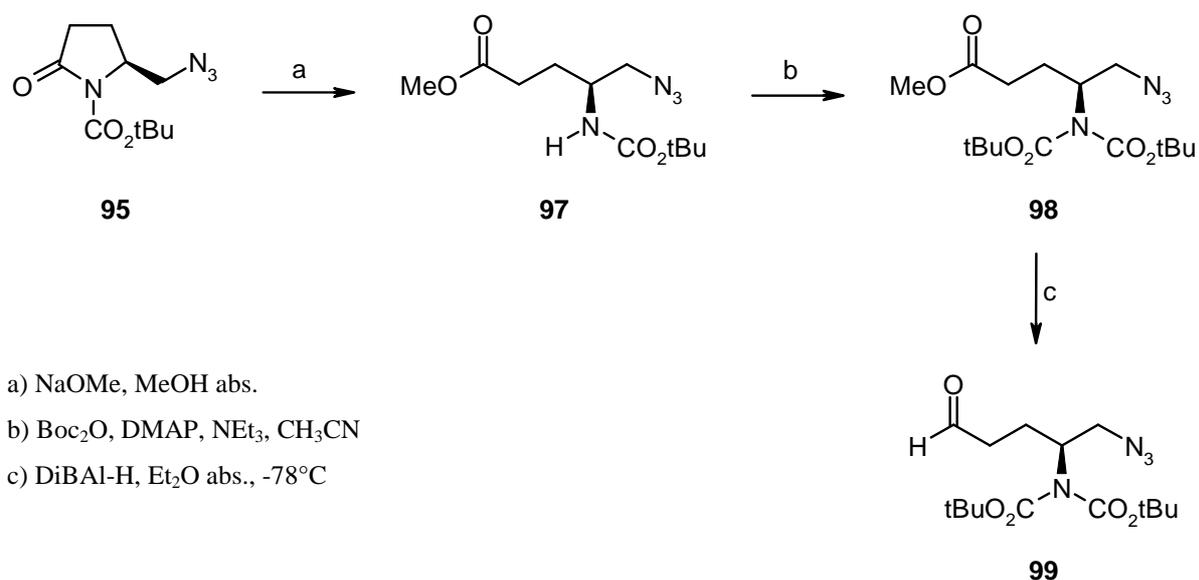
In the first step to β -amino piperidines *L*-pyroglutamic acid (**73**) was converted to its methyl ester **91** according to a modified literature procedure. The reduction of the ester was followed by the activation of the alcohol **92** as its tosylate **93**. The incorporation of azide was achieved by nucleophilic substitution and the lactam moiety of **94** was protected using Boc_2O and a catalytic amount of DMAP.



a) MeOH abs., DOWEX 50*4, reflux; b) NaBH_4 , EtOH; c) Tos-Cl, DMAP, NEt_3 , CH_2Cl_2 ; d) NaN_3 , DMSO, 80°C ; e) Boc_2O , DMAP, CH_3CN .

Scheme 76 Complete transformations at the pyrrolidine unit.

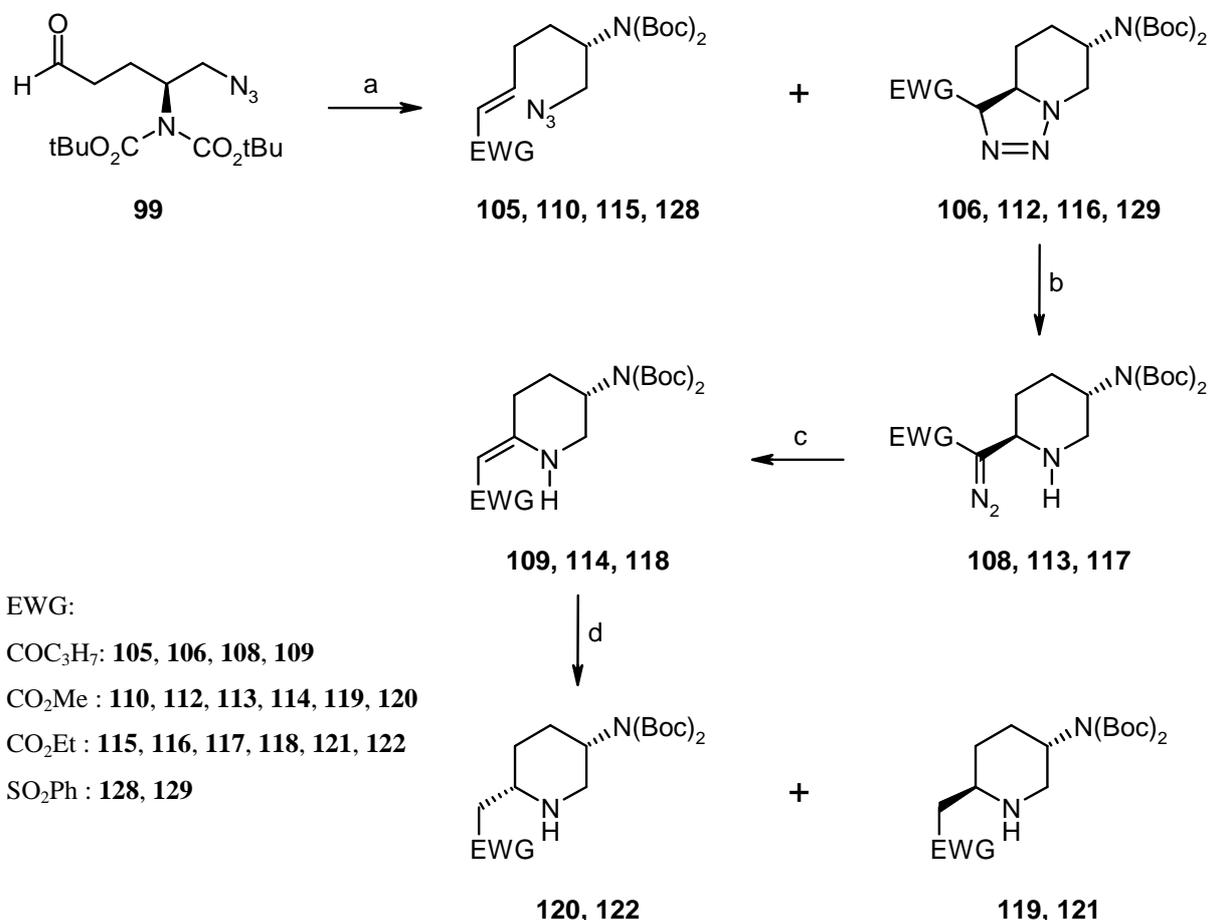
Protection by an electron acceptor activates the lactam functional group so ring opening of **95** with methoxide occurred smoothly at room temperature to yield the azidoester **97** without further purification. To prevent ring closure to a hemiaminal during formation of the aldehyde, the amino function in **97** had to be blocked by introduction of a second protecting group. The in principle known reaction with Boc_2O and DMAP in acetonitrile required a large excess of reagents to take place in a reasonable time. Selective reduction of **98** in anhydrous ether employing DiBAL-H performed without surprise and resulted in the aldehyde **99** as starting material for olefinations by Wittig type reactions.



Scheme 77 Synthesis of the key intermediate **99** as starting material for tandem reactions.

Several stabilised phosphonates were synthesised and reacted with the aldehyde **99** in the HWE-reaction. The electron poor olefins **105**, **110**, **115** and **128** could be isolated and underwent intramolecular azide cycloaddition building up the β -amino piperidine scaffold in a sequence we call tandem Wittig-[3+2]-Cycloaddition. The primary triazoline formation is often diastereoselective whereas the reaction rate depends on the conjugated olefine substituent as well as on stereoelectronic effects caused by the *vicinal* azido functional group. The resulting configuration was determined by NMR-spectroscopy using analysis of coupling constants and NOESY-techniques. Asymmetric induction in the cycloaddition can be utilised in the piperidine heterocycle after basic triazolinediazoamine isomerisation and subsequent hydrogenation of the diazo compound. Hydrogenation of the vinylogous urethanes **114** and **118**, products of the Rhodium mediated extrusion of nitrogen, lead to a diastereomeric

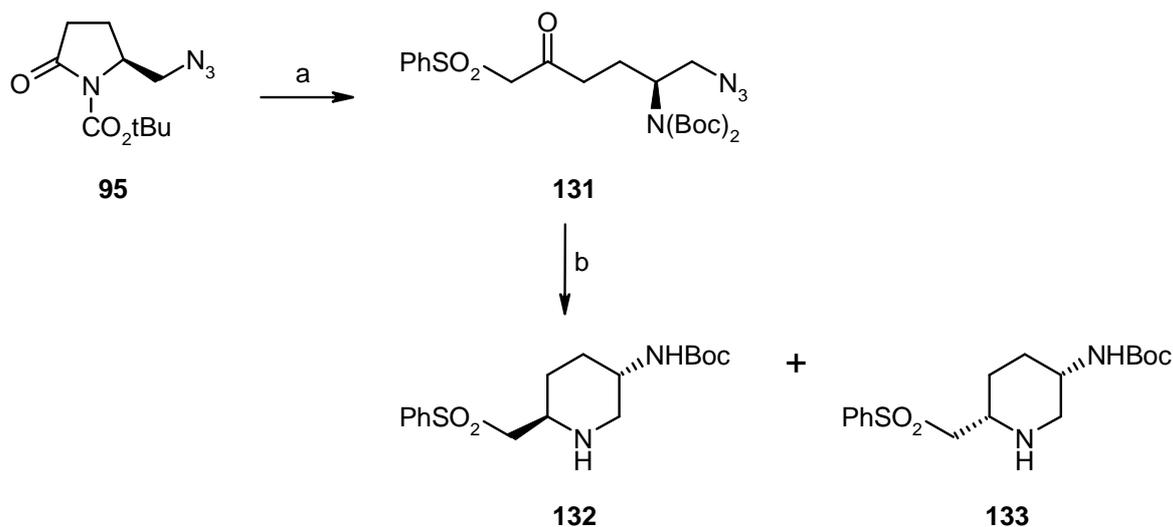
mixture, whereas the diastereomeric ratio depended mostly on the substitution grade of the exocyclic amine.



a) **104, 111, 119, 127**, LiCl, DBU, CH₃CN abs.; b) NEt₃, CH₂Cl₂; c) Rh₂(OAc)₄, CH₂Cl₂; d) Pd/C, 50 bar H₂, MeOH, EtOH.

Scheme 78 Tandem HWE-[3+2]-Cycloaddition-Reactions with following steps.

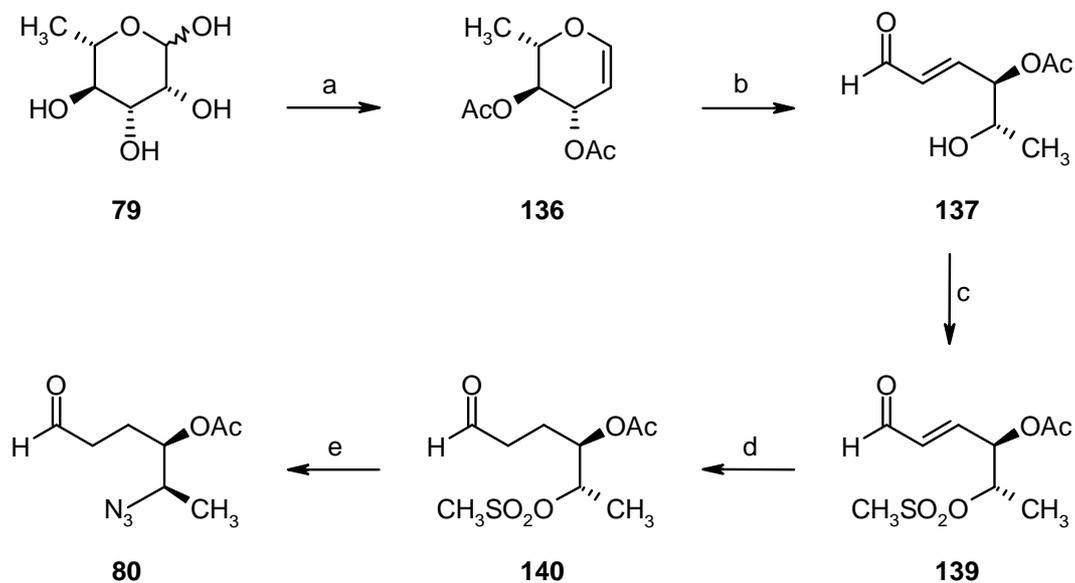
Surprisingly, the isomerisation of sulphonyl triazoline **129** to the corresponding diazo amin did not happen, so an alternative approach to the sulfonylmethyl β-amino piperidines had to be found. This was achieved by nucleophilic ring opening of **95** with the anion of **126**. The resulting ketosulphone **131** then could be transformed to the diastereomeric heterocycles **132** and **133** via catalytic hydrogenation (Scheme 79).



a) **126**, *n*-BuLi, THF abs. -78°C; b) Pd/C, H₂, MeOH.

Scheme 79 Alternative route to the sulfonylmethyl piperidines.

The synthesis of microneine (**3**) started with the deoxygenation of *L*-rhamnose (**79**) in a Fischer-Zach reaction. The rhamnol **136** was synthesised in a three step one pot reaction and the ring was opened by Perlin hydrolysis to the aldehyde **137**. Activation of the hydroxyl function as a mesylate resulted in the very unstable compound **139**, which could only be

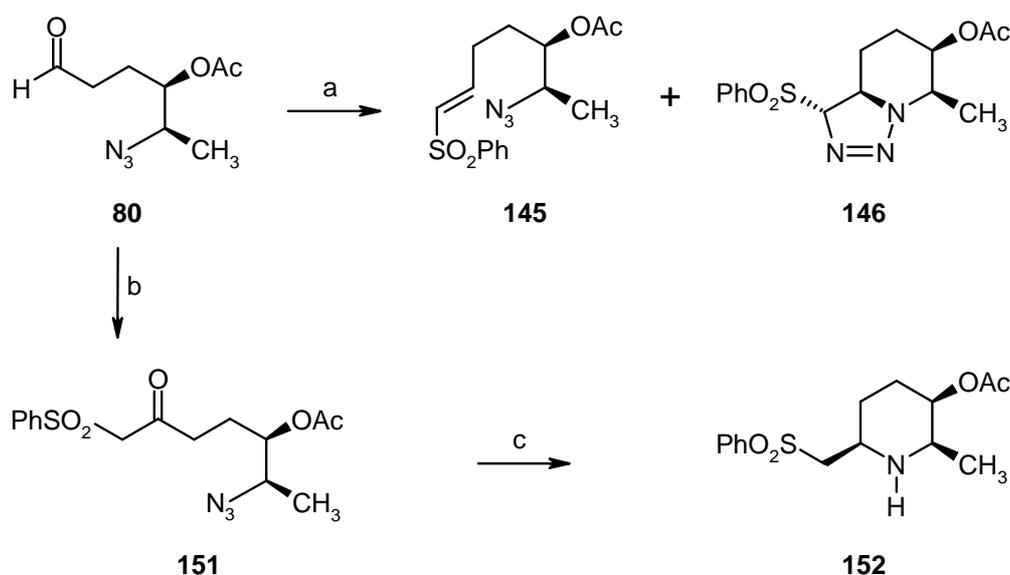


a) 1. Ac₂O, HClO₄ kat., 30 - 40 °C; 2. PBr₃, H₂O, 10 - 15 °C; 3. Zn/Cu, Acetatpuffer, -10 °C; b) Hg(OAc)₂ kat., 5mM H₂SO₄, Aceton; c) MsCl, NEt₃, CH₂Cl₂ abs., -20°C; d) Pd/CaCO₃/Pb, 2bar H₂, EtOAc; e) NaN₃, DMSO, 60°C.

Scheme 80 Synthesis of the key intermediate **80**.

reduced to the aliphatic aldehyde **140** with sufficient results using the Lindlar catalyst. A bimolecular nucleophilic substitution reaction of mesylate by azide led to the key intermediate **80** with the necessary inversion of configuration.

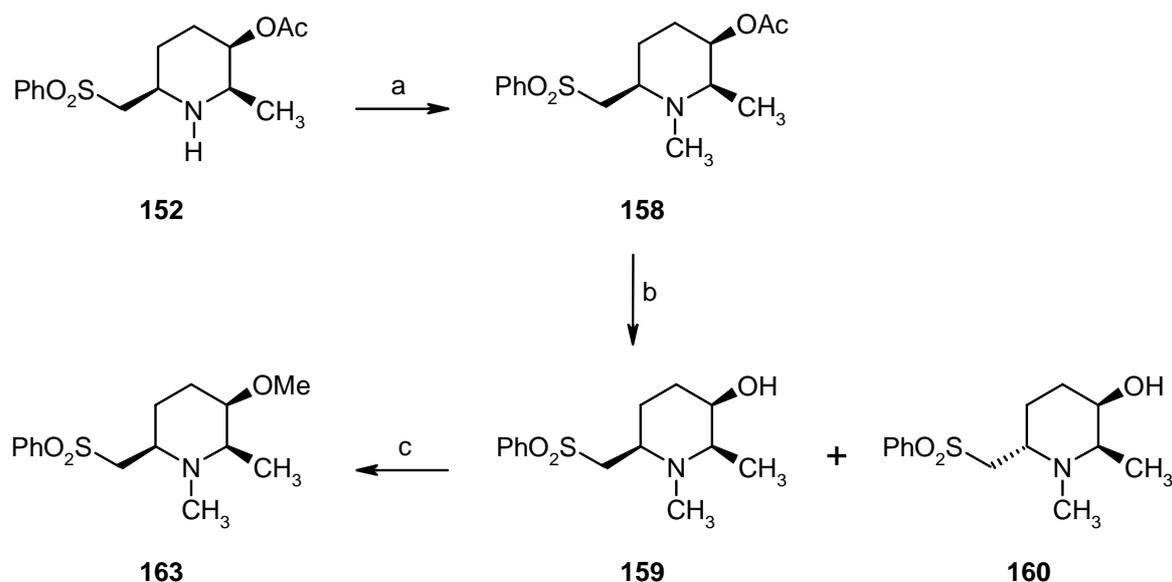
The tandem Wittig-[3+2]-Cycloaddition led also with the sulphon triazoline **146** in a dead end road. Therefore, an alternative synthetic route had to be found again. Starting from the key intermediate **80**, the solution was a tin catalysed reaction with the stabilised diazomethane **150** leading to the ketosulphone **151**. The construction of the heterocyclic piperidine core **152** could then be accomplished by an intramolecular imine formation of the amine intermediate with the ketone, as in the reaction of **131**. Addition of hydrogen in the diastereoselective hydrogenation to **152** took place from the less hindered α face and resulted in an *all cis* configuration of the molecule.



a) **127**, LiCl, DIPEA, CH₃CN abs.; b) **150**, SnCl₂, CH₂Cl₂ abs.; c) Pd/C, 50 bar H₂, MeOH.

Scheme 81 Blocked way (above) and alternative route (below).

After successful creation of the heterocyclic frame in **152**, both hetero atoms had to be methylated. Best results at the ring nitrogen gave reductive aminations. That the substitution pattern of the piperidine heterocycle was configurationally unstable was observed the first time at the following dacetylation of **158** by isolating the diastereomeric alcohol **160** besides the desired **159**. The exact reason for the epimerisation after *N*-methylation could not be evaluated.

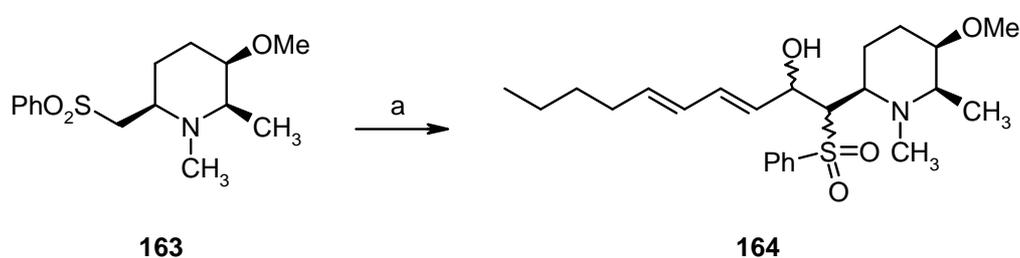


a) 30 % H₂CO, NaCNBH₃, MeOH; b) K₂CO₃, MeOH/H₂O; c) NaH, MeI, THF abs., 0 °C-rt.

Scheme 82 Synthesis of the heterocyclic scaffold **163**.

The last step to the heterocyclic scaffold **163** was the introduction of the methoxy function by a variant of the Williamson ether synthesis. To reduce side product formation to the maximum a strong base had to be used in combination with short reaction times.

In the coupling reactions of the piperidine core **163** with the side chain unit 2,4-nonadienal **165** the addition of HMPA proved to be very effective. The yield of β -hydroxysulphones **164** could be further improved by slowly warming of the reaction mixture to room temperature. The following steps of the Julia-Olefination to build up the olefinic substructure in the side chain of the isolated natural compound **3** remained without success.



a) *n*-BuLi, THF abs., HMPT abs., **165**, -78 °C-rt.

Scheme 83 Coupling of the side chain unit with the heterocyclic core.

9 Abkürzungsverzeichnis

abs.	absolut
Ac	Acetyl
Bn	Benzyl
Boc	tert-Butyloxycarbonyl
<i>n</i> -BuLi	<i>n</i> -Buthyllithium
Cbz	Benzyloxycarbonyl
d	Tag
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]-7-undecen
DC	Dünnschichtchromatographie
<i>d.e.</i>	diastereomeric excess
DIAD	Azodicarbonsäurediisopropylester
DiBAL-H	Diisobutylaluminiumhydrid
DMAP	Dimethylaminopyridin
DMF	Dimethylformamid
DMP	Dess-Martin-Periodinan
DMPU	<i>N,N</i> -Dimethylpropylenurea
DMSO	Dimethylsulfoxid
DPPA	Diphenylphosphorylazid
<i>et al.</i>	et alii
Et	Ethyl
Et ₂ O	Diethylether
EtOAc	Essigsäureethylester
ges.	gesättigt
h	Stunde
HMPT	Hexamethylphosphorsäuretriamid
HOAc	Essigsäure
HWE	Horner-Wadsworth-Emmons
IR	Infrarot
i. Vak.	im Vakuum
J	Kopplungskonstante
kat.	katalytisch
KHMDS	Kaliumhexamethyldisilazid

KPG	Kernpräzisionsgerät
LD	letale Dosis
LDA	Lithiumdiisopropylamid
M	molar
Me	Methyl
MeOH	Methanol
Me-Triflat	Trifluormethansulfonsäuremethylester
min	Minute
Ms	Methansulfonyl
N	normal
NaH	Natriumhydrid
NEt ₃	Triethylamin
NMR	Kernresonanz
NOE	Kern-Overhauser-Effekt
NOESY	Nuclear Overhauser Enhancement Spectroscopy
PDC	Pyridinium Dichromat
Pd/C	Palladium auf Aktivkohle
PE	Petroleumbenzin , Siedebereich 30-50 °C
Ph	Phenyl
Piv	Pivaloyl
Py	Pyridin
R _f	Retentionsfaktor
Rt	Raumtemperatur
SC	Säulenchromatographie
Schmp.	Schmelzpunkt
Sdp.	Siedepunkt
TBDMS	tert-Butyldimethylsilyl
TES	Triethylsilyl
tert.	tertiär
TFAA	Trifluoressigsäure
TFA	Trifluoracetat
THF	Tetrahydrofuran
TMS	Trimethylsilyl
TMS-Cl	Trimethylsilylchlorid

Tos	Toluolsulfonyl
Tfl	Trifluormethyl

Experimenteller Teil

1 Allgemeine Methoden

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: Die Drehwerte wurden an einem Polarimeter 241 der Fa. *Perkin-Elmer* (NaD -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* CHNS-932.

Infrarotspektren (IR): Alle IR-Spektren wurden unverdünnt (neat) an einem FT-IR-Spektrometer der Fa. *Jasco* mittels ATR-Einheit aufgenommen. Die Wellenzahl wird mit ν bezeichnet und ist in der Einheit cm^{-1} angegeben. Die Kennzeichnung der Intensität der Signale erfolgt mit folgenden Abkürzungen: w = schwach, m = mittel, s = stark.

Kernresonanzspektren ($^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$): Die Kernresonanzspektren wurden an einem Spektrometer der Fa. *Bruker* vom Typ Avance 400 aufgenommen. Die chemische Verschiebung (δ) der Signale ist in ppm angegeben. Als interner Standard dienten die Signale der Restprotonen des deuterierten Lösungsmittels bei $^1\text{H-NMR}$ -Spektren [$\delta (\text{CDCl}_3) = 7.26 \text{ ppm}$], bzw. die ^{13}C -Resonanzsignale [$\delta (\text{CDCl}_3) = 77.01 \text{ ppm}$] bei $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektren.

Die Multiplizität der Signale wird durch folgende Abkürzungen wiedergegeben:

s = Singulett, d = Dublett, t = Triplett, q = Quartett, quint = Quintett, sext = Sextett, m = Multipllett, dd = Dublett von Dublett, ddd = Dublett von Dublett von Dublett, dddd = Dublett von Dublett von Dublett von Dublett, dt = Dublett von Triplet, dq = Dublett von Quartet, tt = Triplett von Triplett, p = pseudo, br = breit.

Die Kopplungskonstanten sind in Hertz (Hz) angegeben.

Die Zuordnung der ^1H - und ^{13}C -Signale erfolgte über 2D-Korrelationsspektren (COSY, HMQC, NOESY) und Vergleiche mit anderen Spektren.

Am Piperidin-Ring sind Methylen-Protonen (soweit unterscheidbar) H_a (axial) und H_e (äquatorial) benannt, bei offenkettigen Verbindungen H_a und H_b .

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

Chromatographische Methoden

Dünnschichtchromatographie (DC): Es wurden DC-Fertigplatten aus Aluminium mit Kieselgel 60 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 Volumenteilen angegeben.

Arbeitsmethoden

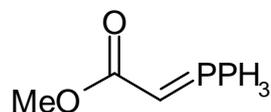
Die verwendeten Lösungsmittel wurden nach Standardmethoden getrocknet und gereinigt. Versuche unter Inertgas wurden in ausgeheizten Apparaturen durchgeführt, dabei wurde nach der Schlenkrohrtechnik gearbeitet. Die angegebenen Ausbeuten beziehen sich auf die umkristallisierte bzw. säulenchromatographisch gereinigte Substanz und wurden in einigen Fällen nicht optimiert.

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.

2 Darstellung von Reagenzien

2.1 Triphenylmethoxycarbonylmethylenphosphoran (102)^[138]

**102**

C₂₁H₁₉O₂P 334.36

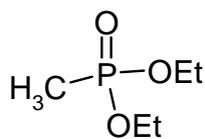
Eine 0°C kalte Lösung von 100 g (380 mmol) Triphenylphosphin in 200 ml Toluol wird unter Rühren tropfenweise mit 58.2 g (380 mmol, 35 ml) Bromessigsäuremethylester in 100 ml Toluol versetzt. Nach 15 h wird der entstandene Niederschlag abfiltriert und in 2 l Wasser gelöst. Nach hinzufügen einer Spatelspitze Phenolphthalein wird die Lösung mit 2 N Natronlauge auf pH = 9 eingestellt und mit zweimal 250 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, das Trockenmittel abfiltriert und das Lösungsmittel auf ein Viertel eingengt. Das Produkt wird mit Pentan gefällt, abgesaugt und im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 88.2 g (264 mmol, 73 %) eines farblosen Feststoffs

¹H-NMR (400.13 MHz, CDCl₃): δ = 2.95 (s br, 1H, CH), 3.45 (s, 3H, OCH₃), 7.13-7.60 (m, 20 H, Ar-CH).

¹³C-NMR (100.61 MHz, CDCl₃): δ = 30.3 (d, ¹J_{C,P} = 124 Hz, C-2), 55.1 (O-CH₃), 126.9, 127.9, 128.7, 132.7, 170.7 (C=O)

Die analytischen Daten entsprechen der Literatur.^[138]

2.2 Methylphosphonsäurediethylester (103)^[118]**103**C₅H₁₃O₃P 152.13

61.7 g (372 mmol, 64.0 ml) Triethylphosphit werden zusammen mit 52.7 g (372 mmol, 56.5 ml) Methylodid 2 h unter Rückfluss erhitzt und anschließend im Ölpumpenvakuum mit zwischengeschalteter Kühlfalle fraktionierend destilliert.

Ausbeute: 44.7 g (294 mmol, 79 %) farblose Flüssigkeit

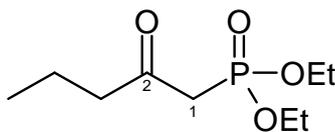
Siedepunkt: 37-40 °C / 5 mbar

¹H-NMR (400.13 MHz, CDCl₃): δ = 1.25-1.35 (m, 6H, CH₃), 1.40 (d, 3H, ²J_{CH₃,P} = 17.4 Hz, CH₃P), 4.03 (m, 4H, CH₂O).

¹³C-NMR (100.61 MHz, CDCl₃): δ = 11.4 (d, ¹J_{C,P} = 143.4 Hz, CH₃P), 16.6 (CH₃CH₂O), 61.7 (CH₃CH₂O).

Die analytischen Daten entsprechen der Literatur.^[118]

2.3 (2-Oxo-pentyl)-phosphonsäurediethylester (**104**)^[119]

**104**C₉H₁₉O₄P 222.22

Zu einer bei -78 °C gerührten Lösung von 5.00 g (32.9 mmol) **103** in 40ml abs. THF wird unter Inertgas 22 ml (1.6 M in Hexan) *n*-BuLi zugetropft. Nach 30 min wird eine Lösung aus 2.55 g (21.9 mmol) Buttersäureethylester in 20 ml abs. THF über einen Zeitraum von 15 min zugetropft. Nach weiteren 1.5 h wird die Reaktion durch Zugabe von 5 ml ges. NH₄Cl-Lösung gestoppt und auf Rt. erwärmt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der milchig weiße Rückstand in 150 ml CH₂Cl₂ aufgenommen. Nach zweimaligem Waschen mit je 25 ml ges. Natriumchloridlösung, Trocknen über Na₂SO₄ und Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wird der Rückstand im Ölpumpenvakuum fraktionierend destilliert.

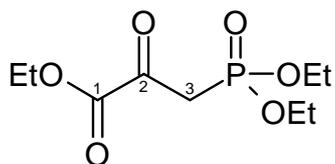
Ausbeute: 2.75 g (12.4 mmol, 57 %) farblose Flüssigkeit

Siedepunkt: 90 °C / 0.5 mbar

¹H-NMR (400.13 MHz, CDCl₃): δ = 0.82 (t, ³J_{5,4} = 7.3 Hz, 3H, 5-H), 1.30 (t, ³J_{CH₃,CH₂} = 7.0 Hz, 6H, CH₃), 1.58 (sext, ³J_{5,6} = ³J_{5,4} = 7.3 Hz, 2H, 4-H), 2.57 (t, ³J_{3,4} = 7.3 Hz, 2H, 3-H), 3.04 (d, ²J_{1,P} = 22.8 Hz, 2H, 1-H), 4.11 (t, ³J_{CH₂,CH₃} = 7.0 Hz, 4H, CH₂O).

¹³C-NMR (100.61 MHz, CDCl₃): δ = 13.7 (C-5), 16.5 (CH₃CH₂O), 17.1 (C-4), 42.0 (d, ¹J_{C,P} = 126 Hz, C-1), 46.1 (C-3), 62.5 (CH₂O), 202.2 (C=O).

Die analytischen Daten entsprechen der Literatur.^[119]

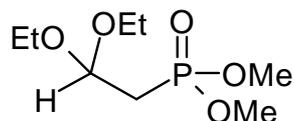
2.4 3-(Diethoxy-phosphoryl)-2-oxo-propionsäureethylester (123)^[147]**123**C₉H₁₇O₆P 252.20

Zu einer Lösung aus 21 ml (50.0 mmol, 2.4 M in Hexan) *n*-BuLi in 20 ml THF abs. wird bei -78 °C eine Lösung von 7.61 g (50.0 mmol) Methylphosphonat **103** in 30 ml THF abs. zugetropft. Nach 30 min werden 10.47 g (55.0 mmol) CuI zugesetzt und auf -30°C erwärmt. Nach 60 min bei -30 °C wird eine Lösung von 7.51 g (55.0 mmol) Ethoxalylchlorid in 30 ml Et₂O zugetropft. Nach weiteren 4 h bei -30 °C wird der Ansatz langsam aufgetaut und mit 50 ml H₂O versetzt. Der entstandene Niederschlag wird über Celite abfiltriert, der Filterrückstand dreimal mit 50 ml CH₂Cl₂ gewaschen und das Filtrat über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und das Rohprodukt im Ölpumpenvakuum destilliert.

Ausbeute: 5.52 g (21.9 mmol, 44 %, Lit.^[147]: 72 %) klare Flüssigkeit

Sdp.: 95-105 °C / 0.1 mbar , Lit.^[147]: 127-131 °C / 0.6 Torr

Die weiteren analytischen Daten entsprechen denen der Literatur.^[147]

2.5 (Dimethoxy-phosphoryl)-acetaldehyd-diethylacetal (124)**124**C₈H₁₉O₅P 226.21

25.00 g (201.5 mmol, 23.8 ml) Trimethylphosphit und 39.71 g (201.5 mmol, 31.3 ml) Bromacetaldehyd-diethylacetal werden 3.5 h unter Rückfluss erhitzt. Anschließend wird im Ölpumpenvakuum destilliert.

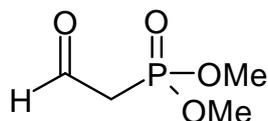
Ausbeute: 13.30 g (58.5 mmol, 29 %, Lit.^[148a]: 55 %) leicht gelbe Flüssigkeit

Sdp.: 85-90 °C / 0.01 mbar, Lit.^[148a]: 90 °C / 0.016 mbar

¹H-NMR (400.13 MHz, CDCl₃): δ = 1.02-1.09 (m, 6H, CH₃), 2.00-2.10 (m, 2H, CH₂P), 3.35-3.63 (m, 10H, OCH₃, CH₃CH₂), 4.70-4.77 (m, 1H, CH).

¹³C-NMR (100.61 MHz, CDCl₃): δ = 14.8 (CH₃CH₂), 30.7 (d, ¹J_{C,P} = 140.1 Hz, CH₂P), 52.1 (d, ²J_{C,P} = 6.4 Hz, OCH₃), 61.3 (CH₃CH₂), 97.9 (CH).

Die weiteren analytischen Daten entsprechen denen der Literatur.^[148a]

2.6 (Dimethoxy-phosphoryl)-acetaldehyd (125)^[148d]**125**C₄H₉O₄P 151.18

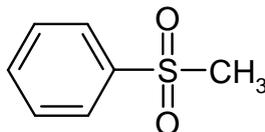
5.00 g (22.1 mmol) Phosphonat **124** werden mit 1.00 ml 2.5 N HCl zwei Stunden unter Rückfluss erhitzt, im Anschluss wird der Rückflusskühler gegen eine Destillationsbrücke ausgetauscht und bei 0.1 mbar fraktionierend destilliert.

Ausbeute: 2.04 g (13.5 mmol, 61 %, Lit.^[148d]:73 %) klare Flüssigkeit

Sdp.: 66-71 °C / 0.1 mbar, Lit.^[148d]: 68-69 °C / 0.15 Torr

Die (weiteren) analytischen Daten entsprechen denen der Literatur.^[148d]

2.7 Phenylmethylsulfon (126)

**126**

C₇H₈O₂S 156.2

Analog zu der Vorschrift von Flitsch wird zu einer Lösung von 14.4 g (116.0 mmol) Thioanisol in 30 ml Aceton bei Raumtemperatur eine Lösung von 60.5 g (282.9 mmol) Natriumperiodat in 300 ml H₂O zugetropft und 24 h gerührt. Danach wird 3 h unter Rückfluss erhitzt und der Ansatz nach Abkühlen filtriert. Der Rückstand wird mit 150 ml Aceton gewaschen. Nach Entfernen des Acetons im Vakuum wird die wässrige Phase dreimal mit CH₂Cl₂ (200 ml gesamt) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und das LM im Vakuum abdestilliert. Das Rohprodukt wird aus Et₂O auskristallisiert.

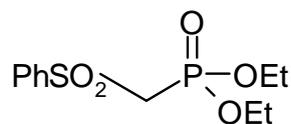
Ausbeute: 16.92 g (108.3 mmol, 93 %) farbloser Feststoff

Schmp.: 86 °C

R_f: 0.19 (Et₂O/Pentan 3+1)

¹H-NMR (400.13 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 3.02 (s, 3H, CH₃), 7.54 (t, ³J_{ortho} = 7.3 Hz, ³J_{ortho} = 7.1 Hz, 2H, meta-H), 7.63 (t, ³J_{ortho} = 7.3 Hz, 1H, para-H), 7.91 (d, ³J_{ortho} = 7.1 Hz, 2H, ortho-H).

¹³C-NMR (100.61 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 44.46 (CH₃), 127.29 (C-meta), 129.38 (C-ortho), 133.72 (C-para), 140.58 (C-ipso).

2.8 (Phenylsulfonylmethyl)-phosphonsäurediethylester (127)^[150c]**127**C₁₁H₁₇O₅PS 292.29

Zu 15.00 g (96.0 mmol) Sulfon **126** in 450 ml THF abs. wird bei – 10 °C unter Schutzgas eine Lösung aus 85 ml *n*-BuLi (2.5 M in Hexan) zugetropft. Ein Teil des Dilithium-Salzes fällt dabei aus. Nach 30 min. wird eine Lösung von 16.57 g (96.0 mmol, 13.3 ml) Diethylchlorophosphat in 150 ml THF abs. zugetropft. Nach weiteren 30 min wird das Eisbad entfernt und der Ansatz auf Rt. erwärmt. Die nun wieder klare Lösung wird mit 25 ml ges. NH₄Cl-Lsg und 20 ml H₂O gequench und das THF großteils bei vermindertem Druck abdestilliert. Der Rückstand wird viermal mit insgesamt 200 ml CH₂Cl₂ extrahiert und die organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Einengen erhält man das Rohprodukt in Form eines leicht gelben, zähen Öls.

Eine kleine Probe wurde aus Et₂O kristallisiert.

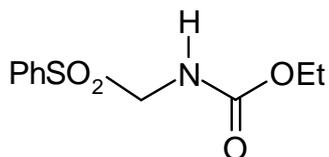
Ausbeute: 23.85 g (81.6 mmol, 85 %) leicht gelbes, zähes Öl

Schmp.: 56 °C; Lit.^[150c]: 59 °C (Benzol/Heptan)

¹H-NMR (400.13 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 1.30 (t, ³J_{CH₃,OCH₂} = 7.1 Hz, 6H, CH₃), 3.77 (d, ³J_{CH₂,P} = 16.8 Hz, 2H, SO₂CH₂), 4.13-4.22 (m, 4H, OCH₂), 7.57-7.63 (m, 2H, meta-H), 7.68 (tt, ³J_{ortho} = 7.4 Hz, ⁴J_{meta} = 1.2 Hz, 1H, para-H), 8.00-8.04 (m, 2H, ortho-H).

¹³C-NMR (100.61 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 16.3 (d, ³J_{C,P} = 6.3 Hz, CH₃), 53.8 (d, ¹J_{C,P} = 137.6 Hz, 1H, CH₂), 63.4 (d, ²J_{C,P} = 6.4 Hz, OCH₂), 128.4 (C-ortho), 129.3 (C-meta), 134.1 (C-para), 140.0 (C-ipso).

Die (weiteren) analytischen Daten entsprechen denen der Literatur.^[150b]

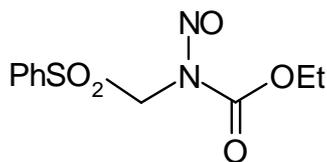
2.9 Phenylsulfonylmethyl-carbaminsäureethylester (148)**148**C₁₀H₁₃NO₄ 211.22

In Anlehnung an eine Vorschrift von Strating 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-Wert von 3-4 eingestellt. Nach zwei Wochen wird der ausgefallene Feststoff abfiltriert und mit Wasser gewaschen.

Ausbeute: 39.3 g (186.0 mmol, 61 %); Lit.^[178]: 72 % nach 30 Tagen

Schmp.: 95 °C; Lit.^[178]: 95-96 °C

Die (weiteren) analytischen Daten entsprechen denen der Literatur.^[178]

2.10 N-Nitroso-phenylsulfonmethyl-carbaminsäureethylester (149)**149**C₁₀H₁₂N₂O₅S 272.28

In 55 ml CH₂Cl₂ abs. werden 8.59g (35.30 mmol) des Urethans **148** gelöst und 3.91 g (49.42 mmol, 4.1 ml) Pyridin abs. schnell zugetropft. Im Anschluss werden 5.78 g (49.42 mmol, 6.62 ml) *i*-Amylnitrit und 10.74 g (98.84 mmol, 12.49 ml) TMS-Cl abs. innerhalb weniger Minuten zugetropft und der Kolben mit Alufolie lichtfest verschlossen. Nach 18 h wird 50 ml H₂O zugefügt, die organische Phase abgetrennt und die wässrige Phase zweimal mit je 30 ml CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden zweimal mit je 40 ml 0.25 M HCl gewaschen und erst über Na₂SO₄, dann über MgSO₄ getrocknet. Nach entfernen des LM wird der Rückstand aus Et₂O kristallisiert.

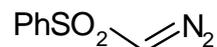
Ausbeute: 8.85 g (30.23 mmol, 86 %) blassgelber Feststoff

Schmp.: 61 °C, Lit.^[181]: 61-62 °C

R_f: 0.57 (CH₂Cl₂/MeOH 9+1)

Die (weiteren) analytischen Daten entsprechen denen der Literatur.^[181]

2.11 Phenylsulfonyl-diazomethan (**150**)



150

C₇H₆N₂O₂S 182.20

In einem Eisbad werden 155 g basisches Alox abs. (Aktivität 1) mit 200 ml Et₂O aufgeschlämmt und der Kolben mit Alufolie lichtdicht eingepackt. Innerhalb von 15 min lässt man eine Lösung von 8.20 g (30.12 mmol) Nitroso-Harnstoff **149** in 250 ml Et₂O zufließen. Nach 15 h wird das Alox abfiltriert und mit 1500 ml Et₂O gewaschen. Das LM wird im Vakuum entfernt und man erhält die Diazo-Verbindung als gelbes Öl.

Ausbeute: 2.20 g (12.10 mmol, 33 %)

R_f: 0.51 (Et₂O)

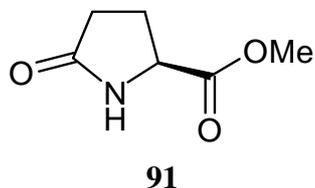
¹H-NMR (400.13 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 5.26 (s, 1H, HCN₂), 7.54-7.58 (m, 2H, H-3), 7.63 (m, 1H, H-4), 7.88 (m, 2H, H-2).

¹³C-NMR (100.61 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 57.63 (CN₂), 126.16, 129.16, 133.33, 144.09.

Die analytischen Daten entsprechen denen der Literatur.^[181]

3 Darstellung der Substanzen

3.1 Methyl (2*S*)-5-oxopyrrolidin-2-carboxylat (91)



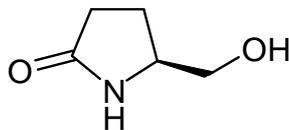
Eine Lösung von 61.8 g (480 mmol) *L*-Pyroglutaminsäure (**73**) in 500 ml trockenem Methanol wird mit 5.00 g saurem Ionenaustauscher (Dowex 50 W*8) über Nacht unter Rückfluss erhitzt. Der Ionenaustauscher wird abfiltriert, das Lösungsmittel i. Vak. entfernt und der Rückstand bei Bedarf im Ölpumpenvakuum fraktionierend destilliert.

Ausbeute: 61.8 g (432 mmol, 90 %) farbloses Öl, Lit.^[84]: 97 %, Lit.^[83]: 85 %

Sdp: 137-140 °C/0.05 mbar, Lit.^[84]: 125-126 °C/0.01 Torr

R_f : 0.49 (CH₂Cl₂/EtOAc/HOAc = 8/2/1)

Die analytischen Daten entsprechen der Literatur.^[29,74]

3.2 (5S)-5-Hydroxymethylpyrrolidin-2-on (92)**92**C₅H₉NO₂ 115.13

Gemäß einer Vorschrift von Wada wird eine 0° C kalte Lösung von 55.6 g (390 mmol) **91** in 500 ml Ethanol unter Rühren portionsweise mit 14.7 g (390 mmol) NaBH₄ versetzt. Nach 30 min wird auf Raumtemperatur erwärmt und bis zum Ende der Gasentwicklung (ca. 4 h) gerührt. Unter Eiskühlung wird mit konz. HCl ein pH-Wert = 2 eingestellt und 100 ml Diethylether hinzugefügt. Die ausgefallene Borsäure wird abfiltriert und die Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Der Rückstand wird in 100 ml Methanol aufgenommen und erneut eingengt. Dieser Vorgang wird wiederholt. Das Rohprodukt ist für die folgende Umsetzung ausreichend sauber. Bei einer Destillation im Ölpumpenvakuum mit Heizpilz kann das Produkt in der Apparatur auskristallisieren.

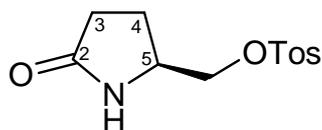
Ausbeute: 33.5 g (290 mmol, 75 %) farbloser Feststoff, Lit.^[29]: 79 %, Lit.^[74]: 86 %

Sdp: 175-177 °C/0.05 mbar, Lit.^[74]: 165 °C/0.04 mbar

Schmp: 90 °C, Lit.^[73]: 83 °C

R_f: 0.30 (CH₂Cl₂/MeOH 9+1)

Die analytischen Daten entsprechen der Literatur.^[29,73,74]

3.3 (5S)-5-[(p-Toluolsulfonyl)oxymethyl]pyrrolidin-2-on (93)**93**C₁₂H₁₅NO₄S 268.90

Eine bei 0 °C gerührte Lösung aus 9.45 g (82.1 mmol) **92** und 1.70 g (13.9 mmol) DMAP in 350 ml Dichlormethan wird mit 16.6 g (164 mmol, 21.0 ml) Triethylamin versetzt. Nach 10 min wird eine Lösung von 31.3 g (164 mmol) Toluol-4-sulfochlorid in 150 ml Dichlormethan zugetropft, auf Raumtemperatur erwärmt und weitere 24 h gerührt. Die Reaktionslösung wird in einen Scheidetrichter überführt und zweimal mit je 200 ml ges. Natriumhydrogencarbonatlösung, 2 N Salzsäure und ges Natriumchloridlösung gewaschen. Nach Trocknen über Natriumsulfat und Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wird das Rohprodukt aus Isopropanol umkristallisiert.

Ausbeute: 15.4 g (57.2 mmol, 70 %; Lit.^[96]: 60 %) farbloser Feststoff

Schmp: 126.5 °C, Lit.^[95]: 117-118 °C (n-Hexan/Ethylacetat)

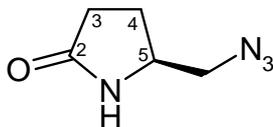
R_f: 0.63 (CH₂Cl₂/MeOH 9+1)

¹H-NMR (400.13 MHz, CDCl₃): δ = 1.75-1.81 (m, 2H, 4-H), 3.30-3.40 (m, 2H, 3-H), 2.45 (s, 3H, Ar-CH₃), 3.82-3.93 (m, 2H, CH₂N₃), 4.05-4.10 (m, 1H, 5-H), 5.93 (br s, 1H, N-H), 7.40 und 7.80 (2d, ³J_{ortho} = 8.2 Hz, 4H, Ar-H).

¹³C-NMR (100.61 MHz, CDCl₃): δ = 21.6 (CH₃-Ar), 21.2 (C-4), 29.1 (C-3), 52.6 (C-5), 71.9 (C-6), 127.9, 130.1, 132.4, 145.4 (Ar-C), 177.6 (CO).

Die analytischen Daten entsprechen der Literatur.^[96]

3.4 (5S)-5-Azidomethylpyrrolidin-2-on (94)



94

C₅H₈N₄O 140.19

Eine Lösung aus 23.1 g (85.9 mmol) **93** und 11.2 g (172 mmol) Natriumazid in 80 ml trockenem DMSO werden 24 h bei 80 °C gerührt. Die Reaktionslösung wird mit 1000 ml Wasser verdünnt, dreimal mit je 150 ml und zweimal mit je 100 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden zweimal mit je 20 ml Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und vom Lösungsmittel i. Vak. befreit.

Ausbeute: 8.30 g (59.2 mmol, 69 %; Lit.^[29]: 90 %) farblose Flüssigkeit

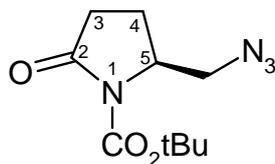
Sdp.: 85-88 °C/0.01 mbar

R_f: 0.47 (CH₂Cl₂/ MeOH 9+1)

¹H-NMR (400.13 MHz, CDCl₃): δ = 1.66- 1.83 (m, 1H, 4-Ha), 2.10-2.35 (m, 3H, 3-H und 4-Hb), 3.22 (dd, ²J_{6a,6b} = 12.3 Hz, ³J_{6a,4} = 6.2 Hz, 1H, CH₂N₃-Ha), 3.38 (dd, ²J_{-Ha,b} = 12.3 Hz, ³J_{6b,4} = 4.7 Hz, 1H, CH₂N₃-Hb), 3.74 (ddd, ³J_{5,4} = 11 Hz, ³J_{5,6a} = 6.2 Hz, ³J_{5,6b} = 4.7 Hz, 1H, 5-H), 7.68 (br s, 1H, N-H).

¹³C-NMR (100.61 MHz, CDCl₃): δ = 23.7 (C-4), 29.6 (C-3), 53.5 (C-5), 55.5 (C-6), 178.8 (C-2).

Die analytischen Daten entsprechen der Literatur.^[29]

3.5 (5S)-5-Azidomethyl-1-*tert*.butoxycarbonyl-pyrrolidin-2-on (95)

95

C₁₀H₁₆N₄O₃ 240.39

Eine Lösung von 8.30 g (59.2 mmol) **94** und 19.4 g (88.7 mmol) Di-*tert*.butyl-dicarbonat in 40 ml Acetonitril wird mit 1.00 g (8.19 mmol) DMAP versetzt und 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird i. Vak. entfernt, der Rückstand in 100 ml Diethylether aufgenommen und sukzessiv zweimal mit je 50 ml 2 N Salzsäure und ges. Natriumchloridlösung gewaschen. Die etherische Lösung wird über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.

Ausbeute: 10.3 g (42.9 mmol, 72 %; Lit.^[29]: 85 %) farbloses Öl

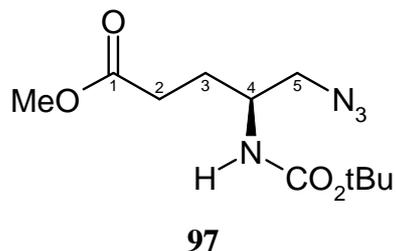
R_f: 0.86 (CH₂Cl₂/ MeOH 9+1)

¹H-NMR (400.13 MHz, CDCl₃): δ = 1.42 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.80 (dddd, ²J_{4a,4b} = 12.9 Hz, ³J_{4a,3b} = 9.8 Hz, ³J_{4a,3a} = 2.9 Hz, ³J_{4a,5} = 2.1 Hz, 1H, 4-Ha), 2.06 (dddd, ²J_{4b,4a} = 12.9 Hz, ³J_{4b,3b} = 10.5 Hz, ³J_{4b,3a} = 9.7 Hz, ³J_{4b,5} = 7.0 Hz, 1H, 4-Hb), 2.30 (ddd, ²J_{3a,3b} = 17.7 Hz, ³J_{3a,4b} = 9.7 Hz, ³J_{3a,4a} = 2.9 Hz, 1H, 3-Ha), 2.57 (ddd, ²J_{3b,3a} = 17.7 Hz, ³J_{3b,4b} = 10.5 Hz, ³J_{3b,4a} = 9.8 Hz, 1H, 3-Hb), 3.42 (dd, ²J_{6a,6b} = 12.4 Hz, ³J_{6a,5} = 3.0 Hz, 1H, 6-Ha), 3.57 (dd, ²J_{6b,6a} = 12.4 Hz, ³J_{6b,5} = 5.5 Hz, 1H, 6-Hb), 4.15 (dddd, ³J_{5,4b} = 7.0 Hz, ³J_{5,6b} = 5.5 Hz, ³J_{5,6a} = 3.0 Hz, ³J_{5,4a} = 2.1 Hz, 1H, 5-H).

¹³C-NMR (100.61 MHz, CDCl₃): δ = 21.2 (C-4), 30.0 (C(CH₃)₃), 31.3 (C-3), 53.6 (C-6), 56.5 (C-5), 83.5 (C(CH₃)₃), 149.8 (NC=O), 173.8 (C-2).

Die übrigen analytischen Daten entsprechen der Literatur.^[29]

3.6 (4S)-5-Azido-4-*tert*.butoxycarbonylamino-pentansäuremethylester (**97**)



In 30 ml trockenem Methanol wird bei 0 °C portionsweise 500 mg (21.7 mmol) Natrium aufgelöst. Das Eisbad wird entfernt und eine Lösung aus 5.00 g (20.8 mmol) **95** in 20 ml MeOH abs. zugetropft. Nach 30 min wird mit konz. HCl vorsichtig neutralisiert und das MeOH im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird in 100 ml Et₂O aufgenommen und über Na₂SO₄ getrocknet. Es wird filtriert, eingengt und das Rohprodukt aus Pentan umkristallisiert.

Ausbeute: 4.81 g (17.7 mmol, 85 %; Lit.^[29]: 82 %) farblose Nadeln,

Schmp: 55 °C

R_f: 0.72 (EtOAc)

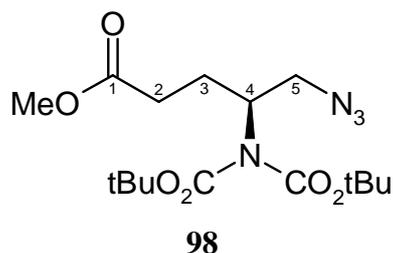
Spez. Drehung: $[\alpha]_D^{25} = -40.4$ (c = 1.1, MeOH)

IR: $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3500-3200 (NH), 2920, 2120 (N₃), 1760-1670 (C=O).

¹H-NMR (400.13 MHz, CDCl₃): δ = 1.43 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.74-1.91 (m, 2H, 3-H), 2.40(t, ³J_{2,3} = 7.3 Hz, 2H, 2-H), 3.39-3.40 (m, 2H, 5-H), 3.68 (s, 3H, OCH₃), 4.58-4.66 (m, 1H, 4-H).

¹³C-NMR (100.61 MHz, CDCl₃): δ = 27.4 (C-3), 28.3 (C(CH₃)₃), 30.6 (C-2), 49.9 (C-5), 51.8 (OCH₃), 54.9 (C-4), 79.8 (C(CH₃)₃), 155.3(NC=O), 173.6 (C-1).

Elementaranalyse: ber.: C 48.52 H 7.40 N 20.58
gef.: C 48.35 H 7.68 N 20.09

3.7 (4S)-5-Azido-4-[di(*tert.*butoxycarbonyl)amino]-pentansäuremethylester (**98**)^[99a]C₁₆H₁₈N₄O₆ 372.42

Eine Lösung aus 6.00 g (22.0 mmol) **97** und 9.60 g (44.0 mmol) Di-*tert.*butyl-dicarbonat in 110 ml Acetonitril wird mit 538 mg (4.41 mmol) DMAP versetzt. Nach 4 und 8 h werden je weitere 4.80 g (22.0 mol) Di-*tert.*butyl-dicarbonat und 538 mg (4.41 mmol) DMAP zugefügt. Nach 24 h wird der Reaktionsansatz vom Lösungsmittel befreit und der Rückstand säulenchromatographisch mit einer Ether/Pentan-Mischung (1+1) gereinigt.

Ausbeute: 7.00 g (18.8 mmol, 85 %) leicht gelbes Öl

R_f: 0.56 (Et₂O/Pentan 1+1)

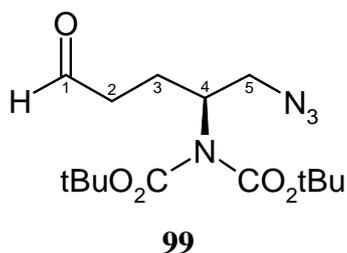
Spez. Drehung: $[\alpha]_D^{23} = -7.1$ (c = 1.1, CHCl₃)

IR: $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2980, 2930, 2090 (N₃), 1740-1670 (C=O).

¹H-NMR (400.13 MHz, CDCl₃): δ = 1.49 (s, 18H, 2*C(CH₃)₃), 1.78-1.98 (m, 1H, 3-Ha), 2.02-2.22 (m, 1H, 3-Hb), 2.38 (t, ³J_{2,3} = 7.5 Hz, 2H, 2-H), 3.33 (dd, ²J_{5a,5b} = 12.4 Hz, ³J_{5a,4} = 5.8 Hz, 1H, 5-Ha), 3.68 (s, 3H, OCH₃), 3.79 (dd, ²J_{5b,5a} = 12.4 Hz, ³J_{5b,4} = 9.0 Hz, 1H, 5-Hb), 4.24-4.40 (m, 1H, 4-H).

¹³C-NMR (100.61 MHz, CDCl₃): δ = 25.2 (C-3), 27.9 (C(CH₃)₃), 30.6 (C-2), 51.7 (OCH₃), 53.3 (C-5), 56.3 (C-4), 82.8 (C(CH₃)₃), 153.0 (NC=O), 173.1 (C-1).

Elementaranalyse: ber.: C 51.60 H 7.58 N 15.04
gef.: C 51.41 H 7.66 N 15.17

3.8 (4S)-5-Azido-4-[di(*tert.*butoxycarbonyl)amino]-pentanal (99**)^[99a]**


C₁₅H₂₆N₄O₅ 342.39

Zu einer -78 °C kalten Lösung aus 7.00 g (18.8 mmol) doppelt geschütztem Ester **98** in 200 ml trockenem Diethylether werden unter Inertgasatmosphäre 21 ml DIBALH (21.0 mmol, 1 M im Hexan) zugetropft. Nach 30 min wird der Überschuss DIBALH durch hinzufügen von 3 ml Wasser zerstört. Die Lösung wird auf Raumtemperatur erwärmt, 20 min weitergerührt und dann über Natriumsulfat getrocknet. Trockenmittel und ausgefallenes Aluminiumhydroxid werden über Cellite abfiltriert, das Lösungsmittel i.V. entfernt und der Rückstand an Kieselgel mit Dichlormethan/Methanol (19+1) chromatographiert.

Ausbeute: 5.79 g (16.9 mmol, 90 %, Lit.^[99a]: 88 %) farbloses Öl

R_f: 0.42 (Et₂O/Pentan 1+1)

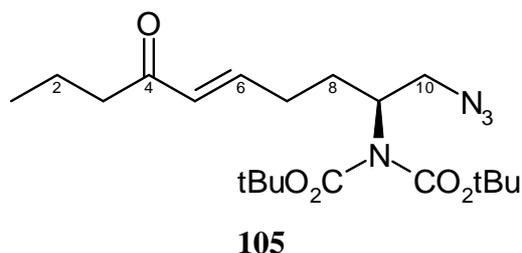
Spez. Drehung: $[\alpha]_D^{23} = -3.8$ (c = 1.0, CHCl₃)

IR: $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2980, 2930, 2820, 2720 (CHO), 2090 (N₃), 1740-1670 (C=O).

¹H-NMR (400.13 MHz, CDCl₃): δ = 1.49 (s, 18H, 2*C(CH₃)₃), 1.87-1.98 (m, 1H, 3-Ha), 2.05-2.20 (m, 1H, 3-Hb), 2.51-2.60 (m, 2H, 2-H), 3.35 (dd, ²J_{5a,5b} = 12.4Hz, ³J_{5a,4} = 5.8 Hz, 1H, 5-Ha), 3.85 (dd, ²J_{5b,5a} = 12.4Hz, ³J_{5b,4} = 9.0 Hz, 1H, 5-Hb), 4.25-4.35 (m, 1H, 4-H).

¹³C-NMR (100.61 MHz, CDCl₃): δ = 22.4 (C-3), 30.0 (C(CH₃)₃), 40.4 (C-4), 53.4 (C-5), 56.3 (C-2), 153.1 (NC=O), 200.8 (C-1).

Elementaranalyse: ber.: C 52.56 H 7.65 N 16.36
gef.: C 52.83 H 7.68, N 16.41

3.9 (E)-(9S)-10-Azido-9-(di-tert.butoxycarbonyl)amino-dec-5-en-4-on (105)

Unter Schutzgas werden 22 mg (0.526 mmol, 1.1 Äq.) Lithiumchlorid (aus MeOH umkristallisiert) in 7 ml trockenem Acetonitril suspendiert. Zu der Suspension werden 117 mg (0.526 mmol, 1.1 Äq.) HWE-Reagenz **104** addiert. Die nun klare Lösung wird unter erneuter Trübung mit 67 mg (0.438 mmol, 1.0 Äq.) DBU versetzt. Der Niederschlag löst sich bei Zugabe von 150 mg (0.438 mmol) **99** wieder. Nach zwei Stunden wird die Reaktion durch Zugabe von 3 ml ges. Ammoniumchloridlösung abgestoppt und das Gemisch in einen Scheidetrichter übergeführt. Die wässrige Phase wird abgetrennt und zweimal mit je 5 ml Diethylether extrahiert. Die organische Phase wird mit 10 ml Diethylether verdünnt und nacheinander mit je 5 ml 1 N Salzsäure und ges. Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt (Diethylether/Pentan 3+1).

Ausbeute: 160 mg (0.390 mmol, 89 %) farbloses Öl

R_f : 0.64 (Et₂O/Pentan 3+1)

Spez. Drehung: $[\alpha]_D^{20} = +25.4$ (c = 0,01345 in CHCl₃)

IR: $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹): 2980, 2920 (m, CH), 2100 (m, N₃), 1740, 1690 (s, C=O), 1620 (m, C=C).

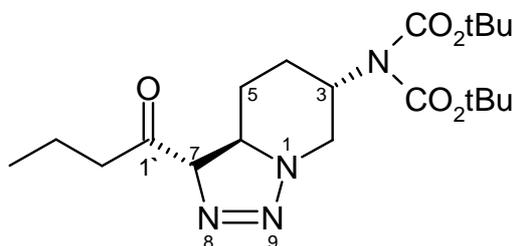
¹H-NMR (400.13 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 0.84 (t, ³J_{1,2} = 7.3 Hz, 3H, 1-H), 1.43 (s, 18H, C(CH₃)₃), 1.50-1.60 (m, 3H, 2-H und 8-Ha), 1.88-1.98 (m, 1H, 8-Hb), 2.11-2.21 (m, 2H, 7-H), 2.42 (t, ³J_{3,2} = 7.3 Hz, 2H, 3-H), 3.22 (dd, ²J_{10a,10b} = 12.4 Hz, ³J_{10a,9} = 5.8 Hz, 1H, 10-Ha),

3.68 (dd, ${}^2J_{10b,10a} = 12.4$ Hz, ${}^3J_{10b,9} = 9.0$ Hz, 1H, 10-Hb), 4.15-4.25 (m, 1H, 9-H), 6.06 (d, ${}^3J_{5,6} = 15.9$ Hz, 1H, 5-H), 6.86 (dt, ${}^3J_{6,5} = 15.9$ Hz, ${}^3J_{6,7} = 6.9$ Hz, 1H, 6-H).

${}^{13}\text{C-NMR}$ (100.61 MHz, CDCl_3): δ (ppm)= 13.8 (C-1), 17.6 (C-2), 28.0 ($\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$), 28.7 (C-8), 29.1 (C-7), 42.1 (C-3), 53.5 (C-10), 56.4 (C-9), 82.9 ($\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$), 131.0 (C-5), 145.1 (C-6), 153.1 (C=O), 200.5 (C-4).

LOOP-ESI-MS: ber.: 410.5 für $[\text{C}_{20}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_5]$
gef.: 411.2 für $[\text{C}_{20}\text{H}_{35}\text{N}_4\text{O}_5]^+$

3.10 (3*S*,6*R*,7*S*)-3-(Di-*tert*.Butoxycarbonyl)amino-1,8,9-triazabicyclo[4.3.0]-non-8-en-7-butan-1'-on (106)



106

$C_{20}H_{34}N_4O_5$ 410.51

Vorschrift siehe 3.9, Reaktionsdauer 5 Tage

Ausbeute: 18 mg (0.044 mmol, 10 %) farbloses Öl
72 mg (0.175 mmol, 40 %) Edukt, je 36 mg (0,088 mmol, 20 %) **107**
und **108**

R_f: 0.40 (Et₂O/Pentan 3+1)

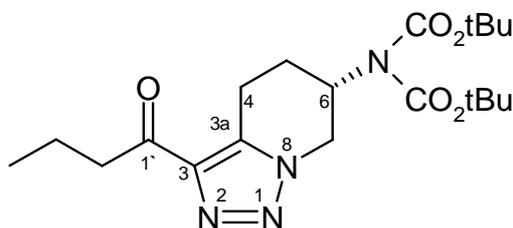
IR: $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2978, 2933 (m, CH), 1739, 1698 (s, C=O), 1366, 1342 (s, C(CH₃)₃).

¹H-NMR (400.13 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 0.86 (t, ³J_{4',3'}} = 7.3 Hz, 3H, 4'-H), 1.18-1.28 (dddd, ²J_{5a,5e} = ³J_{5a,6} = 12.0 Hz, ³J_{5a,4a} = 13.0 Hz, ³J_{5a,4e} = 3.5 Hz 1H, 5-H_a), 1.43 (s, 18H, C(CH₃)₃), 1.51-1.64 (m, 3H, 3'-H und 5-H_e), 1.74-1.78 (m, 1H, 4-H_e), 2.15 (dq, ²J_{4a,4e} = ³J_{4a,5a} = 13.0 Hz, ³J_{4a,3} = 12.4 Hz, ³J_{4a,5e} = 3.5 Hz, 1H, 4-H_a), 2.58 (t, ³J_{2',3'}} = 7.3 Hz, 2H, 2'-H), 3.76 (dt, ³J_{6,5a} = 11.9 Hz, ³J_{6,5e} = ³J_{7,6} = 4.8 Hz, 1H, H-6), 3.84 (dd, ²J_{2a,2b} = 12.6 Hz, ³J_{2a,3} = 11.6 Hz, 1H, 2-H_a), 4.01 (ptt, ³J_{3,2a} = 11.4 Hz, ³J_{3,4a} = 11.9 Hz, ³J_{3,4e} = ³J_{3,2e} = 4 Hz, 1H, 3-H), 4.31 (dd, ³J_{2e,2a} = 12.6 Hz, ³J_{2e,3} = 4.8 Hz, 1H, 2-H_e), 4.61 (d, ³J_{7,6} = 4.9 Hz, 1H, 7-H).

¹³C-NMR (100.61 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 13.8 (C-4'), 18.2 (C-3'), 26.5 (C-5), 28.2 (C(CH₃)₃), 29.1 (C-4), 42.8 (C-2'), 48.6 (C-2), 53.4 (C-3), 54.4 (C-6), 82.9 (C(CH₃)₃), 89.9 (C-7), 152.8 (NC=O), 204.2 (C-1').

LOOP-ESI-MS: ber.: 410.5 für [C₂₀H₃₄N₄O₅]
gef.: 411.7 für [C₂₀H₃₅N₄O₅]⁺

**3.11 (6*S*)-1'-(6-(Di-*tert*.Butoxycarbonyl)amino-4,5,6,7-tetrahydro-[1,2,3]triazolo
[1,5-*a*]pyridin-3-yl)-butan-1'-on (107)**



107

C₂₀H₃₂N₄O₅ 408.50

Vorschrift siehe 3.9, Reaktionsdauer 5 Tage

Ausbeute: 36 mg (0.088 mmol, 20 %) farbloser Feststoff

Schmp.: 68 °C

R_f: 0.60 (Et₂O/Pentan 3+1)

Spez. Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -9.9$ (c = 0.0223 in CHCl₃)

IR: $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2974, 2934 (w, CH), 1734 (m, C=O), 1697 (s, C=O), 1682 (m, C=C), 1342 (s, C(CH₃)₃), 1129, 1108 (C-O).

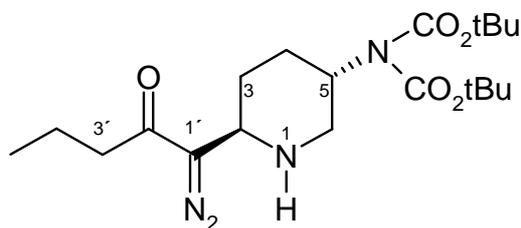
¹H-NMR (400.13 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 1.00 (t, ³J_{4',3'} = 7.3 Hz, 3H, 4'-H), 1.52 (s, 18H, C(CH₃)₃), 1.77 (sex, ³J_{3',4'} = ³J_{3',2'} = 7.4 Hz, 2H, 3'-H), 2.07-2.15 (m, ²J_{5e,5a} = 12.4 Hz, ³J_{5e,4a} = 6.4 Hz, 1H, 5-H_e), 2.43 (m, 1H, 5-H_a), 2.95 (ddd, ²J_{4a,4e} = 18.4 Hz, ³J_{4a,5a} = 12.0 Hz, ³J_{4a,5e} = 6.3 Hz, 1H, 4-H_a), 3.09 (t, ³J_{2',3'} = 7.4 Hz, 2H, 2'-H), 3.47 (ddd, ²J_{4e,4a} = 18.4 Hz, ³J_{4e,5a} = 5.6 Hz, ³J_{4e,5e} = 1.9 Hz, 1H, 4-H_e), 4.57-4.72 (m, ³J_{6,7a} = 12.8 Hz, ³J_{6,7e} = 4.7 Hz, 3H, 6-H und 7-H).}}}}}}}}}}}}}}

¹³C-NMR (100.61 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 13.8 (C-4'), 17.5 (C-3'), 20.7 (C-4), 23.4 (C-5), 28.3 (C(CH₃)₃), 41.4 (C-7), 47.6 (C-2'), 50.7 (C-6), 83.5 (C(CH₃)₃), 136.7 (C-3), 142.2 (C-3a), 152.5 (NC=O), 196.5 (C-1').

Elementaranalyse (%): ber.: C 58.81 H 7.90 N 13.72
gef.: C 58.16 H 7.86 N 13.38

LOOP-ESI-MS: ber.: 408.5 für $[\text{C}_{20}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_5]$
gef.: 409.3 für $[\text{C}_{20}\text{H}_{33}\text{N}_4\text{O}_5]^+$

**3.12 (2*R*,5*S*)-1'-Diazoo-1'-(5-(di-*tert*.butoxycarbonyl)amino-piperidin-2-yl)-pentan-2'-on
(108)**



108

C₂₀H₃₄N₄O₅ 410.51

Ausbeute: 36 mg (0.088 mmol, 20 %) gelbes Öl

R_f: 0.35 (Et₂O/PE 3+1)

Spez. Drehung: $[\alpha]_D^{20} = +22.2$ (c = 0.1113 in CHCl₃)

IR: $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2974, 2931, 2876 (m, CH), 2075 (m, N₂), 1740 (m, C=O), 1702 (s, C=O), 1634 (m, C=N), 1342 (s, C(CH₃)₃).

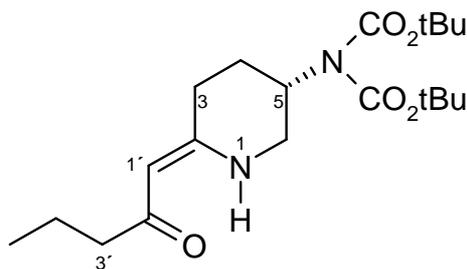
¹H-NMR (400.13 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 0.88 (t, ³J_{5',4'}} = 7.4 Hz, 3H, 5'-H), 1.19 (br, s, 1H, NH), 1.42 (s, 19H, C(CH₃)₃, 3-H_a), 1.59 (sex, ³J_{4',5'}} = ³J_{4',3'}} = 7.4 Hz, 2H, 4'-H), 1.82 (br, d, ²J_{3e,3a}} = 10.7 Hz, 1H, 3-H_e), 1.88 (brd, ²J_{4e,4a}} = 12.3 Hz, 1H, 4-H_e), 2.08 (pdq, ²J_{4a,4e}} = 12.6 Hz, ³J_{4a,5'}} = 12.2 Hz, 1H, 4-H_a), 2.39 (t, ³J_{3',4'}} = 7.4 Hz, 2H, 3'-H), 3.01 (brdd, ²J_{6e,6a}} = 10.8 Hz, ³J_{6e,5}} = 2.0 Hz, 1H, 6-H_e), 3.20 (pt, ²J_{6a,6e}} = 10.9 Hz, ³J_{6a,5}} = 11.1 Hz, 1H, 6-H_a), 3.65 (br, d, ³J_{2,3a}} = 10.1 Hz, 1H, 2-H), 4.05 (ptt, ³J_{5,6a}} = 11.4 Hz, ³J_{5,4a}} = 11.9 Hz, ³J_{5,4e}} = ³J_{5,6e}} = 4 Hz, 1H, 5-H).

¹³C-NMR (100.61 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 13.7 (C-4'), 15.3 (C-3'), 27.8 (C-4), 28.0 (C(CH₃)₃), 30.3 (C-3), 40.2 (C-2'), 49.3 (C-6), 49.8 (C-2), 54.0 (C-5), 71.5 (C-1')*, 153.1, (NC=O), 193.7 (C-2')*.

*Die Kohlenstoff-Atome sind aufgrund schlechten Relaxationsverhaltens schwer detektierbar.

LOOP-ESI-MS: ber.: 410.5 für [C₂₀H₃₄N₄O₅]
gef.: 411.3 für [C₂₀H₃₅N₄O₅]⁺

3.13 (5S)-1'-(5-(Di-tert.butoxycarbonyl)amino-piperidin-2-yliden)-pentan-2'-on (109)



109

C₂₀H₃₄N₂O₅ 382.50

Ein Lösung von 320 mg (0.78 mmol) (**108**) in 5 ml Dichlormethan wird mit einer Mikrospatelspitze Rhodium(II)acetat über Nacht gerührt. Das Lösungsmittel wird abdestilliert und der Rückstand an Kieselgel (Et₂O/PE 1+1) chromatografiert. Das erhaltene zähe gelbe Öl wird in 10 ml Pentan gelöst und im Gefrierschrank auskristallisiert.

Ausbeute: 179 mg (46.8 mmol, 60 %) farbloser Feststoff

Schmp.: 61 °C

R_f: 0.32 (Et₂O/PE 1+1)

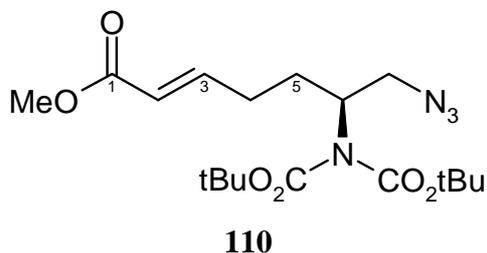
Spez. Drehung: $[\alpha]_D^{20} = +7.6$ (c = 0.1158 in CHCl₃)

IR: $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2977, 2960, 2933 (m, CH), 1737(m, C=O), 1698 (s, C=O), 1606 (s, C=C), 1573 (s, C=O), 1350 (s, C(CH₃)₃).

¹H-NMR (400.13 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 0.89 (t, ³J_{5',4'}} = 7.4 Hz, 3H, 5'-H), 1.45 (s, 18H, C(CH₃)₃), 1.53 (sex, ³J_{4',5'}} = ³J_{4',3'}} = 7.4 Hz, 2H, 4'-H), 1.80-1.88 (m, 1H, 4-H_e), 2.06-2.15 (m, 1H, 4-H_a), 2.15 (t, ³J_{3',4'}} = 7.4 Hz, 2H, 3'-H), 2.42 (ddd, ²J_{3a,3e} = 16.6 Hz, ³J_{3a,4a} = 10.0 Hz, ³J_{3a,4e} = 5.6 Hz, ⁴J_{3a,1'} = 2.4 Hz, 1H, 3-H_a), 2.52 (dt, ²J_{3e,3a} = 16.6 Hz, ³J_{3e,4e} = ³J_{3e,4a} = 5.4 Hz, 1H, 3-H_e), 3.35 (dt, ²J_{6e,6a} = 11.5 Hz, ³J_{6e,NH} = 5.6 Hz, ³J_{6e,5} = 4.6 Hz, 1H, 6-H_e), 3.56 (pdt, ²J_{6a,6e} = ³J_{6a,5} = 11.5 Hz, ³J_{6a,NH} = 0.8 Hz, 1H, 6-H_a), 4.29-4.38 (ptt, ³J_{5,6a} = ³J_{5,4a} = 11.5 Hz, ³J_{5,6e} = 4.8 Hz, ³J_{5,4e} = 5.6 Hz, 1H, 5-H), 4.89 (s, 1H, 1'-H), 10.9 (br, s, 1H, NH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100.61 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 14.0 (C-5'), 19.5 (C-4'), 23.8 (C-4), 28.2 (C(CH₃)₃), 29.3 (C-3), 42.4 (C-6), 43.9 (C-3'), 51.0 (C-5), 82.8 (C(CH₃)₃), 92.9 (C-1') 153.0 (NC=O), 162.8 (C-2), 197.8 (C-2').

Elementaranalyse (%) :	ber.:	C 62.80	H 8.96	N 7.32
	gef.:	C 62.64	H 9.03	N 7.41

**3.14 (E)-(6S)-7-Azido-6-[di-(tert.butoxycarbonyl)amino]-hept-2-en-säuremethylester
(110)**

C₁₈H₃₀N₄O₆ 398.46

Methode A: 150 mg (0.438 mmol) Aldehyd **99** werden in 5 ml Dichlormethan gelöst und mit 220 mg (0.657 mmol) Wittig-Reagenz **102** eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der Rückstand durch Säulenchromatographie an Kieselgel mit Diethylether/Pentan (9+1) gereinigt.

Ausbeute: 160 mg (0.402 mmol, 92 %) farbloses Öl

Methode B: In 160 ml trockenem Acetonitril werden unter Stickstoff-Atmosphäre 565 mg (13.33 mmol) LiCl abs. suspendiert, sukzessive 2.80 g (13.33 mol) Methyl-HWE-Reagenz **111**, 1.85 g (12.12 mmol) DBU abs. und 4.15 g (12.12 mmol) Aldehyd **99** zugefügt und 10 Tage bei Raumtemperatur gerührt. Der Ansatz wird 10 ml gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung und 50 ml Wasser verdünnt, das Gemisch zweimal mit 50 ml Diethylether extrahiert, die Extrakte über Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch (EtOAc/PE 1+1) gereinigt

Ausbeute: 2.60 g (6.52 mmol, 54 %) farbloses Öl
350 mg (0.88 mmol, 9 %) **112**, 1.15 g (2.89 mmol, 24 %) **113**

R_f: 0.65 (Et₂O/Pentan 9+1 oder EtOAc/PE 1+1)

Spez. Drehung: $[\alpha]_D^{20} = +71.1$ (c = 0.1495 in CHCl₃)

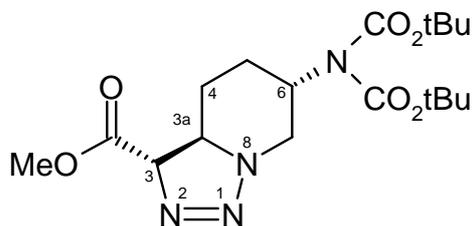
IR: $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2980, 2937 (m, CH), 2097 (m, N₃), 1724, 1698 (s, C=O), 1658 (m, C=C), 1342 (s, C(CH₃)₃).

$^1\text{H-NMR}$ (400.13 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 1.49 (s, 18H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.61-1.70 (m, 1H, 5-Ha), 1.95-2.05 (m, 1H, 5-Hb), 2.22-2.30, (m, 2H, 4-H), 3.31 (dd, $^2J_{7a,7b} = 12.4$ Hz, $^3J_{7a,6} = 4.8$ Hz, 1H, 7-Ha), 3.72 (s, 3H, OCH_3), 3.78 (m, $^2J_{7b,7a} = 12.4$ Hz, 1H, 7-Hb), 4.25-4.33 (m, 1H, 6-H), 5.84 (dt, $^3J_{2,3} = 15.7$ Hz, $^4J_{2,4} = 1.5$ Hz 1H, 2-H), 6.93 (dt, $^3J_{3,2} = 15.7$ Hz, $^3J_{3,4} = 5.8$ Hz, 1H, 3-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100.61 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 28.0 (C-5), 28.5 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 29.0 (C-4), 51.4 (OCH_3), 53.5 (C-7), 56.5 (C-6), 82.8 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 121.7 (C-2), 147.7 (C-3), 153.1 ($\text{NC}=\text{O}$), 166.8 (C-1).

Elementaranalyse (%):	ber.:	C 54.26	H 7.59	N 14.06
	gef.:	C 55.02	H 7.33	N 13.43

**3.15 (3*S*,3*aR*,6*S*)-Methyl-(6-(di-*tert*.Butoxycarbonyl)amino-[1,2,3]triazolo
[1,5-*a*]piperidin-3-yl)-carboxylat (112)**



112

C₁₈H₃₀N₄O₆ 398.46

Vorschrift siehe 3.14, Methode B

Ausbeute: 350 mg (0.88 mmol, 9 %) blassgelber Feststoff

Schmp.: 86 °C

R_f: 0.48 (EtOAc/PE 1+1)

Spez. Drehung: $[\alpha]_D^{20} = +344.0$ (c = 0.0772 in CHCl₃)

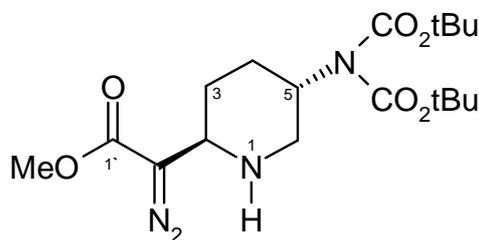
IR: $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2983, 2949 (m, CH), 1738, 1700 (s, C=O), 1350, 1333 (s, C(CH₃)₃).

¹H-NMR (400.13 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 1.31 (pdq, ²J_{4a,4e} = ³J_{4a,5a} = 13.1 Hz, ³J_{4a,3a} = 12.3 Hz, ³J_{4a,5e} = 3.4 Hz, 1H, 4-H_a), 1.44 (s, 18H, C(CH₃)₃), 1.74 (dq, ²J_{4e,4a} = 13.1 Hz, ³J_{4e,5a} = ³J_{4e,5e} = ³J_{4e,3a} = 3.5 Hz, 1H, 4-H_e), 1.79-1.86 (m, ²J_{5e,5a} = 12.8 Hz, 1H; 5-H_e), 2.14 (pdq, ²J_{5a,5e} = ³J_{5a,4a} = ³J_{5a,6} = 12.3 Hz, ³J_{5a,4e} = 3.3 Hz, 1H, 5-H_a), 3.73 (ddd, ³J_{3a,4a} = 11.3 Hz, ³J_{3a,4e} = 4.6 Hz, ³J_{3a,3} = 5.3 Hz, 1H, 3a-H), 3.74 (s, 3H, OCH₃), 3.92 (pt, ²J_{7a,7b} = 12.7 Hz, ³J_{7a,6} = 11.6 Hz, 1H, 7-H_a), 4.06 (dddd, ³J_{6,7a} = 11.6 Hz, ³J_{6,5a} = 12.0 Hz, ³J_{6,7e} = 4.3 Hz, ³J_{6,5a} = 3.8 Hz, 1H, 6-H), 4.37 (dd, ²J_{7a,7e} = 12.7 Hz, ³J_{7e,6} = 4.5 Hz, 1H, 7-H_e), 4.70 (d, ³J_{3,3a} = 5.3 Hz, 1H, 3-H).

¹³C-NMR (100.61 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 26.4 (C-5), 28.0 (C(CH₃)₃), 28.6 (C-4), 48.7 (C-7), 52.7 (C-6), 53.4 (OCH₃), 56.5 (C-3a), 82.2 (C(CH₃)₃), 82.9 (C-3), 152.8 (NC=O), 168.5 (C=O).

Elementaranalyse (%):	ber.:	C 54.26	H 7.59	N 14.06
	gef.:	C 54.38	H 6.76	N 13.64

**3.16 (2*R*,5*S*)-Methyl-2'-[(5-(di-*tert*.butoxycarbonyl)amino)-piperidin-2-yl]-diazooacetat
(113)**



113

C₁₈H₃₀N₄O₆ 398.46

Vorschrift siehe 3.14, Methode B

Ausbeute: 1.15 g (2.89 mmol, 24 %) gelber Feststoff

Schmp.: 78 °C

R_f: 0.38 (EtOAc/PE 1+1)

Spez. Drehung: $[\alpha]_D^{20} = +21.1$ (c = 0.1282 in CHCl₃)

IR: $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3330 (w, NH), 2972, 2935, 2886 (w, CH), 2088 (m, N₂), 1745 (m, C=O), 1696 (s, C=O), 1347 (s; C(CH₃)₃).

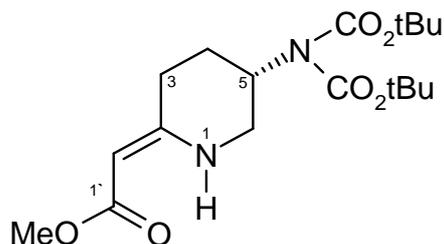
¹H-NMR (400.13 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 1.48 (s, 19H, C(CH₃)₃, 3-H_a), 1.82-1.93 (m, 3H, 3-H_e, 4-H_e, NH), 2.10 (dq, ²J_{4e,4a}, ³J_{4a,5}, ³J_{4a,3a} = 13.2 Hz, 12.6 Hz, 12.4 Hz, ³J_{4a,3e} = 4.1 Hz, 1H, 4-H_a), 3.02 (ddd, ²J_{6e,6a} = 11.0 Hz, ³J_{6e,5} = 4.0 Hz, ⁴J_{6e,4e} = 1.8 Hz, 1H, 6-H_e), 3.21 (pt, ²J_{6a,6e} = ³J_{6a,5} = 11.0 Hz, 1H, 6-H_a), 3.53 (dd, ³J_{2,3a} = 11.0 Hz, ³J_{2,3e} = 2.3 Hz, 1H, 2-H), 3.74 (s, 3H, OCH₃), 4.05 (ptt, ³J_{5,4a} = 11.8 Hz, ³J_{5,6a} = 11.4 Hz, ³J_{5,4e} = ³J_{5,6e} = 4.0 Hz, 1H, 5-H).

¹³C-NMR (100.61 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 27.8 (C-4), 28.0 (C(CH₃)₃), 30.2 (C-3), 49.3 (C-6), 50.6 (C-5), 51.9 (OCH₃), 54.1 (C-2), 61.0 (C-2)*, 82.3 (C(CH₃)₃), 153.1 (NC=O), 166.8 (C=O).

* Der Kohlenstoff ist nur schwer detektierbar.

Elementaranalyse (%):	ber.:	C 54.26	H 7.59	N 14.06
	gef.:	C 54.82	H 7.65	N 13.38

3.17 (5S)-Methyl-2`-[(5-(di-tert.butoxycarbonyl)amino)-piperidin-2-yliden]-acetat (114)



114

C₁₈H₃₀N₂O₆ 370.44

Eine Lösung von 1.15 g (2.89 mmol) Diazo-Ester **113** in 20 ml Dichlormethan wird mit 5 mg Rhodium(II)acetat-Dimer versetzt und 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Abrotieren des Lösungsmittels wird säulenchromatographisch an Kieselgel aufgearbeitet (Et₂O/Pentan 3+1).

Ausbeute: 910 mg (2.46 mmol, 85 %) farbloser Feststoff

Schmp.: 76 °C

R_f: 0.70 (Et₂O/Pentan 3+1)

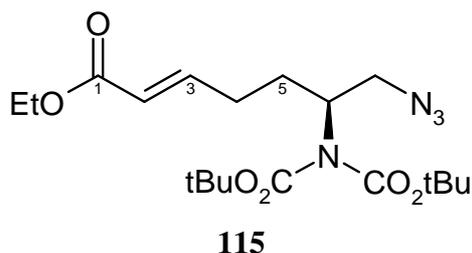
Spez. Drehung: $[\alpha]_D^{20} = +28.3$ (c = 0.1376 in CHCl₃)

IR: $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2879 (w, CH), 1740 (m, C=O), 1704 (s, C=O), 1647, 1608 (m, C=C), 1351 (s, C(CH₃)₃).

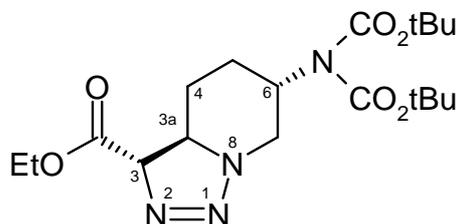
¹H-NMR (400.13 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 1.48 (s, 18H, C(CH₃)₃), 1.88 (m, ²J_{4e,4a} = 12.7 Hz, ³J_{4e,3a} = 5.8 Hz, ³J_{4e,3e} = 6.1 Hz, 1H, 4-H_e), 2.04-2.15 (m, 1H, 4-H_a), 2.39 (ddd, ²J_{3a,3e} = 16.0 Hz, ³J_{3a,4a} = 9.3 Hz, ³J_{3a,4e} = 5.6 Hz, 1H, 3-H_a), 2.54 (ptd, ²J_{3e,3a} = 16.0 Hz, ³J_{3e,4e} = 5.8 Hz, ³J_{3e,4a} = 5.6 Hz, 1H, 3-H_e), 3.35 (ddd, ²J_{6e,6a} = 11.7 Hz, ³J_{6e,NH} = 4.3 Hz, ³J_{6e,5} = 5.3 Hz, 1H, 6-H_e), 3.58 (dd, ²J_{6a,6e} = 11.7 Hz, ³J_{6a,7} = 11.0 Hz, 1H, 6-H_a), 3.61 (s, 3H, OCH₃), 4.40 (tt, ³J_{5,6a} = 10.3 Hz, ³J_{5,4a} = 10.1 Hz, ³J_{5,6e} = ³J_{5,4e} = 6.0 Hz, 1H, 5-H), 4.44 (s, 1H, 2`-H), 8.61 (br, s, 1H, NH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100.61 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 24.3 (C-4), 28.0 ($\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$), 29.2 (C-3), 42.6 (C-6), 49.9 (OCH_3), 51.3 (C-5), 80.2 (C-2'), 82.8 ($\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$), 152.8 ($\text{NC}=\text{O}$), 161.9 (C-2), 170.9 ($\text{C}=\text{O}$).

Elementaranalyse (%) :	ber.:	C 58.36	H 8.16	N 7.56
	gef.:	C 58.36	H 8.20	N 7.53

3.18 (*E*)-(6*S*)-7-Azido-6-[di-(*tert*.butoxycarbonyl)amino]-hept-2-en-säureethylester (**115**)C₁₉H₃₂N₄O₆ 412.48Vorschrift analog 3.9, 4.38 mmol Aldehyd **99** und Ethyl-HWE-Reagenz **119****Ausbeute:** 1.63 g (3.94 mmol, 90 %, Lit.^[51g,99a]: 81 %) farbloses Öl**R_f:** 0.65 (Et₂O/Pentan 3+1)**IR:** $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2980, 2937 (m, CH), 2097 (m, N₃), 1724, 1698 (s, C=O), 1658 (m, C=C), 1342 (s, C(CH₃)₃).**¹H-NMR (400.13 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) = 1.21 (t, ³J_{CH₃,CH₂O} = 7.2 Hz, 3H, CH₃), 1.44 (s, 18H, C(CH₃)₃), 1.54-1.62 (m, 1H, 5-Ha), 1.90-1.98 (m, 1H, 5-Hb), 2.14-2.22 (m, 2H, 4-H), 3.24 (dd, ²J_{7a,7b} = 12.4 Hz, ³J_{7a,6} = 4.7 Hz, 1H, 7-Ha), 3.72 (s, 3H, OCH₃), 3.78 (dd, ²J_{7b,7a} = ³J_{7b,6} = 3.2 Hz, 1H, 7-Hb), 4.11 (q, ³J_{OCH₂,CH₃} = 7.2 Hz, 2H, OCH₂), 4.12-4.25 (m, 1H, 6-H), 5.76 (dt, ³J_{2,3} = 15.6 Hz, ⁴J_{2,4} = 1.5 Hz, 1H, 2-H), 6.85 (dt, ³J_{3,2} = 15.6 Hz, ³J_{3,4} = 6.9 Hz, 1H, 2-H).**¹³C-NMR (100.61 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) = 14.2 (CH₃), 28.0 (C(CH₃)₃), 28.5 (C-5), 28.9 (C-4), 51.4 (O-CH₃), 53.5 (C-7), 56.5 (C-6), 62.7 (OCH₂), 82.8 (C(CH₃)₃), 122.1 (C-2), 147.7 (C-3), 153.8 (NC=O), 166.3 (C-1).Die weiteren analytischen Daten entsprechen denen der Literatur.^[99a]

3.19 (3*S*,3*aR*,6*S*)-Ethyl-[6-(di-*tert*.butoxycarbonyl)amino-3,3*a*,4,5,6,7-hexahydro-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl]-carboxylat (116)

**116**C₁₉H₃₂N₄O₆ 412.48

Eine Lösung von 1.00 g (2.42 mmol) Ethylester **115** in 30 ml Dichlormethan wird 10 Tage bei Raumtemperatur gerührt, das Lösungsmittel i. Vak. entfernt und der Rückstand an Kieselgel chromatographisch gereinigt (Et₂O/Pentan 3+1).

Ausbeute: 103 mg (0.25 mmol, 10 %) leicht gelber Feststoff
497 mg (1.41 mmol, 50 %, Edukt), 300 mg (0.73 mmol, 30 %, **117**)

Schmp.: 103°C, Lit.^[51g]: 106-109°C

R_f: 0.42 (Et₂O/Pentan 3+1)

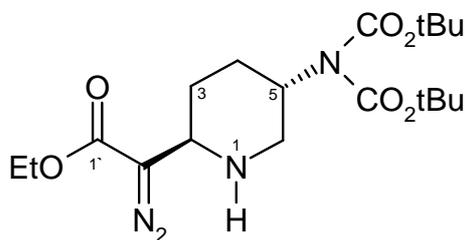
Spez. Drehung: $[\alpha]_D^{20} = +329.7$ (c = 0.0118 in CHCl₃)
[Lit.^[51g]: $[\alpha]_D^{25} = +360$ (c = 0.5 in CHCl₃)]

IR: $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2983, 2944 (w, CH), 1736 (s, C=O), 1799 (m, C=O), 1347 (m, C(CH₃)₃), 1231, 1148 (s, C-O).

Elementaranalyse (%):	ber.:	C 55.33	H 7.82	N 13.58
	gef.:	C 55.44	H 7.77	N 12.73

Die weiteren analytischen Daten entsprechen denen der Literatur^[51g].

**3.20 (2*R*,5*S*)-Ethyl-2`-[5-(di-*tert*.butoxycarbonyl)amino]-piperidin-2-yl]-diazooacetat
(117)**

**117**C₁₉H₃₂N₄O₆ 412.48

Methode siehe 3.19

Ausbeute: 300 mg (0.73 mmol, 30 %) gelber Feststoff**Schmp.:** 92 °C**R_f:** 0.35 (Et₂O/Pentan 3+1)**Spez. Drehung:** $[\alpha]_D^{20} = +22.2$ (c = 0.0601 in CHCl₃)**IR:** $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2873, 2934 (m, CH), 2095 (m, N₂), 1740 (m, C=O), 1698 (s, C=O), 1345 C(CH₃)₃.

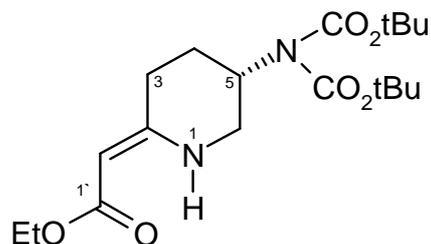
¹H-NMR (400.13 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 1.20 (t, ³J_{CH₃,CH₂O} = 7.1 Hz, 3H, CH₃), 1.43 (s, 19H, C(CH₃)₃ und 3-H_a), 1.78-1.87 (m, 2H, 3-He, 4-He), 1.92 (br, 1H, NH), 2.04 (1H, 4-H_a), 2.98 (ddd, ²J_{6e,6a} = 11.0 Hz, ³J_{6e,5} = 3.9 Hz, ⁴J_{6e,4e} = 1.7 Hz, 1H, 6-He), 3.15 (pt, ²J_{6a,6e} = ³J_{6a,5} = 11.0 Hz, 1H, 6-H_a), 3.48 (dd, ³J_{2,3a} = 11.6 Hz, ³J_{2,3e} = 2.4 Hz, 1H, 2-H), 3.95-4.04 (m, 1H, 5-H), 4.15 (q, ³J_{CH₂O,CH₃} = 7.1 Hz, 2H, OCH₂).

¹³C-NMR (100.61 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 13.7 (CH₃), 27.1 (C-4), 27.6 (C(CH₃)₃), 29.3 (C-3), 48.5 (C-6), 49.8 (C-5), 53.3 (C-2), 59.6 (C-2`)*, 60.0 (OCH₂), 81.7 (C(CH₃)₃), 152.3 (NC=O), 165.6 (C-1`).

* Das Kohlenstoff-Atom ist nur schwer detektierbar

Elementaranalyse (%):	ber.:	C 55.33	H 7.82	N 13.58
	gef.:	C 55.76	H 7.84	N 12.94

3.21 (5S)-Ethyl-2`-[(5-(di-*tert*.butoxycarbonyl)amino)-piperidin-2-yliden]-acetat (**118**)

**118**C₁₉H₃₂N₂O₆ 384.47

Eine Lösung von 300 mg (0.73 mmol) Diazo-Ester **117** in 5 ml Dichlormethan wird mit einer Mikrospatelspitze Rhodium(II)acetat versetzt, 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wird chromatographisch an Kieselgel gereinigt (Et₂O/Pentan 1+1).

Ausbeute: 233 mg (0.61 mmol, 83%) farbloser Feststoff, Lit.^[51g]: 49%

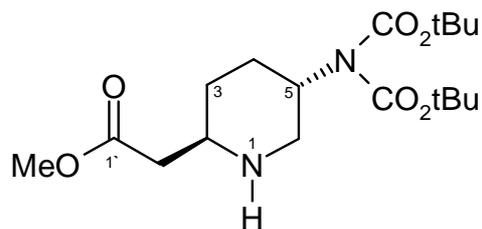
Schmp.: 63°C, Lit.^[51g]: farbloses Öl

R_f: 0.50 (Et₂O/Pentan 1+1)

Spez. Drehung: $[\alpha]_D^{20} = +26.5$ (c = 0.1227 in CHCl₃)
Lit.^[51g]: $[\alpha]_D^{25} = +28.1$ (c = 1.05 in CHCl₃)

IR: $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2977, 2957, 2936 (m, CH), 1735 (m C=O), 1699 (s, C=O), 1608 (s, C=C), 1351, 1335 (s, C(CH₃)₃).

Die weiteren analytischen Daten entsprechen denen der Literatur^[51g].

3.22 (2*R*,5*S*)-Methyl-2'-[5-(di-*tert*.butoxycarbonyl)amino-piperidin-2-yl]-acetat (**119**)**119**C₁₈H₃₂N₂O₆ 372.46

Methode A: Eine Lösung von 500 mg (1.25 mmol) Diazoester **113** in 20 ml Methanol wird in einem Hydrierautoklaven bei 50 bar Wasserstoffdruck drei Stunden mit 50 mg (0.50 mmol) Pd/C (10%) hydriert. Der Katalysator wird abfiltriert, die Lösung eingengt und der Rückstand säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (EtOAc/PE 3+1).

Ausbeute: 303 mg (0.81 mmol, 65 %), farbloses zähes Öl

Methode B: Eine Lösung von 100 mg (0.27 mmol) vinylogem Urethan **114** wird in 5 ml Methanol in einem Hydrierautoklaven bei 50 bar Wasserstoffdruck 6 Tage mit 10 mg (0.10 mmol) Pd/C (10%) hydriert. Der Katalysator wird abfiltriert, die Lösung eingengt und der Rückstand säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (EtOAc/PE 3+1).

Ausbeute: 16 mg (0.043 mmol, 16 %) farbloses zähes Öl
55 mg (0.148 mmol, 55 %) farbloses zähes Öl **120**

R_f: 0.29 (EtOAc/PE 3+1)

Spez. Drehung: $[\alpha]_D^{20} = +11.0$ (c = 0.0429 in CHCl₃)

IR: $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3379-3250 (w, NH), 2978, 2934 (m, CH), 1736 (s, C=O), 1698 (s, C=O), 1366, 1346 (s, C(CH₃)₃), 1234 (s, C-O).

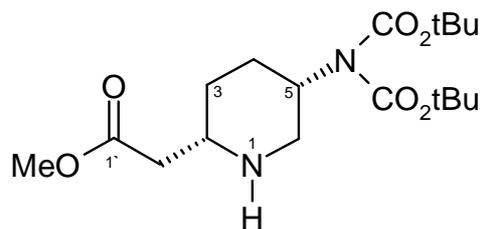
¹H-NMR (400.13 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 1.17-1.26 (m, 1H, 3-H_a), 1.44 (s, 18H, C(CH₃)₃), 1.77 (qd, ²J_{3e,3a} = 12.9 Hz, ³J_{3e,4a} = 3.5 Hz, ³J_{3e,4e} = 2.9 Hz, ³J_{3e,2} = 3.0 Hz, 1H, 3-H_e), 1.84 (p

quintd, ${}^2J_{4e,4a} = 12.4$ Hz, ${}^3J_{4e,5} = 4.1$ Hz, ${}^3J_{4e,3a} = 3.8$ Hz, ${}^3J_{4e,3e} = 2.7$ Hz, ${}^3J_{4e,2} = 2.2$ Hz, 1H, 4-H_e), 1.90 (br s, 1H, NH), 1.96 (p dq, ${}^2J_{4a,4e} = {}^3J_{4a,3a} = {}^3J_{4a,5} = 12.4$ Hz, ${}^3J_{4a,3e} = 4.0$ Hz, 1H, 4-H_a), 2.24-2.36 (m, 2H, 2'-H), 2.79-2.87 (m, 1H, 2-H), 2.94 (ddd, ${}^2J_{6e,6a} = 11.4$ Hz, ${}^3J_{6e,5} = 4.0$ Hz, ${}^4J_{6e,4a} = 1.8$ Hz, 1H, 6-H_e), 3.06 (pt, ${}^2J_{6a,6e} = 11.6$ Hz, ${}^3J_{6a,5} = 11.1$ Hz, 1H, 6-H_a), 3.60 (s, 3H, OCH₃), 3.98 (p tt, ${}^3J_{5,4a} = 11.9$ Hz, ${}^3J_{5,6a} = 11.4$ Hz, ${}^3J_{5,4e} = {}^3J_{5,6e} = 4.0$ Hz, 1H, 5-H).

${}^{13}\text{C-NMR}$ (100.61 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 28.0 (C-4 und C(CH₃)₃), 32.9 (C-3), 40.9 (C-2'), 49.0 (C-6), 51.6 (OCH₃), 52.6 (C-2), 54.9 (C-5), 82.2 (C(CH₃)₃), 153.1 (NC=O), 172.5 (C-1').

Elementaranalyse (%) :	ber.:	C 58.05	H 8.66	N 7.52
	gef.:	C 59.25	H 8.82	N 7.83

LOOP-ESI-MS:	ber.:	372.4 für [C ₁₈ H ₃₂ N ₂ O ₆]
	gef.:	373.2 für [C ₁₈ H ₃₃ N ₂ O ₆] ⁺

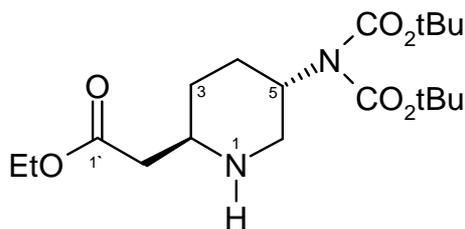
3.23 (2*S*,5*S*)-Methyl-2`-[5-(di-*tert*.butoxycarbonyl)amino-piperidin-2-yl]-acetat (120)

120

C₁₈H₃₂N₂O₆ 372.46

Vorschrift siehe 3.25, Methode B

Ausbeute: 55 mg (0.148 mmol, 55 %) farbloses zähes Öl**R_f:** 0.13 (EtOAc/PE 3+1)**Spez. Drehung:** $[\alpha]_D^{20} = +17.3$ (c = 0.0184 in CHCl₃)**IR:** $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3340 (w, NH), 2979, 2929 (m, CH), 1737, 1699 (s, C=O), 1367, 1341 (s, C(CH₃)₃).**¹H-NMR (400.13 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) = 1.44 (s, 18H, C(CH₃)₃), 1.61-1.70 (m, 2H, 3-H_e und 4-H_e), 1.70-1.80 (m, 1H, 3-H_a), 2.01-2.20 (m, 2H, NH und 4-H_a), 2.37 (dd, ²J_{2'a,2'b} = 15.4 Hz, ³J_{2'a,2} = 5.8 Hz, 1H, H-2`a), 2.66-2.76 (m, 2H, H-2`b und H-6_e), 3.21 (dd, ²J_{6a,6e} = 12.4 Hz, ³J_{6a,5} = 9.9 Hz, 1H, 6-H_a), 3.28-3.35 (m, 1H, H-2), 3.62 (s, 3H, OCH₃), 3.98 (ptt, ³J_{5,4a} = 10.4 Hz, ³J_{5,6a} = 9.9 Hz, ³J_{5,4e} = ³J_{5,6e} = 4.0 Hz, 1H, 5-H).**¹³C-NMR (100.61 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) = 24.0 (C-4), 28.0 (C(CH₃)₃), 29.8 (C-3), 36.3 (C-2`), 43.3 (C-6), 48.6 (C-2), 51.6 (OCH₃), 54.5 (C-5), 82.2 (C(CH₃)₃), 153.3 (NC=O), 172.9 (C-1`).**LOOP-ESI-MS:** ber.: 372.4 für [C₁₈H₃₂N₂O₆]gef.: 373.3 für [C₁₈H₃₃N₂O₆]⁺

3.24 (2R,5S)-Ethyl-2`-[5-(di-tert.butoxycarbonyl)amino-piperidin-2-yl]-acetat (121)
**121**C₁₉H₃₄N₂O₆ 386.49

Methode A: In 30 ml Ethanol werden 300 mg (0.73 mmol) Diazo-Ester **117** gelöst und mit 30 mg (0.3 mmol) Pd/C (10 %) bei 50 bar Wasserstoff drei Stunden bei Raumtemperatur hydriert. Der Katalysator wird abfiltriert, das Filtrat eingengt und der Rückstand an Kieselgel chromatographiert (EtOAc/PE 3+1).

Ausbeute: 180 mg (0.47 mmol, 64 %) farbloses zähes Öl

Methode B: Eine Lösung von 150 mg (0.39 mmol) vinylogem Urethan **118** in 10 ml Methanol wird in einem Hydrierautoklaven bei 50 bar Wasserstoffdruck 6 Tage mit 15 mg (0.15 mmol) Pd/C (10%) bei Raumtemperatur hydriert. Der Katalysator wird abfiltriert, die Lösung eingengt und der Rückstand säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (EtOAc/PE 3+1).

Ausbeute: 29 mg (0.074 mmol, 19 %) farbloses, zähes Öl
92 mg (0.24 mmol, 61 %) farbloses, zähes Öl **122**

R_f: 0.33 (EtOAc/PE 3+1)

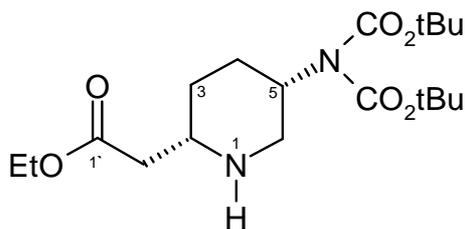
Spez. Drehung: $[\alpha]_D^{20} = +4.6$ (c = 0.01578 in CHCl₃)

IR: $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3350 (w, NH), 2979, 2934 (m, CH), 2872 (w, CH), 1732, 1698 (s, C=O), 1366, 1341 (s; C(CH₃)₃), 1234 (s, C-O), 1118.

¹H-NMR (400.13 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 1.18 (t, $^3J_{\text{CH}_3, \text{CH}_2\text{O}} = 7.1$ Hz, 3H, CH₃), 1.18-1.27, m, 1H, 3-H_a), 1.42 (s, 18H, C(CH₃)₃), 1.76 (qd, $^2J_{3e,3a} = 12.9$ Hz, $^3J_{3e,4e} = ^3J_{3e,4a} = ^3J_{3e,2} = 3.0$ und 3.3 Hz, 1H, 3-H_e), 1.84 (m, 1H, 4-H_e), 1.92 (br, 1H, NH), 2.02 (dq, $^2J_{4a,4e} = ^3J_{4a,5} = ^3J_{4a,3a} = 12.5$ Hz, $^3J_{4a,3e} = 3.9$ Hz, 1H, 4-H_a), 2.29-2.41 (m, 2H, 2'-H), 2.85-2.93 (m, 1H, 2-H), 3.01 (ddd, $^2J_{6e,6a} = 11.6$ Hz, $^3J_{6e,5} = 4.0$ Hz, $^4J_{6e,4e} = 2.0$ Hz, 1H, 6-H_e), 3.13 (dd, $^2J_{6a,6e} = 11.4$ Hz, $^3J_{6a,5} = 11.1$ Hz, 1H, 6-H_a), 3.98 (tt, $^3J_{5,4a} = 12.5$ Hz, $^3J_{5,6a} = 11.2$ Hz, $^3J_{5,6e} = 4.0$ Hz, $^3J_{5,4e} = 4.3$ Hz, 1H, 5-H), 4.12 (q, $^3J_{\text{OCH}_2, \text{CH}_3} = 7.1$ Hz, 2H, OCH₂).

¹³C-NMR (100.61 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 14.2 (CH₃), 28.0 (C-4 und C(CH₃)₃), 32.8 (C-3), 41.1 (C-2'), 49.00 (C-6), 52.7 (C-2), 54.9 (C-5), 60.4 (OCH₂), 82.2 (C(CH₃)₃), 153.1 (NC=O), 172.1 (C-1').

Elementaranalyse (%):	ber.:	C 59.05	H 8.87	N 7.25
	gef.:	C 59.08	H 8.87	N 7.66

3.25 (2*S*,5*S*)-Ethyl-2`-[5-(di-*tert*.butoxycarbonyl)amino-piperidin-2-yl]-acetat (122)
**122**C₁₉H₃₄N₂O₆ 386.49

Vorschrift siehe 3.27, Methode B

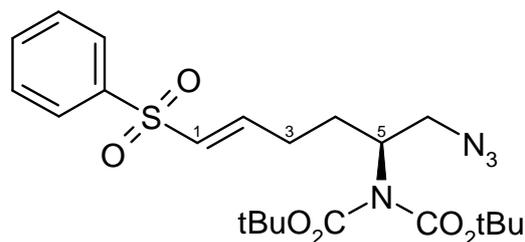
Ausbeute: 92 mg (0.24 mmol, 61 %) farbloses zähes Öl**R_f:** 0.51 (EtOAc/PE 3+1)**Spez. Drehung:** $[\alpha]_D^{20} = +4.1$ (c = 0.01324 in CHCl₃)**IR:** $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3368 (w, NH), 2978, 2934 (m, CH), 1732, 1699 (s, C=O), 1366, 1344 (s, C(CH₃)₃), 1168, 1140.

¹H-NMR (400.13 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 1.18 (t, ³J_{CH₃,CH₂O} = 7.1 Hz, 3H, CH₃), 1.19 (br s, 1H, NH), 1.42 (s, 18H, C(CH₃)₃), 1.53-1.63 (m, 2H, 4-H_e und 3-H_e), 1.71-1.80 (m, 1H, 3-H_a), 1.98-2.10 (m, 1H, 4-H_a), 2.26-2.50 (m, 2H, 6-H_e und 2`-H_a), 2.56 (dd, ³J_{2`a,2`b} = 11.0 Hz, ³J_{2`b,2} = 3.8 Hz, 1H, 2`-H_b), 2.74 (dd, ²J_{6a,6b} = 11.4 Hz, ³J_{6a,5} = 11.1 Hz, 1H, 6-H_a), 3.28-3.35 (m, 1H, 2-H), 4.05 (q, ³J_{CH₂O,CH₃} = 7.1 Hz, 2H, CH₂O), 4.06-4.13 (m, 1H, 5-H).

¹³C-NMR (100.61 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 14.2 (CH₃), 27.8 (C-4), 28.0 (C(CH₃)₃), 29.9 (C-3), 48.2 (C-6), 48.4 (C-2), 52.9 (C-5), 60.3 (OCH₂), 82.2 (C(CH₃)₃), 153.2 (NC=O), 173.2 (C-1`).

LOOP-ESI-MS: ber.: 386.5 für [C₁₉H₃₄N₂O₆]
gef.: 387.3 für [C₁₉H₃₅N₂O₆]⁺

3.26 (E)-(5S)-6-Azido-[5-(di-*tert*.butoxycarbonyl)amino]-1-phenylsulfonyl-hex-1-en
(128)

**128**C₂₂H₃₂N₄O₆S 480.59

Vorschrift siehe 3.9; 1.00 g (2.92 mmol) Aldehyd **99**, HWE-Reagenz **127**, Reaktionsdauer 3 Tage

Ausbeute: 650 mg (1.35 mmol, 46 %) farbloses Öl
370 mg (0.77 mmol, 26 %) farbloser Feststoff ()

R_f: 0.49 (Et₂O/Penatn 3+1)

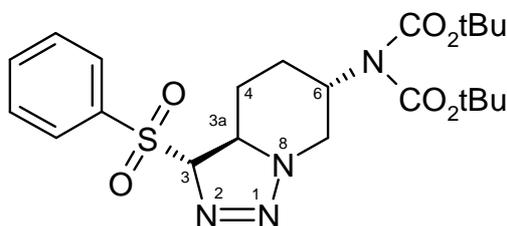
IR: $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2976, 2928 (w, CH), 2099 (m, N₃), 1736 (m, C=O), 1699 (s, C=C), 1348 (s, C(CH₃)₃), 1307 (s, S=O), 1136 (s, S=O).

¹H-NMR (400.13 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 1.48 (s, 18H, C(CH₃)₃), 1.54-1.63 (m, 1H, 4-Ha), 1.78-2.04 (m, 2H, 4-Hb und 3-Ha), 2.18-2.26 (m, 1H, 3-Hb), 3.23 (dd, ²J_{6a,6b} = 12.3 Hz, ³J_{6a,5} = 5.9 Hz, 1H, 6-Ha), 3.69 (dd, ²J_{6a,6b} = 12.4 Hz, ³J_{6a,5} = 9.4 Hz, 1H, 6-Hb), 4.14-4.25 (m, 1H, 5-H), 6.26 (td, ³J_{1,2} = 15.1 Hz, ⁴J_{1,3a} = ⁴J_{1,3b} = 1.5 Hz, 1H, 1-H), 6.88 (ptd, ³J_{2,1} = 15.1 Hz, ³J_{2,3a} = 5.8 Hz, ³J_{2,3b} = 6.8 Hz, 1H, 2-H), 7.46-7.48 (m, 2H, meta-H), 7.53-7.54 (m, 1H, para-H), 7.79-7.82 (m, 2H, ortho-H).

¹³C-NMR (100.61 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 28.0 (C(CH₃)₃), 28.5 (C-4), 34.0 (C-3), 52.5 (C-6), 55.9 (C-5), 82.8 (C(CH₃)₃), 119.0 (C-1), 128.4 (C-ortho), 129.1 (C-meta), 129.3 (C-para), 133.8 (C-2), 136.8 (C-ipso), 153.0 (NC=O).

Elementaranalyse (%):	ber.:	C 54.98	H 6.71	S 6.67	N 11.66
	gef.:	C 55.24	H 6.61	S 6.65	N 11.29

3.27 (3*S*,3*aR*,6*S*)-3-Phenylsulfonyl-6-(di-*tert*.butoxycarbonyl)amino-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piperidin (129)



129

C₂₂H₃₂N₄O₆S 480.59

Ausbeute: 370 mg (0.77 mmol, 26 %) farbloser Feststoff

Schmp.: 142 °C

R_f: 0.36 (Et₂O/Pentan 3+1)

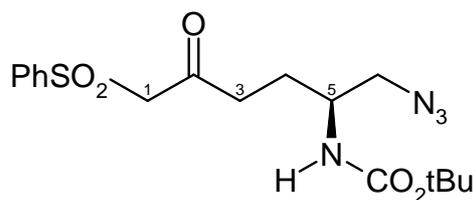
Spez. Drehung: $[\alpha]_D^{20} = +499.1$ (c = 0.01114 in CHCl₃)

IR: $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2979, 2939 (m, CH), 1732 (m, C=O), 1690 (s, C=O), 1356 (s, C(CH₃)₃), 1308 (s, S=O), 1142 (s, S=O).

¹H-NMR (400.13 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 1.48 (s, 19H, C(CH₃)₃ und 4-H_a), 1.75-1.85 (m, 2H, 4-H_e und 5-H_e), 2.26 (m, 1H, 5-H_a), 3.90 (dd, ²J_{7a,7e} = 12.3 Hz, ³J_{7a,6} = 11.3 Hz, 1H, 7-H_a), 4.02 (tt, ³J_{6,7a} = 11.3 Hz, ³J_{6,5a} = 11.8 Hz, ³J_{6,5e} = ³J_{6,7e} = 3.5 und 3.3 Hz, 1H, 6-H), 4.14 (ptd, ³J_{3a,4a} = 11.8 Hz, ³J_{3a,4e} = 4.3 Hz, ³J_{3a,3} = 4.2 Hz, 1H, 3a-H), 4.32 (dd, ²J_{7e,7a} = 12.3 Hz, ³J_{7e,6} = 3.3 Hz, 1H, 7-H_e), 5.21 (d, ³J_{3,3a} = 4.2 Hz, 1H, 3-H), 7.56 (t, ³J_{ortho} = 7.7 Hz, 2H, meta-H), 7.67 (t, ³J_{ortho} = 7.3 Hz, 1H, para-H), 7.92 (d, ³J_{ortho} = 7.6 Hz, 2H, ortho-H).

¹³C-NMR (100.61 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 26.3 (C-5), 28.0 (C(CH₃)₃), 29.4 (C-4), 48.5 (C-7), 53.4 (C-6), 54.6 (C-3a), 83.1 (C(CH₃)₃), 97.9 (C-3), 129, 1 (C-ortho), 129.4 (C-meta), 134.5 (C-para), 136.5 (C-ipso), 152.7 (NC=O).

Elementaranalyse (%):	ber.:	C 54.98	H 6.71	S 6.67	N 11.66
	gef.:	C 55.24	H 6.61	S 6.65	N 11.29

3.28 (5S)-6-Azido-5-(tert.butoxycarbonyl)amino-1-phenylsulfonyl-2-oxo-hexan (131)**131**C₁₇H₂₄N₂O₅S 380.47

In 20 ml trockenem THF werden unter Schutzgas 2.03 g (13.0 mmol) Phenylmethylsulfon **126** gelöst und bei -78 °C 5.5 ml (13.7 mmol) *n*-BuLi (2.5 M in Hexan) zugetropft. Das lithiierte Sulfon fällt dabei teilweise aus. Nach 10 min wird eine Lösung von 3.12 g (13.0 mmol) Boc-Azid **95** in 10 ml trockenem THF über 30 min zugetropft. Das Eisbad wird entfernt und die wieder klare Lösung drei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Es werden 10 ml ges. Ammoniumchlorid-Lösung und 5 ml Wasser zugesetzt, die organische Phase abgetrennt und die wässrige noch zweimal mit je 15 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand aus Diethylether umkristallisiert.

Ausbeute: 3.09 g (7.79 mmol, 60 %) farbloser Feststoff

Schmp.: 91 °C

R_f: 0.59 (EtOAc/PE 4+1)

Spez. Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -36.3$ (c = 0.01592 in CHCl₃)

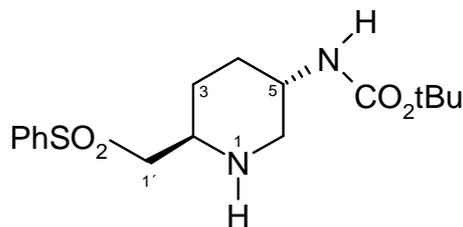
IR: $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3384 (m, NH), 2983, 2934 (m, CH), 2091 (m, N₃), 1710 (m, C=O), 1683 (s, C=O), 1509 (s, C=O), 1307 (s, S=O), 1152 (s, S=O).

¹H-NMR (400.13 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 1.43 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.61-1.72 (m, 1H, 4-Ha), 1.76-1.86 (m, 1H, 4-Hb), 2.74-2.91 (m, 2H, 3-H), 3.36 (dd, ²J_{6a,6a} = 12.2 Hz, ³J_{6a,5} = 4.7 Hz, 1H, 6-Ha), 3.40 (dd, ²J_{6b,6a} = 12.3 Hz, ³J_{6b,5} = 4.3 Hz, 1H, 6-Hb), 3.61-3.71 (m, 1H, 5-H), 4.162 (d, ²J_{1a,1b} = 13.4 Hz, 1H, 1-Ha), 4.174 (d, ²J_{1b,1a} = 13.4 Hz, 1H, 1-Hb), 4.61 (br, d, ³J_{NH,5}

= 8.5 Hz, 1H, NH), 7.58-7.64 (m, 2H, meta-H), 7.69-7.74 (m, 1H, para-H) 7.88-7.94 (m, 2H, ortho-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100.61 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 26.0 (C-4), 28.3 ($\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$), 40.7 (C-3), 49.4 (C-5), 55.0 (C-6), 67.1 (C-1), 79.5 ($\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$), 128.3 (C-meta), 129.4 (C-ortho), 134.4 (C-para), 138.7 (C-ipso), 155.5 (NC=O), 197.5 (C-2).

Elementaranalyse (%) :	ber.:	C 52.67	H 6.38	S 7.81	N 13.65
	gef.:	C 51.62	H 6.09	S 8.04	N 13.24

3.29 (2*R*,5*S*)-5-(*tert*.butoxycarbonyl)amino-2-phenylsulfonylmethyl-piperidin (132)**132**C₁₇H₂₆N₂O₄S 354.47

Eine Lösung von 220 mg (0.556 mmol) Ketosulfon **131** in 20 ml Methanol wird bei 50 bar Wasserstoff in einem Hydrierautoklaven* mit 120 mg (1.20 mmol) Pd/C (10 %) 24 Stunden bei Raumtemperatur hydriert. Das Pd/C wird abfiltriert, das Filtrat i. Vak. eingedampft und der Rückstand mittels Säulenchromatographie gereinigt (CH₂Cl₂/MeOH 19+1).

* Alternativ wurde in einer Schüttelapparatur nach Paal bei 5 bar Wasserstoff 48 h hydriert.

Ausbeute: 110 mg (0.31 mmol, 56 %) zähes farbloses Öl
65 mg (0.18 mmol, 32 %) farbloser Feststoff ()

R_f: 0.41 (CH₂Cl₂/MeOH 19+1)

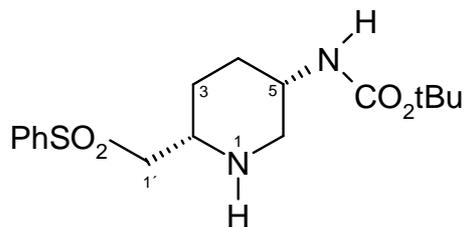
Spez. Drehung: $[\alpha]_D^{20} = +20.8$ (c = 0.4076 in CHCl₃)

IR: $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3358 (s, NH), 3333 (m, NH), 2979, 2923, 2854 (m, CH), 1681 (s, C=O), 1523 (s, C=O), 1442, 1304 (m, S=O), 1142 (s, S=O), 1081.

¹H-NMR (400.13 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 1.07-1.20 (m, 1H, 4-H_a), 1.22-1.43 (s und m, 10H, C(CH₃)₃ und 3-H_a), 1.62 (bd, ²J_{4e,4a} = 12.4 Hz, 1H, 4-H_e), 1.98 (bd, ²J_{3e,3a} = 11.1 Hz, 1H, 3-H_e), 2.25-2.33 (pt ²J_{6a,6b} = 10.9 Hz, ³J_{6a,5} = 10.6 Hz, 1H, 6-H_a), 2.58-2.81 (br, s, 1H, NH), 2.97-3.08 (m, 2H, 2-H und 1'-H_a), 3.09-3.21 (m, 2H, 1'-H_b und 6-H_e), 3.32-3.50 (br s, 1H, 5-H), 4.35-4.52 (br, 1H, NHBoc), 7.50 (t, ³J_{ortho} = 7.3 Hz, 2H, meta-H), 7.59 (t, ³J_{ortho} = 7.3 Hz, 1H, para-H), 7.83 (d, ³J_{ortho} = 7.3 Hz, 2H, ortho-H).

^{13}C -NMR (100.61 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 27.4 ($\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$), 30.4 (C-3), 30.6 (C-4), 46.2 (C-C-5), 49.6 (C-2), 50.5 (C-6), 60.4 (SO_2CH_2), 78.22 ($\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$), 126.8 (C-ortho), 128.4 (C-meta), 132.9 (C-para), 138.6 (C-ipso), 154.1 ($\text{NC}=\text{O}$).

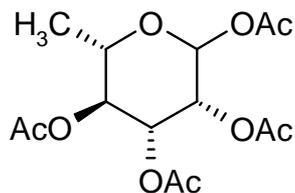
Elementaranalyse (%) :	ber.:	C 57.60	H 7.39	S 9.05	N 7.90
	gef.:	C 57.73	H 7.47	S 8.39	N 7.39

3.30 (2*S*,5*S*)-5-(*tert*.butoxycarbonyl)amino-2-phenylsulfonylethyl-piperidin (133)**133**C₁₇H₂₆N₂O₄S 354.47**Ausbeute:** 65 mg (0.18 mmol, 32 %) farbloser Feststoff**Schmp.:** 158 °C**R_f:** 0.29 (CH₂Cl₂/MeOH 19+1)**Spez. Drehung:** $[\alpha]_D^{20} = -7.8$ (c = 0.0998 in CHCl₃)**IR:** $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3344 (w, NH), 2925 (s, CH), 2855 (m, CH), 1698 (s, C=O), 1494, 1446, 1364, 1296 (s, S=O), 1143 (s, S=O).

¹H-NMR (400.13 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 1.35-1.52 (s, 9H, C(CH₃)₃) und m, 3H, 3-H_a, 3-H_e, 4-H_a), 1.78 (d, ²J_{4e,4a} = 12.6 Hz, 1H, 4-H_e), 2.76 (dd, ²J_{6e,6a} = 11.9 Hz, ³J_{6e,5} = 1.7 Hz, 1H, 6-H_e), 2.86 (d, ²J_{6a,6e} = 11.9 Hz, 1H, 6-H_a), 2.99 (d, ²J_{1',1'} = 14.1 Hz, 1H, 1'-H_a), 3.04-3.11 (m, 2H, 2-H und NH), 3.16 (dd, ²J_{1',1'} = 14.1 Hz, ³J_{1',2} = 9.3 Hz, 1H, 1'-H_b), 3.64-3.73 (br 1H, 5-H), 5.43 (d, ³J_{NH,5} = 7.4 Hz, 1H, NHBoc), 7.47-7.54 (m, 2H, meta-H), 7.58-7.63 (m, 1H, para-H), 7.81-7.87 (m, 2H, ortho-H).

¹³C-NMR (100.61 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 26.2 (C-3), 27.1 (C(CH₃)₃), 27.4 (C-4), 42.6 (C-5), 49.0 (C-6), 49.9 (C-2), 60.2 (SO₂CH₂), 77.6 (C(CH₃)₃), 126.0 (C-ortho), 128.1 (C-meta), 132.6 (C-para), 138.0 (C-ipso), 153.9 (NC=O).

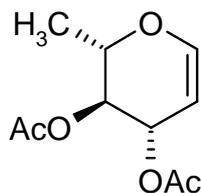
Elementaranalyse (%):	ber.:	C 57.60	H 7.39	S 9.05	N 7.90
	gef.:	C 55.83	H 7.03	S 8.26	N 7.26

3.31 (L)-Tetraacetylramnose (134)^[163]**134**C₁₄H₂₀O₉ 268.31

Zu 0.50 g (6.88 mmol) *L*-Rhamnose (**79**) in 6 ml Pyridin abs. werden bei 0 °C langsam 6 ml Essigsäureanhydrid getropft. Das Eisbad wird entfernt und zwei Tage bei Raumtemperatur gerührt. Es wird eingengt und der Rückstand mit je 10 ml Eiswasser und 1N HCl versetzt. Das Gemisch wird in den Scheidetrichter übergeführt, dreimal mit je 5 ml CH₂Cl₂ extrahiert, die vereinigten Extrakte mit gesättigter NaHCO₃-Lsg gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum ist das Rohprodukt ausreichend sauber für die nächste Umsetzung.

Ausbeute: 1.66 g (6.19 mmol, 90 %, Lit.^[163]: 94 %) leicht gelbes Öl

Die analytischen Daten entsprechen der Literatur^[163].

3.32 (2S,3S,4S)-3,4-Diacetoxy-2-methyl-3,4-dihydro-2H-pyran (136)^[164]**136**C₁₀H₁₄O₅ 214.22

In 500 ml Acetanhydrid werden 2.9 ml Perchlorsäure (70 % in H₂O) gelöst und bei einer Temperatur von 30 bis 40 °C portionsweise 143.0 g (800mmol) *L*-Rhamnose (**79**) zugegeben. Nach beendeter Zugabe wird zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt und dann auf 20 °C abgekühlt. Die nun gelbe Lösung wird tropfenweise mit 100 ml Phosphortribromid versetzt und auf 10 °C gekühlt. Es werden 47.2 ml Wasser so zugetropft, dass die Temperatur 10 °C nicht übersteigt (ca. 1 h). Nach weiteren zwei Stunden Rühren bei Raumtemperatur wird die Reaktionsmischung in folgende Suspension getropft:

323.0 g Natriumacetat wfr., 1000 ml Wasser und 420 ml Eisessig werden in einem 4L-Dreihals-Kolben auf -10 °C abgekühlt und unter starkem Rühren (KPG-Rührer) portionsweise mit 286.0 g Zinkpulver und einer Lösung aus 23.6 g Kupfersulfat x 7 H₂O in 90 ml Wasser versetzt.

Bei Beginn der Wasserstoffentwicklung und Verschwinden der blauen Farbe (ca. 5 min) wird die Acetobromrhamnose-Lösung zwischen -5 und -10 °C zugetropft (ca. 2 h) und weitere drei Stunden bei -10 °C gerührt. Es werden 1400 ml Eiswasser zugegeben und das Eisbad nach 5 min entfernt. Die unverbrauchte Zink-Kupfer-Legierung wird über einem Büchnertrichter abfiltriert (2 Filter) und das Filtrat fünfmal mit je 500 ml CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit je 100 ml Eiswasser und ges. NaHCO₃-Lsg. gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Es wird vom Lösungsmittel befreit und der Rückstand im Ölpumpenvakuum destilliert.

Ausbeute: 119.9 g (560 mmol, 70 %, Lit.^[164]: 85 %) farblose Flüssigkeit

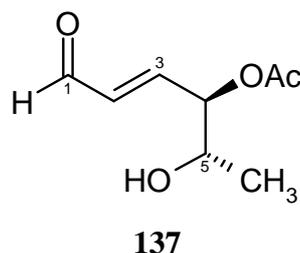
Sdp.: 75 °C/0.1 mbar, Lit.^[163]: 78-79 °C/0.1 Torr

R_f: 0.72 (Et₂O)

IR: $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2991, 2941, 2939 (m, CH), 1734 (s, C=O), 1648 (s, C=C).

¹H-NMR (400.13 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 1.31 (d, ³J_{CH₃,2} = 6.7 Hz, 3H, CH₃), 2.04 und 2.08 (s, 3H, O₂CCH₃), 4.06-4.14 (m, 1H, 2-H), 4.77 (dd, ³J_{5,4} = 6.1 Hz, ³J_{5,6} = 3.0 Hz, 1H, 5-H), 5.01 (dd, ³J_{3,4} = 8.1 Hz, ³J_{3,2} = 6.3 Hz, 1H, 3-H), 5.31-5.36 (m, 1H, 4-H), 6.43 (d, ³J_{6,5} = 6.0 Hz, 1H, 6-H).

¹³C-NMR (100.61 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 15.2 (CH₃), 19.6 (O₂CCH₃), 19.7 (O₂CCH₃), 66.9 (C-4), 70.5 (C-3), 71.2 (C-2), 97.5 (C-5), 144.6 (C-6), 168.8 (c=O), 169.3 (C=O).

3.33 (*E*)-(4*R*,5*S*)-4-Acetoxy-5-hydroxy-hex-2-enal (**137**)^[165]C₈H₁₂O₄ 172.18

63.9 g (298.3 mmol) Diacetylramnal (**136**) werden mit 740 ml 5 mM Schwefelsäure vermischt. Es werden 450 ml Aceton als Lösungsvermittler und schließlich 4.29 g (14.5 mmol) Quecksilber(II)sulfat zugesetzt. Nach 6 h wird fünfmal mit je 200 ml Chloroform extrahiert und die organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird i.Vak. entfernt und das Rohprodukt weiter umgesetzt. Zur vollständigen Reinigung kann im Ölpumpenvakuum destilliert werden, bei säulenchromatographischer Reinigung kann es zu einer Wanderung der Acetylgruppe kommen.

Ausbeute: 38.5 g (223.7 mmol, 75 %) farbloses Öl

Sdp.: 105 °C/ 0.01 mbar

R_f: 0.42 (Et₂O)

Spez. Drehung: $[\alpha]_D^{20} = +2.4$ (c = 1.05 in CHCl₃).

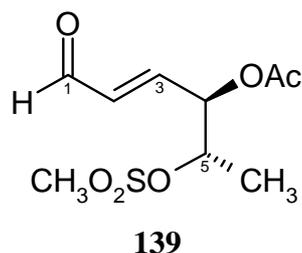
IR: $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3445 (s, OH), 2984, 2919 (m, CH), 1764 (s, C=O).

¹H-NMR (400.13 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 1.19 (d, ³J_{6,5} = 6.8 Hz, 3H, 6-H), 2.11 (s, 3H, O₂CCH₃), 2.95 (br, 1H, OH), 3.97-4.04 (m, 1H, 5-H), 5.36-5.41 (m, 1H, 4-H), 6.22 (ddd, ³J_{2,3} = 15.9 Hz, ³J_{2,1} = 7.6 Hz, ⁴J_{2,4} = 1.5 Hz, 1H, 2-H), 6.82 (dd, ³J_{3,2} = 15.9 Hz, ³J_{3,4} = 5.3 Hz, 1H, 3-H), 9.51 (d, ³J_{1,2} = 7.6 Hz, 1H, 1-H).

¹³C-NMR (100.61 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 18.9 (C-6), 21.2 (O₂CCH₃), 69.0 (C-5), 77.5 (C-4), 133.6 (C-2), 150.9 (C-3), 170.5 (C=O), 193.6 (C-1).

Elementaranalyse (%):

ber.:	C 55.81	H 7.02
gef.:	C 55.72	H 6.95

3.34 (*E*)-(4*R*,5*S*)-4-Acetoxy-5-mesyloxy-hex-2-enal (**139**)^[166]C₉H₁₄O₆S 250.27

12.4 g (72.1 mmol) Hexenal **137** werden in 100 ml Dichlormethan abs. gelöst und bei -20 °C langsam mit 8.03 g (79.3 mmol, 11.1 ml) Triethylamin versetzt. Nach 5 min werden 9.08 g (79.3 mmol, 6.14 ml) Methansulfonsäurechlorid langsam eingetropft und innerhalb von 6 Stunden auf Raumtemperatur erwärmt. Der Ansatz wird mit je 60 ml 1N HCl und ges. Natriumhydrogenkarbonat-Lösung gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird abdestilliert und der Rückstand aus Dichlormethan und Pentan umkristallisiert:

Der Rückstand wird in wenig Dichlormethan gelöst und unter Schwenken mit Pentan versetzt. Von dem sich abscheidenden Öl wird abdekantiert und der Überstand weiter mit Pentan versetzt, bis sich ein farbloser Niederschlag bildet. Ist der Niederschlag wieder gelb, wird abdekantiert und der Überstand erneut ausgefällt, solange bis ein farbloser Niederschlag (Trübung) erscheint. Dann wird die Emulsion zur Kristallisation bei -20 °C gelagert. Das abdekantierte gelbe Öl wird in wenig Dichlormethan gelöst und mit Pentan erneut wie oben gefällt.

Die Kristalle müssen farb- und geruchlos sein, sehr stark verunreinigte Abscheidungen sollten baldmöglichst abgetrennt und verworfen werden. Ein längeres Lagern der Verbindung bei Raumtemperatur sollte vermieden werden. Eine grüne Farbe zeigt den Beginn der Zersetzung an.

Ausbeute: 8.29 g (33.1 mmol, 45 %) farb- und geruchlose Nadeln

Schmp.: 69 °C

R_f: 0.59 (EtOAc)

Spez. Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -22.9$ ($c = 1.0$ in CHCl_3), Lit.^[166]: -22.4 .

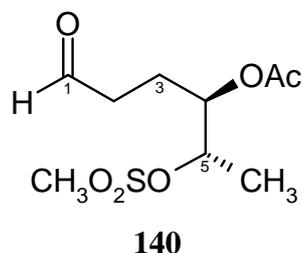
IR: $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 2955, 2860 (m, CH), 1750 (s, C=O), 1700 (m, C=C), 1340 (S=O), 1240 (S=O).

$^1\text{H-NMR}$ (400.13 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 1.45* (d, $^3J_{6,5} = 6.6$ Hz, 3H, 6-H), 2.17* (s, 3H, O_2CCH_3), 3.06* (s, 3H, O_2CCH_3), 5.02 (dq, $^3J_{5,6} = 6.6$ Hz, $^3J_{5,4} = 3.3$ Hz, 1H, 5-H), 5.61 (m, 1H, 4-H), 6.31 (dd, $^3J_{2,3} = 15.9$ Hz, $^3J_{2,1} = 7.6$ Hz, 1H, 2-H), 6.75 (dd, $^3J_{3,2} = 15.9$ Hz, $^3J_{3,4} = 5.7$ Hz, 1H, 3-H), 9.61* (d, $^3J_{1,2} = 7.6$ Hz, 1H, 1-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100.61 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 17.3 (C-6), 21.1 (O_2CCH_3), 39.2 (OSO_2CH_3), 73.8 (C-5), 77.8 (C-4), 135.2 (C-2), 146.8 (C-3), 169.9 (O_2CCH_3), 192.7 (C-1).

Elementaranalyse (%):	ber.:	C 43.19	H 5.64	S 12.81
	gef.:	C 43.52	H 5.52	S 12.95

* die Signale sind vermutlich durch Rotamere verdoppelt.

3.35 (4*R*,5*S*)-4-Acetoxy-5-mesyloxy-hexanal (**140**)^[166]C₉H₁₆O₆S 252.27

In einer Hydrierapparatur nach Paal werden 6.30 g (25.2 mmol) Mesylat **139** mit 1.30 g Lindlar-Katalysator in 50 ml Ethylacetat über Nacht (12 h) bei 2 bar Wasserstoffdruck geschüttelt. Der Katalysator wird abfiltriert (doppelter Faltenfilter) und der Ansatz vom Lösungsmittel befreit.

Ausbeute: 5.72 g (22.7 mmol, 90 %) farbloser Feststoff.

Schmp.: 54 °C, Lit.^[166]: 55°C

R_f: 0.67 (EtOAc/Pe 7+3)

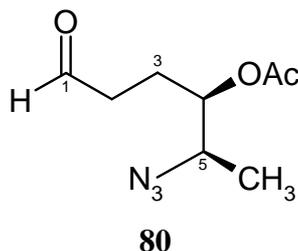
Spez. Drehung: $[\alpha]_D^{20} = +32.8$ (c = 1.05 in CHCl₃), Lit.[]: +34.7

IR: $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2978, 2944 (CH), 1733 (C=O), 1342 (S=O), 1172 (S=O).

¹H-NMR (400.13 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 1.37 (d, ³J_{6,5} = 6.6 Hz, 3H, 6-H), 1.94 (m, 2H, 3-H), 2.03 (s, 3H, O₂CCH₃), 2.48 (m, 2H, 2-H), 2.97 (s, 3H, OSO₂CH₃), 4.84 (m, 2H, 4-H und 5-H), 9.70 (s, 1H, 1-H).

¹³C-NMR (100.61 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 17.2 (C-6), 21.2 (C-3), 21.3 (O₂CCH₃), 39.1 (OSO₂CH₃), 40.1 (C-2), 74.1, 78.8 (C-4 und C-5), 170.9 (O₂CCH₃), 201.1 (C-1).

Elementaranalyse (%):	ber.:	C 42.85	H 6.39	S 12.71
	gef.:	C 42.80	H 6.19	S 12.71

3.36 (4R,5R)- 5-Azido 4-acetoxy-hexanal (80)

In 50 ml DMSO abs. werden 4.68 g (18.57 mmol) hydriertes Mesylat **140** gelöst, 6.62 g Natriumazid zugegeben und bei 60 °C über Nacht (15 h) gerührt. Die nun klare Lösung wird mit 400 ml Wasser verdünnt und fünfmal mit je 40 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten Extrakte werden über Natriumsulfat getrocknet, vom Trockenmittel abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch an Kieselgel (Ehylacetat/Petrolether 40-60 = 1+2) gereinigt.

Ausbeute: 1.88 g (9.44 mmol, 51 %) farblose Flüssigkeit

R_f: 0.30 (EtOAc/Pe 1+2) Detektion: Erhitzen

Spez. Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -3.3$ (c = 1.3 in CHCl₃)

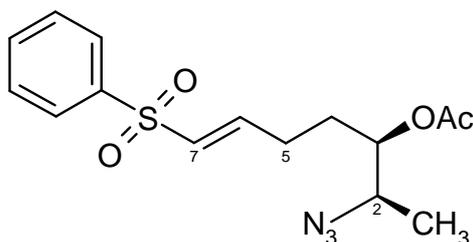
IR: $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2995 (CH), 2120 (N₃), 1770 (C=O).

¹H-NMR (400.13 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 1.21 (d, ³J_{6,5} = 6.8 Hz, 3H, 6-H), 1.82-1.96, (m, 2H, 3-H), 2.04 (s, 3H, O₂CCH₃), 2.39-2.47 (m, 2H, 2-H), 3.37-3.48 (m, 1H, 5-H), 4.81- 4.83 (m, 1H 4-H), 9.69 (t, ³J_{1,2} = 1.0 Hz, 1H, 1-H).

¹³C-NMR (100.61 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 15.6 (C-6), 21.0 (O₂CCH₃), 23.8 (C-3), 40.0 (C-2), 59.2 (C-5), 75.1 (C-4), 170.8 (C=O), 201.1 (C-1).

Elementaranalyse (%):	ber.:	C 48,23	H 6.58	N 21.09
	gef.:	C 48.27	H 6.65	N 20.42

3.37 (E)-(2R,3R) 2-Azido-3-acetoxy-7-phenylsulfonyl-hept-6-en (145)



145

C₁₅H₁₉N₃O₄S 337.40

In 15 ml Acetonitril abs. werden 35.0 mg (0.828 mmol) Lithiumchlorid abs. unter Schutzgas suspendiert. Anschließend werden nacheinander 242 mg (0.828 mmol) HWE-Reagenz **127**, 97 mg (0.753 mmol) Hünig-Base und 150 mg (0.753 mmol) Azido-Aldehyd **80** zugesetzt. Nach 22 Stunden werden 10 ml Wasser zugefügt, der Ansatz in einen Scheidetrichter übergeführt und dreimal mit je 20 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wird bei 30 °C am Rotationsverdampfer abdestilliert und der Rückstand an Kieselgel chromatographiert (EtAOc/Pe 2+1).

Ausbeute: 110 mg (0.326 mmol, 43 %) farbloses Öl
71 mg (0.21 mmol, 28 %) farbloser Feststoff **146**

R_f: 0.56 (EtAOc/Pe 2+1)

Spez. Drehung: $[\alpha]_D^{20} = +135.7$ (c = 0.0651 in CHCl₃)

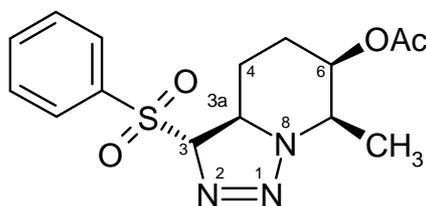
IR: $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3060, 2941 (CH), 2106 (N₃), 1733 (C=O), 1627 (C=C), 1584 (N₃), 1307 (S=O), 1144 (S=O).

¹H-NMR (400.13 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 1.16 (d, ³J_{1,2} = 6.8 Hz, 3H, 1-H), 1.61-1.80 (m, 3H, 4-H und 5-H_b), 2.02 (s, 3H, O₂CCH₃), 2.20 (dq, ²J_{H-5a, H-5b} = 7.4 Hz, ³J_{5-Ha-6-H} = 1.2 Hz, 1H, H-5a), 3.37-3.44 (m, 1H, H-2), 4.76-4.82 (m, 1H, 3-H), 6.29 Hz (d, ³J_{7,6} = 15.1 Hz, 1H, 7-H), 6.88 (dt, ³J_{6,7} = 15.1 Hz, ³J_{6,5} = 6.7 Hz, 1H, 6-H), 7.47 (m, 2H, meta-H), 7.52 (m, 1H, para-H), 7.80 (m, 2H, ortho-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100.61 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 15.3 (C-1), 20.7 (O_2CCH_3), 27.8 (C-4), 29.0 (C-5), 58.7 (C-2), 74.8 (C-3), 127.6 (C-ortho), 129.4 (C-meta), 131.2 (C-para), 133.4 (C-7), 140.5 (C-ipso), 145.2 (C-6), 170.4 (O_2CCH_3).

Elementaranalyse (%) :	ber.:	C 53.40	H 5.68	S 9.50	N 12.45
	gef.:	C 53.61	H 5.89	S 8.30	N 10.64

3.38 (3*S*,3*aR*,6*R*,7*R*)-3-Phenylsulfonyl-6-acetoxy-7-methyl-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piperidin (146)



146

C₁₅H₁₉N₃O₄S 337.40

Ausbeute: 71 mg (0.21 mmol, 28 %) farbloser Feststoff

Schmp.: 94 °C

R_f: 0.37 (EtOAc/Pe 2+1)

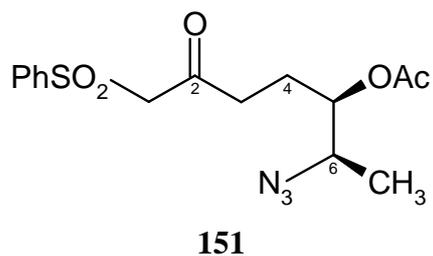
Spez. Drehung: $[\alpha]_D^{20} = +489.7$ (c = 0.0275 in CHCl₃)

IR: $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2954, 2942, 2929 (m, CH), 1737 (s, C=O), 1307 (s, S=O), 1149 (s, S=O)

¹H-NMR (400.13 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 1.39 (d, ³J_{CH₃,2} = 6.8 Hz, 3H, CH₃), 1.52-1.60 (m, 2H, 4-H), 1.75-1.83 (m, 1H, 5-H_a), 1.95 (s, 3H, O₂CCH₃), 1.98-2.05 (m, 1H, 5-H_b), 3.74 (dq, ³J_{7,CH₃} = 6.8 Hz, ³J_{7,6} = 1.8 Hz, 1H, 7-H), 4.13-4.22 (m, 1H, 3a-H), 4.98 (dt, ³J_{6,5e} = 3.6 Hz, ³J_{6,5a} = 2.0 Hz, ³J_{6,7} = 1.8 Hz, 1H, 6-H), 5.22 (d, ³J_{3,3a} = 5.2 Hz, 1H, 3-H), 7.51 (m, 2H, meta-H), 7.63 (m, 1H, para-H), 7.90 (m, 2H, ortho-H)

¹³C-NMR (100.61 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 14.7 (O₂CCH₃), 20.8 (CH₃), 24.0 (C-4), 27.9 (C-5), 56.2 (C-3a), 56.4 (C-7), 70.2 (H-6), 97.4 (H-3), 129.4 (C-ortho), 129.5 (C-meta), 134.5 (C-para), 136.6 (C-ipso), 170.1 (C=O).

Elementaranalyse (%):	ber.:	C 53.40	H 5.68	S 9.50	N 12.45
	gef.:	C 53.61	H 5.89	S 8.30	N 10.64

3.39 (5*R*,6*R*)-6-Azido-5-acetoxy-1-phenylsulfonyl-heptan-2-on (151)C₁₅H₁₉N₃O₅S 353.40

In 10 ml Dichlormethan abs. werden 200 mg (1.00 mmol) Azidopentanal **80** vorgelegt und der Kolben mit Alufolie lichtdicht verschlossen. Nacheinander werden 238 mg (1.31 mmol) Sulfonyldiazomethan **150** und 10 mg (0.053 mmol) wasserfreies Zinn(II)chlorid zugefügt und über Nacht (15 h) bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (EtOAc/Pe 1+1).

Ausbeute: 214 mg (0.61 mmol, 60 %) farbloser Feststoff

Schmp.: 72 °C

R_f: 0.32 (EtOAc/Pe 1+1), Detektion: Erhitzen

Spez. Drehung: $[\alpha]_D^{20} = +20.5$ (c = 0.0131 in CHCl₃)

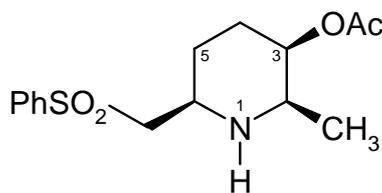
IR: $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2991, 2933 (w, CH), 2120 (m, N₃), 1730, 1716 (s, C=O), 1306 (m, S=O), 1229 (s, CH₃C=O), 1149 (s, S=O).

¹H-NMR (400.13 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 1.19 (d, ³J_{7,6} = 6.8 Hz, 3H, 7-H), 1.75-1.94 (m, 2H, 4-H), 2.05 (s, 3H, O₂CCH₃), 2.71 (t, ³J_{3,4a} = 7.3 Hz, ³J_{3,4b} = 6.7 Hz, 2H, 3-H), 3.42 (dq, ³J_{6,7} = 6.8 Hz, ³J_{6,5} = 4.7 Hz, 1H, 6-H), 4.07 (d, ²J_{1,1} = 13.4 Hz, 1H, 1-Ha), 4.09 (d, ²J_{1,1} = 13.4 Hz, 1H, 1-Hb), 4.77 (ddd, ³J_{5,4b} = 8.5 Hz, ³J_{5,6} = 4.7 Hz, ³J_{5,4a} = 3.8 Hz, 1H, 5-H), 7.52 (m, 2H, meta-H), 7.63 (tt, 1H ³J_{para,meta} = 8.7 Hz, ⁴J_{para,ortho} = 1.2 Hz, 1H, para-H), 7.82 (dd, ³J_{ortho,meta} = 8.0 Hz, ⁴J_{ortho,para} = 1.2 Hz, 2H, ortho-H).

¹³C-NMR (100.61 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 15.5 (C-7), 20.8 (O₂CCH₃), 24.8 (C-4), 40.0 (C-

3), 58.9 (C-6), 67.0 (C-1), 74.5 (C-5), 128.3 (C-ortho), 129.4 (C-meta), 134.4 (C-para), 138.7 (C-ipso), 170.8 (O₂CCH₃), 197.0 (C-2).

Elementaranalyse (%):	ber.:	C 50.98	H 5.42	S 9.07	N 11.89
	gef.:	C 50.98	H 5.43	S 9.17	N 11.23

3.40 (2R,3R,6R)-2-Methyl-3-acetoxy-6-phenylsulfonylmethyl-piperidin (152)**152**C₁₅H₂₁NO₄S 311.40

In einem Hydrierautoklaven werden bei 50 bar Wasserstoffdruck 1.87 g (5.29 mmol) Ketosulfon **151** in 50 ml Methanol 12 h lang bei Raumtemperatur mit 150 mg (1.5 mmol) Pd/C (10 %) hydriert (der Katalysator wird mit 2 Tropfen Wasser versetzt, bevor er in Methanol suspendiert wird). Nach beendeter Reaktion wird über einen doppelten Faltenfilter filtriert, das Filtrat eingeeengt und der Rückstand über eine Säule an Kieselgel (CH₂Cl₂/MeOH 19+1) aufgereinigt.

Ausbeute: 1.19 g (3.81 mmol, 71 %) farbloses Öl

R_f: 0.36 (CH₂Cl₂/MeOH 19+1)

Spez. Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -43.2$ (c = 0.0179 in CHCl₃)

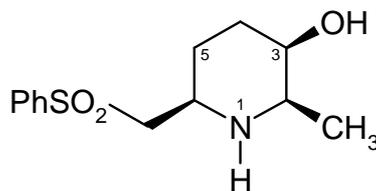
IR: $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3329 (w, NH), 3063 (w, CH), 2931 (m, CH), 1726 (s, C=O), 1446 (m, CH₂), 1371 (m, O₂CCH₃), 1298 (S=O), 1371 C-O), 1142 (S=O).

¹H-NMR (400.13 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 1.03 (d, ³J_{CH₃,2} = 6.8 Hz, 3H, CH₃), 1.41-1.55 (m, 2H, 5-H), 1.62 (ddt, ²J_{4a,4e} = 14.2 Hz, ³J_{4a,5a} = 12.3 Hz, ³J_{4a,5e} = 5.8 Hz, ³J_{4a,3} = 3.0 Hz, 1H, 4-H_a), 1.96 (qd, ²J_{4e,4a} = 14.2 Hz, ³J_{4e,5a} = 5.8 Hz, ³J_{4e,5e} = 2.8 Hz, ³J_{4e,3} = 2.5 Hz, 1H, 4-H_e), 2.10 (s, 3H, O₂CCH₃), 2.55-2.80 (bs, 1H, NH), 2.93 (dq, ³J_{2,CH₃} = 6.8 Hz, 1H, 2-H), 3.07 (m, ²J_{SO₂CH_{2a},SO₂CH_{2b}} = 11.3 Hz, ³J_{SO₂CH_{2a,6}} = 6.6 Hz, 1H, SO₂CH₂-H_a), 3.29 (m, 2H, SO₂CH₂-H_b, H-6), 4.76 (m, 1H, 3-H), 7.55 (m, 2H, meta-H), 7.65 (m, 1H, para-H), 8.00 (m, 2H, ortho-H).

¹³C-NMR (100.61 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 18.2 (CH₃), 21.1 (O₂CCH₃), 26.9 (C-5), 29.1 (C-4), 51.4 (C-6), 53.7 (C-2), 61.7 (SO₂CH₂), 69.6 (C-3), 127.8 (C-ortho), 129.4 (C-meta),

133.9 (C-para), 139.7 (C-ipso), 170.9 (O₂CCH₃).

Elementaranalyse (%):	ber.:	C 57.86	H 6.80	S 10.30	N 4.50
	gef.:	C 55.86	H 6.74	S 10.04	N 4.43

3.41 (2R,3R,6R)-2-Methyl-3-hydroxy-6-phenylsulfonylmethyl-piperidin (156)**156**C₁₃H₁₉NO₃S 269.36

In einer Lösung aus 77 mg (0.247 mmol) **152** in 5ml Methanol werden bei Raumtemperatur 34 mg (0.247 mmol) Kaliumcarbonat suspendiert und 0.2 ml Wasser zugesetzt. Nach 15 Stunden wird der Ansatz vom Methanol befreit, der Rückstand in 15 ml Dichlormethan aufgenommen und über Natriumsulfat getrocknet. Es wird vom Trockenmittel abfiltriert und das Filtrat nach Einengen durch Säulenchromatographie (CH₂Cl₂/MeOH 9+1) gereinigt.

Ausbeute: 51 mg (0.189 mmol, 77 %) farbloser Feststoff

Schmp.: 110 °C

R_f: 0.27 (CH₂Cl₂/MeOH 9+1)

Spez. Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -45.1$ (c = 0.0304 in CHCl₃)

IR: $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3303, 3270 (s, NH, OH), 2936, 2985 (CH), 1446 (m, CH), 1298, 1143 (s, S=O)

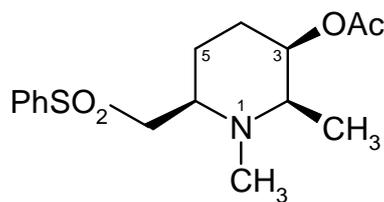
¹H-NMR (400.13 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 1.03 (d, ³J_{CH₃,2} = 7.1 Hz, 3H, CH₃), 1.26-1.32 (m, 1H, 5-H_e), 1.35-1.52 (m, 2H, 5-H_a und 4-H_a), 1.81-1.88 (m, 1H, 4-H_e), 2.20-2.40 (br, 2H, NH, OH), 2.75 (dq, ³J_{2,CH₃} = 7.1 Hz, ³J_{3,2} = 1.6 Hz, 1H, 2-H), 2.98 (dd, ²J_{SO₂CH_{2a},SO₂CH_{2b}} = 13.6 Hz, ³J_{SO₂CH_{2a,6}} = 1.8 Hz, 1H, SO₂CH₂-Ha), 3.12 (dd, ²J_{SO₂CH_{2b},SO₂CH_{2a}} = 13.6 Hz, ³J_{SO₂CH_{2b,6}} = 9.3 Hz, 1H, SO₂CH₂-Hb), 3.18-3.25 (m, 1H, 6-H), 3.48 (m, 1H, 3-H), 7.53 (m, 2H, meta-H, 7.61 (m, 1H, para-H), 7.86 (m, 2H, ortho-H).

¹³C-NMR (100.61 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 18.5 (CH₃), 26.4 (C-5), 31.8 (C-4), 51.5 (C-6),

55.2 (C-1), 61.8 (SO₂CH₂), 67.2 (C-3), 127.8 (C-ortho), 129.5 (C-meta), 134.0 (C-para), 139.6 (C-ipso).

LOOP-ESI-MS: ber.: 269.4 für [C₁₃H₁₉NO₃S]

gef.: 269.6 für [C₁₃H₂₀NO₃S]⁺

3.42 (2R,3R,6R)-N-Methyl-2-methyl-3-acetoxy-6-phenylsulfonylmethyl-piperidin (158)**158**C₁₆H₂₃NO₃S 325.40

Zu einer Lösung aus 822 mg (2.64 mmol) Piperidin **152** und 1.08 ml wässrigem Formaldehyd (40 %, 432 mg, 14.40 mmol) in 30 ml Methanol werden 302 mg (4.80 mmol) Natriumcyanoborhydrid in einer Portion gegeben. Nach 15 Minuten wird mit fünf Tropfen Eisessig neutralisiert. Nach vier Stunden wird das Lösungsmittel entfernt, der Rückstand in 50 ml Dichlormethan aufgenommen und nacheinander je einmal mit 50 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und 50 ml gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Die wässrigen Phasen werden einmal mit 10 ml Dichlormethan extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet und vom Lösungsmittel befreit. Das Rohprodukt wird an Kieselgel chromatographisch gereinigt (CH₂Cl₂/MeOH 49+1).

Ausbeute: 732 mg (2.25 mmol, 85 %) zähes farbloses Öl.

Schmp.: 65-66 °C (nach Wochen im Gefrierschrank)

R_f: 0.15 (CH₂Cl₂/MeOH 49+1)

Spez. Drehung: $[\alpha]_D^{20} = +2.6$ (c = 0.0225 in CHCl₃)

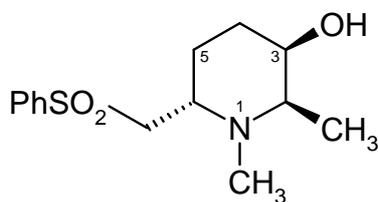
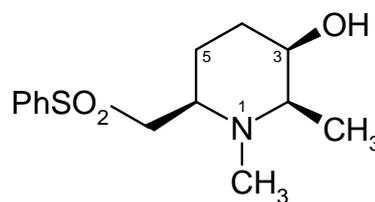
IR: $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3072 (w, Aryl-CH), 2951, 2930, 2779 (m, CH), 1735 (C=O), 1445 (m, CH), 1374 (m, O₂CCH₃), 1289 (s, S=O), 1134 (s, S=O).

¹H-NMR (400.13 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 0.98 (d, ³J_{CH₃,2} = 6.6 Hz, 3H, CH₃), 1.53 (m, ²J_{4a,4e} = 13.3 Hz, ³J_{4a,5a} = 10.6 Hz, ³J_{4a,5e} = 5.3 Hz, ³J_{4a,3} = 3.0 Hz, 1H, 4-Ha), 1.63-1.81 (m, 3H, 4-He, 5-H), 1.99 (s, 3H, O₂CCH₃), 2.05 (s, 3H, NCH₃), 2.41 (dq, ³J_{2,CH₃} = 6.6 Hz, ³J_{3,2} = 2.5 Hz, 1H, 2-H), 2.73 (m, ³J_{6,5a} = 7.9 Hz, ³J_{6,SO₂CH_{2a}} = 7.3 Hz, ³J_{6,5e} = 4 Hz, ³J_{6,SO₂CH_{2b}} = 2.5

Hz, 1H, 6-H), 3.02 (dd, $^2J_{\text{SO}_2\text{CH}_2\text{a},\text{SO}_2\text{CH}_2\text{b}} = 14.7$ Hz, $^3J_{\text{SO}_2\text{CH}_2\text{a},6} = 7.4$ Hz, 1H, SO₂CH₂-Ha), 3.44 (dd, $^2J_{\text{SO}_2\text{CH}_2\text{b},\text{SO}_2\text{CH}_2\text{a}} = 14.7$ Hz, $^3J_{\text{SO}_2\text{CH}_2\text{b},6} = 2.5$ Hz, 1H, SO₂CH₂-Hb), 4.75 (ddd, $^3J_{3,4\text{a}} = 3.0$ Hz, $^3J_{3,4\text{e}} = 2.8$ Hz, $^3J_{3,2} = 2.5$ Hz, 1H, 3-H), 7.50 (dd, $^3J_{\text{meta,ortho}} = 7.6$ Hz, $^3J_{\text{meta,para}} = 7.3$ Hz, 2H, meta-H), 7.59 (dt, $^3J_{\text{para,meta}} = 7.3$ Hz, $^4J_{\text{para,ortho}} = 1.4$ Hz, 1H, para-H) 7.85 (d, $^3J_{\text{ortho,meta}} = 7.6$ Hz, 2H, ortho-H).

¹³C-NMR (100.61 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 16.6 (CH₃), 21.3 (O₂CCH₃), 26.6 (C-5), 27.4 (C-4), 37.5 (N-CH₃), 57.5 (C-6), 59.81 (SO₂CH₂), 59.84 (C-2), 71.7 (C-3), 127.9 (C-ortho), 129.3 (C-meta), 133.8 (C-para), 139.7 (C-ipso), 170.7 (C=O).

Elementaranalyse (%):	ber.:	C 59.05	H 7.12	S 9.65	N 4.30
	gef.:	C 58.80	H 7.20	S 9.86	N 4.43

3.43 (2*R*,3*R*,6*S*)-*N*-Methyl-2-methyl-3-hydroxy-6-phenylsulfonylmethyl-piperidin (160)**(2*R*,3*R*,6*R*)-*N*-Methyl-2-methyl-3-hydroxy-6-phenylsulfonylmethyl-piperidin (159)****160****159**C₁₄H₂₁NO₃S 283.39

In 30 ml Methanol werden 610 mg (1.87 mmol) **158** gelöst, 258 mg (1.87 mmol) Kaliumcarbonat und 1.5 ml Wasser zugefügt und 15 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Methanol wird im Vakuum entfernt, der Rückstand in 30 ml Dichlormethan aufgenommen, über Natriumsulfat getrocknet und von unlöslichen Bestandteilen abfiltriert. Nach Einengen wird das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (CH₂Cl₂/MeOH 19+1).

Das C-6-Epimer entsteht nicht bei der Reaktion. Nach Abspalten der Acetylgruppe ist das chromatographische Verhalten erstmals unterschiedlich, so dass ein Teil abgetrennt werden kann.

Ausbeute: 510 mg (18.0 mmol, 96 %) zähes farbloses Öl

Spektroskopische Daten (**6S**):

Schmp.: 97 °C

R_f: 0.23 (CH₂Cl₂/MeOH 19+1)

Spez. Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -11.4$ (c = 0.0241 in CHCl₃)

IR: $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3500-3200 (s, OH), 2974, 2859 (s, CH), 2787 (s, NCH₃), 1446 (s, CH), 1299, 1144 (s, S=O).

¹H-NMR (400.13 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 0.97 (d, ³J_{CH₃,2} = 6.6 Hz, 3H, CH₃), 1.51 (m, ²J_{4a,4e} = 13.7 Hz, ³J_{4a,5a} = 10.9 Hz, ³J_{4a,5b} = 4.1 Hz, ³J_{4a,3} = 2.8 Hz, 1H, 4-H_a), 1.61 (qd, ²J_{5e,5a} = 13.9 Hz, ³J_{5e,4a} = ³J_{5e,4e} = ³J_{5e,6} = 3.5 Hz, 1H, 5-H_e), 1.69 (qd, ²J_{4e,4a} = 13.7 Hz, ³J_{4e,3} = ³J_{4e,5a} = ³J_{4e,5e} = 3.8 Hz, 1H, 4-H_e), 1.99-2.09 (s, 3H, N-CH₃; m, 1H, 5-H_a), 2.32 (dq, ³J_{2H,CH₃} = 6.6 Hz, 1H, 2-H), 2.25-2.37 (br, 1H, OH), 3.09-3.22 (m, ²J_{SO₂CH_{2a},SO₂CH_{2b}} = 13.9 Hz, ³J_{SO₂CH_{2a},6} = 8.6 Hz, 2H, SO₂CH₂), 3.29-3.26 (m, 1H, 6-H), 3.42-3.45 (m, 1H, 3-H), 7.52 (m, 2H, meta-H), 7.60 (m, 1H, para-H), 7.86 (m, 2H, ortho-H).

¹³C-NMR (100.61 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 16.3 (CH₃), 24.2 (C-5), 27.0 (C-4), 38.6 (N-CH₃), 50.7 (SO₂CH₂), 55.1 (C-6), 55.4 (C-2), 69.1 (C-3), 127.9 (C-ortho), 129.4 (C-meta), 133.8 (C-para), 139.8 (C-ipso).

Elementaranalyse (%) :	ber.:	C 59.34	H 7.47	S 11.34	N 4.71
	gef.:	C 58.60	H 7.43	S 11.08	N 4.96

Spektroskopische Daten (**6R**):

R_f: 0.18 (CH₂Cl₂/MeOH 19+1)

Spez. Drehung: $[\alpha]_D^{20} = +67.5$ (c = 0.2381 in CHCl₃)

IR: $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3350 (m, OH), 2974, 2859 (s, CH), 2798 (s, NCH₃), 1452 (m, CH), 1299, 1144 (s, S=O).

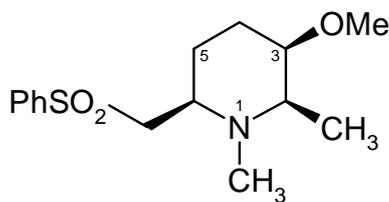
¹H-NMR (400.13 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 1.08 (d, ³J_{CH₃,2} = 6.6 Hz, 3H, CH₃), 1.41-1.51 (m, 1H, 4-H_a), 1.68-1.81 (m, 3H, 4-H_e, 5-H), 2.04 (s, 3H, N-CH₃), 2.20 (dq, ³J_{2,CH₃} = 6.6 Hz, ³J_{2,3} = 1.7 Hz, 1H, 2-H), 2.30 (br, 1H, OH), 2.61 (m, ³J_{6,SO₂CH_{2a}} = 7.1 Hz, ³J_{6,SO₂CH_{2b}} = 2.5 Hz, 1H, 6-H), 3.10 (dd, ²J_{SO₂CH_{2a},SO₂CH_{2b}} = 14.9 Hz, ³J_{SO₂CH_{2a},6} = 7.1 Hz, 1H, SO₂CH₂-H_a), 3.43 (dd, ²J_{SO₂CH_{2b},SO₂CH_{2a}} = 14.9 Hz, ³J_{SO₂CH_{2b},6} = 2.5 Hz, 1H, SO₂CH₂-H_b), 3.52-3.56 (m, 1H, 3-H), 7.51 (m, 2H, meta-H), 7.59 (m, 1H, para-H), 7.86 (m, 2H, ortho-H).

¹³C-NMR (100.61 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 17.9 (CH₃), 27.6 (C-5), 30.5 (C-4), 38.4 (N-CH₃), 58.2 (C-6), 60.4 (SO₂CH₂), 62.3 (C-2), 69.7 (C-3), 127.9 (C-ortho), 129.4 (C-meta),

133.8 (C-para), 140.0 (C-ipso).

Elementaranalyse (%):	ber.:	C 59.34	H 7.47	S 11.34	N 4.71
	gef.:	C 56.82	H 7.26	S 10.36	N 4.58

3.44 (2*R*,3*R*,6*R*)-*N*-Methyl-2-methyl-3-methoxy-6-phenylsulfonylmethyl-piperidin (163)



163

C₁₅H₂₃NO₃S 297.42

In 3 ml Pentan werden 56 mg (1.16 mmol) einer Natriumhydrid- Dispersion in Paraffin (50-60 %) kurz aufgerührt. Hat sich der unlösliche Feststoff abgesetzt wird der Überstand abdekantiert und letzte Reste Pentan im Vakuum entfernt. Der Kolben wird mit Schutzgas geflutet, das NaH in 5 ml THF abs. suspendiert und auf 0 °C abgekühlt. Zu der stark gerührten Suspension werden 300 mg (1.06 mmol) Hydroxy-Piperidin **159** in 5 ml THF abs. und nach 30 min 165 mg (1.16 mmol, 0.07 ml) Methyljodid getropft. Das Eisbad wird entfernt und die Reaktion nach einer Stunde durch 5 Tropfen konzentrierte wässrige Ammoniak-Lösung beendet. Nach 15 min wird das THF am Rotationsverdampfer entfernt, der Rückstand in 30 ml Diethylether aufgenommen und einmal mit 10 ml ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und eingengt. Das trübe, zähe Öl wird säulenchromatographisch (CH₂Cl₂/MeOH 19+1) gereinigt.

Ausbeute: 140 mg (0.47 mmol, 44 %) zähes, farbloses Öl
40 mg (0.14 mmol, 13 %) Edukt

R_f: 0.39 (CH₂Cl₂/MeOH 19+1)

Spez. Drehung: $[\alpha]_D^{20} = +12.5$ (c = 0.0753 in CHCl₃)

IR: $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2975, 2936, 2878, 1820 (m, CH), 1446 (m, CH), 1301 (s, S=O), 1146 (s, S=O), 1084 (s, C-O).

¹H-NMR (400.13 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 1.02 (d, ³J_{CH₃,2} = 6.6 Hz, 3H, CH₃), 1.35 (m, ²J_{4a,4e} = 13.5 Hz, ³J_{4a,5a} = 9.3 Hz, ³J_{4a,5b} = 4.1 Hz, ³J_{4a,3} = 2.8 Hz, 1H, 4-H_a), 1.68-1.74 (m, 2H,

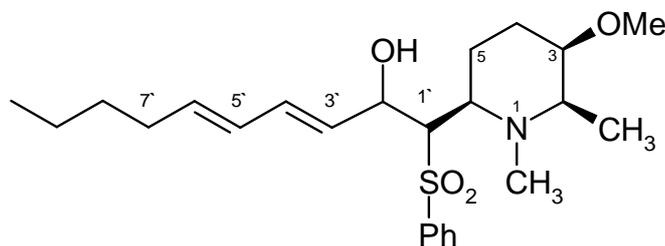
5-H), 1.81 (qd, $^2J_{4e,4a} = 13.5$ Hz, $^3J_{4e,3} = ^3J_{4e,5a} = ^3J_{4e,5e} = 4.6$ Hz, 1H, 4-H_e), 2.10 (s, 3H, N-CH₃). 2.33 (dq, $^3J_{2,CH_3} = 6.6$ Hz, $^3J_{2,3} = 2.6$ Hz, 1H, 2-H), 2.73 (m, 1H, 6-H), 2.99 (dd, $^2J_{SO_2CH_2a,SO_2CH_2b} = 14.6$ Hz, $^3J_{SO_2CH_2a,6} = 7.6$ Hz, 1H, SO₂CH₂-Ha), 3.09 (ddd, $^3J_{3,4e} = 4.6$ Hz, $^3J_{3,4a} = 2.8$ Hz, $^3J_{3,2} = 2.6$ Hz, 1H, 3-H), 3.28 (s, 3H, O-CH₃), 3.43 (dd, $^2J_{SO_2CH_2b,SO_2CH_2a} = 14.6$ Hz, $^3J_{SO_2CH_2b,6} = 2.1$ Hz, 1H, SO₂CH₂-Hb), 7.51 (m, 2H, meta-H), 7.59 (m, 1H, para-H), 7.86 (m, 2H, ortho-H).

¹³C-NMR (100.61 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 16.3 (CH₃), 24.7 (C-4), 27.6 (C-5), 38.7 (NCH₃), 56.8 (OCH₃), 57.2 (C-6), 59.6 (SO₂CH₂), 60.9 (C-2), 78.7 (C-3), 127.7 (C-ortho), 129.3 (C-meta), 133.7 (C-para), 139.9 (C-ipso).

Elementaranalyse (%):	ber.:	C 60.58	H 7.79	S 10.78	N 4.71
	gef.:	C 57.74	H 7.58	S 10.04	N 5.38

LOOP-ESI-MS: ber. 297.4 für [C₁₅H₂₃NO₃S]
gef. 298.2 für [C₁₅H₂₄NO₃S]⁺

3.45 (2*R*,3*R*,6*R*,1'*RS*,2'*RS*)-6-(2'-Hydroxy-1'-phenylsulfonyl-deca-3',5'-dienyl)-1,2-dimethyl-3-methoxy-piperidine (164)



164

$C_{24}H_{37}NO_4S$ 435.62

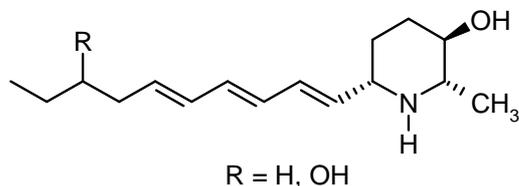
Eine Lösung aus 110 mg (0.37 mmol) **163** und 0.3 ml HMPT abs. in 1 ml THF abs. wird unter Schutzgas bei -78 °C tropfenweise mit 0.27 ml (0.43 mmol, 1.15 Äq.) *n*-BuLi (1.6 M in Hexan) versetzt. Nach 10 min. wird eine Lösung von 85 mg (0.55 mmol, 1.5 Äq.) Dienal **165** in 0.5 ml THF abs. zugetropft. Die Mischung wird über 4 h auf 0 °C erwärmt, mit 8 ml Wasser verdünnt und bei Erreichen von RT in einen Scheidetrichter übergeführt. Es wird viermal mit je 15 ml Et₂O extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit je 20 ml halbgesättigter NaHCO₃-Lösung und NaCl-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird abdestilliert und der Rückstand an Kieselgel säulenchromatographisch gereinigt (CH₂Cl₂/MeOH 19+1).

Ausbeute: 87 mg (0.20 mmol, 54 %) leicht gelbes Öl, Diastereomeren-Gemisch
40 mg (0.13 mmol, 35 %, Edukt **163**)

4 Literaturverzeichnis

- [1] a) G. Habermehl, P. Hammann, *Naturstoffchemie*, Springer-Verlag, Heidelberg, 1. Aufl. **1992**, 159 und 163.
b) T. Reynolds, *Phytochemistry* **2005**, *66*, 1399-1406.
- [2] a) F. Würthner, *Naturstoffchemie-Vorlesung* (OCIV/1), Uni Würzburg, **WS 2002/2003**.
b) M. Hesse, *Alkaloide – Fluch oder Segen der Natur?*, VCH, Weinheim, **2000**.
- [3] E. Breitmeier, *Alkaloide*, Teubner-Verlag, Stuttgart, **1997**.
- [4] a) G. J. H. Rall, T. M. Smallberger, H. L. de Waal, R. R. Arndt, *Tetrahedron Lett.* **1967**, *36*, 3465-3469.
b) T. M. Smallberger, G. J. H. Rall, H. L. de Waal, R. R. Arndt, *Tetrahedron* **1968**, *24*, 6417-6421.
c) T. Sato, S. Aoyagi, C. Kibayashi, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3839-3842.
- [5] a) R. J. Highet, *J. Org. Chem.* **1963**, *29*, 471-474.
b) J. L. Coke, W. Y. Rice, *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 1010-1012.
- [6] L. Sriphong, U. Sotanaphun, S. Limsirichaikul, P. Wetwitayaklung, C. Chaichantipyuth, S. Pummangura, *Planta Med.* **2003**, *69*, 1054-1056.
- [7] a) K. Jewers, M. J. Nagler, K. A. Zirvi, F. Amir, *Phytochemistry* **1976**, *15*, 238-240.
- [8] a) G. Barger, A. Giradet, R. Robinson, *Helv. Chim. Acta* **1933**, *16*, 90-99.
b) H. Rapoport, H. D. Baldrige Jr., E. V. Volchek 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) M. Spitteller-Friedmann, G. Spitteller, *Monatsh. Chem.* **1964**, *95*, 1234-1241.
f) J. L. Coke, W. Y. Rice Jr., *J. Org. Chem.* **1965**, *30*, 3420-3422.
- [9] J. Bruneton, A. Cave, *Tetrahedron Lett.* **1975**, *10*, 739-742.
- [10] a) A. M. Aguinaldo, R. W. Reed, *Phytochemistry* **1990**, *29*, 2309-2313.
b) K. A. N. P. Bandura, V. Kumar, U. Jacobsen, L.-P. Molleyres, *Phytochemistry* **2000**, *54*, 29-32.
- [11] C. Herdeis, J. Telsler, *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1407-1414.
- [12] C. Herdeis, P. Küpper, S. Ple, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *4*, 524-529.
- [13] Y. Nakatani, J. Oshita, K. Ishigami, H. Watanabe, T. Kithara, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 160-165.

- [14] V. Bayquen, R. W. Read, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 13467-13482.
- [15] a) Im Dezember 2008 wurden zwei neue Piperidin-Alkaloide aus *Microcos paniculata* veröffentlicht: Microcosamin A (R = H) und B (R = OH)



- S.-X. Feng, L.-D. Lin, H.-H. Xu, X.-Y. Wei, *J. Asian Nat. Prod. Res.* **2008**, *10*, 1155-1158.
- b) Blüten: sfjb.shop.yidaba.com/prodetail-42331.html
Blätter: www.hktree.com/.../microcos_paniculata2.JPG
- [16] P. S. Watson, B. Jiang, B. Scott, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3679.
- [17] a) State Administration of Traditional Chinese Medicine, *Chinese Herbal Medicine*, Vol. 5, Shanghai Science and Technology Press, Shanghai, **1999**, 324-326.
b) Australian Government (Department of Health and Ageing): *Substances that may be used as active ingredients in 'listed' medicines in Australia*, **2004**.
- [18] a) M. J. Schneider in *Alkaloids: Chemical and Biological Perspectives*, Vol. 10; (Hrsg. S. W. Pelletier) Pergamon Press, Oxford, **1996**, 155-299.
b) S. D. Koulocheri, E. N. Pitsinos, S. A. Haroutounian, *Synthesis* **2002**, *1*, 111-115.
- [19] R. M. Devant, *Kontakte* **1992**, *3*, 11-28.
- [20] J. Kobayashi, J.-F. Cheng, M. Ichibashi, M. R. Wälchli, S. Yamamura, Y. Ohizumi, *J. Chem. Soc. Pekin Trans. I* **1991**, 1135-1141.
- [21] a) S. Hakamori, *Ann. Rev. Biochem.* **1981**, *50*, 733.
b) S. Hakamori, R. Kannagi, *J. Natl. Cancer Inst.* **1971**, *2* 231.
- [22] a) L. Verbit, Y. Inouye, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 5718-5719.
b) A. Kuhlencord, T. Maniera, H. Eibl, C. Unger, *Antimicrob. Agents Chemother.* **1992**, *36*, 1630-1634.
c) V. S. Bolzani, A. A. L. Gunatilaka, D. G. I. Kingston, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 5929.
d) J. Kobayashi, M. Ishibashi, *Heterocycles* **1996**, *42*, 943-970.
- [23] a) M. Ishibashi, Y. Ohizumi, T. Sasaki, H. Nakamura, Y. Hirata, J. Kobayashi, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 450-453.
b) J. Kobayashi, K. Naitoh, Y. Doi, K. Deki, M. Ishibashi, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 6941-6945.

- c) 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.
- [24] a) C. G. Thomson, E. Carlson, G. G. Chicchi, J. Kulagowski, M. M. Kurz, C. J. Swain, K.-L. C. Tsao, A. Wheeldon, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 811-814.
b) P.-Q. Huang, L.-X. Liu, B.-G. Wie, Y.-P. Ruan, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1927-1929.
c) T. J. Rosen, K. J. Coffman, S. McLean, R. T. Crawford, D. K. Bryce, Y. Gohda, M. Tsuchia, A. Nagahisa, M. Nakane, J. A. Lowe, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, *8*, 281.
- [25] a) J. Longmore, C. J. Swain, R. G. Hill, *Drug News Perspect.* **1995**, *8*, 5.
b) J. L. Vaught, *Life Sci.* **1988**, *43*, 1419.
- [26] G. F. Joos, P. R. Germonpre, J. C. Kips, R. A. Peleman, R. A. Pauwels, *Eur. Respir. J.* **1994**, *7*, 1161.
- [27] M. H. Weisman, C. Hagaman, T. L. Yaksh, M. Lotz, *Semin. Arthritis Rheum.* **1994**, *23*, 18.
- [28] a) J. Einsiedel, K. Weber, Ch. Thomas, T. Lehmann, H. Hübner, P. Gmeiner, *Biorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *13*, 3293-3296.
b) C. Missale, S. R. Nash, S. W. Robinson, M. Jaber, M. G. Caron, *Physiol. Rev.* **1998**, *78*, 189-225.
c) T. Müller, *Medikamentöse Behandlung des Morbus Parkinson*, Uni-Med, Bremen, **2006**.
d) F. Böckler, *Pharm. Unserer Zeit* **2006**, *3*, 204-216.
- [29] M. Güthlein, Dissertation, Universität Würzburg **2002**.
- [30] C. Herdeis, P. Gmeiner, M. Güthlein, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [31] a) P. Richardson, T. Hideshima, K. Anderson, *Annu. Rev. Med.* **2002**, *53*, 629-657.
b) J. B. Marriot, G. Muller, D. Stirling, A. G. Dalglish, *Exp. Opin. Biol. Ther.* **2001**, *1*, 675-682.
c) N. Raje, K. N. Anderson, *Engl. J. Med.* **1999**, *341*, 1606-1609.
d) Hales, *Nat. Med.* **1999**, *5*, 489-490.
e) F. A. Luzzio, W. D. Figg, *Exp. Opin. Ther. Pat.* **2004**, *14*, 215-229.
f) S. K. Theo, D. I. Stirling, J. B. Zeldis, *DDT* **2005**, *10*, 107-114.
g) U. Holzgrabe, *Pharm. Unserer Zeit* **2007**, *6*, 446-449.
- [32] a) S. Kumar, C. Flamant-Robin, Q. Wang, A. Chiaroni, N. A. Sasaki, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 5946-5953.
b) K. Weber, U. Ohnmacht, P. Gmeiner, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 7406-7416.
c) M. A. Estiarte, A. Diez, M. Rubiralta, R. F. W. Jackson, *Tetrahedron* **2001**, *57*,

- 157-161.
- d) M. A. Estiarte, M. V. N. de Souza, X. del Rio, R. H. Dodd, M. Rubiralta, A. Diez, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 10173-10186.
- e) V. J. Hruby, P. M. Balse, *Curr. Topp. Med. Chem.* **2000**, *7*, 945-970.
- [33] a) J. Samanen, T. Cash, D. Narindray, E. Brandels, W. Adams Jr., H. Weidemann, T. Yellin, *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 3036-3043.
- b) N. Ede, I. D. Rale, M. T. W. Hearn, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 6071-6074.
- c) A. Giannis, T. Kolter, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 1699-1720.
- [34] M. S. Wulfe, D. Dutta, J. Aube, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 654-663.
- [35] K. K. Kumar, A. Datta, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *55*, 13899-13906.
- [36] a) A. J. Mancuso, D. Swern, *Synthesis* **1981**, 165.
- b) T. T. Tidwell, *Synthesis* **1990**, 857-870.
- [37] a) J. Kociensky, B. Lythgoe, S. Ruston, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1978**, 829.
- b) J. Kociensky, B. Lythgoe, D. A. Roberts, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1978**, 834.
- c) J. Kociensky, B. Lythgoe, I. Waterhouse, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1980**, 1045.
- d) J. Kociensky, B. Lythgoe, S. Ruston, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1979**, 1290.
- e) P. R. Blackmore, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2002**, 2563-2585.
- [38] a) M. G. P. Buffat, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 1701-1729.
- b) F.-X. Felpin, J. Lebreton, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 3693.
- c) P. M. Weintraub, J. S. Sabol, J. M. Kane, D. R. Borcharding, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 2953-2989.
- d) A. Mitchinson, A. Nadin, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2000**, 2862.
- e) P. D. Bailey, P. A. Millwood, P. D. Smith, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1998**, 633-640.
- f) S. Swaleh, J. Liebscher, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3184-3193.
- g) A. E. Ahmed, P. E. Hanna, V. R. Grund, *J. Med. Chem.* **1976**, *19*, 117-122.
- h) G. H. Copper, R. L. Rickard, *J. Chem. Soc. (C)* **1971**, 772-776.
- [39] a) A. Barco, S. Benetti, G. Spalluto, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 6279-6286.
- b) A. Dondoni, P. Merino, D. Perrone, *Tetrahedron* **1993**, *49*, 2939-2956.
- c) L. Devel, A. Vidal-Cross, A. Thellend, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 299-301.
- [40] a) V. Grignard, *R. Acad. Sci.* **1900**, *130*, 1322-1324.
- b) K. Nützel, H. Gilman, G. F. Wright, *Methoden Org. Chem. (Houben-Weyl)* **1973**, Bd. 13/2a, 49-527.

- [41] Die Oxidation eines Alkohols in Aceton mittels einer wässrigen Schwefelsäure/Chromsäure-Lösung ist als Jones-Reagenz bekannt. Siehe z.B.:
- a) K. B. Wiberg, *Oxidation in Organic Chemistry*, Teil A, Academic Press, New York, **1965**.
 - b) F. A. Carey, R. J. Sundberg, *Organische Chemie*, VCH, Weinheim, **1995**, 1369-1377.
- [42] X. E. Hu, N. K. Kim, B. Ledoussal, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4499-4502.
- [43] P. Garner, J. M. Park, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 2361.
- [44] a) G. Wittig, O. Geissler, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1953**, *580*, 44-57.
b) A. Maercker, *Org. React.* **1965**, *14*, 270-490.
c) A. W. Johnson, *Ylid Chemistry*, Academic Press, New York, **1979**.
d) B. E. Maryanoff, A. B. Reitz, *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 863-927.
- [45] R. H. Grubbs et al., *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 18.
- [46] S. Bräse, C. Gil, K. Knepper, V. Zimmermann, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 5320-5374.
- [47] R. Huisgen, *Angew. Chem.* **1963**, *75*, 604-637.
- [48] a) Peter Metz in *Stereoselektive Heterocyclic Synthesis III*, Springer-Verlag, Heidelberg, 1. Aufl. **2001**, 39-43
b) C.-K. Sha, A. K. Mohanakrishnan in *Synthetic Application of 1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry Toward Heterocycles and Natural Products* (Hrsg. A. Padwa, W. H. Pearsom), Wiley-Interscience, New York, **2003**, 623-679.
- [49] a) P. Scheiner, J. H. Schomaker, S. Deming, W. J. Libbey, G. P. Novack, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 306-311.
b) B. S. Olek, P. G. Sammes, D. J. Weller, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1993**, 607-608.
- [50] A. R. Katritzky, S. K. Singh, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 9077-9079.
- [51] a) C.-K. Sha, S.-L. Ouang, D.-Y. Hsieh, R.-C. Chang, S.-C. Shang, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 1490-1494.
b) A. G. Schulz, R. R. Staib, K. K. Eng, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 2968-2972.
c) B. I. Glänzer, Z. Györgydeak, B. Bernet, A. Vasella, *Helv. Chim. Acta* **1991**, *74*, 343-369.
d) D. F. Taber, M. Rahimizadeh, K. K. You, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 529-531.
e) W. J. Fleet et al., *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 3807-3820
f) D. F. Taber, P. B. Decker, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 2968-2973.
g) T. Markidis, E. Mikros, G. Kokotos, *Heterocycles* **2003**, *60*, 2637-2644.

- h) Literatur [11] und [12].
- i) T. R. Hoye, D. W. Deerfield, M. R. Dick, Privatmitteilung, University of Minnesota, Minneapolis.
- [52] a) R. B. III Benett, J.-R. Choi, W. D. Montgomery, J. K. Cha, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *110*, 2580.
b) J. G. Buchanan, A. R. Edgard, B. D. Hewitt, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1987**, 2371-2376.
c) W. H. Pearson, K.-C. Lin, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 7571-7574.
d) N. S. Kim, C. H. Hang, J. K. Cha, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 3489.
- [53] a) Literatur [51a,d,g] und [52a,c,d].
b) D. S. Reddy, W. R. Judd, J. Aube, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3899-3902.
- [54] a) Literatur [51], [52] und [53b]
b) P. P. Nicholas, *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 3396-3398.
- [55] Literatur [51a-f], [52a,c,d], [53b] und [54b].
- [56] a) Literatur [11], [12], [51g-i] und [52b].
b) Die Oxidation zu einem Triazol ist hier ausgenommen.
- [57] N. G. Khusainova, Z. A. Bredikhina, K. F. Karataeva, T. I. Bychkova, A. N. Pudovik, *Zh. Obshch. Khim.* **1976**, *46*, 1712-1717.
- [58] a) L. F. Tietze, N. Rackelmann, *Pure Appl. Chem.* **2004**, *76*, 1967.
b) A. Padwa, *Pure Appl. Chem.* **2004**, *76*, 1933.
c) A. Padwa, *Pure Appl. Chem.* **2003**, *75*, 47.
d) L. F. Tietze, U. Beifuss, *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 137-170.
e) L. F. Tietze, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 115.
f) T. L. Ho in *Tandem Reactions in Organic Synthesis Highlight II* (Ed.: H. Waldmann), VCH, Weinheim, **1995**, 193-202.
- [59] C. Weis, Dissertation Universität Würzburg **1996**.
- [60] a) T. Schiffer, Dissertation Universität Würzburg **1998**.
b) C. Herdeis, T. Schiffer, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 14745-14756.
- [61] a) C. Sears, C. H. Wong, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1999**, *38*, 2300.
b) N. Panday, Y. Canac, A. Vasella, *Helv. Chim. Acta* **2000**, *83*, 58.
c) N. T. Patil, J. N. Tilekar, D. D. Dhavale, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 1065.
d) J. Pabba, A. Vasella, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 3619.
- [62] C. Herdeis, *Synthesis* **1986**, 232-233.
- [63] C. Herdeis, T. Schiffer, *Synthesis* **1997**, 1405-1410.

- [64] a) T. Schiffer, Dissertation Universität Würzburg **1998**.
b) C. Herdeis, T. Schiffer, *Tetrahedron* **1999**, 55, 1043-1056.
- [65] J. Telser, Dissertation Universität Würzburg **1999**.
- [66] a) A. Padwa, D. J. Austin, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, 33, 1797-1815, *Angew. Chem.* **1994**, 106, 1881-1899.
b) M. P. Doyle, M. A. McKervey, T. Ye, *Modern Catalytic Methods for Organic Synthesis with Diazo Compounds*, VCH, Weinheim, **1998**.
c) M. P. Doyle, D. C. Forbes, *Chem. Rev.* **1998**, 98, 911.
d) G. Boche, J. C. W. Lohrenz, *Chem. Rev.* **2001**, 101, 697.
- [67] J. Kellner, Dissertation Universität Würzburg **2000**.
- [68] a) H. Umezawa, S. Hayano, K. Maeda, Y. Ogata, Y. Okami, *Japan. Med. Chem.* **1950**, 3, 111-117.
b) H. Umezawa, S. Hayano, K. Maeda, Y. Ogata, Y. Okami, *J. Antibiot.* **1951**, 4, 34-40.
- [69] Der Einfachheit wegen wird in dieser Arbeit generell bei Phosphoryl stabilisierten Carbanionen von der HWE-Reaktion gesprochen.
a) L. Horner, H. Hoffmann, H. G. Wippel, *Chem. Ber.* **1958**, 91, 61-67.
b) W. S. Wadsworth Jr., W. D. Emmons, *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, 83, 1733-1738.
c) W. S. Wadsworth Jr., *Org. React.* **1977**, 25, 73-253.
- [70] P. Küpper, Dissertation Universität Würzburg **2005**.
- [71] D. H. R. Barton, S. W. McCombie, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1975**, 1574.
- [72] Y. Keller, Dissertation Universität Würzburg **2006**.
- [73] a) H. P. Hubmann, Dissertation Universität Würzburg **1993**.
b) C. Herdeis, H. P. Hubmann, H. Lotter, *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, 5, 119-128.
- [74] a) A. Aschenbrenner, Dissertation Universität Würzburg **1997**.
b) C. Herdeis, A. Aschenbrenner, A. Kirfel, F. Schwabenländer, *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, 8, 2421-2432.
- [75] S. Ries, Dissertation Universität Würzburg **2009**.
- [76] M. I. Attia, M. Timmermann, P. Högger, C. Herdeis, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 3669-3675.
- [77] a) M. A. Letavic *et al.*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, 12, 1387-1390.
b) H. Moriyama, T. Tuskida, Y. Inoue, H. Kondo, S.-I. Nishimura, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, 13, 2737-2740 und 2741-2744.
- [78] M. König, Diplomarbeit Universität Würzburg **2004**.

- [79] a) M. Julia, J.-M. Paris, *Tetrahedron Lett.* **1973**, 49, 4833-4836.
b) P. Kocienski, *Phosphorous and Sulfur* **1985**, 24, 97-127.
c) D. J. Hart, W.-L. Wu, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 5283-5286.
d) Y. Doi, M. Ishibashi, J. Kobayashi, *Tetrahedron* **1996**, 52, 4573-4580.
e) D. J. Hart, J. Li, W.-L. Wu, A. P. Kozikowski, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 5023-5033.
f) S. Yu, X. Pu, T. Cheng, R. Wang, D. Ma, *Org. Lett.* **2006**, 8, 3179-3182.
g) A. Porta, S. Re, G. Zanoni, G. Vidari, *Tetrahedron* **2007**, 63, 3989-3994.
h) A. M. Bernard, A. Frongia, P. P. Piras, F. Secci, *Synlett* **2004**, 6, 1064-1068.
i) S.-H. Chen, R. F. Horvath, J. Joglar, M. J. Fisher, S. J. Danishefsky, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 5834-5845.
j) D. A. Evans, S. W. Kaldor, T. K. Jones, J. Clardy, T. J. Stout, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 7001-7031.
k) N. Tanimoto, S. W. Gerritz, A. Sawabe, T. Noda, S. A. Filla, S. Masamune, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, 33, 673-675.
l) D. W. Knight, A. W. Sibley, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 6607-6610.
m) S. E. de Laszlo, M. J. Ford, S. V. Ley, G. N. Maw, *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 5525-5528.
n) Y. Mori, M. Asai, J.-I. Kawade, H. Furukawa, *Tetrahedron* **1995**, 51, 5315-5330.
o) T. Kubota, M. Tsuda, J.-I. Kobayashi, *Tetrahedron* **2003**, 59, 1613-1625.
- [80] F. Gonzales, S. Lesage, A. S. Perlin, *Carbohydr. Res.* **1975**, 42, 267-274.
- [81] a) R. C. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH, New York, **1989**, 548-552.
b) J. S. Cha, H. C. Brown, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 3974-3979.
c) B. C. Ranu, A. R. Das, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1992**, 1561-1562.
d) R. Shundo, Y. Matsubara, I. Nishiguchi, T. Hirashima, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1992**, 65, 530-534.
e) J. V. B. Kanth, M. Priasamy, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 5964-5965.
- [82] a) R. B. Silverman, M. A. Levy, *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 815-818.
b) L. Gawell, P. Ström, T. Högberg, *Acta Chem. Scand.* **1992**, 46, 981-984.
- [83] S. Saijo, M. Wada, J. Himizu, A. Ishida, *Chem. Pharm. Bull.* **1980**, 28, 1449-1458.
- [84] H. Fritschi, U. Leutenegger, K. Siegmann, A. Pfaltz, W. Keller, C. Kratzky, *Helv. Chim. Acta* **1988**, 71, 1541-1542.
- [85] a) A. Hajos, *Complex Hydrides and Related Reducing Agents in Organic Synthesis*, Elsevier, New York, **1979**.

- b) H. C. Brown, S. Krishnamurthy, *Tetrahedron* **1979**, *35*, 567-607.
- c) F. A. Carey, R. J. Sundberg, *Organische Chemie*, VCH, Weinheim, **1995**, 977-1014.
- c) H. C. Brown, P. V. Ramachandran, *Acc. Chem. Res.* **1992**, *25*, 17.
- d) B. C. Ranu, *Synlett* **1993**, 885-892.
- [86] a) H. C. Brown, P. K. Jadhav, B. Singram, *Modern Synthetic Methods* **1986**, *4*, 307-356.
- b) E. J. Corey, *Pure Appl. Chem.* **1990**, 1209-1216.
- c) V. K. Singh, *Synthesis* **1992**, 605-617.
- d) N. Krause, *Metallorganische Chemie*, Spektrum-Verlag, Heidelberg, **1996**, 107-112.
- [87] U. Ravid, R. M. Silverstein, L. R. Smith, *Tetrahedron* **1978**, *34*, 1449.
- [88] J. Altmann, W. Beck, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 13309-13320.
- [89] O. Mitsunobu, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1967**, *40*, 4235-4238.
- [90] a) O. Mitsunobu, *Synthesis* **1981**, 1-28.
- b) D. L. Hughes, *Org. React.* **1992**, *42*, 335-656.
- [91] R. Appel, *Angew. Chem.* **1975**, *87*, 863-874.
- [92] a) A. L. Smith, S. F. Williams, A. B. Holm, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 8696-8698.
- b) I. Münster, U. Rolle, A. Madder, P. J. De Clercq, *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 2673-2674.
- [93] S. B. Huang, J. S. Nelson, D. D. Weller, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 6007-6018.
- [94] a) E. Hardegger, H. Ott, *Helv. Chim. Acta* **1955**, *38*, 312-320.
- b) T. Bach, H. Brummerhop, K. Harms, *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 3838-3848.
- [95] G. Höfle, W. Steglich, H. Vorbrüggen, *Angew. Chem.* **1978**, *90*, 602-615.
- [96] A. Costa, C. Najera, J. M. Sansano, *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 2205-2211.
- [97] a) B. Lal, B. N. Pramanik, M. S. Manhas, A. K. Bose, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 7175.
- b) M. C. Viaud, *Synthesis* **1990**, 130.
- [98] a) S. Knapp, A. T. Levorse, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 4006-4014.
- [99] a) T. Markidis, G. Kokotos, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 1919-1923.
- b) W. J Brouillette et al., *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 2332-2343.
- [100] J. Nelles, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1932**, *65*, 1345.
- [101] Säulenchromatographie wird in jeder Veröffentlichung zu **92** angewendet ([29],[82b],[98],[99]), als Feststoff ist **92** nur in [29] und [82b] beschrieben.

- [102] T. W. Green, P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2nd Edition, John Wiley & Sons Inc., New York, **1991**, 335.
- [103] T. W. Green, P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2nd Edition, John Wiley & Sons Inc., New York, **1991**, 327-330.
- [104] a) J. Altmann, D. Ben-Ishai, W. Beck, *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, 5, 887-894.
b) D. L. Flynn, R. E. Zelle, P. A. Grieco, *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 2424-2426.
c) Y. Ohfuné, M. Tomita, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 3531-3513.
- [105] H. Li, T. Sakamoto, M. Kato, Y. Kikugawa, *Synth. Commun.* **1995**, 25, 4045-4052.
- [106] R. Brückner, *Reaktionsmechanismen*, Spektrum-Verlag, Heidelberg, **2003**, 307.
- [107] a) L. Grehn, U. Ragnarsson, *Angew. Chem.* **1985**, 97, 519.
b) L. Grehn, K. Gunnarsson, U. Ragnarsson, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1985**, 1317.
- [108] L. Grehn, K. Gunnarsson, U. Ragnarsson, *Acta Chem. Scand.* **1986**, B 40, 745-750.
- [109] J. Ackermann, M. Matthes, C. Tamm, *Helv. Chim. Acta* **1990**, 73, 122-132.
- [110] a) A. Schoenfelder, A. Mann, *Synth. Commun.* **1990**, 20, 2585-2588.
b) S. Mantecon, J. J. Vaquero, J. Alvarez-Builla, M. Luz de la Puente, J. F. Espinosa, J. Ezquerro, *Org. Lett.* **2003**, 5, 3791-3794.
c) Literatur [29] und [104b].
- [111] a) A. R. Chamberlain, H. D. Nguyen, J. Y. L. Chung, *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 1682-1688.
b) K.-H. Altmann, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 7721-7724.
c) S. A. Miller, A. R. Chamberlain, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 8100-8112.
d) D. F. Oliveira, P. C. M. L. Miranda, C. R. D. Correia, *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 6646-6652.
- [112] a) J. Altmann, D. Ben-Ishai, *Tetrahedron: Asymmetrie* **1993**, 4, 91-100.
b) J. L. Roberts, C. Chan, *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 7679-7682.
- [113] M. McKiernan, J. Huck, J.-A. Fehrentz, M.-L. Roumestant, P. Viallefont, J. Martinez, *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 6541-6544.
- [114] E. Winterfeld, *Synthesis* **1975**, 617-630.
- [115] a) C. Ruchardt, S. Eichler, P. Panse, *Angew. Chem.* **1963**, 75, 858.
b) A. K. Bose, M. S. Manhas, R. M. Ramer, *J. Chem. Soc. C* **1969**, 2728-2730.
c) A. G. Barrett, D. Hamprecht, M. Ohkubo, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 9276-9278.
- [116] a) A. Michaelis, R. Kaehne, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1898**, 31, 1048-1055.
b) B. A. Arbusov, *Pure Appl. Chem.* **1964**, 9, 307-335.

- [117] J. Boutagy, R. Thomas, *Chem. Rev.* **1974**, *74*, 87-99.
- [118] E. Landauer, H. Rydon, *J. Chem. Soc.* **1953**, 2224-2234.
- [119] M. Mikolajczyk, M. Mikina, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 6760-6765.
- [120] V. Aucagne, D. Gueyrard, A. Tatibouet, A. Quinsac, P. Rollin, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 2647.
- [121] a) Literatur [44d], [69], [117]
b) W. J. Stec, *Acc. Chem. Res.* **1983**, *16*, 411-417.
- [122] W. C. Still, C. Gennari, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 4405-4408.
- [123] a) K. Ando, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 4105-4108.
b) K. Ando, *Yuki Gosei Kagaku Kyokaiishi* **2000**, *58*, 869-876.
- [124] M. A. Blanchette, W. Choy, J. T. Davies, A. P. Essensfeld, S. Masamune, W. R. Roush, T. Sakai, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 2183-2186.
- [125] a) M. Schlosser, K. Christmann, *Synthesis* **1969**, 38-39.
b) M. Schlosser, *Top. Stereochem.* **1970**, *5*, 1.
c) I. Gosney, A. G. Rowley in *Organophosphorous Reagents in Organic Synthesis* (Ed.: J. C. G. Cadogan), Academic Press, New York, **1979**, Chap. 2.
- [126] Ch. Elschenbroich, A. Salzer, *Organometallchemie*, Teubner-Verlag, Stuttgart, **1993**, 32-41.
- [127] J. Seyden-Penne, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1988**, *2*, 238-242.
- [128] a) Literatur [12], [70] und [52b,d].
b) A. G. Schultz, W. G. McMahon, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 1676-1678.
c) C. K. Sha, J. M. Liu, J. J. Young, Y. J. Li, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 1120-1123.
d) B. Bernet, A. R. C. Buluso Murty, A. Vasella, *Helv. Chim. Acta* **1990**, *73*, 940-948.
- [129] A. G. Schultz, *Adv. Cycloadd.* **1988**, *1*, 53-85.
- [130] a) K. Harjou, M. Vahermo, I. Mutikainen, J. Yli-Kauhaluoma, *J. Comb. Chem.* **2003**, *5*, 826-833.
b) W. Peng, S. Zhu, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 4395-4404.
c) P. Zanirato, *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1* **2002**, 1420-1425.
- [131] a) J. F. McGarrity in *The Chemistry of Diazonium and Diazo Groups* (Hrsg. S. Patai), Wiley-Interscience, Chichester, **1978**, 203.
b) F. Texier, R. Carrie, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1971**, *10*, 3642
- [132] T. A. Chappie, R. M. Weekly, M. C. McMills, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 6523-6526.
- [133] a) G. M. Coppola, R. Damon, A. D. Kahle, M. J. Shapiro, *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 1221-1222.

- b) J. Feeney, P. Partington, G. C. K. Roberts, *J. Magnet. Reson.* **1979**, *12*, 235.
- [134] M. Hesse, H. Meier, B. Zeeh, *Spektroskopische Methoden in der organischen Chemie*, Thieme-Verlag, Stuttgart, **1995**, 109.
- [135] S. Hauptmann, G. Mann, *Stereochemie*, Spektrum-Verlag, Heidelberg, **1996**, 125.
- [136] F. A. Carey, R. J. Sundberg, *Organische Chemie*, VCH, Weinheim, **1995**, 120.
- [137] Kinetische Effekte sind bei dieser einfachen Betrachtung vernachlässigt
- [138] W. Lwoski in *1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry* (Hrsg. A. Padwa), Wiley-Interscience, New York, **1984**, Vol. 1, 559.
- [139] G. O. Dudek, E. P. Dudek, *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 2407.
- [140] a) E. Vedejs, M. J. Peterson, *Top. Stereochem.* **1994**, *21*, 1-167.
b) R. Brückner, *Reaktionsmechanismen*, Spektrum-Verlag, Heidelberg, **2003**, 471.
- [141] a) T. Hudlicki, J. O. Frazier, L. D. Kwart, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 3523-3526.
b) W. H. Pearson, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 3527-3530.
c) R. J. Sundberg, B. C. Pearce, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 725-730.
d) J.-J. Young, C.-K. Sha, *Heterocycles* **1984**, *22*, 2571-2573.
- [142] a) A. G. Schultz, R. Ravichandran, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 5009-5011.
b) A. G. Schultz, J. P. Dittami, S. O. Myong, C.-K. Sha, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 3273-3279.
c) A. G. Schultz, C.-K. Sha, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 2040-2041.
- [143] a) I. Kiselev, *Russ. Chem. Rev.* **1989**, *58*, 230-249.
b) P. A. Grieco, I. M. Nunez, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 4595.
- [144] F. A. Carey, R. J. Sundberg, *Organische Chemie*, VCH, Weinheim, **1995**, 1044.
- [145] a) G. R. Cook, L. G. Beholz, J. R. Stille, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 3575-3584.
b) N. Toyooka, Y. Yoshida, T. Mömose, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 3715-3718.
- [146] D. J. Hart, V. Leroy, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 5757-5770.
- [147] a) B. R. D. Costa, W. D. Bowen, S. B. Hellewell, C. George, R. B. Rothman, A.A. Reid, J. M. Walker, A. E. Jacobsen, K. C. Rice, *J. Med. Chem.* **1989**, *32*, 1996.
b) B. R. D. Costa, L. Radesca, *Heterocycles* **1990**, *31*, 1837.
c) A. H. Hoveyda, D. A. Evans, G. C. Fu, *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 1307.
- [148] a) P. Coutrot, P. Savignac, *Synthesis* **1978**, 36-38
b) J.-M. Varlett, N. Collignon, P. Savignac, *Can. J. Chem.* **1979**, *57*, 3216-3220.
- [149] a) A. Friese, K. Hell-Momeni, I. Zürndorf, T. Winckler, T. Dingermann, G. Dannhardt, *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 1535-1542.
b) M. Halmann, D. Vofsi, S. Yanai, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. II* **1976**, 1210-1213.

- c) E. E. Aboujaoude, N. Collignon, *J. Organomet. Chem.* **1984**, 264, 9-17.
- d) J-M. Varlett, G. Fabre, F. Sauveur, N. Collignon, P. Savignac, *Tetrahedron* **1981**, 37, 1377-1381.
- e) E. E. Aboujaoude, N. Collignon, *Synth. Commun.* **1983**, 634-636.
- f) V. M. Ismailov, A. Aydin, F. Guseynov, *Tetrahedron* **1999**, 55, 8423-8432.
- g) W. Nagata, Y. Hayase, *J. Soc. Chem. (C)*, **1969**, 460-466.
- h) P. T. Meinke, S. P. O'Connor, H. Mrozik, M. H. Fisher, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 1203-1206.
- i) I. Uemura, H. Miyagawa, T. Ueno, *Tetrahedron* **2002**, 58, 2351-2358.
- [150] a) J. L. Wook, D. Y. Oh, *Synth. Commun.* **1989**, 19, 2209-2212.
- b) W. B. Jang, H. J. Jeon, D. Y. Oh, *Synth. Commun.* **1998**, 28, 1253-1256.
- c) M. Mikolajczyk, S. Grzejszczak, W. Midura, A. Zatorski, *Synthesis* **1975**, 278-280.
- d) P.O. Ellingsen, K. Undheim, *Acta Chem. Scand. B* **1979**, 33, 528-530.
- e) A. H. Davidson, L. R. Hughes, S. S. Qureshi, B. Wright, *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 693-696.
- f) D. J. Kim, K. H. Suh, *Synth. Commun.* **1998**, 28, 83-91.
- g) G. H. Posner, D. J. Brunelle, *J. Org. Chem.* **1972**, 37, 3547-3549.
- h) I. Shahak, J. Almog, *Synth. Commun.* **1969**, 170-173.
- i) I. Shahak, J. Almog, *Synth. Commun.* **1969**, 145-146.
- j) Y. Shen, G.-F. Jiang, *Synthesis* **2000**, 99-102.
- [151] a) T. A. Blumenkopf, *Synth. Commun.* **1986**, 16, 139-147.
- b) W. Flitsch, W. Lubisch, *Chem. Ber.* **1984**, 117, 1424-1435.
- c) J. Nasser, E. About-Jaudet, N. Collignon, *Phosphorous, Sulfur and Silicon* **1990**, 54, 171-179.
- [152] a) F. Clerici, F. Galletti, D. Pocar, P. Roversi, *Tetrahedron* **1996**, 52, 7183-7200.
- b) C. Mukai, M. Kobayashi, S. Kubota, Y. Takahashi, S. Kitagaki, *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 2128-2136.
- [153] P. K. Kadaba, B. Stanovnik, M. Tisler, *Advances in Heterocyclic Chemistry* **1984**, 37, 330-347.
- [154] 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.
- [155] a) T. Ohta, T. Kimura, N. Sato, S. Nozoe, *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 2091-2094.
- b) A. Giovannini, D. Savoia, A. Umani-Ronchi, *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 228-234.
- c) J. Ezquerra, C. Pedregal, A. Rubio, J. Valenciano, J. L. G. Navio, J. Alvarez-Builla, J. J. Vaquero, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 6317-6320.

- d) M.-C. Fournie-Zaluski, P. Coric, V. Thery, W. Gonzales, H. Meudal, S. Turcaud, J.-B. Michel, B. P. Roques, *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 2594-2608.
- e) J. B. Brennemann, R. Machauer, S. F. Martin, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 7310-7314.
- [156] a) T. Ohta, T. Kimura, N. Sato, S. Nozoe, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 4303-4304; *ibid.* 4304-4308.
- b) J. Ezquerra, J. de Mendoza, C. Pedregal, C. Ramirez, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 5589-5590.
- [157] J. Ezquerra, A. Rubio, C. Pedregal, G. Sanz, J. H. Rodriguez, J. L. Garcia Ruano, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 4989-4992.
- [158] a) A. J. Mota, N. Langlois, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 1141-1143.
- b) A. J. Mota, A. Chiaroni, N. Langlois, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 4187-4198.
- [159] R. C. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, Wiley-VCH, New York, **1999**, 815-820.
- [160] a) H. Staudinger, J. Meyer, *Helv. Chim. Acta* **1919**, *2*, 635.
- b) Y. B. Golobov, I. M. Zhmurova, L. F. Kasukhin, *Tetrahedron* **1981**, *37*, 437.
- [161] a) H. Wamhoff, G. Richardt, S. Stölben, *Adv. Heterocycl. Chem.* **1995**, *33*, 159-249.
- b) W. Q. Tian, Y. A. Wang, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 4299.
- c) P. M. Fresneda, P. Molina, *Synlett* **2004**, 1197-1218.
- [162] E. Fischer, K. Zach, *Sitz. Ber. Kgl. Preuss. Akad. Wiss.* **1913**, *16*, 311.
- [163] M. Bergmann, S. Ludewig, *Helv. Chim. Acta* **1923**, *6*, 105.
- [164] B. Iselin, T. Reichstein, *Helv. Chim. Acta* **1944**, *27*, 1146-1149.
- [165] B. Renneberg, Y.-M. Li, H. Laatsch, H.-H. Fiebig, *Carbohydr. Res.* **2000**, *329*, 861-872.
- [166] J. D. White, E. G. Nolen, C. H. Miller, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 1152-1155.
- [167] H. Kozo, H. Naotsuka, I. Atsushi, M. Shuho, N. Keiichi, Y. Eiichi, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 2888-2902.
- [168] G. Righi, L. Rossi, *Synth. Commun.* **1996**, *26*, 1321-1327.
- [169] J. Rebek, S. H. Shaber, Y. K. Shue, J. C. Gehret, S. Zimmermann, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 5164.
- [170] B. Capon, S. McManus, *Neighboring Group Participation Vol. 1*, Plenum, New York, **1976**.
- [171] a) S. Wolfe, *Acc. Chem. Res.* **1972**, *5*, 102-111.
- b) L. Phillips, V. J. Wray, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1973**, 90.
- c) K. B. Wiberg, *Acc. Chem. Res.* **1996**, *29*, 229-234.

- d) W.T. Borden, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1998**, 1919-1925.
- e) D. O'Hagan, C. Bilton, J. A. K. Howard, L. Knight, D. Tozer, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. II* **2000**, 605-607.
- [172] Die Konformation **145a** ist sterisch um 4.6 kJ/mol günstiger als **145b**
[$\Delta G = -2.5$ kJ/mol (OAc) bzw. -7.1 kJ/mol (CH₃)]. ΔG -Werte aus:
S. Hauptmann, G. Mann, *Stereochemie*, Spektrum-Verlag, Heidelberg, **1996**, 125.
- [173] Energiedifferenz des *gauche*-Effekts bei Fluor: 2-4 kJ/mol.
L.-S. Sonntag, S. Schweizer, C. Ochsenfeld, H. Wennemers, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 14697-14703.
- [174] Stabilisierungsenergie Hyperkonjugation (subst. Ethan): OH = 4.74/4.22 kcal/mol.
I. V. Alabugin, T. A. Teidan, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 3175-3185.
- [175] A. Kolocouris, *J. Org. Chem.* **2009**, in press.
- [176] pKa PhSO₂CH₃: 29.0 (DMSO); tBuOOCCH₃: 30.3 (DMSO)
<http://www.chem.wisc.edu/areas/reich/pkatable/index.htm>
- [177] a) C. Mannich, *Arch. Pharm.* **1917**, *255*, 261-276.
b) M. Tramontini, L. Angiolini, *Tetrahedron* **1990**, *46*, 1791-1837.
- [178] J. B. F. N. Engberts, J. Strating, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1964**, *83*, 733-736.
- [179] J. B. F. N. Engberts, J. Strating, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1965**, *84*, 140-150.
- [180] C. Plessis, D. Uguen, A. De Cian, J. Fischer, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 5489-5493.
- [181] A. M. Van Leusen, J. Strating, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1965**, *84*, 151-164.
- [182] M. Regitz, G. Maas, *Diazo Compounds: Properties and Synthesis*, Academic Press, London, **1986**.
- [183] a) S. Korneev, Ch. Richter, *Synthesis* **1995**, *10*, 1248-1250.
b) R. A. Abramovitch, V. Alexanian, J. Roy, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1977**, 1928-1930.
c) K. Schank, F. Schroeder, A. Weber, *Annalen* **1973**, 553
- [184] a) A. Padwa, Y. S. Kulkarni, Z. Zhang, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 4144-4153
b) D. F. Taber, W. Tian, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 3207-3210.
- [185] F. Lacrampe, F. Leost, A. Doutheau, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 4773-4776.
- [186] 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.
- [187] a) M. Tiffeneau, P. Weill, B. Tchoubar, *C. R. Acad. Sci.* **1937**, *205*, 144-146.
b) H. N. C. Wong, M.-Y. Hon, C.-W. Tse, Y.-C. Yip, *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 165-198.
- [188] a) J. J. Plattner, R. D. Gless, H. Rapoport, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 8613.

- b) B. Reinhard, H. Faillard, *Liebigs Ann. Chem.* **1994**, 193-203.
- [189] M. Christl, *Organische Chemie I*, Vorlesungsskript, Uni-Würzburg, **1994**, 150 und 152.
- [190] A. Merz, *Angew. Chem.* **1973**, 85, 868.
- [191] a) R. Leuckart, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1885**, 18, 2341-2344.
b) M. L. Moore, *Org. React.* **1949**, 5, 301-330.
- [192] R. F. Borch, A. I. Hassid, *J. Org. Chem.* **1972**, 10, 1673-1674.
- [193] a) N. C. Deno, R. E. Fruit Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90, 3502-3506.
b) T. Fukuyama, L. Li, A. A. Laird, R. K. Frank, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 1587-1589.
c) T. Fukuyama, J. J. Nunes, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 5196-5198.
d) N. S. Nudelman, G. E. Garcia Linares, *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 1629-1635.
- [194] C. L. Stevens, R. D. Elliott, B. L. Winch, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, 85, 1464-1470.
- [195] a) F. G. Bordwell, T.-Y. Lynch, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 7558-7562.
b) H. Tanaka, S. Yoshida, *Macromolecules* **1995**, 28, 8117-8121.
- [196] a) B. Insuasty, R. Abonia, J. Quiroga, A. Salcedo, H. Kolshorn, H. Meier, *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 1973-1976.
b) B. Loubinoux, J. Miazimbakana, P. Gerardin, *Tetrahedron. Lett.* **1989**, 30, 1939-1942.
c) D. J. Aitken, C. Gauzy, E. Pereira, *Tetrahedron. Lett.* **2004**, 45, 2359-2361.
- [197] a) A. Michael, *J. Prakt. Chem.* **1887**, 36, 113-114.
b) R. D. Little, M. R. Masjedizadeh, O. Wallquist, J. I. McLoughlin, *Org. React.* **1995**, 47, 315-552.
- [198] R. A. W. Johnstone, M. E. Rose, *Tetrahedron* **1979**, 35, 2169-2173.
- [199] a) L. E. Overman, M. Kakimoto, M. E. Okazaki, G. P. Meier, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, 105, 6622-6629.
b) Y. Igarashi, M. Ichikawa, Y. Ichikawa, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1996**, 5, 553-558.
c) A. G. Myers, D. R. Siegel, D. J. Buzard, M. G. Charest, *Org. Lett.* **2001**, 3, 2923-2926
d) B. Graetz, S. Rychnovsky, W.-H. Leu, P. Farmer, R. Lin, *Tetrahedron: Asymetry*, **2005**, 16, 3584-3598.
- [200] a) W. Williamson, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1851**, 77, 37-49.
b) H. Feuer, J. Hooz in *The Chemistry of the Ether Linkage* (Hrsg.: S. Patai), Wiley-Interscience, New York, **1967**, 445-498.

- [201] M. E. Jung, S. M. Kaas, *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 641-644.
- [202] a) A. R. Katritzky, J. Wang, P. Leeming, P. J. Steel, *Tetrahedron: Asymetry*, **1996**, 7, 1631-1640.
b) Y. Tanaka, K. Nishimura, K. Tomioka, *Tetrahedron* **2003**, 59, 4549-4556.
- [203] a) J. A. Marshall, S. Xie, *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 7230-7237.
b) R. E. Ireland, J. L. Gleason, L. D. Gegnas, T. K. Highsmith, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 6856-6872.
c) B. M. Trost, H. Yang, G. D. Probst, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 48-49.
d) S. R. Hussaini, M. G. Moloney, *Org. Biomol. Chem.* **2006**, 4, 2600-2615.
- [204] a) H. Meerwein, G. Hinz, P. Hofmann, E. Kroning, E. Pfeil, *J. Prakt. Chem.* **1937**, 147, 257-285.
b) T. J. Curphey, *Org. Synth. Coll.* **1971**, 51, 142-146.
c) G. A. Olah, J. R. DeMember, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, 92, 2562-2564.
- [205] R. W. Hoffmann, *Chem. Rev.* **1989**, 89, 1841-1860.
- [206] a) D. J. Peterson, *J. Org. Chem.* **1968**, 33, 780-784.
b) D. J. Ager, *Synthesis* **1984**, 384-398.
c) D. J. Ager, *Org. React.* **1990**, 38, 1-223.
- [207] a) C. Najera, M. Yus, *Tetrahedron* **1999**, 55, 10547-10658.
b) A. B. Smith, K. J. Hale, J. P. McCauley Jr., *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 5579-5582.
c) G. E. Keck, K. A. Savin, M. A. Weglarz, *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 3194-3204.
d) D. H. R. Barton, J. Cs. Jaszberenyi, C. Tachdjian, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 2703-2706.
e) M. A. Fattah, S. E. Rayes, E. S. A. Soliman, A. Linden, K. Abou-Hadeed, H.-J. Hansen, *Helv. Chim. Acta* **2005**, 88, 1085-1101.
- [208] S. Hanessian, A. Ugolini, P. J. Hodges, P. Beaulieu, D. Dube, C. Andre, *Pure Appl. Chem.* **1987**, 59, 299-316.
- [209] a) Radikalbildung durch Single Electron Transfer (SET)^[195], wobei das Anion selbst als Reduktionsmittel auftreten könnte:
E. Juaristi, A. Martinez-Richa, A. Garcia-Rivera, J. S. Cruz-Sanchez, *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 2603-2606.
b) Ortho-Metallierung des Aromaten statt α -Metallierung:
V. Snieckus, *Chem. Rev.* **1990**, 90, 879-933.
- [210] a) HMPA: H. Normant, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1967**, 6, 1046-1067.
b) DMPU: T. Mukhopadhyay, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta* **1982**, 65, 385-391.

- [211] J. Catterall et al., *J. Chem. Soc. A* **1968**, 437.
- [212] H. Dietrich et al., *Ann. Chem.* **1966**, 38, 1479.
- [213] M. Petrini, *Chem. Rev.* **2005**, 105, 3949-3977.
- [214] V. Ley et al., *Tetrahedron* **1989**, 45, 7161-7194.